

# Neues aus der Schwangerschaftsvorsorge

Dr. med. Daniela Huzly  
Abt. Virologie,  
Universitätsklinikum Freiburg



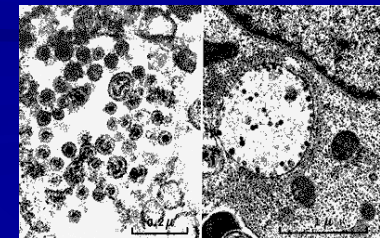
Akkreditiert nach  
DIN EN ISO/IEC 15198  
DAC-P-0212-03-00

## 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

# Rubella

- 0,2-0,8 Rötenerkrankungen/100 000 im Jahr 2005/6 (Ostdeutschland)
- Deutschland: 8 Fälle CRS seit 2001, 2005+2007 kein Fall, 1 Fall 2008, 2 in 2009, 0 in 2010
- Fälle betreffen fast ausschließlich Immigrantinnen



# Rubella

- Röteln-Test in der Schwangerschaft hatte zum Ziel, nicht Immune im Wochenbett zu impfen
- Test verhindert keine Infektion

# **Richtlinie**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**zur Empfängnisregelung  
und zum Schwangerschaftsabbruch<sup>\*</sup>**

[vormals: Sonstige Hilfen-Richtlinien]

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

zuletzt geändert am 17. Februar 2011  
veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 83, Seite 1996  
in Kraft getreten am 01. Juni 2011

Vom 19. Mai 2011

em. §

# Rubella-Diagnostik in Deutschland

- Bei Vorhandensein von Impfdokumentation (2x) kein Test
- Aufhebung der Vorschrift, HHT durchzuführen

# Röteln-Diagnostik

- Testverfahren soll nicht vorgeschrieben werden
- Grenzwerte werden aufgehoben
  - Warum?

# Röteln - HHT

- 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

# Grenzwerte des HHT

- In USA/Kanada etc. 1:8
- In Deutschland 1:32
  - Bei Entwicklung des Tests in den frühen siebziger Jahren Unspezifitäten bei Werten unter 1:32
  - Spätere Testverfahren durch Anpassung verbessert

# Frühere Empfehlungen

- Bei Werten  $<1:32$  muss mit einem zweiten Testverfahren (z.B. ELISA) bestätigt werden, dass spezifische Antikörper vorliegen
- Von spezifischer Immunität ging man im Allgemeinen aus, wenn 15 IU/ml gemessen wurden
- Woher kam der Grenzwert 15 IU/ml ?

# Internationale Einheiten???

- Entwicklung des „Standard-Serums“ ursprünglich für Standardisierung von Immunglobulin-Präparaten
- Der Internationale Standard ist ein Immunglobulin-Präparat
- Bei einer Konzentration mit HHT von 1:8 wurde das Präparat im Mittel mit 15 IU gemessen.

# Andere Grenzwerte?

- Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten:
  - HHT 1:32, ELISA >35 IU/ml : Immunität
  - HHT 1:8, 1:16 ELISA >7-10 IU/ml:  
„Basisimmunität mit unsicherem Schutz vor Erkrankung“

# Wo kommen die Grenzwerte her?

- Nach Einführung des ersten Impfstoffs (HPV77)  
Challenge – Untersuchungen
  - Reinfektionen waren auch nach Wildvirusinfektion möglich
  - Virämie wurde nur nach Impfung beobachtet, vor allem bei niedrigeren Werten, die ca. 35-40 IU entsprechen, aber auch bei höheren Werten
  - Einzelfallberichte von CRS
  - Nach Impfung mit neuem Impfstamm (ab ca. 1985) Reinfektionsraten vergleichbar mit Wildvirusinfektion

# Brauchen wir einen Grenzwert?

- Studien mit neuem Impfstamm zeigen keine Korrelation zwischen Antikörperhöhe und Ereignis der Reinfektion
- „Standard“ führt nicht zu einheitlicher Bewertung, starke Schwankungen zwischen den Testverfahren

# Röteln-Testvergleich

- Vergleich von 14 in Deutschland verfügbaren Rötelntests
- Messung von 150 Seren, die vorher im HHT gemessen wurden:
  - 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 IU	4-7	>7 (Immunität ab 15)
DiaSorin	<10 IU	10 bis 15	>15 IU
Euroimmun	<8 IU	≥8 bis <11	≥11 IU
Medac	<12 IU	12 bis 18	>18 IU
Merck	<13,5 IU	13,5 bis 16,5	>16,5 IU
Vircell	<9 AU	9-11 AU	>11 AU
Serion	<10 IU	10-20 IU	>20 IU

# Übereinstimmung der Quantifizierung

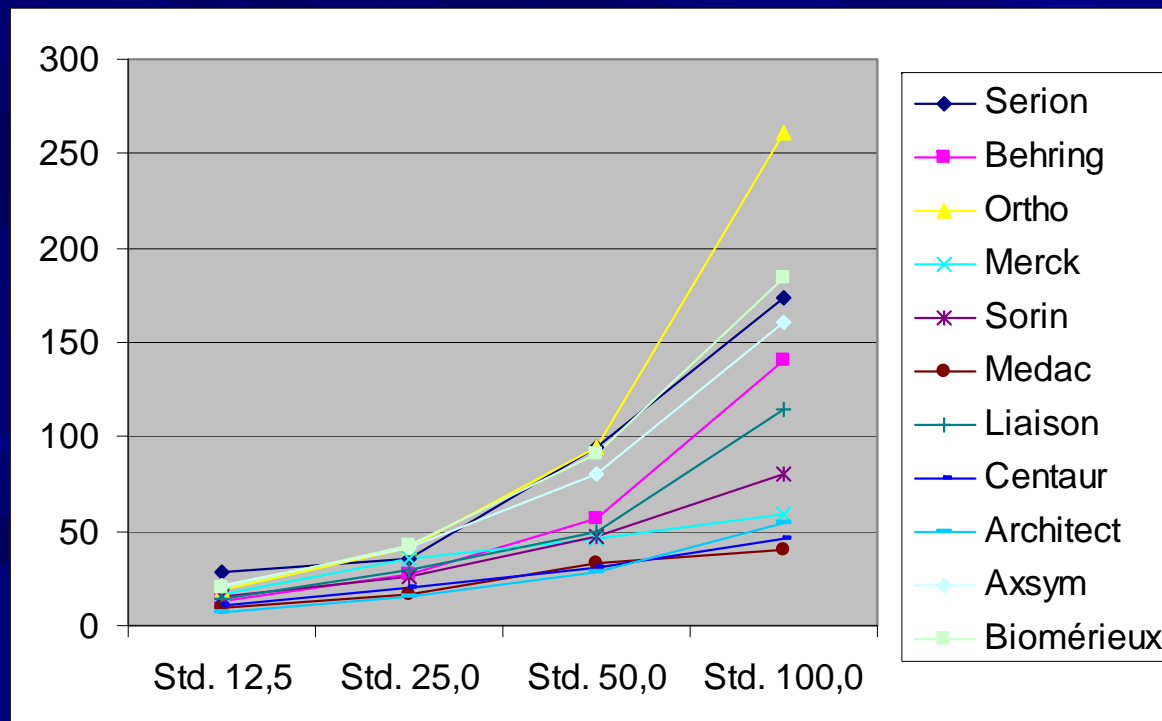
- Mittlerer VK (STAbw./MW bei allen Seren, die in mind. einem Test positiv gemessen wurden): 63% (21,3 – 312)
- Zunahme des VK-Wertes bei jedem zusätzlichen gemessenen Test!
- Positive lassen sich mit Immunoblot bestätigen



Sample No.	Measured Values
78	18.1 – 500
83	22.1 – 191
85	24.7 – 201
90	6.7 - 94.7
95	7.5 – 72.6
99	2.2 – 158
102	23 – 225
147	41 - 500

# Rubella Standard

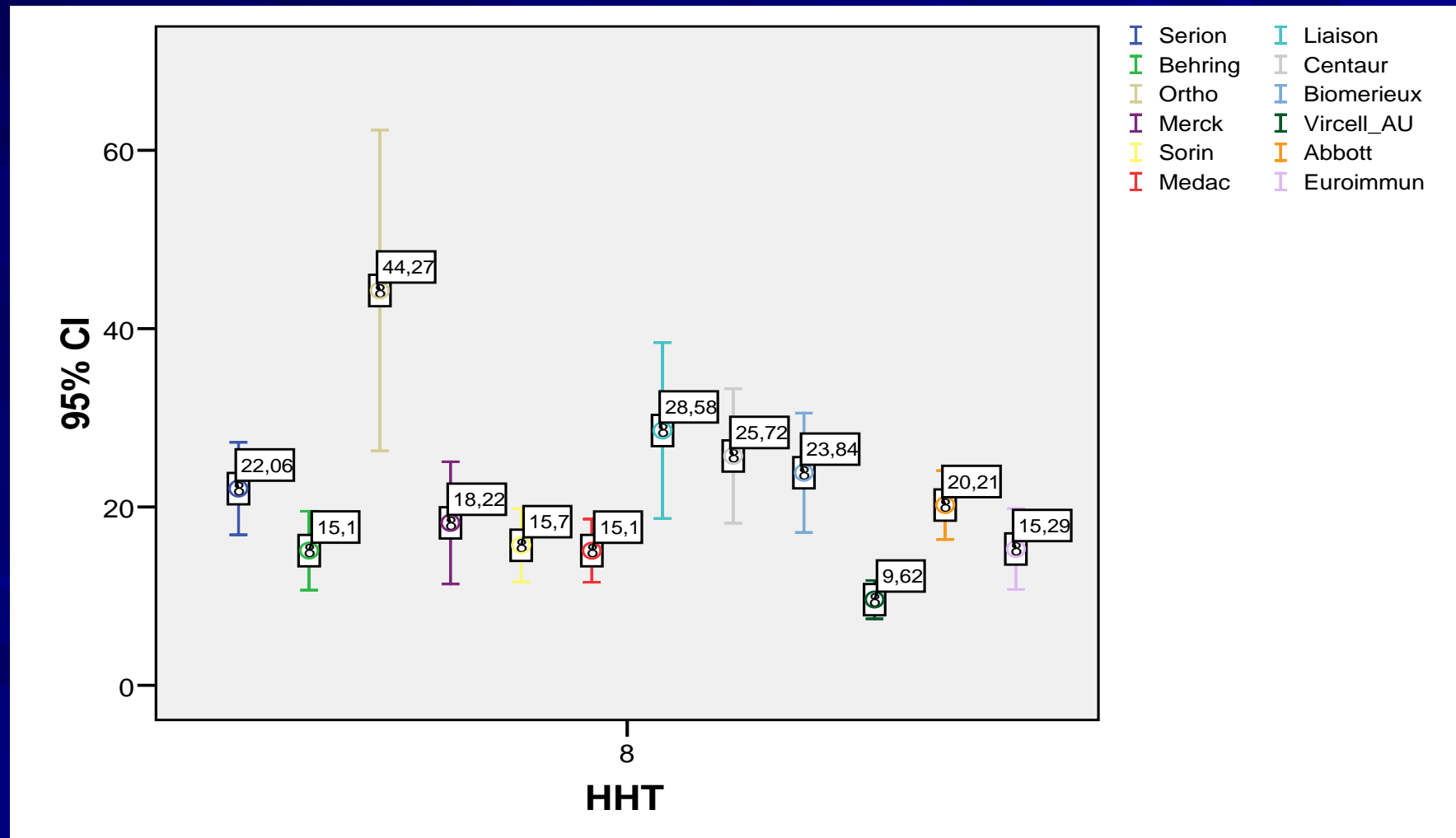
- Immunglobulin-Präparat (WHO-Standard RUBI I-94)
- Ursprünglich hergestellt, um Quantifizierung von Ig-Präparaten zu ermöglichen



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.
$\geq 8$ Tests negativ	10	3
$\geq 8$ Tests grenzw.	0	0
$\geq 8$ 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

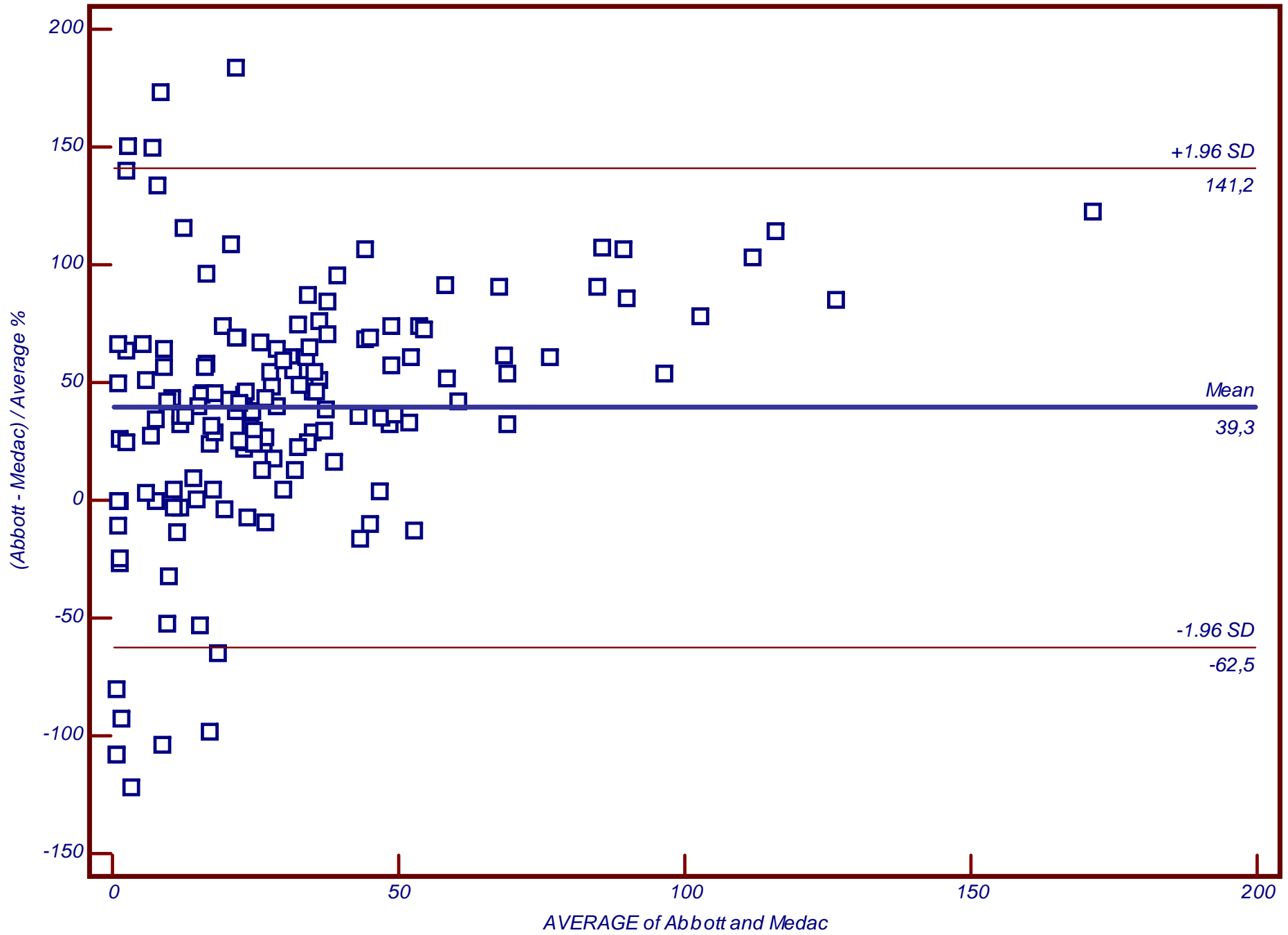
# Röteln-Impfraten in Deutschland 2006

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

# Problem:

- Mehr falsch negative als falsch positive Proben
- Testhersteller müssen Hausaufgaben machen: Grenzwerte neu berechnen

Assay system	Cut-off (Sensitivity % – Specificity %)
Abbott AxSYM	13.1 (93.6 – 90.3)
Abbott Architect	9.3 (98.8 – 96.2)
Bayer Centaur	8.7 (98.2 – 100)
Behring EIA	7.2 (96.4 – 96.9)
Biomérieux Vidas	10.0 (98.2 – 100)
DiaSorin EIA	6.4 (99.2 – 90.6)
DiaSorin LIAISON	9.8 (100 – 100)
Medac EIA	7.5 (100 – 96.9)
Merck EIA	10.1 (92.7 – 100)
Ortho ECI	15.8 (94.5 – 96.9)
Serion EIA	11.0 (99.1 – 100)
(Vircell EIA)	4,4 AU



# Was misst ein Antikörpertest?

- Bei Nachweis von IgG-Antikörpern hat Kontakt zu Virus stattgefunden
- Die gemessene Antikörperhöhe, die das Ereignis der Reinfektion vorhersagen kann
- Grenzwerte sagen nur etwas über die Spezifität des Testergebnisses aus

# Abrechnung

- Im EBM Rötelnserologie zur Mutterschaftsvorsorge ohne Angaben des Tests (geplant)

# LUES

- Auch für LUES ähnliche Vorgehensweise:  
Abschaffung der Vorschrift TPHA  
durchzuführen, Abrechnung über  
Vorsorgeziffer

# VZV-IgG

- VZV-IgG abrechenbar in Empfängnis-Regelung
- Anamnese bezüglich Windpocken zuverlässig: bei Angabe von selbst erlebten Windpocken kein Test erforderlich

# Neue Teste?

- CMV-IgG Screening soll kommen, wenn HIG-Therapiestudien erfolgreich
- Toxoplasmose Screening nicht geplant, in Schweiz abgeschafft
  - Evidenz für Behandlungserfolge sei zu schwach
- Parvo B19 nicht geplant: IGeL (empfohlen bei Kontakt zu Kindern)

Danke...

