

~~Mutterschutzrichtlinien~~ –

wirkungsvoller Schutz des Ungeborenen

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie,

Universitätsklinikum Freiburg



Akkreditiert nach
DIN EN ISO/IEC 15198
DAC-P-0212-03-00

Ja aber -

- entsprechen die empfohlenen Maßnahmen für den Infektionsschutz den aktuellen Gegebenheiten und Kenntnissen?

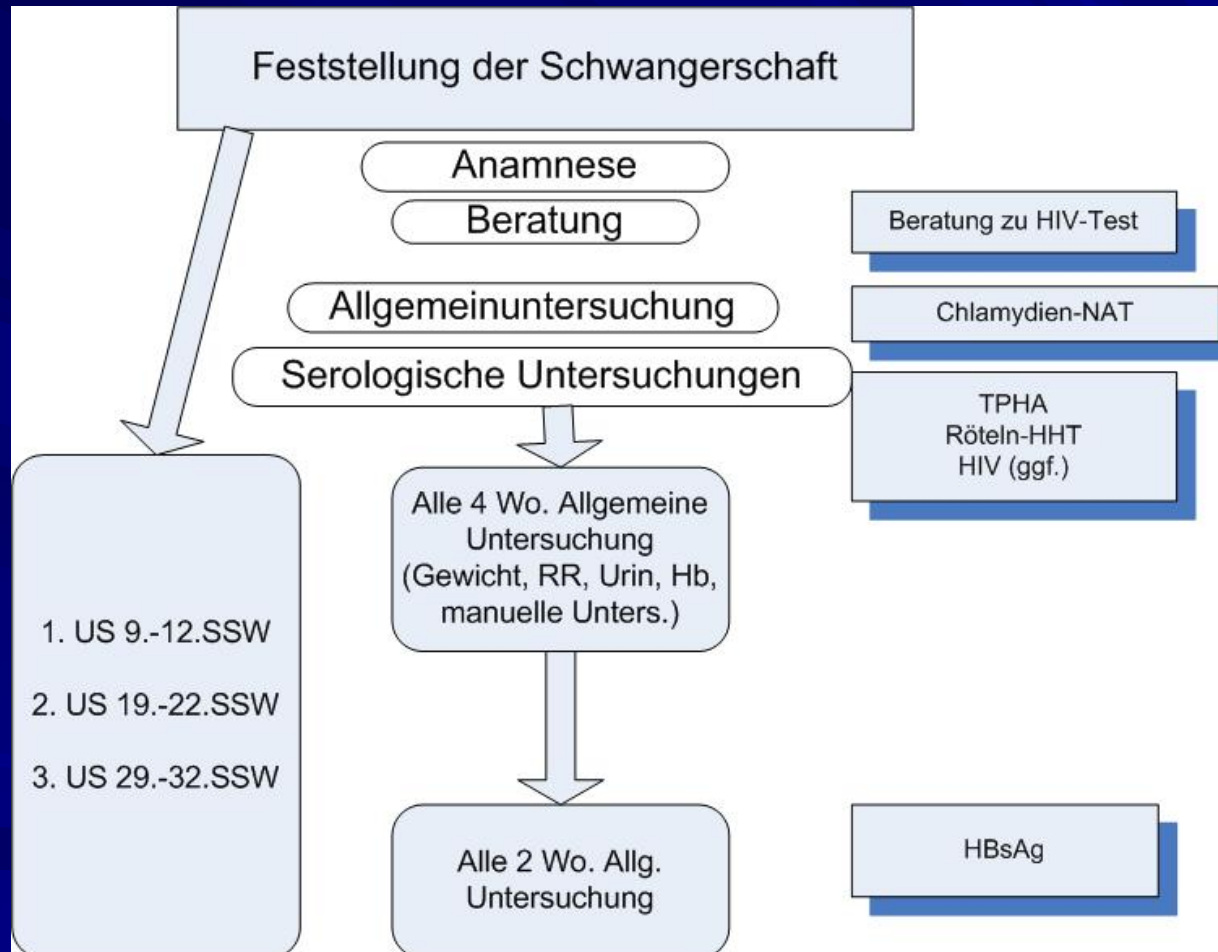


Richtlinien
des Bundesausschusses der Ärzte und
Krankenkassen
über die ärztliche Betreuung während der
Schwangerschaft und nach der Entbindung
(„Mutterschafts-Richtlinien“)

in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im
Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986)

zuletzt geändert am 22. Januar 2009, veröffentlicht im
Bundesanzeiger Nr. 40 S. 946 vom 13. März 2009, in Kraft
getreten am 23. Januar 2009

Auszüge aus den Mutterschaftsrichtlinien



Abschnitt A:

Untersuchungen und Beratung während der Schwangerschaft

1. Die Beratung soll sich auch auf die Risiken einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung erstrecken. Jeder Schwangeren **soll ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden**, da die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann....

A 2. Erste Untersuchung

- b) Die Allgemeinuntersuchung, die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf **genitale Chlamydia trachomatis-Infektion**. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe **mittels eines Nukleinsäureamplifizierenden Tests (NAT)** durchgeführt....

Abschnitt B: Risikoschwangerschaft

Abschnitt C: Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe
 - a) der **TPHA** (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) als Lues-Suchreaktion (LSR)
 - b) der **Röteln-Hämagglutinationshemmungstest** (Röteln-HAH)
 - c) gegebenenfalls ein HIV-Test

Aus dem Blut der Schwangeren ist ein immunochemischer Antikörpertest vorzunehmen, für welchen die benötigten Reagenzien staatlich zugelassen^{*)} sind. Ist diese Untersuchung positiv, so muß das Ergebnis mittels Immuno-Blot aus derselben Blutprobe gesichert werden. Alle notwendigen weiterführenden Untersuchungen sind Bestandteil der kurativen Versorgung.

3. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg zu untersuchen. Dabei ist eine immunochemische Untersuchungsmethode zu verwenden, die mindestens 5 ng/ml HBsAg nachzuweisen in der Lage ist. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.
- **Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.**

Abschnitt E: Voraussetzungen für die Durchführung serologischer Untersuchungen

- Die serologischen Untersuchungen nach den Abschnitten C. und D. sollen nur von solchen Ärzten durchgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen. Dieselben Voraussetzungen gelten für Untersuchungen in Instituten.

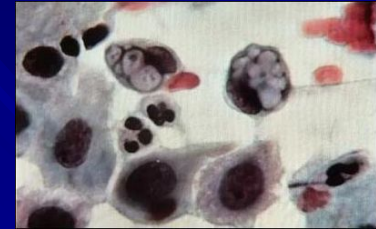


Was machen andere Länder?

- Frankreich: HIV, Rubella, Lues, Toxoplasmose, HBV, HCV
- Italien: HIV, Rubella IgG +IgM, Lues (TPHA + VDRL), Toxoplasmose (EIA IgG+IgM), HCV
- England: HIV, Rubella, Lues, HBV
- Schweiz: HIV, Rubella (wenn nicht zweimal Impfung nachgewiesen), Lues, Toxoplasmose, HBV
- Österreich: HIV nicht in der Verordnung vorgesehen, Rubella, Lues, Toxoplasmose, HBV
- Deutschland: Chlamydien, HIV, Rubella, Lues, HBV

Häufigkeiten

Chlamydia trachomatis



- 1-2% Neuerkrankungs-Inzidenz pro Jahr
- Geschätzt 3-4% Trägerinnen
- Risiko der perinatalen Übertragung, Frühgeburtlichkeit
- Übertragung auch bei persistierender Infektion möglich
- Neonatale Konjunktivitis und Pneumonie, erhöhte Sterblichkeit
- Studie in Japan 2003: 10% der neonatalen Pneumonien waren positiv für C. trachomatis
- Screening wird von vielen Ländern gefordert, bisher wohl nur von Deutschland durchgeführt

Anzahl STD aus Sentinel-Erhebung/RKI

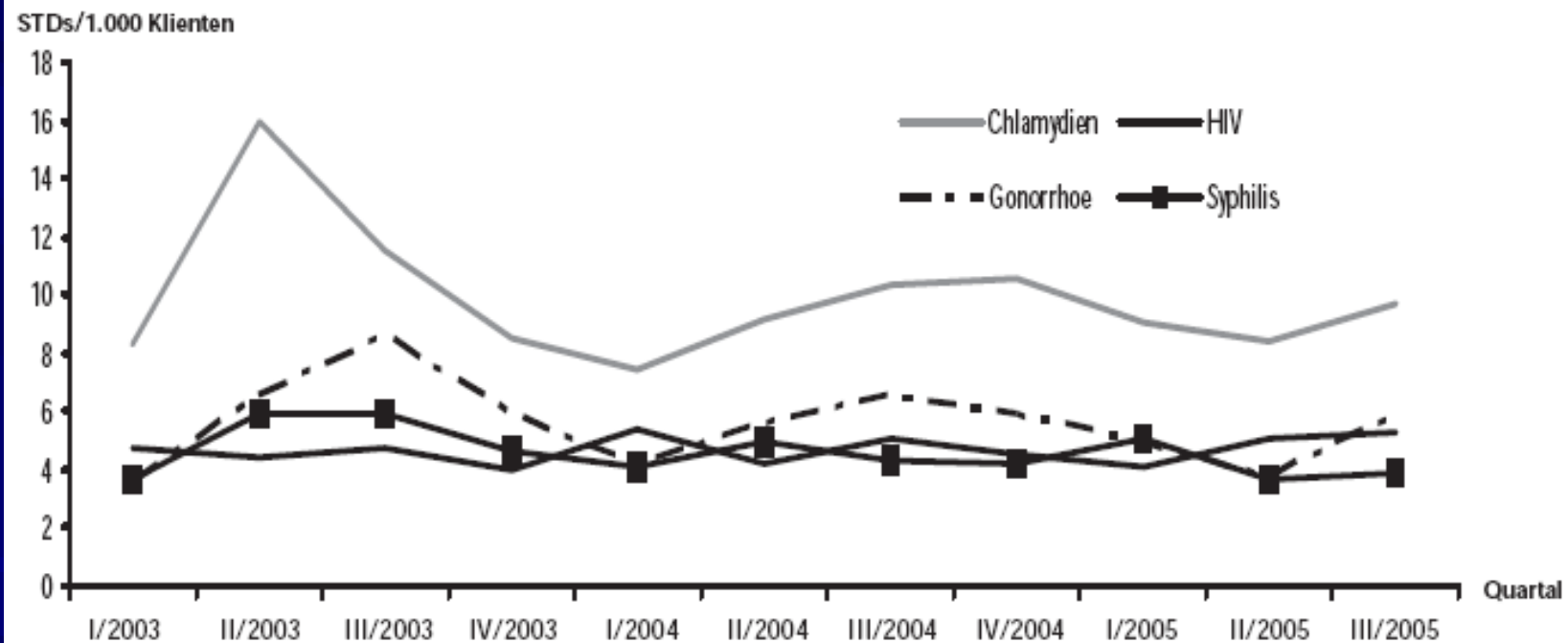


Abb. 2: Anzahl der positiven HIV-, Chlamydien-, Gonorrhoe und Syphilis-Befunde pro 1.000 Klienten, 1. Quartal 2003–2. Quartal 2005

Häufigkeiten HIV



- 2007: 444 Neudiagnosen bei Frauen, 2008: 352 . Risiko: Drogenabusus, Hochprävalenzländer
- 2007 25 Mutter-Kind-Übertragungen: bei 13 von 16 Müttern aus Deutschland war HIV-Test nicht angeboten worden, 2008 26 Mutter-Kind-Übertragungen
- Seit 2007 verpflichtet GBA betreuende Ärzte HIV-Test im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge anzubieten

Mutterschafts-Richtlinien

„Anlage 4 (zu Abschnitt A. Nr. 1 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ich bin schwanger.

Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten?

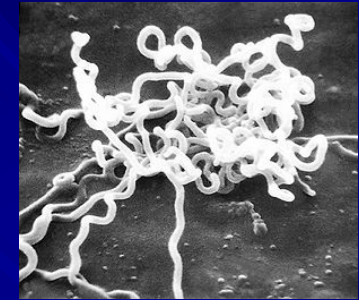
Liebe Leserin, dieses Merkblatt erläutert, warum es für alle Schwangeren in Deutschland das Angebot für einen HIV-Test gibt. Wir hoffen, dass es Sie bei Ihrem Beratungsgespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin unterstützt. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich auch an Beratungsstellen, zum Beispiel bei Ihrem Gesundheitsamt, wenden.

....

Häufigkeiten

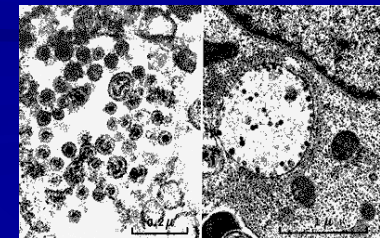
■ Lues

- RKI: 2007 bei Frauen 267 gemeldete Fälle, 2008 236 Fälle
- Lues connata < 300 Fälle 1980 – 2002
- RKI: 3 Fälle 2007, 2 Fälle 2008

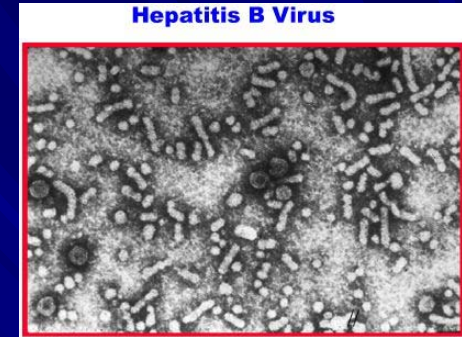


■ Rubella

- 0,2-0,8 Roteninfektionen/100 000 im Jahr 2005/6 (Ostdeutschland)
- Deutschland: 8 Fälle CRS seit 2001, 2005+2007 kein Fall, 1 Fall 2008 (? SurvStat)
- Fälle betreffen überwiegend Immigrantinnen



Häufigkeiten HBV



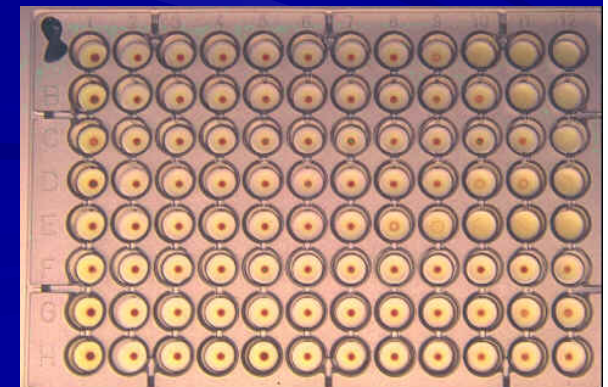
- 2007 gemeldet 811 „neue“ Infektionen bei Frauen, 566 im gebärfähigen Alter (Chronifizierung 5-10%)
 - 10 Infektionen bei Babies (80-90% chron.)
- 2008 259 Infektionen bei Frauen, 169 im gebärfähigen Alter, 1 Baby
- Je nach Bevölkerungsgruppe zwischen 0,1 und 5% Virusträger

Schutz durch Test?

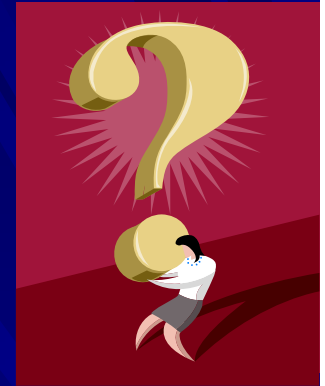
Erreger	Behandelbar in der Schwangerschaft	Prophylaxe möglich bei bekannter Serologie
Rubella	Nein	Nein
Lues	Ja	Ja (Therapie)
Chlamydia tr.	Ja	Ja (Therapie)
Hepatitis B	(Ja)	Ja (Anti-HBs)
HIV	Ja	Ja (AZT, KS)

Rubella-Diagnostik in Deutschland

- Mutterschaftsrichtlinien schreiben vor:
 - Testsystem: HHT
 - Ergebnis: Ab 1:32 positiv, darunter muss Spezifität „mit anderer geeigneter Methode“ überprüft werden.
 - Üblich: ELISA oder anderer Immunoassay



Rubella-Diagnostik in Deutschland



■ Fragen/Probleme:

- Ist der HHT wirklich noch die geeignete Methode?
- Ist bei Einsatz der IgG-Tests ein einheitlicher Grenzwert sinnvoll?
- Muss in Deutschland wirklich noch jede Schwangere auf Rubella-Antikörper untersucht werden??

Röteln-Diagnostik

- HHT in allen Ländern, außer D und A, seit über 10 Jahren verlassen: zu insensitiv, zu schwer standardisierbar
- Ringversuche bestätigen das Problem
- Seit 2005 hat sich die Diagnostik-Kommission der Gesellschaft für Virologie (GfV) bemüht, eine Lösung für das Problem zu finden

Röteln-Diagnostik

- Alternativ: IgG-Immunoassays
- Vorteile: Automatisierbar, schnell, „standardisierte“ Quantifizierung, bessere Sensitivität
- Nachteile: Unterschiedliche Bewertungen, Frage des Grenzwertes für Immunität kontrovers diskutiert (Bestätigungsteste??)

Röteln-Testvergleich

- Vergleich von 14 in Deutschland verfügbaren Rötelntests
- Messung von 150 Seren, die vorher im HHT gemessen wurden:

TITER	Anzahl
0	33
8	32
16	56
32	19
64	10

- Unterschiede in der Bewertung
- Starke Schwankungen bei der Quantifizierung

Testsysteme/Bewertung

1. Vollautomaten + Vidas

Testsystem	Negativ	Grenzwert	Positiv
Abbott Axsym, Abbott Architect	<5	5 bis <10	≥10
DiaSorin Liaison	<5	5 bis 10	>10
Ortho ECI	<10	10 bis <15	≥15
Roche Elecsys	<10		≥10
Siemens Centaur	<5	5 bis <10	≥10
Vidas	<10	10 bis <15	≥15

Testsysteme/Bewertung

2. Enzymteste

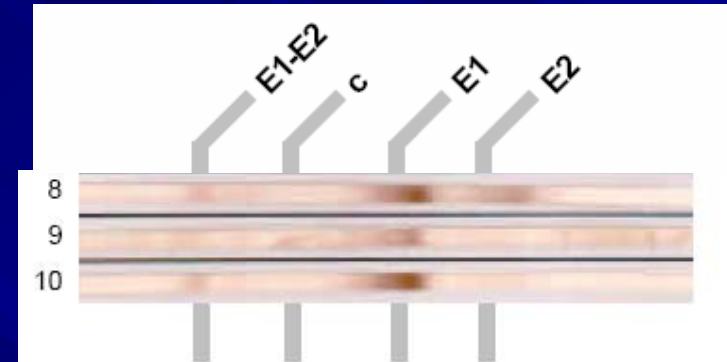
Testsystem	Negativ	Grenzwert	Positiv
Behring	<4	4-7	>7 (Immunität ab 15)
DiaSorin	<10	10 bis 15	>15
Euroimmun	<8	≥8 bis <11	≥11
Medac	<12	12 bis 18	>18
Merck	<13,5	13,5 bis 16,5	>16,5
Vircell	<9 AU	9-11 AU	>11 AU

ROC Analysen

Testsystem	ROC Cutoff
Abbott Axsym	15,7
Abbott Architect	8,0
Bayer Centaur	8,7
Behring EIA	10,0
Biomérieux Vidas	12,0
DiaSorin EIA	8,0
DiaSorin LIAISON	11,3
Euroimmun	9,17
Medac EIA	8,1
Merck EIA	8,3
Ortho ECI	9,2
Serion EIA	9,0
(Vircell EIA)	(4,4 AU)

Ergebnisse im RecomBlot

Cutoff 10 IU

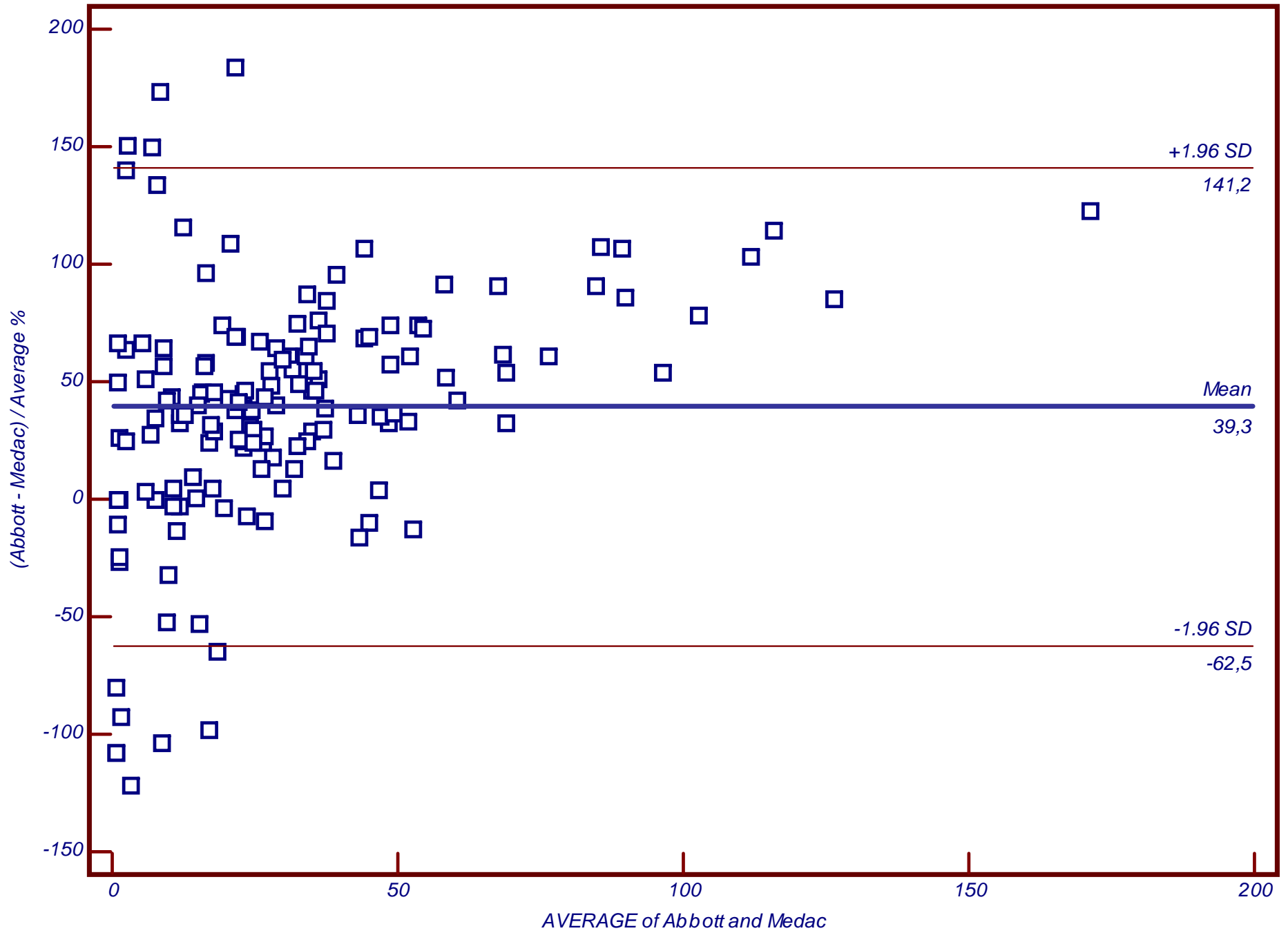


- 1 Serum keine Bande
 - 17-48 IU/ml in allen Testen gemessen
 - Weibl. Pat., osteurop. Herkunft, geb. 1964, Keine Impfdokumentation
- Alle anderen > 10 IU gemessenen Seren mit eindeutig positiven Banden, 9 nur E1/Dimer Bande

Übereinstimmung der Quantifizierung

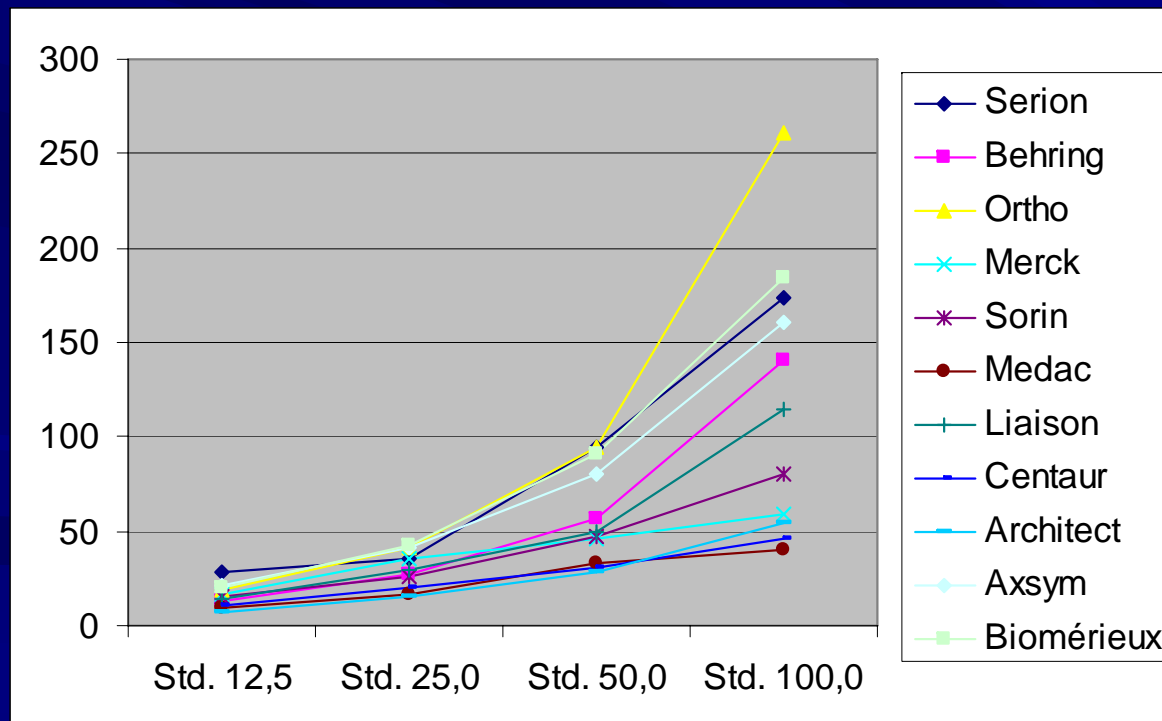
- Mittlerer VK (STAbw./MW bei allen Seren, die in mind. einem Test >10 gemessen wurden): 57% (21,3 – 312)
- Nach Entfernung der 3 Axsym Ausreißer: 51,8% (21,3-150,6)
 - Mit Roche Elecsys (85 Seren gemessen): 63,7% (28-156,8)
- Zunahme des VK-Wertes bei jedem zusätzlichen gemessenen Test!





Rubella Standard

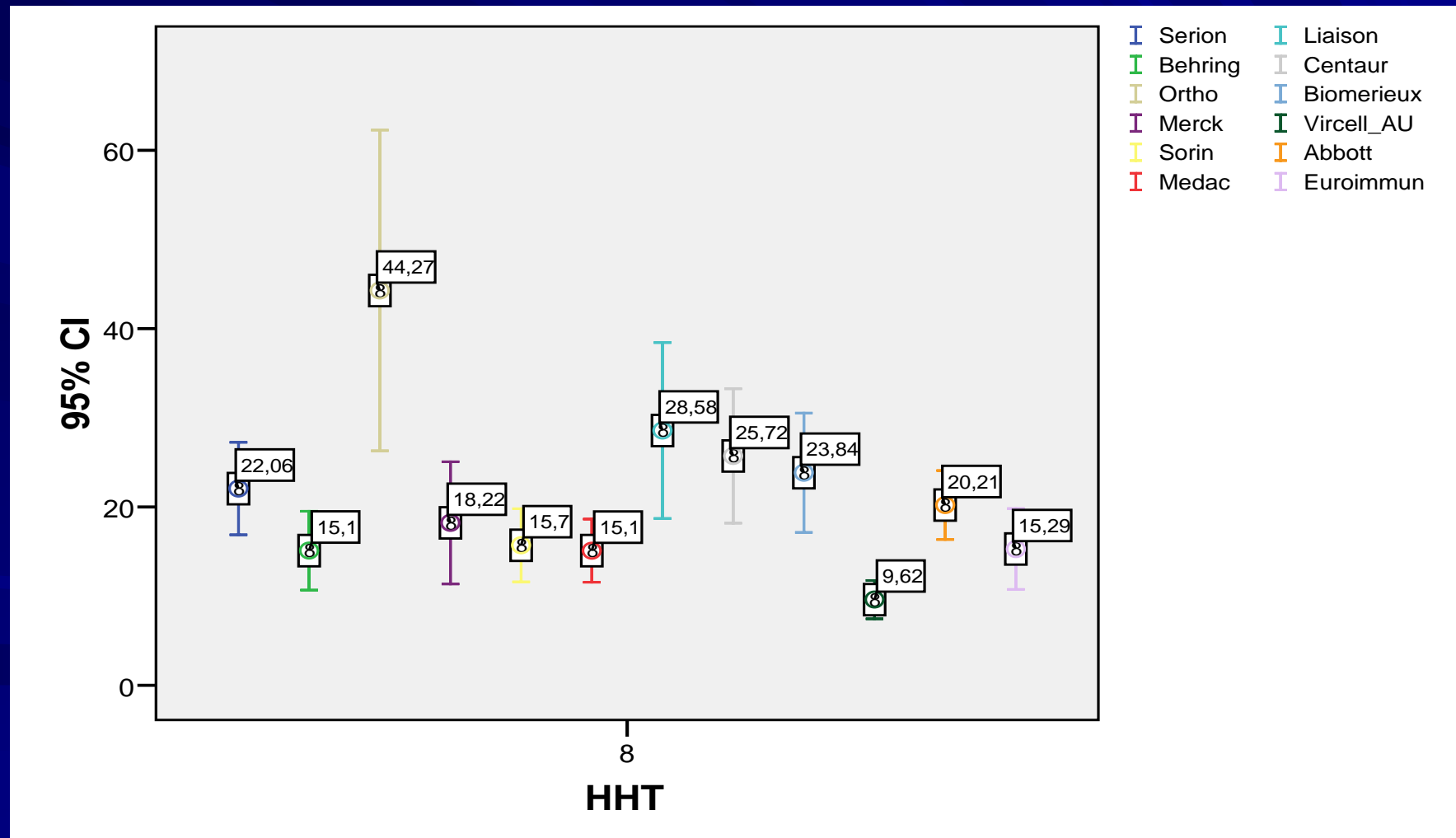
- Immunglobulin-Präparat (WHO-Standard RUBI I-94)
- Ursprünglich hergestellt, um Quantifizierung von Ig-Präparaten zu ermöglichen



Messung einer Standardreihe (Verdünnung in negativem Serum)

Korrelation mit HHT-Werten

Standard RUBI 1-94: HHT 1:8 entspricht **im Mittel** einem Wert von 15 IU/ml



Wie sieht die Firmenbewertung aus?

Bewertung	Blot neg.	Blot pos.
≥ 8 Tests negativ	10	3
≥ 8 Tests grenzw.	0	0
≥ 8 Tests positiv	1*	20
Verschieden	1	19

*alle positiv

Zahlen der gemeldeten Fälle von akuten bzw. kongenitalen Rötelninfektionen

Land	Akute Röteln (2007)	Akute Röteln (2001-2007)	Kongenitale Röteln (2007)	Kongenitale Röteln(2001-2007)
Deutschland	k.A	k.A	0	7
Norwegen	0	7	0	0
Großbritannien	31	262	1	7
Schweden	2	8	0	0
Dänemark	1	1	0	0
Finnland	0	5	0	0
Niederlande	1	426	0	4
Slowenien	2	22	0	0
Ungarn	0	244	0	1
Rumänien	2.958	196.298	1	28
Russische Föderation	30.846	1.496.873	8	31

Quelle: WHO –Immunization, assessment and monitoring/Data and surveillance standards on rubella

Gemeldete Fälle kongenitaler Röteln in Deutschland seit 2001 (Zusammenstellung: Prof. Susanne Modrow)

Jahr	Bundesland	Herkunftsland/ Infektionsort	Impfstatus	Embryopathie
2008*	(1?)	?	?	?
2007	----	----	----	----
2006	Thüringen	Deutschland/Deutschland	unklar	Ja
2005	----	----	----	----
2004	Baden-Württemberg	nicht bekannt/Deutschland	nicht geimpft	Ja
	Bayern	Thailand/Thailand	nicht geimpft	Nein
	Bayern	Sri Lanka/Sri Lanka	unklar	Ja
2003	Hessen	Pakistan/Pakistan	nicht geimpft	Ja
2002	Baden-Württemberg	nicht bekannt/?	nicht geimpft	Ja
2001	Hamburg	Afrika/Afrika	unklar	Ja

*Stand: September 2008.

Quellen: Infektionsepidemiologische Jahrbücher meldepflichtiger Krankheiten für die jeweiligen Jahre des RKI, Berlin

Verhindert das Rötelscreening in der Schwangerschaft das Auftreten von CRS?

- 2 Fallberichte aus England: Immigrantinnen, keine Angaben zu Erkrankung vor Einreise
- Fallbericht Freiburg vor 20 Jahren: Keine Anamnese beim Gynäkologen trotz Exanthem in Frühschwangerschaft
- HHT unterscheidet nicht zwischen IgM und IgG

Röteln-Impfraten in Deutschland 2006

	Kinder mit Impfausweis (%)	1. Impfung (%)	2. Impfung (%)
Deutschland gesamt	91,4	93,8	82,4
Alte Länder	91,1	93,4	79,3
Neue Länder	93,5	97,1	88,2

Empfehlungen zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien

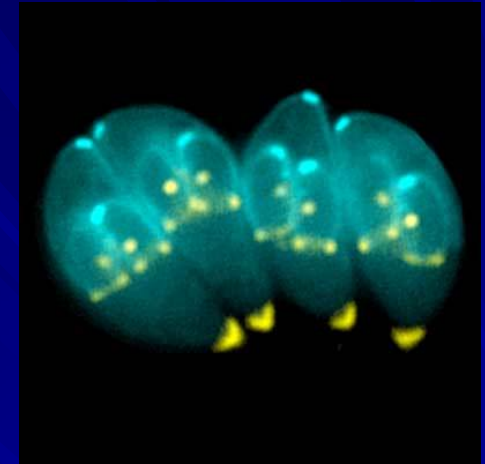
Oktober 2008 Sitzung der Kommission Virusinfektionen und Schwangerschaft der DVV in Berlin: Beschluss zum

- Antrag auf Änderung der Mutterschaftsrichtlinien:
 - Keine Empfehlung des Testsystems
 - Bei IgG Tests kein Standard-Grenzwert sondern firmeneigener Cut-off
 - Kein Screening bei Schwangeren, die 2x geimpft sind und einen Impfausweis vorlegen können
 - Voraussetzung: Einführung der Meldepflicht für alle Röteln-Fälle

Zusätzlicher Parameter bei Wegfallen der Rötelntestung?

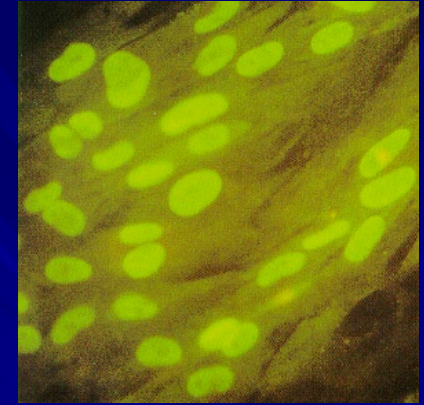
Erreger	Behandelbar in der Schwangerschaft	Prophylaxe möglich bei bekannter Serologie
Toxoplasma	Ja	Ja (Therapie)
CMV	Evtl. Hlg	Hygiene (?)
HCV	Nein	Nein

Toxoplasmose



- Seit 2002 Meldepflicht konnataler Toxoplasmose
- 2007: 20 Fälle, 2008: 23 Fälle gemeldet
 - Hohe Dunkelziffer, Mehrzahl der infizierten Kinder asymptomatisch
- Erstes Trimenon 4 bis 15 %, letztes Trimenon 60 % Übertragung bei Primärinfektion in der Schwangerschaft
- Frühzeitige Therapie verhindert Übertragung

CMV



- Häufigste in der Schwangerschaft übertragene Viruserkrankung
- Je nach Land 0,01 – 1,0 % der Kinder bei Geburt infiziert (Daten aus Süddeutschland ca. 0,2-0,5%)
- Hinweise, dass frühzeitige Gabe von Immunglobulinen evtl. Outcome verbessert
- ...nächster Vortrag...

Danke...

