

Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen

S2k-Leitlinie

AWMF Registernummer 093/001

FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFTEN



Gesellschaft für Virologie e.V.



Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung
der Viruskrankheiten e.V.

BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



BVF Berufsverband
der Frauenärzte



Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische
Infektiologie e.V.



GESELLSCHAFT
FÜR NEONATOLOGIE
UND PÄDIATRISCHE
INTENSIVMEDIZIN



Berufsverband der Ärzte für
Mikrobiologie, Virologie und
Infektionsepidemiologie e.V.



Deutsche Gesellschaft für
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

Schlüsselwörter - Text

Virusinfektion, Schwangerschaft, Labordiagnostik, Immunität, kongenitale Infektion

Schlüsselwörter - Titel

Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
1.1 Zielsetzung und Zielgruppen	2
1.2 Gliederung der Leitlinie und Auswahl der zu abzuhandelnden Virusinfektionen	2
Sektion I Empfehlungen, die alle Virusinfektionen betreffen	5
2. Virusinfektionen als Risiko für die Schwangerschaft	5
2.1 Grundlegendes	5
2.2 Abschätzung der Häufigkeit der besprochenen Virusinfektionen in Deutschland	5
2.3 Virusinfektionen mit fraglicher Schwangerschaftsrelevanz	7
2.3.1. Mumps.....	7
2.3.2 Hepatitis E	7
2.3.3 Larynxpapillomatose.....	8
2.3.4 COVID-19.....	8
2.4 Abhängigkeit der Maßnahmen und der labordiagnostischen Untersuchung von den Schwangerschaftsphasen	8
3. Allgemeine Empfehlungen	9
3.1. Empfehlungen zur Vermeidung von akuten Virusinfektionen.....	9
3.2 Empfehlung zur Archivierung von Untersuchungsproben aus der Frühphase der Schwangerschaft	12
3.3 Empfehlung zur Beratung von Schwangeren mit Aufenthalt in tropischen und subtropischen Ländern	13
4. Regeln für Transport und Lagerung des Probenmaterials	14
4.1 Transport und Lagerung der Proben für den Virusdirektnachweis	14
4.2 Transport und Lagerung der Proben für den Nachweis von virusspezifischen Antikörpern.....	14
Sektion II Spezielle Daten und Empfehlungen zu impfpräventablen Virusinfektionen	15
5. Hepatitis B (verantwortliche Autoren: Dieter Glebe, Klaus Korn)	15
5.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis B-Virus	15
5.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion	17
5.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	17

5.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion	18
5.2.3 Diagnostische Probleme.....	21
5.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion	21
5.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis B-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft	21
5.3.2 Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion während der Schwangerschaft	22
5.3.3 Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	27
5.4 Literatur	28
6. Influenzavirus (verantwortliche Autoren: Autorin: Daniela Huzly).....	31
6.1 Grundlegende Informationen zu Influenzavirus.....	31
6.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion.....	33
6.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben	33
6.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion	34
6.2.3 Diagnostische Probleme.....	35
6.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion...	35
6.3.1 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion vor der Schwangerschaft....	35
6.3.2 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion während der Schwangerschaft	35
6.3.3 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion nach der Schwangerschaft .	37
6.4 Literatur	38
7. Masern (verantwortliche Autorin: Annette Mankertz).....	42
7.1 Grundlegende Informationen zu Masernvirus	42
7.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion	44
7.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben	44
7.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion	45
7.2.3 Diagnostische Probleme.....	47
7.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion	47
7.3.1 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen vor der Schwangerschaft..	47
7.3.2 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen während der Schwangerschaft	49
7.3.3 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	52
7.4 Literatur	53

8. Röteln (verantwortliche Autorin: Annette Mankertz)	58
8.1 Grundlegende Informationen zu Rötelnvirus	58
8.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Rötelnvirus-Infektion	60
8.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	60
8.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik	62
8.2.3 Diagnostische Probleme	67
8.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Rötelnvirus-Infektion	68
8.3.1 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen vor der Schwangerschaft ...	68
8.3.2 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen während der Schwangerschaft	70
8.3.3 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	76
8.4 Literatur	77
9. Windpocken (Varizellen, verantwortliche Autor*innen: Daniela Huzly, Andreas Sauerbrei)	82
9.1 Grundlegende Informationen zu Varizella-Zoster-Virus	82
9.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Varizella-Zoster-Virus-Infektion ...	85
9.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	85
9.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik des Varizella-Zoster-Virus	86
9.2.3 Diagnostische Probleme	87
9.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Varizella-Zoster-Virus-Infektion	88
9.3.1 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft	88
9.3.2 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft	90
9.3.3 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	96
9.4 Literatur	100
Sektion III: Nicht impfpräventable Virusinfektionen	104
10. AIDS (erworbene Immunschwäche, verantwortliche Autoren: Klaus Korn, Dieter Glebe)	104
10.1 Grundlegende Informationen zu Humanen Immundefizienzviren (HIV)	104
10.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der HIV-Infektion	106
10.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	106
10.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik	108

10.2.3 Diagnostische Probleme.....	109
10.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der HIV-Infektion.....	109
10.3.1 Labordiagnostik der HIV-Infektion vor der Schwangerschaft	110
10.3.2 Labordiagnostik der HIV-Infektion während der Schwangerschaft	110
10.3.3 Labordiagnostik der HIV-Infektion nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	113
10.4 Literatur.....	115
11. Enteroviren (verantwortliche Autorin: Daniela Huzly).....	117
11.1 Grundlegende Informationen zu Enteroviren	117
11.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Enterovirus-Infektion.....	118
11.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben	118
11.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik	119
11.2.3 Diagnostische Probleme.....	120
11.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Enterovirus-Infektionen	120
11.3.1 Labordiagnostik von Enterovirus-Infektionen vor der Schwangerschaft	120
11.3.2 Labordiagnostik von Enterovirus-Infektionen während der Schwangerschaft	120
11.3.3 Diagnostik der Enterovirus-Infektion in der Neugeborenenperiode	121
11.4 Literatur.....	122
12. Hepatitis C (verantwortliche Autoren: Klaus Korn, Dieter Glebe)	124
12.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis C-Virus	124
12.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion.....	126
12.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	126
12.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion	127
12.2.3 Diagnostische Probleme.....	129
12.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion	129
12.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft	129
12.3.2 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft	130
12.3.3 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen.....	131
12.4 Literatur.....	133

13. Herpes-simplex-Virus-Infektionen (verantwortliche Autor*innen: Daniela Huzly, Andreas Sauerbrei)	135
13.1 Grundlegende Informationen zu Herpes-simplex-Virus.....	135
13.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Herpes-simplex-Virus-Infektion	139
13.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	139
13.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der HSV-Infektion....	140
13.2.3 Diagnostische Probleme.....	142
13.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Herpes-simplex-Virus Infektion	142
13.3.1 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus Infektionen vor der Schwangerschaft	142
13.3.2 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft	143
13.3.3 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen.....	146
13.4 Literatur.....	151
14. Lymphozytäre Choriomeningitis (verantwortliche Autorin: Susanne Modrow)	155
14.1 Grundlegende Informationen zu Virus der lymphozytären Choriomeningitis	155
14.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der LCMV-Infektion.....	156
14.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben	156
14.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der LCMV-Infektion .	157
14.2.3 Diagnostische Probleme.....	158
14.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der LCMV-Virus-Infektion..	159
14.3.1 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen vor der Schwangerschaft	159
14.3.2 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen während der Schwangerschaft	159
14.3.3 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen	162
14.4 Literatur.....	163
15. Parechoviren (verantwortliche Autorin: Daniela Huzly)	167
15.1 Grundlegende Informationen zu Parechoviren.....	167
15.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion	168
15.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	168
15.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion	168
15.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion	169

15.3.1 Labordiagnostik von Parechovirus-Infektionen vor der Schwangerschaft	169
15.3.2 Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion während der Schwangerschaft	169
15.3.3 Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion nach der Schwangerschaft/ beim Neugeborenen	169
15.4 Literatur	170
16. Ringelröteln (Erythema infectiosum, verantwortliche Autorin: Susanne Modrow).....	173
16.1 Grundlegende Informationen zu Parvovirus B19	173
16.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Parvovirus-B19-Infektion	175
16.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	175
16.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parvovirus-B19- Infektion	176
16.2.3 Diagnostische Probleme.....	178
16.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parvovirus B19-Infektion	179
16.3.1 Labordiagnostik von Parvovirus-B19-Infektionen vor der Schwangerschaft	179
16.3.2 Labordiagnostik von Parvovirus-B19-Infektionen während der Schwangerschaft	179
16.3.3 Labordiagnostik von Parvovirus B19-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen.....	185
16.4 Literatur.....	187
17. Zikavirus-Infektion (verantwortliche Autoren: Martin Enders, Ulrich Gembruch)	193
17.1 Grundlegende Informationen zu Zika-Virus.....	193
17.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion	196
17.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	196
17.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion	198
17.2.3 Diagnostische Probleme.....	198
17.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion	199
17.3.1 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen vor der Schwangerschaft... ..	199
17.3.2 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen während der Schwangerschaft	200
17.3.3 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen beim Neugeborenen.....	201
17.4 Literatur.....	201

18. Zytomegalievirus (verantwortlicher Autor: Klaus Hamprecht).....	207
18.1 Grundlegende Informationen zum Zytomegalievirus.....	207
18.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus-Infektion.....	211
18.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben	211
18.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus- Infektion	212
18.2.3 Diagnostische Probleme.....	217
18.3 Spezielle Fragen zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion	220
18.3.1 Labordiagnostik von CMV-Infektionen vor der Schwangerschaft	220
18.3.2 Labordiagnostik von CMV-Infektionen während der Schwangerschaft.	220
18.3.3 Labordiagnostik von Zytomegalievirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen.....	226
18.4 Literatur.....	229
Sektion IV	244
19. Anhang	244
19.1. Autorinnen und Autoren, Adressen, Kontakte	244
19.1.1 Leitung.....	244
19.1.2 Beteiligte Wissenschaftlinnen und Wissenschaftler.....	244
19.1.3 Leitlinienbeauftragter der GfV e.V.	247
19.1.4 Vertreter der DVV e.V.....	247
19.1.5 Moderation / Konsensuskonferenz	247
19.2 Existierende Leitlinien zu verwandten Themen	248
19.2.1 Zu fachübergreifenden Themen	248
19.2.2 Zu den jeweiligen Kapiteln.....	249

Zusammenfassung

Die S2k-Leitlinie beschreibt die Notwendigkeit und Vorgehensweise der labordiagnostischen Abklärung von Virusinfektionen während der Schwangerschaft. Sie stellt die nach fünf Jahren notwendig gewordene, ergänzte Überarbeitung der Erstfassung der im Jahr 2014 erstmals veröffentlichten Leitlinie dar. Dabei werden sowohl grundlegende, für die meisten Virusinfektionen gültige Empfehlungen ausgesprochen, als auch spezielle Fragen behandelt. Die virusspezifischen Abschnitte sind jeweils untergliedert in einen grundlegenden Teil mit den "Kenndaten" und dem "Stand der Technik" sowie in einen speziellen Teil, in dem detaillierte Angaben zur diagnostischen Vorgehensweise vor, während und nach der Schwangerschaft gemacht werden. Angesichts der sehr umfangreichen Thematik war es notwendig, sich auf ausgewählte Infektionen zu beschränken. Der Fokus der Leitlinie liegt deswegen auf Virusinfektionen, von denen aufgrund von Veröffentlichungen und/oder langjährigen Erfahrungen bekannt ist, dass sie

(I) die Gesundheit des werdenden Kindes gefährden und kausal mit Embryopathien, Fetopathien, fetalen Todesfällen und/ oder mit Spätfolgen (neonatalen Erkrankungen) einhergehen und/ oder

(II) in besonderem Maße die Gesundheit der Schwangeren gefährden.

Wegen der Fokussierung der Leitlinie auf die labordiagnostische Vorgehensweise wurde auf die Details von therapeutischen Maßnahmen als mögliche Konsequenz der diagnostischen Befunde verzichtet; entsprechendes gilt für präventive Impfungen. Falls möglich, wird in diesen Fällen jedoch auf andere Leitlinien beziehungsweise auf die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) verwiesen.

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung und Zielgruppen

Virusinfektionen während der Schwangerschaft können Auswirkungen auf die Gesundheit der Feten, des Neugeborenen und auch der Schwangeren selbst haben; ihnen gilt deswegen eine besondere Aufmerksamkeit. Die Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) legen fest, dass Schwangere in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und beraten werden sollen. In ihnen sind auch einige wenige Vorgaben bezüglich der Diagnostik von Virusinfektionen (Rötelnvirus, humanes Immundefizienzvirus/ HIV, Hepatitis-B-Virus) beziehungsweise des Immunschutzes vor diesen verankert.

Die hier vorliegende Leitlinie "Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen" wurde von den virologischen Fachgesellschaften (Gesellschaft für Virologie/GfV e.V., Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten/DVV e.V.) in Auftrag gegeben. Sie behandelt Virusinfektionen, die sich durch aktuelle wissenschaftliche Daten als "schwangerschaftsrelevant" erwiesen haben. In dieser Hinsicht richten sich die Empfehlungen an die Fachärzt*innen für Virologie und Infektionsepidemiologie, aber auch an in der Klinik tätige und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte, die an der Betreuung und Behandlung von Schwangeren beteiligt sind. Hierzu zählen außer den in der Gynäkologie und Geburtshilfe Tätigen (vertreten durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/DGGG e.V. und den Berufsverband der Frauenärzte/BvF e.V.), die in der Pädiatrie, Perinatalogie und Neonatologie aktiven Ärztinnen und Ärzte (vertreten durch die Delegierten der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie/DGPI e.V. und der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin/GNPI e.V.), die Kolleg*innen der Labormedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (vertreten durch den Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie/BÄMI e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/DGKL e.V.). Die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie dienen auch zur Information weiterer Zielgruppen in den Bereichen der Arbeitsmedizin und des Öffentlichen Gesundheitswesens sowie an gesundheitspolitische Entscheidungsträger*innen.

Unsere Empfehlungen basieren ausschließlich auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und publizierten Daten. Auf gesetzliche und/ oder behördliche Vorgaben, die in einzelnen Bundesländern existieren und für bestimmte ärztlich/ tierärztlich/ pflegerisch tätige Berufsgruppen oder für in Erziehungsberufen tätige Frauen vorgeschrieben sind, wird in den Empfehlungen nicht eingegangen. Es ist den Autorinnen und Autoren dieser Leitlinie ein besonderes Anliegen, dass die abgestimmten und ausgesprochenen Empfehlungen für notwendige labordiagnostische Testungen Eingang in eine bundesweite Handhabung der gesetzlichen/ behördlichen Vorgaben finden und nicht empfohlene Untersuchungen eingeschränkt werden.

1.2 Gliederung der Leitlinie und Auswahl der zu abzuhandelnden Virusinfektionen

Die Leitlinie "Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen" entspricht nach Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einer S2k-Leitlinie. Sie wurde von einer Arbeitsgruppe erstellt, welche durch die in Deutschland aktiven virologischen Fachgesellschaften und Organisationen (GfV e.V., Gesellschaft für Virologie und DVV e.V. Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.) eingesetzt wurde. Ergänzt

wurde die Leitliniengruppe durch Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.), des Berufsverbandes der Frauenärzte (BvF e.V.), des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie (BÄMI e.V.), der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL e.V.), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI e.V.) und der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI e.V.). Die Beteiligung der Schwangeren als von den Empfehlungen betroffene Patientinnengruppe war nicht möglich, da für diese nicht keine entsprechende Interessenvertretung oder –organisation existiert. Die an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie ihre Adressen sind in Sektion IV angegeben.

Es wurde im Konsens erneut entschieden, die labordiagnostische Vorgehensweise für Virusinfektionen zu besprechen,

- (I) bei denen es ausreichendes Wissen über ihre Auswirkungen auf die Gesundheit der Feten (Embryo-/ Fetopathie, Abort) und/ oder der Schwangeren (schwerer Verlauf der Infektion) gibt, die mit Daten (Veröffentlichungen, Cochrane-Reports etc.) belegbar sind
- (II) bei denen die durch die Labordiagnostik erworbenen Kenntnisse eine Grundlage bilden, um durch entsprechende Maßnahmen (Hygiene, Therapie, Impfung) die Gesundheit der Feten/ der Schwangeren zu beeinflussen
- (III) die in Deutschland endemisch auftreten
- (IV) die im Ausland auftreten, bekannterweise Auswirkungen auf die Gesundheit der Feten (Embryo-/ Fetopathie, Abort) haben und bei schwangeren Reisenden und Rückkehrenden aus den entsprechenden Ländern diagnostiziert und entsprechend der Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes gemeldet werden müssen.

Die Leitlinie ist wie folgt aufgebaut:

Einleitung

Sektion I: Grundlegende Empfehlungen, welche für alle abgehandelten Virusinfektionen zutreffen

Sektion II: Spezieller Teil mit Empfehlungen für die Diagnostik impfpräventabler Viruserkrankungen/-infektionen: Hepatitis B, Influenza, Masern, Röteln, Varizellen

Sektion III: Spezieller Teil mit Empfehlungen für die Diagnostik nicht impfpräventabler Viruserkrankungen/-infektionen: AIDS (erworbene Immunschwäche), Enterovirusinfektionen, Hepatitis C, Herpes-simplex-Virus, Lymphozytäre Chorio-meningitis, Parechovirusinfektionen, Ringelröteln, Zikafieber, Zytomegalie

Jedes der Viruskapitel wurde weiter untergliedert in einen Basisteil, der tabellarisch die Hintergrundinformationen zur jeweiligen Virusinfektion und –erkrankung sowie zum Stand der labordiagnostischen Methodik mit grundlegenden Empfehlungen zur Bestimmung des Infektionsstatus gibt. Darauf aufbauend enthält jedes Kapitel einen speziellen Teil, in dem sich Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise vor, während und nach der Schwangerschaft finden. Diese speziellen Abschnitte wurden im Frage-/ Antwortstil abgefasst.

Alle Konsenspassagen sind im Text graphisch hervorgehoben. Zur Standardisierung der Empfehlungsstärke wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

- (I) „soll/en“ – starke Empfehlung/ wird dringend empfohlen
- (II) „sollte/n“ – Empfehlung/ wird empfohlen
- (III) „kann/können“ – schwache Empfehlung
- (IV) wird nicht empfohlen.

Sektion I Empfehlungen, die alle Virusinfektionen betreffen

2. Virusinfektionen als Risiko für die Schwangerschaft

2.1 Grundlegendes

Die Diagnostik viraler Infektionen bei Schwangeren stellt für alle Beteiligten eine besondere Herausforderung dar, da die Ergebnisse sowohl die Gesundheit der Schwangeren wie auch diejenige der Feten betreffen. Abhängig von der Entwicklungsphase des Embryo/Feten können Virusinfektionen Fehlbildungen, schwerwiegende Entwicklungsstörungen und Erkrankungen verursachen, die sich auf das ganze Leben auswirken. Grundsätzlich muss man sich bewusst sein, dass unabhängig von der jeweiligen spezifischen Symptomatik jede akute Virusinfektion verbunden mit immunologischen Abwehrprozessen (Fieber, etc.) die Gesundheit von Mutter und Kind negativ beeinflussen kann. Es ist davon auszugehen, dass während der Frühschwangerschaft auch im Allgemeinen „harmlose“ Erkältungs- und Magen-/Darmerkrankungen zu Spontanaborten führen können. Da diese Konsequenzen von Infektionen zahlenmäßig nicht erfasst werden, existieren hierfür keine Daten, die Empfehlungen für labordiagnostische Maßnahmen zulassen. Deswegen kann auf diese Infektionsvorgänge auch in der Neufassung der Leitlinie nicht speziell eingegangen werden. Statt dessen konzentrieren wir uns auf diejenigen Virusinfektionen, bei denen auf eine entsprechend umfangreiche wissenschaftliche Datenlage und Erfahrungen zurückgegriffen werden kann (siehe auch Abschnitt 1.2). Bei einer in fünf Jahren erneut notwendig werdenden Überarbeitung können Empfehlungen für einige weitere Virusinfektionen aufgenommen werden, falls zu diesem Zeitpunkt neue Daten vorliegen, welche die Integration notwendig machen.

2.2 Abschätzung der Häufigkeit der besprochenen Virusinfektionen in Deutschland

In Deutschland besteht für einige der in der vorliegenden Leitlinie besprochenen Virusinfektionen Meldepflicht entsprechend der Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes. Meldepflichtig sind alle impfpräventablen Viruserkrankungen (Masern, Röteln, Hepatitis B, Influenza, Varizellen) sowie AIDS, Hepatitis C und Zikafieber als nicht impfpräventable Infektionen (siehe Abschnitte 5 bis 9, 10, 12, 17). Die für die Gesamtbevölkerung gemeldeten Zahlen der akuten impfpräventablen Virusinfektionen Masern, Röteln und Hepatitis belegen, dass diese Erkrankungen bei Schwangeren eine Rarität darstellen und sich auf Einzelfälle beschränken dürften. Auch wenn die Impfprävention der Windpocken noch nicht lange etabliert ist, so sind seit Empfehlung der Varizellenimpfung die Zahlen der gemeldeten Infektionen in der Bevölkerung von etwa 800.000 auf weniger als 20.000 Fälle pro Jahr zurückgegangen und folglich auch bei Schwangeren extrem selten geworden. Nur bei der epidemisch auftretenden Influenza ist davon auszugehen, dass insbesondere während der Wintermonate größere Infektionszahlen auftreten können.

Bei Betrachtung der epidemiologischen Lage nicht impfpräventabler Virusinfektionen dürfte sich in Deutschland die CMV-Primärinfektion als Hauptproblem darstellen. Bei einer 42-prozentigen Durchseuchung der Schwangeren und einer 0,5- bis 1,0-prozentigen Inzidenz infizieren sich schätzungsweise jährlich etwa 2.000 bis 4.000 Schwangere akut mit CMV. Insbesondere CMV-Primärinfektionen vor der 20. Schwangerschaftswoche können mit einer hohen Embryo-/Fetopathie- und Schädigungsrate verbunden sein (siehe Abschnitt 18). Da etwa vierzig Prozent der

CMV-Primärinfektionen in der Schwangerschaft intrauterin übertragen werden und etwa ein Prozent der konnatal infizierten mit schweren Symptomen geboren werden (Gehör-/ Sehstörungen, mentale Retardierung), treten in Deutschland jährlich geschätzte 80 bis 160 Fälle CMV-assoziiierter Langzeitschäden auf. Diese Fragestellungen dürften folglich allen GynäkologInnen vertraut sein. An zweiter Stelle stehen akute Infektionen mit Parvovirus B19, dem Erreger der Ringelröteln (siehe Abschnitt 16). Bei Schwangeren können die Infektionen bis zur 20. Schwangerschaftswoche eine behandlungsbedürftige fetale Anämie mit der Ausbildung eines Hydrops fetalis verursachen, unbehandelt haben diese Infektionen eine erhöhte Abort- und Totgeburtsrate zur Folge. Auch wenn in diesem Fall ein höherer Anteil von über siebzig Prozent der Schwangeren durch eine zurückliegende Infektion geschützt ist, ist in Deutschland mit etwa 1.000 bis 2.000 akuten B19V-Infektionen und 100 Fällen schwerer fetaler Anämie pro Jahr zu rechnen. Deutlich schwieriger ist die Zahl von Entero- und Parechovirusinfektionen einzuschätzen, die bei perinataler Übertragung schwere Enzephalitiden oder Myokarditiden bei Neugeborenen verursachen können (siehe Abschnitte 11 und 15). Entsprechendes gilt für das Herpes-simplex-Virus, welches bei genitaler Primärinfektion und in geringerem Maße auch bei Reaktivierung im letzten Trimenon perinatal auf das Kind übertragen werden kann und schwere systemische Infektionen mit hoher Mortalität auslöst (Abschnitt 13). Eine absolute Rarität dürften LCMV-Infektionen bei Schwangeren darstellen. Die zoonotische Übertragung kann aber mit schweren Schädigungen assoziiert sein, deswegen wurde auch die labordiagnostische Vorgehensweise bei dieser Virusinfektion in die Leitlinie integriert (Abschnitt 14). Ähnlich selten sind in Deutschland Infektionen mit Zikaviren. Zikaviren werden durch Stechmücken der Spezies *Aedes aegypti* übertragen, die in Mitteleuropa nicht endemisch sind. Die Infektionen werden im tropischen und subtropischen Ausland erworben und können schwere Fetopathien beziehungsweise Erkrankungen bei Schwangeren verursachen. Weil man Infektionen in Einzelfällen auch bei Schwangeren findet und die Diagnostik bei Reisenden, welche sich in süd- und mittelamerikanischen Ländern aufgehalten hatten, zunehmend wichtig geworden ist, wurde die Besprechung in die Leitlinie aufgenommen (Abschnitt 17).

Etwas anders muss die Situation bei den persistierenden Virusinfektionen (Hepatitis B, C und AIDS) betrachtet werden. Die Zahlen der in Deutschland gemeldeten Erstdiagnosen von Hepatitis-B- und Hepatitis C-Virus-Infektionen liegen aktuell bei etwa 4.500 beziehungsweise 5.800 Fällen pro Jahr; im Fall von AIDS werden jährlich knapp 2.800 Erstdiagnosen gemeldet. Diese Viren werden deutlich häufiger Männer diagnostiziert als bei Frauen und in vielen Fällen ist nicht geklärt, ob es sich um eine akute oder persistierende Infektionen handelt. Akute Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und HI-Virusinfektionen bei Schwangeren müssen folglich als Rarität betrachtet werden. Aufgrund der nach der akuten Infektion anhaltenden Persistenz dieser Erreger im Organismus kommt hier dem Management der chronischen Infektionen eine wesentlich größere Bedeutung zu. Zwar werden unter den dem Robert-Koch-Institut gemeldeten Zahlen nicht diejenigen registriert, welche auf vertikale Übertragungen der Schwangerschaft zurückführen sind, so liegen die Zahlen der Erstdiagnosen von Hepatitis-B, Hepatitis-C- und HIV-Virusinfektionen bei Kindern jedoch im niedrigen einstelligen Bereich. Auch wenn perinatale Übertragungen von Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und HI-Viren damit sehr selten sein dürften, so ist frühzeitige korrekte Erkennung des Infektionsstatus der Schwangeren nichtsdestotrotz wegen der daraus resultierenden lebenslangen Infektion des Kindes von großer Bedeutung (Abschnitte 5, 10, 12).

2.3 Virusinfektionen mit fraglicher Schwangerschaftsrelevanz

2.3.1. Mumps

Die Kriterien für die Auswahl der besprochenen Virusinfektionen sind im Abschnitt 1.2 aufgeführt. Auf der Basis dieser Vorgaben wurde von den Delegierten im Konsens beschlossen, die Vorgehensweise zur Labordiagnostik der Mumpsvirus-Infektion nicht mehr in die Leitlinie aufzunehmen. Für das Mumpsvirus trifft kein Kriterium zu, welches für diese Infektion eine besondere Schwangerschaftsrelevanz nahelegen könnte. Es existieren außer einigen wenigen, älteren Fallberichten keine Daten, welche zeigen, dass Mumpsvirusinfektionen auf den Feten übertragen werden und Fetopathien verursachen oder zu schweren Erkrankungen bei der Schwangeren führen. Natürlich sollten aber Mumps- wie auch andere Virusinfektionen während der Schwangerschaft aufgrund der allgemein problematischen fieberhaften Abwehrreaktionen grundsätzlich vermieden werden; dies ist aufgrund der verfügbaren Impfung möglich.

Die Mumps wurde in die Erstauflage integriert, weil die Diagnostik immer wieder nachgefragt wird – wenn auch aus zweifelhaften Gründen. Es zeigte sich in den vergangenen Jahren, dass die Besprechung der Mumps als potentiell schwangerschaftsrelevante Virusinfektion immer wieder Anlass zu Fragen gegeben hat. Die detaillierte Besprechung der Vorgehensweise bei Mumpserkrankungen rückte diese fälschlicherweise in die Reihe der schwangerschaftsrelevanten Virusinfektionen. Unnötige Labordiagnostik und Probleme waren die Folge, welche zu grundlosen Beschäftigungsverboten führten und die betroffenen Schwangeren beunruhigten.

2.3.2 Hepatitis E

Von den Delegierten der Leitlinienkommission wurde diskutiert, die Hepatitis-E-Virusinfektion als schwangerschaftsrelevant zu berücksichtigen. In Mitteleuropa und Deutschland sind die Genotypen 3 und 4 der Hepatitis E-Viren endemisch in Schweinen verbreitet und werden zoonotisch durch kontaminierte Schweinefleischprodukte auf Menschen übertragen. Bisher wurden jedoch keine Daten zu schweren Erkrankungen bei Schwangeren berichtet oder veröffentlicht, die durch Hepatitis-E-Virusinfektionen der Genotypen 3 und 4 verursacht sind. Eine labordiagnostische Abklärung von Hepatitis-E-Virusinfektionen ist daher bei Schwangeren nicht notwendig, die Kenntnis des Infektionsstatus hat keine präventiven oder therapeutischen Maßnahmen zur Folge.

Schwere Erkrankungen sind ausschließlich beschrieben, wenn sich Schwangere mit den Genotypen 1 und 2 der Hepatitis-E-Viren infizieren. Diese sind im Trinkwasser tropischer Länder (Vorder-, Mittel- und Südostasien, Nord- und Westafrika sowie Süd- und Mittelamerika) verbreitet, in Mitteleuropa kommen sie jedoch nicht vor. Schwangere Reisende und Reiserückkehrerinnen aus den genannten Ländern sollten auf die mögliche Gefährdung durch die tropischen Genotypen 1 und 2 der Hepatitis-E-Viren hingewiesen und entsprechend beraten werden (siehe Abschnitt 3.3).

2.3.3 Larynxpapillomatose

Desweiteren wurde diskutiert, die Besprechung der Labordiagnostik von Papillomavirusinfektionen in die Leitlinie aufzunehmen. Larynxpapillome bei Kindern und Jugendlichen sind durch Papillomaviren verursacht, welche perinatal von Genitalwarzen der Mutter auf die Mund-/ Rachenschleimhaut der Neugeborenen gelangen und durch lokale Infektionsherde mit Warzenbildung verursachen. Auch wenn diese Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen selten sind, ist der Zusammenhang gut belegt. Die Möglichkeiten zur Impfprävention, Therapie und Diagnostik sind ausführlich in den S3-Leitlinien 082-002 „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“, 015-027 „Prävention des Zervixkarzinoms“ sowie der S2k-Leitlinie 082-008 „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“ beschrieben. Labordiagnostische Verfahren bei Schwangeren tragen nicht zur Erkennung und Prävention der Erkrankung bei. Zur Beantwortung der mit der Larynxpapillomatose assoziierten Fragen wird deswegen auf die genannten AWMF-Leitlinien verwiesen.

2.3.4 COVID-19

Während des Zeitraums, in dem die Überarbeitung der vorliegenden Leitlinie erfolgte, trat die durch SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung COVID-19 neu auf. Während der ersten Monate wurde bei Vorherrschen des Wildtyps nicht beschrieben, dass die Infektionen bei Schwangeren mit einer schweren oder im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen veränderten Symptomatik einhergehen oder intrauterine Übertragungen stattfinden, die fetale Erkrankungen hervorrufen. Auch wenn die derzeitige Datenlage nicht auf eine besondere Schwangerschaftsrelevanz deutet, so zeigt sich seit dem Auftreten der Delta-Variante des SARS-CoV-2 eine Tendenz zu vermehrt schweren Infektionsverläufen, vor allem in der Spätschwangerschaft. Deswegen sollen SARS-CoV-2 Infektionen bei Schwangeren vermieden und entsprechend sinnvolle Schutzmaßnahmen ergriffen werden. Jedoch lässt es die derzeitige Datenlage und die Dynamik der noch laufenden Pandemie nicht zu, allgemein gültige evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen.

2.4 Abhängigkeit der Maßnahmen und der labordiagnostischen Untersuchung von den Schwangerschaftsphasen

Die verschiedenen, in dieser Leitlinie behandelten Virusinfektionen haben nicht in allen Phasen der Schwangerschaft beziehungsweise der fetalen/ kindlichen Entwicklung eine gleich große Bedeutung für die Gesundheit von Mutter und Kind (Tabelle 3.1). Tabelle 3.2 gibt einen Überblick, bei welchen Virusinfektionen Maßnahmen zur Erhebung des Immun-/ Infektionsstatus mit Kontrolle der Impfdokumente oder zur labordiagnostischen Bestimmung der serologischen Marker vor beziehungsweise während der Schwangerschaft sinnvoll und/ oder notwendig sind. Empfehlungen zur Vorgehensweise sind in den Sektionen II und III und dort in den verschiedenen virusspezifischen Kapiteln beschrieben.

3. Allgemeine Empfehlungen

3.1. Empfehlungen zur Vermeidung von akuten Virusinfektionen

Während der Schwangerschaft sind akute Infektionen deswegen besonders problematisch, weil sie sowohl die Gesundheit der Schwangeren wie auch diejenige der Feten beeinträchtigen. Wie bereits unter 2.1 ausgeführt, muss man davon ausgehen, dass jede akute Infektion mit einer erhöhten Abortrate und somit einen erhöhten Risiko für die Gesundheit der Feten/ Embryo verbunden sein kann.

Zusätzlich stellt die Schwangerschaft für die Immunabwehr eine besondere Situation dar: Einerseits sollen die immunologischen Abwehrreaktionen die Schwangere und den Feten vor Infektionen schützen, andererseits dürfen sie den mit väterlichen und somit „fremden“ Merkmalen ausgestatteten kindlichen Organismus nicht angreifen. Dieser Balanceakt hat zur Folge, dass Immunreaktionen bei Schwangeren nicht immer der Norm entsprechen. Während der Schwangerschaft sind verschiedene immunologische Abwehrprozesse leicht unterdrückt. Die schwangerschaftsbedingte Immunsuppression bewirkt, dass akute Virusinfektionen bei Schwangeren gelegentlich mit sehr schweren Erkrankungen verbunden sein können. Gut dokumentierte Beispiele hierfür sind Influenza, Masern und Windpocken (siehe Abschnitte 6, 7, 9), die bei Schwangeren mit deutlich schwereren Symptomen einhergehen können.

Allgemeine Empfehlung 1: Beratung zur Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen in der Schwangerschaft

Jede Schwangere sollte so früh wie möglich hinsichtlich hygienischer Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von Virusinfektionen beraten und informiert werden. Hierzu zählen

- | |
|--|
| (I) die Vermeidung von Speichel-/ Schleimhautkontakten (Mund-zu-Mund-Fütterung von Kleinkindern, Küssen auf den Mund, Abwischen und Nase/ Mund, Ablecken von Schnullern, Fläschen, Lebensmitteln etc.), regelmäßige Reinigung von Gegenständen/ Oberflächen, die Kontakt mit Speichel von Kleinkindern hatten. |
| (II) die Vermeidung zu Kontakten mit Urin, insbesondere von Kindern im Alter von unter drei Jahren, regelmäßige Reinigung von Gegenständen/ Oberflächen, die Kontakt mit Urin von Kleinkindern hatten, |
| (III) das regelmäßige Waschen der Hände mit Wasser und Seife, insbesondere nach Kontakten mit Speichel/ Urin oder Stuhl. |

Begründung der Empfehlung:

Die Übertragung von Virusinfektionen erfolgt häufig durch Kontakt mit speichelhaltigen Sekreten, Urin und weiteren Ausscheidungsprodukten (Stuhl) von Säuglingen und Kleinkindern sowie durch Kontakt mit Gegenständen, die damit kontaminiert sind. Durch entsprechende Hygienemaßnahmen kann die Übertragung der Erreger verhindert werden.

Erkrankung / Virus	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Peri/Postnatal
Hepatitis B/ Hepatitis B-Virus			+	++
Influenza/ Influenzavirus		++	++	+
Masern/ Masernvirus	+	+	+	
Röteln/ Rubellavirus	+++	+		
Windpocken/ Varizella-Zoster-Virus	+		++	++
AIDS/ Humanes Immundefizienzvirus			+	++
Enterovirusinfektionen				++
Hepatitis C/ Hepatitis C-Virus			?	?
Herpes labialis, genitales/ Herpes simplex Virus Typ 1, 2			+	++
Lymphozytäre Choriomeningitis/ Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus	+	+		
Parechovirusinfektionen			+	++
Ringelröteln/ Parvovirus B19	++	++		
Zikafieber/ Zikavirus	+++	+		
Zytomegalie/ Zytomegalievirus	+++	++	+	+

Tabelle 3.1: Übersicht der in der Leitlinie behandelten Viruserkrankungen/-infektionen (schwarz: impfpräventable Infektionen, rot: nicht impfpräventable Infektionen) und die Zeiträume der Schwangerschaft, in denen die jeweilige akute oder persistierende Virusinfektion mit Komplikationen sowohl für die Gesundheit der Schwangeren wie für die der Feten einhergehen kann (? : unklar; + : selten, ++ häufig, sehr häufig: +++). Detaillierte Ausführungen in den jeweiligen Abschnitten in den Sektionen II und III).

Erkrankung / Virus	Vor der Schwangerschaft	Während der Schwangerschaft
Hepatitis B/ Hepatitis B-Virus	Impfstatus / Impfung	Impfstatus / Impfung
Virusgrippe/ Influenzavirus		Impfstatus / Impfung
Masern/ Masernvirus	Impfstatus / Impfung	Impfstatus / Impfstatus bei Symptomen
Röteln/ Rubellavirus	Impfstatus / Impfung	Impfstatus / Impfstatus bei Symptomen
Windpocken/ Varizella-Zoster-Virus	Impfstatus / Infektionsstatus/ Impfung	Impfstatus / Infektionsstatus bei Symptomen
AIDS/ Humanes Immundefizienzvirus		Infektionsstatus (Screening)
Enterovirusinfektionen		Infektionsstatus bei Symptomen
Hepatitis C/ Hepatitis C-Virus		Infektionsstatus bei Symptomen oder Kontakt
Herpes labialis, genitalis/ Herpes simplex-Virus Typ 1, 2		Infektionsstatus bei Symptomen
Lymphozytäre Choriomeningitis/ Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus		Infektionsstatus bei Symptomen
Parechovirusinfektionen		Infektionsstatus bei Symptomen
Ringelröteln/ Parvovirus B19		Infektionsstatus bei Symptomen oder Kontakt
Zikafieber/ Zikavirus		Infektionsstatus bei Reiseanamnese und Symptomen
Zytomegalie/ Zytomegalievirus		Infektionsstatus (Screening) Infektionsstatus bei Symptomen oder Kontakt

Tabelle 3.2: Übersicht der in der Leitlinie behandelten Viruserkrankungen/-infektionen (schwarz: impfpräventable Infektionen, rot: nicht impfpräventable Infektionen) und die Zeiträume, in denen Maßnahmen zur Klärung des Immunstatus (zurückliegende Infektion/ Infektionsstatus beziehungsweise Impfstatus) notwendig sind.

Die beste Maßnahme zur Vermeidung einer Infektion ist die Impfung, die in den meisten Fällen vor der Schwangerschaft erfolgen muss. Im Rahmen dieser Leitlinie wird in den Abschnitten 5–9 im Detail auf die Bestimmung des Immunstatus von impfpräventablen Virusinfektionen mit speziellen Empfehlungen auch zur Impfung eingegangen. Im Folgenden werden daher grundlegende Maßnahmen empfohlen, welche geeignet sind, die Übertragung von Virusinfektionen auf Schwangere zu vermeiden.

Allgemeine Empfehlung 2: Impfungen des ärztlich/ pflegerisch tätigen Personals mit beruflichen Kontakten zu Schwangeren

Personengruppen, die beruflich Kontakt zu Schwangeren und/ oder Neugeborenen haben (Ärzte/ Ärztinnen, Pfleger/ Pflegerinnen, Medizinische Fachangestellte, Hebammen, etc.), sollen Immunschutz gegen Masern, Mumps, Röteln, Hepatitis B, COVID-19, saisonale Influenza und Windpocken haben. Der Immunschutz soll im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen durch dokumentierte Impfungen entsprechend der jeweils gültigen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO; RKI, Berlin) oder gegebenenfalls durch die in den Abschnitten 5 bis 9 beschriebene Vorgehensweise festgestellt werden. Personen, die keinen dokumentierten Immunschutz haben, soll die Impfung angeboten werden. Auf die Risiken bezüglich einer Infektionsübertragung auf Schwangere, die sich durch den fehlendem Immunschutz ergeben, soll hingewiesen werden.

Begründung der Empfehlung:

Übertragungen der genannten Virusinfektionen auf Schwangere und/ oder Neugeborene ausgehend von medizinisch tätigem Personal müssen unter allen Umständen vermieden werden.

3.2 Empfehlung zur Archivierung von Untersuchungsproben aus der Frühphase der Schwangerschaft

Die sichere Unterscheidung einer akuten (Primär)Infektion von einer länger zurückliegenden bzw. persistierenden Infektion ist oft nur möglich, wenn eine Serumprobe von einem früheren Zeitpunkt vorliegt und als Referenzprobe in Vergleichsmessungen eingesetzt werden kann. Sind die IgG-Antikörper gegen einen bestimmten Erreger nur in der späteren, im zeitlichen Abstand gewonnenen Probe, nicht aber in der früher gewonnenen Referenzprobe nachweisbar, spricht man von einer Serokonversion. Die Serokonversion ist der eindeutige Beweis für eine akute Infektion, die in dem Zeitraum zwischen der Gewinnung der beiden Proben stattgefunden hat.

Allgemeine Empfehlung 3: Archivierung von Untersuchungsmaterial:

Zur labordiagnostischen Unterscheidung zwischen akuten und chronisch-persistierenden Infektionen oder zwischen akuten und länger zurückliegenden Infektionen (Klärung des Immunstatus) mittels Nachweis der Serokonversion soll die erste Serumprobe, die in der Frühschwangerschaft gewonnen wird, bei -20 °C gelagert und für den Zeitraum von vierundzwanzig Monaten im Labor archiviert werden. Es wird empfohlen, dass diese Maßnahme von derjenigen Laborenrichtung vorgenommen, organisiert und dokumentiert werden soll, welcher die Untersuchungen der ersten Serumprobe übertragen wurden.

Begründung der Empfehlung: Die archivierte Serumprobe dient als Referenzprobe zur labordiagnostischen Abklärung von akuten Infektionen während der Schwangerschaft. Durch die Bestimmung von IgG-/IgM-Antikörpern mit denselben Testsystemen kann eine Serokonversion nachgewiesen und somit eine akute von einer chronisch-persistierenden und/ oder zurückliegenden Infektion mit anzunehmender Immunität unterschieden werden. Durch die Archivierung der Serumprobe über einen Zeitraum von vierundzwanzig Monaten werden auch Erkrankungen, die durch Infektionen während der Schwangerschaft verursacht wurden, aber erst im Neonatal-/ Kleinkindalter beobachtet werden, labordiagnostisch erfasst.

3.3 Empfehlung zur Beratung von Schwangeren mit Aufenthalt in tropischen und subtropischen Ländern

Virusinfektionen, welche im Ausland erworben werden, stellen sowohl für die Beratung der Schwangeren wie auch für die Labordiagnostik eine besondere Herausforderung dar. Im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wird detailliert auf Zika-Virusinfektionen eingegangen, da diese seit einigen Jahren in süd- und mittelamerikanischen beziehungsweise süd- und südostasiatischen Ländern endemisch auftreten und die Labordiagnostik entsprechend häufig nachgefragt werden (Abschnitt 17). Als Ursache für schwere Fetopathien sind Zika-Viren als schwangerschaftsrelevante Erreger zu betrachten, die Infektionen sind entsprechend der gesetzlichen Vorgaben meldepflichtig.

Jedoch stellen Virusinfektionen, die in Mitteleuropa nicht oder nur in Ausnahmefällen auftreten, immer besondere Probleme bezüglich der Beratung dar, weil der Verlauf der Erkrankungen bei Mitteleuropäern im Allgemeinen und bei Schwangeren im Besonderen deutlich anders und schwerer verlaufen kann als bei Personen, welche in den jeweiligen Regionen leben. Wegen der Vielzahl der möglichen Infektionserreger und ihres unterschiedlichen regionalen Auftretens kann nicht auf jede einzelne dieser Virusinfektionen eingegangen werden. Schwangere oder Frauen mit Kinderwunsch, welche aus beruflichen oder privaten Gründen Reisen in tropische und/oder subtropische Länder planen, sollen sich daher im Vorfeld bezüglich ihrer möglichen Gefährdung bei den jeweiligen Beratungsstellen des auswärtigen Amtes oder der Referenz- und Konsularlaboratorien des Robert-Koch-Instituts informieren (Kontaktstellen: siehe Sektion IV/ Anhang).

Allgemeine Empfehlung 4: Beratung von Schwangeren mit Reiseaktivität, insbesondere in tropische und subtropische Länder:

Schwangere oder Frauen mit geplanter Schwangerschaft sollen sich vor Antritt von Reisen in tropische und/ oder subtropische Länder Asiens, Afrikas, Süd-/ Mittelamerikas, Australiens und Ozeaniens bezüglich ihrer möglichen Gefährdung durch Virusinfektionen beraten lassen. Zur labordiagnostischen Klärung von infektiologischen Fragestellungen soll vor Reiseantritt eine Serumprobe gewonnen und diese bei -20 °C für den Zeitraum der Schwangerschaft einschließlich der ersten drei Lebensmonate des Neugeborenen im Labor gelagert werden.

Begründung der Empfehlung:

Die archivierte Serumprobe dient als Referenzprobe zur labordiagnostischen Abklärung von akuten Infektionen, welche während der Schwangerschaft im Ausland erworben wurden. Durch die Bestimmung von IgG-/IgM-Antikörpern mit

denselben Testsystemen kann eine Serokonversion nachgewiesen werden. Durch die Archivierung der Serumprobe über einen Zeitraum, der sich bis über die Entbindung erstreckt, werden auch Erkrankungen durch Infektionen, die erst im Neonatal-/ Kleinkindalter beobachtet werden, labordiagnostisch erfasst.

4. Regeln für Transport und Lagerung des Probenmaterials

Auf die Bedingungen für den Transport des jeweiligen Probenmaterials wird im Detail in den einzelnen Kapiteln in den Sektionen II und III (Spezielle Daten und Empfehlungen) dieser Leitlinie eingegangen. Im Grundsatz müssen alle Untersuchungsmaterialien, die potenziell humanpathogene Erreger enthalten, entsprechend der Vorgaben der internationalen Transportvorschriften versendet werden; das Primärgefäß mit der Probe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem dafür zugelassenen Transportbehältnis (UN 3373) verschickt werden.

4.1 Transport und Lagerung der Proben für den Virusdirektnachweis

Der Direktnachweis von Virus im Blut oder anderen Materialien erfolgt überwiegend mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Für die PCR aus Blut sind EDTA-Blutproben als Ausgangsmaterial notwendig. Heparinisierte Blutproben sind nicht geeignet. Der Versand dieses Probenmaterials ist bei Raumtemperatur möglich. Das gilt auch für die Fälle, bei welchen bereits extrahierte und gereinigte Nucleinsäuren für den spezifischen Erregernachweis mittels PCR oder Sequenzierung transportiert werden. Alle diese Proben sollten im Labor bei -20 °C gelagert werden, wenn sie nicht innerhalb von 24 Stunden verarbeitet werden können.

In den Fällen, in welchen Virusisolierung und Anzucht der Erreger in der Zellkultur für den Direktnachweis in Frage kommt, sollte das Material bevorzugt unter Kühlung versandt und sofort nach Erhalt verarbeitet werden; für den Fall, dass eine Lagerung derartiger Proben vor der Verarbeitung notwendig wird, sollte diese bei 4 °C erfolgen. Auf diese Spezialfälle wird in den einzelnen Kapiteln eingegangen.

4.2 Transport und Lagerung der Proben für den Nachweis von virusspezifischen Antikörpern

Für den Nachweis von virusspezifischen Antikörpern (IgG, IgM) sind Serum- oder Vollblutproben notwendig. Auch diese Proben können bei Raumtemperatur versandt werden und sollten bei 4–8 °C gelagert werden, wenn der Versand zu einem späteren Zeitpunkt stattfindet.

Allgemeine Bemerkung zu Verfahren zum Nucleinsäurenachweis:

Im Text wird in den einzelnen Kapiteln überwiegend auf PCR-Verfahren zum Nachweis von Virusgenomen hingewiesen. Andere etablierte und zertifizierte Verfahren zum Nucleinsäurenachweis sind als gleichwertige zur PCR-Methodik einzusetzen.

Sektion II Spezielle Daten und Empfehlungen zu impfpräventablen Virusinfektionen

5. Hepatitis B (verantwortliche Autoren: Dieter Glebe, Klaus Korn)

5.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis B-Virus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Hepatitis B-Virus/ HBV
	Virusfamilie/ Gattung	Hepadnaviridae/ Orthohepadnavirus
Umweltstabilität		HBV-DNA (Surrogatmarker für infektiöses Virus) ist in eingetrocknetem Blut mehrere Wochen nachweisbar [1].
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [2]
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung/ Prävalenz	Deutschland [3]	abgelaufene Infektion: ca. 5% chronische Infektion: ca. 0,3%
	Rumänien/ Türkei [4]	chronische Infektion: ca. 5%
	West-/ Subsahara-Afrika/ Ostasien [5]	chronische Infektion: > 8%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	4.511 Infektionen
	2019	6.427 Infektionen
	2020	6.798 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Durchimpfung/ Deutschland [3, 6]	Kinder (Schuleingang 2016)	87,3%
	Erwachsene (18–79 Jahre)	22,9%
	Frauen (18–29 Jahre)	> 60%
Inkubationszeit		1–2 Monate, in Ausnahmefällen länger
Ausscheidung		Blut, Genitalsekrete, Speichel, (Urin)
Übertragung	häufig	Geschlechtsverkehr kontaminierte Kanülen (i.v. Drogenmissbrauch) Nadelstichverletzung, Piercing, Tätowieren etc.
	selten	„Haushaltskontakte“
	sehr selten	Kratzen/ Beißen (Kleinkinder), gemeinsame Benutzung von Zahnbürsten, Rasierern etc. Transfusion (Blutspender-Screening)

Erkrankungen		Hepatitis
	(I) akute Infektion	Symptome: akute Leberentzündung, Leberversagen Asymptomatische Verläufe: 60–70%
	(II) persistierende Infektion	5–10% der Jugendlichen/ Erwachsenen nach akuter HBV- Infektion Symptome/ Spätfolgen: chronische Hepatitis, Leber- zirrhose, Leberzellkarzinom
Infektiosität/ Kontagiosität		Akut/ chronisch HBV-infizierte Personen [7] HBV ist hoch-infektiös, minimale infektiöse Dosis bei Transfusion: 16 Kopien HBV-DNA (3 IU) [8]
	Blut	bis 10^{10} Kopien/ml
	Speichel	bis 10^7 Kopien/ml
	Urin	bis 10^5 Kopien/ml
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar, bei akut/ chronisch infizierten Schwangeren [9] Übertragungsrate ca. 3–4%
	perinatal	intrapartal, Exposition zu Blut und Sekreten akut/ chronisch infizierter Mütter Übertragungsrate: 10–90% (abhängig von Höhe der Viruslast)
	postnatal	Schmierinfektion (Blut, Speichel) Übertragung durch Muttermilch nicht bewiesen
Embryopathie/ Fetopathie		Nein
Neonatale Erkrankung	asymptomatische Verläufe	> 95% bei perinatal infizierten Neugeborenen
	persistierende Infektion	> 90% bei perinatal infizierten Neugeborenen
	Symptome/ Spätfolgen	Leberzirrhose: 3–8% [10] Leberzellkarzinom: 10–17% [11] Selten akutes Leberversagen
Antivirale Therapie		verfügbar (siehe Tabelle 5.1)
Prophylaxe		verfügbar (siehe Tabelle 5.1)
	Impfung	verfügbar, rekombinanter Totimpfstoff [12]
	passive Immunisierung	verfügbar

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Prävention der vertikalen Übertragung	Ja	unmittelbare postnatale Impfung und Immunglobulingabe bei Kindern HBsAg-positiver Mütter Antivirale Therapie*
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie* (Nukleosid-/ Nukleotidanaloga) PEG-Interferon**
Prophylaxe der maternalen Erkrankung	Ja	Präkonzeptionelle Impfung (auch in der Schwangerschaft)

Tabelle 5.1: Übersicht der Maßnahmen zu Therapie und Prophylaxe der fetalen, neonatalen und maternalen Erkrankung. * *Off-Label-Use*; **in der Schwangerschaft kontraindiziert.

5.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion

5.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Hepatitis B-Virus bzw. Hepatitis B-Virus-DNA siehe Tabelle 5.2. Methoden zum Nachweis von HBV-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 5.3.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
HBV- DNA-Nachweis	Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder alternative Methoden zum Nukleinsäurenachweis	Serum, Plasma
HBV-Genotypisierung	PCR und Sequenzierung oder Hybridisierungsverfahren <i>Spezialdiagnostik</i>	Serum, Plasma
HBs-Antigen (HBsAg)	Ligamentests (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Serum, Plasma
HBe-Antigen (HBeAg)	Ligamentests (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Serum, Plasma

Tabelle 5.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Hepatitis B-Virus und/ oder Hepatitis B-Virusgenomen.

Hepatitis B-Virus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 3**. Hepatitis B-Virus-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

Methoden	Parameter	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	anti-HBc	Auf der Basis von rekombinanten HBc-Antigenen; meist im Format des Kompetitions-tests mit Nachweis aller Antikörperklassen (IgG, IgM), nur bei wenigen Testherstellern erfolgt der ausschließliche Nachweis von anti-HBc-IgG. Serologischer Marker für alle Formen der HBV-Infektion, Unterscheidung zwischen Impftiter und zurückliegender Infektion
	anti-HBc-IgM	serologischer Marker der akuten Infektion, kann auch bei chronischer Infektion sporadisch auftreten.
	anti-HBs	Kontrolle des Impftiters, serologischer Marker für „Ausheilung“ bei abgelaufener Infektion
	anti-HBe	serologischer Marker für die Therapieindikation und Verlaufskontrolle bei chronischer Infektion

Tabelle 5.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis HBV-spezifischer Antikörper.

5.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten Hepatitis B-Virus-Infektion?
<p>Empfehlung: Die Diagnose der akuten HBV-Infektion soll über serologische Nachweismethoden erfolgen:</p> <p>(I) durch Nachweis von HBsAg und in der Regel anti-HBc (erst Gesamtantikörper, falls positiv auch anti-HBc-IgM).</p> <p>(II) Bei negativen Werten für HBsAg trotz positivem anti-HBc-Gesamtantikörper und/oder anti-HBc-IgM soll zusätzlich eine Untersuchung auf HBV-DNA durchgeführt werden.</p> <p>(III) Bei bestätigtem HBsAg und anti-HBc-IgM soll die HBV-DNA bestimmt und die Leberfunktion im Verlauf kontrolliert und es sollte HBeAg und anti-HBe bestimmt werden.</p> <p>Begründung der Empfehlung:</p> <p>Zu (I) Die Testverfahren zum Nachweis von HBsAg haben eine hohe Sensitivität und Spezifität, sie sind als Suchtests für HBV-Infektionen gut geeignet. Bei akuter Hepatitis B liegt zusätzlich anti-HBc-IgM in hoher Konzentration vor. Um die seltenen Fälle, in denen das HBsAg trotz akuter Infektion negativ ist (siehe II) sowie unspezifische Testergebnisse zu erkennen, soll immer die Kombination der Parameter getestet werden.</p> <p>Zu (II) Bei negativem HBsAg und gleichzeitig positiven Nachweis von anti-HBc Gesamtantikörper und anti-HBc-IgM kann es sich um den seltenen Fall einer HBsAg-negativen akuten Hepatitis B handeln, bedingt durch niedrige HBsAg-Konzentrationen oder durch Escapevariationen in den HBsAg-Epitopen. In diesen Fällen ist eine Absicherung der Diagnose durch einen (quantitativen) Nachweis von HBV-DNA zu empfehlen.</p> <p>Zu (III) Das Anti-HBc-IgM tritt bei einer akuten Hepatitis B meist in hohen Konzentrationen auf, fällt jedoch mit der Ausheilung ab. Niedrige Anti-HBc-</p>

IgM-Konzentrationen treten vereinzelt auch bei chronischer HBV-Infektion auf. Isolierte Anti-HBc-IgM-Bestimmungen sind daher wenig aussagekräftig.

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose einer zurückliegenden Hepatitis B-Virus-Infektion?

Empfehlung:

Die Labordiagnose einer zurückliegenden, immunologisch kontrollierten HBV-Infektion soll durch serologische Nachweismethoden erfolgen. Sie ist durch den Nachweis von anti-HBc und anti-HBs (Konzentration >10 IU/l) bei gleichzeitig negativen Werten für HBsAg charakterisiert.

Begründung der Empfehlung:

Im Allgemeinen kommt es innerhalb von einigen Monaten nach akuter HBV-Infektion zum Verschwinden von HBsAg und dem Auftreten von anti-HBs. Dies kann durch die Untersuchung der entsprechenden Parameter verifiziert werden.

Hinweis: Diese Konstellation sollte nicht als „ausgeheilte Hepatitis B“ bezeichnet werden, da das Virus in der Leber persistiert und unter immunsuppressiver Therapie reaktiviert werden kann.

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose einer chronischen HBV-Infektion?

Empfehlung:

Die Diagnose einer chronischen HBV-Infektion soll durch eine Kombination serologischer und molekularbiologischer Methoden im Sinne einer Stufendiagnostik erfolgen:

- (I) Initial sollen Untersuchungen zum Nachweis von HBsAg und anti-HBc erfolgen.
- (II) Bei positivem HBsAg oder bei positiven Werten für HBsAg und anti-HBc, soll eine weitere Abklärung mit Bestimmung von HBe-Antigen (HBeAg) und anti-HBe sowie die quantitative Bestimmung der HBV-DNA mittels PCR durchgeführt werden. Eine quantitative Bestimmung des HBsAg kann zur Beurteilung der Prognose der HBV-Infektion hilfreich sein.
- (III) Im Fall von positiven Werten für anti-HBc und negativem HBsAg sollte der Nachweis von anti-HBs erfolgen. Liegt die Konzentration von anti-HBs im negativen Bereich (<10 IU/l) und ist somit nur anti-HBc serologisch nachweisbar, sollte eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Durch die Bestimmung von HBsAg und anti-HBc lassen sich zunächst die Patienten mit Verdacht auf chronische Hepatitis B identifizieren, bei denen dann weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Zu (II) Sind die Werte für HBsAg und anti-HBc positiv, so spricht dies für den chronischen Verlauf der Infektion. Durch die weiteren virologischen Untersuchungen sowie die Bestimmung der Leberwerte und gegebenenfalls eine Leberbiopsie lassen sich verschiedene Stadien der chronischen HBV-Infektion unterscheiden [13]. Dadurch kann auch der Grad der Lebererkrankung bestimmt werden und eine antivirale Therapie-Indikation erstellt werden.

Zu (III) Ist HBsAg negativ und anti-HBc positiv, kann durch Untersuchung auf anti-HBs und gegebenenfalls quantitativen Nachweis der HBV-DNA zwischen einer

immunologisch kontrollierten Infektion und einer möglichen chronischen („okkulten“) Hepatitis B differenziert werden.

Fragestellung 4: Wie erfolgt die labordiagnostische Überprüfung der Immunität nach Hepatitis B-Impfung?

Empfehlung:
 Der Impferfolg nach Hepatitis B-Impfung soll durch Bestimmung von anti-HBs überprüft werden [12]. Erfolgreiche Impfung: Anti-HBs > 100 IU/l, 4-8 Wochen nach der erfolgten Grundimmunisierung.

Begründung der Empfehlung:
 Der Totimpfstoff enthält ausschließlich rekombinant in Hefezellen produziertes, gereinigtes HBsAg. Der Impferfolg kann durch die Bestimmung des anti-HBs überprüft werden und soll insbesondere bei Personen entsprechend der aktuellen Indikationsliste der Ständigen Impfkommission (STIKO) durchgeführt werden [12]. Bei Risikopersonen (Wohngemeinschaft mit HBV-Virussträger, i.v.-Drogenkonsum, etc.) ist durch die parallele Bestimmung von anti-HBc und HBsAg, das nur im Rahmen von Infektionsprozessen gebildet wird und nachweisbar ist, eine Unterscheidung von Geimpften und Infizierten möglich. Eine aktive Replikation des HBV kann durch eine HBV-PCR abgeklärt werden.

HBV-DNA	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	Infektionsstatus
positiv	negativ / positiv	negativ	negativ	negativ	akute Infektion (sehr frühes Stadium)
positiv	positiv	negativ	positiv	positiv	akute Infektion
negativ	positiv	negativ	positiv	positiv	akute Infektion
negativ / positiv	negativ	negativ	positiv	positiv	akute Infektion (spätes Stadium)
negativ / positiv	negativ	positiv	positiv	positiv	postakute Infektion
negativ	negativ	positiv	positiv	negativ	abgelaufene, immunologisch kontrollierte Infektion)
negativ / positiv	positiv	negativ	positiv	negativ	chronische Infektion
positiv	negativ	negativ	positiv	negativ	chronische Infektion („okkulte“ Infektion)
negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	abgelaufene Infektion/ (mögliche „okkulte“ Infektion)
negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	Immunität nach HBV-Impfung

Tabelle 5.4: Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung.

5.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Die Sensitivität und Spezifität moderner Nachweissysteme für HBsAg sind sehr hoch. Trotzdem kann der HBsAg-Nachweis bei Patienten in sehr frühen Infektionsphasen negativ ausfallen. In solchen Fällen ist die Infektion unter Umständen nur durch Nachweis der HBV-DNA mit hochempfindlichen Systemen zum Nukleinsäurenachweis zu diagnostizieren.
- (II) Negative Ergebnisse im HBsAg-Nachweis trotz (chronischer) HBV-Infektion können durch Escape-Varianten im Bereich der Epitope des Oberflächenproteins bedingt sein, an die die im Test eingesetzten Antikörper nicht binden.
- (III) Falsch positive Ergebnisse für HBsAg werden vor allem bei Dialysepatienten, bei Gewebe- bzw. Organspendern, und bei frisch HBV-Geimpften beobachtet. Daher ist hier ebenso wie bei ungewöhnlichen Markerkonstellationen (z.B. HBsAg positiv/ anti-HBc negativ) zur Bestätigung des HBsAg-Nachweises ein HBsAg-Neutralisationstest, gegebenenfalls auch der HBV-DNA-Nachweis zu empfehlen.
- (IV) Die Bewertung positiver Ergebnisse für anti-HBc-IgM ist schwierig. Ein definitiver Grenzwert, der beweisend für akute Infektion ist, lässt sich nicht angeben. Bei chronisch persistierenden HBV-Infektionen ist anti-HBc-IgM intermitterend oder auch längerfristig in meist niedrigen und/ oder fluktuierenden Konzentrationen nachweisbar, bei akuter Infektion sind die Werte hingegen hoch.
- (V) Erfahrungen aus der HBV-Testung von Blutspendern legen nahe, dass die Spezifität der Verfahren zum Nachweis von HBV-DNA höher ist als die der immunologischen Tests. Dennoch können auch hier falsch positive Testergebnisse vorkommen, insbesondere im Bereich sehr niedrig positiver Resultate.
- (VI) Aufgrund der genetischen Variabilität des Hepatitis B-Virus muss in seltenen Einzelfällen mit erheblicher Unterquantifizierung oder sogar komplettem Versagen von Verfahren zum Nachweis von HBV-DNA, insbesondere bei selteneren Genotypen, gerechnet werden.

5.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion

5.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis B-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Bei welchen Frauen soll der Infektionsstatus vor der Schwangerschaft geklärt werden?

Empfehlung:

- (I) Bei allen Frauen mit erhöhtem HBV-Infektionsrisiko (erhöhte Transaminasen, Sexualpartner oder Familienangehörige mit akuter oder chronischer HBV-Infektion, Herkunft aus Hochprävalenzregionen, früherer oder aktueller i.v. Drogengebrauch, HIV- oder HCV-Infektion, medizinisches Personal, Patienten/ Personen in psychiatrischen Einrichtungen oder Justizvollzugsanstalten, Dialysepatienten, Patienten mit angeborener Immunschwäche) soll vor der Schwangerschaft die labordiagnostische Überprüfung des Infektionsstatus mit Bestimmung von HBsAg und anti-HBc erfolgen.
- (II) Vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion soll eine HBV-Diagnostik erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion wird grundsätzlich die Erhebung des HBV-Infektionsstatus empfohlen, um unerkannte Virusträgerinnen mit chronisch-persistierender Infektion zu identifizieren und

gegebenenfalls eine antivirale Therapie einzuleiten. Außer Impfung und Immunglobulingabe beim Neugeborenen kann auch eine antivirale Therapie der Schwangeren mit Nukleosid-/ Nukleotidanaloga zur Reduktion der vertikalen HBV-Transmissionshäufigkeit beitragen. Daher gewinnt die Untersuchung vor einer (geplanten) Schwangerschaft zusätzliche Bedeutung. Seronegativen Frauen mit erhöhtem Risiko sollte die Impfung empfohlen und angeboten werden.

Zu (II) Nach Transplantationsgewebeverordnung/ Anlage 4 (TPG-GewV) ist eine HBV-Testung vorgeschrieben, wenn Keimzellen kryokonserviert werden sollen.

5.3.2 Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll eine Überprüfung des Infektions-/ Immunstatus durchgeführt werden?

Empfehlung:

- (I) Der Nachweis von HBsAg als Marker für eine akute oder chronisch persistierende Hepatitis B-Virus-Infektion soll entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien bei allen Schwangeren durchgeführt werden. Bei positivem Ergebnis sind labordiagnostische Abklärungen notwendig, da trotz der hohen Spezifität der Verfahren zum Nachweis von HBsAg in Kollektiven mit niedriger Prävalenz der chronischen Hepatitis B mit einem erheblichen Anteil falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist. Die Untersuchung auf HBsAg kann entfallen, wenn durch dokumentierte Schutzimpfung gegen Hepatitis B oder Nachweis von Anti-HBs von Immunität auszugehen ist.
- (II) Bei Verdacht auf akute Hepatitis B-Virus Infektion sollen neben der Bestimmung des HBsAg und Anti-HBc der Nachweis von Anti-HBc-IgM erfolgen. Nachfolgend soll die HBV-DNA bestimmt werden, sowie die ALT und die Leberfunktion im Verlauf kontrolliert werden. Bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B-Virus Infektion sollen die HBV-Viruslast (HBV-DNA) und der HBeAg/ Anti-HBe-Status bestimmt werden [14].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei HBsAg-positiven Schwangeren kann man die vertikale HBV-Transmission meist durch Impfung und Immunglobulingabe der Neugeborenen sowie - bei hochvirämischen HBsAg-positiven Schwangeren - auch zusätzlich durch eine frühzeitig eingeleitete antivirale Therapie in der Schwangerschaft verhindern. Das bedarf der frühzeitigen Labordiagnostik zur Identifizierung HBV-infizierter Schwangerer.

Zu (II) Die HBV-Diagnostik ist Teil der differentialdiagnostischen Abklärung akuter/ chronischer Hepatitiden.

Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft soll die Diagnostik durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Die Untersuchung zum Nachweis von HBsAg soll gemäß der aktuell gültigen Mutterschaftsrichtlinien ab der 32. Schwangerschaftswoche erfolgen. Ein zusätzliches Screening auf HBsAg bereits in der Frühschwangerschaft (vor der 13. Schwangerschaftswoche) wäre aber notwendig, damit bei neu entdeckter chronischer HBV-Infektion mit hoher Viruslast ($> 2 \times 10^5$ IU HBV-DNA /ml) rechtzeitig eine antivirale Therapie der Mütter zur Transmissionsprophylaxe begonnen werden kann.

Begründung der Empfehlung:

Die Mutter-Kind-Übertragung lässt sich bei HBV-positiven Schwangeren auch bei korrekt erfolgter aktiv/ passiv-Immunsierung der Neugeborenen nicht vollständig verhindern. Aus der Metaanalyse unterschiedlicher Kohortenstudien zeigte sich, dass das Übertragungsrisiko abhängig von der Viruskonzentration im Blut der Schwangeren ist. Bei HBV-DNA-Konzentrationen von größer 10^7 - 10^8 IU/ml im Blut der Schwangeren betrug das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko trotz aktiv/ passiver Impfung des Neugeborenen bis zu 10% [15]; bei Werten unter 2×10^5 IU/ml HBV-DNA gab es keine Evidenz einer vertikalen Übertragung. Daher empfehlen aktuelle internationale Leitlinien (WHO, EASL, AASLD) eine antivirale Therapie der Schwangeren ab einer HBV-DNA-Konzentration von 2×10^5 IU/ml (1×10^6 Kopien/ml) [16]. Die antivirale Therapie zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sollte möglichst zwischen dem 1. Trimenon und vor der 32. Schwangerschaftswoche begonnen werden, damit eine Senkung der HBV-DNA-Konzentration unter 2×10^5 IU/ml zum Geburtszeitpunkt erreicht werden kann. Eine initiale Testung auf HBsAg erst nach der 32. Schwangerschaftswoche, wie in der Mutterschaftsrichtlinie empfohlen, kommt für einen erfolgreichen antiviralen Therapiebeginn daher zu spät. Eine Bestimmung des HBsAg am Beginn der Schwangerschaft oder spätestens in der 12. Schwangerschaftswoche ermöglicht weitere Diagnostik, wie die Bestimmung der HBV-DNA-Konzentration und die zeitnahe Planung einer möglichen antiviralen Therapie mit der Aussicht, eine Mutter-Kind-Übertragung bei initial hohen HBV-DNA-Konzentrationen der Mutter zu verhindern.

Fragestellung 3: Wie wird eine Hepatitis B-Virus-Infektion bei Schwangeren diagnostiziert?**Empfehlung:**

Die Erfassung akuter und chronischer Hepatitis B-Virus-Infektionen soll gemäß der Mutterschaftsrichtlinien durch den Nachweis von HBsAg erfolgen. Bei positivem Ergebnis soll durch weitere labordiagnostische Abklärungen der Infektionsstatus und das Risiko einer vertikalen Transmission abgeklärt werden. Sollen abgelaufene Infektionen erfasst werden, soll zusätzlich die Bestimmung von anti-HBc erfolgen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Begründung der Empfehlung:

Das Risiko einer vertikalen Übertragung des Hepatitis B-Virus besteht nur bei Schwangeren mit akuter oder chronisch-persistierender Infektion und hohen Viruslasten. Die hohe Sensitivität der Nachweisverfahren für HBsAg gewährleistet die zuverlässige Erfassung dieses speziellen HBV-Infektionsstatus, daher sind Untersuchungen zum Nachweis von anti-HBc zur Identifizierung der Schwangeren mit abgelaufener Infektion nicht erforderlich.

Fragestellung 4: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven HBsAg-Befund?**Empfehlung:**

- (I) Bei allen Schwangeren mit Nachweis von HBsAg soll eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA in Blut erfolgen.
- (II) Das Neugeborene soll innerhalb von zwölf Stunden nach Geburt aktiv/ passiv immunisiert werden.
- (III) Schwangeren mit sehr hoher Viruslast ($> 2 \times 10^5$ IU/ml HBV-DNA) soll eine spezifisch antivirale Therapie angeboten werden, um das Rest-Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung trotz erfolgter aktiv/ passiver Immunisierung des Neugeborenen zu minimieren.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei hochvirämischen Schwangeren (HBV-DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml) kann (sofern rechtzeitig eingeleitet) eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga das Risiko einer vertikalen HBV-Übertragung auf das Kind signifikant senken [15, 17].

Zu (II) Die Wirksamkeit der kombinierten Aktiv-/ Passiv-Immunisierung zur Verhinderung der vertikalen HBV-Transmission ist vielfach nachgewiesen [18]. Die Impfung sollte so früh als möglich erfolgen.

Zu (III) Die Mutter-Kind-Übertragung lässt sich bei HBV-positiven Schwangeren auch bei korrekt erfolgter aktiv/ passiv-Immunisierung der Neugeborenen nicht vollständig verhindern. Das Übertragungsrisiko ist dabei abhängig von der Viruskonzentration im Blut der Schwangeren. Bei HBV-DNA-Konzentrationen von größer 10^7 – 10^8 IU/ml im Blut der Schwangeren betrug das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko trotz aktiv/ passiver Impfung des Neugeborenen bis zu 10% [15]; bei Werten unter 2×10^5 IU/ml HBV-DNA gab es keine Evidenz einer vertikalen Übertragung.

Fragestellung 5: Welche Konsequenzen hat ein fehlender HBV-Immunitätsnachweis?**Empfehlung:**

Schwangeren ohne dokumentierte Impfung und/ oder mit fehlendem Nachweis von anti-HBs, die ein erhöhtes HBV-Expositionsrisiko haben (z. B. dialysepflichtige Niereninsuffizienz, HIV- oder HCV-Infektion, bei erhöhtem privaten oder beruflichem Expositionsrisiko), soll entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlung eine Impfung auch in der Schwangerschaft empfohlen und angeboten werden [12].

Begründung der Empfehlung:

Der Hepatitis B-Impfstoff enthält keine vermehrungsfähigen Viren und kann in der Schwangerschaft ohne Gefährdung des Fetus durch Infektion mit abgeschwächten Impfviren angewendet werden.

Fragestellung 6: Welche Konsequenzen ergeben sich bei einer Schwangerschaft einer Hepatitis B-Non-Responderin?**Empfehlung:**

Schwangeren, die auf eine Hepatitis B-Grundimmunisierung nicht angesprochen haben, sollen bei erhöhtem privatem oder beruflichem Expositionsrisiko weitere Hepatitis B-Impfungen entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlung [12] angeboten werden.

Begründung der Empfehlung:

Der Hepatitis B-Impfstoff enthält keine vermehrungsfähigen Viren; er kann in der Schwangerschaft ohne Gefährdung des Fetus angewendet werden.

Fragestellung 7: Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer akuten Hepatitis B-Virus-Infektion in der Schwangerschaft?**Empfehlung:**

- (I) In regelmäßigen Abständen von mindestens 3 Monaten soll eine Bestimmung von HBV-DNA und ALT während der Schwangerschaft und mindestens bis 6 Monate nach Entbindung durchgeführt werden.
- (II) Ist der HBsAg-Nachweis im dritten Trimenon (GA > 24+0) positiv, soll eine HBV-DNA-Bestimmung mittels PCR erfolgen.
- (III) Bei sehr schwerem Verlauf oder fulminanter Hepatitis soll eine antivirale Therapie erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Durch die wiederholte HBsAg-Bestimmung soll überprüft werden, ob sich eine chronisch-persistierende Infektion mit dem Risiko einer perinatalen vertikalen Übertragung etabliert. Bei positivem HBsAg im dritten Trimenon ist eine Passiv/ Aktiv-Immunisierung des Neugeborenen notwendig.

Zu (II) Bei hoher Viruslast in der Schwangerschaft kann eine antivirale Therapie erwogen werden (siehe Fragestellung 4).

Zu (III) Personen mit akuter, fulminanter Hepatitis B wird generell eine antivirale Therapie empfohlen. Einzelfallberichte belegen die Wirksamkeit auch bei Schwangeren mit fulminanter Hepatitis B [19].

Fragestellung 8: Soll nach Labordiagnose einer akuten oder chronischen Hepatitis B-Virus-Infektion eine Fruchtwasserprobe (Amniozentese) gewonnen werden, um die Infektion des Fetus abzuklären?**Empfehlung:**

Eine Amniozentese wird bei HBV-Infektion nicht empfohlen.

Begründung der Empfehlung:

Die Untersuchung hat für die Betreuung einer HBV-infizierten Schwangeren keinen zusätzlichen Nutzen, beinhaltet aber das (theoretische) Risiko, dass es durch die Untersuchung zu einer Infektion des Fetus kommt.

Fragestellung 9: Können bei Schwangeren mit chronischer Hepatitis B-Virus-Infektion eine Fruchtwasserentnahme (Amniozentese) und andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Unter strenger Indikationsstellung können eine Amniozentese und andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe bei HBV-positiven Schwangeren durchgeführt werden. Bei hochvirämischen Schwangeren kann ein Restrisiko für eine vertikale HBV-Übertragung nicht ausgeschlossen werden.

Begründung der Empfehlung:

Ältere Daten zeigten kein erhöhtes Risiko für eine vertikale HBV-Transmission durch eine Amniozentese bei HBsAg-positiven Schwangeren [9, 20, 21]. In einer neueren retrospektiven Fall-Kontroll-Studie [17] ergab sich jedoch eine signifikant höhere HBV-Transmissionsrate in der Amniozentese-Gruppe. Alle Schwangeren, bei denen es zu einer vertikalen HBV-Transmission kam, hatten in dieser Studie Viruslasten von mehr als 10^7 IU/ml.

Fragestellung 10: Soll bei Schwangeren mit positivem HBsAg und hoher Viruslast eine elektive *Sectio caesarea* zur Transmissionsprophylaxe durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Eine elektive *Sectio caesarea* kann bei hochvirämischen Schwangeren (über 2×10^5 IU/ml HBV-DNA), die keine antivirale Therapie in der Schwangerschaft erhalten haben, in Betracht gezogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Datenlage zur Beantwortung der Frage, ob eine *Sectio* das Risiko der Mutter-Kind-Übertragung verringern kann, ist sehr heterogen. Eine Studie mit über 1.400 HBsAg-positiven Mutter/ Kind-Paaren zeigte eine signifikant niedrigere HBV-Transmissionsrate nach *Sectio* (1,4% gegenüber 3,4% nach vaginaler Entbindung), auch wenn die Neugeborenen aktiv/ passiv mit Hepatitis B-Impfstoff und Immunglobulin immunisiert wurden [22]. Vertikale HBV-Übertragungen traten in diesem Kollektiv nur bei hochvirämischen Schwangeren (HBV-DNA-Konzentration über 2×10^5 IU/ml) auf. In dieser Subgruppe betrug die Übertragungsrate bei *Sectio* 2,9%, bei vaginaler Entbindung 7,2%.

In einer Metaanalyse von 18 Studien mit insgesamt über 11.000 Mutter-Kind-Paaren [23] wurde dagegen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der HBV-Infektion der Kinder im Alter von 6 Monaten gefunden (3,3% nach *Sectio*, 4,1% nach vaginaler Entbindung). Eine Stratifizierung nach der Höhe der Virämie erfolgte in dieser Metaanalyse nicht, und die Autoren verweisen explizit darauf, dass die Schlussfolgerung, dass eine *Sectio caesarea* keinen Beitrag zur Verringerung der vertikalen HBV-Transmission leistet, bei hochvirämischen Schwangeren mit Vorsicht zu betrachten ist.

Fragestellung 11: Wie ist bei Schwangeren mit unbekanntem Hepatitis B-Infektionsstatus zum Zeitpunkt der Geburt vorzugehen?**Empfehlung:**

Der Nachweis von HBsAg soll umgehend erfolgen. Liegt das Ergebnis nicht innerhalb von zwölf Stunden nach Geburt vor, soll unabhängig vom Geburtsgewicht die erste Dosis des Hepatitis B-Impfstoffs appliziert werden. Zeigt sich der HBsAg-Nachweis in der Folge positiv, soll man die Hepatitis B-Immunglobulingabe umgehend, jedoch innerhalb der ersten sieben Lebenstage nachholen [12].

Begründung der Empfehlung:

Die aktive Immunisierung allein führt schon zu einer deutlichen Reduktion der perinatalen HBV-Übertragung. Bei HBeAg-negativen Müttern war kein signifikanter Unterschied in der Transmissionsrate im Vergleich zur kombinierten Aktiv-/Passiv-Immunisierung (0,29% versus 0,14%) nachweisbar [18]. Schwangere mit unbekanntem Hepatitis B-Infektionsstatus dürften zwar eine höhere Prävalenz an chronischen Infektionen aufweisen, die aber vermutlich deutlich unter 10% liegt. Daher ist die abgestufte Empfehlung (ohne Kenntnis des HBsAg-Wertes: nur aktive Immunisierung; Immunglobulingabe nur bei nachgewiesen positivem HBsAg) als verhältnismäßig anzusehen.

5.3.3 Labordiagnostik der Hepatitis B-Virus-Infektion nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen**Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Neugeborenen und Säuglingen HBsAg-positiver Mütter notwendig?****Empfehlung:**

Ein bis zwei Monate nach der erfolgten Grundimmunisierung (Reifgeborene: Monat 0: aktive und passive Immunisierung, Monate 1 und 6 aktive Immunisierung. Frühgeborene, d.h. Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche: Monat 0 aktive und passive Immunisierung, Monate 1, 2 und 12 aktive Immunisierung) soll eine Untersuchung auf anti-HBs, HBsAg und anti-HBc beim Kind erfolgen, um den Impferfolg zu überprüfen und ein Impfversagen auszuschließen. Bei fehlendem Impferfolg (Anti-HBs unter 100 IU/l) soll eine weitere aktive Impfstoff-Dosis gegeben werden, und der Impferfolg nach 1–2 Monaten erneut serologisch überprüft werden.

Begründung der Empfehlung:

Trotz aktiver und passiver Immunisierung kann es insbesondere bei Müttern mit hoher Viruslast ($> 2 \times 10^5$ IU HBV-DNA/ml) zu einer Infektion des Neugeborenen kommen. In diesen Fällen ist eine antivirale Therapie zu erwägen.

Feststellung:

Beim Neugeborenen sind im allgemeinen keine diagnostischen Maßnahmen notwendig. Für die Indikationsstellung zur Passiv-Aktiv-Immunisierung (Simultanprophylaxe) ist eine virologische Untersuchung beim Neugeborenen nicht erforderlich. Alleiniges Kriterium hierfür ist der positive Nachweis von HBsAg bei der Mutter. Ein negativer HBsAg-Test beim Neugeborenen schließt eine vertikale HBV-Transmission nicht aus.

Fragestellung 2: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei HBsAg-positiven Mütter nach der Geburt notwendig?**Empfehlung:**

Es soll in regelmäßigen Abständen von mindestens 3 Monaten eine HBsAg-Bestimmung sowie eine Untersuchung auf HBV-DNA und eine ALT-Bestimmung mindestens bis 6 Monate nach Entbindung durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

In seltenen Fällen sind Aktivierungen der Hepatitis B während einer Schwangerschaft beschrieben worden, die in einzelnen Fällen zum akuten Leberversagen führten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle normalisieren sich hingegen die Transaminasen während einer Schwangerschaft. Allerdings sind Schübe der Hepatitis in den ersten 3–6 Monaten nach der Entbindung nicht ungewöhnlich.

Fragestellung 3: Welche Möglichkeiten zur Verhinderung der vertikalen Übertragung bestehen beim Neugeborenen?**Empfehlung:**

Das Neugeborene einer HBsAg-positiven Mutter soll innerhalb von zwölf Stunden nach der Geburt simultan HBV-Immunglobulin und die erste Dosis des Hepatitis B-Impfstoffs erhalten.

Begründung der Empfehlung:

Die kombinierte HBV-Impfung und Immunglobulingabe kann die vertikale HBV-Übertragung bei Neugeborenen von Schwangeren mit niedriger Virämie ($< 2 \times 10^5$ IU HBV-DNA/ml) nahezu immer verhindern. Auch bei hoher Virämie der Mutter wird die Transmissionsrate signifikant reduziert, es kann jedoch trotz adäquat durchgeführter Impfung zur Transmission kommen [18, 22]. Durch eine rechtzeitig eingeleitete antivirale Therapie der HBV-infizierten Mütter lässt sich dieses Restrisiko senken.

Fragestellung 4: Darf eine HBsAg-positive Mutter ihr Kind stillen?**Empfehlung:**

Eine HBsAg-positive Mutter sollte stillen, außer bei einer bestehenden HBV/HIV-Koinfektion.

Begründung der Empfehlung:

Wenn beim Neugeborenen innerhalb von zwölf Stunden nach Geburt eine Aktiv-/Passivimmunisierung durchgeführt werden kann, ist durch das Stillen keine Erhöhung des HBV-Übertragungsrisikos zu erwarten [13].

5.4 Literatur

1. Lira, R., A. Maldonado-Rodriguez, O. Rojas-Montes, M. Ruiz-Tachiquin, R. Torres-Ibarra, C. Cano-Dominguez, H. Valdez-Salazar, et al., *Use of dried blood samples for monitoring hepatitis B virus infection*. *Virol J*, 2009. **6**: p. 153.
2. Sauerbrei, A., M. Schacke, B. Glück, U. Bust, H.F. Rabenau, and P. Wutzler, *Does limited virucidal activity of biocides include duck hepatitis B virucidal action?* *BMC Infect Dis*, 2012. **12**: p. 276.

3. Poethko-Müller, C., R. Zimmermann, O. Hamouda, M. Faber, K. Stark, R.S. Ross, and M. Thamm, *Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 707-715.
4. Hahné, S.J., I.K. Veldhuijzen, L. Wiessing, T.A. Lim, M. Salminen, and M. Laar, *Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening*. BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 181.
5. Ott, J.J., G.A. Stevens, J. Groeger, and S.T. Wiersma, *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. Vaccine, 2012. **30**(12): p. 2212-2219.
6. Robert-Koch-Institut, *Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2016*. Epidemiologisches Bulletin 2016. **16/2018**: p. 151-156.
7. van der Eijk, A.A., H.G. Niesters, H.M. Götz, H.L. Janssen, S.W. Schalm, A.D. Osterhaus, and R.A. de Man, *Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent*. J Clin Virol, 2004. **29**(2): p. 92-94.
8. Candotti, D., S.M. Assennato, S. Laperche, J.P. Allain, and S. Levicnik-Stežinar, *Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose*. Gut, 2019. **68**(2): p. 313-321.
9. Towers, C.V., T. Asrat, and P. Rumney, *The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(7): p. 1514-1518; discussion 1518-1520.
10. Bortolotti, F., M. Guido, S. Bartolacci, P. Cadrobbi, C. Crivellaro, F. Noventa, G. Morsica, et al., *Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study*. Hepatology, 2006. **43**(3): p. 556-562.
11. Fattovich, G., F. Bortolotti, and F. Donato, *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*. J Hepatol, 2008. **48**(2): p. 335-352.
12. Robert-Koch-Institut, *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut*. Epidemiologisches Bulletin 2020. **34/2020**(9).
13. Chen, X., J. Chen, J. Wen, C. Xu, S. Zhang, Y.H. Zhou, and Y. Hu, *Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e55303.
14. Cornberg, M., L. Sandmann, U. Protzer, C. Niederau, F. Tacke, T. Berg, D. Glebe, et al., *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11)*. Z Gastroenterol, 2021. **59**(7): p. 691-776.
15. Chen, H.L., C.N. Lee, C.H. Chang, Y.H. Ni, M.K. Shyu, S.M. Chen, J.J. Hu, et al., *Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus*. Hepatology, 2015. **62**(2): p. 375-386.

16. World Health Organization (WHO), *Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on Antiviral Prophylaxis in Pregnancy*. Quelle: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. 2020: Geneva.
17. Han, Z., Y. Zhang, X. Bai, Y. Yin, C. Xu, and H. Hou, *Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: A retrospective matched cohort study*. *Prenat Diagn*, 2019. **39**(6): p. 431-440.
18. Chen, H.L., L.H. Lin, F.C. Hu, J.T. Lee, W.T. Lin, Y.J. Yang, F.C. Huang, et al., *Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(4): p. 773-781 e772.
19. Potthoff, A., K. Rifai, H. Wedemeyer, K. Deterding, M. Manns, and C. Strassburg, *Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy*. *Z Gastroenterol*, 2009. **47**(7): p. 667-670.
20. Alexander, J.M., R. Ramus, G. Jackson, B. Sercely, and G.D. Wendel, Jr., *Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999. **7**(6): p. 283-286.
21. Ko, T.M., L.H. Tseng, M.H. Chang, D.S. Chen, F.J. Hsieh, S.M. Chuang, and T.Y. Lee, *Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection*. *Arch Gynecol Obstet*, 1994. **255**(1): p. 25-30.
22. Pan, C.Q., H.B. Zou, Y. Chen, X. Zhang, H. Zhang, J. Li, and Z. Duan, *Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(10): p. 1349-1355.
23. Chen, H.L., J.Y. Cai, Y.P. Song, M.L. Zha, and G. Qin, *Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis*. *Midwifery*, 2019. **74**: p. 116-125.

6. Influenzavirus (verantwortliche Autoren: Autorin: Daniela Huzly)

6.1 Grundlegende Informationen zu Influenzavirus

Virusname	Bezeichnung/ Alternativ	Influenzavirus A, B, C/ Grippevirus
	Virusfamilie/ Gattung	Orthomyxoviridae/ Influenzavirus A, B, C
Umweltstabilität		Infektiosität je nach Oberfläche 4 bis 48 Stunden [1, 2]
Desinfektionsmittelresistenz		Begrenzt viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt		Mensch, Schweine, Wildvögel, Zuchtgeflügel
Verbreitung		Weltweit, pandemische Ausbreitung bei Auftreten neuer Subtypen, epidemische Ausbreitung, vor allem während der Wintermonate
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	274.294 Infektionen
	2019	133.480 Infektionen
	2020	194.726 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Inkubationszeit		1 – 3 Tage
Übertragung/ Ausscheidung		Aerosole [3, 4], Speichel-/ Tröpfchen-Infektion [4] sowie indirekt über kontaminierte Oberflächen [1, 2]
Erkrankungen		Influenza, Virusgrippe
	Symptome	hohes Fieber (> 40°C), Kopf- und Gliederschmerzen, respiratorische Symptome
	Komplikationen	Pneumonie (viral oder durch bakterielle Superinfektion), Myokarditis, Myositis, Otitis media, Enzephalitis (vor allem bei Kleinkindern). Todesfälle (vor allem bei chronisch Kranken)
	asymptomatische Verläufe	möglich, Häufigkeit nicht eindeutig geklärt
Infektiosität/ Kontagiosität		Höchste Virusausscheidung kurz vor Erkrankungsbeginn und in den ersten vier Erkrankungstagen

Vertikale Übertragung	pränatal	Nein
	perinatal	Ja, bei akuter Influenza der Schwangeren zum Zeitpunkt der Entbindung
	neo-/ postnatal	Ja, bei akuter Influenza der Mutter oder Kontaktpersonen (Geschwister, Vater etc.)
Embryopathie/ Fetopathie		Fraglicher Zusammenhang mit Neuralrohrdefekten bei hochfieberhafter Influenza im ersten Trimester; erhöhtes Abortrisiko, Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht [5-8]
Neonatale Symptome		Influenza, hohes Risiko für Komplikationen bei akuter Infektion in der Neugeborenenperiode (und im ersten Lebensjahr) [9]
Therapeutische Maßnahmen		Symptomatische Therapie, Antivirale Therapie der Schwangeren
Prophylaxe	Impfung	Totimpfstoff
	passive Immunisierung	nicht verfügbar

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Therapie der neonatalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie [10, 11]
Prophylaxe der neonatalen Erkrankung	Ja	Impfung der Mutter ab 2. Trimenon schützt das Neugeborene vor schweren Verläufen [12-14] Trennung von Mutter und Kind bei Erkrankung der Mutter in der Neonatalperiode
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie* (Einzelfallentscheidung) [15-18]
Prophylaxe der maternalen Erkrankung	Ja	Impfung vor der Schwangerschaft Impfung ab 2. Trimenon Bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung: Impfung ab 1. Trimenon [19] Chemoprophylaxe (Antivirale Therapie) [20, 21]

Tabelle 6.1: Übersicht der verfügbaren präventiven und therapeutischen Maßnahmen zur Verhinderung/ Beeinflussung der neonatalen und maternalen Erkrankung (* im *Off-Label-Use* möglich).

6.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion

6.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Influenzavirus bzw. Influenzavirus-RNA siehe Tabelle 6.2. Methoden zum Nachweis von Enterovirus-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 6.3.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-RNA-Nachweis	Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) oder alternative Verfahren zum Nukleinsäurenachweis <i>Basisdiagnostik, Methode der Wahl</i>	Nasen-/ Rachenabstrich in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, bronchoalveoläre Lavage, Nasopharyngealsekret [9]
Virusantigennachweis	(I) Antigenschnelltestverfahren (Immunchromatographie/ digital) (II) Immunchromatographie mit Detektionsverstärkung <i>Basisdiagnostik; eingeschränkte Sensitivität</i>	Nasen-/ Rachenabstrich in Virustransportmedium mit Spezialtupfer
Virusisolierung	Anzucht in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonalen Antikörpern <i>Spezialdiagnostik, epidemiologischen Zwecken</i> zu	Nasen-/ Rachenabstrich in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, bronchoalveoläre Lavage, Nasopharyngealsekret [9]
Virustypisierung, Subtypisierung	Nachweis mittels monoklonalen Antikörpern nach Virusisolierung, Sequenzierung <i>Spezialdiagnostik</i>	Virusisolat Nasen-/ Rachenabstrich in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, oder anderes Patientenmaterial

Tabelle 6.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Influenzaviren bzw. Genomsegmenten von Influenzaviren.

Influenzaviren gehören zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. Virushaltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Entsprechende Versandmaterialien können bei den zuständigen Gesundheitsämtern angefordert werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

Methode	Anmerkungen
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	<p>Bestimmung von Influenzavirus-Antikörpern, Differenzierung der Ig-Klassen in Serum- und Plasmaproben.</p> <p>Achtung: Nicht geeignet für Akutdiagnostik, Antikörperanstieg erst nach 10–14 Tagen und nicht in allen Fällen messbar.</p> <p>Achtung: Keine kontrollierten Validierungsstudien vorhanden, um eine sichere Cut-off-Bestimmung vorzunehmen. Auch für die Spezifität der Verfahren liegen keine ausreichenden Studien vor.</p> <p><i>Die Testsysteme werden von den Fachgesellschaften nicht empfohlen.</i></p>
Indirekter Fluoreszenzantikörpertest (IFAT)	Siehe ELISA, Auswertung subjektiv
Neutralisationstest (NT)	<p>Nachweis von virustyp- und virussubtyp-spezifischen Antikörpern in Serumproben, spezifisch, retrospektive Aussage zu durchgemachten Infektionen möglich, Impfantikörper messbar.</p> <p><i>Spezialdiagnostik nur für epidemiologische Untersuchungen.</i></p>

Tabelle 6.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von Influenzavirus-spezifischen Antikörpern.

6.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion

Fragestellung 1: Wie soll die Labordiagnose der akuten Influenzavirus-Infektion erfolgen?
<p>Empfehlung: Die Diagnose der akuten HBV-Infektion soll über serologische Nachweismethoden erfolgen:</p> <p>(I) Die Diagnose der akuten Influenzavirus-Infektion soll durch den Nachweis von Virusgenomsegmenten aus Rachen- oder Nasenabstrich oder respiratorischem Sekret mittels RT-PCR erfolgen. Antigen-Schnellteste können die klinische Diagnose bei positivem Ergebnis erhärten, schließen aber bei negativem Ergebnis eine akute Infektion nicht aus.</p> <p>(II) Im Rahmen der Diagnostik zur stationären Aufnahme (Kohortierung, antivirale Therapie) soll ein sensitives molekulares Amplifikationsverfahren zum Nachweis der Infektion verwendet werden.</p> <p>(III) Serologische Methoden zum Nachweis virusspezifischer Antikörper werden nicht für die Diagnostik der akuten Influenzavirus-Infektion empfohlen.</p> <p>Begründung der Empfehlung: Zu (I) und (II) Die Testverfahren zum Virusgenomnachweis sind – teilweise auch als schnell durchführbare Kartuschenteste – in den meisten Laboratorien als Methode der Wahl/ Basisdiagnostik verfügbar; sie sind den Antigen-Schnelltesten in Sensitivität und Spezifität überlegen. Da die Testergebnisse unmittelbare Konsequenzen für Therapie und Management haben, ist eine</p>

höchst mögliche Testgenauigkeit anzustreben. Die Sensitivität der Antigen-Schnellteste liegt teilweise unter 20% [22] und variiert abhängig vom Virusstamm und den Bedingungen der Probengewinnung.

Zu (III) Serologische Nachweisverfahren sind für die Diagnostik der akuten Infektion nicht geeignet, da der Antikörperanstieg erst verzögert, das heißt nach etwa 10–14 Tagen, und nicht in allen Fällen stattfindet. Der Nachweis von IgA-Antikörpern ist relativ unspezifisch und beweist nicht das Vorliegen einer akuten Influenzavirus-Infektion.

6.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses für den Nachweis der Influenzavirus-RNA nimmt ab dem 4. Erkrankungstag ab. Das Gelingen des RNA-Nachweises ist außerdem von der Probengewinnung, der Qualität und dem Transport des Probenmaterials abhängig.
- (II) Molekulare Testverfahren, die nicht auf der Technologie der Polymerase-Kettenreaktion beruhen, haben z.T. eine geringere Sensitivität und Spezifität.
- (III) Mutationen/ Änderungen der Basensequenz in den viralen Genomsegmenten können in molekularen Testverfahren zu falsch negativen Ergebnissen führen.

6.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion

6.3.1 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion vor der Schwangerschaft

Vor der Schwangerschaft ist eine Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion nicht notwendig.

6.3.2 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Warum soll man die Schwangere zu den Risiken einer Influenzavirus-Infektion informieren?

Empfehlung:

- (I) Schwangere sollen so früh wie möglich informiert werden, dass eine durch Influenzavirus-Infektion verursachte Virusgrippe schwer verlaufen und die Schwangerschaft gefährden kann. Die Impfung soll gemäß den gültigen STIKO-Empfehlungen empfohlen werden.
- (II) Schwangere sollen darauf hingewiesen werden, sich bei Auftreten einer Influenza-typischen Symptomatik (plötzlicher Erkrankungsbeginn, hohes Fieber, Kopf-/ Gliederschmerzen, respiratorische Symptome) umgehend telefonisch beim behandelnden Arzt zu melden, damit frühzeitig entsprechende Maßnahmen (s.u.) ergriffen werden können.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Durch die Sensibilisierung für die Risiken kann die Akzeptanz der Impfung erhöht werden und eine erhöhte Vorsicht bei Kontakten mit Erkrankten erreicht werden.

Zu (II) Frühzeitige Diagnostik und Therapie (s.u.) sind nur möglich, wenn die Erkrankten sich frühzeitig melden. Die telefonische Meldung zur Terminvereinbarung soll verhindern, dass sich die Erkrankte in

Wartebereiche begibt, in denen es zu einer Verbreitung der Influenzavirus-Infektion kommen kann [20].

Fragestellung 2: Soll bei Verdacht auf eine akute Influenzavirus-Infektion diese labordiagnostisch gesichert werden?

Empfehlung

Der Verdacht auf eine Influenzavirus-Infektion soll labordiagnostisch bestätigt werden, wenn der Erkrankungsbeginn weniger als 48 Stunden zurückliegt und das Testresultat schnell verfügbar ist. Bei akuter Influenza in der Schwangerschaft besteht eine Indikation zur antiviralen Therapie, die schnellst möglich begonnen werden soll. Bei negativem Testergebnis kann die Therapie beendet oder ggf. nicht begonnen werden.

Begründung der Empfehlung:

Eine Influenzavirus-Infektion kann die Schwangerschaft gefährden (erhöhte Abortrate, Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht) [5]. Im zweiten und dritten Trimenon besteht eine erhöhte Komplikationsrate, insbesondere bei Infektionen mit Influenza A/H1N1 und bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, Kardiovaskulären Grunderkrankungen und Immunsuppression [23-26]. Mehrere Beobachtungsstudien zeigten, dass das Komplikationsrisiko durch eine frühzeitig eingeleitete antivirale Therapie, die innerhalb von 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn begonnen wird, deutlich reduziert werden kann [23, 24, 27]. Um unnötige Medikationen in der Schwangerschaft zu vermeiden, sollte die Influenzavirus-Infektion labordiagnostisch gesichert werden, wenn dies zeitnah möglich ist.

Fragestellung 3: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Verdacht auf Exposition der Schwangeren mit Influenzavirus bzw. mit Grippe-erkrankten Personen durchzuführen?

Empfehlung:

Die akute Infektion der Kontaktperson sollte durch entsprechende diagnostische Verfahren gesichert sein (siehe A.2.1.). Haben nicht gegen Influenza geimpfte Schwangere Kontakt zu Grippepatienten, kann eine antivirale Chemoprophylaxe mit Oseltamivir erwogen werden, wenn der Kontakt weniger als 48 Stunden zurückliegt. Dies gilt insbesondere, wenn bei der Schwangeren weitere Risikofaktoren für Komplikationen vorliegen (Adipositas, Diabetes, kardiovaskuläre Grunderkrankungen, Immunsuppression) [20, 28].

Begründung der Empfehlung:

Die antivirale Chemoprophylaxe mit Oseltamivir kann eine Influenzavirus-Infektion verhindern, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt begonnen wird. Die Sicherheit von Oseltamivir in der Schwangerschaft (Kategorie C) konnte in mehreren Beobachtungsstudien belegt werden [15, 18, 29].

Fragestellung 4: Wie wird die Influenzavirus-Infektion bei der Schwangeren labordiagnostisch gesichert?

Empfehlung:

Siehe Abschnitt 6.2

Fragestellung 5. Welche Konsequenz hat ein positiver Influenzavirus-Nachweis in der Schwangerschaft?**Empfehlung:**

Bei Nachweis einer Influenzavirus-Infektion in der Schwangerschaft soll unabhängig von der Influenza-Impfanamnese sofort mit einer antiviralen Oseltamivir-Therapie begonnen werden, wenn der Erkrankungsbeginn nicht mehr als 48 Stunden zurückliegt. Bei Vorliegen von Komplikationen oder bei Schwangeren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Komplikationsrisiko mit sich bringen, soll auch zu einem späteren Zeitpunkt noch eine antivirale Therapie begonnen werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Verträglichkeit von Oseltamivir in der Schwangerschaft ist gut belegt [17, 18, 29]. In mehreren unabhängigen Fall-Kontroll-Studien konnte ein eindeutiger Zusammenhang einer zu spät oder gar nicht begonnenen antiviralen Therapie mit dem Auftreten von Komplikationen nachgewiesen werden [23, 24, 27]. Im Fall von schon bestehenden Komplikationen gibt es Hinweise, dass ein späterer Behandlungsbeginn noch einen gewissen Effekt haben kann. Daher kann in Anbetracht der guten Verträglichkeit von Oseltamivir ein Therapieversuch empfohlen werden [20, 21].

Fragestellung 6: Welche Bedeutung hat ein negativer Schnelltest zum Nachweis von Influenza-Antigen?**Empfehlung:**

Ein negatives Ergebnis soll nicht alleinige Entscheidungsgrundlage für das Nicht-Ansetzen oder Absetzen einer antiviralen Therapie sein.

Begründung der Empfehlung:

Die Sensitivität der Antigen-Schnellteste ist deutlich niedriger als die der molekularen Testverfahren zum Nachweis der viralen Genomsegmente. Daher schließt ein negativer Antigen-Schnelltest eine akute Influenzavirus-Infektion nicht aus. Auch nimmt die Sensitivität im Erkrankungsverlauf schnell ab; sie ist bei Erwachsenen deutlich niedriger als bei Kindern [22, 30].

6.3.3 Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion nach der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Ist bei Verdacht auf Influenzavirus-Infektion der Wöchnerin die labordiagnostische Sicherung erforderlich?**Empfehlung:**

Der Verdacht auf eine Influenzavirus-Infektion in den ersten beiden Wochen nach Entbindung oder Abort soll labordiagnostisch bestätigt werden.

Begründung der Empfehlung:

Eine Diagnosesicherung wird empfohlen, um bei Mutter und Kind der Situation entsprechende prophylaktische und therapeutische Maßnahmen anzupassen, aber auch um – im negativen Fall – unnötige Medikationen und Isolationsmaßnahmen zu vermeiden. Bei gesicherter Labordiagnose kann durch eine Expositionsprophylaxe eine mit hoher Komplikationsrate einhergehende Infektion des Neugeborenen verhindert werden. Während der ersten beiden Wochen nach einer Schwangerschaft findet man bei akuter Influenzavirus-Infektion der Mutter ein ähnlich hohes Komplikationsrisiko wie während der Schwangerschaft; daher erstreckt sich die Empfehlung zur antiviralen Therapie auch auf diesen Zeitraum [7].

Fragestellung 2: Ist die labordiagnostische Sicherung einer Influenzavirus-Infektion der Wöchnerin im stationären Umfeld erforderlich?**Empfehlung:**

Besteht im stationären Bereich bei Personen, welche im selben Raum untergebracht sind, der Verdacht auf eine Influenzavirus-Infektion, dann soll diese labordiagnostisch bestätigt werden.

Begründung der Empfehlung:

Wird im stationären Bereich bei einer direkten Kontaktperson der Wöchnerin eine Influenzavirus-Infektion gesichert, müssen die Krankenhaushygiene informiert und Maßnahmen zur Vermeidung einer nosokomialen Verbreitung auf der Station ergriffen werden. Neugeborenen sollen keinen Kontakt zu Personen haben, bei welchen der Verdacht auf Influenza besteht oder diese labordiagnostisch gesichert ist. Neugeborene sollen sich nicht in den betroffenen Krankenzimmern aufhalten oder dort gestillt werden [31, 32]. Eine antivirale Prophylaxe bei der Wöchnerin kann erwogen werden.

Fragestellung 3: Welche Konsequenz hat der Nachweis von Influenzavirus bei einem Neugeborenen im stationären Bereich?**Empfehlung:**

- (I) Die Krankenhaushygiene soll im Falle eines Influenzavirus-Nachweises auf Station informiert werden. Es sollen Maßnahmen ergriffen werden, die eine Übertragung der Infektion auf andere Neugeborene und Wöchnerinnen zu verhindern.
- (II) Bei Früh- und Reifgeborenen mit hohem Risiko für schwere Komplikationen kann eine antivirale Therapie (*Off-Label-Use*) erwogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Influenzavirus-Infektionen stellen für Reif- und Frühgeborene sowie für Frauen in den ersten zwei Wochen nach einer Schwangerschaft ein hohes Morbiditätsrisiko dar [5, 32, 33].

Zu (II) Pharmakokinetische Studien und Anwendungsbeobachtungen legen nahe, dass Oseltamivir bei Säuglingen ohne das Risiko für schwere Nebenwirkungen angewendet werden kann [10, 11].

6.4 Literatur

1. Mukherjee, D.V., B. Cohen, M.E. Bovino, S. Desai, S. Whittier, and E.L. Larson, *Survival of influenza virus on hands and fomites in community and laboratory settings*. Am J Infect Control, 2012. **40**(7): p. 590-594.
2. Oxford, J., E.N. Berezin, P. Courvalin, D.E. Dwyer, M. Exner, L.A. Jana, M. Kaku, et al., *The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces*. Am J Infect Control, 2014. **42**(4): p. 423-425.
3. Yan, J., M. Grantham, J. Pantelic, P.J. Bueno de Mesquita, B. Albert, F. Liu, S. Ehrman, et al., *Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(5): p. 1081-1086.

4. Lindsley, W.G., F.M. Blachere, D.H. Beezhold, R.E. Thewlis, B. Noorbakhsh, S. Othumpangat, W.T. Goldsmith, et al., *Viable influenza A virus in airborne particles expelled during coughs versus exhalations*. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016. **10**(5): p. 404-413.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011. **60**(35): p. 1193-1196.
6. He, J., Z.W. Liu, Y.P. Lu, T.Y. Li, X.J. Liang, P.C. Arck, S.M. Huang, et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight*. *Kidney Blood Press Res*, 2017. **42**(2): p. 232-243.
7. Luteijn, J.M., M.J. Brown, and H. Dolk, *Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod*, 2014. **29**(4): p. 809-823.
8. Wang, M., Z.P. Wang, R. Gong, and Z.T. Zhao, *Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China*. *Childs Nerv Syst*, 2014. **30**(4): p. 665-671.
9. Chiu, S.S., C.Y. Tse, Y.L. Lau, and M. Peiris, *Influenza A infection is an important cause of febrile seizures*. *Pediatrics*, 2001. **108**(4): p. E63.
10. Pannaraj, P.S., B. Tam, and D. Akan, *Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak*. *J Perinatol*, 2011. **31**(7): p. 487-493.
11. Standing, J.F., A. Nika, V. Tsagris, I. Kapetanakis, H.C. Maltezou, D.A. Kafetzis, and M.N. Tsolia, *Oseltamivir pharmacokinetics and clinical experience in neonates and infants during an outbreak of H1N1 influenza A virus infection in a neonatal intensive care unit*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. **56**(7): p. 3833-3840.
12. Tapia, M.D., S.O. Sow, B. Tamboura, I. Teguede, M.F. Pasetti, M. Kodio, U. Onwuchekwa, et al., *Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial*. *Lancet Infect Dis*, 2016. **16**(9): p. 1026-1035.
13. Zaman, K., E. Roy, S.E. Arifeen, M. Rahman, R. Raqib, E. Wilson, S.B. Omer, et al., *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(15): p. 1555-1564.
14. Katz, M.A., B.D. Gessner, J. Johnson, B. Skidmore, M. Knight, N. Bhat, H. Marshall, et al., *Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017. **17**(1): p. 155.
15. Tanaka, T., K. Nakajima, A. Murashima, F. Garcia-Bournissen, G. Koren, and S. Ito, *Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women*. *CMAJ*, 2009. **181**(1-2): p. 55-58.
16. Beigi, R.H., K. Han, R. Venkataramanan, G.D. Hankins, S. Clark, M.F. Hebert, T. Easterling, et al., *Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **204**(6 Suppl 1): p. S84-88.

17. Beigi, R.H., R. Venkataramanan, and S.N. Caritis, *Oseltamivir for influenza in pregnancy*. *Semin Perinatol*, 2014. **38**(8): p. 503-507.
18. Beigi, R.H., V.C. Pillai, R. Venkataramanan, and S.N. Caritis, *Oseltamivir for the treatment of H1N1 influenza during pregnancy*. *Clin Pharmacol Ther*, 2015. **98**(4): p. 403-405.
19. Robert-Koch-Institut, *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am RKI*. (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html).
20. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) committee, *ACOG Committee Opinion No. 753 Summary: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza*. *Obstet Gynecol*, 2018. **132**(4): p. 1077-1079.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza*. (https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm). 2019.
22. Chartrand, C., M.M. Leeflang, J. Minion, T. Brewer, and M. Pai, *Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(7): p. 500-511.
23. Mazagatos, C., C. Delgado-Sanz, J. Oliva, A. Gherasim, A. Larrauri, and S. Spanish Influenza Surveillance, *Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16*. *PLoS One*, 2018. **13**(8): p. e0200934.
24. Ribeiro, A.F., A.C.G. Pellini, B.Y. Kitagawa, D. Marques, G. Madalosso, J. Fred, R.K.M. Albernaz, et al., *Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009*. *PLoS One*, 2018. **13**(3): p. e0194392.
25. Creanga, A.A., T.F. Johnson, S.B. Graitcer, L.K. Hartman, T. Al-Samarrai, A.G. Schwarz, S.Y. Chu, et al., *Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women*. *Obstet Gynecol*, 2010. **115**(4): p. 717-726.
26. Kay, A.W., J. Fukuyama, N. Aziz, C.L. Dekker, S. Mackey, G.E. Swan, M.M. Davis, et al., *Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(40): p. 14506-14511.
27. Louie, J.K., M. Acosta, D.J. Jamieson, M.A. Honein, and G. California Pandemic Working, *Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(1): p. 27-35.
28. Uyeki, T.M., H.H. Bernstein, J.S. Bradley, J.A. Englund, T.M. File, A.M. Fry, S. Gravenstein, et al., *Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza*. *Clin Infect Dis*, 2019. **68**(6): p. e1-e47.

29. Dunstan, H.J., A.C. Mill, S. Stephens, L.M. Yates, and S.H. Thomas, *Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study*. *BJOG*, 2014. **121**(7): p. 901-906.
30. Azar, M.M. and M.L. Landry, *Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests*. *J Clin Microbiol*, 2018. **56**(7).
31. Leick-Courtois, C., S. Hays, T. Perpoint, E. Basson, M. Valette, B. Lina, A. Boibieux, et al., *[Influenza A H1N1 in neonatal intensive care unit: analysis and lessons]*. *Arch Pediatr*, 2011. **18**(10): p. 1069-1075.
32. Cunney, R.J., A. Bialachowski, D. Thornley, F.M. Smaill, and R.A. Pennie, *An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000. **21**(7): p. 449-454.
33. Fell, D.B., J. Johnson, Z. Mor, M.A. Katz, B. Skidmore, K.M. Neuzil, J.R. Ortiz, et al., *Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review*. *BMJ Open*, 2017. **7**(9): p. e016526.

7. Masern (verantwortliche Autorin: Annette Mankertz)

7.1 Grundlegende Informationen zu Masernvirus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Masernvirus/ MV
	Familie/ Gattung	Paramyxoviridae/ Morbillivirus
Umweltstabilität		In Aerosolen bis 2 Stunden infektiös [1] Auf Oberflächen wenig stabil, empfindlich gegen Temperatur, Feuchtigkeit [2], säurelabil
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [3]
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung	Impfquoten/ Schuleingang 2017 [4]	1. Dosis: 97,1% 2. Dosis 92,8%
	Seroprävalenz, Kinder/ Jugendliche [5, 6]	1–2 Jahre 60% 3–17 Jahre > 90%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	543 Infektionen
	2019	514 Infektionen
	2020	76 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Übertragung/ Ausscheidung		Speichel-/ Nasensekret; Tröpfchen-/ Kontaktinfektion
Erkrankungen		Masern
	Symptome	Fieber > 38,5 °C, Schnupfen, Husten, Konjunktivitis, makulopapulöses Exanthem, Koplik'sche Flecken
	Komplikationen	Otitis media, Pneumonie, Enzephalitis, SSPE Bei Schwangeren: erhöhte Komplikationsrate (Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis [7, 8]) SSPE Rate bei ungeschützten Neugeborenen und Kleinkindern sehr hoch
	asymptomatische Verläufe	Kommt nicht vor, da Manifestationsindex nahe 100%
Infektiosität/ Kontagiosität		5 Tage vor bis 4 Tage nach Exanthembeginn
Vertikale Übertragung	pränatal	sehr selten [9]
	perinatal	sehr selten [10, 11] möglich bei akuter Infektion bei Entbindung
	neo-/ postnatal	Speichel und Nasensekret; Tröpfchen-/ Kontaktinfektion

Embryo-/ Fetopathie		nein
	fetale Symptome	Prospektive Studien: keine signifikant erhöhte Abortrate [8, 12], Einzelfallbeschreibungen zu Aborten/ Frühgeburten nach akuten Masern [7, 8, 10, 13-19]
	neonatale Symptome	Keine oder seltene Hinweise (Einzelfall) konnatale Defekte nach akuten Masern [19-23] Einzelfallbericht zu SSPE nach pränataler Übertragung [21]
Therapeutische Maßnahme		Symptomatische Therapie
Antivirale Therapie		nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	verfügbar; Lebendimpfstoff, Impfung nach STIKO-Empfehlung in der Schwangerschaft kontraindiziert [24]
	Passive Immunisierung	Spezifisches Immunglobulinpräparat nicht verfügbar. Studien zum Einsatz von Standard-Immunglobulinpräparaten bei Schwangeren zeigen Nutzen (60%–83% Schutz [25, 26]) In den fachlichen Anwendungshinweisen der STIKO zur Masernpost-expositionsprophylaxe wird die Immunglobulingabe bei Säuglingen im Alter von < 6 Monaten und bei ungeschützten Schwangeren empfohlen (Die Anwendung erfolgt außerhalb der Zulassung, <i>Off-Label-Use</i> ; [24])

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Antivirale Therapie der maternalen Infektion/ Erkrankung	Nein	/
Prophylaxe der maternalen Infektion	Ja	Vor und nach der Schwangerschaft: Impfung mit MMR-Impfstoff (siehe STIKO-Empfehlung) Während der Schwangerschaft, bei Exposition ungeschützter Schwangerer: Immunglobulingabe (einmalig i.v. 400 mg/kg Körpergewicht, innerhalb von 6 Tagen nach Exposition)
Antivirale Therapie der postnatalen Infektion/ Erkrankung	Nein	
Prophylaxe der postnatalen Infektion	Ja	Schutz des Neugeborenen: Mütterliche Leihimmunität (ca. drei bis sechs Monate) Ungeschützte Säuglinge (< 6 Monate), bei Exposition: Immunglobulingabe (einmalig i.v. 400 mg/kg Körpergewicht, innerhalb von 6 Tagen nach Exposition) [24]

Tabelle 7.1: Übersicht der Maßnahmen zur Therapie und Prophylaxe der Masern.

7.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion

7.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Masernvirus-RNA siehe Tabelle 7.2. Methoden zum Nachweis von Masernvirus-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 7.3.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Nachweis von Masernvirus-Genom (RNA)	Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)	Rachenabstrich (als feuchter Tupfer in Virus-transportmedium), Urin

Tabelle 7.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Masernvirus-Genomen.

Untersuchungsmaterial, das möglicherweise Masernvirus enthält, muss entsprechend den internationalen Transportvorschriften versendet werden. Das Primärgefäß mit der Probe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (UN 3373) verschickt werden. Der Versand kann bei Raumtemperatur erfolgen. Entsprechende Abstrich- und Versandmaterialien können beim zuständigen Gesundheitsamt, im Labor oder online auf der Webseite des Nationalen Referenzzentrums Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR) angefordert werden.

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA, EIA, CLIA, CMIA etc.)	Meist auf Basis von Virusantigen (Wildvirus- und/ oder Impfvirus) aus infizierten Zellkulturen Bestimmung und Differenzierung von Antikörpern (Masern-IgG, Masern-IgM) in Serum; Plasma und Liquor <i>Basisdiagnostik</i>
Neutralisationstest	Nachweis von neutralisierenden Antikörpern <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 7.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von Masernvirus-spezifischen Antikörpern.

7.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten oder kürzlich erfolgten Masernvirus-Infektion?

Empfehlung:

- (I) Die Labordiagnostik der akuten Masernvirus-Infektion soll durch den Nachweis von Masernvirus-Genomen mittels RT-PCR aus Rachenabstrich oder Urin in den ersten sieben Tagen nach Symptombeginn erfolgen.
- (II) Der alleinige Nachweis von Masern-IgM soll in den ersten sieben Tagen nach Exanthembeginn durch den PCR-basierten Nachweis von Masernvirus-Genomen ergänzt werden.
- (III) Retrospektiv kann eine Masernvirus-Infektion durch den Nachweis einer Serokonversion gezeigt werden. Hierzu müssen zwei Blut-/ Serumproben im zeitlichen Abstand von mindestens sieben Tagen gewonnen und bei Verwendung desselben Testsystems parallel auf ihren Gehalt an Masern-IgG getestet werden.

Begründung der Empfehlung:

- Zu (I) Der Nachweis von Masernvirus-RNA aus Rachenabstrich und Urin ist die zuverlässigste Methode zu Diagnose einer Masernvirus-Infektion. In Rachenabstrich gelingt der Nachweis in den ersten 7 Erkrankungstagen zuverlässig, ab dem 8. Tag nimmt die Zuverlässigkeit des Nachweises ab, nach 10 Tagen sind noch ca. 70% positiv [27, 28]. Der Nachweis von Masernvirus-RNA im Urin gelingt zeitversetzt und ist bei Erkrankten meist von Tag 3 bis Tag 10 positiv (pers. Mitteilung NRZ MMR).
- Zu (II) Masern-IgM ist in den ersten drei Erkrankungstagen nur in knapp 70% der Fälle nachweisbar [27]. Masernerkrankungen bei Geimpften kommen nur gelegentlich vor. Bei Geimpften fällt der Nachweis von Masern-IgM meist grenzwertig oder negativ aus. Der positive prädiktive Wert des Masern-IgM-Nachweises nimmt in Zeiten sinkender Erkrankungszahlen ab; damit steigt die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse. Deswegen sollte der Nachweis von Masern-IgM vorrangig über die PCR geführt werden und die Serologie nur zusätzlich zur Diagnose einer Masernvirus-Infektion herangezogen werden [29].
- Zu (III) Retrospektiv kann eine kürzlich erfolgte Masernvirus-Infektion auch durch den Nachweis einer Masern-IgG-Serokonversion diagnostiziert werden. Diese Methode ist aufgrund des Zeitverlusts nur dann zu empfehlen, wenn andere Proben nicht gewonnen werden konnten. Es sollen hierzu zwei

Serumproben im zeitlichen Abstand von sieben bis 21 Tagen nach Symptombeginn genommen werden und unter Einsatz desselben Testsystems, idealerweise im selben Testansatz, auf Masern-IgG untersucht werden. Für den Nachweis einer Serokonversion muss die initiale Probe Masern-IgG negativ sein. Alternativ wird eine sekundäre Immunreaktion durch den Anstieg im IgG-Titer um den Faktor vier oder höher angezeigt.

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose der zurückliegenden Masernvirus-Infektion/ die Bestimmung der Immunität?

Empfehlung:

- (I) Die Immunitätsfeststellung nach Masern- oder MMR-Impfung soll durch Kontrolle des Impfausweises erfolgen, die Bestimmung von Masern-IgG wird nicht empfohlen.
- (II) Die Diagnose einer zurückliegenden Masernvirus-Infektion soll durch den Nachweis von Masern-IgG bestätigt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Masernimpfung hat eine sehr hohe Effektivität (> 95%); bei dokumentierter und gemäß Empfehlung der STIKO durchgeführter Masern- oder MMR-Impfung kann daher von Schutz ausgegangen werden.

Zu (II) Der Nachweis von Masern-IgG zeigt bei gleichzeitig negativen Werten für Masern-IgM eine zurückliegende Infektion oder Impfung an. Da die Testsysteme zum Nachweis von Masern-IgG mit dem Neutralisationstest korrelieren, kann bei positivem Befund für Masern-IgG von Schutz ausgegangen werden [30]. Ein Grenzwert muss nicht herangezogen werden.

Masern-Serologie		Virusgenom-nachweis (RT-PCR)	Infektionsstatus
Masern-IgG	Masern-IgM		
negativ	negativ	negativ	suszeptibel
negativ	negativ	positiv	akute Infektion
negativ	positiv	positiv	akute Infektion
negativ	positiv	negativ	kürzlich erfolgte Infektion (ggf. unspezifischer IgM-Befund)
positiv	positiv	positiv	akute Infektion
positiv	positiv	negativ	kürzlich erfolgte Infektion (ggf. unspezifischer IgM-Befund)
positiv	negativ	positiv	Durchbruchinfektion nach Impfung
positiv	negativ	negativ	zurückliegende Infektion/ Impfung, Immunität anzunehmen

Tabelle 7.4: Übersicht und Bewertung der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik.

7.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Masern-IgM ist in den ersten drei Erkrankungstagen nur bei etwa 70% nachweisbar und persistiert nach akuter Infektion für einen Zeitraum von 4-6 Wochen.
- (II) Durchbruchinfektionen nach Impfung sind bislang seltene Ereignisse. In diesen Fällen ist bei positiver PCR und positivem IgG häufig kein oder ein grenzwertiges IgM nachweisbar.
- (III) Masern-IgM zeigt selten Kreuzreaktion mit anderen Viren (z.B. Parainfluenzavirus) [31]; es kann aufgrund polyklonaler Stimulierung bei akuter Epstein-Barr-Virus-Infektion positiv ausfallen [32]. Auch während einer Schwangerschaft kann es zu falsch-reaktiven IgM-Testen kommen.

7.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Masernvirus-Infektion

7.3.1 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen ist eine labordiagnostische Überprüfung des Immunstatus notwendig?

Empfehlung:

Die Überprüfung des Immunstatus soll vor der Schwangerschaft durch die Kontrolle des Impfausweises erfolgen. Die Bestimmung von Masern-IgG vor der Schwangerschaft ist nur in Ausnahmefällen notwendig und wird nicht generell empfohlen. Der Impfschutz gilt als vollständig, wenn zwei Masern- oder MMR Impfungen in der Kindheit oder eine im Erwachsenenalter dokumentiert sind. Ein fehlender oder unvollständiger Impfschutz soll entsprechend der gültigen Impfempfehlung der STIKO komplettiert werden. Nicht-dokumentierte Impfungen sind als fehlende Impfungen zu werten.

Begründung der Empfehlung:

Frauen im gebärfähigen Alter sollen gegen Masern geschützt sein. Schutz wird durch die dokumentierte Masern- oder MMR Impfung nachgewiesen. Die Serokonversion nach einer Dosis liegt bei 96%. Die Impfeffektivität nach zwei Dosen liegt bei > 99% [33], die Antikörper sind bei 95% der zweimal Geimpften 10–20 Jahre nach Impfung noch nachweisbar [34]. Eine Titerbestimmung bei Masern- oder MMR-geimpften Frauen zum Nachweis von Masern-IgG ist daher nicht notwendig und wird nicht empfohlen [35]. Die Zuverlässigkeit von erinnerten Impfungen und Erkrankungen ist niedrig [36]. Frauen ohne Dokumente zu Impfung oder früherer Erkrankung sollen deshalb geimpft werden.

Fragestellung 2: Welche Konsequenz hat der Nachweis von Masern-IgG?

Empfehlung:

- (I) Bei Nachweis von Masern-IgG soll von Schutz aufgrund einer zurückliegenden Infektion oder Impfung ausgegangen werden. Der positive Masern-IgG Befund ist ausreichend. Ein Grenzwert muss nicht herangezogen werden.
- (II) Bei Nachweis von Masern-IgG ist eine zweite Masern-Impfung nicht notwendig. Eine zweite MMR-Impfung kann jedoch erforderlich sein, um den Impfschutz gegen Mumps und Röteln zu vervollständigen; sie kann auch bei bestehender Teilimmunität unbedenklich verabreicht werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Bei Nachweis von Masern-IgG kann von Immunität ausgegangen werden. Der Nachweis von Masern-IgG in Ligandentests korreliert mit dem Nachweis von neutralisierenden Antikörpern und Schutz gegen Masern [30, 37].

Fragestellung 3: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem grenzwertigen oder negativen Masern-IgG-Befund?**Empfehlung:**

Ist bei negativem oder grenzwertigem Masern-IgG-Befund keine Masern- oder MMR-Impfung im Erwachsenenalter oder nur eine Impfung in der Kindheit dokumentiert, soll der Impfschutz entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) komplettiert werden. Eine Antikörperkontrolle nach erfolgter Impfung soll nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Nach zwei Masern- oder MMR-Impfungen in der Kindheit oder einer Masern- oder MMR-Impfung im Erwachsenenalter kann von einer lebenslangen, belastbaren Immunität ausgegangen werden, selbst wenn das Masern-IgG unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Der Schutz wird über neutralisierende Antikörper und die zelluläre Immunität vermittelt [38, 39].

Fragestellung 4: Soll bei ungeschützten Frauen mit Kinderwunsch die Masern- oder MMR-Impfung auf einen Zeitpunkt nach der Schwangerschaft verschoben werden?**Empfehlung:**

Die Vervollständigung des Impfschutzes soll nicht aufgeschoben werden.

Begründung der Empfehlung:

Die akute Masernvirus-Infektion in der Schwangerschaft bedingt ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Pneumonie und Frühgeburtlichkeit. Es gibt Hinweise, dass die Abortrate bei Infektion in der Frühschwangerschaft erhöht ist [7, 8, 10, 14-19, 40]. Deswegen soll der Schutz gegen Masern vor einer Schwangerschaft vervollständigt werden. Darüber hinaus versorgen geschützte Mütter ihre Kinder per Leihimmunität mit einem Nestschutz.

Fragestellung 5: Wie lange soll die Schwangerschaft aufgeschoben werden, nachdem eine MMR-Impfung durchgeführt wurde?**Empfehlung:**

- (I) Der Zeitraum zwischen MMR-Impfung und Konzeption sollte mindestens vier Wochen betragen.
- (II) Eine akzidentelle MMR-Impfung in der Frühschwangerschaft oder eine Konzeption nach kürzlich verabreichter MMR-Impfung ist nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Embryopathie assoziiert. Kommt es versehentlich in der Schwangerschaft zu einer MMR-Impfung sollen keine Maßnahmen ergriffen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Grundsätzlich sind Impfungen mit attenuierten Lebendvakzinen in der Schwangerschaft kontraindiziert, da es sich um vermehrungsfähige Viren

handelt und ein theoretisches Risiko für eine Embryopathie besteht. Bislang ist aber kein einziger Fall einer Impfvirus-bedingten Embryo- bzw. Fetopathie nach akzidenteller MMR-Impfung kurz vor Konzeption oder in der Frühschwangerschaft beschrieben. Eine Studie in Brasilien untersuchte mehr als 5.500 Mütter, die in Unkenntnis einer bestehenden Schwangerschaft versehentlich geimpft wurden oder bei denen zwischen Impfung und Konzeption weniger als 3 Monate lagen. Es ergaben sich in keinem Fall Anzeichen für fetale Erkrankungen oder angeborene Fehlbildungen [12]. Ähnliche Beobachtungen liegen auch aus anderen Ländern vor [41-45].

7.3.2 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt soll der Immunstatus bei einer Schwangeren überprüft werden?

Empfehlung:

- (I) Falls nicht bereits vor der Schwangerschaft erfolgt, soll der Immunstatus anhand des Impfausweises überprüft werden. Fehlende Masern-Impfungen sollen nach der Schwangerschaft anhand der gültigen Impfempfehlung der STIKO als MMR-Impfung nachgeholt werden, idealerweise im Wochenbett. Eine Antikörperkontrolle nach Impfung soll nicht durchgeführt werden.
- (II) Der Immunstatus einer Schwangeren soll bei erfolgtem Kontakt mit Masernerkrankten überprüft werden. Von Masernexposition ist auszugehen, wenn eine Schwangere direkten Kontakt zu Masernerkrankten während der Ansteckungsphase (5 Tage vor bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems) hatte oder sich in einem Raum aufhielt, in welchem während der zurückliegenden zwei Stunden ein Masernerkrankter anwesend war.

Begründung der Empfehlung:

Siehe Fragestellungen 1–3, Abschnitt 7.3.1.

Fragestellung 2: Welche Konsequenzen ergeben sich aus dem Masern-IgG Befund unter Berücksichtigung des Impfstatus?

Empfehlung:

- (I) Bei Nachweis von Masern-IgG sollen keine weiteren Maßnahmen erfolgen, es kann von Schutz ausgegangen werden.
- (II) Sind zwei Masern- oder MMR-Impfungen im Kindesalter oder eine im Erwachsenenalter dokumentiert, sollen keine weiteren Maßnahmen erfolgen. Es sollte auch bei grenzwertigem oder negativem Masern-IgG-Werten von Schutz ausgegangen werden.
- (III) Ungeimpfte Schwangere bzw. Schwangere mit unklarem Immunstatus, bei denen Masern-IgG grenzwertig ausfällt oder nicht nachgewiesen werden kann, sollen den Kontakt zu Masernerkrankten und -verdachtsfällen meiden. Bei den Familienmitgliedern (Partner, Kinder) soll der Impfschutz mit dem MMR-Impfstoff entsprechend der aktuell gültigen Impfempfehlung der STIKO [46] komplettiert werden.
- (IV) Fehlende MMR-Impfungen sollen nach der Schwangerschaft entsprechend der STIKO-Empfehlungen vorzugsweise im Wochenbett ergänzt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei Nachweis einer Serokonversion nach Impfung oder Erkrankung kann von Schutz ausgegangen werden.

Zu (II) siehe Fragestellung 3, Abschnitt 7.3.1.

Zu (III) und (IV) Ein negativer Masern-IgG-Befund bei Ungeimpften deutet auf fehlenden Immunschutz gegen Masern hin. In diesem Fall ist die Expositionsprophylaxe die beste Möglichkeit zur Verhinderung einer Masern-Infektion. Hierzu zählt das Vermeiden des Kontakts zu Infizierten und die Impfung von Kontaktpersonen/ Familienmitgliedern. MMR-Geimpfte scheidet zwar Impfviren aus, eine Übertragung auf Immunkompetente ist sehr selten und verursacht bei Mutter und Fetus keine Erkrankung [31].

Fragestellung 3: Was ist zu tun bei Virusexposition der Schwangeren durch Kontakt mit Masernerkrankten?**Empfehlung:**

(I) Falls noch nicht geschehen, soll der Impfschutz anhand des Impfausweises überprüft werden. Sind zwei Masern- oder MMR-Impfungen in der Kindheit oder eine im Erwachsenenalter dokumentiert, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

(II) Bei fehlender MMR-Impfung oder Impfdokumentation soll Masern-IgG bestimmt werden. Bei Nachweis von Masern-IgG sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

(III) Ungeschützte Schwangere sollen über die Symptome einer Masernerkrankung informiert werden. Nach gesicherter Masernexposition wird für Schwangere innerhalb von sechs Tagen eine passive Immunisierung mit einem handelsüblichen Immunglobulin empfohlen. [24]. Es sollen einmalig 400 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht werden.

(IV) Bei den Kontaktpersonen der Schwangeren soll eine Impfanamnese erhoben und bei Bedarf der Impfschutz komplettiert werden [46].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei entsprechend den STIKO-Empfehlungen durchgeführten und dokumentierten Masern- oder MMR-Impfungen kann von Immunität ausgegangen werden.

Zu (II) Der Nachweis von Masern-IgG lässt auf eine zurückliegende Erkrankung oder Impfung schließen. Von Schutz kann ausgegangen werden.

Zu (III) Bei negativem Masern-IgG-Befund und fehlender Impfdokumentation ist von Suszeptibilität gegenüber dem Masernvirus auszugehen. Bei Schwangeren ist die Impfung mit dem Lebendimpfstoff kontraindiziert, eine passive Immunisierung mit intravenösem Standardimmunglobulin kann die Erkrankung verhindern oder abmildern [24].

Zu (IV) Durch die Impfung von Kontaktpersonen kann die Schwangere vor einer Exposition geschützt werden. Die Impfviren verursachen bei Immunkompetenten keine Erkrankung, es besteht keine Einschränkung für die Impfung von Kontaktpersonen/ Kindern im Haushalt der Schwangeren [35].

Fragestellung 4: Soll eine akute Masernvirus-Infektion in der Schwangerschaft labordiagnostisch nachgewiesen werden?**Empfehlung:**

Bei klinischem Verdacht auf Masern in der Schwangerschaft soll eine Labordiagnostik zum Nachweis der akuten Infektion gemäß Abschnitt 7.2 erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Die Masernvirus-Infektion wird leicht mit anderen Infektionskrankheiten verwechselt, die mit Fieber und Exanthem einhergehen. Der Verdacht auf Masernerkrankung soll deshalb differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

Fragestellung 5: Welche Konsequenz ergibt sich aus dem labordiagnostischen Nachweis einer Masernvirus-Infektion?**Empfehlung:**

- (I) Die Schwangere soll über die Möglichkeit von Komplikationen (beispielsweise Masernpneumonie) aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes umgehend an ihren Arzt oder eine gynäkologische Klinik wenden soll.
- (II) Sie soll den Kontakt zu ungeschützten Personen (insbesondere Säuglingen, Kleinkindern und Schwangeren) meiden.
- (III) Die Erkrankung an Masern und der Nachweis des Erregers sind nach IfSG meldepflichtig.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Masernvirus-Infektion in der Schwangerschaft hat eine erhöhte Komplikationsrate, insbesondere Masernpneumonien werden häufiger beobachtet [7, 13, 15-17, 23].

Zu (II) Nach einer Maserninfektion im Säuglings- und Kleinkindalter besteht ein erhöhtes Risiko für die Betroffenen, später an einer subakut-sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) zu erkranken [47].

Zu (III) gesetzliche Grundlagen (Infektionsschutzgesetz, IfSG).

Fragestellung 6: Welche Konsequenzen zieht eine versehentlich durchgeführte MMR-Impfung während der Schwangerschaft nach sich?**Empfehlung:**

Eine akzidentelle MMR-Impfung in der Schwangerschaft zieht keine Konsequenzen nach sich, da weder für die Schwangere noch für den Fetus negative Folgen zu erwarten sind. Eine weitergehende Diagnostik in der Schwangerschaft oder postnatale Untersuchungen sollen nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Wie jede Lebendimpfung ist die MMR-Impfung in der Schwangerschaft kontraindiziert, jedoch führen versehentlich durchgeführte MMR-Impfungen bei Schwangeren nicht zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen für Fetus oder Mutter. Es sind keine Maßnahmen erforderlich [12, 43-45], siehe auch Fragestellung 5, Abschnitt 7.3.1.

Fragestellung 7: Sollen in der gynäkologischen Praxis/ Klinik besondere Maßnahmen ergriffen werden, wenn bei einer Schwangeren eine akute Maserninfektion nachgewiesen wurde?**Empfehlung:**

- (I) Für Mitarbeitende im Gesundheitsdienst bzw. in medizinischen Einrichtungen schreibt das Masernschutzgesetz seit dem 1.03.2020 den Impfschutz gegen Masern vor. Eine Impfausweiskontrolle soll bei Einstellung stattfinden. Bei Mitarbeitenden mit unklaren Angaben oder fehlenden MMR-Impfungen soll der Impfschutz entsprechend der aktuellen STIKO Empfehlungen komplettiert werden.
- (II) Ungeschützte, nicht-schwangere Personen profitieren von einer MMR-Impfung als Postexpositionsprophylaxe innerhalb von drei Tagen nach Kontakt.
- (III) Wenn eine an Masern erkrankte Person sich gemeinsam mit Schwangeren in der Praxis aufgehalten hat, soll der Immunstatus der Schwangeren überprüft werden. Bei negativem Immunstatus sollte möglichst bald, jedoch innerhalb von sechs Tagen eine passive Immunisierung mit einem handelsüblichen Immunglobulin durchgeführt werden. Die Anwendung erfolgt außerhalb der Zulassung. (Siehe Fragestellung 3, Abschnitt 7.3.2, [24]).
- (IV) Räume, in denen sich Masernerkrankte aufgehalten haben, gelten für ca. zwei Stunden nach Aufenthalt des Patienten als infektiös; nicht immune Personen sollten die Räume in dieser Zeit nicht betreten. Intensives Lüften kann diese Zeit reduzieren [1] .
- (V) Standardhygienemaßnahmen (Reinigung der Oberflächen mit Wasser und Flächenreinigungsmittel mit anschließender Desinfektion der Flächen mit gelistetem begrenzt viruziden Desinfektionsmittel) sind für die Dekontamination von Masernviren ausreichend.
- (VI) Der Verdacht bzw. der Nachweis einer Masernerkrankung ist nach IfSG meldepflichtig.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Gesetzliche Grundlage, Masernschutzgesetz

Zu (II) Eine MMR-Impfung im Abstand von bis zu 72 Stunden nach Exposition minimiert das Risiko einer Masernerkrankung bei Personen ohne dokumentierte MMR-Impfung oder Immunschutz [48, 49].

Zu (III - V) Die Virus-haltigen Aerosole setzen sich abhängig von der Raumbelüftung mehr oder weniger schnell an den Oberflächen ab. Lüften und Desinfektion sollen Kontakt-Übertragungen verhindern.

Zu (VI) gesetzliche Grundlage, Infektionsschutzgesetz (IfSG).

7.3.3 Labordiagnostik von Masernvirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Wann soll die MMR-Impfung der Mutter nach der Entbindung erfolgen? Können stillende Mütter geimpft werden?**Empfehlung:**

Eine fehlende MMR-Impfung der Mutter soll möglichst bald nachgeholt werden, auch stillende Mütter sollen geimpft werden.

Begründung der Empfehlung:

Der MMR-Impfschutz soll zeitnah nach Geburt, möglichst noch im Wochenbett komplettiert werden, damit die Mutter kein Infektionsrisiko für das ungeschützte Baby ist. Das Stillen stellt keine Kontraindikation für eine MMR-Impfung dar [49].

Fragestellung 2: Was ist bei einer peri-/ postnatalen Masernerkrankung der Mutter zu tun?**Empfehlung:**

(I) Erkrankt eine Schwangere oder Wöchnerin kurz vor bzw. nach der Entbindung an Masern, sollte beim Neugeborenen so schnell wie möglich, jedoch innerhalb von sechs Tagen eine einmalige intravenöse Immunglobulingabe erfolgen (Standard-Immunglobulin, 400mg/kg Körpergewicht) [24].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Erkrankt die Mutter peri- oder postnatal an Masern, ist das Kind ohne Nestschutz. Es hat folglich ein hohes Risiko, sich bei der erkrankten Mutter anzustecken. Die rechtzeitige Gabe von Immunglobulinen kann die Infektion verhindern. Masernvirus-infizierte Neugeborene haben ein besonders hohes Risiko, als Spätfolge eine immer tödlich verlaufende subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) zu entwickeln [9, 47].

Fragestellung 3: Soll der Verdacht auf eine Masernvirus-Infektion beim Neugeborenen labordiagnostisch abgesichert werden?**Empfehlung:**

Der Verdacht auf eine postnatale Maserninfektion beim Neugeborenen soll durch einen Virusgenom-Nachweis mittels RT-PCR aus Rachenabstrich überprüft werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Diagnosesicherung ist aufgrund der krankenhaushygienischen Konsequenzen wichtig, da eine Übertragung der Infektion auf andere Säuglinge bzw. Schwangere wegen der Gefahr einer SSPE vermieden werden soll [9, 47].

7.4 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Measles in Healthcare Settings*. Infection Control, 2019(Updated July 2019): p. 1-12.
2. De Jong, J.G., *The Survival of Measles Virus in Air, in Relation to the Epidemiology of Measles*. Arch Gesamte Virusforsch, 1965. **16**: p. 97-102.
3. Robert-Koch-Institut, *Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren*. Bundesgesundheitsblatt 2017(60): p. 1274–1297.
4. Rieck, T., M. Feig, O. Wichmann, and A. Siedler, *Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance*. Epid Bull, 2020. **2020**(32/33): p. 9-27.

5. Poethko-Müller, C. and A. Mankertz, *Sero-epidemiology of measles-specific IgG antibodies and predictive factors for low or missing titres in a German population-based cross-sectional study in children and adolescents (KiGGS)*. *Vaccine*, 2011. **29**(45): p. 7949-7959.
6. Poethko-Müller, C. and A. Mankertz, *Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity*. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e42867.
7. Atmar, R.L., J.A. Englund, and H. Hammill, *Complications of measles during pregnancy*. *Clin Infect Dis*, 1992. **14**(1): p. 217-226.
8. Ohyama, M., T. Fukui, Y. Tanaka, K. Kato, R. Hoshino, T. Sugawara, M. Yamanaka, et al., *Measles virus infection in the placenta of monozygotic twins*. *Mod Pathol*, 2001. **14**(12): p. 1300-1303.
9. Cruzado, D., V. Masserey-Spicher, L. Roux, J. Delavelle, F. Picard, and C.A. Haenggeli, *Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection*. *Eur J Pediatr*, 2002. **161**(8): p. 438-441.
10. Aaby, P., E. Seim, K. Knudsen, J. Bukh, I.M. Lisse, and M.C. da Silva, *Increased postperinatal child mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy*. *Am J Epidemiol*, 1990. **132**(3): p. 531-539.
11. Yoshida, M., H. Matsuda, and K. Furuya, *Two cases of measles in pregnant women immediately preceding delivery (case reports)*. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011. **38**(2): p. 177-179.
12. Sato, H.K., A.T. Sanajotta, J.C. Moraes, J.Q. Andrade, G. Duarte, M.C. Cervi, S.P. Curti, et al., *Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: the Sao Paulo experience, 2001*. *J Infect Dis*, 2011. **204 Suppl 2**: p. S737-744.
13. Ali, M.E. and H.M. Albar, *Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome*. *Int J Gynaecol Obstet*, 1997. **59**(2): p. 109-113.
14. Aaby, P., J. Bukh, I.M. Lisse, E. Seim, and M.C. de Silva, *Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy*. *Lancet*, 1988. **1**(8584): p. 516-519.
15. Chiba, M.E., M. Saito, N. Suzuki, Y. Honda, and N. Yaegashi, *Measles infection in pregnancy*. *J Infect*, 2003. **47**(1): p. 40-44.
16. Eberhart-Phillips, J.E., P.D. Frederick, R.C. Baron, and L. Mascola, *Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases*. *Obstet Gynecol*, 1993. **82**(5): p. 797-801.
17. Enders, M., M. Biber, and S. Exler, *Masern, Mumps und Röteln in der Schwangerschaft. Mögliche Auswirkungen auf Mutter, Schwangerschaft und Fetus*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007. **50**(11): p. 1393-1398.
18. Jespersen, C.S., J. Lttauer, and U. Sagild, *Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland*. *Acta Paediatr Scand*, 1977. **66**(3): p. 367-372.
19. Ornoy, A. and A. Tenenbaum, *Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses*. *Reprod Toxicol*, 2006. **21**(4): p. 446-457.

20. Anselem, O., V. Tsatsaris, E. Lopez, A. Krivine, C. Le Ray, P. Loulergue, D. Floret, et al., *[Measles and pregnancy]*. Presse Med, 2011. **40**(11): p. 1001-1007.
21. Betta Ragazzi, S.L., L.R. De Andrade Vaz-de-Lima, P. Rota, W.J. Bellini, A.E. Gilio, F.A. Costa Vaz, and E.L. Durigon, *Congenital and neonatal measles during an epidemic in Sao Paulo, Brazil in 1997*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(4): p. 377-378.
22. Korones, S.B., *Uncommon virus infections of the mother, fetus, and newborn: influenza, mumps and measles*. Clin Perinatol, 1988. **15**(2): p. 259-272.
23. Siegel, M., H.T. Fuerst, and N.S. Peress, *Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chicken pox and hepatitis*. N Engl J Med, 1966. **274**(14): p. 768-771.
24. Robert-Koch-Institut, *Stellungnahme der STIKO: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen*. Epid Bull 2017. **2017**;2: p. 17-25.
25. Manikkavasagan, G. and M. Ramsay, *The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review*. J Obstet Gynaecol, 2009. **29**(7): p. 572-575.
26. Arciuolo, R.J., R.R. Jablonski, J.R. Zucker, and J.B. Rosen, *Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting-New York City, 2013*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(11): p. 1843-1847.
27. Ma, R., L. Lu, L. Suo, J. Zhangzhu, M. Chen, and X. Pang, *Evaluation of the adequacy of measles laboratory diagnostic tests in the era of accelerating measles elimination in Beijing, China*. Vaccine, 2019. **37**(29): p. 3804-3809.
28. Michel, Y., K. Saloum, C. Tournier, B. Quinet, L. Lassel, A. Perignon, E. Grimprel, et al., *Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting*. J Med Virol, 2013. **85**(4): p. 723-730.
29. De Serres, G., F. Markowski, E. Toth, M. Landry, D. Auger, M. Mercier, P. Belanger, et al., *Largest measles epidemic in North America in a decade--Quebec, Canada, 2011: contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events*. J Infect Dis, 2013. **207**(6): p. 990-998.
30. Chen, R.T., L.E. Markowitz, P. Albrecht, J.A. Stewart, L.M. Mofenson, S.R. Preblud, and W.A. Orenstein, *Measles antibody: reevaluation of protective titers*. J Infect Dis, 1990. **162**(5): p. 1036-1042.
31. Robert-Koch-Institut, *Masern - Ratgeber für Ärzte*. 2019.
32. Haukenes, G., B. Vigen, B. Boye, M.B. Kalvenes, R. Flo, and K.H. Kalland, *Viral antibodies in infectious mononucleosis*. FEMS Immunol Med Microbiol, 1994. **8**(3): p. 219-224.
33. Yeung, L.F., P. Lurie, G. Dayan, E. Eduardo, P.H. Britz, S.B. Redd, M.J. Papania, et al., *A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school*. Pediatrics, 2005. **116**(6): p. 1287-1291.

34. LeBaron, C.W., J. Beeler, B.J. Sullivan, B. Forghani, D. Bi, C. Beck, S. Audet, et al., *Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(3): p. 294-301.
35. World Health Organization (WHO), *Measles vaccines: WHO position paper* Weekly epidemiological record, 2017. **2017**(92): p. 205–228.
36. Bolton, P., E. Holt, A. Ross, N. Hughart, and B. Guyer, *Estimating vaccination coverage using parental recall, vaccination cards, and medical records*. Public Health Rep, 1998. **113**(6): p. 521-526.
37. Rabenau, H.F., B. Marianov, S. Wicker, and R. Allwinn, *Comparison of the neutralizing and ELISA antibody titres to measles virus in human sera and in gamma globulin preparations*. Med Microbiol Immunol, 2007. **196**(3): p. 151-155.
38. Kakoulidou, M., H. Ingelman-Sundberg, E. Johansson, A. Cagigi, S.E. Farouk, A. Nilsson, and K. Johansen, *Kinetics of antibody and memory B cell responses after MMR immunization in children and young adults*. Vaccine, 2013. **31**(4): p. 711-717.
39. World Health Organization (WHO), *The immunological basis for immunization : measles - Update 2009*. 2009.
40. Jespersen, C.S., J. Littauer, and U. Sagild, *[Measles in pregnancy as a cause of stillbirth and malformations. A retrospective study in Greenland]*. Ugeskr Laeger, 1966. **128**(37): p. 1076-1080.
41. Enders, G., *Akzidentelle Rötelschutzimpfung in der Schwangerschaft*. Dtsch Med Wochenschr, 1984. **109**(47): p. 1806-1809.
42. Hofmann, J., M. Kortung, B. Pustowitz, R. Faber, U. Piskazeck, and U.G. Liebert, *Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy*. J Med Virol, 2000. **61**(1): p. 155-158.
43. Pardon, F., M. Vilarino, P. Barbero, G. Garcia, E. Outon, C. Gil, A. Vera, et al., *Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during 2006 mass campaign in Argentina*. J Infect Dis, 2011. **204 Suppl 2**: p. S745-747.
44. Soares, R.C., M.M. Siqueira, C.M. Toscano, L. Maia Mde, B. Flannery, H.K. Sato, R.M. Will, et al., *Follow-up study of unknowingly pregnant women vaccinated against rubella in Brazil, 2001-2002*. J Infect Dis, 2011. **204 Suppl 2**: p. S729-736.
45. White, S.J., K.L. Boldt, S.J. Holditch, G.A. Poland, and R.M. Jacobson, *Measles, mumps, and rubella*. Clin Obstet Gynecol, 2012. **55**(2): p. 550-559.
46. Robert-Koch-Institut, *Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2021*. Epid Bull 2021. **2021**(34): p. 3-63.
47. Dasopoulou, M. and A. Covanis, *Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection*. Acta Paediatr, 2004. **93**(9): p. 1251-1253.
48. Barrabeig, I., A. Rovira, C. Rius, P. Munoz, N. Soldevila, J. Batalla, and A. Dominguez, *Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(1): p. 78-80.

49. McLean, H.Q., A.P. Fiebelkorn, J.L. Temte, G.S. Wallace, C. Centers for Disease, and Prevention, *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2013. **62**(RR-04): p. 1-34.

8. Röteln (verantwortliche Autorin: Annette Mankertz)

8.1 Grundlegende Informationen zu Rötelnvirus

Virusname	Bezeichnung	Rötelnvirus/ Rubellavirus
	Virusfamilie/ Gattung	Matonaviridae, Gattung Rubivirus
Umweltstabilität		wenig stabil, temperaturlabil [1, 2]
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [3]
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung (Deutschland)	Seroprävalenz: Kinder/ Jugendliche [4]	1–2 Jahre: 78% 3–17 Jahre: > 90%
	Seroprävalenz: Schwangere [5]	15–44 Jahre: > 95%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	16 Fälle
	2019	10 Fälle
	2020	7 Fälle
	2017–2020	kein konnatales Röteln Syndrom
	Quelle: https://survstat.rki.de Die WHO hat die Röteln in Deutschland retrospektiv für den Zeitraum 2017–19 als eliminiert erklärt. [6]	
Durchimpfung/ Deutschland [7]	Impfquoten/ Schuleingang 2018 [7]	1. Dosis: 97% 2. Dosis: 92,9%
Inkubationszeit		14–21 Tage
Übertragung/Ausscheidung		Speichel/ Nasensekrete Tröpfchen-/ Kontaktinfektion
Erkrankungen		Röteln [8]
	Symptome	makulopapulöses Exanthem, leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Katarrh der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Arthritis/ Arthralgie, okzipitale/ retro-aurikuläre Lymphadenopathie
	asymptomatische Verläufe	sehr häufig, bis zu 50% der Infektionen
Infektiosität/ Kontagiosität		ca. eine Woche vor bis eine Woche nach Erkrankungsbeginn
Vertikale Übertragung	pränatal/ perinatal bei akuten Röteln in der Schwangerschaft	transplazentar 30–90% im Verlauf der Schwangerschaft ansteigende Übertragungsrates; Infektion (ab 2. Trimester) führt überwiegend zu neonatalen

		Röteln (und nicht zum konnatalen Rötelsyndrom) [9]
	neonatal	transplazentar oder Tröpfcheninfektion
	postnatal	Tröpfcheninfektion
Embryopathie/ Fetopathie		konnatales Rötelsyndrom (CRS):
	fetale Symptome	Abort, Totgeburt [8-11] Gregg Syndrom mit Fehlbildungen an Herz (persistierender Ductus Botalli, Aortenstenose), Auge (Katarakt, Glaukom, Retinopathie) und Ohr (Ertaubung, Innenohrdefekte)
	Fehlbildungsrate	SSW 1–12: 70–90% SSW 13–20: unter 18%
Neonatale Erkrankungen	neonatale Symptome	erweitertes Rötelsyndrom (Letalität 30%): Mikrocephalus, geistige Retardierung, geringes Geburtsgewicht, Minderwuchs, Enzephalitis, Hepatosplenomegalie, Pneumonie, Thrombozytopenie, Purpura
	Spätmanifestation	spätes Rötelsyndrom (ab 4./ 6. Lebensmonat, Letalität 70%): chronisches Exanthem, Wachstumsstillstand, interstitielle Pneumonie, Persistenz von Röteln-IgM, Röteln-IgG und Röteln-IgA, Hypogammaglobulinämie
	Spätfolgen	Hörschäden, Krampfleiden, Diabetes, progressive Panenzephalitis
Therapeutische Maßnahme		Symptomatische Therapie
Antivirale Therapie		nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	Lebendimpfung, verfügbar als MMR- oder MMRV-Kombinationsimpfstoff; in der Schwangerschaft kontraindiziert; Impfung gemäß der STIKO-Empfehlung [12]
	passive Immunisierung	spezifisches Immunglobulin nicht verfügbar, Nutzen nicht belegt [13]

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Prophylaxe der fetalen/ konnatalen Erkrankung	Ja	Zweimalige Impfung mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff vor der Schwangerschaft entsprechend der STIKO-Empfehlung
Prophylaxe der postnatalen Erkrankung	Ja	Zweimalige Impfung mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff vor der Schwangerschaft entsprechend der STIKO-Empfehlung Schutz des Kindes über Leihimmunität für 3 bis 6 Monate
Antivirale Therapie der fetalen/ neonatalen Erkrankung	Nein	
Prophylaxe der maternalen Infektion	Ja	Zweimalige Impfung mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff vor der Schwangerschaft entsprechend der STIKO-Empfehlung
Therapie der maternalen Infektion	Nein	

Tabelle 8.1: Übersicht der verfügbaren Maßnahmen zu Therapie und Prophylaxe der konnatalen und der postnatalen Röteln-Erkrankung/ Infektion.

8.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Rötelnvirus-Infektion

Der Verdacht bzw. der Nachweis einer Rötelnkrankung muss nach § 6 und 7 des Infektionsschutzgesetzes namentlich an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden.

8.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Nachweis von Rötelnvirusgenom (RNA)	Polymeraseketten-Reaktion (RT-PCR) <i>Basisdiagnostik</i>	Postnatale Infektion: Rachen- und Nasen-abstrich (als feuchter Tupfer in Virustransport-medium), Urin; bei ZNS Komplikationen: Liquor Fetale Infektion: Fruchtwasser, Chorionzottenbiopsie, EDTA-Blut, Nabelschnur-EDTA-Blut
Anzucht des Rötelnvirus	Anzucht in der Zellkultur, Nachweis über zytopathogenen Effekt und Immunfärbung oder anschließende PCR <i>Spezialdiagnostik</i>	Abstrich von Rachen, Nasenschleimhaut, Konjunktiva (als feuchter Tupfer in Virustransport-medium), Urin

Tabelle 8.2: Übersicht zu den Methoden des direkten Nachweises des Rötelnvirus bzw. von Rötelnvirus-RNA.

Untersuchungsmaterial, das möglicherweise Rötelnvirus enthält, muss entsprechend den internationalen Transportvorschriften versendet werden. Das Primärgefäß mit der Probe muss in einem Umverpackungsröhrchen mit adsorbierendem Material in einem zugelassenen Transportbehältnis (UN 3373) verschickt werden. Rachen- und Nasenabstrich soll als feuchter Tupfer in Virustransportmedium versendet werden. Entsprechende Abstrich- und Versandmaterialien können bei Bedarf über das Labor, beim zuständigen Gesundheitsamt oder online auf der Webseite des Nationalen Referenzzentrums Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR) angefordert werden. Der Versand kann bei Raumtemperatur erfolgen, wenn es sich um Verdacht auf postnatale Röteln handelt. Bei Verdacht auf Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft oder konnatales Röteln syndrom ist auf Einhalten der Kühlkette zu achten: Dieses Material für die RT-PCR zum Nachweis von Rötelnvirusgenomen muss gekühlt transportiert, im Labor sofort getestet oder bei -70 °C asserviert werden.

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, EIA, CLIA, CMIA etc.)	Meist auf Basis von Virusantigen (Wildvirus- und/ oder Impfvirus) aus infizierten Zellkulturen Bestimmung und Differenzierung von Antikörpern (Röteln-IgG, Röteln-IgM) im Serum <i>Basisdiagnostik</i>
Western Blot (nativ/ nichtdenaturierend)	Nachweis von Antikörpern gegen die Virusproteine E1, E2, C; Nachweis von anti-E2-IgG-Antikörpern: Infektion liegt länger als 3 Monate zurück. Nachweis von anti-E1-IgG korreliert mit Auftreten von neutralisierenden Antikörpern Test kommerziell verfügbar, wird nicht in allen Laboren vorgehalten
IgG Aviditätsbestimmung im Ligandenassay	Hohe Avidität des Röteln-IgG: Infektion liegt länger als 3 Monate zurück. Test kommerziell verfügbar, wird nicht in allen Laboren vorgehalten
Neutralisationstest	Nachweis von neutralisierenden Antikörpern in der Zellkultur Goldstandard für den Nachweis der Immunität <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 8.3: Übersicht zu den Methoden des Nachweises von Rötelnvirus-spezifischen Antikörpern.

8.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose einer akuten Rötelnvirus-Infektion?**Empfehlung:**

Die klinische Diagnose der Röteln ist nicht zuverlässig, deshalb soll der Verdacht auf Röteln durch eine Laboruntersuchung bestätigt werden. Die Labordiagnose der Rötelnvirus-Infektion in der Schwangerschaft soll vorrangig durch den Virusgenomnachweis per PCR erfolgen. Eine serologische Untersuchung kann zusätzlich durchgeführt werden.

- (I) Die Labordiagnose der akuten Rötelnvirus-Infektion soll durch den Nachweis von Rötelnvirus-RNA mittels RT-PCR aus Nasen- oder Rachenabstrich erfolgen, gewonnen bis zu 7 Tagen nach Symptombeginn.
- (II) Der Nachweis von Röteln-IgM im Serum ist als alleinige diagnostische Methode keinesfalls ausreichend, um eine Rötelninfektion in der Schwangerschaft nachzuweisen. Bei Verdacht auf eine Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft sollen weitere Untersuchungen durchgeführt werden: Genomnachweis per PCR, Röteln-IgM mit einem alternativen Test, Röteln-IgG, sowie die Röteln-IgG-Avidität und/ oder IgG-Antikörper gegen das E2-Protein mittels Westernblot im Serum.
- (III) Retrospektiv kann eine kürzlich erfolgte Rötelnvirus-Infektion auch durch den Nachweis einer Röteln-IgG-Serokonversion diagnostiziert werden. Diese Methode ist aufgrund des Zeitverlusts nur dann zu empfehlen, wenn andere Proben nicht gewonnen werden konnten, da hierzu zwei Serumproben im zeitlichen Abstand von sieben bis 21 Tagen nach Symptombeginn unter Einsatz desselben Testsystems, idealerweise im selben Testansatz, auf Röteln-IgG untersucht werden. Für den Nachweis einer Serokonversion muss die initiale Probe Röteln-IgG negativ sein. Alternativ kann ein erneuter Kontakt mit dem Erreger nach vormaliger Infektion oder Impfung durch den Anstieg im IgG-Titer um den Faktor vier oder höher nachgewiesen werden (sekundäre Immunreaktion) [14-17].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Der Nachweis von Rötelnvirus-RNA ist aufgrund ihrer Sensitivität die bestgeeignete Methode, um eine akute Rötelnvirus-Infektion in den ersten sieben Tagen nach Exanthembeginn nachzuweisen [16, 18-20].

Zu (II) In Deutschland beruhen die meisten positiven Resultate für Röteln-IgM auf unspezifischen Reaktionen oder IgM-Persistenz nach Impfung. Das Röteln-IgM als Hinweis auf eine Infektion in der Schwangerschaft soll daher nur im Kontext eines positiven PCR-Ergebnisses und der Bestimmung von IgG- und IgG-Avidität sowie des Westernblot-Ergebnisses interpretiert werden. Bei negativem PCR-Ergebnis und positiven Befunden für IgG- und IgM-Antikörper soll eine frische Infektion durch den Nachweis von hoch-aviden IgG-Antikörpern und anti-E2-IgG Antikörpern im Westernblot ausgeschlossen werden. Bei isoliert positivem Röteln-IgM soll ein zweites Serum im Abstand von 7 Tagen entnommen werden, um ggf. eine Serokonversion (siehe unten) nachzuweisen.

Zu (III) Eine Serokonversion zeigt eine Infektion an. Da verschiedene Tests nicht aufeinander kalibriert sind, soll die Bestimmung der Akut- und Rekonvaleszenzprobe unbedingt im selben Testansatz erfolgen. Werden Ergebnisse zweier unterschiedlicher Tests miteinander verglichen, besteht die Gefahr eine Pseudoserokonversion festzustellen, da beispielsweise das

Erstserum in Labor A mit einem Test niedriger Sensitivität negativ beurteilt wurde und das Ergebnis der Rekonvaleszenzprobe nach Untersuchung in Labor B mit einem sensitiverem Test positiv ausfällt, obwohl beide Seren bei Vermessung im selben Testansatz keinen Unterschied aufweisen würden.

Fragestellung 2: Wie wird bei positivem Rötelnvirus-RNA Nachweis eine Erstinfektion von einer Reinfektion unterschieden?

Empfehlung:

Wird bei einer Schwangeren Rötelnvirus-RNA bei positivem Röteln-IgG nachgewiesen, kann es sich um eine Primärinfektion, aber auch um eine Reinfektion nach erfolgter Impfung bzw. zurückliegender Infektion handeln. Um eine Reinfektion nachzuweisen, soll die Röteln-IgG-Avidität bestimmt und ein E2-Westernblot durchgeführt werden. Bei hoher oder moderater IgG-Avidität und reaktiver E2-Bande kann von einer Reinfektion ausgegangen werden.

Begründung der Empfehlung:

In den ersten drei Monaten nach einer Erstinfektion liegen niedrig avide Antikörper vor; E2-spezifische Antikörper lassen sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisen. Werden jedoch bei Symptombeginn bereits IgG-Antikörper mit hoher oder moderater Avidität und anti-E2-IgG nachgewiesen, liegt eine sekundäre Immunreaktion vor und es kann damit auf eine Reinfektion geschlossen werden. In diesen Fällen sind keine weiteren diagnostischen Maßnahmen erforderlich, da Embryopathien nach Reinfektionen weltweit nur extrem selten beobachtet wurden [21-25].

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Feststellung der Immunität gegen Röteln?

Empfehlung:

- (I) Die Überprüfung der Rötelnimmunität nach Impfung soll durch eine Impfausweiskontrolle erfolgen. Sind zwei Impfungen dokumentiert, soll von Schutz ausgegangen werden. Die Bestimmung von Röteln-IgG zur Kontrolle ist nicht erforderlich und wird nicht empfohlen.
- (II) Bei fehlender Impfdokumentation soll die MMR-Impfung nach den Empfehlungen der STIKO erfolgen. Die Bestimmung von Röteln-IgG wird nicht empfohlen.
- (III) Die Bestimmung der Immunität soll nur bei Schwangeren mit unklarem Impfstatus bzw. bei Personen mit Kontraindikationen für die MMR- Impfung durch den Nachweis von Röteln-IgG erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei dokumentierter zweimaliger Röteln- oder MMR-Impfung kann Schutz vor einer akuten Infektion angenommen werden; die Kontrolle des Röteln-IgG ist nicht notwendig. Dies begründet sich durch die nachgewiesene hohe Serokonversionsrate nach Impfung mit langer Persistenz Rötelnvirus-spezifischer IgG-Antikörper sowie durch die epidemiologisch gesicherte hohe Effektivität des Impfstoffes [26]. Die Bestimmung von Röteln-IgG wird nicht zur Überprüfung empfohlen, da die Antikörperwerte nach Impfung generell niedriger ausfallen und die Grenzwerteinstellung der meisten Testsysteme nicht an diese niedrigen Antikörperkonzentrationen angepasst ist. So kommt es zu negativen Testergebnissen, obwohl spezifische Antikörper vorhanden sind [27-29].

Zu (II) Siehe aktuelle Empfehlungen der STIKO [12]

Zu (III) Der Nachweis von Röteln-IgG zeigt eine zurückliegende Infektion oder Impfung an [14, 15, 30]. Bei einem positiven Messergebnis für Röteln-IgG kann von Schutz ausgegangen werden [31, 32]. Diese Methode der Immunitätsfeststellung führt zu einer Untererfassung der Geschützten, sodass sie nicht generell empfohlen wird.

Fragestellung 4: Wie ist das Ergebnis des Röteln-IgG Nachweises zu interpretieren?

- (I) Bei Nachweis von Röteln-IgG soll von einer zurückliegenden Infektion oder Impfung und dem daraus resultierenden Schutz ausgegangen werden. Es sind keine weiteren Maßnahmen notwendig.
- (II) Sind zwei Röteln- oder MMR-Impfungen dokumentiert, soll auch bei negativem oder grenzwertigem Röteln-IgG von Schutz ausgegangen werden; es sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.
- (III) Ist bei Nachweis von negativem oder grenzwertigem Röteln-IgG keine oder nur eine Röteln- oder MMR-Impfung dokumentiert, soll der Impfschutz entsprechend der aktuellen Empfehlungen der STIKO komplettiert werden. Eine Antikörperkontrolle nach der Impfung ist nicht erforderlich.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei positivem Röteln-IgG kann von Immunität ausgegangen werden [32], denn der präkonzeptionelle Nachweis von Rötelnantikörpern korreliert gut mit Schutz vor Rötelnembryopathie. Weitere Impfungen gegen Röteln sind nicht notwendig; unabhängig davon soll der Schutz gegen Masern und Mumps vervollständigt werden, wenn nicht zwei MMR-Impfungen dokumentiert sind.

Zu (II) Bei geimpften Personen wurden mit sensitiven Nachweismethoden spezifische Antikörper gegen einzelne Virusproteine nachgewiesen, auch wenn im Ligandentest Röteln-IgG nicht oder nur grenzwertig auftrat [29, 33, 34]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die meisten dieser Personen über zellvermittelte Immunität verfügen [35]. Da darüber hinaus in Deutschland bei zweimalig MMR-geimpften Müttern seit Jahren keine Fälle von konnatalem Röteln Syndrom auftreten, wird das Risiko eines fraglichen Schutzes bei zweifach Geimpften in Deutschland als sehr gering eingeschätzt.

Zu (III) Siehe STIKO-Impfempfehlungen [12].

Fragestellung 5: Wie erfolgt die Labordiagnose der fetalen Rötelnvirus-Infektion?

Für die Labordiagnose einer fetalen Rötelnvirus-Infektion können folgende invasive Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens sechs Wochen nach Beginn der Rötelnkrankung der Schwangeren vorgenommen werden:

- (I) Nachweis von Rötelnvirus-Genomen mittels RT-PCR in Chorionzottenbiopsie, möglich ab der 11. Schwangerschaftswoche [36-38],
- (II) Nachweis von Rötelnvirus-Genomen mittels RT-PCR im Fruchtwasser, möglich ab der 14. Schwangerschaftswoche und/ oder im Fetalblut ab der 20. Schwangerschaftswoche [39],
- (III) Nachweis von Röteln-IgM im Fetalblut, möglich ab der 22. Schwangerschaftswoche [40].

Die invasive Diagnostik soll nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis im vorliegenden Fall eine Konsequenz hinsichtlich der Fortführung oder Beendigung der Schwangerschaft ergibt.

Begründung der Empfehlung:

Kontrollierte Studien zur pränatalen Diagnose einer intrauterinen Rötelnvirus-Infektion sind selten, da aufgrund des hohen Risikos für das Auftreten des konnatalen Rötelsyndroms bei labordiagnostisch bestätigten akuten Röteln der Schwangeren im ersten Trimenon meist ein Schwangerschaftsabbruch erfolgt. Der zeitliche Abstand von mindestens sechs Wochen zwischen der akuten Rötelnvirus-Infektion der Schwangeren und den Untersuchungen zur Abklärung der fetalen Infektion ist notwendig, um das Risiko für falsch-negative Befunde zu minimieren. Je kürzer der Zeitabstand zwischen Infektion der Mutter und Durchführung der invasiven Diagnostik, desto höher ist das Risiko für einen falsch-negativen Befund.

Zu (I) Bei Nachweis von Rötelnvirus-RNA in Chorionzottenbiopsie muss von einer Infektion der Feten ausgegangen werden (auch wenn Daten zu Sensitivität und Spezifität fehlen). Unter Abwägung des hohen Risikos einer Embryopathie bei intrauteriner Rötelnvirus-Infektion und der geringen Zuverlässigkeit der Diagnostik erscheint aus diagnostischer Sicht eine Pränataldiagnostik bei Infektion vor der 11. Schwangerschaftswoche nicht empfehlenswert. Nach der 11. Schwangerschaftswoche wird bei höherer Zuverlässigkeit der Diagnostik auch das Fehlbildungsrisiko geringer; eine intrauterine Infektion kann durch den Nachweis von Rötelnvirus in Chorionzotten, Fruchtwasser, Fetalblut bzw. durch den Nachweis von Röteln-IgM im Fetalblut gestellt werden.

Zu (II) und (III) Die Amniozentese erfolgt meist nach der 14. Schwangerschaftswoche. Sensitivität und Spezifität der Untersuchung betragen 83–95% und 91–100% [41]. Die Chordozentese wird nur selten vor der 17./ 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt, häufiger ab der 20. Schwangerschaftswoche. Neben dem Erregernachweis kann dabei auch eine Untersuchung auf Röteln-IgM erfolgen, welches meist ab der 18. Schwangerschaftswoche nachweisbar ist. Die Sensitivität der Untersuchung hängt vom Zeitpunkt der Materialentnahme, dem Gestationsalter und dem zeitlichen Abstand zwischen mütterlicher Infektion und der invasiven Diagnostik ab. Nach einer Rötelninfektion im ersten Trimenon hat die Kombination aus Amniozentese und Fetalblutentnahme in der 21./ 22. Schwangerschaftswoche vermutlich die höchste Aussagekraft im Hinblick auf den Ausschluss einer intrauterinen Infektion; es kann auch ein sequenzielles Vorgehen (Amniozentese in Schwangerschaftswoche 16/ 17, bei negativem Ergebnis Fetalblutentnahme und erneute Amniozentese in Schwangerschaftswoche 21/ 22) gewählt werden. Prospektive Studien zu Risiken und Nutzen eines solchen Vorgehens liegen nicht vor.

Röteln Serologie		IgG Avidität	anti-E1-IgG (Western-blot)	anti-E2-IgG (Western-blot)	Virusgenom Nachweis (RT-PCR)	Infektionsstatus
Röteln-IgG	Röteln-IgM					
negativ	negativ	/	/	/	negativ	<i>suszeptibel</i> (ggf. falsch negatives Röteln-IgG)
negativ	negativ	/	/	/	positiv	akute Infektion
negativ	positiv	/	/	/	positiv	akute Infektion
negativ	positiv	/	/	/	negativ	(I) akute Infektion ab Tag 4 (II) unspezifisches Röteln-IgM (III) persistieren-des Röteln-IgM <i>serologische Verlaufskontrolle erforderlich</i>
positiv	positiv	niedrig	positiv / negativ	negativ	positiv	akute Infektion
positiv	positiv	/	/	/	negativ	(I) akute Infektion ab Tag 4 (II) unspezifisches Röteln-IgM (III) persistierendes Röteln-IgM <i>Aviditätsbestimmung und anti-E2-IgG Western Blot</i>
positiv	positiv	hoch		positiv	negativ	(I) zurückliegende Infektion, Ausschluss einer akuten Infektion (II) persistierendes Röteln-IgM
positiv	negativ / grenzwertig positiv	niedrig	positiv	negativ	negativ	Kürzlich abgelaufene Infektion oder erfolgte Impfung
positiv	negativ / grenzwertig positiv	hoch	positiv	positiv	positiv	Reinfektion
positiv	negativ	hoch	positiv	positiv	negativ	zurückliegende Infektion/ Impfung

Tabelle 8.4: Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung.

8.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Zur Abklärung des Verdachts auf eine akute Rötelninfektion wird der schnelle und zuverlässige Genomnachweis des Rötelnvirus per PCR und nicht die IgM-Serologie empfohlen (s. 8.2.2 Fragestellung 1).
- (II) In Deutschland treten nur noch wenige akute Rötelnfälle auf. Die positiven Resultate für Röteln-IgM beruhen deswegen meist auf unspezifischen Reaktionen oder der Persistenz von IgM-Antikörpern nach Impfung (s. 8.2.2 Fragestellung 1).
- (III) Bei Verdacht auf Röteln in der Frühschwangerschaft muss ein positives Röteln-IgM durch andere Untersuchungsverfahren (alternativer IgM-Test, PCR-Untersuchung, Bestimmung von IgG-Titer und IgG-Avidität, Westernblot) abgesichert werden, bevor eine Beratung im Hinblick auf den Schwangerschaftskonflikt erfolgt (s. 8.2.2 Fragestellung 1 und 2).
- (IV) Reinfektionen mit Rötelnvirus sind bei geimpften und bei natürlich immunen Personen beschrieben. Im Gegensatz zu einer Primärinfektion in der Frühschwangerschaft stellt die Reinfektion keine Gefahr für den Feten dar [21-25]. Deswegen muss bei Röteln-Nachweis (PCR, IgM) in der Frühschwangerschaft zwischen einer primären und einer sekundären Infektion unterschieden werden. Um die wiederholte Infektion nachzuweisen, soll die Röteln-IgG-Avidität bestimmt und ein E2-Westernblot durchgeführt werden (s. 8.2.2 Fragestellung 1 und 2).
- (V) Nach einer MMR-Impfung wird eine Kontrolle der Serokonversion nicht empfohlen. Dies begründet sich mit der hohen Effektivität der Rötelnimpfung [32, 42] bei gleichzeitiger Untererfassung der Seropositiven durch Ligandenassays. Die Antikörperwerte geimpfter Personen fallen generell niedriger aus; die Grenzwerte vieler Testsysteme sind aber hoch eingestellt und erkennen diese niedrigen Antikörperkonzentrationen nicht. So kommt es zu vermeintlich negativen Testergebnissen [27-29] (siehe 8.2.2 Fragestellung 3).

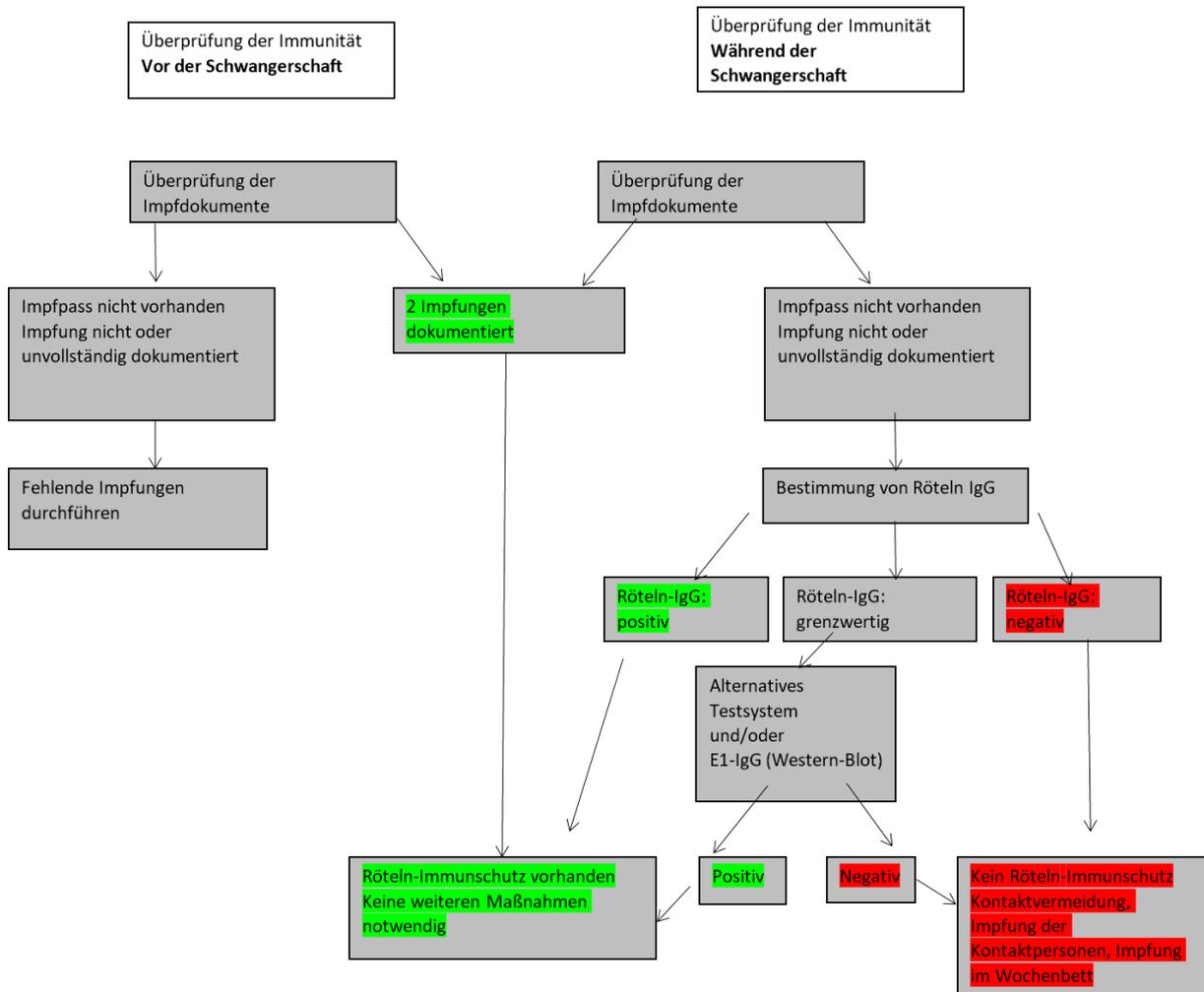


Abbildung 8.1: Vorgehensweise zur Überprüfung der Röteln-Immunität vor und während der Schwangerschaft.

8.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Rötelnvirus-Infektion

8.3.1 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Wie soll der Immunstatus gegen Röteln überprüft werden?

Empfehlung:

- (I) Die Überprüfung des Immunstatus vor der Schwangerschaft soll durch die Kontrolle des Impfausweises durchgeführt werden. Die Bestimmung von Röteln-IgG vor der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.
- (II) Der Impfschutz gilt als vollständig, wenn zwei Röteln- oder MMR-Impfungen dokumentiert sind. Nicht-dokumentierte Impfungen sollen als fehlende Impfungen gewertet werden. Ein fehlender oder unvollständiger Impfschutz soll entsprechend der aktuellen Empfehlungen der STIKO komplettiert werden.
- (III) Eine Antikörperkontrolle nach erfolgter MMR-Impfung soll nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Frauen im gebärfähigen Alter sollen gegen Röteln geschützt sein. Die Immunitätsbestimmung erfolgt auf Basis einer Impfausweiskontrolle; Schutz wird durch die dokumentierte zweimalige Röteln- oder MMR-Impfung nachgewiesen.

Zu (II) Frauen, die zwei Röteln- oder MMR-Impfungen erhalten haben, sind zuverlässig gegen Röteln bzw. eine evtl. Embryopathie in der

Frühschwangerschaft geschützt. Die Serokonversion nach einer Impfdosis liegt bei 95%, nach zwei Dosen bei 99% [43]. Die Impfeffektivität nach einer Dosis liegt bei 97% [44], die Antikörper sind bei 95–100% der Geimpften 10–20 Jahre nach Impfung noch nachweisbar [31, 45].

Zu (III) Siehe Abschnitt 8.2.3.

Fragestellung 2: Kann die Rötelnimpfung bei ungeschützten Frauen mit Kinderwunsch aufgeschoben werden?

Empfehlung:

Die Vervollständigung des Impfschutzes ist aufgrund der Gefahr einer Fehlbildung bei Rötelnvirus-Infektion in der Frühschwangerschaft von hoher Wichtigkeit und soll nicht aufgeschoben werden.

Begründung der Empfehlung:

Über 90% aller Rötelnvirus-Infektionen in der Frühschwangerschaft sind mit schwerwiegenden Komplikationen wie dem konnatalen Röteln Syndrom assoziiert [8, 9, 32, 42, 46, 47]. Deswegen sollen alle Frauen im gebärfähigen Alter gegen Röteln geschützt sein.

Fragestellung 3: Wie lange soll eine Schwangerschaft aufgeschoben werden, nachdem eine MMR-Impfung durchgeführt wurde?

Empfehlung:

- (I) Der Zeitraum zwischen MMR-Impfung und Konzeption sollte mindestens vier Wochen betragen.
- (II) Eine akzidentelle MMR-Impfung in der Frühschwangerschaft oder eine Konzeption nach kürzlich verabreichter MMR-Impfung ist nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Embryopathie assoziiert. Kommt es versehentlich in der Schwangerschaft zu einer MMR-Impfung, sollen keine Maßnahmen ergriffen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Grundsätzlich sind Impfungen mit attenuierten Lebendvakzinen in der Schwangerschaft kontraindiziert, da es sich um vermehrungsfähige Viren handelt und ein theoretisches Risiko für eine Embryopathie besteht. Bislang ist aber kein einziger Fall einer Impfvirus-bedingten Embryo- bzw. Fetopathie nach akzidenteller MMR-Impfung kurz vor Konzeption oder in der Frühschwangerschaft beschrieben. Eine Studie in Brasilien untersuchte mehr als 5.500 Mütter, die in Unkenntnis einer bestehenden Schwangerschaft versehentlich geimpft wurden oder bei denen zwischen Impfung und Konzeption weniger als 3 Monate lagen. Es ergaben sich in keinem Fall Anzeichen für fetale Erkrankungen oder angeborene Fehlbildungen [48]. Ähnliche Beobachtungen liegen auch aus anderen Ländern vor [49-53]. Ein zeitlicher Abstand von vier Wochen zwischen MMR-Impfung und Konzeption erscheint ausreichend, da eine akzidentelle MMR-Impfung in der Frühschwangerschaft oder eine Konzeption nach kürzlich verabreichter MMR-Impfung nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Embryopathie assoziiert ist.

8.3.2 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Wie soll der Röteln-Immunistatus bei einer Schwangeren überprüft werden?**Empfehlung:**

- (I) Der Immunstatus soll durch Kontrolle des Impfausweises überprüft werden.
- (II) Bei Schwangeren mit zwei dokumentierten Röteln- oder MMR-Impfungen soll von Schutz ausgegangen werden, eine Antikörperbestimmung ist nicht erforderlich und wird nicht empfohlen (siehe Fragestellung 1, 8.3.1).
- (III) Bei Schwangeren, bei denen keine zwei Röteln- oder MMR-Impfungen im Impfausweis dokumentiert sind oder kein Impfausweis vorliegt, soll beim ersten Arztbesuch ein Röteln IgG-Test erfolgen. Fehlende MMR-Impfungen sollen direkt nach der Schwangerschaft (vorzugsweise im Wochenbett) ergänzt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Siehe Abschnitt 8.3.1., Fragestellung 1.

Zu (III) Sind keine zwei MMR-Impfungen dokumentiert, muss der Immunstatus bestimmt werden, um den Rötelnschutz beurteilen zu können.

Fragestellung 2: Welche Konsequenzen ergeben sich unter Berücksichtigung des Impfstatus aus dem Röteln-IgG Befund?**Empfehlung:**

- (I) Bei Nachweis von Röteln-IgG soll von Schutz ausgegangen werden. Besteht kein klinischer Verdacht auf akute Röteln, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.
- (II) Sind zwei MMR- oder Rötelnimpfungen dokumentiert, soll auch bei grenzwertigem oder negativem Röteln-IgG von Schutz ausgegangen werden; es sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.
- (III) Für ungeimpfte Schwangere, bei denen ein grenzwertiges oder negatives Röteln-IgG festgestellt wurde, kann kein Schutz angenommen werden. Sie sollen den Kontakt zu Rötelnkranken und -verdachtsfällen vermeiden. Bei den Familienmitgliedern (Partner, Kinder) soll der Impfschutz entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen der STIKO [12] mit dem MMR-Impfstoff komplettiert werden.
- (IV) Bei Schwangeren mit unklarem Impfstatus, bei denen ein grenzwertiges Röteln-IgG gemessen wurde, soll ein zweiter Röteln-IgG-Test von einem anderen Hersteller durchgeführt werden. Bei positivem Ergebnis für Röteln-IgG im zweiten Test kann Immunität angenommen werden. Dasselbe gilt für den Nachweis von E1-IgG im Rötelnvirus-Westernblot.
- (V) Fehlende MMR-Impfungen sollen direkt nach der Schwangerschaft vorzugsweise im Wochenbett ergänzt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei Nachweis einer Serokonversion durch Impfung oder Erkrankung kann von Schutz ausgegangen werden.

Zu (II) Die kommerziellen Testsysteme zur Bestimmung des Röteln-IgG sind untereinander nur schlecht standardisiert. Es gibt weiterhin keine Studien, die einen bestimmten Antikörpermesswert als protektives Korrelat bzw. sicher vor Embryopathien schützend belegen. Es konnte aber gezeigt werden, dass im Ligandenassay „negativ“ bewertete Seren geimpfter Personen dennoch

spezifische Antikörper gegen Rötelnvirus enthielten, die in sensitiveren Testsystemen nachgewiesen werden. Nach einer erneuten Impfung trat eine sekundäre Immunantwort auf, bei der die Antikörper bald wieder unter den Grenzwert absanken [28, 30]. Epidemiologische Daten machen deutlich, dass Röteln und das konnatale Röteln-syndrom in Ländern mit etablierten Impfprogrammen selten auftreten [54]. Aus diesen Gründen ist es nicht sinnvoll, nach erfolgter Impfung Röteln-IgG zu messen oder sich auf ein protektives Korrelat zu beziehen.

Zu (III) Im Gegensatz zu geimpften Personen deuten negative Röteln-IgG-Werte bei Ungeimpften auf fehlenden Immunschutz gegen Röteln hin. In diesem Fall kann die Gefahr einer Rötelerkrankung durch Vermeiden des Kontakts zu Infizierten und Erkrankten verringert werden. Weiterhin kann durch die Impfung der Familienmitglieder verhindert werden, dass diese die Infektion an die Schwangere weitergeben. Die Impfung stellt keine Gefahr für die Schwangere dar: MMR-Geimpfte scheiden zwar Impfviren aus, diese infizieren Immunkompetente jedoch nicht.

Zu (IV) Röteln-IgG-Teste ergeben aufgrund unterschiedlicher Sensitivitäten stark abweichende Messresultate. Bei grenzwertigem Resultat liegen in den allermeisten Fällen spezifische Antikörper vor, die mit einem Antikörpertest eines anderen Testprinzips und Herstellers nachweisbar sind. E1-spezifische IgG-Antikörper sind neutralisierend, ihr Nachweis im Westernblot kann als Immunitätsnachweis gewertet werden [29, 55]

Zu (V) Der MMR-Impfschutz soll baldmöglichst vervollständigt werden, damit Schutz gegen Röteln bei einer neuerlichen Schwangerschaft vorliegt [56, 57].

Fragestellung 3: Welche Konsequenzen zieht eine versehentlich durchgeführte MMR-Impfung während der Schwangerschaft nach sich?

Empfehlung:

Nach einer akzidentellen MMR-Impfung in der Schwangerschaft sind weder für die Schwangere noch für den Feten negative Folgen zu erwarten. Eine MMR-Impfung soll keinesfalls eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch sein. Eine weitergehende Diagnostik in der Schwangerschaft oder postnatal ist nicht erforderlich.

Begründung der Empfehlung:

Wie jede Lebendimpfung ist die MMR-Impfung in der Schwangerschaft kontraindiziert, jedoch führten versehentlich durchgeführte MMR-Impfungen bei Schwangeren nicht zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen für Fetus oder Mutter [48, 51-53]. Daher ergibt sich keine Indikation für eine Interruptio, siehe auch Fragestellung 3, Abschnitt 8.3.1.

Fragestellung 4: Was ist zu tun, wenn eine Schwangere Kontakt zu einer an Röteln erkrankten Person hatte?

Empfehlung:

- (I) Bei Exposition oder vermutetem Rötelnkontakt soll umgehend der Impfschutz anhand des Impfausweises überprüft werden. Sind zwei Röteln- oder MMR-Impfungen dokumentiert, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.
- (II) Bei fehlender Röteln- oder MMR-Impfung bzw. Impfdokumentation soll eine Röteln-IgG-Bestimmung umgehend erfolgen, falls diese nicht zu Beginn der Schwangerschaft erhoben wurde (siehe Fragestellung 1, Abschnitt 8.3.2,

Abbildung 8.1) [32]. Bei Nachweis von Röteln-IgG sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Ist Röteln-IgG grenzwertig oder negativ, soll das Serum asserviert werden und nach drei bis vier Wochen eine erneute Bestimmung von Röteln-IgG und -IgM im Parallelansatz erfolgen. Bei Auftreten von Symptomen muss darüber hinaus eine Rötelnvirus-PCR aus Rachenabstrich (siehe 9.2.1.) erfolgen.

(III) Eine aktive MMR-Impfung ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, die passive Immunisierung wird nicht empfohlen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei dokumentierter Rötelnimpfung und/ oder Röteln-IgG Nachweis zum Zeitpunkt des Kontaktes ist von Immunität auszugehen [43, 44].

Zu (II) Sind keine zwei Röteln- oder MMR-Impfungen dokumentiert, muss der Immunstatus über einen Antikörpertest bestimmt werden. Ergibt sich ein negativer oder grenzwertiger Befund für Röteln-IgG, kann nicht von sicherer Immunität der Patientin ausgegangen werden. Es besteht bei Infektion im ersten Trimenon ein hohes Risiko für eine Rötelnembryopathie. Um die Infektion ausschließen zu können, müssen die unter Abschnitt 9.2 beschriebenen Laboruntersuchungen durchgeführt werden.

Zu (III) Eine aktive MMR-Impfung ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Ein spezifisches anti-Röteln-Immunglobulinpräparat ist nicht erhältlich; für die Wirksamkeit der passiven Immunisierung liegen keine Erkenntnisse vor [13].

Fragestellung 5: Was ist bei klinischem Verdacht auf eine Rötelerkrankung der Schwangeren zu tun?

Empfehlung:

(I) Bei klinischem Verdacht auf Röteln (makulo-papulösem Ausschlag und Fieber, geschwollenen Lymphknoten und Gelenkschmerzen) in der Schwangerschaft soll eine Labordiagnostik zur Abklärung der Rötelnvirus-Infektion sowie ggf. die Labordiagnostik zur Differenzierung zwischen einer akuten Infektion und einer Reinfektion erfolgen (siehe Abschnitt 8.2). Darüber hinaus soll der Impfausweis überprüft werden.

(II) Der Verdacht bzw. der Nachweis einer Rötelerkrankung soll namentlich an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Eine Rötelnvirus-Infektion ist klinisch kaum von anderen exanthematischen Erkrankungen zu unterscheiden und hat schwere Konsequenzen für die weitere Schwangerschaft. Der Verdacht muss daher zwingend labordiagnostisch abgeklärt werden. Eine Erstinfektion in der Frühschwangerschaft ist im Gegensatz zu einer Reinfektion bzw. Infektion nach Impfung mit einem hohen Risiko für Fehlbildungen beim Feten assoziiert; diese Unterscheidung ist daher für das weitere Management wichtig.

Zu (II) Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vorgeschriebene Meldepflicht.

Fragestellung 6: Welche Maßnahmen sind bei einem positiven Röteln-IgM notwendig?**Empfehlung:**

Bei positivem Röteln-IgM in der Frühschwangerschaft soll zwischen einer akuten Infektion und einem persistierenden/ unspezifischen Nachweis von Röteln-IgM differenziert werden. Weiterhin soll geprüft werden, ob es sich um eine Reinfektion handelt: Erneute Infektionen von seropositiven Personen wurden sowohl nach Rötelnimpfung als auch nach Infektion mit dem Wildvirus beschrieben. Sie haben aber nur in absoluten Ausnahmefällen eine Embryopathie zur Folge [22] und sollen deswegen von einer Primärinfektion unterschieden werden.

- (I) Besteht der klinische Verdacht auf akute Röteln, soll sofort eine RT-PCR zum Nachweis von Rötelnvirus-RNA durchgeführt werden (siehe Abschnitt 8.2).
- (II) Zur Differenzierung des IgM-Befundes soll die IgM-Bestimmung mit einem alternativen Testverfahren wiederholt werden. Weiterhin soll Röteln-IgG und IgG-Avidität bestimmt und ein Westernblot zum Nachweis von anti-E2-IgG durchgeführt werden. Ist die Avidität hoch bzw. der E2-Nachweis positiv, handelt es sich um eine mindestens drei Monate zurückliegende Infektion und es besteht kein weiterer Handlungsbedarf (siehe 8.2.2).
- (III) Bei negativem Röteln-IgG soll im Abstand von mindestens sieben Tagen eine zweite Serumprobe untersucht werden, um ggf. eine Serokonversion nachzuweisen.
- (IV) Der Verdacht bzw. der Nachweis einer Rötelnkrankung soll namentlich an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) bis (III) Siehe Abschnitt 8.2.2

Zu (IV) Gesetzliche Vorgaben, Meldepflicht nach dem IfSG.

Fragestellung 7: Wie groß ist das Risiko eines konnatalen Röteln syndroms bei Röteln-IgG positiven und/ oder zweifach geimpften Schwangeren nach einem Rötelnkontakt?**Erläuterung:**

Für Schwangere mit zwei dokumentierten Impfungen bzw. präkonzeptionell seropositive Schwangere ist die Gefahr einer Embryopathie nach Rötelnkontakt als äußerst gering einzustufen. Weltweit sind nur wenige Fälle von konnatalen Röteln syndrom nach Reinfektion von seropositiven und/ oder geimpften Schwangeren belegt [21-24]. Der einzige Fallbericht dieser Art aus Deutschland stammt aus dem Jahr 1993 [25] und trat aufgrund eines Immundefektes bei einer mehrfach gegen Röteln geimpften Schwangeren auf. Einzelfälle wie diese sind extrem selten, sie können trotz Impfprävention und Labordiagnostik nicht verhindert werden.

Die Anzahl der gemeldeten Rötelnfälle ist sehr gering und lag in den letzten Jahren bei 10-20 Fällen pro Jahr. Die Ansteckungsgefahr für Röteln ist damit deutlich gesunken. 2020 bewertete die europäische Verifizierungskommission für die Elimination von Masern und Röteln die deutschen Daten zur Rötelnelimination für die Jahre 2017-2019 erneut. Die Kommission kam zu dem Schluss, dass es in Deutschland gelungen ist, die endemische Transmission der Röteln für diese drei Jahre zu unterbrechen. Im Dezember 2020 wurde daraufhin Deutschland der Status der Elimination der Röteln ausgesprochen.

Fragestellung 8: In welchen Fällen soll eine invasive Pränataldiagnostik bei akuter Rötelnvirus-Infektion in der Schwangerschaft empfohlen werden? Was bedeutet der positive Nachweis von Rötelnvirus-RNA in Chorionzottenbiopsie, Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut?**Empfehlung:**

- (I) Bei einer labordiagnostisch gesicherten Rötelninfektion einer ungeschützten Schwangeren bis einschließlich der 11. Schwangerschaftswoche besteht ein hohes Risiko für Fehlbildungen des Embryos/ der Feten. Die Schwangere soll darüber informiert und im Hinblick auf den Schwangerschaftskonflikt beraten werden. Die invasive Pränataldiagnostik wird nur dann empfohlen, wenn sich die Schwangere zur Fortführung der Schwangerschaft entscheidet.
- (II) Bei Erkrankung der Schwangeren zwischen der 11. und 17. Schwangerschaftswoche ist das Risiko einer Fehlbildung beim Feten geringer. Zur Abklärung einer Infektion soll die invasive Pränataldiagnostik erfolgen. (Durchführung und diagnostische Aussagekraft siehe Fragestellung 4, Abschnitt 8.2.2).
- (III) Bei Rötelerkrankung nach der 18. Schwangerschaftswoche soll keine Pränataldiagnostik erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei akuter Rötelnvirus-Primärinfektion einer Schwangeren bis einschließlich der 11. Schwangerschaftswoche erfolgt fast immer auch eine Infektion der Feten. In bis zu 90% dieser Fälle kommt es zum konnatalen Röteln Syndrom mit Embryopathie bzw. schwerster Erkrankung des Neugeborenen. Aufgrund des sehr hohen Risikos wird in diesem Fall keine Diagnostik, sondern Information und Konfliktberatung empfohlen.

Zu (II) Bei Röteln zwischen der 12. und 17. Schwangerschaftswoche kommt es bei fetaler Infektion überwiegend zu sensorineuralen Innenohrschädigungen, die Fetopathierate liegt bei 20–30%. Die Schwangere muss über die mit der Infektion verbundenen Risiken informiert werden. Negative Befunde in der Pränataldiagnostik schließen die Infektion der Feten nicht sicher aus. Gegebenenfalls soll die Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt oder durch die Bestimmung von Röteln-IgM in Kombination mit dem Nachweis von Virus-RNA aus Fetalblut ergänzt werden.

Zu (III) Nach der 18. Schwangerschaftswoche kommt es nur noch in sehr seltenen Fällen zu Schädigungen, sodass bei Abwägung der Risiken die Pränataldiagnostik unterbleiben sollte [19].

Fragestellung 9: Ist ein negatives Resultat für die Rötelnvirus-PCR aus Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasser oder Nabelschnurblut gleichbedeutend mit einem sicheren Ausschluss einer intrauterinen Rötelnvirus-Infektion?**Empfehlung:**

Ein negativer Befund für Rötelnvirus-RNA spricht gegen eine intrauterine Infektion, schließt diese aber nicht mit Sicherheit aus. Gegebenenfalls sollte die Untersuchung in Kombination mit der Bestimmung von Röteln-IgM im Fetalblut durch Nabelschnurpunktion in der 22. Schwangerschaftswoche wiederholt werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Nachweisbarkeit von Rötelnvirusgenom hängt vom zeitlichen Abstand zur Infektion der Schwangeren sowie von der Qualität des Materials ab (siehe Fragestellung 4, Abschnitt 9.2.2). Deshalb soll Material für die Rötelnvirus-PCR

gekühlt transportiert und unmittelbar nach Eintreffen im Labor getestet oder bei -70 °C asserviert werden.

Fragestellung 10: Welche Konsequenzen hat eine Rötelnvirus-Infektion in der späten Schwangerschaft (ab 36. Schwangerschaftswoche)?

Empfehlung:

Außer der Vermeidung von Kontakten mit Schwangeren vor der 18. Schwangerschaftswoche sollen keine Maßnahmen ergriffen werden. Die Schwangere und die betreuende Geburtsklinik sollen jedoch informiert werden, dass das Kind neonatal oder postnatal an Röteln erkranken kann.

Begründung der Empfehlung:

Erkrankt die Schwangere ab der 36. Schwangerschaftswoche an Röteln, werden die Erreger in bis zu 90% der Fälle auf das Ungeborene übertragen [9]. Eine Schädigung der Feten tritt jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht mehr auf. Mütterliche Röteln kurz vor der Entbindung können zu neonatalen oder frühen postnatalen Röteln führen, die milde verlaufen.

Fragestellung 11: Sollen in der gynäkologischen Praxis/ Klinik besondere Maßnahmen ergriffen werden, um die Übertragung von Rötelnvirus auf Schwangere zu verhindern?

Empfehlung:

- (I) Generell sollen alle nach 1970 geborenen Beschäftigten im medizinischen und pflegerischen Bereich Tätigen zwei MMR-Impfungen aufweisen [58]. Das schließt Personal in der gynäkologischen Praxis oder Klinik mit ein.
- (II) Eine Expositionsprophylaxe von ungeschützt Exponierten durch MMR-Impfung auf Grundlage der aktuellen STIKO-Empfehlung wird empfohlen.
- (III) Personen mit akuter Rötelninfektion oder dem Verdacht auf akute Infektion dürfen keinen Kontakt zu Schwangeren haben. Die Inkubationsperiode beträgt 14 bis 21 Tage; Infektiosität besteht für etwa 7 Tage vor bis 7 Tage nach Exanthem.
- (IV) Bei Schwangeren mit Kontakt zu einer an Röteln erkrankten Person (z.B. Wartezimmer) soll eine Kontrolle des Impfausweises vorgenommen werden. Ein Antikörpertest wird nur bei unklarem oder fehlendem Impfschutz empfohlen. Nur bei fehlender Immunität in der frühen Schwangerschaft soll eine Diagnostik durchgeführt werden (s. 8.2.2, Fragestellung 1 und 8.3.2, Fragestellung 5).
- (V) Oberflächen, die mit Rötelnvirus kontaminiert wurden, sollen mit viruziden oder begrenzt viruziden Desinfektionsmitteln behandelt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) bis (IV) Ärztlich oder pflegerisch tätige Personen mit Kontakt zu Schwangeren sollen gegen Röteln geschützt sein [58]. Dies gilt im Hinblick für den persönlichen Infektionsschutz wie auch für die Ansteckung der Patientinnen, welche unbedingt zu vermeiden ist. Eine Impfausweiskontrolle der Mitarbeiter bzw. die Komplettierung des Impfschutzes nach STIKO- Empfehlung [12] soll bei Einstellung stattfinden.

Zu (IV) Rötelnviren sind mit begrenzt viruziden Desinfektionsmitteln zu inaktivieren. Die Desinfektion verunreinigter Flächen soll erfolgen, um weitere Übertragungen zu verhindern.

8.3.3 Labordiagnostik von Rötelnvirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Wie soll eine konnatale Rötelnvirus-Infektion beim Neugeborenen diagnostiziert werden? Wann ist die Untersuchung indiziert?**Empfehlung:**

- (I) Die konnatale Rötelnvirus-Infektion soll durch den Nachweis von Rötelnvirus-RNA aus Rachenabstrich und Urin diagnostiziert werden. Die Bestimmung von Röteln-IgM kann als zusätzliche Untersuchung durchgeführt werden.
- (II) Die labordiagnostische Abklärung einer konnatalen Rötelnvirus-Infektion soll nur erfolgen, wenn anamnestische Hinweise auf eine Rötelnvirus-Infektion in der Frühschwangerschaft vorliegen und die Rötelnimmunität in der Schwangerschaft nicht dokumentiert wurde.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Neugeborene mit konnataler Rötelnvirus-Infektion scheiden große Mengen an Virus-RNA in Speichel und Urin aus; die RT-PCR ist die sicherste Methode, die Rötelnvirus-Infektion beim Kind nachzuweisen. Röteln-IgM ist zwar in den ersten 6 Monaten bei fast allen konnatal infizierten Kindern nachweisbar; bei vorliegendem Verdacht muss der Befund jedoch in jedem Fall durch eine RT-PCR verifiziert werden [56].

Zu (II) Die Testverfahren sind nicht als Screeningteste geeignet und sollen nur zur spezifischen Diagnostik bei Vorliegen entsprechender Symptome eingesetzt werden.

Fragestellung 2: Wie soll eine postnatale Rötelnvirus-Infektion beim Neugeborenen diagnostiziert werden?**Empfehlung:**

Postnatale Röteln sollen durch den Nachweis von Rötelnvirusgenom aus Rachenabstrich, Blut oder Urin mittels RT-PCR bestätigt werden. Im Gegensatz zu den konnatalen Röteln werden die Viren bei postnataler Infektion nur für kurze Zeit ausgeschieden.

Begründung der Empfehlung:

Postnatale Rötelnvirus-Infektionen beim Neugeborenen stellen eine Seltenheit dar. Die Infektion verläuft blande, es ist aber wichtig, die postnatale Rötelnkrankung von der konnatalen Infektion abzugrenzen. Da der Antikörpernachweis bei Neugeborenen nicht zuverlässig ist, ist die RT-PCR Untersuchung das geeignete Nachweisverfahren.

Fragestellung 3: Darf eine Frau mit einer akuten Rötelnvirus-Infektion stillen?**Empfehlung:**

Bei einer akuten postnatalen Rötelnvirus-Infektion der Mutter soll kein Stillverbot ausgesprochen werden, eine Trennung von Mutter und Kind soll nicht erfolgen. Bei Frühgeborenen, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren sind oder Komorbiditäten (z.B. angeborene Herzfehler, Immundefekt) aufweisen, kann bei akuten Röteln eine Trennung von Mutter und Kind bzw. die einmalige Gabe eines polyvalenten Immunglobulins an das Neugeborene gegen die Risiken und die nicht-belegte Wirksamkeit dieser Maßnahmen abgewogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Da postnatale Rötelnvirus-Infektionen weder schwer verlaufen, noch mit Komplikationen verbunden sind, besteht kein Grund für ein Stillverbot. Ausnahmen bestehen bei evtl. Vorerkrankungen des Kindes. Eine postexpositionelle passive Impfung kann eine Erkrankung aber nicht sicher verhindern. Ihr Nutzen ist nicht ausreichend belegt (RKI-Ratgeber).

Fragestellung 4: Wann soll nach der Entbindung die MMR-Impfung erfolgen? Können stillende Mütter geimpft werden?**Empfehlung:**

Eine fehlende MMR-Impfung soll noch im Wochenbett erfolgen. Stillende Mütter können geimpft werden.

Begründung der Empfehlung:

Der MMR-Impfschutz soll möglichst zeitnah nach Entbindung komplettiert werden, das Stillen stellt keine Kontraindikation dar [26, 32].

8.4 Literatur

1. Fabiyi, A., J.L. Sever, N. Ratner, and B. Caplan, *Rubella virus: growth characteristics and stability of infectious virus and complement-fixing antigen*. Proc Soc Exp Biol Med, 1966. **122**(2): p. 392-396.
2. Parkman, P.D., *Biological Characteristics of Rubella Virus*. Arch Gesamte Virusforsch, 1965. **16**: p. 401-411.
3. Robert-Koch-Institut, *Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren*. Bundesgesundheitsblatt 2017(60): p. 1274–1297.
4. Poethko-Müller, C. and A. Mankertz, *Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e42867.
5. Enders, M., U. Bartelt, F. Knotek, K. Bunn, S. Strobel, K. Dietz, and G. Enders, *Performance of the Elecsys Rubella IgG assay in the diagnostic laboratory setting for assessment of immune status*. Clin Vaccine Immunol, 2013. **20**(3): p. 420-426.
6. Matysiak-Klose D, Santibanez S, Mankertz A, and S. A, *Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland – erste erfreuliche Ergebnisse erzielt*. Epid Bull 2021. **15:3 -7**
7. Rieck T, Feig M, Wichmann O, and Siedler A, *Impfquoten von Kinderschutz impfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance*. Epid Bull, 2020. **2020**(32/33): p. 9-27.
8. Best, J.M., *Rubella*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(3): p. 182-192.
9. Banatvala, J.E. and D.W. Brown, *Rubella*. Lancet, 2004. **363**(9415): p. 1127-1137.
10. De Santis, M., A.F. Cavaliere, G. Straface, and A. Caruso, *Rubella infection in pregnancy*. Reprod Toxicol, 2006. **21**(4): p. 390-398.

11. Edlich, R.F., K.L. Winters, W.B. Long, 3rd, and K.D. Gubler, *Rubella and congenital rubella (German measles)*. J Long Term Eff Med Implants, 2005. **15**(3): p. 319-328.
12. Robert-Koch-Institut, *Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2021*. Epid Bull 2021. **2021**(34): p. 3-63.
13. Gonik, B., *Passive immunization: the forgotten arm of immunologically based strategies for disease containment*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(5): p. 444 e441-446.
14. Best, J.M., S. O'Shea, G. Tipples, N. Davies, S.M. Al-Khusaiby, A. Krause, L.M. Hesketh, et al., *Interpretation of rubella serology in pregnancy--pitfalls and problems*. BMJ, 2002. **325**(7356): p. 147-148.
15. Pustowoit, B. and U.G. Liebert, *Predictive value of serological tests in rubella virus infection during pregnancy*. Intervirology, 1998. **41**(4-5): p. 170-177.
16. Tipples, G. and J. Hiebert, *Detection of measles, mumps, and rubella viruses*. Methods Mol Biol, 2011. **665**: p. 183-193.
17. Wandinger, K.P., S. Saschenbrecker, K. Steinhagen, T. Scheper, W. Meyer, U. Bartelt, and G. Enders, *Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis*. J Virol Methods, 2011. **174**(1-2): p. 85-93.
18. Abernathy, E., C. Cabezas, H. Sun, Q. Zheng, M.H. Chen, C. Castillo-Solorzano, A.C. Ortiz, et al., *Confirmation of rubella within 4 days of rash onset: comparison of rubella virus RNA detection in oral fluid with immunoglobulin M detection in serum or oral fluid*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(1): p. 182-188.
19. Morgan-Capner, P., *Diagnosing rubella*. BMJ, 1989. **299**(6695): p. 338-339.
20. World Health Organization (WHO), *Laboratory manual for diagnosing measles and rubella*.
21. Best, J.M., J.E. Banatvala, P. Morgan-Capner, and E. Miller, *Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection*. BMJ, 1989. **299**(6702): p. 773-775.
22. Bullens, D., K. Smets, and P. Vanhaesebrouck, *Congenital rubella syndrome after maternal reinfection*. Clin Pediatr (Phila), 2000. **39**(2): p. 113-116.
23. Fogel, A., R. Handsher, and B. Barnea, *Subclinical rubella in pregnancy--occurrence and outcome*. Isr J Med Sci, 1985. **21**(2): p. 133-138.
24. Morgan-Capner, P., E. Miller, J.E. Vurdien, and M.E. Ramsay, *Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella*. CDR (Lond Engl Rev), 1991. **1**(6): p. R57-59.
25. Weber, B., G. Enders, R. Schlosser, B. Wegerich, R. Koenig, H. Rabenau, and H.W. Doerr, *Congenital rubella syndrome after maternal reinfection*. Infection, 1993. **21**(2): p. 118-121.
26. Watson, J.C., S.C. Hadler, C.A. Dykewicz, S. Reef, and L. Phillips, *Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 1998. **47**(RR-8): p. 1-57.

27. Kempster, S.L., N. Almond, W. Dimech, L. Grangeot-Keros, D. Huzly, J. Icenogle, H.S. El Mubarak, et al., *WHO international standard for anti-rubella: learning from its application*. Lancet Infect Dis, 2019.
28. Bouthry, E., M. Furione, D. Huzly, A. Ogee-Nwankwo, L. Hao, A. Adebayo, J. Icenogle, et al., *Assessing Immunity to Rubella Virus: a Plea for Standardization of IgG (Immuno)assays*. J Clin Microbiol, 2016. **54**(7): p. 1720-1725.
29. Huzly, D., I. Hanselmann, D. Neumann-Haefelin, and M. Panning, *Performance of 14 rubella IgG immunoassays on samples with low positive or negative haemagglutination inhibition results*. J Clin Virol, 2016. **74**: p. 13-18.
30. Vauloup-Fellous, C. and L. Grangeot-Keros, *Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination*. Clin Vaccine Immunol, 2007. **14**(5): p. 644-647.
31. Samoilovich, E.O., L.A. Kapustik, E.V. Fel'dman, M.A. Ermolovich, E. Svirchevskaia, L.P. Titov, D.F. Zakharenko, et al., *[The immunological efficacy of the combined vaccine Trimovax intended for the prevention of measles, mumps and rubella]*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 1998(4): p. 36-40.
32. World Health Organization (WHO), *Immunological basis for immunization: Rubella*. .
33. Vauloup-Fellous, C., *Standardization of rubella immunoassays*. J Clin Virol, 2018. **102**: p. 34-38.
34. Kempster, S.L., N. Almond, W. Dimech, L. Grangeot-Keros, D. Huzly, J. Icenogle, H.S. El Mubarak, et al., *WHO international standard for anti-rubella: learning from its application*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(1): p. e17-e19.
35. Allmendinger, J., F. Paradies, M. Kamprad, T. Richter, B. Pustowitz, and U.G. Liebert, *Determination of rubella virus-specific cell-mediated immunity using IFN gamma-ELISpot*. J Med Virol, 2010. **82**(2): p. 335-340.
36. Bosma, T.J., K.M. Corbett, M.B. Eckstein, S. O'Shea, P. Vijayalakshmi, J.E. Banatvala, K. Morton, et al., *Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella*. J Clin Microbiol, 1995. **33**(11): p. 2881-2887.
37. Craddock-Watson, J.E., E. Miller, M.K. Ridehalgh, G.M. Terry, and L. Ho-Terry, *Detection of rubella virus in fetal and placental tissues and in the throats of neonates after serologically confirmed rubella in pregnancy*. Prenat Diagn, 1989. **9**(2): p. 91-96.
38. Ho-Terry, L., G.M. Terry, and P. Londesborough, *Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction*. J Gen Virol, 1990. **71 (Pt 7)**: p. 1607-1611.
39. Revello, M.G., F. Baldanti, A. Sarasini, M. Zavattoni, M. Torsellini, and G. Gerna, *Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(3): p. 708-713.
40. Tang, J.W., E. Aarons, L.M. Hesketh, S. Strobel, G. Schalasta, E. Jauniaux, N.S. Brink, et al., *Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy*. Prenat Diagn, 2003. **23**(6): p. 509-512.

41. Mendelson, E., Y. Aboudy, Z. Smetana, M. Tepperberg, and Z. Grossman, *Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV)*. *Reprod Toxicol*, 2006. **21**(4): p. 350-382.
42. World Health Organization (WHO), *Rubella vaccines: WHO position paper*. WER
43. Redd, S.C., G.E. King, J.L. Heath, B. Forghani, W.J. Bellini, and L.E. Markowitz, *Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age*. *J Infect Dis*, 2004. **189 Suppl 1**: p. S116-122.
44. D'Amelio, R., R. Biselli, G. Fascia, and S. Natalicchio, *Measles-mumps-rubella vaccine in the Italian armed forces*. *JAMA*, 2000. **284**(16): p. 2059.
45. Strassburg, M.A., S. Greenland, T.G. Stephenson, B.P. Weiss, D. Auerbach, L.A. Habel, and L.E. Lieb, *Clinical effectiveness of rubella vaccine in a college population*. *Vaccine*, 1985. **3**(2): p. 109-112.
46. Enders, G., *[Viral and other infections in pregnancy: diagnosis and prevention. Rubella, cytomegalic inclusion disease, herpes simplex, varicella zoster, Epstein-Barr, measles, mumps, enteroviruses, hepatitis, toxoplasmosis, syphilis. 1]*. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 1983. **187**(3): p. 109-116.
47. Robert-Koch-Institut, *Röteln - Ratgeber für Ärzte*.
48. Sato, H.K., A.T. Sanajotta, J.C. Moraes, J.Q. Andrade, G. Duarte, M.C. Cervi, S.P. Curti, et al., *Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: the Sao Paulo experience, 2001*. *J Infect Dis*, 2011. **204 Suppl 2**: p. S737-744.
49. Enders, G., *Akzidentelle Rötelschutzimpfung in der Schwangerschaft*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1984. **109**(47): p. 1806-1809.
50. Hofmann, J., M. Kortung, B. Pustowitz, R. Faber, U. Piskazeck, and U.G. Liebert, *Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy*. *J Med Virol*, 2000. **61**(1): p. 155-158.
51. Pardon, F., M. Vilarino, P. Barbero, G. Garcia, E. Outon, C. Gil, A. Vera, et al., *Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during 2006 mass campaign in Argentina*. *J Infect Dis*, 2011. **204 Suppl 2**: p. S745-747.
52. Soares, R.C., M.M. Siqueira, C.M. Toscano, L. Maia Mde, B. Flannery, H.K. Sato, R.M. Will, et al., *Follow-up study of unknowingly pregnant women vaccinated against rubella in Brazil, 2001-2002*. *J Infect Dis*, 2011. **204 Suppl 2**: p. S729-736.
53. White, S.J., K.L. Boldt, S.J. Holditch, G.A. Poland, and R.M. Jacobson, *Measles, mumps, and rubella*. *Clin Obstet Gynecol*, 2012. **55**(2): p. 550-559.
54. Papania, M.J., G.S. Wallace, P.A. Rota, J.P. Icenogle, A.P. Fiebelkorn, G.L. Armstrong, S.E. Reef, et al., *Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience*. *JAMA Pediatr*, 2014. **168**(2): p. 148-155.
55. Picone, O., E. Bouthry, Y. Bejaoui-Olmann, A.G. Cordier, S. Nedellec, A. Letourneau, M. Carbonel, et al., *Determination of rubella virus-specific humoral and cell-mediated immunity in pregnant women with negative or equivocal rubella-specific IgG in routine screening*. *J Clin Virol*, 2019. **112**: p. 27-33.

56. McLean, H.Q., A.P. Fiebelkorn, J.L. Temte, G.S. Wallace, C. Centers for Disease, and Prevention, *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2013. **62**(RR-04): p. 1-34.
57. Robert-Koch-Institut, *Stellungnahme der STIKO: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen*. Epid Bull 2017. **2017;2**: p. 17-25.
58. Robert-Koch-Institut, *Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut: Empfehlung und wissenschaftliche Begründung für die Angleichung der beruflich indizierten Masern-Mumps-Röteln-(MMR-) und Varizellen-Impfung*. Epid Bull, 2020(2): p. 1-22.

9. Windpocken (Varizellen, verantwortliche Autor*innen: Daniela Huzly, Andreas Sauerbrei)

9.1 Grundlegende Informationen zu Varizella-Zoster-Virus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Varizella-Zoster-Virus/ VZV
	Taxonomisch	Humanes Alphaherpesvirus 3
	Familie/ Unterfamilie/ Gattung	Herpesviridae/ Alphaherpesvirinae/ Varicellovirus
Umweltstabilität		Einige Stunden [1]
Desinfektionsmittelresistenz		„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Seroprävalenz	Erwachsene (Schätzung aus Labordatenbanken)	Allgemein (≥ 40 Jahre): > 96% Frauen (15–50 Jahre): 94–96%
	Migranten/ Flüchtlinge [2, 3]	Erwachsene: 91–98% Kinder/ Jugendliche: 73–91%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	20.455 Infektionen
	2019	22.628 Infektionen
	2020	11.321 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Impfraten [4]	Einschulung:	1. Impfung: 87,3%
		2. Impfung: 83,7%
Inkubationszeit		(8) 10–21 Tage
Übertragung/ Ausscheidung		direkter Kontakt, Aerosole aus Haut-/ Schleimhautbläschen, Speichel bei Schleimhaut-beteiligung, Konjunktival-flüssigkeit bei Augenbeteiligung, Übertragung durch respiratorisches Sekret vor Exanthembeginn nicht bewiesen [5-8]
Erkrankungen	(I) akute (Primär) Infektion Varizellen, Windpocken Symptome: generalisiertes Exanthem und Enanthem, Fieber Komplikationen: Varizellenpneumonie, ZNS-Beteiligung, Disseminierung, bakterielle Superinfektion Schwangere: schwerer Verlauf der Varizellen-pneumonie, vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel [9, 10] asymptomatischer Verlauf: möglich, Häufigkeit nicht bekannt uncharakteristischer Verlauf: bei Geimpften	

	(II) Rekurrende Infektion	
	<p>Reaktivierung: Zoster, Gürtelrose; Dermatombabhängiges Exanthem, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen</p> <p>Komplikationen: postzosterische Neuralgie, ZNS-Infektion, Beteiligung der Sinnesorgane, Nervenlähmung, Disseminierung</p> <p>Reinfektion: Zweitvarizellen (bei gestörter zellulärer Immunantwort, nach Stammzelltransplantation)</p>	
Infektiosität/ Kontagiosität		Solange Hautbläschen vorliegen, Infektiosität in der Prodromalphase unbewiesen [7, 11]
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar, während der gesamten Schwangerschaft möglich
	perinatal	transplazentar, ascendierend oder Tröpfchen-/ Kontaktinfektion; hohes Infektionsrisiko (25–50%) bei Erkrankungsbeginn der Schwangeren 5 Tage vor bis 2 Tage nach Geburt [12, 13]
Embryopathie/ Fetopathie		Ja, kongenitales Varzellensyndrom SSW 1–21: bei 1–2% akut VZV-infizierter Schwangerer SSW 21–24: Einzelfallberichte [14]
	fetale Symptome	segmental angeordnete Hautveränderungen, neurologische Schädigungen, Augenschäden, Skelettanomalien, andere Fehlbildungen [14] Spontanaborte/ Frühschwangerschaft: Einzelfallberichte Totgeburt: Einzelfallberichte
	neonatale Symptome	Neonatale Varizellen bei Erkrankungsbeginn der Schwangeren 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt, hohes Risiko bei perinataler Infektion, unbehandelt hohe Letalität [13].
Therapie der fetalen Erkrankung		nicht verfügbar
Antivirale Therapie		verfügbar (siehe Tabelle 9.1)
Prophylaxe	Impfung	verfügbar (siehe Tabelle 9.1)
		<p>Varizellen: Lebendimpfstoff empfohlen [15], in der Schwangerschaft kontraindiziert</p> <p>Zoster: Totimpfstoff in Deutschland für Risikogruppen empfohlen, für Schwangerschaft nicht relevant</p>

	passive Immunisierung	Verfügbar Varizella-Zoster-Immunglobulin, für ungeimpfte Schwangere ohne Varizellenanamnese innerhalb von 96 Stunden (bis 10 Tage) nach Exposition sowie für Neugeborene bei perinataler Erkrankung der Mutter empfohlen [12, 16, 17]
--	-----------------------	--

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Prophylaxe der maternalen Infektion/ Erkrankung vor der Schwangerschaft	Ja	Lebendimpfstoff Aktive Immunisierung nicht immuner Frauen vor der Schwangerschaft
Prophylaxe der Infektion während der Schwangerschaft	Ja	Postexpositionsprophylaxe Passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie*
Prophylaxe der fetalen Erkrankung/ Infektion	Ja	Postexpositionsprophylaxe Passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin
Therapie der fetalen Erkrankung/ Infektion	Nein	/
Prophylaxe der neonatalen Erkrankung	Ja	Expositionsprophylaxe Passive Immunisierung mit Varizella- Zoster-Immunglobulin
Therapie der neonatalen Erkrankung/ Infektion	Ja	Antivirale Therapie*

Tabelle 9.1: Übersicht der Maßnahmen zu Therapie und Prophylaxe der fetalen, neonatalen und maternalen Varizella-Zoster-Virus-Infektion/ Erkrankung. *Off-Label-Use.

9.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Varizella-Zoster-Virus-Infektion

9.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Varizella-Zoster-Viren bzw. Varizella-Zoster-Virus-DNA siehe Tabelle 9.2. Methoden zum Nachweis von Varizella-Zoster-Virus-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 9.3.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Polymerasekettenreaktion (PCR) oder alternative Verfahren zum Nukleinsäurenachweis <i>Empfohlene Methode</i>	Bläscheninhalt/ -abstrich, in ca. 1 ml physiologischer Kochsalzlösung oder Virustransportmedium Liquor, Gewebe, bronchoalveoläre Lavage, EDTA-Blut, Fruchtwasser, Kammerwasser
Virusisolierung	Virusanzucht in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonalen Antikörpern <i>Spezialdiagnostik</i>	Bläscheninhalt in Virustransportmedium
Virusnachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern <i>Eingeschränkte Sensitivität und Spezifität - Nicht empfohlen</i>	Zellreicher Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe
Differenzierung von Wild-/ Impfvirusstämmen, Genotypisierung	PCR, Restriktionsenzymanalyse, Sequenzierung <i>Spezialdiagnostik</i>	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe, Liquor, Virusisolat

Tabelle 9.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Varizella-Zoster-Virus beziehungsweise von viraler Nukleinsäure (DNA).

Varizella-Zoster-Virus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. VZV-haltige Proben müssen entsprechend der Bestimmungen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Versand ist bei Raumtemperatur möglich; Kühlung wird nur empfohlen, wenn das Material für Virusisolierung vorgesehen ist.

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA, CLIA etc.)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM, IgA) in Serum, Plasma und Liquor, basierend auf viralem Gesamtantigen aus VZV-infizierten Zellkulturen oder viralen Glykoproteinen <i>Basisdiagnostik; kommerziell vertrieben, automatisiert</i>
Indirekter Fluoreszenzantikörpertest (IFAT)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM, IgA) in Serum/ Plasma <i>Auswertung erfordert Erfahrung</i>
Fluoreszenz-Antikörper- Membran-Antigen-Test (FAMA)	Nachweis von Antikörpern gegen VZV-Glykoproteine in Serum, Referenztest zur Bestimmung der Immunität <i>Spezialdiagnostik,</i>
VZV-IgG-Avidität (ELISA)	Differenzierung zwischen Primärinfektion (Varizellen) und Reaktivierung (generalisierter Zoster) <i>Spezialdiagnostik</i>
Neutralisationstest	Nachweis funktionaler Antikörper in der Zellkultur <i>Spezialdiagnostik, sehr zeitaufwändig, erfordert Erfahrung</i>

Tabelle 9.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von Varizella-Zoster-Virus-spezifischen Antikörpern.

9.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik des Varizella-Zoster-Virus

Fragestellung 1: Wie soll die Labordiagnose der akuten/ kürzlichen und der rekurrierenden Varizella-Zoster-Virus-Infektion erfolgen?

Empfehlung:

- (I) Die Labordiagnose der akuten VZV-(Primär)Infektion (Varizellen/ Windpocken) soll durch Nachweis von Virusgenomen in Bläscheninhalt/ -abstrich mittels PCR erfolgen. Die Diagnose kann außerdem retrospektiv durch Nachweis einer VZV-IgG-Serokonversion gesichert werden. Dies erfordert die Verfügbarkeit von sequentiell abgenommenen Blutproben, von denen die initiale sicher VZV-IgG-negativ sein muss. VZV-IgG ist frühestens ab dem 4. Tag nach Beginn der Erkrankung nachweisbar, oft vor Nachweisbarkeit von VZV-IgM. Abhängig von der Fragestellung und der klinischen Manifestation kann zusätzlich Liquor, bronchoalveoläre Lavage, EDTA-Blut oder Fruchtwasser als Untersuchungsmaterial verwendet werden.
- (II) Die Labordiagnose der VZV-Rekurrenz (Zoster) soll durch Nachweis von VZV-DNA in Abstrichmaterial aus den verdächtigen Läsionen erfolgen. Abhängig von der klinischen Manifestation kann die Untersuchung weiterer Materialien (Liquor, bronchoalveoläre Lavage, EDTA-Blut) notwendig werden.
- (III) Die Unterscheidung zwischen einer Erstinfektion oder Reinfektion bzw. Reaktivierung soll durch Bestimmung der VZV-IgG-Avidität erfolgen.
- (IV) Eine Unterscheidung von Wild- und Impfvirusstämmen erfolgt mittels Sequenzierung oder Restriktionsenzymanalyse [18, 19].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Der Nachweis von VZV-DNA aus Hautläsionen beweist die Infektion schon bei Ausbruch des Exanthems, während ein Beweis mittels serologischer Methoden erst ab dem 4.–5. Tag nach Erkrankungsbeginn möglich ist. Zudem

kann die oft verzögerte Messbarkeit von VZV-IgM zu Beginn der Serokonversion zu fälschlichem Infektionsausschluss [20].

Zu (II) Der Nachweis von VZV-DNA aus Hautläsionen bzw. Liquor bei ZNS-Symptomen ist die einzige zuverlässige Methode zum Nachweis einer akuten VZV-Reaktivierung, IgM- oder IgA-Antikörper sind nur bei ca. 15 bzw 30% der Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachweisbar und können, insbesondere bei Schwangeren, falsch positiv sein (eigene Daten) [21].

Zu (III) Die Affinitätsreifung der IgG-Antikörper bewirkt, dass hoch avide VZV-IgG erst einige Monate nach der akuten Primärinfektion nachweisbar sind. Ihr Vorhandensein läßt bei gleichzeitigem Virusnachweis aus Bläschen auf Rekurrenz oder Reinfektion schließen [22, 23].

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose einer zurückliegenden Varizella-Zoster-Virus-Infektion (Viruslatenz)?

Empfehlung:

Zurückliegende VZV-Infektionen (Viruslatenz) sollen durch Bestimmung des VZV-IgG in Serum oder Plasma diagnostiziert werden.

Begründung der Empfehlung:

Bei positivem Nachweis von VZV-IgG kann von Immunität ausgegangen werden (siehe Tabelle 9.4).

9.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Mittels Virus- oder Virus-DNA-Nachweis ist keine Unterscheidung zwischen primärer/ akuter und rekurrender Infektion möglich.
- (II) Zahlreiche kommerzielle VZV-Ligandenassays, die mit dem Lysat VZV-infizierter Zellen arbeiten, sind nicht ausreichend sensitiv für Aussagen zum VZV-Immunstatus, insbesondere nach Varizellenimpfung [24, 25].
- (III) Im Infektionsverlauf ist VZV-IgM gelegentlich erst nach VZV-IgG nachweisbar, so dass eine akute Infektion serologisch nicht erkannt wird.
- (IV) VZV-IgM-Teste können durch Kreuzreaktionen mit anderen Herpesviren, insbesondere Herpes-simplex-Viren (HSV), aber auch durch unspezifische Reaktionen und bei polyklonaler Stimulierung, beispielsweise in der Schwangerschaft, falsch positiv ausfallen (eigene Daten) [21].
- (V) Bislang liegen nur wenige Erfahrungen mit der Aviditätsbestimmung von VZV-IgG zur Differenzierung zwischen Primärinfektion (Varizellen) und Rezidiv (Zoster) vor [22, 23].

VZV-Serologie					VZV- DNA Nachweis (PCR, Abstrich)	Infektionsstatus
VZV-IgG (ELISA, CLIA, CMIA)	VZV-IgG (FAMA, IFT)	VZV-IgM* (ELISA)	VZV-IgA (ELISA)	IgG-Avidität		
negativ	negativ	negativ	negativ	/	negativ	empfänglich
negativ	negativ	negativ	negativ	/	positiv	akute (Primär)Infektion Tage 1–3**
negativ	negativ	positiv	negativ	/	positiv	akute (Primär)Infektion, Tage 3–5**
positiv	positiv	negativ / positiv	negativ / positiv	niedrig	positiv	akute (Primär)Infektion ab 5. Tag**
positiv	positiv	negativ / positiv	negativ / positiv	hoch	positiv	Reaktivierung
positiv	positiv	negativ / positiv	positiv	hoch	negativ	Zurückliegende Infektion; (evtl. Zoster sine herpete; ZNS-Zoster: Liquor-PCR positiv, falsch positives IgM/IgA)

Tabelle 9.4: Übersicht zu den möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung. * Ein negatives Ergebnis für VZV-IgM schließt eine akute Infektion nicht aus. ** Tage nach Erkrankungsbeginn.

9.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Varizella-Zoster-Virus-Infektion

9.3.1 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen ist eine labordiagnostische Überprüfung des Immunstatus gegen Varizellen notwendig?

Empfehlung:

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen keine zweimalige VZV-Impfung dokumentiert ist, soll VZV-IgG bestimmt werden.

Begründung der Empfehlung:

Die selbsterinnerte Varizellenanamnese hat bei hoher Prävalenz der Erkrankung einen relativ guten positiven prädiktiven Wert. Bei bis zu 4 Prozent der Befragten kann die Angabe jedoch nicht serologisch bestätigt werden [26]. Aufgrund des Risikos, das mit Varizellen in der Schwangerschaft verbunden ist, und der Kontraindikation der aktiven Impfung während der Schwangerschaft ist die labordiagnostische Bestimmung der Immunität vor Beginn einer Schwangerschaft ratsam.

Fragestellung 2: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven VZV-IgG- Nachweis?**Empfehlung:**

- (I) Bei unklarer Varizellenanamnese soll bei positivem VZV-IgG Immunität angenommen werden.
- (II) Bei positivem VZV-IgG nach nur einer Impfung soll die zweite Impfung erfolgen, um einen optimalen Schutz zu erreichen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Ein positives VZV-IgG ist ein guter Surrogatmarker für eine zurückliegende Infektion, VZV-IgG-Teste haben eine gute Spezifität [25].

Zu (II) Die Effektivität der Varizellenimpfung ist nach zwei Dosen signifikant höher als nach einer Dosis [27].

Fragestellung 3: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem grenzwertigen oder negativen VZV-IgG-Nachweis?**Empfehlung:**

- (I) Falls die Verwendung von Lebendimpfstoffen nicht kontraindiziert ist, soll bei negativen oder grenzwertigen Werten für VZV-IgG die zweimalige VZV-Impfung durchgeführt oder vervollständigt werden.
- (II) Liegen nach zweifacher Impfung grenzwertige oder negative VZV-IgG-Werte vor, kann keine Aussage über den Immunschutz getroffen werden. Gegebenenfalls kann die Immunantwort mittels zusätzlichen Testverfahren (Immunfluoreszenz, Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-/FAMA-Tests, siehe 9.2.1) kontrolliert werden [28]. Derzeit kann keine Empfehlung für die Verabreichung einer weiteren Impfdosis gegeben werden.
- (III) Nicht immune Frauen, die eine Impfung ablehnen oder aufgrund von immunsuppressiver Therapie nicht mit Lebendvakzinen geimpft werden können, sollen über das Risiko von Varizellen in der Schwangerschaft informiert werden. Kontaktpersonen soll eine VZV-Impfung bzw. die Bestimmung der Immunität empfohlen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Nicht immunen Frauen im gebärfähigen Alter wird die Varizellenimpfung aufgrund des Komplikationsrisikos für Schwangere und ihre Kinder empfohlen [15].

Zu (II) Ist trotz wiederholter Impfung VZV-IgG nicht nachweisbar, kann dieser Befund auf eine reduzierte Sensitivität des eingesetzten Ligandenassays zurückzuführen sein [24]. Niedrige spezifische VZV-IgG-Konzentrationen können durch andere Testverfahren (IFT, FAMA) nachgewiesen werden [28]. Es gibt keine Erfahrungen, in wie weit eine dritte Impfdosis einen höheren Schutz vermitteln könnte.

Zu (III) Durch Information über die Risiken einer Varizelleninfektion in der Schwangerschaft kann die Impfbereitschaft erhöht werden. Das Infektionsrisiko von nicht immunen Frauen kann durch den Impfschutz der Kontaktpersonen deutlich reduziert werden.

Fragestellung 4: Wie lange soll man nach VZV-Impfung mit einer Schwangerschaft warten?**Empfehlung:**

Entsprechend der in Deutschland gültigen Fachinformation soll die Konzeption für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nach der Impfung vermieden werden.

Begründung der Empfehlung:

Grundsätzlich sind Lebendimpfungen während der Schwangerschaft kontraindiziert. Eine versehentliche Impfung kurz vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft ist kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. Das von einem Impfstoffhersteller in Zusammenarbeit mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) geführte Schwangerschaftsregister erfasst alle Frauen, die in Unkenntnis einer bestehenden Schwangerschaft versehentlich geimpft wurden oder bei welchen innerhalb von drei Monaten vor Konzeption eine Impfung vorgenommen worden war. Unter den lebendgeborenen Kindern ergaben sich keine Anzeichen auf angeborene Fehlbildungen. Allerdings ist die Aussagekraft des Registers aufgrund der geringen Fallzahl (n=629) limitiert [29].

9.3.2 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Zu welchem Zeitpunkt und in welchen Fällen sollte der Immunstatus bei einer Schwangeren labordiagnostisch überprüft werden?**Empfehlung:**

Bei Schwangeren ohne zweimal dokumentierte Impfung soll nach Exposition mit an Varizellen oder Zoster erkrankten Personen die Bestimmung des VZV-IgG erfolgen. Als Varizellenkontakt wird jeder Aufenthalt im selben Raum sowie jeder direkte Kontakt mit einer Person, die Bläschen an Haut und/ oder Schleimhäuten aufweist, gewertet. Als Zosterkontakt gilt der direkte oder indirekte Kontakt mit virushaltigen Hautbläschen (Zosterläsionen), die bis zur vollständigen Verkrustung infektiös sind.

Begründung der Empfehlung:

Der Bläscheninhalt und die von den Bläschen abgegebenen Aerosole des Varizellenexanthems sowie der Bläscheninhalt des Zoster-Exanthems sind ansteckend; bei Varizellen gilt ein kurzer räumlicher Kontakt als ausreichend für eine Ansteckung [30-32].

Fragestellung 2: Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem negativen Immunstatus?**Empfehlung:**

- (I) Schwangere sollen den Kontakt zu Varizellen-/ Zoster-Erkrankten meiden. Bei Kontakt zu an Windpocken oder Gürtelrose/ Zoster erkrankten Personen (siehe Abschnitt 9.3.2, Fragestellung 1) soll umgehend der behandelnde Arzt informiert werden.
- (II) Bei nachgewiesenem Kontakt (siehe Abschnitt 9.3.2, Fragestellung 1) soll idealerweise innerhalb von 96 Stunden bis zu maximal 10 Tagen nach Exposition eine Postexpositionsprophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin durchgeführt werden [17, 33]. Auch soll die Schwangere informiert werden, dass die Postexpositionsprophylaxe den Ausbruch der Erkrankung nicht in allen Fällen verhindern kann; bei Auftreten von

Symptomen soll sie sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben. Bei Familienmitgliedern, die entsprechende Kontakte zu an Windpocken/ Zoster erkrankten Personen hatten, soll der Immunstatus abgeklärt und der Impfschutz gegebenenfalls komplettiert werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei seronegativen Schwangeren ist die Expositionsprophylaxe die sicherste Möglichkeit zur Verhinderung der VZV-Infektion. Die Expositionsprophylaxe umfasst die Vermeidung von Kontakten zu Erkrankten und die Impfung von Familienmitgliedern nach Kontakt mit infizierten Personen. Bei Auftreten von Impfvarizellen können die Impfviren zwar übertragen werden. Es sind jedoch bei Schwangeren mit Kontakt zu VZV-Impfviren keine Fälle von fetalem Varzellensyndrom oder andere Komplikationen beschrieben [29, 34].

Zu (II) Die passive Immunisierung kann den Ausbruch der Erkrankung verhindern beziehungsweise den Verlauf mildern. Eine Wirksamkeit wurde auch bei Applikation in einem Zeitraum von 96 Stunden bis zu 10 Tagen nach Exposition gezeigt [17, 35]. Auch zeigte sich in pro- und retrospektiven Beobachtungsstudien ein möglicher Schutzeffekt vor transplazentarer Übertragung, da nach Gabe von Varizella-Zoster-Hyperimmunglobulin kein Fall eines kongenitalen Varzellensyndroms beobachtet wurde. Allerdings sind die Fallzahlen zu niedrig, um eine statistische Signifikanz für diesen Effekt zu berechnen [17, 33, 36, 37].

Fragestellung 3: Soll bei Verdacht auf Varizellen in der Schwangerschaft die Infektion labordiagnostisch abgeklärt werden?**Empfehlung:**

(I) Bei typischem Erkrankungsbild und anamnestischen Hinweisen auf Kontakt zu an Varizellen/ Zoster erkrankten Personen kann eine labordiagnostische Abklärung erfolgen.

(II) In allen Fällen, bei denen der Verdacht auf eine Impfdurchbruch-Infektion besteht beziehungsweise bei denen Symptomatik oder Kontaktanamnese nicht eindeutig geklärt sind, soll eine labordiagnostische Abklärung erfolgen (Abschnitt 9.2).

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Windpocken haben einen hohen Manifestations- und Kontagiositätsindex mit einem typischen Erkrankungsbild. Dies erlaubt meist eine klinische Diagnosestellung.

Zu (II) Bei der Durchbruchinfektion sind die Läsionen weniger ausgeprägt und weisen häufig ein atypisches Verteilungsmuster auf. Die klinische Diagnose kann vor allem bei zweimalig Geimpften häufig labordiagnostisch nicht bestätigt werden [38-40]. In diesen und allen klinisch nicht eindeutigen Fällen muss differentialdiagnostisch an andere Exanthem-Erkrankungen gedacht werden. Eine labordiagnostische Absicherung (siehe Abschnitt 9.2) ist in diesen Fällen notwendig, um unnötige Medikamentengaben zu vermeiden oder eine spezifische Therapie einzuleiten.

Fragestellung 4: Soll eine Schwangere, bei der eine Varizelleninfektion nachgewiesen wurde, stationär aufgenommen werden?**Empfehlung:**

- (I) Eine Hospitalisierung soll erwogen werden, wenn bei der Schwangeren ein erhöhtes Komplikationsrisiko vorliegt. Davon ist auszugehen, wenn die Patientin unter einer chronischen Lungenerkrankung leidet oder immunsupprimiert ist (auch Hoch-Dosis-Steroide).
- (II) Eine Hospitalisierung soll erfolgen, wenn Anzeichen für Komplikationen vorliegen. Dazu zählen mehr als 100 Bläschen, hämorrhagische Bläschen, Husten und neurologische Symptome, welche auf eine Meningitis/ Enzephalitis deuten.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Patientinnen mit pulmonalen Grunderkrankungen, Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie (auch Hoch-Dosis-Steroidtherapie) und Raucherinnen haben ein stark erhöhtes Risiko an einer Varizellenpneumonie zu erkranken [10, 16].

Zu (II) Die Ausprägung des Exanthems ist ein Prädiktor für den Verlauf. Bei über 100 Bläschen sowie hämorrhagischen Bläschen besteht ein hohes Risiko für Komplikationen. Bei ersten Anzeichen für die Entwicklung einer Pneumoniae (Husten) oder einer ZNS-Infektion soll ohne weitere Verzögerung eine intravenöse antivirale Therapie eingeleitet werden [16].

Fragestellung 5: Welche Hygienemaßnahmen sind bei stationärer Aufnahme einer Schwangeren mit Windpocken oder Zoster zu ergreifen?**Empfehlung:**

Die Patientin soll nicht in Bereichen untergebracht oder transportiert werden, in denen sich potentiell nicht immune Patienten aufhalten (Neugeborene, Schwangere). An Windpocken erkrankte Patientinnen sollen während ihres Aufenthaltes in einem Isolierzimmer (Einzelzimmer mit Vorraum) untergebracht werden und nur von Personen betreut werden, die Immunschutz gegen Varizellen haben und eine entsprechend geeignete Schutzkleidung tragen. Auch Patientinnen mit Zoster sollten bis zur Verkrustung der Bläschen in isoliert Einzelzimmern untergebracht werden.

Begründung der Empfehlung:

Varizellen sind durch Aerosole übertragbar, die von Bläschen auf Haut und Schleimhaut abgegeben werden. Bei Zoster erfolgt die Übertragung durch direkten oder indirekten Kontakt mit den Zosterläsionen. Entsprechende Isoliermaßnahmen sollen die nosokomiale Übertragung verhindern [30, 41, 42].

Fragestellung 6: Welche organisatorischen Maßnahmen sind in der gynäkologischen Praxis/ Klinik erforderlich, wenn bei einer Schwangeren oder bei anderen Personen Windpocken diagnostiziert bzw. nachgewiesen wurden?**Empfehlung:**

- (I) Sowohl der Verdacht wie auch labordiagnostische Nachweis einer VZV-Infektion ist dem örtlichen Gesundheitsamt zu melden.
- (II) Bei Aufenthalt einer akut an Windpocken/ Zoster erkrankten Person in einer gynäkologischen Praxis oder Ambulanz soll festgestellt werden, ob sich dort

gleichzeitig Schwangere befanden. Falls ja, soll der Varizellenimmunstatus der Schwangeren kontrolliert werden. Bei unklarem Immunstatus der Schwangeren soll umgehend die labordiagnostische Abklärung erfolgen (siehe Abschnitt 9.3.2, Fragestellung 2).

(III) Tritt bei den Praxismitarbeitenden eine labordiagnostisch gesicherte akute VZV-Infektion auf oder entwickeln sie Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Hautläsionen), besteht ein befristetes Beschäftigungsverbot. Bei Praxismitarbeitenden mit unbekanntem oder unklarem VZV-Immunstatus soll dieser unverzüglich bestimmt werden. Bei nicht immunen Mitarbeitenden ohne Kontraindikationen für Lebendimpfungen soll innerhalb der folgenden drei bis fünf Tage eine postexpositionelle VZV-Impfung erfolgen. Die Personen sollen während der folgenden drei Wochen nach der Exposition (mögliche Inkubationszeit) nicht im Patientenbereich eingesetzt werden.

Bei Praxismitarbeitenden mit nur einer dokumentierten Varizellenimpfung soll innerhalb von fünf Tagen nach Exposition die zweite Impfung erfolgen.

Treten bei einer zweifach geimpften Person Symptome auf, die auf eine Durchbruchinfektion hinweisen, soll diese labordiagnostisch bestätigt werden. Die Person darf bis zur Klärung nicht in der Einrichtung arbeiten.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Siehe IfSG §6, 7.

Zu (II) Windpocken werden durch Aerosole aus den Bläschen sowie Kontakt mit Bläscheninhalt übertragen, der Kontagiositätsindex ist sehr hoch [7, 30]. Ein entsprechendes Management im Vorfeld soll verhindern, dass infizierte Patienten Kontakt mit anderen Patienten haben. Die Anwesenheit einer an Windpocken erkrankten Person im selben Bereich ist als Exposition zu werten, entsprechende Prophylaxemaßnahmen zur Verhinderung einer Erkrankung bzw. Übertragung sind durchzuführen.

Zu (III) Seronegative sind empfänglich und können die Infektion auf die Patientinnen in der Praxis/ Klinik übertragen. Durch die postexpositionelle Impfung kann die Infektion in 82% der Fälle verhindert werden [43]. Da damit kein 100%iger Schutz besteht, soll sich auch die postexpositionell geimpfte Person während der möglichen Inkubationszeit von Patientenbereichen fernhalten.

Auch nach zweimaliger Impfung kann es in seltenen Fällen zu Durchbruchinfektion kommen. Die Infektionen verlaufen meist abgeschwächt und mit sehr viel weniger Effloreszenzen, sie sind klinisch nicht sicher von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Eine labordiagnostische Sicherung ist daher ratsam [38].

Fragestellung 7: Welche Maßnahmen sind in der gynäkologischen Praxis/ Klinik erforderlich, wenn bei einer Schwangeren oder anderen Person, die sich in gemeinsamen Warte- oder Aufenthaltsbereichen aufgehalten haben, eine Gürtelrose diagnostiziert wurde?

Empfehlung:

(I) Wenn zum Zeitpunkt des Aufenthalts bei der Person frische, mit Flüssigkeit gefüllte Bläschen (Zosterläsionen) vorlagen, sollen abhängig von der Lokalisation und der Schwere des Exanthems sowie der Intensität des

Kontaktes ähnliche Maßnahmen ergriffen werden wie bei Personen mit akuten Windpocken (Siehe Abschnitt 9.3.2, Fragestellung 6).

(II) Bei abheilenden, verkrusteten Läsionen sind bezüglich der anderen Patienten keine besonderen Maßnahmen zu ergreifen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Auch beim lokalisierten Herpes zoster enthalten die mit Flüssigkeit gefüllten frischen Läsionen infektiöse Viren und sind eine potentielle Infektionsquelle für nicht immune Personen. Inwieweit neben dem direkten Kontakt andere indirekte Übertragungswege relevant sind, ist nicht abschließend geklärt [44-47].

Zu (II) Vollständig verkrustete Läsionen enthalten keine infektiösen Viruspartikel mehr [7].

Fragestellung 8: Welche Bedeutung hat ein positiver Nachweis von VZV-IgM bei Fehlen von Symptomen?

Empfehlung:

Ohne einen klinischen Verdacht soll die Bestimmung von VZV-IgM nicht erfolgen. Isoliert positive VZV-IgM-Befunde ohne klinische Symptomatik sind keine Indikation für die Gabe von Varizella-Zoster-Immunglobulin oder einen Abbruch der Schwangerschaft.

Begründung der Empfehlung:

Der positive Vorhersagewert von IgM-Testen (die Wahrscheinlichkeit, dass das positive Ergebnis die Erkrankung anzeigt) ist bei niedriger Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung der Erkrankung entsprechend niedrig. VZV-IgM-Teste können zudem durch Kreuzreaktionen mit anderen Herpesviren, insbesondere Herpes-simplex-Virus falsch positive Werte ergeben (siehe Abschnitt 9.2). Auch können IgM-Teste bei Schwangeren aufgrund einer polyklonalen Stimulierung der B-Zellen falsch positiv ausfallen.

Fragestellung 9: Welche Bedeutung hat ein negativer VZV-IgM-Nachweis bei Vorliegen von Windpocken-verdächtigen Symptomen (Hautbläschen)?

Empfehlung:

Negative VZV-IgM-Werte schließen eine akute Infektion nicht aus. Die akute Infektion soll labordiagnostisch mittels Nachweis der VZV-DNA durch PCR abgeklärt werden (siehe Abschnitt 9.2).

Begründung der Empfehlung:

VZV-IgM ist frühestens ab dem 4.–5. Tag nach Exanthembeginn nachweisbar. Die VZV-IgG ist gelegentlich vor VZV-IgM-Serokonversion nachweisbar, so dass sich das serologische Bild einer länger zurückliegenden Infektion ergeben kann, obwohl eine akute Infektion vorliegt. Nur der negative Nachweis von VZV-DNA mittels PCR aus Läsionen schließt die Infektion sicher aus.

Fragestellung 10: Soll eine invasive Pränataldiagnostik nach Varizellen im ersten oder zweiten Trimester durchgeführt werden?**Empfehlung:**

- (I) Die VZV-DNA-Bestimmung aus Fruchtwasser kann erwogen werden, wenn eine Varizelleninfektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen stattgefunden hat. Sie soll angesprochen und kann empfohlen werden, wenn sonografisch fetale Auffälligkeiten erkennbar sind, die für eine intrauterine Infektion sprechen können und eine Beratung bezüglich eines Schwangerschaftskonflikts notwendig erscheinen lassen. Die Amniocentese soll dabei frühestens in der 18. SSW und nach Abheilen der Läsionen durchgeführt werden.
- (II) Der VZV-IgM-Nachweis aus Nabelschnurblut wird nicht empfohlen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Wird bei Einhaltung der oben angegebenen Zeiten keine VZV-DNA nachgewiesen, kann eine Infektion der Feten weitestgehend ausgeschlossen werden [48]. Unnötige Schwangerschaftsabbrüche sowie Verunsicherungen der Schwangeren können so vermieden werden. Der positive VZV-DNA-Nachweis aus Fruchtwasser beweist eine fetale Infektion, nicht jedoch das Vorliegen einer fetalen Schädigung. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde nach VZV-Infektion während der ersten 24 SSW im Fruchtwasser von 8,4% der Schwangeren VZV-DNA nachgewiesen, eine entsprechende Schädigung fand sich jedoch nur bei 2,8% [48]. Die Schädigungen betreffen überwiegend das ZNS und die Gliedmaßen, sie sind bis auf wenige Ausnahmen im Ultraschall erkennbar [13].

Zu (II) Die Untersuchung des Nabelschnurbluts auf VZV-IgM ist insensitiv und kann zu falsch positiven Resultaten führen; sie kann daher nicht empfohlen werden [13].

Fragestellung 11: Was ist bei Varizellen in der Spätschwangerschaft zu tun?**Empfehlung:**

- (I) Bei akuter VZV-Infektion nahe am Entbindungstermin kann innerhalb von 24h nach Exanthembeginn eine antivirale Therapie erwogen werden.
- (II) Das Neugeborene soll unmittelbar nach der Geburt mit Varizella-Zoster-Immunglobulin therapiert werden, wenn die Mutter innerhalb von 5 Tagen vor bis 2 Tage nach der Geburt an Varizellen erkrankt ist. Zusätzlich zur Immunglobulingabe sollte eine antivirale Therapie begonnen werden. (siehe auch Abschnitt 9.3.3, Fragestellungen 1 und 2).

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die antivirale Therapie soll die Wahrscheinlichkeit der perinatalen Virusübertragung reduzieren und das Auftreten schwer verlaufender Varizellen der Mutter verhindern. Es handelt sich hierbei allerdings um eine theoretische Überlegung, entsprechende Studiendaten liegen aufgrund der Seltenheit des Ereignisses nicht vor.

Zu (II) Durch die Gabe von Varizella-Zoster-Immunglobulin soll die Erkrankung des Neugeborenen verhindert oder die Schwere des klinischen Verlaufs gemildert werde, ist aber nicht in allen Fällen ausreichend. Durch die zusätzliche antivirale Therapie außerhalb der Zulassung (*Off-Label-Use*) können Erkrankungen fast immer verhindert werden [12, 49, 50].

Fragestellung 12: Sind bei Verdacht auf Zoster (VZV-Rekurrenz) in der Schwangerschaft labordiagnostische Maßnahmen erforderlich?**Empfehlung:**

- (I) Bei typischem Erkrankungsbild soll keine labordiagnostische Abklärung erfolgen.
- (II) Bei unklarem Erkrankungsbild, insbesondere bei Läsionen im Anogenitalbereich, soll der Virusnachweis aus Bläscheninhalt/ Abstrich erfolgen (siehe Abschnitt 9.2).
- (III) Diagnostische Maßnahmen zum Nachweis einer intrauterinen Infektion sollen nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

- Zu (I) Bei Vorliegen dermatomal verteilter Läsionen mit den typischen einstrahlenden Schmerzen ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die klinische Diagnose „Zoster“ korrekt ist. Allerdings gibt es keine wissenschaftlichen Daten, die diese Aussage belegen.
- Zu (II) Läsionen im Anogenitalbereich können durch HSV verursacht sein, eine klinische Differenzierung ist oft nicht möglich, daher ist eine Labordiagnostik ratsam. Die labordiagnostische Abklärung eines Zosters soll bei untypischem Verteilungsmuster, fehlender Schmerzsymptomatik und bei Läsionen im Anogenitalbereich aus differenzialdiagnostischen Gründen und wegen des jeweils spezifischen Managements erfolgen.
- Zu (III) Zoster während der Schwangerschaft stellt nach dem gegenwärtigen Wissensstand kein Risiko für das ungeborene Kind dar.

9.3.3 Labordiagnostik von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche Maßnahmen sind beim Reifgeborenen nach Windpocken in der Schwangerschaft notwendig?**Empfehlung:**

- (I) Bei Windpocken in den ersten beiden Trimestern und einem unauffälligen Neugeborenen sind keine diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erforderlich. Die Mutter sollte informiert werden, dass das Kind innerhalb des ersten Lebensjahres eine Gürtelrose entwickeln kann, die jedoch in der Regel komplikationslos verläuft.
- (II) Bei Verdacht auf kongenitales Varzellensyndrom soll VZV-DNA im kindlichen Blut, Abstrich und Gewebe aus Läsionen nachgewiesen werden, wenn die Infektion nicht schon in einer pränatalen Untersuchung gesichert wurde.
- (III) Bei Beginn des Exanthems bei der Schwangeren in einem Zeitraum von 20 bis 6 Tagen vor der Geburt kann das Kind mit symptomatischen Windpocken auf die Welt kommen. Die Infektion soll durch den Nachweis von Virus-DNA aus Bläscheninhalt gesichert werden. Eine antivirale Therapie kann abhängig von der Klinik und dem Zeitpunkt des Auftretens des Exanthems bei der Mutter erwogen werden [12].
- (IV) Bei Beginn des Exanthems bei der Schwangeren 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt soll das Kind unmittelbar nach der Geburt Varizellen-Hyperimmunglobulin und ggf. ab dem 7. Tag bzw. sofort bei Verdacht auf neonatale Varzellen eine antivirale Therapie erhalten. Wenn Symptome einer Varzellenerkrankung auftreten, soll ein Virus-DNA-Nachweis aus Serum und/oder Bläscheninhalt erfolgen und ohne die Befunde abzuwarten eine antivirale Therapie durchgeführt werden.

- (V) Entwickelt sich bei der Mutter bis zu 14 Tage nach Geburt ein Windpockenexanthem, kann die Gabe von Varizellen-Hyperimmunglobulin erwogen werden. Entwickelt ein Neugeborenes Symptome, kann eine antivirale Therapie erwogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Das Risiko für die Entstehung eines kongenitalen Varzellensyndroms ist sehr gering. Wenn das Kind ohne Symptome geboren wird, besteht kein Risiko für Komplikationen. Da jedoch in einigen Fällen eine asymptomatische Virusübertragung stattgefunden hat, kann es im ersten Lebensjahr zu einer Reaktivierung der Infektion in Form einer Gürtelrose kommen [12].

Zu (II) Verschiedene Fehlbildungen und Symptome, die denjenigen des fetalen Varzellensyndroms ähneln, treten auch bei anderen angeborenen Erkrankungen auf. Der Nachweis des viralen Genoms mittels PCR ist beweisend für eine fetale Infektion.

Zu (III) Bei Beginn des Exanthems bei der Mutter vom 20. bis zum 6.Tag vor der Entbindung ist eine intrauterine Übertragung der Infektion auf das Kind wahrscheinlich. Vor allem bei Auftreten des Exanthems 2–3 Wochen vor der Geburt wird maternales IgG auf das Kind übertragen, daher sind Komplikationen der Infektion selten. Tödliche Verläufe wurden bislang nicht beschrieben.

Zu (IV) Bei Beginn des Exanthems 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt liegt ein 30–40%iges Risiko für schwer verlaufende neonatalen Varizellen vor. Hierbei wird die Infektion entweder intrauterin, während des Geburtsvorgangs ascendierend oder unmittelbar postpartal übertragen. Das Kind erhält dabei keine IgG-Antikörper von der Mutter. Durch die Gabe von Varizellen-Hyperimmunglobulin kann der Verlauf der Erkrankung meist gemildert werden. Durch zusätzliche antivirale Therapie können schwere Verläufe verhindert werden [13, 45].

Zu (V) Postnatal infizierte Neugeborene von Müttern, die nach der Entbindung an Windpocken erkranken, verfügen über keinen Nestschutz. Auch wenn bei postnatal infizierten Neugeborenen die Infektion weniger schwer verläuft als bei Neugeborenen, bei denen die Infektion peripartal (Beginn des Exanthems bei der Schwangeren 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt) übertragen wird, sind schwere Verläufe nicht auszuschließen.

Fragestellung 2: Welche Maßnahmen sind beim Frühgeborenen nach Windpocken in der Schwangerschaft notwendig?

Empfehlung:

Entwickelt sich das Exanthem bei der Schwangeren in einem Zeitraum von drei Wochen vor Geburt bis zur Entlassung des Kindes aus der stationären Behandlung kann das Kind an Windpocken erkranken. Die Infektion soll durch den Nachweis von VZV-DNA aus Bläscheninhalt gesichert werden. Eine antivirale Therapie soll bei Frühgeborenen durchgeführt werden. Bei der Entscheidung sind auch Aspekte nosokomialer Infektionen zu berücksichtigen [12].

Begründung der Empfehlung:

Der diaplazentare Übertritt von maternalem IgG auf den Feten erfolgt erst ab etwa 28 SSW. Frühgeborene, die stationär behandelt werden, können schwer an Varizellen erkranken und eine Infektionsquelle für andere Frühgeborene und kranke Reifgeborene darstellen. Eine Infektion sollte auch deswegen unbedingt vermieden werden.

Fragestellung 3: Welche labordiagnostischen Maßnahmen sind bei Verdacht auf neonatale Varizellen erforderlich?**Empfehlung:**

Die labordiagnostische Sicherung soll durch VZV-DNA-Nachweis im Bläschenabstrich und Blut des Neugeborenen erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Da die Erkrankung differentialdiagnostisch von anderen Ursachen für *late-onset* Sepsis abgegrenzt werden muss, dient die Untersuchung der Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose insbesondere, wenn noch keine Bläschen/ Läsionen sichtbar sind [12].

Fragestellung 4: Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer neonatalen Varizelleninfektion?**Empfehlung:**

- (I) Bei Verdacht auf neonatale Varizellen – Beginn des Exanthems der Schwangeren/ Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt – soll ohne Zeitverzögerung eine antivirale Therapie eingeleitet werden.
- (II) Eine strikte räumliche Isolierung, idealerweise in einem Zimmer der Raumklasse II mit Unterdruck zu den umliegenden Räumen soll erfolgen, die Versorgung des Neugeborenen soll nur durch immunes Personal erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Neonatale Varizellen – Beginn des Exanthems der Schwangeren/ Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt – haben ein hohes Komplikations- und Mortalitätsrisiko. Nur durch eine frühzeitige antivirale Therapie können Komplikationen verhindert oder abgemildert werden.

Zu (II) Varizellen werden durch Aerosole übertragen, die auch durch offene Türen in andere Bereiche vordringen können. Um zu verhindern, dass es zu Übertragungen auf eventuell nicht immune Säuglinge oder Schwangere kommt, müssen für die Verhinderung von Aerosolübertragungen geeignete Isoliermaßnahmen ergriffen werden [51]. Durch den Einsatz von geschütztem Personal sollen weitere Infektionsketten verhindert werden.

Fragestellung 5: Welche Isolierungs- und sonstige Hygienemaßnahmen sollen ergriffen werden, wenn bei Wöchnerinnen Varizellen oder Zoster diagnostiziert werden?**Empfehlung:**

- (I) Wöchnerinnen mit Verdacht auf Varizellen/ Zoster oder mit bereits diagnostisch abgeklärten Varizellen/ Zoster sollen bis zur vollständigen Verkrustung der Hautbläschen keinen Kontakt zu nicht immunen Personen (Schwangere, Neugeborene, Personal) haben. Die für die Krankenhaushygiene verantwortliche Stelle soll informiert werden, um entsprechende Isolierungsmaßnahmen zu ergreifen.
- (II) Für die Betreuung von Patientinnen mit Windpocken oder Zoster soll nur Personal mit Varizellenimmunität eingesetzt werden.
- (III) Bei lokalisierten Zosterläsionen sollte das Abdecken betroffener Hautpartien mit Kolloid-Pflastern erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Vor allem an Varizellen, in geringerem Ausmaß auch an Zoster erkrankte Mütter stellen eine Infektionsgefahr für empfängliche Patienten auf Entbindungs- und Wochenbettstationen dar. Als infektiös gelten bei Windpocken Aerosole und frische Bläschen, beim Zoster mit Flüssigkeit gefüllte Bläschen (Siehe Abschnitt 9.3.2, Fragestellungen 1, 5 und 7).

Zu (II) Siehe Abschnitt 9.3.3, Fragestellung 4.

Zu (III) Durch Abdecken von lokalen Zosterläsionen mit Kolloidpflaster kann die Virusübertragung deutlich reduziert werden [45].

Fragestellung 6: Welche Maßnahmen sind beim Neugeborenen erforderlich, wenn die Mutter (oder eine andere nahe Kontaktperson) ab dem 3. Tag nach der Geburt an Windpocken oder Zoster erkrankt?**Empfehlung:**

(I) Sollte das Neugeborene Windpocken entwickeln, kann abhängig von der Schwere und dem Zeitpunkt der Erkrankung eine antivirale Therapie erwogen werden.

(II) Bei Zoster, der sich in den ersten vier Wochen nach der Geburt bei der Mutter entwickelt, sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Erkrankt die Mutter ab dem 3. Tag nach der Geburt an Varizellen, verfügt das Neugeborene über keinen Nestschutz. Die Übertragung der Infektion erfolgt postnatal mit Beginn des Exanthems bei der Mutter. Tödliche Verläufe sind bei Erkrankung in diesem Zeitraum nicht beschrieben. Durch die antivirale Prophylaxe bzw. durch die frühzeitige antivirale Therapie kann die Erkrankung verhindert oder Komplikationen zumindest vermieden werden [12, 52].

Zu (II) Erkrankt eine Mutter in den ersten vier Wochen nach Geburt an Zoster, kann davon ausgegangen werden, dass ihr Neugeborenes über Nestschutz durch maternale Antikörper verfügt [49-51]

Fragestellung 7: Darf eine Frau mit Varizellen oder Zoster ihr Neugeborenes stillen?**Empfehlung:**

(I) Ob sich die Mutter für die Zeit ihrer Infektiosität von ihrem Kind trennt, ist eine individuelle Entscheidung. Erfolgt keine Trennung, kann die Mutter stillen; wird sich für eine vorübergehende Trennung entschieden, kann die Muttermilch abgepumpt und gefüttert werden. Zu den Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie beim exponierten Neugeborenen siehe Abschnitt 13.3.3, Fragestellungen 1 und 2.

(II) Eine an Zoster erkrankte Mutter darf stillen. Insbesondere VZV-Läsionen an der Brust sollten abgeklebt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) In der Muttermilch konnte bislang nur VZV-DNA, nicht aber infektiöses Virus nachgewiesen werden [53]. Da die Übertragung durch Kontakt mit Bläscheninhalt und Aerosole erfolgt, die von Bläschen abgegeben werden, wird eine an Varizellen erkrankte Mutter ihr Neugeborenes mit hoher Wahrscheinlichkeit anstecken. Mit zunehmendem Alter des Neugeborenen

geht von postnatalen VZV-Infektionen kein hohes Risiko für einen schweren Verlauf. Eine effiziente Trennung von Mutter und Neugeborenem könnte die Infektion des Neugeborenen verhindern, jedoch dürfte in den meisten Fällen die Ansteckung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits erfolgt und der Nutzen für das Neugeborene gering sein.

Zu (II) Neugeborene, der Mütter an Zoster (VZV-Rezidiven) erkrankten, verfügen über maternale VZV-spezifische Antikörper und Nestschutz. Während der Neugeborenenphase ist von Schutz vor Windpocken auszugehen.

9.4 Literatur

1. Walther, B.A. and P.W. Ewald, *Pathogen survival in the external environment and the evolution of virulence*. Biol Rev Camb Philos Soc, 2004. **79**(4): p. 849-869.
2. Robert-Koch-Institut, *Bestimmung des Varizella Zoster-Virus Immunstatus bei Asylsuchenden in Mecklenburg-Vorpommern*. Epi Bulletin, 2015. **19**.
3. Jablonka, A., C. Happle, M. Wetzke, C. Dopfer, S. Merkesdal, R.E. Schmidt, G.M.N. Behrens, et al., *Measles, Rubella and Varicella IgG Seroprevalence in a Large Refugee Cohort in Germany in 2015: A Cross-Sectional Study*. Infectious diseases and therapy, 2017. **6**(4): p. 487-496.
4. Robert-Koch-Institut, *Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2017*. Epi Bulletin, 2019. **18**.
5. Brunell, P.A., *Transmission of Chickenpox in a School Setting Prior to the Observed Exanthem*. American Journal of Diseases of Children, 1989. **143**(12): p. 1451-1452.
6. Trlifajova, J., D. Bryndova, and M. Ryc, *Isolation of varicella-zoster virus from pharyngeal and nasal swabs in varicella patients*. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1984. **28**(2): p. 201-206.
7. Gershon, A.A. and M.D. Gershon, *Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections*. Clin Microbiol Rev, 2013. **26**(4): p. 728-743.
8. Nelson, A.M. and J.W. Geme, Jr., *On the respiratory spread of varicella-zoster virus*. Pediatrics, 1966. **37**(6): p. 1007-1009.
9. Cox, S.M., F.G. Cunningham, and J. Luby, *Management of varicella pneumonia complicating pregnancy*. Am J Perinatol, 1990. **7**(4): p. 300-301.
10. Harger, J.H., J.M. Ernest, G.R. Thurnau, A. Moawad, V. Momirova, M.B. Landon, R. Paul, et al., *Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 422-427.
11. Ozaki, T., Y. Matsui, Y. Asano, T. Okuno, K. Yamanishi, and M. Takahashi, *Study of virus isolation from pharyngeal swabs in children with varicella*. Am J Dis Child, 1989. **143**(12): p. 1448-1450.
12. Blumental, S. and P. Lepage, *Management of varicella in neonates and infants*. 2019. **3**(1): p. e000433.
13. Smith, C.K. and A.M. Arvin, *Varicella in the fetus and newborn*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(4): p. 209-217.

14. Ahn, K.H., Y.J. Park, S.C. Hong, E.H. Lee, J.S. Lee, M.J. Oh, and H.J. Kim, *Congenital varicella syndrome: A systematic review*. J Obstet Gynaecol, 2016. **36**(5): p. 563-566.
15. Robert-Koch-Institut, *Impfempfehlungen der Ständige Impfkommission*. 2021.
16. Shrim, A., G. Koren, M.H. Yudin, and D. Farine, No. 274-*Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy*. J Obstet Gynaecol Can, 2018. **40**(8): p. e652-e657.
17. Levin, M.J., J.M. Duchon, G.K. Swamy, and A.A. Gershon, *Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program*. PLoS One, 2019. **14**(7): p. e0217749.
18. Jin, L., S. Xu, P.A.C. Maple, W. Xu, and K.E. Brown, *Differentiation between wild-type and vaccines strains of varicella zoster virus (VZV) based on four single nucleotide polymorphisms*. Epidemiol Infect, 2017. **145**(12): p. 2618-2625.
19. Sauerbrei, A., R. Zell, A. Philipps, and P. Wutzler, *Genotypes of varicella-zoster virus wild-type strains in Germany*. J Med Virol, 2008. **80**(6): p. 1123-1130.
20. Leung, J., R. Harpaz, A.L. Baughman, K. Heath, V. Loparev, M. Vazquez, B.M. Watson, et al., *Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(1): p. 23-32.
21. Sauerbrei, A., M. Sommer, U. Eichhorn, and P. Wutzler, *Die Labordiagnose des Herpes zoster: Virologie oder Serologie?* Medizinische Klinik, 2002. **97**(3): p. 123-127.
22. Kneitz, R.H., J. Schubert, F. Tollmann, W. Zens, K. Hedman, and B. Weissbrich, *A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid*. BMC Infect Dis, 2004. **4**: p. 33.
23. Kangro, H.O., S. Manzoor, and D.R. Harper, *Antibody avidity following varicella-zoster virus infections*. J Med Virol, 1991. **33**(2): p. 100-105.
24. Chris Maple, P.A., A. Gunn, J. Sellwood, D.W. Brown, and J.J. Gray, *Comparison of fifteen commercial assays for detecting Varicella Zoster virus IgG with reference to a time resolved fluorescence immunoassay (TRFIA) and the performance of two commercial assays for screening sera from immunocompromised individuals*. J Virol Methods, 2009. **155**(2): p. 143-149.
25. Maple, P.A., P. Rathod, E. Smit, J. Gray, D. Brown, and E.H. Boxall, *Comparison of the performance of the LIAISON VZV-IgG and VIDAS automated enzyme linked fluorescent immunoassays with reference to a VZV-IgG time-resolved fluorescence immunoassay and implications of choice of cut-off for LIAISON assay*. J Clin Virol, 2009. **44**(1): p. 9-14.
26. Linder, N., A. Ferber, U. Kopilov, Z. Smetana, A. Barzilai, E. Mendelson, and L. Sirota, *Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women*. Fetal Diagn Ther, 2001. **16**(6): p. 423-426.
27. Lopez, A.S., D. Guris, L. Zimmerman, L. Gladden, T. Moore, D.T. Haselow, V.N. Loparev, et al., *One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose?* Pediatrics, 2006. **117**(6): p. e1070-1077.

28. Sauerbrei, A., I. Farber, A. Brandstadt, M. Schacke, and P. Wutzler, *Immunofluorescence test for sensitive detection of varicella-zoster virus-specific IgG: an alternative to fluorescent antibody to membrane antigen test*. J Virol Methods, 2004. **119**(1): p. 25-30.
29. Wilson, E., M.A. Goss, M. Marin, K.E. Shields, J.F. Seward, S.A. Rasmussen, and R.G. Sharrar, *Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S178-184.
30. Menkhaus, N.A., B. Lanphear, and C.C. Linnemann, *Airborne transmission of varicella-zoster virus in hospitals*. Lancet, 1990. **336**(8726): p. 1315.
31. Newman, A.M. and R. Jhaveri, *Myths and Misconceptions: Varicella-Zoster Virus Exposure, Infection Risks, Complications, and Treatments*. Clin Ther, 2019. **41**(9): p. 1816-1822.
32. Bloch, K.C. and J.G. Johnson, *Varicella zoster virus transmission in the vaccine era: unmasking the role of herpes zoster*. J Infect Dis, 2012. **205**(9): p. 1331-1333.
33. Bapat, P. and G. Koren, *The role of VariZIG in pregnancy*. Expert Rev Vaccines, 2013. **12**(11): p. 1243-1248.
34. Marin, M., J. Leung, and A.A. Gershon, *Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review*. Pediatrics, 2019. **144**(3).
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013. **62**(28): p. 574-576.
36. Sauerbrei, A., *Preventing congenital varicella syndrome with immunization*. Cmaj, 2011. **183**(3): p. E169-170.
37. Lachiewicz, A.M. and M.L. Srinivas, *Varicella-zoster virus post-exposure management and prophylaxis: A review*. Prev Med Rep, 2019. **16**: p. 101016.
38. Watanabe, M., H. Ochiai, M. Ito, M. Negoro, S. Suga, and T. Ihara, *Laboratory Diagnosis of Breakthrough Varicella in Children*. Pediatr Infect Dis J, 2017. **36**(6): p. 560-563.
39. Weinmann, S., C. Chun, J.P. Mullooly, K. Riedlinger, H. Houston, V.N. Loparev, D.S. Schmid, et al., *Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S132-138.
40. Siedler, A., M. Dettmann, K. Tolksdorf, C. Polte, C. Walter, and B. Ehlers, *Laboratory investigations of vaccinated patients with varicella*. Vaccine, 2015. **33**(16): p. 1968-1973.
41. Hoch, D., *Notes from the Field. Varicella Outbreak Associated with Riding on a School Bus — Muskegon County, Michigan, 2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**: p. 941-942.
42. Langley, J.M. and M. Hanakowski, *Variation in risk for nosocomial chickenpox after inadvertent exposure*. J Hosp Infect, 2000. **44**(3): p. 224-226.
43. Macartney, K., A. Heywood, and P. McIntyre, *Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd001833.

44. Lopez, A.S., A. Burnett-Hartman, R. Nambiar, L. Ritz, P. Owens, V.N. Loparev, D. Guris, et al., *Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004*. J Infect Dis, 2008. **197**(5): p. 646-653.
45. Josephson, A. and M.E. Gombert, *Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster*. J Infect Dis, 1988. **158**(1): p. 238-241.
46. Suzuki, K., T. Yoshikawa, A. Tomitaka, K. Matsunaga, and Y. Asano, *Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster*. J Infect Dis, 2004. **189**(6): p. 1009-1012.
47. Viner, K., D. Perella, A. Lopez, S. Bialek, C. Newbern, R. Pierre, N. Spells, et al., *Transmission of varicella zoster virus from individuals with herpes zoster or varicella in school and day care settings*. J Infect Dis, 2012. **205**(9): p. 1336-1341.
48. Mouly, F., V. Mirlesse, J.F. Meritet, F. Rozenberg, M.H. Poissonier, P. Lebon, and F. Daffos, *Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(4): p. 894-898.
49. Huang, Y.C., T.Y. Lin, Y.J. Lin, R.I. Lien, and Y.H. Chou, *Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(2): p. 91-94.
50. Hayakawa, M., H. Kimura, M. Ohshiro, Y. Kato, E. Fukami, A. Yasuda, A. Okumura, et al., *Varicella exposure in a neonatal medical centre: successful prophylaxis with oral acyclovir*. J Hosp Infect, 2003. **54**(3): p. 212-215.
51. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH), *Krankenhaushygienische Leitlinie für die Planung Ausführung und den Betrieb von Raumluftechnischen Anlagen in Räumen des Gesundheitswesens*. Hyg Med, 2015. **40** (12): p. 519 - 526.
52. Gowin, E., J. Wysocki, M. Michalak, and D. Januszkiewicz-Lewandowska, *Too young to be vaccinated: hospitalizations caused by varicella among children in the first year of life*. Int J Infect Dis, 2017. **62**: p. 52-55.
53. Pietrasanta, C., B. Ghirardi, M.F. Manca, S. Uccella, C. Gualdi, E. Tota, L. Pugni, et al., *Herpesviruses and breast milk*. Pediatr Med Chir, 2014. **36**(3): p. 5.

Sektion III: Nicht impfpräventable Virusinfektionen

10. AIDS (erworbene Immunschwäche, verantwortliche Autoren: Klaus Korn, Dieter Glebe)

10.1 Grundlegende Informationen zu Humanen Immundefizienzviren (HIV)

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Humanes Immundefizienzvirus/ HIV
	Virusfamilie/ Gattung	Retroviridae/ Lentivirus
Umweltstabilität	in eingetrocknetem Blut/ Serum auf Glasoberfläche: einige Stunden bis mehrere Wochen infektiös [1] (Anzucht in Zellkultur)	
Desinfektionsmittelresistenz	begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [2]	
Wirt	Mensch	
Verbreitung	weltweit	
	Hochprävalenzregionen: Subsahara-Afrika, Süd-/ Südost-asien	
Durchseuchung (Deutschland)	Gesamtbevölkerung [3]	Männer: 0,15% Frauen: 0,04%
	Homosexuelle Männer [4]	ca. 5%
	Drogenabhängige [5]	ca. 5%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	2.818 Infektionen
	2019	3.093 Infektionen
	2020	2.454 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Inkubationszeit	2–8 Wochen bis zum Auftreten des akuten retroviralen Syndroms	
Ausscheidung	Blut, Genitalsekrete	
Übertragung	häufig	Geschlechtsverkehr, Blut (i.v. Drogengebrauch)
	selten	Blut/ akzidentell (Nadelstichverletzung etc.)
	sehr selten	Transfusion (Blutspender-Screening)
Erkrankungen	Erworbene Immunschwäche (AIDS)	
	(I) akute Infektion	
	Symptome:	akutes retrovirales Syndrom, Fieber, grippaler Infekt, Mononukleose-ähnlich
	asymptomatische Verläufe:	ca. 50% der Infizierten

	(II) Persistenz/ Spätfolgen	
	asymptomatische Phase:	weniger als 12 Monate bis über 10 Jahre
	Symptome:	Erkrankungen durch opportunistische Infektionen: Pneumocystis-Pneumonie, CMV-Retinitis, zerebrale Toxoplasmose, etc. opportunistische Tumorerkrankungen: Kaposi-Sarkom, primäre ZNS-Lymphome, invasives Zervixkarzinom, etc
	Laborwerte:	Abfall der CD4-Zellzahl (< 200/μl)
Infektiosität/ Kontagiosität		Korrelation mit Viruslast als Surrogatmarker
	hoch	akute Infektionsphase, manifeste AIDS-Erkrankung
	niedrig bis mittel	Asymptomatische Infektionsphase
Vertikale Übertragung	Gesamtrate ohne Intervention davon	14 – 42% [6, 7]
	pränatal	transplazentar: ca. 20–30% [6, 8]
	perinatal	durch intrapartale Kontakte mit infektiösem Genitalsekret und/ oder Blut: ca. 50–65% [6, 8]
	neo-/ postnatal	Muttermilch: ca. 10–20% [6, 8]
Embryopathie/ Fetopathie		Nein
Neonatale Erkrankung		Erworbener Immundefekt (AIDS) beim Säugling/ Kleinkind
Antivirale Therapie		verfügbar (siehe Tabelle 10.1)
Prophylaxe	vertikale Übertragung	verfügbar (siehe Tabelle 10.1)
	horizontale Übertragung:	
	Impfung	nicht verfügbar
	passive Immunisierung	nicht verfügbar

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Prävention der Übertragung Mutter/ Kind	Ja	Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft Elektive <i>Sectio caesarea</i> Medikamentöse Transmissionsprophylaxe beim Neugeborenen Stillverzicht
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antiretrovirale Kombinationstherapie mit drei aktiven Substanzen
Prophylaxe der maternalen Infektion/ Erkrankung	Nein	keine Impfung verfügbar

Tabelle 10.1: Möglichkeiten zu Therapie und Prophylaxe der HIV-Infektion beziehungsweise der AIDS-Erkrankung.

10.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der HIV-Infektion

10.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
HIV-Antigen-/ Antikörper-Kombinationstests ELISA, ELFA, CLIA, immunchromatografische Schnelltests	HIV-Screeningtest Nachweis von HIV-1 (incl. Varianten der Gruppe O) und HIV-2 <i>Routinediagnostik</i>	Serum, Plasma
HIV-Antigennachweis (p24-Antigen) ELISA, ELFA, CLIA etc.	Zusatztest bei reaktivem Screeningtest <i>Spezialdiagnostik</i>	Serum, Plasma
HIV-1-RNA-Nachweis Quantitative PCR, alternative Methoden: branched-DNA-Assay etc.	(I) Diagnose sehr früher Infektionen bei (noch) negativem Screeningtest (II) Therapiebegleitung bei HIV-1-Infektionen (III) Bestimmung des Infektionsstatus bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter <i>Routinediagnostik</i>	EDTA-Blut, Plasma, evtl. Liquor
HIV-2-RNA- Nachweis Quantitative PCR	Diagnosesicherung und Therapiebegleitung bei HIV-2-Infektion <i>Spezialdiagnostik</i>	EDTA-Blut, Plasma
Nachweis proviraler HIV-DNA Quantitative PCR, nested-PCR	(I) Bestimmung des Infektionsstatus bei reaktivem Screeningtest ohne nachweisbare Virus-RNA im Blut	EDTA-Vollblut

	(II) Bestimmung des Infektionsstatus bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter <i>Spezialdiagnostik</i>	
HIV-Resistenztestung (genotypisch) PCR und Sequenzierung	Nachweis von HIV-1 Varianten mit Resistenz gegen antivirale Therapeutika vor Therapiebeginn und bei Therapieversagen <i>Spezialdiagnostik</i>	EDTA-Blut, Plasma, evtl. Liquor

Tabelle 10.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Humanen Immundefizienzviren beziehungsweise von Virusgenomen.

Humane Immundefizienzviren (HIV-1/ HIV-2) gehören zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 3**. HIV-haltige Patienten-Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

Methoden	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Antigen-/ Antikörper-Kombinationstest: Screening auf Vorliegen einer HIV-Infektion (erfassen HIV-1 incl. seltener Varianten wie Gruppe O und HIV-2) <i>Routinediagnostik</i>
immunchromatografische Schnelltests	Antikörper-Test: Nachweis von Antikörpern (IgG+IgM) gegen HIV, zur Abklärung reaktiver Ergebnisse in HIV-Screeningtesten (Antigen-/ Antikörper Kombinationstests) <i>Routinediagnostik</i>
Immunoblot	Bestätigungstest zur Abklärung reaktiver Ergebnisse im Screeningtest Differenzierung HIV-1-/ HIV-2-Infektion <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 10.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von HIV-spezifischen Antikörpern.

10.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten HIV-Infektion?**Empfehlung:**

Die Labordiagnose einer akuten HIV-Infektion soll durch molekularbiologische oder serologische Methoden oder deren Kombination erfolgen:

- (I) Durch den Nachweis von HIV-RNA und/ oder HIV-Antigen bei noch negativem oder fraglichem Immunoblot.
- (II) Durch den Nachweis einer HIV-Serokonversion. Hierzu müssen zwei Blut-/ Serumproben im zeitlichen Abstand von mindestens drei bis vier Wochen gewonnen und unter Einsatz desselben Testsystems untersucht werden. Die initiale Probe muss HIV-Antikörper negativ sein.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) In den ersten Wochen einer HIV-Infektion ist Virus in meist sehr hoher Konzentration im Blut vorhanden. Der alleinige Nachweis von HIV-RNA oder von HIV-Antigen (mit geringerer Sensitivität) zeigt eine akute oder kürzlich erfolgte Infektion an. Eine nachweisbare Produktion HIV-spezifischer Antikörper tritt etwa 3–4 Wochen nach Infektion auf, bis zu einer voll ausgebildeten, im Immunoblot nachweisbaren Immunantwort vergehen meist mehrere Monate.

Zu (II) Eine HIV-Serokonversion beweist eine akute/ kürzliche HIV-Infektion.

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose der chronisch-persistierenden HIV-Infektion?**Empfehlung:**

Nach der akuten Infektionsphase soll die HIV-Infektion durch Nachweis von HIV-spezifischen Antikörpern oder durch den kombinierten Nachweis von HIV-Antigen und HIV-spezifischen Antikörpern (HIV-Screeningtest) diagnostiziert werden. Reaktive Befunde sollen immer durch weitere Untersuchungen (Immunoblot, HIV-RNA-Nachweis) bestätigt werden.

Begründung der Empfehlung:

Da die HIV-Infektion durch die Integration der proviralen DNA in das zelluläre Genom immer in ein chronisches Stadium übergeht, gibt es – abgesehen von extrem seltenen Ausnahmen - keine zurückliegenden oder „ausgeheilten“ Infektionen. Ein durch Immunoblot bestätigter, positiver HIV-Antikörpertest ist daher außer bei diaplazentar übertragenen Antikörpern immer ein Indikator für eine bestehende HIV-Infektion, auch nach vielen Jahren erfolgreicher Therapie und nicht nachweisbarer Virämie.

Virusnachweis HIV-RNA/ HIV- Antigen	HIV Antikörpernachweis (Immunoblot)	Infektionsstatus
positiv	negativ	akute Infektion
positiv	fraglich	akute Infektion
positiv	positiv	akute oder chronische Infektion
negativ	positiv	chronische Infektion (meist unter antiretroviraler Therapie)

Tabelle 10.4: Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung.

10.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Die Spezifität der HIV-Screeningtests ist sehr hoch, sie liegt bei über 99,8%. Aufgrund der zu erwartenden niedrigen Prävalenz der HIV-Infektion in Deutschland ist trotzdem mit einem erheblichen Anteil an falsch positiven Testergebnissen zu rechnen. Daher ist eine gute Bestätigungsdiagnostik unabdingbar, und es werden dennoch Zweifelsfälle bleiben, bei denen keine eindeutige Aussage über den Infektionsstatus möglich ist.
- (II) Die heute verfügbaren Kombinationstests zum HIV-Screening ermöglichen positive Ergebnisse frühestens zwei bis drei Wochen nach Infektion (Viruskontakt).
- (III) Erfahrungen aus der HIV-Testung von Blutspendern legen nahe, dass die Spezifität der Verfahren zum Nachweis von HIV-RNA höher ist als die der immunologischen Screeningtests. Dennoch können auch hier falsch positive Testergebnisse vorkommen, insbesondere im Bereich sehr niedrig positiver Resultate.
- (IV) Aufgrund der hohen genetischen Variabilität von HIV kann es in Einzelfällen zu Unterquantifizierung oder sogar komplettem Versagen der Verfahren zum HIV-Nukleinsäurenachweis kommen; das gilt auch für die häufig vorkommenden Subtypen.

10.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der HIV-Infektion

Hinweis: Wesentliche Grundlage für die nachfolgend formulierten Empfehlungen ist die unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft entstandene „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ [9]. Diese enthält insbesondere zu therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen wesentlich detaillierte Informationen und Handlungsanweisungen (siehe auch Sektion IV, 19.2.1).

10.3.1 Labordiagnostik der HIV-Infektion vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll eine Diagnostik vor der Schwangerschaft durchgeführt werden?**Empfehlung:**

- (I) Frauen mit erhöhtem Risiko für eine HIV-Infektion (Herkunft aus Endemiegebiet, infizierter Partner, früherer oder aktueller i.v.-Drogengebrauch u.a.) soll eine HIV-Testung empfohlen werden.
- (II) Vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion soll eine HIV-Testung durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Frauen mit erhöhtem HIV-Infektionsrisiko werden auch ohne das Vorliegen einer Schwangerschaft labordiagnostische Untersuchungen zur Erkennung von HIV-Infektionen empfohlen. Diese Vorgehensweise ermöglicht gegebenenfalls die Einleitung einer antiretroviralen Therapie.

Zu (II) Nach Transplantationsgewebeverordnung/ Anlage 4 (TPG-GewV) ist eine HIV-Testung vorgeschrieben, wenn Keimzellen kryokonserviert werden sollen.

10.3.2 Labordiagnostik der HIV-Infektion während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll eine HIV-Diagnostik durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Allen Schwangeren soll die labordiagnostische Abklärung einer möglichen HIV-Infektion dringend empfohlen und die damit verbundenen Konsequenzen erläutert werden.

Begründung der Empfehlung:

Ohne Präventionsmaßnahmen ist bei einer HIV-infizierten Schwangeren mit einer Rate der vertikalen Übertragung von 25–40% zu rechnen. Durch adäquate Prophylaxe, vor allem durch antiretrovirale Medikamente, lässt sich die vertikale HIV-Transmission mit fast 100%iger Sicherheit verhindern. Daher ist eine generelle HIV-Testung aller Schwangeren trotz der zu erwartenden niedrigen Prävalenz sinnvoll [9].

Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft wird die HIV-Diagnostik vorgenommen?**Empfehlung:**

Die HIV-Diagnostik soll routinemäßig in der Frühschwangerschaft (1. Trimester) durchgeführt werden. Bei Schwangeren mit fortbestehendem Infektionsrisiko und negativem Erstbefund sollte eine erneute Testung am Anfang des 3. Trimesters erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Durch die Testung in einem frühen Stadium der Schwangerschaft ist bei positivem Ergebnis noch ausreichend Zeit vorhanden, um durch antiretrovirale Therapie eine Senkung der HIV-Last unter die Nachweisgrenze zu erreichen. Diese Maßnahme stellt den wichtigsten Baustein der Transmissionsprophylaxe dar.

Anmerkung:

Detaillierte Informationen zur Transmissionsprophylaxe und zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft finden sich in der „Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ [9].

Fragestellung 3: Wie wird eine HIV-Infektion diagnostiziert?**Empfehlung:**

Für das Screening auf das Vorliegen einer HIV-Infektion soll ein kombinierter Antigen-/ Antikörpertest durchgeführt werden. Ein reaktives Ergebnis soll durch einen Immunoblot und/ oder HIV-RNA-Nachweis bestätigt werden. (siehe auch Abschnitt 10.2).

Begründung der Empfehlung:

Wegen der hohen Sensitivität der HIV-Antigen/ Antikörper-Kombinationstests kann bei einem negativen Ergebnis eine HIV-Infektion mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei einem positiven Testergebnis ist jedoch trotz der ebenfalls hohen Spezifität immer eine Bestätigungsdiagnostik erforderlich, da wegen der niedrigen Prävalenz der HIV-Infektion bei Schwangeren in Deutschland mit einem erheblichen Anteil falsch positiver Testergebnisse zu rechnen ist [9].

Fragestellung 4: Welche Konsequenzen hat die Diagnose einer HIV-Infektion für die Schwangere?**Empfehlung:**

Die Schwangere soll ausführlich über die Konsequenzen der HIV-Infektion für sie selbst und für das ungeborene Kind aufgeklärt werden, einschließlich der Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie und der Transmissionsprophylaxe. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie soll spätestens zum Beginn des 2. Trimesters begonnen werden. Bei einer Neudiagnose zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft soll umgehend mit der Therapie begonnen werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Effektivität der antiretroviralen Therapie zur Senkung der HIV-Transmissionsrate ist in prospektiven, randomisierten Studien eindeutig belegt. Nach den aktuellen Therapieleitlinien ist eine Therapieindikation auch in der Schwangerschaft immer gegeben. Ein Abwarten bis zum Ende der besonders vulnerablen Phase der Organogenese ist vertretbar [9].

Fragestellung 5: Dürfen bei HIV-infizierten Schwangeren eine Fruchtwasserentnahme (Amniozentese) und andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe durchgeführt werden?**Empfehlung:**

- (I) Eine Amniozentese zur Klärung der Frage, ob eine HIV-Infektion der Feten vorliegt, soll nicht vorgenommen werden.
- (II) Ansonsten sollten Amniozentesen und andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe bei HIV-infizierten Schwangeren nur unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden. Wenn möglich, sollte vorher mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie bzw. Transmissionsprophylaxe begonnen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Untersuchung hat für die weitere Betreuung der Schwangeren keinen zusätzlichen Nutzen.

Zu (II) Einzelne Untersuchungen zeigten eine höhere vertikale Transmissionsrate bei HIV-infizierten Schwangeren, bei denen eine Amniozentese durchgeführt wurde. Die Unterschiede waren jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht signifikant und betrafen nur Schwangere ohne antiretrovirale Therapie/Transmissionsprophylaxe [10, 11]. Andere Studien zeigten keine Unterschiede [12-14].

Fragestellung 6: Soll bei HIV-infizierten Schwangeren eine elektive *Sectio caesarea* zur Transmissionsprophylaxe vorgenommen werden?**Empfehlung:**

Eine elektive *Sectio caesarea* soll bei allen HIV-infizierten Schwangeren durchgeführt werden, bei denen am Ende der Schwangerschaft noch eine Viruslast von mehr als 50 Genomkopien/ml Plasma nachweisbar ist. Bei erfolgreicher antiretroviraler Transmissionsprophylaxe, gekennzeichnet durch eine nicht nachweisbare HIV-Last im Plasma im Zeitraum von mindestens vier Wochen vor und bei der Entbindung, ist der Nutzen der elektiven *Sectio* nicht mehr nachweisbar. Daher kann bei dieser Konstellation auch eine vaginale Entbindung durchgeführt werden, sofern keine anderen geburtshilflichen Risiken eine *Sectio* erforderlich machen.

Begründung der Empfehlung:

Die Effektivität der antiretroviralen Therapie zur Senkung der HIV-Transmissionsrate konnte in prospektiven, randomisierten Studien eindeutig belegt werden. Für die Empfehlung der elektiven *Sectio* existieren umfangreiche Daten aus vergleichenden Kohortenstudien aus den 1990er-Jahren, in denen ein eindeutiger Effekt der *Sectio* zusätzlich zur Gabe von Zidovudin als Monoprophylaxe gezeigt werden konnte. Mit zunehmender Effektivität der kombinierten medikamentösen Therapie (Reduktion der Transmissionsrate auf unter zwei Prozent) relativiert sich der mögliche zusätzliche Nutzen einer elektiven *Sectio*; daher kann bei günstigen Voraussetzungen darauf verzichtet werden [9, 15].

Fragestellung 7: Wie ist bei Schwangeren mit unbekanntem HIV-Status zum Zeitpunkt der Entbindung vorzugehen?**Empfehlung:**

Der Schwangeren soll möglichst umgehend eine labordiagnostische Überprüfung des HIV-Infektionsstatus angeboten werden. Wenn eine komplette HIV-Testung mit Bestätigungsdiagnostik aus Zeitgründen nicht mehr möglich ist, sollte zumindest ein Schnelltest durchgeführt werden. Bei einem reaktiven Testergebnis sollen die noch möglichen Elemente der Transmissionsprophylaxe (mütterliche Therapie peripartal, elektive *Sectio caesarea*, Beginn einer antiretroviralen Therapieprophylaxe beim Neugeborenen) durchgeführt werden. Wurde nur ein Schnelltest durchgeführt und wird das dabei erhaltene reaktive Testergebnis nach weiterer Diagnostik nicht bestätigt, soll die begonnene Therapie bei Mutter und Kind unverzüglich beendet werden.

Begründung der Empfehlung:

Auch bei einem späten Beginn der Transmissions-prophylaxe kann noch eine deutliche Reduktion der vertikalen HIV-Transmissionsrate erreicht werden [9]. Daher ist das Angebot einer HIV-Testung zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft sinnvoll. Wenn vor der Entscheidung über den Therapiebeginn nur ein Schnelltest oder anderer Screeningtest durchgeführt werden kann, ist damit zu rechnen, dass sich die Diagnose einer HIV-Infektion in etwa 30–70% der Fälle durch die weiteren Untersuchungen nicht bestätigen lässt.

10.3.3 Labordiagnostik der HIV-Infektion nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter notwendig?**Empfehlung:**

Eine erste Untersuchung soll durch Nachweis der HIV-RNA im Plasma oder der proviralen HIV-DNA in Blutzellen etwa vier bis sechs Wochen nach Geburt erfolgen. Ein positives Ergebnis soll umgehend durch die Untersuchung einer zweiten Probe bestätigt werden. Bei negativem Ergebnis soll eine zweite Testung frühestens im Alter von drei Monaten erfolgen. Weiterhin soll im Alter von etwa 18 Monaten ein Antikörper- bzw. Antigen-/ Antikörper-Kombinationstest durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Da diaplazentar übertragene HIV-Antikörper bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter über mehrere Monate, teilweise sogar über mehr als ein Jahr nachweisbar sind, kann die HIV-Infektion nur über den direkten Virusnachweis diagnostiziert werden (Nukleinsäure-Amplifikationstest zum Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma oder von proviraler HIV-1-DNA im EDTA-Vollblut). Die Sensitivität der Testung im Alter von vier Wochen liegt bei 90% und erreicht nach drei Monaten annähernd 100% [9, 16]. Eine Antikörpertestung nach 18 Monaten gewährleistet zusätzliche Sicherheit für den Ausschluss einer vertikalen HIV-Transmission. Zu diesem Zeitpunkt sind auch mit hochempfindlichen Tests keine positiven Ergebnisse aufgrund diaplazentar übertragener Antikörper zu erwarten [9].

Fragestellung 2: Welche Möglichkeiten zur Verhinderung der HIV-Übertragung bestehen beim Neugeborenen?**Empfehlung:**

Neugeborene HIV-infizierter Mütter sollen eine medikamentöse Prophylaxe entsprechend der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen erhalten. Unter besonders günstigen Bedingungen (Mutter bereits vor der Schwangerschaft unter antiretroviraler Therapie und Viruslast während der gesamten Schwangerschaft unter 50 Kopien/ml) kann auf eine medikamentöse Prophylaxe beim Neugeborenen verzichtet werden.

Begründung der Empfehlung:

Ein zusätzlicher Effekt der medikamentösen Prophylaxe beim Kind konnte durch Subgruppen-Analysen in Studien aus den 1990er Jahren gezeigt werden, in denen die Schwangeren überwiegend eine Zidovudin-Monoprophylaxe erhalten hatten. Ob es derzeit einen solchen Zusatznutzen auch bei Anwendung der wesentlich

effektiveren Kombinationstherapie/ -prophylaxe bei Schwangeren noch gibt, ist unklar. Dennoch wird – auch aufgrund der relativ geringen Toxizität dieser zeitlich begrenzten Prophylaxe – eine medikamentöse Prophylaxe beim Neugeborenen weiterhin empfohlen – abgesehen von besonderen Ausnahmefällen bei andauernd sehr niedriger Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml (siehe oben). Die Dauer und Zusammensetzung der Prophylaxe ist abhängig vom zu erwartenden Transmissionsrisiko in der individuellen Situation. [9, 17].

Fragestellung 3: Darf eine HIV-infizierte Mutter ihr Kind stillen?

Empfehlung:

HIV-infizierten Müttern mit nachweisbarer Viruslast von mehr als 50 Kopien/ml sollte ein Stillverzicht empfohlen werden. Bei therapiebedingt niedriger mütterlicher Viruslast von unter 50 Kopien/ml soll die Entscheidung über das Stillen unter Abwägung von Nutzen und Risiken für Mutter und Kind auf individueller Basis getroffen werden.

Begründung der Empfehlung:

Ohne antivirale Therapie stellt das Stillen einen wesentlichen Übertragungsweg für HIV dar; dies konnte man durch Vergleich der Transmissionsraten bei gestillten und nicht gestillten Kindern in den 1990er Jahren eindeutig belegen. Daher wurde – sofern die Versorgung mit hygienisch einwandfreier Säuglingsnahrung gesichert ist, HIV-infizierten Müttern vom Stillen abgeraten. Eine antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft und während der Stillzeit kann das Risiko einer HIV-Transmission durch die Muttermilch jedoch stark reduzieren [18] und unter besonders günstigen Bedingungen sogar vollständig verhindern [19]. Daher empfiehlt die WHO seit einigen Jahren das Stillen unter fortlaufender antiretroviraler Therapie. Dies ist insbesondere auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass in vielen Ländern mit hoher HIV-Prävalenz Ersatznahrung oft nicht dauerhaft verfügbar, bezahlbar und sicher in der Zubereitung ist; dies kann trotz niedrigerer HIV-Transmissionsraten bei nicht gestillten Kindern HIV-infizierter Mütter zu erhöhter Mortalität führen. Auch die in vielen Gesellschaften existierende soziale Stigmatisierung von Frauen, die ihr Kind nicht stillen, ist als möglicher negativer Einflussfaktor zu berücksichtigen. Daher wird in neueren Leitlinien in Europa und Nordamerika ein absoluter Stillverzicht nur empfohlen, wenn keine dauerhafte Suppression der mütterlichen Viruslast gegeben ist. Bei dauerhafter Virussuppression und zu erwartender guter Adhärenz ist das Stillen dagegen eine mögliche Option. Wenn die Mutter zu stillen wünscht, sollte bereits während der Schwangerschaft eine ausführliche Information über die Vor- und Nachteile des Stillens erfolgen und auch auf die Notwendigkeit eines engmaschigen Viruslast-Monitorings bei Mutter und Kind hingewiesen werden [9]. Detaillierte Handlungsanweisungen hierzu finden sich in der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen [9].

10.4 Literatur

1. van Bueren, J., R.A. Simpson, P. Jacobs, and B.D. Cookson, *Survival of human immunodeficiency virus in suspension and dried onto surfaces*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(2): p. 571-574.
2. Terpstra, F.G., A.E. van den Blink, L.M. Bos, A.G. Boots, F.H. Brinkhuis, E. Gijzen, Y. van Remmerden, et al., *Resistance of surface-dried virus to common disinfection procedures*. J Hosp Infect, 2007. **66**(4): p. 332-338.
3. Robert-Koch-Institut, *HIV-/AIDS-Eckdaten in Deutschland, Stand Ende 2019*. (<https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/Eckdaten.html>). 2019.
4. Marcus, U., F. Hickson, P. Weatherburn, A.J. Schmidt, and E. Network, *Prevalence of HIV among MSM in Europe: comparison of self-reported diagnoses from a large scale internet survey and existing national estimates*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 978.
5. Backmund, M., K. Meyer, C. Henkel, J. Reimer, M. Wächtler, and C.G. Schütz, *Risk Factors and predictors of human immunodeficiency virus infection among injection drug users*. Eur Addict Res, 2005. **11**(3): p. 138-144.
6. Bertolli, J., M.E. St Louis, R.J. Simonds, P. Nieburg, M. Kamenga, C. Brown, M. Tarande, et al., *Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire*. J Infect Dis, 1996. **174**(4): p. 722-726.
7. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV, *Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies*. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. **8**(5): p. 506-510.
8. Simonon, A., P. Lepage, E. Karita, D.G. Hitimana, F. Dabis, P. Msellati, C. Van Goethem, et al., *An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction*. J Acquir Immune Defic Syndr (1988), 1994. **7**(9): p. 952-957.
9. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. Stand September 2020*. (<https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinie-zur-hiv-therapie-in-der-schwangerschaft-und-bei-hiv-exponierten-neugeborenen-1>).
10. Mandelbrot, L., C. Jasseron, D. Ekoukou, A. Batallan, A. Bongain, E. Pannier, S. Blanche, et al., *Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(2): p. 160 e161-169.
11. Simões, M., C. Marques, A. Goncalves, A.P. Pereira, J. Correia, J. Castela, and C. Guerreiro, *Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2013. **2013**: p. 914272.
12. Ekoukou, D., M.A. Khuong-Josses, N. Ghibaudo, D. Mechali, and D. Rotten, *Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **140**(2): p. 212-217.

13. Maiques, V., A. Garcia-Tejedor, A. Perales, J. Córdoba, and R.J. Esteban, *HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **108**(2): p. 137-141.
14. Somigliana, E., A.M. Bucci, C. Tibaldi, S. Alberico, M. Ravizza, V. Savasi, S. Marini, et al., *Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(2): p. 437-442.
15. Briand, N., C. Jasseron, J. Sibiude, E. Azria, J. Pollet, Y. Hammou, J. Warszawski, et al., *Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010.* Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(4): p. 335 e331-335 e312.
16. Zhang, Q., L. Wang, Y. Jiang, L. Fang, P. Pan, S. Gong, J. Yao, et al., *Early infant human immunodeficiency virus type 1 detection suitable for resource-limited settings with multiple circulating subtypes by use of nested three-monoplex DNA PCR and dried blood spots.* J Clin Microbiol, 2008. **46**(2): p. 721-726.
17. Mandelbrot, L., R. Tubiana, J. Le Chenadec, C. Dollfus, A. Faye, E. Pannier, S. Matheron, et al., *No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception.* Clin Infect Dis, 2015. **61**(11): p. 1715-1725.
18. White, A.B., J.F. Mirjahangir, H. Horvath, A. Anglemyer, and J.S. Read, *Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. CD011323.
19. Luoga, E., F. Vanobberghen, R. Bircher, A. Nyuri, A.J. Ntamatungiro, D. Mnzava, G.J. Mollel, et al., *Brief Report: No HIV Transmission From Virologically Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2018. **79**(1): p. e17-e20.

11. Enteroviren (verantwortliche Autorin: Daniela Huzly)

11.1 Grundlegende Informationen zu Enteroviren

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Humane Enteroviren
	Familie/ Gattung	Picornaviridae/ Enterovirus
		Humane Spezies: Enterovirus A–D (> 110 Typen)
		Historische Typbezeichnungen: Coxsackievirus, Echovirus, Enterovirus
Umweltstabilität		hoch (mehrere Wochen auf Lebensmitteln) [1]
Desinfektionsmittelresistenz		nur viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit, regionale epidemische Ausbreitung einzelner Virustypen, vor allem während der Sommermonate
Durchseuchung (Deutschland)		nicht bekannt
Inkubationszeit		vermutlich 7–14 (3–35) Tage
Übertragung/ Ausscheidung		(I) Stuhl-/ Schmierinfektion (fäkal-oral), mit Stuhl kontaminierte Lebensmittel, Wasser, Gegenstände (II) Speichel-/ Tröpfcheninfektion (oral- oral), in der Frühphase der Infektion
Erkrankungen		grippaler Infekt ("Sommergrippe"), Hand- Fuß-Mund-Erkrankung
	Symptome	unterschiedlich: Fieber, Erkrankung der oberen/unteren Atemwege, Exanthem, (hämorrhagische) Konjunktivitis, Diarrhoe
	Komplikationen	aseptische Meningitis, Enzephalitis, schlaaffe Lähmung, Myokarditis, Perikarditis
	asymptomatische Verläufe	häufig, genaue Zahlen unbekannt
Infektiosität/ Kontagiosität	vor Ausbruch der Erkrankung	vermutlich 2–3 Tage
	nach Ausbruch der Erkrankung	Virusausscheidung im Stuhl über mehrere Wochen
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar (selten)
	perinatal	Schmierinfektion beim Geburtsvorgang
	neo-/ postnatal	Schmierinfektion, Übertragung durch Muttermilch möglich [2]

Embryo-/ Fetopathie		fraglich, nicht eindeutig gesichert
	fetale Symptome	Hydrops fetalis, intrauterine Wachstumsretardierung, Abort
	neonatale Symptome	neonatale Sepsis; Fieber, Exanthem, Pneumonie, nekrotisierende Hepatitis mit Koagulopathie, neonatale Myokarditis, aseptische Meningitis/ Enzephalitis; schwere Verläufe : Enterovirus B (Echovirus 11, Coxsackievirus B2–B5)
	kritische Zeiträume	akute Infektion der Schwangeren oder Kontaktpersonen um den Geburtszeitpunkt/ Neugeborenenperiode
Therapeutische Maßnahme		Symptomatische Therapie
Antivirale Chemotherapie		nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	nicht verfügbar
	Passive Immunisierung	Gabe von Standard-Immunglobulinpräparaten (keine randomisierte Studie verfügbar)

11.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Enterovirus-Infektion

11.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-RNA Nachweis	RT-PCR; qualitativ und alternative Methoden zum Nukleinsäurenachweis <i>Basisdiagnostik</i>	Stuhl; Liquor; Rachenabstrich; Nasopharyngealsekret
Virusisolation	Anzucht in der Zellkultur, und Virusnachweis mittels monoklonalem Antikörpern <i>Spezialdiagnostik</i>	Stuhl, Rachenabstrich
Phäno-/ Serotyp-Bestimmung	Anzucht in der Zellkultur und Neutralisation mit Virustypspezifischen Seren (Identifizierung des Serotyps) <i>Spezialdiagnostik</i>	Stuhl, Isolat aus der Zellkultur

Tabelle 11.1: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Enterovirus bzw. Enterovirus-RNA.

Enteroviren gehören zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. Enterovirus-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Entsprechende Versandmaterialien können bei den

zuständigen Gesundheitsämtern angefordert werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

Methoden zum direkten Nachweis von Enterovirus bzw. Enterovirus-RNA siehe Tabelle 11.1. Methoden zum Nachweis von Enterovirus-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 11.2.

Methoden	Anmerkungen
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	Aufgrund der hohen Durchseuchung und Kreuzreaktivität der verschiedenen Virustypen ungeeignet für den Nachweis einer Infektion

Tabelle 11.2: Übersicht der Methoden zum Nachweis von Enterovirus-spezifischen Antikörpern.

11.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten/ kürzlich erfolgten Enterovirusinfektion?
<p>Empfehlung:</p> <p>(I) Die Diagnose der akuten Enterovirus-Infektion soll durch den molekularbiologischen Virusgenom- bzw. Virusnachweis aus Stuhl und/ oder Liquor, bei respiratorischen Symptomen und Hand-Fuß-Munderkrankung auch aus Rachenabstrichen erfolgen: Bei Neugeborenen soll für die Diagnose der akuten Enterovirus-Infektion zusätzlich die Untersuchung des peripheren Blutes (Serum oder EDTA-Plasma) mittels RT-PCR erfolgen.</p> <p>(II) Wenn nosokomiale Übertragungen vermutet werden, kann eine Virustypisierung zur Klärung von Übertragungsketten durchgeführt werden.</p> <p><i>Hinweis: Die genotypische oder phänotypische Typisierung wird nur in spezialisierten Laboratorien, z.B. Nationales Referenzzentrum für Enteroviren Robert Koch-Institut / FG 15, Nordufer 20,13353 Berlin durchgeführt. Email-Kontakt: EVSURV@rki.de. (http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Polio/Polio_node.html) Die Untersuchung am RKI ist für den Einsender kostenlos.</i></p> <p>(III) Serologische Verfahren zum Antikörpernachweis spielen bei der Diagnostik der akuten sowie der neonatalen Enterovirus-Infektion keine Rolle.</p> <p>Begründung der Empfehlung:</p> <p>Zu (I) Molekularbiologische Verfahren (RT-PCR) zum Nachweis der Virusgenome sind aufgrund der höheren Sensitivität und des geringeren Zeitaufwandes für die Befunderstellung der Virusisolierung klar überlegen; letztere ist nur im Speziallabor durchführbar [3]. Da die unterschiedlichen Spezies und Typen der Enteroviren nicht in allen Untersuchungsmaterialien in für den Nachweis ausreichenden Mengen vorhanden sind, kann die Sensitivität durch den kombinierten Einsatz verschiedener Biosiematerialien erhöht werden [3, 4].</p> <p>Zu (II) Für die Bestimmung des Genotyps wird der Genomabschnitt amplifiziert und sequenziert, welcher für das Virusprotein VP1 kodiert und mit Sequenzen in der Datenbank abgeglichen [5-9]. Alternativ kann nach Anzucht der Enteroviren in der Zellkultur eine Phäno/ Serotypisierung durch Neutralisation</p>

der Isolate mit Enterovirustyp-spezifischen Antiseren durchgeführt werden. Vergleichsuntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Serotypisierung nur in ca. 55% der Fälle mit der eindeutigeren Genotypisierung durch Sequenzierung übereinstimmt; deswegen sollte die Genotypisierung vorrangig durchgeführt werden [5].

Zu (III) Die sehr kurze Inkubationszeit bewirkt, dass die Antikörperbildung bei Beginn der Erkrankung noch nicht abgeschlossen und daher unvollständig ist.

11.2.3 Diagnostische Probleme

Es gibt zahlreiche Testverfahren, die IgM, IgA und IgG sowie komplementbindende Antikörper gegen die verschiedenen Enterovirustypen nachweisen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Strukturproteine unterschiedlicher Virustypen findet man jedoch starke Kreuzreaktionen der gegen die verschiedenen Virustypen gerichteten Antikörper. Deswegen können positive Reaktivitäten von zurückliegenden Infektionen mit anderen Virustypen herrühren. Die Antikörperantwort findet außerdem erst in der Rekonvaleszenz und nicht regelhaft in allen Antikörperklassen statt. Serologische Untersuchungen sind aus den genannten Gründen für die Diagnose einer akuten Enterovirus-Infektion nicht geeignet.

11.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Enterovirus-Infektionen

11.3.1 Labordiagnostik von Enterovirus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt sollte eine Enterovirus-Diagnostik durchgeführt werden?

Empfehlung:

Im Rahmen einer Schwangerschaftsplanung soll keine Enterovirus-Diagnostik durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Inkubationszeit von Enterovirus-Infektionen beträgt überwiegend nur wenige Tage; eine akute Infektion vor Konzeption spielt keine Rolle für den Verlauf der Schwangerschaft.

11.3.2 Labordiagnostik von Enterovirus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Wann ist eine Enterovirus-Diagnostik notwendig?

Empfehlung:

Die Labordiagnostik von Enterovirus-Infektionen kann allgemein nicht empfohlen werden.

Begründung der Empfehlung:

Enteroviren werden in Stuhl, Vaginalsekret und Speichel ausgeschieden und werden peripartal oder postpartal durch Schmierinfektion übertragen [6]. Abhängig vom Virustyp können peri- oder postnatale Enterovirus-Infektionen zwar mit der Gefahr von Komplikationen und Folgeschäden behaftet sein, es gibt jedoch keine Evidenz, dass die peripartale Virusübertragung durch bestimmte Maßnahmen verhindert werden kann. Schwangere, die hospitalisiert sind und Symptome aufweisen, die mit

einer Enterovirus-Infektion vereinbar sind, sollen auf die empfohlenen Hygienemaßnahmen hingewiesen werden (siehe Abschnitt 3.1). Durch die Hygienemaßnahmen und die Verwendung von viruziden Desinfektionsmitteln können nosokomiale Übertragungen verhindert werden [7].

11.3.3 Diagnostik der Enterovirus-Infektion in der Neugeborenenperiode

Fragestellung 1: Wann soll bei Neugeborenen eine Enterovirus-Infektion labordiagnostisch geklärt werden?

Empfehlung:

- (I) Bei klinischen Anzeichen einer Infektion des Neugeborenen mit Sepsis-ähnlichem Krankheitsbild, Meningoenzephalitis oder neonataler Myokarditis sollte eine akute Enterovirus-Infektion (zusammen mit der Parechovirusinfektion, siehe Abschnitt 15) differenzialdiagnostisch zu den bakteriellen Ursachen ausgeschlossen werden.
- (II) Bei Verdacht auf eine akute Enterovirus-Infektion um den Entbindungszeitpunkt sollen Mutter und Kind von anderen Neugeborenen isoliert werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Entero- und Parechovirusinfektionen sind die häufigste Ursache der late-onset-Sepsis und Meningitis des Neugeborenen und Säuglingen in einem Alter von bis zu drei Monaten [8-10]. Die neonatale Myokarditis ist eine schwerwiegende, mit hoher Letalität einhergehende Komplikation der Enterovirus B/ Coxsackievirus-Infektion. Die Diagnosestellung bringt differentialdiagnostische Sicherheit und verhindert eine andere, möglicherweise unnötige Therapiemaßnahmen. Der Nachweis von Enteroviren im Liquor bei aseptischer Meningitis kann die Dauer der probatorischen Antibiotika-therapie und damit den Krankenhausaufenthalt verkürzen [11].

Zu (II) Die nosokomiale Verbreitung des Erregers muss verhindert werden.

Fragestellung 2: Wie wird die Labordiagnose gestellt?

Empfehlung:

Siehe Ausführungen in Abschnitt 11.2.

Fragestellung 3: In welchen Fällen ist eine Unterscheidung der Enteroviren (Typisierung) notwendig?

Empfehlung:

Die Virustypisierung kann sinnvoll sein, wenn nosokomiale Übertragungen vermutet werden und Infektionsquellen und -ketten nachzuweisen sind.

Begründung der Empfehlung:

Da vor allem in den warmen Monaten mehrere Enterovirustypen gleichzeitig in der Umgebung zirkulieren, kann nur durch genaue Typisierung festgestellt werden, ob die Infektion durch eine nosokomiale Übertragung der Enteroviren verursacht wurde. Aus forensischen Gründen sowie zur Überprüfung des Hygienemanagements kann eine entsprechende Abklärung erforderlich sein.

Fragestellung 4: Welche unmittelbaren Konsequenzen hat der Nachweis einer akuten Enterovirus-Infektion auf einer Station?

Empfehlung:

Bei Auftreten von Enterovirus-Infektionen auf Schwangeren-, Wöchnerinnen-, Neugeborenen- oder Säuglingsstationen sollen entsprechend wirksame Hygienemaßnahmen mit Einsatz von viruziden Desinfektionsmitteln ergriffen werden.

Begründung der Empfehlung:

Nosokomiale Infektionen durch Enteroviren kommen auf neonatalen Stationen sowie auf Wöchnerinnen-Stationen vor [7, 12-15]. Die Infektion des Neugeborenen kann mit schweren Komplikationen einhergehen, nosokomiale Übertragungen müssen daher vermieden werden.

Fragestellung 5: In welchen Fällen soll bei Personen im Umfeld der Schwangeren/ Wöchnerin eine Labordiagnostik der Enterovirus-Infektion erfolgen?

Empfehlung:

Eine Labordiagnostik wird allgemein nicht empfohlen. Personen mit Verdacht auf eine akute Enterovirus-Infektion sollen während des Zeitraums der Erkrankung und der anschließenden Woche den direkten Kontakt mit Mutter und Kind meiden.

Begründung der Empfehlung:

Enteroviren werden durch Schmierinfektion übertragen. Über die genaue Dauer der Kontagiosität gibt es keine gesicherten Daten. Da Enteroviren sehr umweltresistent sind, ist die einfachste Maßnahme zur Verhinderung einer Infektion des Neugeborenen, den Kontakt zu Erkrankten zu vermeiden [16].

11.4 Literatur

1. Kurdziel, A.S., N. Wilkinson, S. Langton, and N. Cook, *Survival of poliovirus on soft fruit and salad vegetables*. J Food Prot, 2001. **64**(5): p. 706-709.
2. Chang, M.L., K.C. Tsao, C.C. Huang, M.H. Yen, C.G. Huang, and T.Y. Lin, *Coxsackievirus B3 in human milk*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(10): p. 955-957.
3. de Crom, S.C.M., C.C. Obihara, R.A. de Moor, E.J.M. Veldkamp, A.M. van Furth, and J.W.A. Rossen, *Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens*. Journal of Clinical Virology, 2013. **58**(2): p. 449-454.
4. Harvala, H., E. Broberg, K. Benschop, N. Berginc, S. Ladhani, P. Susi, C. Christiansen, et al., *Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe*. J Clin Virol, 2018. **101**: p. 11-17.
5. Tan, C.Y., L. Ninove, J. Gaudart, A. Nougairède, C. Zandotti, L. Thirion-Perrier, R.N. Charrel, et al., *A retrospective overview of enterovirus infection diagnosis and molecular epidemiology in the public hospitals of Marseille, France (1985-2005)*. PLoS One, 2011. **6**(3): p. e18022.
6. Tebruegge, M. and N. Curtis, *Enterovirus infections in neonates*. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2009. **14**(4): p. 222-227.
7. Farcy, C., A. Mirand, S.M. Juillet, C. Henquell, C. Neulier, P. Foucaud, and H. Peigue-Lafeuille, *Enterovirus nosocomial infections in a neonatal care unit*:

- From diagnosis to evidence, from a clinical observation of a central nervous system infection. Archives De Pediatrie, 2012. 19(9): p. 921-926.*
8. Kadambari, S., S. Braccio, S. Ribeiro, D.J. Allen, R. Pebody, D. Brown, R. Cunney, et al., *Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child, 2019. 104(6): p. 552-557.*
 9. Black, S., C. Bradley, F.Y. Lai, S. Shenoy, S. Bandi, D.J. Allen, and J.W. Tang, *Comparing the Clinical Severity of Disease Caused by Enteroviruses and Human Parechoviruses in Neonates and Infants. Pediatr Infect Dis J, 2019. 38(2): p. e36-e38.*
 10. Benschop, K., R. Molenkamp, A. van der Ham, K. Wolthers, and M. Beld, *Rapid detection of human parechoviruses in clinical samples by real-time PCR. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 2008. 41(2): p. 69-74.*
 11. Dewan, M., J.J. Zorc, R.L. Hodinka, and S.S. Shah, *Cerebrospinal Fluid Enterovirus Testing in Infants 56 Days or Younger. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2010. 164(9): p. 824-830.*
 12. Freund, M.W., G. Kleinveld, T.G. Krediet, A.M. van Loon, and M.A. Verboon-Maciolek, *Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2010. 95(3): p. F206-212.*
 13. Jordan, I., C. Esteva, E. Esteban, A. Noguera, J.-J. Garcia, and C. Munoz-Almagro, *Severe enterovirus disease in febrile neonates. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica, 2009. 27(7): p. 399-402.*
 14. Chambon, M., J.L. Bailly, A. Beguet, C. Henquell, C. Archimbaud, J. Gaulme, A. Labbe, et al., *An outbreak due to Echovirus type 30 in a neonatal unit in France in 1997: usefulness of PCR diagnosis. Journal of Hospital Infection, 1999. 43(1): p. 63-68.*
 15. Groneck, P., Jahn, P, Schuler-Lüttmann, S, Beyrer, K, *Neonatale Enterovirus-Meningitis: Transmission durch die Eltern beim famili ä ren Rooming-in und derzeitige Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, 2011. 215: p. 1-5.*
 16. Izumita, R., K. Deuchi, Y. Aizawa, R. Habuka, K. Watanabe, T. Otsuka, and A. Saitoh, *Intrafamilial Transmission of Parechovirus A and Enteroviruses in Neonates and Young Infants. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018.*

12. Hepatitis C (verantwortliche Autoren: Klaus Korn, Dieter Glebe)

12.1 Grundlegende Informationen zu Hepatitis C-Virus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Hepatitis C-Virus/ HCV
	Virusfamilie/ Gattung	Flaviviridae / Hepacivirus
Umweltstabilität		HCV-RNA (Surrogatmarker für infektiöses HCV) ist in auf Filterpapier getrocknetem Blut mehrere Monate nachweisbar [1]
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam [2]
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung/ Prävalenz	Deutschland [3-6]	Gesamtbevölkerung: ca. 0.3% Drogenabhängige: 57–73% HIV-Infizierte: 20–30%
	Mittel- und Nord-europa	< 1%
	Süd- und Osteuropa [7]	5%
	Nordafrika/ Ägypten [8]	Schwangere: > 8%
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	2018	5.891 Infektionen
	2019	5.940 Infektionen
	2020	4.542 Infektionen
	Quelle: https://survstat.rki.de	
Inkubationszeit		ca. 2–8 Wochen
Übertragung/ Ausscheidung		Blut [6, 9]
	häufig	i.v. Drogengebrauch, Piercing, Tätowieren, Nadelstichverletzungen
	selten	Geschlechtsverkehr; < 1%/ Jahr bei festen Partnerschaften bei homosexuellen häufiger als bei heterosexuellen Kontakten und bei HIV-Koinfektion
	sehr selten	Transfusion (Blutspender-Screening)
Erkrankungen		akute Hepatitis (Leberentzündung)
	(I) akute Infektion	meist mild fulminante Hepatitis selten Asymptomatische Verläufe häufig (60–70%)
	(II) persistierende Infektion	chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Leberversagen, Leberzellkarzinom

Infektiosität/ Kontagiosität [6, 10-12]	akut/ chronisch HCV-Infizierte HCV-RNA nachweisbar in:	
	Blut	100%
	Speichel	30–50%
	Genitalsekrete	20–30%
	Tränenflüssigkeit	10%
	Urin	< 5%
Vertikale Übertragung [6, 13]	pränatal	transplazentar, bei akut/ chronisch infizierten Schwangeren Übertragungsrate: unklar
	perinatal	intrapartal, Exposition zu Blut und Sekreten akut/ chronisch infizierter Mütter Übertragungsrate: 1–6% Übertragungsrisiko: HCV/ HIV-Koinfektion: 5–15% Viruslast > 10 ⁶ Kopien/ml: 14,3%
	postnatal	Schmierinfektion (Blut, Speichel) Übertragung durch Muttermilch nicht bewiesen
Embryopathie/ Fetopathie		Nein
Neonatale Erkrankung [6, 14]	asymptomatische Verläufe	im Neugeborenenalter klinisch meist unauffällig, im Verlauf erhöhte Leberwerte häufig (ca. 60%,)
	persistierende Infektion	> 80%
	spontane Elimination	ca. 6–15%
	Symptome/ Spätfolgen	Leberzirrhose: < 10% bis zum Erwachsenenalter Leberzellkarzinom: keine Daten für perinatale Transmission, ca. 5%/ Jahr bei Patienten mit Leberzirrhose
Antivirale Therapie		Verfügbar [6, 15] (siehe Tabelle 12.1) kontraindiziert während der Schwangerschaft
Prophylaxe	Impfung	Nicht verfügbar
	passive Immunisierung	Nicht verfügbar

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Prävention der Mutter/ Kind-Transmission	Nein	keine
Therapie der Erkrankung	Ja	Antivirale Kombinationstherapie mit verschiedenen Substanzen (Polymeraseinhibitoren, Proteaseinhibitoren, NS5A-Inhibitoren)*
Prophylaxe der maternalen Erkrankung	Nein	keine

Tabelle 12.1: Therapie und Prophylaxe der Erkrankung/ Infektion. *: in der Schwangerschaft kontraindiziert.

12.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion

12.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
HCV-Antigennachweis	Ligandenassay (z.B. CLIA)	Serum, Plasma
HCV-RNA-Nachweis (quantitativ)	Real-time-RT-PCR, Alternative Methoden zum Nukleinsäurenachweis (z.B. branched-DNA-Assay)	Serum, Plasma
HCV-Genotypisierung	RT-PCR und Sequenzierung oder Hybridisierungsverfahren <i>Spezialdiagnostik</i>	Serum, Plasma, isolierte RNA

Tabelle 12.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Hepatitis C-Virus bzw. viraler Nukleinsäure (RNA).

Hepatitis C-Virus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 3**. Hepatitis C-Virus-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA, ELFA, CLIA, CMIA etc.)	Bestimmung von HCV-Antikörpern (IgG+IgM, keine Differenzierung), HCV-Screeningtest zahlreiche kommerzielle Tests verfügbar, vereinzelt auch Antigen-/ Antikörper-Kombinationstests
Immunoblot (Line-Blot-Assays)	Bestimmung von HCV-IgG, Bestätigung für reaktive HCV-Screeningteste

Tabelle 12.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von HCV-spezifischen Antikörpern.

12.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Diagnose der akuten und/ oder kürzlich erfolgten Hepatitis C-Virus-Infektion?
<p>Empfehlung: Die Diagnose der akuten HCV-Infektion soll durch die Kombination von molekularbiologischen und serologischen Testverfahren gestellt werden.</p> <p>(I) Durch den Nachweis der Virusgenome mittels RT-PCR oder durch Nachweis von HCV-Antigen in Serum oder Plasma, in Kombination mit einem negativen Testergebnis für HCV-Antikörper.</p> <p>(II) Durch den Nachweis einer HCV-Serokonversion. Hierzu müssen zwei Blut-/ Serumproben im zeitlichen Abstand von mindestens drei bis vier Wochen gewonnen und unter Einsatz desselben Testsystems untersucht werden. Die initiale Probe muss HCV-Antikörper negativ sein.</p> <p>Begründung der Empfehlung: Zu (I) Der Nachweis von HCV-RNA (meist mit sehr hoher Viruslast) oder ein positiver HCV-Antigennachweis ist in Kombination mit einem negativen HCV-Antikörpertest als Zeichen für eine akute Infektion anzusehen. Zu (II) Testverfahren zum ausschließlichen Nachweis von HCV-IgM als Marker einer akuten HCV-Infektion sind nicht etabliert. Deswegen kann die serologische Labordiagnose einer akuten HCV-Infektion sicher nur über den Nachweis einer Serokonversion gestellt werden.</p> <p>Anmerkung: <i>Bei chronisch infizierten Immunsupprimierten ist die Konstellation eines positiven Nachweises von HCV-RNA oder HCV-Antigen bei gleichzeitig negativem Antikörpertest möglich [6].</i></p>

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose einer zurückliegenden HCV-Infektion
<p>Empfehlung: Die Labordiagnose einer zurückliegenden HCV-Infektion soll durch Kombination serologischer und molekularbiologischer Methoden erfolgen:</p> <p>(I) Werden in zwei im Abstand von mehreren Monaten gewonnenen Blut-/ Serumproben HCV-Antikörper nachgewiesen und ist in beiden Proben HCV-RNA negativ, kann von einer zurückliegenden HCV-Infektion ausgegangen werden.</p> <p>(II) Ein negatives Ergebnis im HCV-RNA-Nachweis bei Einsatz eines hochsensitiven Testverfahrens (Nachweisgrenze 10-25 IE/ml) mindestens 12 Wochen nach</p>

Beendigung einer antiviralen Therapie wird als Indikatoreiner dauerhaften Viruselimination angesehen. Reinfektionen mit einem anderen oder auch dem gleichen Genotyp sind möglich.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei HCV-Infektionen ist eine spontane Ausheilung mit Viruselimination möglich. Dies äußert sich durch das Fehlen von HCV-RNA bei positivem HCV-Antikörper-Nachweis. Wegen möglicherweise fluktuierender HCV-RNA-Konzentration ist die Wiederholung der Untersuchung in einem Abstand von mehreren Monaten zu empfehlen.

Zu (II) Nach einer antiviralen Therapie kommt es in den ersten Monaten nach Therapieende mit einer von HCV-Genotyp und Therapieregime abhängigen Häufigkeit (< 5% – > 20%) zu einem Relaps, der durch die erneute Nachweisbarkeit von HCV-RNA im Serum diagnostiziert werden kann. Ist sechs Monate nach Therapieende HCV-RNA mittels RT-PCR nicht nachweisbar, liegt die Wahrscheinlichkeit eines Relapses bei unter zwei Prozent. In diesen Fällen kann man von einer zurückliegenden Infektion mit Ausheilung ausgehen [6, 9].

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose einer chronischen HCV-Infektion?

Empfehlung:
 Eine chronische HCV-Infektion soll durch den molekularbiologischen Nachweis der HCV-RNA mittels RT-PCR in sequenziell über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten gewonnenen Serum-/ Plasmaproben diagnostiziert werden.

Begründung der Empfehlung:
 Eine sichere Diagnose der chronischen HCV-Infektion ist nur über die Bestätigung der Viruspersistenz möglich. In einer Einzelprobe spricht das gleichzeitige Vorhandensein von HCV-RNA und HCV-Antikörpern eher für eine chronische Infektion, jedoch können Antikörper auch bei akuten Infektionen bereits nach einigen Wochen nachweisbar sein. Umgekehrt ist – insbesondere bei Immunsuppression – auch eine chronische Infektion ohne Nachweis von HCV-Antikörpern möglich (siehe auch 12.2.2, Fragestellung 1).

HCV-RNA/ Antigen	HCV-Antikörper (IgG+IgM)	Infektionsstatus
negativ	negativ	suszeptibel
positiv	negativ	akute Infektion
positiv	fraglich	akute Infektion
positiv	positiv	akute oder chronische Infektion
negativ (bei Testsensitivität 10– 25 IE/ml)	positiv	Ausgeheilt (spontan oder mindestens sechs Monate nach Therapieende)

Tabelle 12.4: Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen der Labordiagnostik und ihre Bewertung.

12.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) HCV-Antikörper werden bei akuten Infektionen frühestens nach vier bis sechs Wochen nachweisbar.
- (II) Obwohl die Spezifität der HCV-Antikörper-Screeningtests sehr hoch ist (> 99,5%), muss man aufgrund der zu erwartenden niedrigen Prävalenz mit einem erheblichen Anteil falsch positiver Testergebnissen rechnen. Eine Bestätigung von positiven Ergebnissen in HCV-Antikörper-Screeningtesten mit alternativen Systemen (Immunoblot) ist unabdingbar: Trotzdem bleiben Zweifelsfälle, bei denen keine eindeutige Aussage über den Infektionsstatus möglich ist.
- (III) Erfahrungen aus dem Blutspendewesen zeigen, dass die Spezifität des HCV-RNA-Nachweises noch höher ist als diejenige der Testsysteme zum serologischen Nachweis von HCV-Antikörpern. Dennoch können auch hier falsch positive Testergebnisse vorkommen, insbesondere im Bereich sehr niedrig positiver Resultate.
- (IV) Aufgrund der hohen genetischen Variabilität von Hepatitis C-Virus kann es in Einzelfällen zu Unterquantifizierung oder sogar zu komplettem Versagen des HCV-RNA-Nachweises kommen, insbesondere bei selteneren Genotypen.

12.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Hepatitis C-Virus-Infektion

12.3.1 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll vor der Schwangerschaft eine HCV-Labordiagnostik durchgeführt werden?
--

Empfehlung:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(I) Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine HCV-Infektion (z.B. erhöhte Transaminasen, HCV-infizierter Partner, HIV-Infektion, früherer oder aktueller intravenöser Drogengebrauch, Bluttransfusionen vor 1992) sollte vor der Schwangerschaft eine HCV-Diagnostik zur Bestimmung des Infektionsstatus durchgeführt werden.(II) Vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion mit Kryokonservierung von Keimzellen soll eine HCV-Testung erfolgen. |
|---|

Begründung der Empfehlung:

<p>Zu (I) Da die Prävalenz und das Transmissionsrisiko in der Schwangerschaft vergleichsweise gering sind und keine etablierten Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsrisikos zur Verfügung stehen, entsprechen die Indikationen zur HCV-Testung denen in der Allgemeinbevölkerung [6].</p>
--

<p>Zu (II) In Transplantationsgewebeverordnung/ Anlage 4 (TPG-GewV) ist eine HCV-Testung vorgeschrieben, wenn Keimzellen kryokonserviert werden sollen.</p>

12.3.2 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll eine Diagnostik durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Eine generelle Überprüfung des HCV-Infektionsstatus bei Schwangeren wird nicht empfohlen. Eine Untersuchung (HCV-Antikörper und gegebenenfalls HCV-RNA, siehe 12.2.2) sollte nur bei Frauen mit erhöhtem Risiko (z.B. erhöhte Transaminasen, HCV-infizierter Partner, HIV-Infektion, früherer oder aktueller i.v.Drogengebrauch, Bluttransfusionen vor 1992) erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Da die Prävalenz der HCV-Infektion und das Transmissionsrisiko in der Schwangerschaft gering sind und da es keine etablierten Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsrisikos gibt, entsprechen die Indikationen zur HCV-Testung denen in der Allgemeinbevölkerung [6].

Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft wird die HCV-Diagnostik vorgenommen?**Empfehlung:**

Die Labordiagnostik sollte unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft dann durchgeführt werden, wenn bei einer Schwangeren ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion festgestellt wird.

Begründung der Empfehlung:

Da keine Interventionsmöglichkeiten zur Reduktion des HCV-Transmissionsrisikos bestehen, ist der Zeitpunkt der Testung nicht von Bedeutung.

Fragestellung 3: Wie wird eine akute oder chronische HCV-Infektion diagnostiziert?**Empfehlung:**

Für die Bestimmung des HCV-Infektionsstatus soll ein HCV-Antikörpertest durchgeführt werden. Ein (quantitativer) HCV-RNA-Nachweis soll zur Bestätigung bei positivem Nachweis von HCV-Antikörpern sowie bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion auch bei negativem HCV-Antikörper-Test durchgeführt werden (siehe Abschnitt 12.2.2).

Begründung der Empfehlung:

Siehe Abschnitt 12.2.2

Fragestellung 4: Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer HCV-Infektion bei einer Schwangeren?**Empfehlung:**

- (I) Es soll eine Beratung der Schwangeren zu den Übertragungswegen sowie möglicher Folgen einer HCV-Infektion und Verhaltensmaßnahmen zur Verhinderung der Infektionsübertragung (z.B. in Zusammenhang mit i.v. Drogengebrauch) erfolgen.
- (II) Ferner sollten bei Schwangeren ohne Immunschutz gegen Hepatitis A und B entsprechende Impfungen empfohlen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Der labordiagnostische Nachweis einer akuten oder chronischen HCV-Infektion hat für das Management der Schwangerschaft selbst keine Bedeutung. Eine antivirale HCV-Therapie ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, andere Interventionsmöglichkeiten zur Verhinderung der Mutter-/ Kind-Transmission (z.B. elektive *Sectio caesarea*) bestehen nicht. Es sollte eine generelle Beratung über die Konsequenzen einer HCV-Infektion und entsprechender Verhaltensmaßnahmen erfolgen.

Zu (II) Die Impfung gegen Hepatitis A und B wird wegen des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf dieser Infektionen bei HCV-Infizierten generell empfohlen [6, 16]. Die Impfungen können auch in der Schwangerschaft durchgeführt werden, da es sich in beiden Fällen um Totimpfstoffe handelt und somit kein Risiko einer embryonalen oder fetalen Schädigung verursacht durch die Infektion mit abgeschwächten Impfviren zu erwarten ist.

Fragestellung 5: Können bei Schwangeren mit chronischer Hepatitis C-Virus-Infektion eine Fruchtwasserentnahme (Amniozentese) und andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe durchgeführt werden?
Empfehlung:

(I) Eine Amniozentese zur Klärung der Frage, ob eine HCV-Infektion der Feten vorliegt, wird nicht empfohlen.

(II) Werden aufgrund anderer Konstellationen eine Amniozentese oder andere invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe bei Schwangeren mit nachgewiesener HCV-Infektion erwogen, sollten diese nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, insbesondere wenn eine hohe Viruslast vorliegt.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Untersuchung hat für die Betreuung einer HCV-infizierten Schwangeren keinen zusätzlichen Nutzen, beinhaltet aber zumindest ein geringes Risiko, dass es durch die Untersuchung zu einer Infektion der Feten kommt.

Zu (II) Es liegen keine aussagekräftigen Studien zur Einschätzung des HCV-Transmissionsrisikos durch eine Amniozentese oder andere invasive Eingriffe vor. In einer Fallstudie konnte bei einer von 22 Schwangeren HCV-RNA im Fruchtwasser nachgewiesen werden [17]. Das Kind dieser Schwangeren sowie alle neun weiteren untersuchten Kinder waren HCV-RNA-negativ.

12.3.3 Labordiagnostik von Hepatitis C-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Neugeborenen von HCV-infizierten Müttern notwendig?
Empfehlung:

(I) Neugeborene von HCV-infizierten Müttern sollen im zweiten bis sechsten Lebensmonat mindestens einmal auf HCV-RNA im Blut untersucht werden. Ein positives Ergebnis ist durch Untersuchung einer zweiten Probe zu verifizieren.

(II) Darüber hinaus sollte im Alter von etwa 18 Monaten eine Untersuchung auf HCV-Antikörper durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Da diaplazentar übertragene HCV-IgG-Antikörper bei Neugeborenen HCV-infizierter Mütter bis zum Ende des ersten Lebensjahres nachweisbar sind, kann die HCV-Infektion während der ersten zwölf Monate nur über die Bestimmung der HCV-RNA mittels PCR diagnostiziert werden. Im ersten Lebensmonat ist die Sensitivität des HCV-RNA-Nachweises nur gering (unter 30%). Nach dem ersten Lebensmonat liegt die Sensitivität dagegen bei über 90%.

Zu (II) Ab dem 18. Lebensmonat sind auch mit hochempfindlichen Tests keine positiven Ergebnisse aufgrund diaplazentar übertragener Antikörper mehr zu erwarten [6].

Fragestellung 2: Welche Möglichkeiten zur Verhinderung der Übertragung bestehen beim Neugeborenen?**Empfehlung:**

Es gibt keine gesicherten Möglichkeiten zur Verhinderung der Übertragung.

Begründung der Empfehlung:

Im Gegensatz zur HIV-Infektion gibt es bei der HCV-Infektion keine etablierte, zugelassene antivirale Prophylaxe beim Neugeborenen. Auch eine aktive Impfung oder Immunglobuline wie für die Prävention der HBV-Infektion sind nicht verfügbar.

Fragestellung 3: Darf eine HCV-infizierte Mutter ihr Kind stillen?**Empfehlung:**

- (I) HCV-infizierte Mütter sollen ihre Kinder stillen.
- (II) Bei Vorliegen einer HCV/ HIV-Koinfektion sollte nicht gestillt werden.
- (III) Bei Risikokindern, beispielsweise bei extrem Frühgeborenen, sollte ein Stillverzicht in Betracht gezogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) In verschiedenen Studien zeigte sich keine erhöhte HCV-Transmissionsrate bei gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Kindern HCV-infizierter Mütter [6]. Daher ist ein Stillverzicht nur in besonderen Situationen ratsam.

Zu (II) Bei der HIV-Koinfektion besteht das Risiko der HIV-Transmission durch die Muttermilch.

Zu (III) Die Empfehlung des Stillverzichts bei Risikokindern wie z.B. extrem Frühgeborenen ergibt sich aus der Überlegung, dass bei einem noch sehr unreifen mukosalen Immunsystem das Risiko einer HCV-Transmission durch Muttermilch erhöht sein könnte. Gesicherte Daten existieren hierzu nicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil von Risikokindern wie extrem Frühgeborenen in den Studien zur HCV-Übertragung durch Muttermilch klein ist und ein erhöhtes Transmissionsrisiko für diese Subgruppe daher möglicherweise nicht erfasst wird.

12.4 Literatur

1. Bennett, S., R.N. Gunson, G.E. McAllister, S.J. Hutchinson, D.J. Goldberg, S.O. Cameron, and W.F. Carman, *Detection of hepatitis C virus RNA in dried blood spots*. J Clin Virol, 2012. **54**(2): p. 106-109.
2. Ciesek, S., M. Friesland, J. Steinmann, B. Becker, H. Wedemeyer, M.P. Manns, J. Steinmann, et al., *How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides*. J Infect Dis, 2010. **201**(12): p. 1859-1866.
3. Ockenga, J., H.L. Tillmann, C. Trautwein, M. Stoll, M.P. Manns, and R.E. Schmidt, *Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value*. J Hepatol, 1997. **27**(1): p. 18-24.
4. Poethko-Müller, C., R. Zimmermann, O. Hamouda, M. Faber, K. Stark, R.S. Ross, and M. Thamm, *Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 707-715.
5. Robert-Koch-Institut, *DRUCK-Studie: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland*. Epidemiologisches Bulletin, 2012. **33/2012**: p. 335-359.
6. Sarrazin, C., T. Zimmermann, T. Berg, U.P. Neumann, P. Schirmacher, H. Schmidt, U. Spengler, et al., *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Virus-(HCV) Infektion*. Z Gastroenterol, 2018. **56**(7): p. 756-838.
7. Hahné, S.J., I.K. Veldhuijzen, L. Wiessing, T.A. Lim, M. Salminen, and M. Laar, *Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening*. BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 181.
8. Gasim, G.I., I.A. Murad, and I. Adam, *Hepatitis B and C virus infections among pregnant women in Arab and African countries*. J Infect Dev Ctries, 2013. **7**(8): p. 566-578.
9. Wandeler, G., T. Gsponer, A. Bregenzler, H.F. Günthard, O. Clerc, A. Calmy, M. Stockle, et al., *Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(10): p. 1408-1416.
10. Jacobi, C., H. Wenkel, A. Jacobi, K. Korn, C. Cursiefen, and F.E. Kruse, *Hepatitis C and ocular surface disease*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(5): p. 705-711.
11. Liou, T.C., T.T. Chang, K.C. Young, X.Z. Lin, C.Y. Lin, and H.L. Wu, *Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites*. J Med Virol, 1992. **37**(3): p. 197-202.
12. Lock, G., M. Dirscherl, F. Obermeier, C.M. Gelbmann, C. Hellerbrand, A. Knöll, J. Schölmerich, et al., *Hepatitis C - contamination of toothbrushes: myth or reality?* J Viral Hepat, 2006. **13**(9): p. 571-573.
13. Delotte, J., E.M. Barjoan, A. Berrebi, C. Laffont, P. Benos, C. Pradier, A. Bongain, et al., *Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(7): p. 664-670.

14. England, K., C. Thorne, H. Harris, M. Ramsay, and M.L. Newell, *The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection*. J Viral Hepat, 2011. **18**(8): p. 533-541.
15. Sarrazin, C., T. Zimmermann, T. Berg, H. Hinrichsen, S. Mauss, H. Wedemeyer, S. Zeuzem, et al., *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Virus-(HCV) Infektion. Addendum*. Z Gastroenterol, 2020. **58**(11): p. 1110-1131.
16. Robert-Koch-Institut, *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut*. Epidemiologisches Bulletin 2013. **34/2013**: p. 314-343.
17. Delamare, C., B. Carbonne, N. Heim, N. Berkane, J.C. Petit, S. Uzan, and J.D. Grange, *Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study*. J Hepatol, 1999. **31**(3): p. 416-420.

13. Herpes-simplex-Virus-Infektionen (verantwortliche Autor*innen: Daniela Huzly, Andreas Sauerbrei)

13.1 Grundlegende Informationen zu Herpes-simplex-Virus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Herpes-simplex-Virus, Typen 1 und 2 / HSV-1, HSV-2
	Taxonomisch	Humanes Alphaherpesvirus 1 und 2
	Familie/ Unterfamilie/ Gattung	Herpesviridae/ Alphaherpesvirinae/ Simplexvirus
Umweltstabilität		auf Haut/ Händen: 1–2 Stunden; auf feuchten Oberflächen/ Lebensmitteln im Kühlschrank: mehrere Stunden; empfindlich gegen Austrocknung [1-4]
Desinfektionsmittelresistenz		„begrenzt viruzide“, „viruzide plus“ und viruzide und „viruzide“ Des-infektionsmittel sind wirksam
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Seroprävalenz	weltweit	abnehmend bei jungen Erwachsenen
	Deutschland, HSV-1 [5-7]:	bis 25 Jahre: 40–60% 25–34 Jahre: 60–70% 35–44 Jahre: 70–80%
	Deutschland, HSV-2 [5, 7]	Erwachsene: ca. 10%
Inkubationszeit		allgemein: 1–12 Tage; Herpes genitalis: evtl. länger (keine gesicherten Daten, da Infektions-zeitpunkt oft unklar) Herpes neonatorum: Symptome (40% der Betroffenen): 1.–5. Lebenstag ZNS-Erkrankung: 2.–3. Lebenswoche [8-10]

Ausscheidung	<p>Virusausscheidung über manifeste Haut-/ Schleimhautläsionen, Bläscheninhalt</p> <p>Asymptomatische Ausscheidung [1, 10]</p>												
Übertragung	<p>Speichel, Schleimhaut-/ Hautkontakt, Genitalsekrete, Schleimhautkontakt, Geschlechtsverkehr selten: indirekte Übertragung über Hände und frisch kontaminierte Gegenstände [4, 10]</p>												
Erkrankungen	<p>(I) akute Infektion</p> <table border="1" data-bbox="595 768 1401 1384"> <tr> <td data-bbox="595 768 943 987">Symptome HSV-1</td> <td data-bbox="943 768 1401 987">Gingivostomatitis aphthosa, herpetischer Rundlauf, Herpes genitalis, bei anderen Lokalisationen: gruppierte Bläschen an der Eintrittspforte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 987 943 1066">Symptome HSV-2</td> <td data-bbox="943 987 1401 1066">Herpes genitalis, Vulvovaginitis herpetica</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1066 943 1137">asymptomatische Verläufe</td> <td data-bbox="943 1066 1401 1137">HSV-1/ HSV-2: häufig</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1137 943 1384">Komplikationen:</td> <td data-bbox="943 1137 1401 1384"> <p>Neurologische Manifestationen;</p> <p>Immunsupprimierte, Neugeborene ohne Nestschutz: disseminierte Infektion</p> </td> </tr> </table> <p>(II) Rekurrende Infektion</p> <table border="1" data-bbox="595 1422 1401 1924"> <tr> <td data-bbox="595 1422 943 1816">Reaktivierung/ Rezidiv</td> <td data-bbox="943 1422 1401 1816"> <p>HSV-1: Herpes labialis, Herpes genitalis (seltener Rezidive), Herpesbläschen an der ursprünglichen Eintrittspforte (z.B. Nase, Lippen, Finger), Herpes Keratitis</p> <p>HSV-2: Herpes genitalis, Herpes glutealis, Herpesbläschen am Finger</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1816 943 1924">Reinfektion</td> <td data-bbox="943 1816 1401 1924">Autoinokulation in offene Hautstellen: lokalisierte einmalige Infektion</td> </tr> </table>	Symptome HSV-1	Gingivostomatitis aphthosa, herpetischer Rundlauf, Herpes genitalis, bei anderen Lokalisationen: gruppierte Bläschen an der Eintrittspforte	Symptome HSV-2	Herpes genitalis, Vulvovaginitis herpetica	asymptomatische Verläufe	HSV-1/ HSV-2: häufig	Komplikationen:	<p>Neurologische Manifestationen;</p> <p>Immunsupprimierte, Neugeborene ohne Nestschutz: disseminierte Infektion</p>	Reaktivierung/ Rezidiv	<p>HSV-1: Herpes labialis, Herpes genitalis (seltener Rezidive), Herpesbläschen an der ursprünglichen Eintrittspforte (z.B. Nase, Lippen, Finger), Herpes Keratitis</p> <p>HSV-2: Herpes genitalis, Herpes glutealis, Herpesbläschen am Finger</p>	Reinfektion	Autoinokulation in offene Hautstellen: lokalisierte einmalige Infektion
Symptome HSV-1	Gingivostomatitis aphthosa, herpetischer Rundlauf, Herpes genitalis, bei anderen Lokalisationen: gruppierte Bläschen an der Eintrittspforte												
Symptome HSV-2	Herpes genitalis, Vulvovaginitis herpetica												
asymptomatische Verläufe	HSV-1/ HSV-2: häufig												
Komplikationen:	<p>Neurologische Manifestationen;</p> <p>Immunsupprimierte, Neugeborene ohne Nestschutz: disseminierte Infektion</p>												
Reaktivierung/ Rezidiv	<p>HSV-1: Herpes labialis, Herpes genitalis (seltener Rezidive), Herpesbläschen an der ursprünglichen Eintrittspforte (z.B. Nase, Lippen, Finger), Herpes Keratitis</p> <p>HSV-2: Herpes genitalis, Herpes glutealis, Herpesbläschen am Finger</p>												
Reinfektion	Autoinokulation in offene Hautstellen: lokalisierte einmalige Infektion												

Infektiosität/ Kontagiosität		bei akuter Infektion oder Reaktivierung: so lange Bläschen vorhanden sind (auch über Speichel) [1]
		bei der asymptomatischen Infektion: Übertragung durch Virusausscheidung möglich [10]
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar (sehr selten), bei primärer oder disseminierter Infektion in der Frühschwangerschaft
	perinatal	Schmierinfektion oder aufsteigende Infektion über Schleimhaut-/ Hautkontakt bei Herpes genitalis zum Zeitpunkt der Geburt
	neo-/ postnatal	Schmierinfektion über Hautkontakt/ Speichel bei Herpes labialis von Kontaktpersonen
Embryopathie/ Fetopathie	kongenitale HSV-Infektion	sehr selten [11, 12], bei akuter oder disseminierter Infektion der Schwangeren in SSW 1–20
	Herpes neonatorum	Inzidenz/ USA: 5–31/100.000 Lebendgeburten Inzidenz/ Deutschland: keine Zahlen verfügbar Auftreten: bei perinataler/ postnataler Übertragung bei HSV-1- oder HSV-2- Primärinfektion der Schwangeren oder bei Neugeborenen seronegativer Schwangerer
	fetale Symptome [12]	Hautläsionen, Augen-erkrankungen, neurologische Erkrankungen Fehlbildungen: nicht belegt (Einzelfallberichte) Spontanaborte: selten (Einzelfallberichte) Totgeburt: selten

Neonatale Erkrankung	neonatale Symptome [9]	(I) zu Beginn: uncharakteristische Symptome (Trink-schwäche, graue Haut, Fieber) (II) lokalisierte Infektionen der Haut, des Auges, der Schleimhäute, des ZNS (nicht bei allen infizierten Neugeborenen) (III) disseminierte systemische Infektionen
	Therapie der fetalen Erkrankung	
	Antivirale Therapie	
Prophylaxe	Impfung	nicht verfügbar
	passive Immunisierung	nicht verfügbar

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Therapie der fetalen Erkrankung/ Infektion	Nein	/
Prophylaxe der fetalen Erkrankung/ Infektion	Ja	Expositionsprophylaxe bei serodiskordanten Paaren Antivirale Therapie der Schwangeren bei Primärinfektion*
Therapie der neonatalen Erkrankung/ Infektion	Ja	Antivirale Therapie
Prophylaxe der neonatalen Infektion (Transmissionsprophylaxe)	Ja	<i>Sectio caesarea</i> Suppression der Virusreplikation mit antiviralen Therapeutika in Spätschwangerschaft ¹ Expositionsprophylaxe bei serodiskordanten Paaren
Therapie der maternalen Erkrankung	Ja	Antivirale Therapie*
Prophylaxe der maternalen Infektion	Ja	Expositionsprophylaxe bei serodiskordanten Paaren

Tabelle 13.1: Therapie und Prophylaxe der fetalen, neonatalen und maternalen Infektion mit Herpes-simplex-Virus (* *Off-Label-Use*).

13.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Herpes-simplex-Virus-Infektion

13.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Methoden zum direkten Nachweis von HSV-DNA siehe Tabelle 13.1. Methoden zum Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 13.2.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Polymerasekettenreaktion (PCR), alternative Verfahren zum Nukleinsäurenachweis <i>Basisdiagnostik</i>	Bläscheninhalt (in Virustransportmedium mit Spezialtupfer), Liquor, Gewebe, bronchoalveoläre Lavage, EDTA-Blut, Fruchtwasser
Virusisolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper <i>Spezialdiagnostik</i>	Bläscheninhalt (in Virustransportmedium mit Spezialtupfer) Gewebe, bronchoalveoläre Lavage
Virustypisierung	Immunfluoreszenz mittels typspezifischer monoklonaler Antikörper <i>Spezialdiagnostik</i>	Virusisolat, nach Anzucht in Zellkultur

Tabelle 13.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Herpes-simplex-Virus bzw. von viraler Nukleinsäure (DNA).

Herpes-simplex-Viren gehören zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. HSV-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich; Kühlung wird empfohlen, wenn das Material für die Virusisolierung vorgesehen ist.

Methode	Anmerkungen
<p>Ligandenassays (ELISA, CLIA etc.)</p> <p>a) Auf Basis von Lysaten HSV-infizierter Zellen</p> <p>b) auf Basis von rekombinant produzierten Virusproteinen</p>	<p>Bestimmung und Differenzierung von Virustyp-übergreifenden IgG- und IgM-Antikörpern in Serum, Plasma und Liquor</p> <p>Bestimmung von HSV-typspezifischen Antikörpern gegen die viralen Glykoproteine (gG-1, gC-1; gG-2)</p> <p>a) Keine Differenzierung zwischen HSV-1 und HSV-2 möglich, hohe Sensitivität</p> <p>b) Differenzierung zwischen HSV-1 und HSV-2 möglich, geringere Sensitivität [13, 14]</p> <p><i>Einfache Durchführung, automatisiert</i></p>
<p>Immunoblot</p>	<p>Qualitative Bestimmung von HSV-typspezifischen IgG-Antikörpern gegen die viralen Glykoproteine (gG1, gG2) in Serum</p> <p>spezifisch, niedrigere Sensitivität als Ligandenassays,</p> <p><i>Einfache, teilweise automatisierbare Durchführung und Auswertung</i></p>

Tabelle 13.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern.

13.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der HSV-Infektion

Fragestellung 1: Wie soll die Labordiagnose einer Herpes-simplex-Virus-Infektion erfolgen?
<p>Empfehlung:</p> <p>(I) Die Labordiagnose einer HSV-Infektion soll durch den Nachweis von Virusgenomen mittels PCR aus Bläscheninhalt, Rachenabstrich, Genitalabstrich, Liquor, Gewebe, Fruchtwasser, Serum oder EDTA-Blut erfolgen. Die PCR soll in der Lage sein, zwischen HSV-1 und HSV-2 zu unterscheiden. Alternativ kann der Virusnachweis aus Bläscheninhalt und Schleimhautabstrichen auch durch Virusanzucht in der Zellkultur erfolgen.</p> <p>(II) Der Virusnachweis durch Antigenteste wird nicht empfohlen.</p> <p>Begründung der Empfehlung:</p> <p>Zu (I) Für den Nachweis einer HSV-Infektion ist der direkte Virusnachweis erforderlich, da serologische Verfahren zum Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern für die zeitnahe Diagnosestellung nicht geeignet sind. Die IgG-Serokonversion erfolgt frühestens eine Woche nach Auftreten der Symptome. IgM-Antikörper sind häufig nicht, erst spät und nur transient nachweisbar. Der molekulare Virusnachweis ist hoch sensitiv und spezifisch, vor allem auch bei Beginn der Erkrankung [15-17]. Die Unterscheidung zwischen HSV-1 und HSV-2 ist für das Management der Infektion, insbesondere in der Schwangerschaft, notwendig.</p> <p>Zu (II) Virusantigen-Nachweissysteme weisen eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität auf [18].</p>

Fragestellung 2: Wie soll eine HSV-Primärinfektion labordiagnostisch von einem HSV-Rezidiv unterschieden werden?

Empfehlung:

- (I) Die Unterscheidung zwischen HSV-Primärinfektionen und –Rezidiven soll mit einer Kombination aus direktem Virus-DNA-Nachweis (siehe 13.2.2, Fragestellung 1) und HSV-IgG-Nachweis erfolgen. Wird HSV-DNA nachgewiesen, gilt bei negativem Ergebnis des HSV-1/2/IgG-Tests die Primärinfektion als gesichert, bei positivem Ergebnis des HSV-1/2/IgG-Tests kann in zusätzlichen Analysen die Differenzierung der Antikörper durch einen Virustyp-spezifischen IgG-Test erfolgen. Bei negativen IgG-Werten für den mittels PCR nachgewiesenen HSV-Typ gilt die-Primärinfektion mit eben diesem als gesichert.
- (II) Die retrospektive Diagnose einer HSV-Primär-Infektion soll durch den Nachweis einer (ggf. Virustyp-spezifischen) HSV-IgG-Serokonversion erfolgen. Dies erfordert die Verwendung desselben Testsystems und die Verfügbarkeit von sequentiell abgenommenen Blutproben, wobei die initiale Probe – zumindest für den vermuteten Virustyp – HSV-IgG-negativ sein muss. Die IgG-Antikörper sind jedoch mitunter erst mehrere Wochen nach Auftreten der Symptome nachweisbar.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Falls der direkte Virus-DNA-Nachweis mittels PCR positiv ist, können aufgrund der späten IgG-Serokonversion negative HSV-IgG-Werte als Nachweis der Primärinfektion mit dem fraglichen Virustyp gewertet werden.

Zu (II) Wenn keine PCR zum Nachweis der Virus-DNA durchgeführt wurde und eine bei Symptombeginn gewonnene Serumprobe verfügbar ist, kann eine retrospektive Diagnostik der Primärinfektion durch Nachweis einer gegebenenfalls HSV-typspezifischen IgG-Serokonversion erfolgen. Aufgrund der unterschiedlichen Sensitivitäten der HSV-Antikörperteste soll dieses Verfahren im Parallelansatz unter Verwendung desselben Testsystems erfolgen.

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose der zurückliegenden Infektion (Latenz)?

Empfehlung:

Der Nachweis einer zurückliegenden Infektion/ Viruslatenz soll durch Bestimmung von HSV-1/2-IgG in Serum oder Plasma erfolgen. Die HSV-2-Latenz soll durch die Bestimmung von Virustyp-spezifischen HSV-2-IgG unter Verwendung von Ligandentests auf der Basis von HSV-typspezifischen gG-Proteinen als Antigen erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Antikörper gegen HSV-1 und HSV-2 weisen eine partielle Kreuzreaktivität auf. Für die sichere Bestimmung von Virustyp-spezifischen Antikörpern ist daher der Einsatz von rekombinanten Testverfahren auf Basis der gG-Proteine erforderlich [19]. Diese typspezifischen Teste weisen jedoch eine geringere Sensitivität als die HSV-1/2-übergreifenden Verfahren auf [13, 14]. Daher sollten die typspezifischen Teste nur verwendet werden, wenn eine HSV-2-Infektion vermutet wird.

HSV-Serologie			PCR		Infektionsstatus
HSV-1/2-IgG	HSV-1-IgG	HSV-2-IgG	HSV-1	HSV-2	
negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	Empfänglich
negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	HSV-1 Primärinfektion
positiv	negativ	positiv	positiv	negativ	HSV-1 Primärinfektion bei HSV-2 Latenz
positiv	positiv	negativ	positiv	negativ	HSV-1-Infektion Rekurrenz
positiv	positiv	negativ	negativ	negativ	HSV-1 Latenz
negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	HSV-2 Primärinfektion
positiv	positiv	negativ	negativ	positiv	HSV-2 Primärinfektion bei HSV-1 Latenz
positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	HSV-2 Infektion Rekurrenz
positiv	negativ	positiv	negativ	negativ	HSV-2 Latenz
positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	abgelaufene HSV-1- und HSV-2-Infektion/ Latenz

Tabelle 13.4: Übersicht der möglichen Ergebniskonstellationen und ihre Bewertung.

13.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Antikörperteste auf der Basis einzelner rekombinant produzierter Virusproteine haben im Vergleich zu Nachweissystemen mit Antigenen aus Lysaten infizierter Zellen eine reduzierte Sensitivität. Bei negativen Werten kann eine Primärinfektion deshalb nicht sicher ausgeschlossen werden.
- (II) Die Bestimmung von HSV-IgM hat für die Diagnostik von akuten wie rezidivierenden Infektionen keine Bedeutung [20]. HSV-IgM ist frühestens 10 Tage nach Symptombeginn nachweisbar [20, 21] und – je nach Sensitivität des Tests – nicht in allen Fällen bei IgG-Serokonversion detektierbar. In der Schwangerschaft können falsch positive IgM-Ergebnisse auftreten.

13.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Herpes-simplex-Virus Infektion

13.3.1 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen sollte der Immunstatus überprüft werden?

Empfehlung:

Eine generelle Testung von Frauen im gebärfähigen Alter auf HSV-spezifische Antikörper soll nicht durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Das Testergebnis hat keinen Einfluss auf prophylaktische und therapeutische Maßnahmen.

13.3.2 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und wie wird die Überprüfung des HSV-Infektionsstatus empfohlen

Empfehlung:

- (I) Bei allen Schwangeren sollte die Anamnese bezüglich HSV-Infektionen erhoben werden. Es sollte nach rezidivierenden Episoden von Herpes labialis sowie nach Hinweisen auf Episoden eines Herpes genitalis gefragt werden. Die Schwangere sollte außerdem bezüglich Symptomen eines Herpes genitalis beim aktuellen oder bei früheren Partnern befragt werden.
- (II) Ist die Anamnese bezüglich früherer Herpes-Episoden unklar, sollte die Bestimmung von HSV-1/2-IgG erfolgen, um das Risiko für eine Primärinfektion abzuklären. Wenn der Partner regelmäßig an Herpes labialis (Lippenherpes) leidet, sollte die Bestimmung von HSV-1/2-IgG erfolgen. Wird keine HSV-1/2-IgG-Testung durchgeführt, sollte die Schwangere wie bei negativen Werten für HSV-1/2-IgG beraten werden (siehe Abschnitt 13.3.2, Fragestellung 2).
- (III) Ergeben sich bei der Schwangeren oder ihrem Partner anamnestische Hinweise auf eine genitale HSV-Infektion, soll bei beiden HSV-1/2-IgG bestimmt werden. Bei positivem Ergebnis soll eine HSV-2-IgG Bestimmung erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) HSV-1-Primärinfektionen können in der Schwangerschaft schwer verlaufen und in seltenen Fällen kann das Virus transplazentar übertragen werden [12, 22-24]. Neugeborene von seronegativen Frauen werden ohne Nestschutz geboren und sind gefährdet, bei Kontakt mit Herpes labialis in den ersten Lebenswochen an Herpes neonatorum zu erkranken [25]. Bei HSV-2-Primärinfektion in der Spätschwangerschaft besteht ebenfalls das Risiko, dass die Erreger auf das Kind übertragen werden und einen Herpes neonatorum verursachen. Die Kenntnis des HSV-Infektionsstatus ist daher für Schwangere wichtig, um entsprechende Expositionsrisiken zu vermeiden.

Zu (II) Die Wahrscheinlichkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter latent mit HSV-1 infiziert sind, nimmt seit einigen Jahren in mehreren Ländern kontinuierlich ab. Da nicht alle Infizierten regelmäßig Rezidive erleiden, kann auch bei negativer Anamnese eine HSV-Latenz bei der Schwangeren vorliegen. Durch die Bestimmung von HSV-1/2-IgG kann der Serostatus geklärt werden. Ist die Lippenherpes-Anamnese positiv, kann eine latente HSV-1-Infektion angenommen werden; eine Testung ist nicht erforderlich. Leidet der Partner unter rezidivierendem Herpes, ist die Bestimmung des HSV-IgG bei der Schwangeren sinnvoll, da keine besonderen Schutzmaßnahmen erforderlich sind, wenn bei ihr HSV-1/2-IgG nachgewiesen wird.

Zu (III) Liegen bei der Schwangeren oder ihrem Partner Hinweise auf rezidivierenden Herpes genitalis vor, sollte der Infektionsstatus serologisch geklärt werden; die alleinige Beschreibung der Symptomatik reicht nicht für eine eindeutige Diagnosestellung aus. Die serologische Bestätigung einer latenten HSV-2-Infektion ist notwendig, um das Schwangerschaftsmanagement entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 13.3.2, Fragestellung 3).

Fragestellung 2: Welche Konsequenz ergibt sich aus einem negativen HSV-1/2-IgG bei der Schwangeren?

Empfehlung:

Die Schwangere soll über die Risiken einer HSV-Primärinfektion, insbesondere der genitalen HSV-1-Infektion, aufgeklärt werden. Sie soll bezüglich der Expositionsrisiken für sich selbst und ihr Neugeborenes informiert werden, welches in den ersten vier Lebenswochen keine engen Kontakte zu Personen mit Herpes labialis haben soll.

Begründung der Empfehlung:

Die Expositionsprophylaxe ist eine effektive Maßnahme, um sich vor einer HSV-Primärinfektion zu schützen. Die Infektion wird durch Kontakt mit Speichel (HSV-1) oder Genitalsekret (HSV-1 oder HSV-2) übertragen. Bei entsprechenden sexuellen Kontakten (Oralsex) kann es zu einer genitalen HSV-1-Primärinfektion kommen.

Fragestellung 3: Welche Konsequenz ergibt sich aus einem positivem HSV-2-IgG bei einer Schwangeren ohne entsprechende Symptome?

Empfehlung:

Liegen keine Symptome vor, sollen keine diagnostischen Maßnahmen erfolgen. Die Schwangere soll informiert werden, dass sie bei Brennen, Juckreiz oder ähnlichen Symptomen im Genitalbereich umgehend den behandelnden Arzt kontaktieren soll.

Begründung der Empfehlung:

Ist HSV-2-IgG bei Symptomfreiheit nachweisbar, ist die Wahrscheinlichkeit der Übertragung der Infektion auf das Kind sehr niedrig und vernachlässigbar, solange keine Rezidive auftreten [26, 27]. Die Information der Schwangeren soll sicherstellen, dass sie eine symptomatische HSV-2-Infektion (Rezidive) erkennt, damit das Management entsprechend angepasst werden kann.

Fragestellung 4: Welche Konsequenz ergibt sich aus dem positiven Nachweis von HSV-2-IgG beim Partner der Schwangeren?

Empfehlung:

Ist der Partner HSV-2-IgG positiv, bestimmt der HSV-2-Serostatus der Schwangeren die weitere Vorgehensweise:

- (I) Ist die Schwangere HSV1/2-IgG negativ oder HSV-1-IgG positiv und HSV-2-IgG negativ, sollen für die Zeit der Schwangerschaft Maßnahmen ergriffen werden, welche die Übertragung einer HSV-2-Primärinfektion verhindern können (Expositionsprophylaxe).
- (II) Ist die Schwangere ebenfalls HSV-2-IgG positiv, sollen keine weiteren Maßnahmen erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Ist der HSV-Serostatus der Schwangeren negativ, besteht das Risiko für den Erwerb einer HSV-2-Primärinfektion während der Schwangerschaft. In der Frühschwangerschaft ist diese mit einem – wenn auch geringen - Risiko für intrauterine Übertragung, fetale HSV-2-Infektion und schwere Schädigung des Kindes verbunden. Bei HSV-2-Primärinfektion in der Spätschwangerschaft besteht ein Risiko für perinatale Übertragung mit der Folge eines Herpes neonatorum. Zur Vermeidung dieser Risiken soll eine

Expositionsprophylaxe betrieben werden. HSV-1-IgG schützt nicht vor einer HSV-2-Infektion, kann deren Verlauf jedoch mildern und verkürzen.

Fragestellung 5: Welche Labordiagnostik soll bei Schwangeren mit klinischem Verdacht auf Herpes genitalis durchgeführt werden?

Empfehlung:

Bei Schwangeren mit erstmalig auftretenden Symptomen für einen Herpes genitalis soll eine primäre oder rekurrende HSV-1- oder HSV-2-Infektion durch Virusnachweis und Virustyp-spezifische Serologie entsprechend der in Abschnitt 13.2 beschriebenen Vorgehensweise abgeklärt werden. Handelt es sich um ein Rezidiv einer bekannten HSV-Infektion ist keine erneute Labordiagnostik erforderlich.

Begründung der Empfehlung:

Die ausschließlich klinische Diagnose ist nicht ausreichend spezifisch [28]. Da die Diagnose das weitere Management der Schwangerschaft beeinflusst, ist bei der ersten Episode die labordiagnostische Sicherung unbedingt erforderlich.

Fragestellung 6: Soll bei HSV-Primärinfektion während der Frühschwangerschaft eine pränatale Diagnostik zum Ausschluss einer intrauterinen Infektion/Übertragung erfolgen?

Empfehlung:

Eine invasive pränatale Untersuchung zum Ausschluss einer fetalen Infektion soll nur bei sonographisch auffälligen Feten erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Intrauterine HSV-Infektionen sind extrem selten, die mit invasiver Pränataldiagnostik verbundenen Risiken sind damit nicht zu rechtfertigen.

Fragestellung 7: Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Labordiagnose eines primären Herpes genitalis in der Schwangerschaft?

Empfehlung:

- (I) Bei Diagnose einer genitalen HSV-1- oder HSV-2-Primärinfektion in den ersten beiden Trimestern soll ab SSW 36 eine antivirale Prophylaxe durchgeführt werden. Liegen rund um den Geburtszeitpunkt aktive Herpesläsionen vor, soll eine Entbindung per *Sectio caesarea* stattfinden.
- (II) Bei Diagnose einer genitalen HSV-1 oder HSV-2 Primärinfektion während des letzten Trimesters soll eine antivirale Prophylaxe durchgeführt werden und die Entbindung per *Sectio caesarea* geplant und durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Während der ersten Monate nach genitaler HSV-2-Primärinfektion findet man häufig Rezidive; entsprechendes ist bei genitalen HSV-1-Primärinfektionen anzunehmen (entsprechende Daten sind nicht verfügbar). Durch die antivirale Prophylaxe kann die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zum Geburtszeitpunkt um ca. 90% reduziert und die *Sectio caesarea*, vermieden werden [29, 30]. Da die antivirale Prophylaxe eine vertikale oder perinatale Übertragung nicht in allen Fällen verhindert, wird die Entbindung per *Sectio caesarea* empfohlen, wenn um den Geburtstermin Herpesläsionen vorhanden sind [27, 29, 31, 32].

Zu (II) Bei Primärinfektion im letzten Trimenon besteht ein hohes Risiko für eine peripartale Übertragung und eine schwere Erkrankung des Neugeborenen. Zu diesem Zeitpunkt liegen im Blut der Schwangeren noch keine ausreichenden Mengen neutralisierender Antikörper vor, die transplazentar übertragen werden. Die antivirale Therapie soll die Dauer und Menge der Virusausscheidung reduzieren, um das Risiko der prä- und peripartalen Infektion minimieren. Durch die *Sectio caesarea* kann das Risiko der Übertragung deutlich gesenkt werden [27, 31].

Fragestellung 8: Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose eines rezidivierenden Herpes genitalis in der Schwangerschaft?

Empfehlung:

- (I) Bei Diagnose eines rezidivierenden Herpes genitalis mit aktiven Läsionen während der Schwangerschaft soll ab SSW 36 eine antivirale Prophylaxe durchgeführt werden.
- (II) Eine Entbindung per *Sectio caesarea* soll empfohlen werden, wenn zum Zeitpunkt der Entbindung aktive Läsionen vorliegen.
- (III) Wurde keine antivirale Prophylaxe durchgeführt, sollte bei Beginn des Geburtsvorgangs oder bei vorzeitigem Blasensprung der Nachweis von HSV-DNA mittels PCR aus einem vaginalen Abstrich erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Das Risiko einer peripartalen Übertragung ist bei rezidivierendem Herpes genitalis als gering einzuschätzen (ca. 1% Transmission). Übertragungen findet man am häufigsten, wenn zum Entbindungszeitpunkt aktive Läsionen vorliegen, es zum vorzeitigem Blasensprung kommt oder fetale Skalpelektroden angewandt werden. Durch die antivirale Prophylaxe kann das Risiko eines Rezidivs deutlich gesenkt und damit die Rate der Sectio-Entbindungen reduziert werden [9, 27, 30].

Zu (III) Ist im vaginalen Abstrich zum Zeitpunkt der Entbindung keine HSV-DNA nachweisbar, ist eine peripartale Übertragung ausgeschlossen; weitere Maßnahmen beim Neugeborenen sind nicht notwendig [32]. Bei Nachweis von HSV-DNA liegt ein erhöhtes Übertragungsrisiko vor, insbesondere bei vorzeitigem Blasensprung oder invasiven Maßnahmen beim Kind [9].

13.3.3 Labordiagnostik von Herpes-simplex-Virus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sollen bei Verdacht auf eine neonatale HSV-Infektion bzw. bei Symptomen einer neonatalen Sepsis erfolgen?

Empfehlung:

Treten beim Neugeborenen Symptome wie beispielsweise eine Sepsis-ähnliche Erkrankung, Trinkschwäche oder Lethargie auf, soll mittels PCR der Nachweis von HSV-1/2-Genomen in Serum oder EDTA-Blut, Abstrichen des Nasopharynx, bei Vorhandensein von Hautbläschen auch aus Bläscheninhalt oder gegebenenfalls aus Liquor erfolgen. Es soll außerdem ohne Verzögerung eine antivirale Therapie

eingeleitet werden, die beendet werden kann, wenn in den genannten Untersuchungsmaterialien keine HSV-DNA nachweisbar war.

Begründung der Empfehlung:

Symptome einer Sepsis können auf eine neonatale HSV-Infektion hinweisen. Hierzu zählen auch Bläschen an Haut/ Schleimhäuten, die jedoch häufig spät und nicht immer auftreten. Der molekulare Nachweis der HSV-DNA ist hoch sensitiv, spezifisch und schnell durchführbar [15, 33]. Durch eine früh eingeleitete antivirale Therapie können schwere Verläufe verhindert werden. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Aciclovir, auch bei Neugeborenen, und der hohen Letalität der Erkrankung bei zu spätem Therapiebeginn kann die empirische Therapie auch bei niedriger Auftretenswahrscheinlichkeit empfohlen werden [34-36]. Die Anwendung der antiviralen Therapie beim Neugeborenen erfolgt im *Off-Label-Use*.

Fragestellung 2: Welche weiteren diagnostischen Maßnahmen sind erforderlich, wenn eine HSV-Infektion des Neugeborenen festgestellt wurde?

Empfehlung:

- (I) Bei Nachweis von HSV-DNA aus Haut-/ Schleimhautabstrichen oder Blut soll eine Untersuchung des Liquors auf HSV-DNA durchgeführt werden, um eine zerebrale Beteiligung feststellen zu können. Bei zerebraler Beteiligung soll die Liquor-Untersuchung auf HSV-DNA am Ende der geplanten parenteralen Therapie wiederholt werden. Bei weiterhin bestehendem Nachweis wird eine verlängerte parenterale Therapie empfohlen.
- (II) Bei verlängerter antiviraler Therapie sollen regelmäßig Blutbildkontrollen erfolgen, um ein Absinken der Leukozyten zu erkennen.

Begründung der Empfehlung:

- Zu (I) Bei zerebraler Beteiligung der neonatalen HSV-Infektion liegt ein hohes Risiko für Entwicklungsschäden vor. Die intensivierete antivirale Therapie kann den Verlauf verbessern [37-39].
- Zu (II) Aus Anwendungsbeobachtungen liegen Hinweise vor, dass bei der verlängerten antiviralen Therapie des Neugeborenen ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Neutropenie vorliegt [37].

Fragestellung 3: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei oder nach der Geburt erforderlich, wenn bei der Mutter erstmalig Herpesläsionen um den Geburtszeitpunkt vorlagen?

Empfehlung:

- (I) Durch eine schnelle serologische Diagnostik soll festgestellt werden, ob es sich um eine HSV-Primärinfektion (HSV-IgG negativ) oder ein Rezidiv (HSV-IgG positiv) handelt.
- (II) Wird das Kind per Sectio geboren, ohne dass zuvor ein Blasensprung stattgefunden hat, sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich. Die Eltern des Neugeborenen sollen bezüglich der möglichen Symptomatik bei einer neonatalen HSV-Infektion informiert werden. Bei Auftreten verdächtiger Symptome in den ersten drei Lebenswochen soll unverzüglich eine diagnostische Abklärung durchgeführt werden (siehe Fragestellung 1, Abschnitt 13.3.3).

(III) Wird das Kind vaginal geboren oder lag ein Blasensprung vor, und wurde bei der Mutter eine HSV-Primärinfektion diagnostiziert, soll das Kind präemptiv antiviral behandelt werden. Handelt es sich um ein Rezidiv, soll 24 bis 48 Stunden nach Geburt ein Nachweis von HSV-DNA mittels PCR aus Blut und einem Mund-Nasen-Abstrich des Neugeborenen erfolgen. Ist HSV-DNA nicht nachweisbar, sollen die Eltern über Symptome einer neonatalen HSV-Infektion aufgeklärt und angehalten werden, auf diese zu achten.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei einer HSV-Primärinfektionen nahe am Geburtstermin besteht ein hohes Risiko für die perinatale Übertragung der Infektion und dem Auftreten eines schwer verlaufenden Herpes neonatorum während das entsprechende Risiko bei rezidivierender Infektion gering ist.

Zu (II) Die Entbindung per Sectio verhindert weitestgehend die perinatale Infektion. Da es in seltenen Fällen trotzdem zu einer Infektion kommen kann, wird empfohlen, die Neugeborenen in den ersten Lebenswochen entsprechend zu beobachten [27]. Die Eltern sind darüber aufzuklären.

Zu (III) Wird das Kind einer Schwangeren mit HSV-Primärinfektion vaginal geboren, besteht ein sehr hohes Risiko für die peripartale Übertragung mit der Folge einer schweren, oft letal verlaufenden neonatalen HSV-Infektion (Herpes neonatorum). Durch frühzeitige Einleitung einer antiviralen Therapie noch vor Auftreten der Symptome kann dieses Risiko minimiert werden [36, 40].

Fragestellung 4: Welche diagnostischen und sonstigen Maßnahmen sind erforderlich, wenn der bei vaginaler Geburt und Blasensprung entnommene Vaginalabstrich der Schwangeren mit rezidivierendem Herpes genitalis positiv ist?

Empfehlung:

(I) Blut und Nasen-Rachenabstrich des Neugeborenen sollen 24 bis 48 Stunden nach Geburt mittels PCR auf das Vorhandensein von HSV-DNA untersucht werden. Gab es bei der Geburt Risiken für peripartale Übertragung (vorzeitiger Blasensprung, Verwendung fetale Skalpelektroden etc.) sollte das Neugeborene präemptiv antiviral behandelt werden.

(II) Wurde das Kind komplikationslos vaginal entbunden, sollen Blut und Nasen-Rachenabstrich des Neugeborenen 24 bis 48 Stunden nach Geburt mittels PCR auf das Vorhandensein von HSV-DNA untersucht werden. Ist HSV-DNA nicht nachweisbar, sollen die Eltern über Symptome einer neonatalen HSV-Infektion aufgeklärt und angehalten werden, auf diese zu achten. Ist HSV-DNA nachweisbar, soll das Neugeborenen antiviral therapiert werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Das Risiko einer peripartalen Übertragung ist bei vorzeitigem Blasensprung und Anwendung fetaler Skalpelektroden erhöht. Der Nachweis von HSV-DNA im Vaginalabstrich beweist zwar nicht die Ausscheidung von infektiösem HSV, aufgrund der hohen Komplikationsrisiken einer neonatalen HSV-Infektion ist eine frühzeitige Therapie dennoch indiziert [36].

Zu (II) Ohne zusätzliche Risiken wie Blasensprung oder Skalpelektroden oder anderer fetaler Verletzungen ist bei rezidivierendem Herpes genitalis das Risiko einer peripartalen Übertragung sehr niedrig, so dass auf eine präemptive antivirale Therapie verzichtet werden kann. Der Zeitpunkt, an dem nach einer Infektion zuverlässig HSV-DNA in Blut oder Abstrichen

nachweisbar ist, ist unklar. 24 bis 48 Stunden nach Geburt gilt als frühester Zeitpunkt, an dem mit einem Nachweis zu rechnen ist. Insbesondere bei Übertragung von mütterlichen Antikörpern kann sich die Virusreplikation und folglich die Nachweisbarkeit der Erreger jedoch verzögern.

Fragestellung 5: Müssen bei Müttern und Neugeborenen mit HSV-Infektionen auf Entbindungs- und Wochenbettstationen Isolierungs- und sonstige Hygienemaßnahmen ergriffen werden?

Empfehlung:

- (I) HSV-infizierte Neugeborene sollen getrennt von anderen Neugeborenen, insbesondere von Frühgeborenen untergebracht werden. Auf eine strikte Händehygiene ist zu achten.
- (II) Frauen mit floridem Herpes genitalis sollen auf eine konsequente Hände- und Toilettenhygiene hingewiesen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Kinder mit Herpes neonatorum scheiden im Speichel große Virusmengen aus, auch das Blut ist hoch infektiös. Auf der Haut, aber auch auf Latexhandschuhen kann die Infektiosität von Herpesviren einige Stunden erhalten bleiben. Es müssen daher Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Übertragungen auf andere Neugeborene ergriffen werden. Frühgeborene haben ein besonders hohes Risiko, an einer Herpes-simplex-Virus-Infektion zu sterben [4, 41, 42].

Zu (II) Der längere Verbleib von Herpesviren auf Toilettensitzen, Türklinken oder Wasserhähnen ist wenig wahrscheinlich, jedoch für einige Stunden bei feuchten Oberflächen nicht auszuschließen. Eine Übertragung auf andere Patientinnen soll verhindert werden [3].

Fragestellung 6: Darf medizinisches Personal mit floridem Herpes labialis auf Neugeborenen- oder Entbindungsstationen arbeiten?

Empfehlung:

Personen mit floridem Herpes labialis sollen bei Umgang mit Neugeborenen oder Schwangeren einen Mundschutz tragen und auf eine strikte Händehygiene achten.

Begründung der Empfehlung:

Bei floridem Herpes labialis sind die Bläschen und der Speichel infektiös. Durch das Tragen von Mundschutz soll der Kontakt zu den Bläschen und Speichel vermieden und die Übertragung auf vulnerable Personen verhindert werden.

Fragestellung 7: Müssen besondere Maßnahmen ergriffen werden, wenn bei der Mutter oder Kontaktpersonen eines Neugeborenen ein Herpes labialis auftritt?

Empfehlung:

- (I) Bei Müttern mit rezidivierendem Herpes labialis von Reifgeborenen sollen keine besonderen Maßnahmen ergriffen werden Sie sollten das Neugeborene nicht auf Mund und Nase küssen. Weitere Kontaktpersonen (Vater, Großeltern, Geschwister etc.) mit Herpes labialis sollen zusätzlich einen Mundschutz tragen und ihre Hände gründlich reinigen, bevor sie Kontakt zu den Neugeborenen haben. Sichtbare Hautläsionen sollen bedeckt werden.

(II) Mütter und Väter von Frühgeborenen vor 32 SSW und insbesondere von Frühgeborenen vor 28 SSW sollen einen Mundschutz tragen und ihre Hände gründlich reinigen bevor sie Kontakt zu Frühgeborenen haben. Zur schnelleren Reduktion der Virusausscheidung kann erwogen werden, die an Lippenherpes erkrankte Mütter antiviral zu therapieren. Weitere Personen (Großeltern, Geschwister, Tanten etc.) mit Herpes labialis sollten keinen Kontakt zu diesen Frühgeborenen haben.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei Müttern, die an rezidivierendem Herpes labialis leiden, findet man große Mengen von HSV-IgG, die als Nestschutz im Blut des Neugeborenen vorliegen und diese vor schweren Herpes-simplex-Virus-Infektionen schützen. Personen mit aktiven Herpesläsionen könnten jedoch durch Küsse auf Mund oder Nase so große Virusmengen auf die Schleimhäute des Neugeborenen verbringen, dass der Schutz möglicherweise nicht ausreicht.

Zu (II) Die Übertragung maternalen Antikörper beginnt ab der 28.SSW, findet jedoch effizient erst ab der 32. SSW statt [43]. Bei vor der 28. SSW geborenen Frühgeborenen liegt kein Nestschutz vor, sie haben bei Viruskontakt ein hohes Risiko für die Entwicklung eines schweren Herpes neonatorum. Auch wenn zwischen SSW 28–32 zunehmend mehr Antikörper übertragen werden, kann die Menge für einen Schutz nicht ausreichend sein.

Fragestellung 8: Darf eine Mutter mit HSV-Infektion ihr Neugeborenes stillen?

Empfehlung:

Eine Einschränkung des Stillen soll nicht erfolgen. Die Mütter sollen informiert werden, dass sie Herpesviren über die Finger/ Hände von der Lippe verschleppen und in Mikroläsionen an den Brustwarzen einbringen können, wodurch Herpesbläschen dort entstehen können.

Begründung der Empfehlung:

Eine Übertragung durch Muttermilch findet nicht statt [44]. Herpesläsionen im Bereich der Brustwarzen enthalten große Mengen infektiöser Herpesviren, die bei Kontakt mit der Mundschleimhaut des Säuglings übertragen werden können.

Fragestellung 9: Welche Maßnahmen sind erforderlich, wenn an der Brustwarze Herpes-ähnliche Läsionen entstehen?

Empfehlung:

(I) Es sollte ein Abstrich von einem Bläschen gewonnen und der Nachweis von HSV-Genomen mittels PCR durchgeführt werden.

(II) Das Kind sollte über die nicht von Läsionen betroffene Brust gestillt werden. Bei Nachweis von HSV sollten die Bläschen abgedeckt und die Milch von der betroffenen Seite abgepumpt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Herpes-simplex-Virus-Infektion soll diagnostisch gesichert werden.

Zu (II) Der Kontakt des Säuglings mit Herpesviren soll wegen des Infektionsrisikos, das mit einer hohen Viruslast einhergeht, vermieden werden.

13.4 Literatur

1. Turner, R., Z. Shehab, K. Osborne, and J.O. Hendley, *Shedding and survival of herpes simplex virus from 'fever blisters'*. Pediatrics, 1982. **70**(4): p. 547-549.
2. Bardell, D., *Studies on the survival and inactivation of herpes simplex virus type 1 on coins*. Microbios, 1994. **77**(312): p. 161-166.
3. Bardell, D., *Survival of herpes simplex virus type 1 on some frequently touched objects in the home and public buildings*. Microbios, 1990. **63**(256-257): p. 145-150.
4. Bardell, D., *Hand-to-hand transmission of herpes simplex virus type 1*. Microbios, 1989. **59**(239): p. 93-100.
5. Korr, G., M. Thamm, I. Czogiel, C. Poethko-Mueller, V. Bremer, and K. Jansen, *Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control*. BMC Infect Dis, 2017. **17**(1): p. 471.
6. Sauerbrei, A., S. Schmitt, T. Scheper, A. Brandstadt, S. Saschenbrecker, M. Motz, E. Soutschek, et al., *Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006*. Euro Surveill, 2011. **16**(44).
7. Woestenberg, P.J., J.H. Tjhie, H.E. de Melker, F.R. van der Klis, J.E. van Bergen, M.A. van der Sande, and B.H. van Benthem, *Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period*. BMC Infect Dis, 2016. **16**: p. 364.
8. Kimberlin, D.W., C.Y. Lin, R.F. Jacobs, D.A. Powell, L.M. Frenkel, W.C. Gruber, M. Rathore, et al., *Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 223-229.
9. Bhatta, A.K., U. Keyal, Y. Liu, and E. Gellen, *Vertical transmission of herpes simplex virus: an update*. J Dtsch Dermatol Ges, 2018. **16**(6): p. 685-692.
10. Scott, D.A., W.A. Coulter, and P.J. Lamey, *Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review*. J Oral Pathol Med, 1997. **26**(10): p. 441-447.
11. Pichler, M., A. Staffler, N. Bonometti, H. Messner, J. Deluca, T. Thuile, R. Kluge, et al., *Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(6): p. 1216-1220.
12. Marquez, L., M.L. Levy, F.M. Munoz, and D.L. Palazzi, *A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(2): p. 153-157.
13. van Rooijen, M.S., W. Roest, G. Hansen, D. Kwa, and H.J. de Vries, *False-negative type-specific glycoprotein G antibody responses in STI clinic patients with recurrent HSV-1 or HSV-2 DNA positive genital herpes, The Netherlands*. Sex Transm Infect, 2016. **92**(4): p. 257-260.
14. Morrow, R.A. and D. Friedrich, *Inaccuracy of certain commercial enzyme immunoassays in diagnosing genital infections with herpes simplex virus types 1 or 2*. Am J Clin Pathol, 2003. **120**(6): p. 839-844.

15. Samies, N., R. Jariwala, S. Boppana, and S. Pinninti, *Utility of Surface and Blood Polymerase Chain Reaction Assays in Identifying Infants With Neonatal Herpes Simplex Virus Infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2019. **38**(11): p. 1138-1140.
16. van Doornum, G.J., J. Guldemeester, A.D. Osterhaus, and H.G. Niesters, *Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture*. *J Clin Microbiol*, 2003. **41**(2): p. 576-580.
17. Patel, R., S.E. Barton, D. Brown, F.M. Cowan, G.R. Kinghorn, P.E. Munday, A. Scoular, et al., *European guideline for the management of genital herpes*. *Int J STD AIDS*, 2001. **12 Suppl 3**: p. 34-39.
18. Slomka, M.J., L. Emery, P.E. Munday, M. Mouldsdale, and D.W. Brown, *A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes*. *J Med Virol*, 1998. **55**(2): p. 177-183.
19. Liljeqvist, J.A., E. Trybala, B. Svennerholm, S. Jeansson, E. Sjogren-Jansson, and T. Bergstrom, *Localization of type-specific epitopes of herpes simplex virus type 2 glycoprotein G recognized by human and mouse antibodies*. *J Gen Virol*, 1998. **79 (Pt 5)**: p. 1215-1224.
20. Jung, S. and E.S. Theel, *Overutilization of IgM Serologic Assays for Herpes Simplex Virus*. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2019. **5**(1): p. 241-243.
21. Hashido, M. and T. Kawana, *Herpes simplex virus-specific IgM, IgA and IgG subclass antibody responses in primary and nonprimary genital herpes patients*. *Microbiol Immunol*, 1997. **41**(5): p. 415-420.
22. Hillard, P., J. Seeds, and R. Cefalo, *Disseminated herpes simplex in pregnancy: two cases and a review*. *Obstet Gynecol Surv*, 1982. **37**(7): p. 449-453.
23. Hussain, N.Y., A. Uriel, C. Mammen, and A. Bonington, *Disseminated herpes simplex infection during pregnancy, rare but important to recognise*. *Qatar Med J*, 2014. **2014**(1): p. 61-64.
24. Healy, S.A., K.M. Mohan, A.J. Melvin, and A. Wald, *Primary Maternal Herpes Simplex Virus-1 Gingivostomatitis During Pregnancy and Neonatal Herpes: Case Series and Literature Review*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2012. **1**(4): p. 299-305.
25. Light, I.J., *Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant: a review of the literature*. *Pediatrics*, 1979. **63**(3): p. 480-482.
26. Brown, Z.A., A. Wald, R.A. Morrow, S. Selke, J. Zeh, and L. Corey, *Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant*. *Jama*, 2003. **289**(2): p. 203-209.
27. ACOG Committee on Practice Bulletins, *ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(6): p. 1489-1498.
28. Workowski, K.A. and S.M. Berman, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006*. *MMWR Recomm Rep*, 2006. **55**(Rr-11): p. 1-94.

29. Watts, D.H., Z.A. Brown, D. Money, S. Selke, M.L. Huang, S.L. Sacks, and L. Corey, *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(3): p. 836-843.
30. Hollier, L.M. and G.D. Wendel, *Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. Cd004946.
31. Handel, S., E.J. Klingler, K. Washburn, S. Blank, and J.A. Schillinger, *Population-based surveillance for neonatal herpes in New York City, April 2006-September 2010*. Sex Transm Dis, 2011. **38**(8): p. 705-711.
32. Gardella, C., M.L. Huang, A. Wald, A. Magaret, S. Selke, R. Morrow, and L. Corey, *Rapid polymerase chain reaction assay to detect herpes simplex virus in the genital tract of women in labor*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(6): p. 1209-1216.
33. Amel Jamehdar, S., G. Mammouri, M.R. Sharifi Hoseini, H. Nomani, M. Afzalaghaye, H. Boskabadi, and M.H. Aelami, *Herpes simplex virus infection in neonates and young infants with sepsis*. Iran Red Crescent Med J, 2014. **16**(2): p. e14310.
34. Ericson, J.E., M. Gostelow, J. Autmizguine, C.P. Hornik, R.H. Clark, D.K. Benjamin, Jr., and P.B. Smith, *Safety of High-dose Acyclovir in Infants With Suspected and Confirmed Neonatal Herpes Simplex Virus Infections*. Pediatr Infect Dis J, 2017. **36**(4): p. 369-373.
35. Long, S.S., T.E. Pool, J. Vodzak, I. Daskalaki, and J.M. Gould, *Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(7): p. 556-561.
36. Long, S.S., *Delayed acyclovir therapy in neonates with herpes simplex virus infection is associated with an increased odds of death compared with early therapy*. Evid Based Med, 2013. **18**(2): p. e20.
37. Kimberlin, D.W., R.J. Whitley, W. Wan, D.A. Powell, G. Storch, A. Ahmed, A. Palmer, et al., *Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1284-1292.
38. Kimberlin, D.W. and J. Baley, *Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions*. Pediatrics, 2013. **131**(2): p. e635-e646.
39. Pinninti, S.G. and D.W. Kimberlin, *Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure*. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2014. **99**(3): p. F240-F244.
40. Kimberlin, D.W. and J. Baley, *Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions*. Pediatrics, 2013. **131**(2): p. e635-646.
41. Linnemann, C.C., Jr., T.G. Buchman, I.J. Light, and J.L. Ballard, *Transmission of herpes-simplex virus type 1 in a nursery for the newborn. Identification of viral isolates by D.N.A. "fingerprinting"*. Lancet, 1978. **1**(8071): p. 964-966.
42. O'Riordan, D.P., W.C. Golden, and S.W. Aucott, *Herpes simplex virus infections in preterm infants*. Pediatrics, 2006. **118**(6): p. e1612-1620.

43. van den Berg, J.P., E.A. Westerbeek, F.R. van der Klis, G.A. Berbers, and R.M. van Elburg, *Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature*. Early Hum Dev, 2011. **87**(2): p. 67-72.
44. Pietrasanta, C., B. Ghirardi, M.F. Manca, S. Uccella, C. Gualdi, E. Tota, L. Pugni, et al., *Herpesviruses and breast milk*. Pediatr Med Chir, 2014. **36**(3): p. 5.

14. Lymphozytäre Choriomeningitis (verantwortliche Autorin: Susanne Modrow)

14.1 Grundlegende Informationen zu Virus der lymphozytären Choriomeningitis

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Virus der lymphozytären Choriomeningitis/ LCMV
	Familie/ Gattung	Arenaviridae/ Arenavirus
Umweltstabilität		gering, je nach kontaminiertem Material Stunden bis Tage stabil
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzide und viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt		[1-8]
	natürlich	Hausmäuse, verschiedene Arten wildlebender Mäuse (Durchseuchung: 3–20% mit großen regionalen Unterschieden)
	akzidentel	Nagetiere, vor allem Goldhamster, Hamster, Meerschweinchen, Wüstenrennmäuse, Chinchilla Menschen, Primaten
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung (Deutschland)		geschätzt: 2–5% basierend aus Studien aus Frankreich, Kroatien, Italien, USA und Kanada [9-18]
Inkubationszeit		7–14 Tage
Übertragung/ Ausscheidung		Zoonose: direkte Kontakte/ Bisse sowie Kontakte mit Urin, Kot, Speichel infizierter Nagetiere, Einatmen von kontaminierten Staub keine Mensch-zu-Mensch-Übertragung [3, 4, 9, 19]
Erkrankung		Lymphozytäre Choriomeningitis [3, 4, 20-23]
	Symptome	Fieber, grippe-ähnliche Symptome, Kopf-/ Gliederschmerzen, Meningitis (sehr selten)
	asymptomatische Verläufe	häufig
Infektiosität/ Kontagiosität	natürliche Wirte	lebenslange LCMV-Ausscheidung nach kongenitaler Infektion [5]
	akzidentelle Wirte	LCMV-Ausscheidung über 2–3 Wochen nach akuter Infektion
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar

Embryo/ Fetopathie		Ja [24-34]
	kritische Zeiträume	akute Infektion der Schwangeren in SSW 1–28
	fetale Symptome	Abort (SSW 1–15) Infektion des zentralen Nervensystems, fetale Hautödeme, Hydrocephalus, Mikroencephalie, Hydrops fetalis, Totgeburt
	Häufigkeit	keine Daten
	neonatale Symptome/ Spätfolgen	Chorioretinitis, Blindheit, geistige und körperliche Entwicklungsstörungen [35-37]
Therapie der fetalen Erkrankung		nicht verfügbar
Antivirale Therapie		nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	nicht verfügbar
	Passive Immunisierung	nicht verfügbar

14.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der LCMV-Infektion

14.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport von Proben

Methoden zum direkten Nachweis von LCMV bzw. LCMV-RNA siehe Tabelle 14.1.
Methoden zum Nachweis von LCMV-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 14.2.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Nachweis von LCMV-RNA	quantitative und qualitative RT-PCR <i>Routinediagnostik</i>	Serum, EDTA-Blut, Liquor. Fetale Infektion: Fruchtwasser
LCMV Anzucht	Anzucht des LCMV in Zellkultur (L929-, Vero-, D6-Detroit-Zellen) <i>Spezialdiagnostik</i>	Serum, EDTA/ Heparin-Blut, Vollblut, Liquor. Fetale Infektion: Fruchtwasser

Tabelle 14.1: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweises von LCMV bzw. LCMV-Genomen.

LCMV gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. LCMV-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Transport bei Raumtemperatur oder bei 4 °C (bei Virusanzucht).

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (ELISA)	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von LCMV-spezifischen Antikörpern (IgG, IgM) in Serum, Liquor und Plasma Antigen: Lysat von LCMV-infizierten L929-Zellen, automatisiert, Angabe in Einheiten (U/ml).
Indirekte Immunofluoreszenzteste	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von LCMV-spezifischen Antikörpern (IgG, IgM) in Serum, Liquor und Plasma Antigen: LCMV-infizierte L929-Zellen, Angabe: Titer
Neutralisationstest	Anzucht von LCMV in Zellkultur mit anschließender Neutralisierung durch Antikörper in Serum, Liquor, Plasma <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 14.2: Übersicht zu den Nachweismethoden LCMV-spezifischer Antikörper.

14.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der LCMV-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnostik der akuten und/ oder kürzlich erfolgten LCMV-Infektion?
<p>Empfehlung: Für die Labordiagnose der akuten LCMV-Infektion sollen molekularbiologische oder serologische Methoden oder deren Kombination eingesetzt werden [23, 38-45]. Hierzu zählen:</p> <p>(I) Der Nachweis von viralen RNA-Genomsegmenten in einer Blut-(EDTA)-, Serum- oder Liquorprobe durch die RT-PCR (Amplifikation der für das Nukleäre Protein NP kodierenden Region im S-Genomsegment).</p> <p>(II) Der Nachweis einer LCMV-IgG-Serokonversion. Hierzu sollen zwei Blut-/ Serumproben im zeitlichen Abstand von etwa zwei bis drei Wochen gewonnen und idealerweise bei Verwendung desselben Testsystems auf ihren Gehalt an LCMV-IgG getestet werden.</p> <p>(III) Der Nachweis von LCMV-IgM in Kombination mit LCMV-RNA.</p> <p>Begründung der Empfehlung: Zu (I) In der frühen Inkubationsphase (etwa ein bis zwei Wochen nach Viruskontakt) ist LCMV im peripheren Blut bzw. Blutzellen vorhanden und nachweisbar. Zeitgleich mit der einsetzenden Antikörperbildung nimmt dieser Wert während der folgenden zwei bis drei Monate kontinuierlich ab und fällt unter die Nachweisgrenze. Zu (II) LCMV-IgG ist ab etwa zwei bis drei Wochen nach Viruskontakt nachweisbar, steigt in seiner Konzentration an und bleibt lebenslang erhalten; die Serokonversion ist ein eindeutiger Nachweis einer akuten Infektion. Zu (III) LCMV-IgM ist ein Hinweis auf eine akute oder kürzlich erfolgte Infektion. Negative Werte für LCMV-IgM können eine akute Infektion nicht mit Sicherheit</p>

ausschließen, weil LCMV-IgM frühestens zehn bis vierzehn Tage nach Viruskontakt transient nachweisbar ist.

LCMV-RNA (RT-PCR)	LCMV-IgG/IgM (ELISA/ Immunfluoreszenz)		Infektionsstatus
	IgM	IgG	
positiv	negativ	negativ	akute Infektion
positiv	positiv	negativ	akute Infektion
positiv	negativ	positiv	akute/ kürzliche Infektion
positiv	positiv	positiv	akute/ kürzliche Infektion
negativ	positiv	positiv	kürzliche Infektion oder unspezifisches LCMV-IgM
negativ	negativ	positiv	abgelaufene Infektion

Tabelle 14.3: Darstellung der LCMV-spezifischen diagnostischen Marker, ihrer möglichen Kombinationen und des daraus ableitbaren Infektionsstatus.

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnostik der zurückliegenden LCMV-Infektion / die Bestimmung der Immunität ?

Empfehlung:
 Die Diagnose einer zurückliegenden LCMV-Infektion bzw. die Bestimmung der Immunität soll durch Nachweis von LCMV-IgG erfolgen. Zusammen mit einem negativen PCR- sowie LCMV-IgM-Befund zeigt LCMV-IgG eine länger zurückliegende, abgelaufene LCMV-Infektion mit erfolgter Viruseliminierung an. Personen mit diesem Befund gelten als immun und sind vor einer erneuten LCMV-Infektion geschützt; ein Grenzwert bezüglich der Titerhöhe existiert nicht.

Begründung der Empfehlung:
 LCMV-IgG ist etwa zwei bis drei Wochen nach Viruskontakt nachweisbar, steigt in seiner Konzentration an und bleibt lebenslang nachweisbar. Es existieren verschiedene LCMV-Varianten und Serotypen, bisher gibt es keine Hinweise, ob die Immunantwort vor Reinfektionen mit unterschiedlichen LCMV-Serotypen schützt. Daten zum Verlauf von Reinfektionen liegen nicht vor.

14.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Die RT-PCR-Testsysteme müssen in der Lage sein, alle drei bekannten LCMV-Varianten zu erkennen. Es wird die Amplifikation eines konservierten Nukleinsäureabschnitts, NP-Gen, S-Segment) empfohlen. Die Testsysteme müssen Inhibitorenkontrollen enthalten und eine Sensitivität von mindestens 100 Genomäquivalente/mL aufweisen. Ein negativer Wert schließt eine niedrige LCMV-RNA-Last nicht aus.
- (II) LCMV-IgM ist bei akuten Infektionen nur transient vorhanden und deshalb nicht immer nachweisbar, daher schließt ein negativer Befund eine akute Infektionen nicht mit Sicherheit aus. Zur sicheren Diagnosestellung muss bei nachgewiesenem Expositionsrisiko die Probe auf das Vorhandensein von LCMV-RNA untersucht werden [46].
- (III) Der positive Nachweis von IgM-Antikörpern ist kein sicherer Marker für eine akute Infektion, da die Werte bei Infektionen mit anderen Erregern aufgrund von

Kreuzreaktivitäten falsch positiv ausfallen können. Auch kann LCMV-IgM gelegentlich über längere Zeit persistieren.

14.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der LCMV-Virus-Infektion

14.3.1 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen vor der Schwangerschaft

<p>Fragestellung 1: In welchen Fällen sollte der LCMV-Immunistatus überprüft werden?</p>
<p>Empfehlung: Eine Testung soll nicht durchgeführt werden.</p>
<p>Begründung der Empfehlung: Das Testresultat hat keinen Einfluß auf das Management vor der Schwangerschaft.</p>

14.3.2 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen während der Schwangerschaft

<p>Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt sollte der Immunistatus überprüft werden?</p>
<p>Empfehlung: (I) Eine Testung soll nicht durchgeführt werden.. (II) Bei Schwangeren mit beruflichen Kontakten zu Nagetieren (Zoogeschäfte, Tierärztinnen, Tierpflegerinnen etc.) und Schwangeren, die im Privathaushalt häufig Kontakte mit Mäusen aus nicht getesteten Zuchten (Wildfänge, Hausmäuse), mit neu erworbenen Nagetieren (Goldhamster, Meerschweinchen, Wüstenrennmäuse, Chinchillas oder Ratten) bzw. mit deren Exkrementen haben, sollte so früh wie möglich der LCMV-Immunistatus mit Bestimmung von LCMV-IgG erhoben werden. (III) Bei Schwangeren, die in der Landwirtschaft tätig sind, kann bei besonders hoher Exposition der LCMV-Immunistatus mit Bestimmung des LCMV-IgG veranlaßt werden.</p>
<p>Begründung der Empfehlung: Zu (I) Das Testresultat hat im Allgemeinen keinen Einfluß auf das Management der Schwangerschaft. Zu (II) Wild-/ Hausmäuse sind die natürliche Wirte für LCMV. Sie infizieren sich über die chronisch infizierten, trächtigen Mäuse <i>in utero</i> und etablieren eine persistierende Infektion mit lebenslanger LCMV-Ausscheidung. Die Durchseuchung der Wildmäuse ist regional sehr unterschiedlich (3–20%) [2, 5, 6, 14, 47]. Potentiell infektiös sind Exkremente von Mäusen, insbesondere von Wildmäusen [12, 48, 49]. Wildgefangene LCMV-positive Tiere übertragen die Infektion über Aerosole sehr rasch auf andere Tiere der Käfigpopulation [2]. LCMV kann zoonotisch auf Menschen durch neu gekaufte Goldhamster oder Meerschweinchen übertragen werden, die wie auch andere Nagetiere (Wüstenrennmäuse, Chinchillas oder Ratten) keine natürlichen Wirte sind, sich jedoch horizontal durch Kontakte mit LCMV-ausscheidenden Mäusen infizieren können [1, 4, 7, 8, 11, 13, 47]. Entsprechende Kontakte finden nur unter Haltungsbedingungen statt, bei denen die Haustiere mit LCMV-infizierten Mäusen zusammenleben, beispielsweise in Zoohandlungen. Die akzidentell infizierten Nagetiere entwickeln nach ein bis zwei Wochen eine symptomfreie</p>

Infektion, während der sie LCMV für zwei bis drei Wochen in Urin und Kot ausscheiden; sie etablieren keine persistierende Infektion. Mäuse aus etablierten Zuchten oder in Laboratorien gehaltene Mäuse werden regelmäßig untersucht und sind in der Regel LCMV-frei.

Zu (III) In Endemiegebieten sind knapp 5% der Bevölkerung seropositiv, in Epidemieregionen kann die Durchseuchung auf bis zu 36% steigen [11, 12, 14, 15, 18]. Signifikante Unterschiede zwischen Land- und Stadtbevölkerung existieren nicht. Es besteht kein allgemein erhöhtes Risiko für in der Land- und/ oder Forstwirtschaft berufstätige und/ oder auf dem Land lebende Personen, sich mit LCMV zu infizieren [10, 12-14, 17, 18, 48-50].

Fragestellung 2: Welche Konsequenz ergibt sich aus einem negativen/positiven LCMV-IgG Befund?

Empfehlung:

- (I) LCMV-IgG-negative empfängliche Schwangere sollten hinsichtlich ihres Infektionsrisikos und Hygienemaßnahmen informiert und beraten werden. Hierzu zählen, insbesondere während der ersten beiden Schwangerschaftstrimenon, die Vermeidung von direktem Kontakt mit Exkrementen von Nagetieren, die neu gekauft wurden oder aus nicht kontrollierter Zucht stammen, das Tragen von Mundschutz, Einmalhandschuhen bei Kontakt mit Gegenständen/ Ställen, die mit Exkrementen verschmutzt sind und Hände-/ Oberflächendekontamination mit begrenzt viruziden Desinfektionsmitteln. Die Tiere sollten in einem abgetrennten Raum gehalten und von anderen Personen versorgt werden [3-5, 9]. Von Nagetieren, die bereits längere Zeit im Privathaushalt gehalten wurden und keinen Kontakt zu Wildmäusen oder neu erworbenen Nagetieren haben, geht kein nennenswertes Risiko der LCMV-Übertragung aus.
- (II) Für LCMV-IgG positive Schwangere werden keine weiteren Maßnahmen empfohlen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Akute LCMV-Infektionen während des ersten Schwangerschaftstrimesters sind mit einer erhöhten Abortrate verbunden, detaillierte Zahlen zur Häufigkeit existieren nicht. Vor allem während des zweiten Schwangerschaftstrimesters kann LCMV das zentrale Nervensystems infizieren und Gehirnerkrankungen (Hydrocephalus, Mikroencephalie) oder Hydrops fetalis verursachen. Kinder, die nach kongenitaler LCMV-Infektion geboren werden, zeigen häufig Embryopathiesymptome mit Chorioretinitis, Blindheit, geistiger und körperlicher Retardierung [20, 21, 24-34, 36, 37, 46].

Zu (II) LCMV-IgG-positive Personen sind immun und vor einer LCMV-Infektion geschützt.

Fragestellung 3: Was ist bei Verdacht auf eine akute LCMV-Infektion zu tun?

Empfehlung:

Zeigen sich bei einer Schwangeren, die Kontakt zu potentiell infizierten Mäusen und/ oder anderen Nagetieren hat, Symptome (Fieber, Kopf-/ Gliederschmerzen, aseptische Meningitis), die auf eine akute LCMV-Infektion deuten, soll diese mittels RT-PCR zum Nachweis von LCMV-RNA diagnostisch abgeklärt werden (siehe Abschnitt 14.2).

Begründung der Empfehlung:

Bei entsprechender Symptomatik besteht ein Verdacht auf eine akute LCMV-Infektion, die während des ersten Schwangerschaftstrimesters mit einer erhöhten Abortrate verbunden ist. Vor allem während des zweiten Schwangerschaftstrimesters kann LCMV das zentrale Nervensystems der Feten infizieren und Gehirnerkrankungen (Hydrocephalus, Mikroencephalie) oder Hydrops fetalis verursachen. Kinder, die nach kongenitaler LCMV-Infektion geboren werden, zeigen häufig Embryopathiesymptome mit Chorioretinitis, Blindheit, geistiger und körperlicher Retardierung [20, 21, 24-34, 36, 37, 46].

Fragestellung 4: Was ist im Fall der Exposition/des Kontakts einer Schwangeren mit einer LCMV-infizierten Person zu tun? Müssen in der gynäkologischen Klinik/ Praxis besondere organisatorische Maßnahmen für Schwangere mit akuter LCMV-Infektion ergriffen werden?**Empfehlung:**

Es sollen keine Maßnahmen ergriffen werden.

Begründung der Empfehlung:

Die LCMV-Infektion wird nicht von Mensch zu Mensch übertragen.

Fragestellung 5: Was ist bei Verdacht auf eine intrauterine LCMV-Infektion zu tun?**Empfehlung:**

Bei Schwangeren mit entsprechenden Kontakten zu Wildmäusen, bei denen verdächtige Ultraschallbefunde (fetale Hautödeme, Hydrocephalus, Mikroencephalie) auffallen, sollte die LCMV-Infektion labordiagnostisch abgeklärt werden. (siehe Abschnitt 14.2).

Begründung der Empfehlung:

Die Abklärung ist aus differentialdiagnostischen Gründen notwendig. Zugleich sollten sonographische Untersuchungen bezüglich des Vorliegens von fetalen Erkrankungszeichen vorgenommen werden (siehe Begründung zu Fragestellung 3, Abschnitt 14.3.2).

Fragestellung 6: Was ist bei positivem Nachweis von LCMV-IgM bei der Schwangeren zu tun?**Empfehlung:**

Es besteht Verdacht auf eine akute LCMV-Infektion. Diese soll labordiagnostisch durch eine RT-PCR zum Nachweis von LCMV-Genomen abgeklärt werden (siehe Abschnitt 14.2).

Begründung der Empfehlung:

Bei Schwangeren kann unspezifisch LCMV-IgM bei gleichzeitig negativen und/ oder positiven LCMV-IgG nachweisbar sein.

Fragestellung 7: Welche weiteren diagnostischen Maßnahmen sind bei einer akuten LCMV-Infektion während der Schwangerschaft durchzuführen?

Empfehlung:

Bei nachgewiesener akuter LCMV-Infektion der Schwangeren sollte eine invasive Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Bezüglich der Wahl des Untersuchungsmaterials (Fruchtwasser oder fetales Blut) zur Abklärung der fetalen LCMV-Infektion kann keine gesicherte Empfehlung gegeben werden.

Begründung der Empfehlung:

Es liegen nur begrenzte Daten vor.

Fragestellung 8: Kann man die LCMV-Übertragung von der infizierten Mutter auf das Kind verhindern?

Feststellung:

Es gibt keine Möglichkeit, die Übertragung von der infizierten Mutter auf das Kind zu verhindern.

Begründung:

Ein spezifisches Immunglobulin zur Verhinderung der transplazentaren Übertragung existiert nicht. Der Gehalt von LCMV-IgG in Standard-Immunglobulinpräparaten ist nicht bekannt.

Fragestellung 9: Lassen sich aus der Höhe der LCMV-RNA-Last Rückschlüsse auf das Infektions- oder Erkrankungsrisiko des Kindes ziehen?

Feststellung:

Aus der LCMV-RNA-Last lassen sich keine Rückschlüsse auf das Infektions- oder Erkrankungsrisiko des Kindes ziehen.

Begründung:

Es existieren keine Daten.

14.3.3 Labordiagnostik von LCMV-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Neugeborenen mit Verdacht auf eine kongenitale LCMV-Infektion (Chorioretinitis, Mikrocephalie etc.) notwendig?

Empfehlung:

Eine kongenitale LCMV-Infektion soll diagnostisch (Nachweis von LCMV-Genomen mittels RT-PCR und LCMV-IgM/IgG) gesichert werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Untersuchung ist aus differentialdiagnostischen Gründen notwendig.

Fragestellung 2: Welche Maßnahmen sollten ergriffen werden, falls die Schwangere bzw. die Mutter kurz vor oder nach der Entbindung eine akute LCMV-Infektion durchmacht?

Empfehlung:

Die LCMV-Infektion soll diagnostisch (Nachweis von LCMV-Genomen mittels RT-PCR und LCMV-IgM/IgG) gesichert werden..

Begründung der Empfehlung:

Die Untersuchung wird aus differentialdiagnostischen Gründen empfohlen.

14.4 Literatur

1. Ackermann, R., *Gefährdung des Menschen durch LCM-Virus-verseuchte Goldhamster*. Dtsch Med Wochenschr, 1977. **102**(39): p. 1367-1370.
2. Becker, S.D., M. Bennett, J.P. Stewart, and J.L. Hurst, *Serological survey of virus infection among wild house mice (*Mus domesticus*) in the UK*. Lab Anim, 2007. **41**(2): p. 229-238.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with rodents*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(30): p. 747-749.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Update: interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with pet rodents*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(32): p. 799-801.
5. Childs, J.E., G.E. Glass, G.W. Korch, T.G. Ksiazek, and J.W. Leduc, *Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (*Mus musculus*) distribution in urban Baltimore*. Am J Trop Med Hyg, 1992. **47**(1): p. 27-34.
6. Ledesma, J., C.G. Fedele, F. Carro, L. Lledó, M.P. Sánchez-Seco, A. Tenorio, R.C. Soriguer, et al., *Independent lineage of lymphocytic choriomeningitis virus in wood mice (*Apodemus sylvaticus*), Spain*. Emerg Infect Dis, 2009. **15**(10): p. 1677-1680.
7. Parker, J.C., H.J. Igel, R.K. Reynolds, A.M. Lewis, Jr., and W.P. Rowe, *Lymphocytic choriomeningitis virus infection in fetal, newborn, and young adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)*. Infect Immun, 1976. **13**(3): p. 967-981.
8. Skinner, H.H., E.H. Knight, and L.S. Buckley, *The hamster as a secondary reservoir host of lymphocytic choriomeningitis virus*. J Hyg (Lond), 1976. **76**(2): p. 299-306.
9. Childs, J.E., G.E. Glass, T.G. Ksiazek, C.A. Rossi, J.G. Oro, and J.W. Leduc, *Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population*. Am J Trop Med Hyg, 1991. **44**(2): p. 117-121.
10. de Lamballerie, X., C.F. Fulhorst, and R.N. Charrel, *Prevalence of antibodies to lymphocytic choriomeningitis virus in blood donors in southeastern France*. Transfusion, 2007. **47**(1): p. 172-173.

11. Dobec, M., B. Dzelalija, V. Punda-Polic, and I. Zoric, *High prevalence of antibodies to lymphocytic choriomeningitis virus in a murine typhus endemic region in Croatia*. J Med Virol, 2006. **78**(12): p. 1643-1647.
12. Foster, E.S., K.A. Signs, D.R. Marks, H. Kapoor, M. Casey, M.G. Stobierski, and E.D. Walker, *Lymphocytic choriomeningitis in Michigan*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(5): p. 851-853.
13. Juncker-Voss, M., H. Prosl, H. Lussy, U. Enzenberg, H. Auer, H. Lassnig, M. Müller, et al., [*Screening for antibodies against zoonotic agents among employees of the Zoological Garden of Vienna, Schonbrunn, Austria*]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr, 2004. **117**(9-10): p. 404-409.
14. Knust, B., A. Macneil, S.J. Wong, P.B. Backenson, A. Gibbons, P.E. Rollin, and S.T. Nichol, *Exposure to lymphocytic choriomeningitis virus, New York, USA*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**(7): p. 1324-1325.
15. Marrie, T.J. and M.F. Saron, *Seroprevalence of lymphocytic choriomeningitis virus in Nova Scotia*. Am J Trop Med Hyg, 1998. **58**(1): p. 47-49.
16. Park, J.Y., C.J. Peters, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, C.R. Katholi, K.B. Waites, B. Gray, et al., *Age distribution of lymphocytic choriomeningitis virus serum antibody in Birmingham, Alabama: evidence of a decreased risk of infection*. Am J Trop Med Hyg, 1997. **57**(1): p. 37-41.
17. Riera, L., E. Castillo, M. Del Carmen Saavedra, J. Priotto, J. Sottosanti, J. Polop, and A.M. Ambrosio, *Serological study of the lymphochoriomeningitis virus (LCMV) in an inner city of Argentina*. J Med Virol, 2005. **76**(2): p. 285-289.
18. Stephensen, C.B., S.R. Blount, R.E. Lanford, K.V. Holmes, R.J. Montali, M.E. Fleenor, and J.F. Shaw, *Prevalence of serum antibodies against lymphocytic choriomeningitis virus in selected populations from two U.S. cities*. J Med Virol, 1992. **38**(1): p. 27-31.
19. Deibel, R., J.P. Woodall, W.J. Decher, and G.D. Schryver, *Lymphocytic choriomeningitis virus in man. Serologic evidence of association with pet hamsters*. JAMA, 1975. **232**(5): p. 501-504.
20. Barton, L.L. and N.J. Hyndman, *Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen*. Pediatrics, 2000. **105**(3): p. E35.
21. Barton, L.L., M.B. Mets, and C.L. Beauchamp, *Lymphocytic choriomeningitis virus: emerging fetal teratogen*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(6): p. 1715-1716.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients--Massachusetts, Rhode Island, 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(21): p. 537-539.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Survey of lymphocytic choriomeningitis virus diagnosis and testing--Connecticut, 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006. **55**(14): p. 398-399.
24. Ackermann, R., G. Körver, R. Turss, R. Wönne, and P. Hochgesand, *Pränatale Infektion mit dem Virus der Lymphozytären Choriomeningitis*. Dtsch Med Wochenschr, 1974. **99**(13): p. 629-632.

25. Anderson, J.L., P.T. Levy, K.B. Leonard, C.D. Smyser, L. Tychsen, and F.S. Cole, *Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis*. J Child Neurol, 2014. **29**(6): p. 837-842.
26. Barton, L.L. and M.B. Mets, *Lymphocytic choriomeningitis virus: pediatric pathogen and fetal teratogen*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(6): p. 540-541.
27. Bonthius, D.J., R. Wright, B. Tseng, L. Barton, E. Marco, B. Karacay, and P.D. Larsen, *Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease*. Ann Neurol, 2007. **62**(4): p. 347-355.
28. Delaine, M., A.S. Weingertner, A. Nougairède, Q. Lepiller, S. Fafi-Kremer, R. Favre, and R. Charrel, *Microcephaly Caused by Lymphocytic Choriomeningitis Virus*. Emerg Infect Dis, 2017. **23**(9): p. 1548-1550.
29. Enders, G., M. Varho-Göbel, J. Lohler, E. Terletskaia-Ladwig, and M. Eggers, *Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: an underdiagnosed disease*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(7): p. 652-655.
30. Greenhow, T.L. and P.S. Weintrub, *Your diagnosis, please. Neonate with hydrocephalus*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(12): p. 1099, 1111-1092.
31. Kinori, M., H. Schwartzstein, J.L. Zeid, S.P. Kurup, and M.B. Mets, *Congenital lymphocytic choriomeningitis virus-an underdiagnosed fetal teratogen*. J AAPOS, 2018. **22**(1): p. 79-81 e71.
32. Meritet, J.F., A. Krivine, F. Lewin, M.H. Poissonnier, R. Poizat, P. Loget, F. Rozenberg, et al., *A case of congenital lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection revealed by hydrops fetalis*. Prenat Diagn, 2009. **29**(6): p. 626-627.
33. Sheinbergas, M.M., *Antibody to lymphocytic choriomeningitis virus in children with congenital hydrocephalus*. Acta Virol, 1975. **19**(2): p. 165-166.
34. Sheinbergas, M.M., *Hydrocephalus due to prenatal infection with the lymphocytic choriomeningitis virus*. Infection, 1976. **4**(4): p. 185-191.
35. Hochgesand, P., R. Turss, and R. Ackermann, *[Prenatal chorio-retinitis transmitted by golden hamsters (author's transl)]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1975. **166**(2): p. 190-195.
36. Mets, M.B., L.L. Barton, A.S. Khan, and T.G. Ksiazek, *Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis*. Am J Ophthalmol, 2000. **130**(2): p. 209-215.
37. Mets, M.B., *Childhood blindness and visual loss: an assessment at two institutions including a "new" cause*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1999. **97**: p. 653-696.
38. Cordey, S., R. Sahli, M.L. Moraz, C. Estrade, L. Morandi, P. Cherpillod, R.N. Charrel, et al., *Analytical validation of a lymphocytic choriomeningitis virus real-time RT-PCR assay*. J Virol Methods, 2011. **177**(1): p. 118-122.
39. Homberger, F.R., T.P. Romano, P. Seiler, G.M. Hansen, and A.L. Smith, *Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to lymphocytic choriomeningitis virus in mouse sera, with recombinant nucleoprotein as antigen*. Lab Anim Sci, 1995. **45**(5): p. 493-496.

40. McIver, C.J., C.F. Jacques, S.S. Chow, S.C. Munro, G.M. Scott, J.A. Roberts, M.E. Craig, et al., *Development of multiplex PCRs for detection of common viral pathogens and agents of congenital infections*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(10): p. 5102-5110.
41. Park, J.Y., C.J. Peters, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, B. Gray, K.B. Waites, and C.B. Stephensen, *Development of a reverse transcription-polymerase chain reaction assay for diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus infection and its use in a prospective surveillance study*. J Med Virol, 1997. **51**(2): p. 107-114.
42. Sheinbergas, M.M., V.V. Verikene, V.Y. Maslinskas, and V.B. Lyubetsky, *Specific immunofluorescent IgG, IgM, and IgA antibodies in lymphocytic choriomeningitis*. Acta Virol, 1978. **22**(3): p. 218-224.
43. Turković, B. and M. Ljubicić, *ELISA and indirect immunofluorescence in the diagnosis of LCM virus infections*. Acta Virol, 1992. **36**(6): p. 576-580.
44. Vieth, S., C. Drosten, O. Lenz, M. Vincent, S. Omilabu, M. Hass, B. Becker-Ziaja, et al., *RT-PCR assay for detection of Lassa virus and related Old World arenaviruses targeting the L gene*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2007. **101**(12): p. 1253-1264.
45. Welsh, R.M. and M.O. Seedhom, *Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV): propagation, quantitation, and storage*. Curr Protoc Microbiol, 2008. **Chapter 15**: p. Unit 15A 11.
46. Barton, L.L., C.J. Peters, and T.G. Ksiazek, *Lymphocytic choriomeningitis virus: an unrecognized teratogenic pathogen*. Emerg Infect Dis, 1995. **1**(4): p. 152-153.
47. Kallio-Kokko, H., J. Laakkonen, A. Rizzoli, V. Tagliapietra, I. Cattadori, S.E. Perkins, P.J. Hudson, et al., *Hantavirus and arenavirus antibody prevalence in rodents and humans in Trentino, Northern Italy*. Epidemiol Infect, 2006. **134**(4): p. 830-836.
48. Fritz, C.L., C.F. Fulhorst, B. Enge, K.L. Winthrop, C.A. Glaser, and D.J. Vugia, *Exposure to rodents and rodent-borne viruses among persons with elevated occupational risk*. J Occup Environ Med, 2002. **44**(10): p. 962-967.
49. Fulhorst, C.F., M.L. Milazzo, L.R. Armstrong, J.E. Childs, P.E. Rollin, R. Khabbaz, C.J. Peters, et al., *Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure*. Emerg Infect Dis, 2007. **13**(4): p. 532-538.
50. Moll van Charante, A.W., J. Groen, and A.D. Osterhaus, *Risk of infections transmitted by arthropods and rodents in forestry workers*. Eur J Epidemiol, 1994. **10**(3): p. 349-351.

15. Parechoviren (verantwortliche Autorin: Daniela Huzly)

15.1 Grundlegende Informationen zu Parechoviren

Virusname	Bezeichnung	Parechoviren
	Taxonomisch	Spezies: Parechovirus A (Humane Parechoviren 1–18, HPeV) [1]
	Virusfamilie/ Gattung	Picornaviridae/ Parechovirus
Umweltstabilität		Hohe Umweltstabilität
Desinfektionsmittelresistenz		Viruzide Desinfektionsmittel erforderlich
Wirt		Mensch
Verbreitung		Weltweit, Prävalenz der Typen 1, 3, 4 und 6; bei Neugeborenen findet man fast ausschließlich HPeV-3 Infektionen
Durchseuchung		nicht bekannt
Inkubationszeit		Wahrscheinlich 1–12 Tage [2]
Erkrankungen	inapparente Verläufe:	Bei Erwachsenen und über einjährigen Kindern: wahrscheinlich sehr häufig, genaue Zahlen nicht bekannt.
	Symptome:	Bei Neugeborenen und Säuglingen bis drei Monate: Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Sepsis-ähnliche Erkrankung, Meningitis [3]. Selten: letaler Ausgang, leichte Entwicklungsdefizite [3-6]
Infektiosität/ Kontagiosität		Keine gesicherten Daten, wahrscheinlich vergleichbar mit Enterovirusinfektionen, Ausscheidung im Stuhl sowie im respiratorischen Sekret
Vertikale Übertragung	pränatal	Übertragung nicht bekannt.
	perinatal	Übertragung durch Schmierinfektion bzw. Infektion beim Geburtsvorgang
Embryopathie/ Fetopathie		Nicht bekannt
Kritische Zeiträume		Infektion der Schwangeren und Kontaktpersonen um den Geburtszeitpunkt bzw. in der Neugeborenenperiode
Neonatale Erkrankung		Neonatale Sepsis-ähnliche Erkrankung, Fieber in der Neugeborenenperiode, Meningitis/ Enzephalitis, Gastroenteritis

Therapie der fetalen Erkrankung		Nicht verfügbar
Antivirale Therapie		Nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	Nicht verfügbar
	passive Immunisierung	Nicht verfügbar

15.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion

15.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Parechovirus bzw. Parechovirus-RNA siehe Tabelle 15.1.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-RNA-Nachweis*	RT-PCR* <i>Methode der Wahl [7-9], kommerzielle Verfahren erhältlich,</i>	Stuhl, Serum, Liquor, Rachenabstrich
Bestimmung des Virustyps	Sequenzierung des für VP1 und VP3 kodierenden Genombereichs [7, 10]	Stuhl, Serum, Liquor, Rachenabstrich

Tabelle 15.1: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Parechovirus bzw. Parechovirus-RNA. * In einigen kombinierten Testverfahren zur molekularen Diagnostik von respiratorischer Infektionserregern ist der Nachweis von Parechovirus-RNA enthalten.

Diagnostische Methoden des Antikörpernachweises sind kommerziell nicht verfügbar.

Parechoviren gehören zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. Parechovirus-haltige Proben müssen nach UN 3373 versendet werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Entsprechende Versandmaterialien können bei den zuständigen Gesundheitsämtern angefordert werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich.

15.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der akuten/ kürzlich erfolgten Parechovirus-Infektion?
Empfehlung: Die Diagnose der Parechovirus-Infektion soll durch molekularbiologisch durch Nachweis der Virusgenome aus Serum, Rachenabstrich, Stuhl und evtl. Liquor, gestellt werden. [1, 7, 8, 10].

Begründung der Empfehlung:

Testsysteme zum Nachweis von Parechovirus-spezifischen Antikörpern sind nicht verfügbar.

15.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion

15.3.1 Labordiagnostik von Parechovirus-Infektionen vor der Schwangerschaft

Nicht relevant.

15.3.2 Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion während der Schwangerschaft

Feststellung: *Parechovirus-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Kindern und Erwachsenen häufig asymptomatisch oder verursachen milde, wenig spezifische Symptome. Daher besteht keine Indikation für einen Parechovirusnachweis bei der Schwangeren.*

15.3.3 Labordiagnostik der Parechovirus-Infektion nach der Schwangerschaft/
beim Neugeborenen**Fragestellung 1: Wann soll an eine Parechovirus-Infektion des Neugeborenen gedacht werden?****Empfehlung:**

Bei Fieber in der Neugeborenenperiode, Neugeborenen-Sepsis und aseptischer Meningitis sollte an eine Infektion mit Parechoviren gedacht werden.

Begründung der Empfehlung:

Klinisch ist eine sichere Unterscheidung von anderen Infektionserregern der neonatalen Sepsis nicht möglich [5]. Parechoviren, insbesondere Infektionen mit dem humanen Parechovirus 3, spielen nach der derzeitig verfügbaren Datenlage eine bedeutende Rolle bei postnatal auftretenden Sepsis-ähnlichen Erkrankungen und aseptischen Meningitiden [3, 5, 11-17]. Differentialdiagnostisch hilfreich ist eine blasse, marmorierte Haut, ein makulopapulöser Ausschlag an den Extremitäten sowie ein Palmar- und Plantarerythem [17-19].

Fragestellung 2: Wann ist eine Diagnosestellung zu empfehlen?**Empfehlung:**

In der Differentialdiagnose der Sepsis-ähnlichen Erkrankung des Neugeborenen sollen Parechoviren zusammen mit Enteroviren (siehe Kapitel 11) als Ursache ausgeschlossen werden.

Begründung der Empfehlung:

Parechoviren gehören zusammen mit den Enteroviren insbesondere in den Sommermonaten zu den häufigsten Erregern der *late-onset* Sepsis und Meningitis. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung kann auf die Gabe von Antibiotika verzichtet und das klinische Management beeinflusst werden [9].

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose einer Parechovirus-Infektion?**Empfehlung:**

Siehe Abschnitt 15.2.

Fragestellung 4. Welche unmittelbaren Konsequenzen werden aus der Diagnose gezogen?**Empfehlung:**

Bei Nachweis einer Parechovirus-Infektion auf einer Wöchnerinnen- oder Säuglingsstation soll die Krankenhaushygiene benachrichtigt werden. Zur Flächen- und Händedesinfektion sollen viruzide Mittel verwandt werden. Eine strikte Händehygiene, Kittel und Mundschutz sollen erfolgen. Akut erkrankte Neugeborene sollen isoliert werden.

Begründung der Empfehlung:

Parechoviren werden durch Schmier- und Kontaktinfektion weitergegeben und haben daher ein erhebliches Potential zur nosokomialen Verbreitung. Bei Kindern im Alter von unter drei Monaten können schwere, Sepsis-ähnliche Erkrankungen durch die Infektion hervorgerufen werden [11, 20].

15.4 Literatur

1. Kadambari, S., H. Harvala, P. Simmonds, A.J. Pollard, and M. Sadarangani, *Strategies to improve detection and management of human parechovirus infection in young infants*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(2): p. e51-e58.
2. Strenger, V., S. Diedrich, S. Boettcher, S. Richter, P. Maritschnegg, D. Gangl, S. Fuchs, et al., *Nosocomial Outbreak of Parechovirus 3 Infection among Newborns, Austria, 2014*. Emerg Infect Dis, 2016. **22**(9): p. 1631-1634.
3. Olijve, L., L. Jennings, and T. Walls, *Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants*. Clin Microbiol Rev, 2018. **31**(1).
4. de Jong, E.P., H.C. Holscher, S.J. Steggerda, J.M.M. Van Klink, E.P.M. van Elzakker, E. Lopriore, F.J. Walther, et al., *Cerebral imaging and neurodevelopmental outcome after entero- and human parechovirus sepsis in young infants*. Eur J Pediatr, 2017. **176**(12): p. 1595-1602.
5. Kadambari, S., S. Braccio, S. Ribeiro, D.J. Allen, R. Pebody, D. Brown, R. Cunney, et al., *Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study*. Arch Dis Child, 2019. **104**(6): p. 552-557.
6. Martin Del Valle, F., A. Menasalvas Ruiz, A. Cilla, A.V. Gonzalez, M. de Ceano Vivas, M. Cabrerizo Sanz, and C. Calvo, *Neurodevelopment medium-term outcome after parechovirus infection*. Early Hum Dev, 2019. **132**: p. 1-5.
7. Benschop, K., R. Molenkamp, A. van der Ham, K. Wolthers, and M. Beld, *Rapid detection of human parechoviruses in clinical samples by real-time PCR*. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 2008. **41**(2): p. 69-74.

8. Bennett, S., H. Harvala, J. Witteveldt, E.C.M. Leitch, N. McLeish, K. Templeton, R. Gunson, et al., *Rapid Simultaneous Detection of Enterovirus and Parechovirus RNAs in Clinical Samples by One-Step Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012. **49**(7): p. 2620-2624.
9. Walters, B., S. Penaranda, W.A. Nix, M.S. Oberste, K.M. Todd, B.Z. Katz, and X.T. Zheng, *Detection of human parechovirus (HPEV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area*. *Journal of Clinical Virology*, 2012. **52**(3): p. 187-191.
10. Benschop, K., R. Minnaar, G. Koen, H. van Eijk, K. Dijkman, B. Westerhuis, R. Molenkamp, et al., *Detection of human enterovirus and human parechovirus (HPEV) genotypes from clinical stool samples: polymerase chain reaction and direct molecular typing, culture characteristics, and serotyping*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012. **68**(2): p. 166-173.
11. Schuffenecker, I., E. Javouhey, Y. Gillet, B.a. Kugener, G.v. Billaud, D. Floret, B. Lina, et al., *Human parechovirus infections, Lyon, France, 2008 -2010: Evidence for severe cases*. *Journal of Clinical Virology*, 2012. **54**(4): p. 337-341.
12. Levorson, R.E., B.A. Jantusch, B.L. Wiedermann, H.M.L. Spiegel, and J.M. Campos, *Human Parechovirus-3 Infection Emerging Pathogen in Neonatal Sepsis*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009. **28**(6): p. 545-547.
13. Harvala, H., N. McLeish, J. Kondracka, C.L. McIntyre, E.C.M. Leitch, K. Templeton, and P. Simmonds, *Comparison of Human Parechovirus and Enterovirus Detection Frequencies in Cerebrospinal Fluid Samples Collected Over a 5-Year Period in Edinburgh: HPEV Type 3 Identified as the Most Common Picornavirus Type*. *Journal of Medical Virology*, 2011. **83**(5): p. 889-896.
14. Renaud, C., J. Kuypers, E. Ficken, A. Cent, L. Corey, and J.A. Englund, *Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center*. *Journal of Clinical Virology*, 2011. **51**(1): p. 50-53.
15. Escuret, A., A. Mirand, M.A. Dommergues, B. Couzon, P. Foucaud, H. Peigue-Lafeuille, and S. Marque-Juillet, *[Epidemiology of parechovirus infections of the central nervous system in a French pediatric unit]*. *Arch Pediatr*, 2013. **20**(5): p. 470-475.
16. Kemen, C., S. Baumgarte, and P.H. Hoger, *Sepsis-like illness caused by human parechovirus type 3. Case-control study in young infants*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2013. **161**(5): p. 425-428.
17. Selvarangan, R., M. Nzabi, S.B. Selvaraju, P. Ketter, C. Carpenter, and C.J. Harrison, *Human Parechovirus 3 Causing Sepsis-like Illness in Children From Midwestern United States*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011. **30**(3): p. 238-242.
18. Shoji, K., H. Komuro, I. Miyata, I. Miyairi, and A. Saitoh, *Dermatologic Manifestations of Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Infants*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013. **32**(3): p. 233-236.

19. Groneck, P., Jahn, P, Schuler-Lüttmann, S, Beyrer, K, *Neonatale Enterovirus-Meningitis: Transmission durch die Eltern beim familiären Rooming-in und derzeitige Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland*. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, 2011. **215**: p. 1-5.
20. Sedmak, G., W.A. Nix, J. Jentzen, T.E. Haupt, J.P. Davis, S. Bhattacharyya, M.A. Pallansch, et al., *Infant Deaths Associated with Human Parechovirus Infection in Wisconsin*. Clinical Infectious Diseases, 2010. **50**(3): p. 357-361.

16. Ringelröteln (Erythema infectiosum, verantwortliche Autorin: Susanne Modrow)

16.1 Grundlegende Informationen zu Parvovirus B19

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Humanes Parvovirus B19/ B19V
	Familie/ Unterfamilie/ Gattung	Parvoviridae/ Parvovirinae/ Erythroparvovirus
Umweltstabilität		sehr stabil, Untersuchungen mit tierpathogenen Parvoviren zeigen den Erhalt der Infektiosität in der Umwelt über mehrere Tage bis Wochen
Desinfektionsmittelresistenz		sehr stabil, nur viruzide Desinfektionsmittel sind wirksam, Einwirkzeit beachten
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Durchseuchung (Deutschland) [1-4]	Kinder (4–6 Jahre)	35%
	Kinder (7–10 Jahre)	50%
	Junge Erwachsene (18–25 Jahre)	65%
	Ältere Erwachsene (65–75 Jahre)	80%
	Frauen (gebärfähiges Alter)	69–72%
Inkubationszeit		7–14 (–21) Tage
Ausscheidung/ Übertragung		Speichel: Tröpfchen-/ Schmierinfektion Blut: Schmierinfektion
Erkrankungen		Ringelröteln (Erythema infectiosum)
	Symptome	Exanthem, Fieber, transiente Anämie, transiente Arthritis
	asymptomatische Verläufe	häufig bei Schwangeren ca. 30–50%
Infektiosität/ Kontagiosität		Virämie und Virusausscheidung im Speichel ca. eine Woche vor und eine Woche nach Erkrankungsbeginn
Vertikale Übertragung	pränatal	transplazentar
	perinatal	Schmierinfektion über Schleimhaut-/ Blutkontakt bei akuter Infektion zum Entbindungzeitpunkt
	neo-/ postnatal	Tröpfchen-/ Schmierinfektion (Speichel/ Rachensekret, Blut)

Embryopathie/ Fetopathie		Ja [5-14]
	Häufigkeit	4–17% der akut infizierten Schwangeren
	Hauptrisikophase	1./ 2. Trimenon bis einschließlich SSW 20
	fetale Symptome	Abort/ intrauteriner Tod Fetale Anämie, Anämie/ Thrombozytopenie, Hydrops fetalis (Aufreten: SSW 17–24, seltener SSW 12–16, 25–28), Myocarditis Totgeburt
Neonatale Symptome/ Spätfolgen		Einzelfallbeschreibungen und zu transplantations-bedürftiger fetaler Myokarditis [15] und zu Störungen der Hirnentwicklung (Polymikrogyrie) und wahrscheinlich in Folge der intrauterinen Anämie auftretende kognitive bzw. psychomotorische Beeinträchtigungen sind beschrieben [16-21]
Therapeutische Maßnahmen		Intrauterine Erythrozytentransfusion bei fetaler Anämie/ Hydrops fetalis [12, 16, 22-28]
Antivirale Therapie		nicht verfügbar
Prophylaxe	Impfung	nicht verfügbar
	passive Immunisierung	Ein spezifisches Immunglobulinpräparat ist nicht verfügbar. In Einzelfallbeschreibungen wurden Standard-Immunglobulinpräparate zur Beeinflussung der vertikalen Übertragung eingesetzt. Diese Vorgehensweise wird nicht empfohlen.

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Therapie der fetalen Anämie, des Hydrops fetalis	Ja	Erythrozytentransfusion in die Vena umbilicalis (Cordozentese) In Einzelfällen kann bei Hydrops fetalis eine intrakardiale Transfusion in Erwägung gezogen werden
Therapie der fetalen Anämie/ Thrombozytopenie	Ja	Bei fetaler Thrombozytopenie kann eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden
Therapie der maternalen Erkrankung	Nein	/
Prophylaxe/ Impfung zum Schutz vor maternalen Erkrankung	Nein	/

Tabelle 16.1: Übersicht der therapeutischen Maßnahmen bei B19V-Infektion.

16.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Parvovirus-B19-Infektion

16.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
B19V-DNA-Nachweis	qualitative und quantitative PCR; Internationaler Standard verfügbar. Angabe in Einheiten (IU/ml) oder Genomäquivalenten (geq/ml).	Serum, Plasma, EDTA-Blut, Fruchtwasser, (auch: Speichel/ Rachenspülwasser)
Genotypisierung	Verwendung spezifischer Primer/Sonden für die PCR oder DNA-Sequenzierung. <i>Spezialdiagnostik</i>	Virale DNA, gereinigt aus Serum, Plasma, EDTA-Blut, Fruchtwasser

Tabelle 16.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von Nukleinsäure des Parvovirus B19 (DNA).

Untersuchungsmaterial, das potentiell Parvovirus B19 enthält, muss entsprechend der internationalen Transportvorschriften für Infektionserreger der Risikogruppe 2 versandt werden; das Primärgefäß mit der Probe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem zugelassenen Transportbehältnis (UN 3373) verschickt werden. Versand bei Raumtemperatur.

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA)	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von B19V-spezifischen Antikörpern (B19V-IgG/IgM) in Serum und Plasma
Indirekter Immunfluoreszenztest	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von anti-VP1-IgG und von anti-VP1-IgM in Serum und Plasma.
Rekombinanter Immunblot/ line Westernblot/ line	Qualitative Bestimmung und Differenzierung von IgG-/IgM-Antikörpern gegen virale Struktur-(VP1/VP2) und Nichtstrukturproteine (NS1) <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 16.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis von B19V-spezifischen Antikörpern.

16.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parvovirus-B19-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnostik der akuten und/ oder kürzlich erfolgten Parvovirus-B19-Infektion?

Empfehlung:

Die Diagnose der akuten Parvovirus-B19-Infektion soll durch molekularbiologische oder serologische Methoden oder deren Kombination erfolgen:

- (I) Durch den hochpositiven Nachweis von B19V-Genomen (bis 10^{13} geq/ml möglich) durch die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in einer EDTA-Blut-, Serum- oder Plasmaprobe [29-32]. In Ausnahmefällen, beispielsweise zum Nachweis der akuten Infektion bei Kindern, kann der Nachweis von B19V-Genomen im Speichel/ Rachenspülwasser erfolgen [16, 33].
- (II) Durch Nachweis einer B19V-IgG-Serokonversion. Hierzu müssen zwei Blut-/ Serumproben im zeitlichen Abstand von etwa drei Wochen gewonnen und idealerweise bei Verwendung desselben Testsystems auf ihren Gehalt an B19V-IgG getestet werden; die Erstprobe muss B19V-IgG negativ sein.
- (III) Durch Nachweis von B19V-IgM in Kombination mit B19V-DNA.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) In der frühen Inkubationsphase (etwa eine Woche nach Viruskontakt) sind vor dem Auftreten von B19V-IgM große Virusmengen im peripheren Blut vorhanden und nachweisbar. Zeitgleich mit der einsetzenden Antikörperbildung nimmt dieser Wert während der folgenden zwei bis drei Monate kontinuierlich ab.

Zu (II) Eine B19V-IgG-Serokonversion beweist eine akute Infektion.

Zu (III) Negative Werte für B19V-IgM können eine akute B19V-Infektion nicht mit Sicherheit ausschließen, weil B19V-IgM bei akuten Infektionen nur transient nachweisbar ist. B19V-IgM tritt frühestens etwa zehn Tage nach Viruskontakt auf und fällt häufig bereits nach drei Wochen unter die Nachweisgrenze ab. B19V-IgG wird etwa zwei Wochen nach Viruskontakt mit ansteigenden Konzentration nachweisbar [34-38].

Hinweis:

Der Zeitpunkt der Infektion kann durch Nachweis von IgG-Antikörpern gegen lineare/ denaturierte Epitope der VP2-Proteine im Western-/ Immunoblot (anti-VP2-IgG/ anti-VP/C-IgG) eingegrenzt werden. Diese Immunglobuline können bis zu sechs Monate nach der akuten B19V-Infektion nachgewiesen werden und ebenso wie niedrige avide anti-VP1/VP2-IgG ein Hinweis für eine kürzlich zurückliegende Infektion sein [39-41].

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnostik der zurückliegenden Parvovirus-B19-Infektion/ die Bestimmung der Immunität?

Empfehlung:

Die Diagnose einer zurückliegenden B19V-Infektion bzw. die Bestimmung der Immunität soll durch Nachweis von B19V-IgG erfolgen. Zusammen mit einem negativen PCR- sowie negativen B19V-IgM-Befund zeigt der Nachweis von B19V-IgG eine länger zurückliegende, abgelaufene B19V-Infektion mit erfolgter Eliminierung der Viren aus dem peripheren Blut an. Unabhängig von der Höhe des Messwertes für B19V-IgG gelten Personen mit einem positiven B19V-IgG-Wert als immun.

Begründung der Empfehlung:

B19V-IgG ist etwa zwei Wochen nach Viruskontakt im Serum/ Plasma und danach lebenslang nachweisbar. Reinfektionen werden bei immunkompetenten Personen nur selten berichtet; sie sind in aller Regel asymptomatisch.

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnostik der persistierenden Parvovirus-B19-Infektion?**Empfehlung:**

Die Diagnose von persistierenden B19V-Infektionen soll durch Nachweis von B19V-Genomen (10^3 – 10^7 geq/ml) in Blut-, Serum oder Plasmaproben über längere Zeiträume (einige Wochen/ Monate bis mehrere Jahre) erfolgen. Sie treten häufig, jedoch nicht ausschließlich bei immunsupprimierten Personen auf. Man findet sie auch gehäuft in der Folge von akuten Infektionen bei Schwangeren und bei intrauterin durch die Infektion schwer erkrankten Kindern [38, 42-44].

Begründung der Empfehlung:

In der Mehrzahl der akuten B19V-Infektionen erfolgt die immunologische Kontrolle verbunden mit der Eliminierung des Virus aus dem peripheren Blut innerhalb von zwei bis drei Monaten. Insbesondere bei Personen mit einer geschwächten und/ oder unterdrückten Immunantwort erfolgt diese Kontrolle deutlich verzögert. In diesen Fällen sind niedrige bis mittlere Mengen von B19V-Genomen im Blut nachweisbar.

Hinweis:

Bei allen Personen mit abgelaufenen B19V-Infektionen sind Virusgenome (bis zu 10^3 geq/ 10^6 Zellen) in Leber, Myokard, Haut, Muskel lebenslang nachweisbar [45, 46]. In Verbindung mit dem positiven Nachweis von B19V-IgG weisen niedrige Kopienzahlen von B19V-Genomen, die ausschließlich im Gewebe, nicht aber im Blut detektierbar sind, auf eine zurückliegende Infektion hin.

Diagnostischer Marker* (Nachweismethode)				Infektionsstatus
B19V-DNA (PCR)	anti-VP1/VP2 (ELISA)		IgG gegen Epitope in denaturiertem VP2,-VP/C** (Western Blot/ Line)	
	IgM	IgG	IgG	
positiv	negativ	negativ	negativ	akute Infektion
positiv	positiv	negativ	negativ	akute Infektion
positiv	negativ	positiv	positiv	akute/ kürzliche Infektion
positiv	positiv	positiv	positiv	akute/ kürzliche Infektion
negativ	negativ	positiv	positiv	kürzliche Infektion
negativ	positiv	positiv	positiv	kürzliche Infektion
negativ	negativ	positiv	negativ	abgelaufene Infektion
positiv in Folgeproben	negativ	positiv	negativ	persistierende Infektion

Tabelle 16.4: Darstellung der B19V-spezifischen Diagnostikmarker, ihre möglichen Kombinationen und den daraus ableitbaren Infektionsstatus. *Alle Konstellationen der Marker beziehen sich auf ihre Nachweisbarkeit in immunkompetenten, nichtschwangeren Personen. **IgG-Antikörper gegen Epitope in denaturierten Capsidproteinen (VP2, VP/C) sind nur bis zu sechs Monate nach akuter Infektion nachweisbar und zeigen eine kürzlich zurückliegende Infektion an [35, 36, 39, 40, 47]. Die Produktion der verschiedenen Antikörper/ Antikörperklassen kann insbesondere bei akuten Infektionen Schwangerer aufgrund der veränderten Immunabwehr abweichen.

16.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Die PCR-Testsysteme müssen in der Lage sein, alle drei bekannten Genotypen des B19V zu erkennen.
- (II) B19V-Partikel sind sehr stabil, deswegen weisen die zur Nukleinsäurereinigung einsetzbaren Extraktionssysteme eine unterschiedliche Effizienz auf. Die Testsysteme müssen Inhibitoren- sowie DNA-Extraktionskontrollen enthalten und eine Sensitivität von mindestens 100 IU/ml (ca 60–80 geq/ml; gemessen anhand des Internationalen B19V-DNA-Standards) aufweisen. Ein negativer Wert schließt eine niedrige B19V-DNA-Last nicht aus.
- (III) B19V kann insbesondere bei Schwangeren eine über Monate andauernde persistierende Infektion etablieren, die durch niedrige B19V-DNA-Last (< 500–1.000 geq/mL) in Kombination mit positiven Werten für B19V-IgG gekennzeichnet ist [29, 42]. Dieser Befund sollte in einer Blutprobe, die im Abstand von zwei bis drei Wochen gewonnen wird, bestätigt werden. Bei wiederholt niedrigen B19V-DNA-Werten kann auf eine bereits länger zurückliegende Infektion geschlossen werden, die nach derzeitigem Kenntnisstand kein Risiko für das ungeborene Kind darstellt.
- (IV) B19V-IgM ist bei akuten Infektionen nicht immer nachweisbar, daher schließt ein negativer Befund eine akute Infektion nicht mit Sicherheit aus. In hochvirämischen Proben akut infizierter Personen können B19V-spezifische Antikörper mit Viruspartikeln komplexiert vorliegen und den Antikörpernachweis behindern. Zur sicheren Diagnosestellung muss die Probe auf das Vorhandensein von B19V-DNA untersucht werden [48].

- (V) Der positive Nachweis von IgM-Antikörpern ist kein sicherer Marker für eine akute Infektion, da die Werte bei Infektionen mit anderen Erregern aufgrund von Kreuzreaktivitäten falsch positiv ausfallen können. Auch kann B19V-IgM in Einzelfällen über längere Zeit persistieren.
- (VI) Nicht alle Testsysteme besitzen eine ausreichende Sensitivität für den Nachweis B19V-spezifischer Antikörper. Bevorzugt zu verwenden sind Tests, welche partikuläre Formen der VP1/VP2- oder VP2-Proteine (virus-like particles, VLPs) als Antigen enthalten.
- (VII) Trotz Verwendung des Internationalen B19V-IgG-Standards sind Werte (IU/ml), die mit Testsystemen unterschiedlicher Hersteller erhalten werden, nicht miteinander vergleichbar.

16.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Parvovirus B19-Infektion

16.3.1 Labordiagnostik von Parvovirus-B19-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen sollte der B19V-Immunistatus überprüft werden?

Empfehlung:

Eine allgemeine Testung soll nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Das Testresultat hat allgemein keinen Einfluß auf das weitere Management vor einer Schwangerschaft. Eine Impfung der seronegativen Personen ist mangels einer entsprechenden Vakzine nicht möglich.

Fragestellung 2: Falls erhoben, welche Konsequenz hat der Parvovirus-B19-IgG Befund?

Feststellung:

Seropositive Personen gelten als nicht empfänglich für eine akute B19V-Infektion. Bei immunkompetenten Personen wird durch die B19V-Infektion eine lebenslange Immunität induziert.

16.3.2 Labordiagnostik von Parvovirus-B19-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt sollte der Immunstatus überprüft werden?

Empfehlung:

- (I) Bei Schwangeren mit beruflichen Kontakten zu Kindern im Alter unter sechs Jahren. Bei Schwangeren mit beruflichen Kontakten zu immunsupprimierten Patienten soll zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft den B19V-Immunistatus bestimmt werden (siehe Abschnitt 16.2).
- (II) Bei Expositionsverdacht der Schwangeren soll eine diagnostische Abklärung des Immunstatus erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Schwangere mit Kontakten zu Kindern im Alter von unter sechs Jahren weisen eine signifikant erhöhte B19V-Seroprävalenz auf; dies lässt auf ein erhöhtes Expositionsrisiko schließen [3, 7, 49-53]. Kinder erwerben B19V-

Infektionen häufig in Betreuungseinrichtungen und übertragen sie auf seronegative Kontaktpersonen und Familienmitglieder. Da immunsupprimierte Patienten mitunter über längere Zeiträume sehr große Virusmengen im Blut haben und ausscheiden, ist auch hier von einem erhöhten Infektionsrisiko auszugehen. Bei seronegativen Schwangeren können die Virusübertragung und Infektionsrate durch Beratung und Hygiene-Maßnahmen (regelmäßige Dekontamination von Oberflächen und Spielzeug mit viruziden Desinfektionsmitteln, Vermeidung von Kontakten mit Speichel) gesenkt werden [54]. Für das weitere Management von seronegativen Schwangeren siehe Fragestellung 4, Abschnitt 16.3.2. Seropositive Schwangere haben kein Infektionsrisiko.

Fragestellung 2: Welche Konsequenz hat ein positiver/ negativer Parvovirus-B19-IgG-Befund?

Empfehlung:

- (I) Bei seropositiven Schwangeren sollen keine weiteren Maßnahmen ergriffen werden.
- (II) Seronegative Schwangere sind empfänglich für eine B19V-Infektion und sollen über die Risiken einer akuten B19V-Infektion in der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für Schwangere mit Kontakten zu unter sechsjährigen Kindern, von denen ein erhöhtes Infektionsrisiko ausgeht. Zur Beratung bezüglich Hygiene-Maßnahmen zur Vermeidung der Infektion: siehe auch Fragestellung 2, Abschnitt 16.3.1 [3, 7, 51, 52].

Begründung der Empfehlung:

- Zu (I) Bei B19V-IgG-positiven Schwangeren kann zurückliegender B19V-Infektion mit Immunität ausgegangen werden, sie sind nicht gefährdet und können die Infektion nicht übertragen (siehe Fragestellung 2, 16.3.2).
- Zu (II) Seronegative Schwangere sind empfänglich für eine akute B19V-Infektion. Während der ersten 20 Schwangerschaftswochen sind akute Infektionen mit einer erhöhten Rate von Aborten und Hydrops fetalis verbunden.

Fragestellung 3: Was ist bei Kontakt einer Schwangeren mit einer mutmaßlich an Ringelröteln erkrankten Person zu tun?

Empfehlung:

- (I) Bei Kontakt einer Schwangeren mit mutmaßlich an Ringelröteln erkrankten Personen soll der B19V-Antikörperstatus bestimmt werden.
- (II) Sind keine B19V-spezifischen IgG- und IgM-Antikörper nachweisbar, soll eine serologische Verlaufskontrolle nach zwei bis drei Wochen erfolgen. Zusätzlich kann ein B19V-Genomnachweis mittels PCR durchgeführt werden, um eine akute Infektion frühest möglich nachzuweisen. Ist die PCR positiv, dann kann auf die serologische Verlaufskontrolle verzichtet werden.
- (III) Ist B19V-IgG bei gleichzeitig negativem Befunden für B19V-IgM nachweisbar, kann mit großer Wahrscheinlichkeit von Schutz ausgegangen werden. In Ausbruchssituationen ist der Zeitpunkt des Kontaktes mit einer infizierten Person allerdings schwer festzulegen; daher kann B19V-IgM schon unter die Nachweisgrenze gesunken sein. Der sichere Ausschluss einer akuten Infektion ist daher nur möglich, wenn auf eine Rückstellprobe oder Vorbefunde aus dem Zeitraum vor der Exposition zurückgegriffen werden kann (Abschnitt 3.2). Liegen weder Vorbefunde noch Rückstellproben vor, sollte insbesondere

bei Schwangeren vor der 30. Schwangerschaftswoche der Virusgenomnachweis mittels PCR zum sicheren Ausschluss der kürzlich zurückliegenden Infektion in Erwägung gezogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Diagnose der akuten Parvovirusinfektion während der Schwangerschaft hat Konsequenzen für das weitere Management.

Zu (II) B19V-IgM/IgG negative Personen sind empfänglich für eine B19V-Infektion. Findet im Fall von sehr kurz zurückliegenden Kontakten die Testung während der Inkubationsphase statt, so sind weder B19V-IgM noch B19V-IgG nachweisbar; im Blut findet man jedoch große Mengen von Virus-DNA. Durch die serologische Testung eines Folgeserums kann die Serokonversion mit Nachweis von B19V-IgM und/ oder B19V-IgG die akute Infektion infolge des Kontaktes beweisen.

Zu (III) Bis zu 50% der akuten B19V-Infektionen verlaufen asymptomatisch. Bei epidemischen Auftreten von akuten B19V-Infektionen besteht die Wahrscheinlichkeit, dass Schwangere Kontakt mit asymptomatisch infizierten Personen haben, ohne dass sie sich dessen bewußt sind. Deswegen ist in dieser Situation der Kontaktzeitpunkt nicht mit Sicherheit bestimmbar, er liegt unter Umständen bereits einige Tage bis Wochen vor dem mutmaßlichen Kontakt. In diesem Fall ist B19V-IgG nachweisbar, B19V-IgM kann jedoch bereits unter die Nachweisgrenze gesunken sein. Eine akute/kürzlich zurückliegende Infektion kann sicher nur ausgeschlossen werden, wenn mittels PCR keine Virusgenome im Blut der Schwangeren nachgewiesen werden.

Fragestellung 4: Was ist bei Verdacht auf eine akute Parvovirus-B19-Infektion/ auf eine Ringelrötelnernerkrankung der Schwangeren zu tun?**Empfehlung:**

- (I) Zeigen sich bei einer Schwangeren Krankheitszeichen (unklares Exanthem, Gelenkschmerzen, Fieber), die auf eine akute B19V-Infektion deuten, soll der Infektionsverdacht labordiagnostisch abgeklärt werden (siehe Abschnitt 16.2).
- (II) Wird labordiagnostisch in den ersten 28 Schwangerschaftswochen eine akute B19V-Infektion nachgewiesen, sollen wöchentliche Ultraschall- und Dopplersonographische Untersuchungen erfolgen; diese sind durch dafür qualifizierte Ärzte/ Untersucher durchzuführen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die Diagnose der akuten Parvovirusinfektion während der Schwangerschaft hat Konsequenzen für das weitere Management.

Zu (II) Während der ersten 20 Schwangerschaftswochen und hier vor allem während der ersten zwölf Schwangerschaftswochen sind akute B19V-Infektionen mit einer erhöhten Abortrate (5,6% erhöht im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) verbunden [9, 13, 23, 28, 55-58]. Ab etwa der 10.–12. Schwangerschaftswoche kann das Virus transplazentar auf den Feten übertragen werden und durch die infektionsbedingte Zerstörung der fetalen Erythrozytenvorläuferzellen eine Anämie verursachen, gelegentlich in Verbindung mit Thrombozytopenie. Ab diesem Entwicklungsstadium bildet der Fetus infizierbare Erythrozytenvorläufer, welche sich in den folgenden Wochen der Entwicklung stark vermehren. Hydrops fetalis als Folge einer schwer verlaufenden fetalen Anämie bildet sich überwiegend zwischen der 11. bis zur

23. Woche der fetalen Entwicklung, seltener zwischen den Wochen 23-28 aus [4, 7-9, 13, 14, 20, 28, 59-62]. Der Zeitraum zwischen der akuten B19V-Infektion der Schwangeren und der Ausbildung eines Hydrops fetalis im Feten beträgt meist 3–6 (–12) Wochen; es sind Einzelfälle beschrieben, bei denen sich die fetalen Krankheitsanzeichen erst fünf Monate nach der mütterlichen Infektion zeigten. Nach der Labordiagnose einer akuten B19V-Infektion während der ersten 20 Schwangerschaftswochen müssen wegen des Risikos für eine fetale B19V-Infektion mit Entwicklung eines Hydrops fetalis bis etwa zur 28. Schwangerschaftswoche engmaschig Doppler-sonographische Untersuchungen durchgeführt werden, um die Ausbildung einer fetalen Anämie zu diagnostizieren [9, 14, 27, 28, 63]. Akute B19V-Infektionen, die sich bei der Schwangeren nach der 20. Schwangerschaftswoche ereignen, sind nicht mit fetalen Todesfällen oder schweren Fällen von Hydrops fetalis verbunden [1, 8, 13]. Frühere Daten, die eine Assoziation mit Fällen von intrauterinem Kindstod in der Spätschwangerschaft zeigten, konnten nicht bestätigt werden [58, 62, 64]. Ausnahmen sind Feten mit Störungen der Erythrozytenbildung (Thalassämie, Sichelzellanämie, Fanconi-Anämie etc). In diesen seltenen Fällen kann sich auch in der Spätschwangerschaft eine schwere, behandlungsbedürftige Anämie ausbilden.

Fragestellung 5: Welche Maßnahmen sollen in der gynäkologischen Praxis/ Klinik Maßnahmen ergriffen werden, wenn akute Parvovirus-B19-Infektionen aufgetreten sind?

Empfehlung:

- (I) Schwangere mit Symptomen, die auf eine akute B19V-Infektion deuten oder Schwangere mit bereits diagnostizierter akuter B19V-Infektion sollten keine Kontakte zu anderen Schwangeren haben, insbesondere nicht zu Schwangeren vor der 20. Schwangerschaftswoche. Dies gilt für den Zeitraum der akuten B19V-Infektion und bis eine Woche über den Zeitpunkt des ersten Nachweises von B19V-IgG im Blut ist hinaus.
- (II) Das ärztliche/ pflegerische Personal, das mit akut-infizierten Schwangeren Kontakt hat, sollte Kenntnis über den persönlichen B19V-Immunistatus haben. Seronegatives ärztliches/ pflegerisches Personal sollte wegen der Gefahr, selbst infiziert zu werden und die Infektion auf die Patientinnen in der Praxis/ Klinik zu übertragen, den Kontakt zu akut infizierten Schwangeren meiden und zum Schutz vor der Übertragung gegebenenfalls einen Mundschutz tragen sowie viruzide Desinfektionsmittel zur Händedesinfektion mit der vorgeschriebenen Einwirkzeit verwenden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Mit Einsetzen der nachweisbaren spezifischen Immunantwort (B19V-IgG) nimmt die Viruslast in Blut und Speichel innerhalb von einigen Tagen ab [29, 37]. Epidemiologische Daten belegen, dass akut infizierte Personen etwa eine Woche nach Einsetzen der Immunantwort die Infektion über den Speichel nicht mehr übertragen. Auch wurden Übertragungen der B19V-Infektion ausgehend von immunologisch kompetenten Patienten/ Personen mit persistierender B19V-Infektion (Viruslast $< 10^4$ geq/ml Blut) bisher nicht beobachtet.

Zu (II) Während der akuten B19V-Infektion findet sich eine sehr hohe Viruslast in Blut und Speichel ($> 10^{13}$ Viren bzw. Virusgenome/ml); infektiöse Viren werden durch Speichel ausgeschieden und durch Aerosole und Speichelverschmierungen übertragen. Virusübertragungen durch ärztliches und

pflegerisches Personal sind zu vermeiden. Aufgrund der hohen Desinfektionsmittel- und Umweltstabilität von B19V müssen viruzide Desinfektionsmitteln zur Inaktivierung der Infektiosität verwendet werden.

Fragestellung 6: Was ist bei Doppler-sonografischen und sonografischen Anzeichen auf eine intrauterine Parvovirus-B19-Infektion zu tun?

Empfehlung:

Bei Doppler-sonografischen oder sonografischen Anzeichen für eine Parvovirus-Infektion der Feten soll die Indikation zur invasiven Diagnostik und gegebenenfalls zur fetalen Therapie rasch geprüft werden, da sich die fetale hämatologische Situation innerhalb kurzer Zeit lebensbedrohlich verschlechtern kann. Ist die Situation des Fetus stabil, kann zunächst eine Blut-(EDTA)- oder Serumprobe der Schwangeren labordiagnostisch auf akute Parvovirus-Infektion untersucht werden (siehe Abschnitt 16.2). Zeitgleich sollten Doppler-sonographische Kontrolluntersuchungen bezüglich der Diagnostik einer fetalen Anämie veranlasst werden.

Begründung der Empfehlung:

Eine intrauterine/ kongenitale B19V-Infektion kann eine schwere fetale Anämie verursachen. Sie fällt häufig durch verdächtige Doppler- und/ oder Ultraschallbefunde (erhöhte maximale systolische Flußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media, Cardiomegalie, Ödeme, Aszites und andere hydropische Symptome) auf. In diesen Fällen ist die Indikation für die fetale Diagnostik und Therapie gegeben, unabhängig von einer labordiagnostisch nachgewiesenen B19V-Infektion der Mutter.

Fragestellung 7: Was ist bei positivem Nachweis von Parvovirus-B19-IgM zu tun?

Empfehlung:

Eine PCR-Analyse zum Nachweis von B19V-Genomen soll zur labordiagnostischen Abklärung einer akuten B19V-Infektion durchgeführt werden. Ein positiver IgM-Befund ist nicht beweisend für eine akute B19V-Infektion.

Begründung der Empfehlung:

Während der Schwangerschaft findet man häufig unspezifisches B19V-IgM bei gleichzeitig negativen und/ oder positiven B19V-IgG auf [65, 66]. Eine akute Infektion mit Gefährdung der Feten liegt nur dann vor, wenn sich im Blut der Schwangeren Virusgenome nachweisen lassen.

Fragestellung 8: Was ist bei passender Klinik und fehlendem Nachweis von Parvovirus-B19-IgM zu tun?**Empfehlung:**

Die akute Infektion soll labordiagnostisch durch Nachweis von B19V-DNA mittels PCR abgeklärt werden.

Begründung der Empfehlung:

Da B19V-IgM bei akuten Infektionen nur transient gebildet wird und gelegentlich nicht nachgewiesen werden kann, muss zusätzlich eine PCR zum Nachweis von B19V-DNA veranlasst werden. Bei negativem PCR-Ergebnis sind keine weiteren Maßnahmen notwendig.

Fragestellung 9: Welche weiteren diagnostischen Maßnahmen sind bei einer akuten Parvovirus-B19-Infektion während der Schwangerschaft durchzuführen?**Empfehlung:**

- (I) Sollte aufgrund fetaler Anämie und/ oder Hydrops fetalis eine Cordozentese (Bestimmung des fetalen Hämoglobinwerts, intrauterine Transfusion) vorgenommen werden, kann in diesem Rahmen Untersuchungsmaterial (EDTA-Blut) zur diagnostischen Abklärung der akuten fetalen B19V-Infektion (B19V-DNA mittels PCR; der Nachweis von B19V-IgM im Fetalblut ist aufgrund der geringeren Sensitivität ohne Bedeutung) gewonnen werden.
- (II) Treten keine Doppler-sonografischen oder sonografischen Zeichen einer fetalen Anämie auf, sollen keine invasiven Maßnahmen zum Ausschluß einer Parvovirus B19-Infektion erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Erfordert die klinische Situation eine Cordozentese, dann kann fetales EDTA-Blut zur Sicherung der Diagnose mittels PCR gewonnen werden.

Zu (II) Die Durchführung invasiver Methoden (Fruchtwasserpunktion, Nabelschnurpunktion) zur Gewinnung fetaler Proben ausschließlich zur diagnostischen Abklärung einer akuten B19V-Infektion wird bei Feten ohne Erkrankungszeichen/ Anämie aufgrund des damit verbundenen Risikos nicht empfohlen. Die daraus zu gewinnenden Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf das weitere Management. Es genügt die Abklärung der akuten B19V-Infektion bei der Schwangeren (siehe Abschnitt 16.2).

Fragestellung 10: Kann man die vertikale Infektion der Feten verhindern?**Feststellung:**

Es gibt derzeit keine Möglichkeit, die vertikale Übertragung der Infektion auf den Feten zu verhindern. Sinnvoll sind engmaschige Kontrolluntersuchungen mittels Doppler-Sonographie zur frühen Diagnose von fetalen Anämien (siehe Fragestellung 4, Abschnitt 16.3.2) Ein Hyperimmunglobulin zur Verhinderung der transplazentaren Übertragung existiert nicht. Die hochdosierte Gabe von Standard-Immunglobulinpräparaten (intravenös an die Schwangere oder über die Nabelschnurvene in den fetalen Kreislauf) wird nicht empfohlen. Es gibt hierzu nur wenige Einzelfallberichte [67, 68]. Da über 90% der akuten B19V-Infektionen während der Schwangerschaft nicht mit schweren fetalen Erkrankungen verbunden sind, sollte auf derartige präventive Maßnahmen verzichtet werden.

Fragestellung 11: Lassen sich aus der Höhe der Parvovirus-B19-DNA-Last Rückschlüsse auf das Infektions- oder Erkrankungsrisiko des Kindes ziehen?**Feststellung:**

Aus der Höhe der B19V-DNA-Last lassen sich keine Rückschlüsse auf das Infektions- oder Erkrankungsrisiko des Kindes ziehen.

Begründung:

Derzeit veröffentlichte Daten zeigen keine Assoziation zwischen der Höhe der B19V-DNA-Last im Blut der Schwangeren und dem fetalen Erkrankungsrisiko erkennen [48, 69, 70].

16.3.3 Labordiagnostik von Parvovirus B19-Infektionen nach der Schwangerschaft und/ oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Neugeborenen nach Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft notwendig?**Empfehlung:**

- (I) Bei asymptomatischen Neugeborenen von Müttern mit akuter B19V-Infektion während der Schwangerschaft werden diagnostische Maßnahmen nicht allgemein empfohlen.
- (II) Bei klinisch auffälligen Neugeborenen soll eine fetale B19V-Infektion durch PCR ausgeschlossen werden.
- (III) Bei Kindern mit nachgewiesener fetaler B19V-Anämie sollte eine Entwicklungsdiagnostik in Erwägung gezogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei klinisch unauffälligen Neugeborenen ist eine labordiagnostische Untersuchung nicht notwendig.

Zu (II) und (III) Die Datenlage zu Spätfolgen der fetalen B19V-Infektion ist widersprüchlich. Ältere Arbeiten beschreiben, dass über 90% der Neugeborenen nach akuter B19V-Infektion der Schwangeren gesund geboren werden, auch wenn sie fetale Anämie/ Hydrops fetalis entwickelten und durch intrauterine Erythrozytentransfusion behandelt werden mussten [22, 71-73]. In Einzelfällen ist beschrieben, dass kongenital infizierte Kinder mit persistierender Virämie während der ersten Lebensmonate eine Anämie/ aplastische Krise entwickeln können, die mit Immunglobulinen behandelt werden kann [74]. Neuere Veröffentlichungen weisen auf neurologische Entwicklungsstörungen der Kinder hin, die auf die fetale Anämie zurückgehen können [16-21]. Außerdem können fetale B19V-Infektionen in Assoziation mit fetaler Myokarditis vereinzelt Herztransplantationen im Kindesalter notwendig machen [15].

Fragestellung 2: Sollen bestimmte Maßnahmen für Schwangere ergriffen werden, wenn eine akute Parvovirus-B19-Infektion um den Geburtszeitpunkt dignostiziert wurde?**Empfehlung:**

- (I) Bei Kenntnis einer akuten B19V-Infektion der Schwangeren/ Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung soll das Neugeborene während der folgenden zwei bis drei Wochen bezüglich der Ausbildung einer Anämie beobachtet werden.
- (II) Personen mit akuter Infektion sollen keinen Kontakt zu anderen Schwangeren vor der 20. Schwangerschaftswoche haben. Dies gilt für den Zeitraum bis zu dem B19V-IgG im Blut der Infizierten nachweisbar ist und der sich daran anschließenden Woche.
- (III) Die für die Krankenhaushygiene verantwortliche Einrichtung/ Person soll verständigt werden. Das ärztliche/ pflegerische Personal, das in dieser Infektionsphase mit den Infizierten Kontakt hat, sollte Kenntnis über den persönlichen B19V-Immunistatus haben.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bisher gibt es keinen Hinweis, dass akute B19V-Infektionen bei Neugeborenen mit schweren Symptomen (schwere Anämie) verlaufen.

***Ausnahme:** Kinder mit Störungen der Erythrozytenbildung (Sichelzellanämie, Thallassämie etc), immundefiziente Kinder.*

Zu (II) Die Übertragung der Infektion auf andere Schwangere oder auf Kontaktpersonen für Schwangere ist zu vermeiden.

Zu (III) Bei ärztlichen/ pflegerischen Kontakten mit akut infizierten Personen sind Einmalhandschuhe, gegebenenfalls Mundschutz sowie viruzide Desinfektionsmittel mit der vorgeschriebenen Einwirkzeit zu verwenden.

Fragestellung 3: Scheiden Neugeborene nach kongenitaler Parvovirus-B19-Infektion Virus aus, sind sie infektiös?**Feststellung:**

Bei kongenital infizierten, asymptomatischen Kinder ohne Anämie mit nachweisbarem B19V-IgG kann man während der ersten Lebenswochen/ -monate mittels der PCR niedrige Mengen von B19V-Genomen im Blut nachweisen. Sie gelten als nicht infektiös. Dies gilt nicht für kongenital infizierte Frühgeborene von Schwangeren, die aufgrund eines nicht behandelbaren Hydrops fetalis vorzeitig entbunden wurden. Diese Kinder können über Monate hoch virämisch sein und große Mengen von B19V über Speichel und Urin ausscheiden [48].

Fragestellung 4: Darf bei akuter Parvovirus-B19-Infektion gestillt werden?**Empfehlung:**

Kinder von Müttern mit akuter B19V Infektion sollen gestillt werden.

Begründung der Empfehlung:

Bisher gibt es keine Daten, dass akute B19V-Infektionen bei Neugeborenen mit schweren Symptomen (schwere Anämie) verlaufen. Auch existieren keine Berichte, welche darauf hinweisen, dass Infektionen, die möglicherweise durch die Milch von akut infizierten Müttern übertragen wurden, mit Erkrankungen verbunden sind. Da aufgrund der hohen Virämie und Virusstabilität zu erwarten ist, dass akut infizierte Mütter B19V über die Milch ausscheiden, sollte die Möglichkeit der Übertragung der

Infektion über die Muttermilch mit den Eltern besprochen werden. Pasteurisierung der Milch von akut infizierten Müttern kann die Infektiosität abschwächen, aber nicht vollständig zerstören. Entsprechende Daten wurden bei Versuchen zur Inaktivierung des Virus in Blut- und/ oder Plasmaproben gewonnen und sind auf die Inaktivierung des Virus in Milch übertragbar.

16.4 Literatur

1. Enders, M., A. Weidner, and G. Enders, *Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany*. *Epidemiol Infect*, 2007. **135**(4): p. 563-569.
2. Reinheimer, C., R. Allwinn, H.W. Doerr, and M. Wittek, *Seroepidemiology of parvovirus B19 in the Frankfurt am Main area, Germany: evaluation of risk factors*. *Infection*, 2010. **38**(5): p. 381-385.
3. Röhrer, C., B. Gartner, A. Sauerbrei, S. Bohm, B. Hottenträger, U. Raab, W. Thierfelder, et al., *Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population*. *Epidemiol Infect*, 2008. **136**(11): p. 1564-1575.
4. Vyse, A.J., N.J. Andrews, L.M. Hesketh, and R. Pebody, *The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales*. *Epidemiol Infect*, 2007. **135**(8): p. 1354-1362.
5. Bascietto, F., M. Liberati, D. Murgano, D. Buca, A. Iacovelli, M.E. Flacco, L. Manzoli, et al., *Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. **52**(5): p. 569-576.
6. Beigi, R.H., H.C. Wiesenfeld, D.V. Landers, and H.N. Simhan, *High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus b19 infection in pregnancy*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2008. **2008**: p. 524601.
7. Chisaka, H., K. Ito, H. Niikura, J. Sugawara, T. Takano, T. Murakami, Y. Terada, et al., *Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan*. *Tohoku J Exp Med*, 2006. **209**(4): p. 277-283.
8. Enders, M., K. Klingel, A. Weidner, C. Baisch, R. Kandolf, G. Schalasta, and G. Enders, *Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection*. *J Clin Virol*, 2010. **49**(3): p. 163-168.
9. Enders, M., A. Weidner, I. Zoellner, K. Searle, and G. Enders, *Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases*. *Prenat Diagn*, 2004. **24**(7): p. 513-518.
10. Guidozi, F., D. Ballot, and A.D. Rothberg, *Human B19 parvovirus infection in an obstetric population. A prospective study determining fetal outcome*. *J Reprod Med*, 1994. **39**(1): p. 36-38.
11. Hichijo, A. and M. Morine, *A case of fetal parvovirus b19 myocarditis that caused terminal heart failure*. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2014. **2014**: p. 463571.
12. Modrow, S., *Parvovirus B19: Ein Infektionserreger mit vielen Erkrankungsbildern*. *Dtsch Arztebl International*, 2001. **98**(24): p. A-1620.

13. Riipinen, A., E. Vaisanen, M. Nuutila, M. Sallmen, R. Karikoski, M.L. Lindbohm, K. Hedman, et al., *Parvovirus b19 infection in fetal deaths*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(12): p. 1519-1525.
14. Yaegashi, N., T. Niinuma, H. Chisaka, T. Watanabe, S. Uehara, K. Okamura, S. Moffatt, et al., *The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis*. J Infect, 1998. **37**(1): p. 28-35.
15. von Kaisenberg, C.S., G. Bender, J. Scheewe, S.W. Hirt, M. Lange, J. Stieh, H.H. Kramer, et al., *A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation*. Fetal Diagn Ther, 2001. **16**(6): p. 427-432.
16. Courtier, J., G.M. Schauer, J.T. Parer, A.C. Regenstein, P.W. Callen, and O.A. Glenn, *Polymicrogyria in a fetus with human parvovirus B19 infection: a case with radiologic-pathologic correlation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **40**(5): p. 604-606.
17. De Jong, E.P., I.T. Lindenburg, J.M. van Klink, D. Oepkes, I.L. van Kamp, F.J. Walther, and E. Lopriore, *Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(3): p. 204 e201-205.
18. Lindenburg, I.T., V.E. Smits-Wintjens, J.M. van Klink, E. Verduin, I.L. van Kamp, F.J. Walther, H. Schonewille, et al., *Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(2): p. 141 e141-148.
19. Maisonneuve, E., C. Garel, S. Friszer, C. Pénager, B. Carbonne, F. Pernot, F. Rozenberg, et al., *Fetal Brain Injury Associated with Parvovirus B19 Congenital Infection Requiring Intrauterine Transfusion*. Fetal Diagn Ther, 2019. **46**(1): p. 1-11.
20. Miller, E., C.K. Fairley, B.J. Cohen, and C. Seng, *Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(2): p. 174-178.
21. Schulert, G.S., W.F. Walsh, and J.H. Weitkamp, *Polymicrogyria and congenital parvovirus b19 infection*. AJP Rep, 2011. **1**(2): p. 105-110.
22. Chauvet, A., A. Dewilde, D. Thomas, S. Joriot, P. Vaast, V. Houfflin-Debarge, and D. Subtil, *Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection*. Fetal Diagn Ther, 2011. **30**(1): p. 41-47.
23. Heegaard, E.D. and K.E. Brown, *Human parvovirus B19*. Clin Microbiol Rev, 2002. **15**(3): p. 485-505.
24. Hellmund, A., A. Geipel, C. Berg, R. Bald, and U. Gembruch, *Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection*. Fetal Diagn Ther, 2018. **43**(2): p. 129-137.
25. Modrow, S. and B. Gärtner, *Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(43): p. A-2869.
26. Nagel, H.T., T.R. de Haan, F.P. Vandenbussche, D. Oepkes, and F.J. Walther, *Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 42-47.

27. Plentz, A. and S. Modrow, *Diagnosis, management and possibilities to prevent parvovirus B19 infection in pregnancy*. *Future Virology*, 2011. **6**(12): p. 1435-1450.
28. Simms, R.A., R.E. Liebling, R.R. Patel, M.L. Denbow, S.A. Abdel-Fattah, P.W. Soothill, and T.G. Overton, *Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit*. *Fetal Diagn Ther*, 2009. **25**(4): p. 373-378.
29. Bredl, S., A. Plentz, J.J. Wenzel, H. Pfister, J. Möst, and S. Modrow, *False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection*. *J Clin Virol*, 2011. **51**(2): p. 115-120.
30. Dieck, D., R.L. Schild, M. Hansmann, and A.M. Eis-Hübinger, *Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum*. *Prenat Diagn*, 1999. **19**(12): p. 1119-1123.
31. Doyle, S., *The detection of parvoviruses*. *Methods Mol Biol*, 2011. **665**: p. 213-231.
32. Liefeldt, L., A. Plentz, B. Klempa, O. Kershaw, A.S. Endres, U. Raab, H.H. Neumayer, et al., *Recurrent high level parvovirus B19/genotype 2 viremia in a renal transplant recipient analyzed by real-time PCR for simultaneous detection of genotypes 1 to 3*. *J Med Virol*, 2005. **75**(1): p. 161-169.
33. Bodewes, R., J. Kerkhof, J. Cremer, D.B. Gijsselaar, B.C.G. Voordouw, I.K. Veldhuijzen, M. Schipper, et al., *Oral fluid: Non-invasive alternative for parvovirus B19 diagnosis?* *J Clin Virol*, 2019. **117**: p. 5-10.
34. Enders, M., S. Helbig, A. Hunjet, H. Pfister, C. Reichhuber, and M. Motz, *Comparative evaluation of two commercial enzyme immunoassays for serodiagnosis of human parvovirus B19 infection*. *J Virol Methods*, 2007. **146**(1-2): p. 409-413.
35. Enders, M., G. Schalasta, C. Baisch, A. Weidner, L. Pukkila, L. Kaikkonen, H. Lankinen, et al., *Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics*. *J Clin Virol*, 2006. **35**(4): p. 400-406.
36. Enders, M., A. Weidner, T. Rosenthal, C. Baisch, L. Hedman, M. Söderlund-Venermo, and K. Hedman, *Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops*. *J Infect Dis*, 2008. **197**(1): p. 58-62.
37. Manaresi, E., G. Gallinella, S. Venturoli, M. Zerbini, and M. Musiani, *Detection of parvovirus B19 IgG: choice of antigens and serological tests*. *J Clin Virol*, 2004. **29**(1): p. 51-53.
38. Modrow, S. and S. Dorsch, *Antibody responses in parvovirus B19 infected patients*. *Pathol Biol (Paris)*, 2002. **50**(5): p. 326-331.
39. Kaikkonen, L., M. Söderlund-Venermo, J. Brunstein, O. Schou, I. Panum Jensen, S. Rousseau, E.O. Caul, et al., *Diagnosis of human parvovirus B19 infections by detection of epitope-type-specific VP2 IgG*. *J Med Virol*, 2001. **64**(3): p. 360-365.

40. Pfrepper, K.I., M. Enders, and M. Motz, *Human parvovirus B19 serology and avidity using a combination of recombinant antigens enables a differentiated picture of the current state of infection*. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health, 2005. **52**(7-8): p. 362-365.
41. Söderlund, M., C.S. Brown, B.J. Cohen, and K. Hedman, *Accurate serodiagnosis of B19 parvovirus infections by measurement of IgG avidity*. J Infect Dis, 1995. **171**(3): p. 710-713.
42. Dobec, M., A. Juchler, A. Flaviano, and F. Kaeppli, *Prolonged parvovirus b19 viremia in spite of neutralizing antibodies after erythema infectiosum in pregnancy*. Gynecol Obstet Invest, 2007. **63**(1): p. 53-54.
43. Hemauer, A., A. Gigler, K. Searle, K. Beckenlehner, U. Raab, K. Broliden, H. Wolf, et al., *Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women*. J Med Virol, 2000. **60**(1): p. 48-55.
44. von Poblitzki, A., A. Hemauer, A. Gigler, E. Puchhammer-Stöckl, F.X. Heinz, J. Pont, K. Laczika, et al., *Antibodies to the nonstructural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implications for pathogenesis*. J Infect Dis, 1995. **172**(5): p. 1356-1359.
45. Kuethe, F., J. Lindner, K. Matschke, J.J. Wenzel, P. Norja, K. Ploetze, S. Schaal, et al., *Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(11): p. 1660-1666.
46. Schenk, T., M. Enders, S. Pollak, R. Hahn, and D. Huzly, *High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(1): p. 106-110.
47. Söderlund, M., C.S. Brown, W.J. Spaan, L. Hedman, and K. Hedman, *Epitope type-specific IgG responses to capsid proteins VP1 and VP2 of human parvovirus B19*. J Infect Dis, 1995. **172**(6): p. 1431-1436.
48. Bonvicini, F., E. Manaresi, G. Gallinella, G.A. Gentilomi, M. Musiani, and M. Zerbini, *Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens*. BJOG, 2009. **116**(6): p. 813-817.
49. de Villemeur, A.B., B. Gratacap-Cavallier, R. Casey, M. Baccard-Longère, L. Goirand, J.M. Seigneurin, and P. Morand, *Occupational risk for cytomegalovirus, but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France*. J Infect, 2011. **63**(6): p. 457-467.
50. Riipinen, A., M. Sallmen, L. Hedman, A. Ojajarvi, M.L. Lindbohm, M. Meriluoto, H.M. Surcel, et al., *Increased risk of human parvovirus B19 infection in day-care employees: a cohort study among pregnant workers during an epidemic in Finland*. Occup Environ Med, 2014. **71**(12): p. 836-841.
51. Romero Starke, K., M. Kofahl, A. Freiberg, M. Schubert, M.L. Groß, S. Schmauder, J. Hegewald, et al., *Are Daycare Workers at a Higher Risk of Parvovirus B19 Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2019. **16**(8).

52. Stelma, F.F., A. Smismans, V.J. Goossens, C.A. Bruggeman, and C.J. Hoebe, *Occupational risk of human Cytomegalovirus and Parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(4): p. 393-397.
53. Valeur-Jensen, A.K., C.B. Pedersen, T. Westergaard, I.P. Jensen, M. Lebech, P.K. Andersen, P. Aaby, et al., *Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy*. JAMA, 1999. **281**(12): p. 1099-1105.
54. Gilbert, N.L., T.W. Gyorkos, C. Béliveau, E. Rahme, C. Muecke, and J.C. Soto, *Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators*. Epidemiol Infect, 2005. **133**(2): p. 299-304.
55. Anderson, M.J., M.N. Khoussam, D.J. Maxwell, S.J. Gould, L.C. Happerfield, and W.J. Smith, *Human parvovirus B19 and hydrops fetalis*. Lancet, 1988. **1**(8584): p. 535.
56. Forestier, F., J.D. Tissot, Y. Vial, F. Daffos, and P. Hohlfeld, *Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis*. Br J Haematol, 1999. **104**(4): p. 925-927.
57. Heegaard, E.D., H. Hasle, L. Skibsted, J. Bock, and K.E. Brown, *Congenital anemia caused by parvovirus B19 infection*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(12): p. 1216-1218.
58. Nyman, M., T. Tolfvenstam, K. Petersson, C. Krassny, L. Skjöldebrand-Sparre, and K. Broliden, *Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(5 Pt 1): p. 795-798.
59. Bonvicini, F., C. Puccetti, N.C. Salfi, B. Guerra, G. Gallinella, N. Rizzo, and M. Zerbini, *Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(10): p. 3514-3518.
60. Nunoue, T., K. Kusuhara, and T. Hara, *Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(12): p. 1133-1136.
61. Nyman, M., L. Skjöldebrand-Sparre, and K. Broliden, *Non-hydropic intrauterine fetal death more than 5 months after primary parvovirus B19 infection*. J Perinat Med, 2005. **33**(2): p. 176-178.
62. Tolfvenstam, T., N. Papadogiannakis, O. Norbeck, K. Petersson, and K. Broliden, *Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death*. Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1494-1497.
63. Martinez-Portilla, R.J., J. Lopez-Felix, A. Hawkins-Villareal, J.R. Villafan-Bernal, Y.M.F. Paz, F. Figueras, and A. Borrell, *Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **54**(6): p. 722-731.
64. Norbeck, O., N. Papadogiannakis, K. Petersson, T. Hirbod, K. Broliden, and T. Tolfvenstam, *Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(9): p. 1032-1038.
65. de Oliveira Vianna, R.A., M.M. Siqueira, L.A. Camacho, S. Setúbal, W. Knowles, D.W. Brown, and S.A. de Oliveira, *The accuracy of anti-human herpesvirus 6 IgM detection in children with recent primary infection*. J Virol Methods, 2008. **153**(2): p. 273-275.

66. Navalpotro, D., C. Gimeno, and D. Navarro, *Concurrent detection of human herpesvirus type 6 and measles-specific IgMs during acute exanthematic human parvovirus B19 infection*. J Med Virol, 2006. **78**(11): p. 1449-1451.
67. Matsuda, H., K. Sakaguchi, T. Shibasaki, H. Takahashi, Y. Kawakami, and K. Furuya, *Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin*. J Perinat Med, 2005. **33**(6): p. 561-563.
68. Rugolotto, S., E.M. Padovani, A. Sanna, G.P. Chiaffoni, P.L. Marradi, and C. Borgna-Pignatti, *Intrauterine anemia due to parvovirus B19: successful treatment with intravenous immunoglobulins*. Haematologica, 1999. **84**(7): p. 668-669.
69. de Haan, T.R., M.F. Beersma, D. Oepkes, E.P. de Jong, A.C. Kroes, and F.J. Walther, *Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters*. Prenat Diagn, 2007. **27**(1): p. 46-50.
70. Knöll, A., F. Louwen, B. Kochanowski, A. Plentz, J. Stüssel, K. Beckenlehner, W. Jilg, et al., *Parvovirus B19 infection in pregnancy: quantitative viral DNA analysis using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR)*. J Med Virol, 2002. **67**(2): p. 259-266.
71. Cramp, H.E. and B.D. Armstrong, *Erythema infectiosum: no evidence of teratogenicity*. Br Med J, 1977. **1**(6067): p. 1031.
72. Dembinski, J., A.M. Eis-Hübinger, J. Maar, R. Schild, and P. Bartmann, *Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection*. Arch Dis Child, 2003. **88**(3): p. 219-221.
73. Dembinski, J., F. Haverkamp, H. Maara, M. Hansmann, A.M. Eis-Hübinger, and P. Bartmann, *Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops*. BJOG, 2002. **109**(11): p. 1232-1234.
74. Lejeune, A., M. Cremer, H. von Bernuth, A. Edelmann, S. Modrow, and C. Bühner, *Persistent pure red cell aplasia in dizygotic twins with persistent congenital parvovirus B19 infection-remission following high dose intravenous immunoglobulin*. Eur J Pediatr, 2014. **173**(12): p. 1723-1726.

17. Zikavirus-Infektion (verantwortliche Autoren: Martin Enders, Ulrich Gembruch)

17.1 Grundlegende Informationen zu Zika-Virus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Zika-Virus/ ZIKV (afrikanische und asiatische Linie)
	Virusfamilie/ Gattung	Flaviviridae/ Flavivirus
Umweltstabilität		wenig bekannt; Inaktivierung: 56 °C für 30 Min. sowie mit Lösungen von pH ≤6 oder UV-Licht [1, 2]
Desinfektionsmittelresistenz		begrenzt viruzid wirksame Desinfektionsmittel [1, 2]
Wirt		Mensch, Primaten [3]
Verbreitung	endemisch in den Tropen und Subtropen; 2015–2016: epidemische Häufung mit dem Erreger der asiatischen Linie in Mittel-, Südamerika, Karibik, Süd-Ost-Asien, autochthone Infektionen auch in Texas und Florida; Fallzahlen in allen Gebieten stark rückläufig, zur Zeit weltweit keine Ausbrüche (CDC 2019). Südfrankreich 8/2019: drei autochthon durch Moskitos übertragene Infektionen labordiagnostisch nachgewiesen [4]	
Durchseuchung/ Prävalenz		nach Ablauf der Epidemie in den entsprechenden Gebieten hoch (60–70%) [5, 6]
Meldezahlen/ Deutschland §7 Absatz 1(1), IfSG	nach Referenzdefinition:	
	2017	69 Fälle
	2018	18 Fälle
	2019	11 Fälle
	2020	14 Fälle
Quelle: https://survstat.rki.de Es handelt sich um Reiseinfektionen		
Inkubationszeit		3–14 Tage [7]
Übertragung	infizierte Moskitos:	
	Hauptträger	Aedes aegypti (Gelbfiebermücke),
	potentieller Vektor:	Aedes albopictus (Tigermücke)
	sexuell, intrauterin, perinatal Übertragung durch Speichel bisher nur im Tierversuch nachgewiesen [8], durch Blutplättchen-transfusion bisher nur wenige Fallbericht bekannt [9, 10] Muttermilch (Einzelfallberichte)	

Erkrankungen	asymptomatische Verläufe	bei ca. 60–80% der Infizierten
	Symptome:	Makulopapulöses Exanthem, Myalgie, Arthralgien, nichteitriges Konjunktivitis, Kopf-, Muskelschmerzen, Fieber
	Komplikationen	Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Myelitis, Enzephalopathie [11, 12]
Infektiosität/ Kontagiosität	wenige Daten verfügbar; zurzeit wird der Nachweis von ZIKV-RNA mit Infektiosität gleichgesetzt Für die Persistenz (Median-Werte nach Symptombeginn) der ZIKV-RNA wurden folgende Werte ermittelt: [13, 14]	
	Serum	Median: 15 Tage
	Urin	Median: 11 Tage
	Sperma	Median: 42 Tage
	Weiblicher Genital-tract	Median: 14 Tage
	Speichel	Median: 7 Tage (95%CI: 4–11 Tage)
Vertikale Übertragung	perikonzeptionell	kaum Daten verfügbar; bisher wurde bei 21 abgeschlossenen Schwangerschaften ein Fall von Mikrozephalie nach mütterlicher ZIKV-Infektion 6 Wochen vor bis 2 Wochen nach dem 1. Tag der letzten Periode nachgewiesen [15]
	pränatal	ca. 18% [16]
	perinatal	intrapartum: Bisher nur zwei Fallberichte bekannt [17]
	frühpostnatal	durch Muttermilch: Einzelfallberichte [17-20]
Embryopathie/ Fetopathie		Ja
	(I) 4–9% ermittelt durch: ZIKV-RNA-Nachweis in Proben von Schwangeren [15, 21] sowie ZIKV-RNA-Nachweis in mütterlichen, plazentalen oder fetalen/ kindlichen Proben bzw. durch den serologischen Nachweis einer kürzlichen ZIKV- oder nicht spezifizierten Flavivirusinfektion in mütterlichen oder kindlichen Proben [22]	
	(II) Ca. 20% (21% schwere Komplikationen, 20% mild/moderat, 14% intrauteriner Fruchttod) ermittelt durch: Nachgewiesene kongenitale ZIKV-Infektion (pos ZIKV RT-PCR in fetaler/ neonataler Probe oder IgM in Nabelschnurblut, kindl. Blut oder Liquor) nach labor-diagnostisch bestätigter ZIKV-Infektion der Schwangeren [16, 23, 24]	
Kritische Zeiträume	noch nicht endgültig geklärt. Häufung von neurologischen und okulären Schäden nach Infektion im 1.Trimester [21], eine andere Studie zeigte Zika-Virus bedingte Fehlbildungen über die Trimenen gleich verteilt [15]	

<p>Fetale/ neonatale Symptome</p>	<p>kongenitales Zika-Virus-Syndrom [25] Mikrozephalie (< 3SD unter Normalwert) [26] Hirnanomalien (z.B. Kleinhirn-, Vermis cerebelli- Hypoplasie, Ventrikulomegalie, Corpus callosum-Anomalie, intrakranielle Kalzifikationen) Mikrophthalmie, Hypoplasie/ Atrophie des Sehnervs, Katarakt, chorioretinale Atrophie [27] Hörschäden Arthrogyriposis multiplex congenita Ikterus, Hepatomegalie, milde Anämie [16] Neurologische Entwicklungsstörungen im Alter von ≥1 Jahr bei 9% der Kinder von Müttern mit labordiagnostisch bestätigter oder möglicher ZIKV-Infektion in der Schwangerschaft [26]</p>	
<p>Intrauteriner Fruchttod*</p>	<p>bei nachgewiesener kongenitaler Zika-Virusinfektion (n=11/74): 14% (CI: 8–24); [16] *Spontanabort (14.–24. SSW) und Totgeburt > 24. SSW, ausgeschlossen wurden intrapartum oder früh- postnataler Tod</p>	
<p>Symptome bei neonataler Infektion</p>		<p>Milder Verlauf [28]</p>
<p>Antivirale Therapie</p>		<p>nicht verfügbar</p>
<p>Prophylaxe</p>	<p>Impfung</p>	<p>nicht verfügbar; in klinischer Prüfung (Phase 1): inaktivierter bzw. attenuierter Impfstoff [29]</p>
	<p>passive Immunisierung</p>	<p>nicht verfügbar</p>
	<p>Expositionsprophylaxe</p>	<p>Reisen in Gebiete mit aktiver Zika-Virus-Transmission meiden, falls nicht möglich: Tag und Nacht konsequenter Mückenschutz nach Reise oder Langzeitaufenthalt in entsprechenden Gebieten Effektive Verhütung: Männer: für 3 Monate, Frauen: für 2 Monate nach Symptombeginn oder – falls asymptomatisch – nach letzter möglicher Exposition. Sexualpartner von Schwangeren: für die gesamte Schwangerschaft [30, 31]</p>

17.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion

17.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Methoden zum direkten Nachweis von Zika-Virus bzw. Zika-Virus-RNA siehe Tabelle 17.1. Methoden zum Nachweis von Zika-Virus-spezifischen Antikörpern siehe Tabelle 17.2.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Nachweis von ZIKV-RNA	Qualitative RT-PCR; kommerziell verfügbar <i>Routinediagnostik</i>	EDTA-Blut, Serum, Fetalblut, Urin, Speichel, Fruchtwasser, Sperma, Plazenta, fetales Gewebe (postmortal). Herstellerangaben beachten, ggf. Evaluierung
ZIKV-Anzucht	Anzucht des ZIKV z. B. in Verozellen (permanente Affennierenzellen) oder A549-Zellen (permanente humane Lungen-Epithelzellen) [32] <i>Spezialdiagnostik</i>	Blut, Urin, Speichel, Sperma, Fruchtwasser, Plazenta, fetales Gewebe (postmortal)

Tabelle 17.1: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von ZIKV bzw. ZIKV-Genom.

Das Zika-Virus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. Der Versand ZIKV-haltiger Proben erfolgt nach UN 3373, Verpackungsanweisung 650: Das Primärröhrchen mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis verschickt werden. Transport bei Raumtemperatur oder für Virusanzucht bei 4 °C.

Methode	Anmerkungen
<p>Ligandenassays (ELISA)</p> <p><i>Routinediagnostik</i></p>	<p>Qualitative Bestimmung und Differenzierung von ZIKV-spezifischen Antikörpern (IgG, IgM) in Serum oder Plasma [33-37]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Antigen: Nicht-Strukturprotein (NS1) <ul style="list-style-type: none"> • IgM-Nachweis: Hohe Spezifität, kaum Kreuzreaktionen zu anderen Flaviviren; Sensitivität 50–70% • IgG-Nachweis: Spezifität 70% – > 90% (Spezifität ist bei Patienten mit sekundärer Denguevirus-Infektion deutlich geringer); Sensitivität: 70–88%. <p>Qualitative Bestimmung von ZIKV-spezifischen IgM-Antikörpern in Serum oder Plasma (Referenztest in USA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Antigen: Zika Vero E6 Tissue Culture Antigen, Zika COS-1 recombinant antigen <ul style="list-style-type: none"> • Bei RT-PCR bestätigter ZIKV-Infektion liegt die IgM-Positivrate 8–60 Tage nach Symptombeginn bei mindestens 97%, Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren müssen ausgeschlossen [28, 38-40] <p>Bewertung beider Methoden: negativ, grenzwertig, positiv</p> <p>Anmerkung: falsch-positive ZIKV-IgM-Befunde möglich bei z.B. Malaria tropica, Leptospirose u.a. Infektionen</p>
<p>Indirekte Immunfluoreszenz</p>	<p>Quantitative Bestimmung und Differenzierung von ZIKV-spezifischen Antikörpern (IgG, IgM) in Serum oder Plasma</p> <p>Antigen: Ausstrich ZIKV infizierter Zellen auf Objektträger</p> <p>Eingeschränkte Spezifität durch Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, hohe Sensitivität (wenig Daten verfügbar) [41]</p> <p>Bewertung: Titer</p>
<p>Plaque-Reduktions-neutralisationstest (PRNT)</p> <p><i>Spezialdiagnostik</i></p>	<p>Quantitative Bestimmung neutralisierender Antikörper in Serum oder Plasma</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Antigen: Virussuspension (natives Virus, asiatische Linie in Anlehnung) <p>Aufgrund von Kreuzreaktionen sollte die Probe auf neutralisierende Antikörper auch gegen andere Flaviviren (z.B. Dengue-Viren) getestet werden. Nur bei primärer Flavivirus-Infektion (primär: bisher keine Flavivirus-Infektion durchgemacht) ist eine Differenzierung bzgl des aktuellen Erregers möglich, da der Antikörpertiter gegen das Virus, das die aktuelle Infektion verursacht, in der Regel ≥ 4-fach höher als der Wert gegen andere im Parallelansatz getestete Flaviren ist. Bei einer sekundären Infektion (sekundär: es fand eine frühere Infektion oder Impfung mit einem Flavivirus statt) ist dies nicht möglich [42, 43]</p> <p>Bewertung: Titer</p>

Tabelle 17.2: Übersicht zu den Nachweismethoden ZIKV-spezifischer Antikörper.

17.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnostik der akuten/ kürzlichen bzw. einer zurückliegenden Zika-Virusinfektion**Empfehlung:**

Die Labordiagnose einer akuten, kürzlichen bzw. einer länger zurückliegenden Infektion soll durch die Kombination molekularbiologischer und serologischer Methoden erfolgen. Hierzu zählen:

- (I) Der Nachweis von ZIKV-RNA in Serum und Urin mittels RT-PCR (Daten zur Zielsequenz sind bei kommerziell verfügbaren Testkits nicht verfügbar). Ggf. sind Verlaufskontrollen erforderlich, da ein periodisches Auftreten von ZIKV-RNA in Serum, Urin und auch Spermaproben beschrieben wurde. Speichel ist durch die geringe Nachweisrate als Untersuchungsmaterial ungeeignet [14].
- (II) Der Nachweis von ZIKV-IgM- und IgG-Antikörper im ELISA unter Ausschluss anderer Flavivirus-Infektionen (z. B. Dengue-Virus) im PRNT.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Nach bekanntem Symptom- oder Expositionsbeginn sollte der Nachweis/ Ausschluss einer akuten/ kürzlichen ZIKV-Infektion wie folgt durchgeführt werden [14, 44, 45]:

- In den ersten sieben Tagen aufgrund der hohen Nachweisraten mittels RT-PCR aus EDTA-Blut, Serum (Positivrate ca. 90%) und aus Urin (Positivrate 57%). Bei Verwendung kommerziell hergestellter PCR-Testkits müssen die Herstellerangaben bzgl. geeigneter Untersuchungsproben beachtet werden.
- Nach 8–28 Tagen mittels RT-PCR aus EDTA-Blut, Serum und Urin (Positivrate: 50% bzw. 54%), sowie durch die Bestimmung von ZIKV-IgM- und -IgG-Antikörper.
- Nach mehr als 28 Tage nach Symptombeginn durch die Bestimmung der ZIKV-IgM-, IgG-Antikörper und ggf. Ausschluss anderer Flavivirus-Infektionen. Die Nachweisgrenze von NS1-IgM-Antikörper liegt je nach Test im Median bei 53 Tage (range: 13–173) bzw. 13 Tage (range: 0–139). Eine RT-PCR kann ergänzend eingesetzt werden.

Ein positiver ZIKV-IgG- und negativer IgM-Antikörperbefund ist Hinweis auf eine zurückliegende ZIKV-Infektion.

17.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Zurzeit wird der Nachweis von ZIKV-RNA mit Infektiosität gleichgesetzt, da Untersuchungen zum Nachweis des nativen Virus über einen längeren Zeitraum fehlen.
- (II) Eine Infektion in der Frühschwangerschaft kann bei Erstuntersuchung der Schwangeren zu einem späteren Zeitpunkt nur durch den Einsatz von sensitiven ZIKV-IgG-Testen erfolgen.
- (III) Es sind nur wenige Daten zur IgG-Persistenz bei Verwendung des NS1-ELISA verfügbar: Pasquier et al konnten in Verlaufsstudien 5 Monate nach Symptombeginn keinen signifikanten Titerabfall nachweisen, Matheus et al. beschrieben eine geringe Abnahme der IgG-Positivrate zwischen Tag 181–300 nach Symptombeginn [45, 46].

- (IV) Lange persistierende ZIKV-IgM (12–19 Monate nach Symptombeginn) wurden mit dem in den USA zugelassenen Referenztest nachgewiesen [40]. Diesbezügliche Untersuchungen sind für anti-NS1-IgM-Antikörper bisher nicht verfügbar.

17.3 Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zika-Virusinfektion

17.3.1 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt soll eine ZIKV-Diagnostik durchgeführt werden?

Empfehlung:

- (I) Bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten mit akut vorliegenden oder im Reiseland aufgetretenen Symptomen, die auf eine ZIKV-Infektion hinweisen, kann eine labordiagnostische Abklärung entsprechend 17.2.2. erfolgen.
- (II) Bei asymptomatischen Reiserückkehrern aus Endemiegebieten ohne Kinderwunsch soll auf eine Testung verzichtet werden.
- (III) Bei asymptomatischen Reiserückkehrern aus Endemiegebieten mit Kinderwunsch wird der labordiagnostische Ausschluss einer kürzlichen Infektion nicht generell empfohlen, kann aber je nach individueller Situation (z. B. bei Dringlichkeit des Kinderwunsches) erwogen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Bei sporadischem Auftreten von ZIKV-Infektionen im Reiseland besteht nur ein geringes Infektionsrisiko. Daher wird keine generelle Empfehlung zur Testung ausgesprochen. Allerdings kann im Einzelfall aus differential-diagnostischen Erwägungen bei Vorliegen entsprechender Symptome eine Testung indiziert sein. Auch im Hinblick auf eine mögliche Transmissionsprophylaxe. Bei nachgewiesener Infektion wird Kondomgebrauch oder Abstinenz sowie eine effektive Verhütung bei Männern für 3 Monate, bei Frauen für 2 Monate empfohlen. Anmerkung: In Abhängigkeit vom Expositionsrisiko soll der Ausschluss einer Denguevirus-Infektion erfolgen, da klinisch nicht sicher zwischen Dengue und ZIKV-Infektion unterschieden werden kann.

Zu (III) Prinzipiell ist auf das geringe Infektionsrisiko und die Möglichkeiten der Prophylaxe einer sexuellen Übertragung hinzuweisen. Im Falle einer Testung schließt ein negativer Antikörpernachweis 4 Wochen nach letzter möglicher Exposition eine akute/ kürzliche ZIKV-Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Hier sind die Angaben der Testhersteller zu beachten.

17.3.2 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt soll eine ZIKV-Diagnostik bei einer Schwangeren erfolgen?**Empfehlung:**

Bei Schwangeren mit entsprechenden Symptomen sollte möglichst früh eine Labordiagnostik zum Nachweis/ Ausschluss einer ZIKV-Infektion entsprechend der in Abschnitt 18.2.2 beschriebenen Vorgehensweise durchgeführt werden. Dies gilt auch für asymptomatische Schwangere und deren Sexualpartner nach Reisen oder Langzeitaufenthalten in Risikogebieten (Gebiete mit anhaltender ZIKV-Zirkulation). Da in Einzelfällen über eine länger andauernde Virämie in der Schwangerschaft berichtet wurde, kann ggf. zusätzlich zum Nachweis von ZIKV-IgG/IgM eine RT-PCR durchgeführt werden [47].

Begründung der Empfehlung:

Beim Nachweis einer akuten oder kürzlichen Infektion muss die Schwangere über mögliche Risiken aufgeklärt und über weiterführende Maßnahmen in der Schwangerschaft und bei Geburt informiert werden.

Fragestellung 2: Welche zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen sind bei Schwangeren nach gesicherter Exposition (d.h. Aufenthalt in einem Gebiet mit anhaltender Zirkulation von ZIKV) notwendig?**Empfehlung:**

Ab Schwangerschaftswoche $\geq 14+0$ sollte eine Basisultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Diese sollte beinhalten:

- Allgemeine Beurteilung der fetalen Anatomie
- Fetale Biometrie: biparietaler Durchmesser, Kopfumfang, Abdomenumfang, Femurlänge, transzerebellärer Durchmesser
- Gezielte Beurteilung der zerebralen Anatomie

Begründung der Empfehlung:

Die Ultraschallbefunde und Ergebnisse der Labordiagnostik bestimmen das weitere Vorgehen [44, 48, 49]:

- Bei normalem Basisultraschall und negativer ZIKV-Labordiagnostik sind sonographische Untersuchungen mit Dokumentation des Kopfumfangs im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge (2. und 3. Screening) ausreichend.
- Bei unauffälligen Basisultraschall und labordiagnostisch nachgewiesener ZIKV-Infektion bei der Schwangeren sollten ca. alle 3 Wochen Ultraschallkontrollen und detaillierte neurosonographischen Verlaufskontrollen ($> 20.$ SSW und $> 28.$ SSW) durchgeführt werden. Es ist zu beachten, dass der negative Vorhersagewert der Ultraschallbefunde bezogen auf ZIKV-bedingte Auffälligkeiten beim Neugeborenen gering ist [50].
- Bei auffälligen Ultraschallbefunden, die auf eine pränatale ZIKV-Infektion hinweisen, werden regelmäßig detaillierte neurosonographische Verlaufskontrollen und evtl eine fetale MRT-Untersuchung (möglichst $> 28.$ SSW) empfohlen.

Fragestellung 3: Wann soll eine invasive pränatale Diagnostik durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Die invasive pränatale Diagnostik (Untersuchung von Fruchtwasser und Fetalblut) sollte nur bei auffälligem Ultraschall erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Die Aussagekraft (Vorhersagewert) der invasiven pränatalen Diagnostik ist begrenzt. Insbesondere schließt ein negatives Ergebnis eine fetale ZIKV-Infektion nicht aus. Bei ZIKV-typischen Ultraschallauffälligkeiten im Gehirn (z. B. intrakranielle Verkalkungen, Ventrikulomegalie, Corpus callosum Anomalien, Mikrozephalie) und bei nachgewiesener fetaler ZIKV-Infektion muss jedoch mit der Geburt eines symptomatischen Kindes gerechnet werden. Der Schwangerschaftskonflikt sollte geklärt werden [51-53].

17.3.3 Labordiagnostik von Zika-Virusinfektionen beim Neugeborenen

Fragestellung 1: In welchen Fällen und mit welchen Methoden soll beim Neugeborenen eine Zika-Virusinfektion diagnostisch geklärt werden?**Empfehlung:**

Bei nachgewiesener ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft und/ oder bei Vorliegen von Symptomen beim Neugeborenen, die auf eine pränatale ZIKV-Infektion hinweisen, soll der Erregernachweis mittels RT-PCR aus Blut, Plazenta, Urin, Liquor sowie eine IgG- und IgM-Bestimmung aus dem Serum des Neugeborenen zum Nachweis/ Ausschluss einer pränatalen Infektion so früh wie möglich erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Zurzeit liegen nur wenige Daten zur neurologischen Langzeitentwicklung nach intrauteriner ZIKV-Infektion vor. Untersuchungen bis zum 4. Lebensjahr ergaben, dass *in utero* infizierte Kinder im Vergleich zu nicht infizierten Kindern ein höheres Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen, auch wenn bei Geburt keine ZNS-Auffälligkeiten vorlagen. Daher sind regelmäßig neurologische, ophthalmologische, audiologische Untersuchungen notwendig, um entsprechende Behandlungen und Fördermaßnahmen frühzeitig einzuleiten [23, 26, 44, 48, 54].

17.4 Literatur

1. Charrel, R.N., I. Leparco-Goffart, S. Pas, X. de Lamballerie, M. Koopmans, and C. Reusken, *Background review for diagnostic test development for Zika virus infection*. Bull World Health Organ, 2016. **94**(8): p. 574-584D.
2. Müller, J.A., M. Harms, A. Schubert, S. Jansen, D. Michel, T. Mertens, J. Schmidt-Chanasit, et al., *Inactivation and Environmental Stability of Zika Virus*. Emerg Infect Dis, 2016. **22**(9): p. 1685-1687.
3. Bueno, M.G., N. Martinez, L. Abdalla, C.N. Duarte Dos Santos, and M. Chame, *Animals in the Zika Virus Life Cycle: What to Expect from Megadiverse Latin American Countries*. PLoS Negl Trop Dis, 2016. **10**(12): p. e0005073.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-third-case-locally-acquired-zika-virus-disease-hyeres-france>. *Epidemiological update: third case of locally acquired Zika virus disease in Hyères, France*. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-third-case-locally-acquired-zika-virus-disease-hyeres-france> abgerufen am 06.11.2019
5. Cauchemez, S., M. Besnard, P. Bompard, T. Dub, P. Guillemette-Artur, D. Eyrolle-Guignot, H. Salje, et al., *Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study*. *Lancet*, 2016. **387**(10033): p. 2125-2132.
6. Netto, E.M., A. Moreira-Soto, C. Pedroso, C. Höser, S. Funk, A.J. Kucharski, A. Rockstroh, et al., *High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks*. *mBio*, 2017. **8**(6).
7. Krow-Lucal, E.R., B.J. Biggerstaff, and J.E. Staples, *Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease*. *Emerg Infect Dis*, 2017. **23**(5): p. 841-845.
8. Newman, C.M., D.M. Dudley, M.T. Aliota, A.M. Weiler, G.L. Barry, M.S. Mohns, M.E. Breitbart, et al., *Oropharyngeal mucosal transmission of Zika virus in rhesus macaques*. *Nat Commun*, 2017. **8**(1): p. 169.
9. Barjas-Castro, M.L., R.N. Angerami, M.S. Cunha, A. Suzuki, J.S. Nogueira, I.M. Rocco, A.Y. Maeda, et al., *Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil*. *Transfusion*, 2016. **56**(7): p. 1684-1688.
10. Motta, I.J., B.R. Spencer, S.G. Cordeiro da Silva, M.B. Arruda, J.A. Dobbin, Y.B. Gonzaga, I.P. Arcuri, et al., *Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(11): p. 1101-1103.
11. Barbi, L., A.V.C. Coelho, L.C.A. Alencar, and S. Crovella, *Prevalence of Guillain-Barre syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis*. *Braz J Infect Dis*, 2018. **22**(2): p. 137-141.
12. Calvet, G.A., F.B. Santos, and P.C. Sequeira, *Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis*. *Curr Opin Infect Dis*, 2016. **29**(5): p. 459-466.
13. Counotte, M.J., C.R. Kim, J. Wang, K. Bernstein, C.D. Deal, N.J.N. Broutet, and N. Low, *Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review*. *PLoS Med*, 2018. **15**(7): p. e1002611.
14. Paz-Bailey, G., E.S. Rosenberg, K. Doyle, J. Munoz-Jordan, G.A. Santiago, L. Klein, J. Perez-Padilla, et al., *Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Final Report*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(13): p. 1234-1243.
15. Shapiro-Mendoza, C.K., M.E. Rice, R.R. Galang, A.C. Fulton, K. VanMaldeghem, M.V. Prado, E. Ellis, et al., *Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017. **66**(23): p. 615-621.
16. Pomar, L., M. Vouga, V. Lambert, C. Pomar, N. Hcini, A. Jolivet, G. Benoist, et al., *Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana*. *BMJ*, 2018. **363**: p. k4431.

17. Besnard, M., T. Dub, and P. Gérardin, *Outcomes for 2 Children after Peripartum Acquisition of Zika Virus Infection, French Polynesia, 2013-2014*. Emerg Infect Dis, 2017. **23**(8): p. 1421-1423.
18. Besnard, M., S. Lastere, A. Teissier, V. Cao-Lormeau, and D. Musso, *Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014*. Euro Surveill, 2014. **19**(13).
19. Dupont-Rouzeyrol, M., A. Biron, O. O'Connor, E. Huguon, and E. Descloux, *Infectious Zika viral particles in breastmilk*. Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1051.
20. Siqueira Mello, A., A.P.A. Pascalicchio Bertozzi, M.M.D. Rodrigues, R.E. Gazeta, A.F. Moron, A. Soriano-Arandes, S.G.P. Sarmiento, et al., *Development of Secondary Microcephaly After Delivery: Possible Consequence of Mother-Baby Transmission of Zika Virus in Breast Milk*. Am J Case Rep, 2019. **20**: p. 723-725.
21. Hoen, B., B. Schaub, A.L. Funk, V. Ardillon, M. Boullard, A. Cabié, C. Callier, et al., *Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas*. N Engl J Med, 2018. **378**(11): p. 985-994.
22. Reynolds, M.R., A.M. Jones, E.E. Petersen, E.H. Lee, M.E. Rice, A. Bingham, S.R. Ellington, et al., *Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(13): p. 366-373.
23. Pomar, L., D. Musso, G. Malinger, M. Vouga, A. Panchaud, and D. Baud, *Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome*. Prenat Diagn, 2019. **39**(6): p. 420-430.
24. Pomar, L., G. Malinger, G. Benoist, G. Carles, Y. Ville, D. Rousset, N. Hcini, et al., *Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **49**(6): p. 729-736.
25. Moore, C.A., J.E. Staples, W.B. Dobyns, A. Pessoa, C.V. Ventura, E.B. Fonseca, E.M. Ribeiro, et al., *Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(3): p. 288-295.
26. Rice, M.E., R.R. Galang, N.M. Roth, S.R. Ellington, C.A. Moore, M. Valencia-Prado, E.M. Ellis, et al., *Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection - U.S. Territories and Freely Associated States, 2018*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018. **67**(31): p. 858-867.
27. Zin, A.A., I. Tsui, J. Rossetto, Z. Vasconcelos, K. Adachi, S. Valderramos, U.A. Halai, et al., *Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(9): p. 847-854.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Zika in Infants & Children / Zika and Pregnancy*. (<https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-in-infants-children.html>). 2018.
29. Maslow, J.N., *Zika Vaccine Development-Current Progress and Challenges for the Future*. Trop Med Infect Dis, 2019. **4**(3).

30. Mead, P.S., N.K. Duggal, S.A. Hook, M. Delorey, M. Fischer, D. Olzenak McGuire, H. Becksted, et al., *Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men*. N Engl J Med, 2018. **378**(15): p. 1377-1385.
31. Polen, K.D., S.M. Gilboa, S. Hills, T. Oduyebo, K.S. Kohl, J.T. Brooks, A. Adamski, et al., *Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure - United States, August 2018*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018. **67**(31): p. 868-871.
32. Himmelsbach, K. and E. Hildt, *Identification of various cell culture models for the study of Zika virus*. World J Virol, 2018. **7**(1): p. 10-20.
33. Huzly, D., I. Hanselmann, J. Schmidt-Chanasit, and M. Panning, *High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses*. Euro Surveill, 2016. **21**(16).
34. Kikuti, M., L.B. Tauro, P.S.S. Moreira, G.S. Campos, I.A.D. Paploski, S.C. Weaver, M.G. Reis, et al., *Diagnostic performance of commercial IgM and IgG enzyme-linked immunoassays (ELISAs) for diagnosis of Zika virus infection*. Virol J, 2018. **15**(1): p. 108.
35. Lustig, Y., H. Zelena, G. Venturi, M. Van Esbroeck, C. Rothe, C. Perret, R. Koren, et al., *Sensitivity and Kinetics of an NS1-Based Zika Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Zika Virus-Infected Travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile*. J Clin Microbiol, 2017. **55**(6): p. 1894-1901.
36. Steinhagen, K., C. Probst, C. Radzimski, J. Schmidt-Chanasit, P. Emmerich, M. van Esbroeck, J. Schinkel, et al., *Serodiagnosis of Zika virus (ZIKV) infections by a novel NS1-based ELISA devoid of cross-reactivity with dengue virus antibodies: a multicohort study of assay performance, 2015 to 2016*. Euro Surveill, 2016. **21**(50).
37. L'Huillier, A.G., A. Hamid-Allie, E. Kristjanson, L. Papageorgiou, S. Hung, C.F. Wong, D.R. Stein, et al., *Evaluation of Euroimmun Anti-Zika Virus IgM and IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Zika Virus Serologic Testing*. J Clin Microbiol, 2017. **55**(8): p. 2462-2471.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Updated guidance for US laboratories testing for Zika virus infection*. (www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html). 2017.
39. Granger, D., H. Hilgart, L. Misner, J. Christensen, S. Bistodeau, J. Palm, A.K. Strain, et al., *Serologic Testing for Zika Virus: Comparison of Three Zika Virus IgM-Screening Enzyme-Linked Immunosorbent Assays and Initial Laboratory Experiences*. J Clin Microbiol, 2017. **55**(7): p. 2127-2136.
40. Griffin, I., S.W. Martin, M. Fischer, T.V. Chambers, O. Kosoy, A. Falise, O. Ponomareva, et al., *Zika Virus IgM Detection and Neutralizing Antibody Profiles 12-19 Months after Illness Onset*. Emerg Infect Dis, 2019. **25**(2): p. 299-303.
41. De Ory, F., M.P. Sánchez-Seco, A. Vázquez, M.D. Montero, E. Sulleiro, M.J. Martínez, L. Matas, et al., *Comparative Evaluation of Indirect Immunofluorescence and NS-1-Based ELISA to Determine Zika Virus-Specific IgM*. Viruses, 2018. **10**(7).

42. Rabe, I.B., J.E. Staples, J. Villanueva, K.B. Hummel, J.A. Johnson, L. Rose, Mts, et al., *Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**(21): p. 543-546.
43. Wong, S.J., A. Furuya, J. Zou, X. Xie, A.P. Dupuis, 2nd, L.D. Kramer, and P.Y. Shi, *A Multiplex Microsphere Immunoassay for Zika Virus Diagnosis*. EBioMedicine, 2017. **16**: p. 136-140.
44. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., *241. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Thema Zikavirus-Infektion während der Schwangerschaft, Auswirkungen auf den Feten und Empfehlungen zur Überwachung und Diagnostik*. GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben, 2018(03): p. 555-560.
45. Pasquier, C., G. Joguet, C. Mengelle, S. Chapuy-Regaud, L. Pavili, N. Prisant, J. Izopet, et al., *Kinetics of anti-ZIKV antibodies after Zika infection using two commercial enzyme-linked immunoassays*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018. **90**(1): p. 26-30.
46. Matheus, S., C. Talla, B. Labeau, F. de Laval, S. Briolant, L. Berthelot, M. Vray, et al., *Performance of 2 Commercial Serologic Tests for Diagnosing Zika Virus Infection*. Emerg Infect Dis, 2019. **25**(6): p. 1153-1160.
47. Suy, A., E. Sulleiro, C. Rodó, É. Vázquez, C. Bocanegra, I. Molina, J. Esperalba, et al., *Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy*. N Engl J Med, 2016. **375**(26): p. 2611-2613.
48. Adebajo, T., S. Godfred-Cato, L. Viens, M. Fischer, J.E. Staples, W. Kuhnert-Tallman, H. Walke, et al., *Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(41): p. 1089-1099.
49. Papageorghiou, A.T., B. Thilaganathan, C.M. Bilardo, A. Ngu, G. Malinger, M. Herrera, L.J. Salomon, et al., *ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(4): p. 530-532.
50. Pereira, J.P., Jr., K. Nielsen-Saines, J. Sperling, M.M. Maykin, L. Damasceno, R.F. Cardozo, H.A. Valle, et al., *Association of Prenatal Ultrasonographic Findings With Adverse Neonatal Outcomes Among Pregnant Women With Zika Virus Infection in Brazil*. JAMA Netw Open, 2018. **1**(8): p. e186529.
51. Oduyebo, T., K.D. Polen, H.T. Walke, S. Reagan-Steiner, E. Lathrop, I.B. Rabe, W.L. Kuhnert-Tallman, et al., *Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States (Including U.S. Territories), July 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(29): p. 781-793.
52. Schaub, B., M. Vouga, F. Najioullah, M. Gueneret, A. Monthieux, C. Harte, F. Muller, et al., *Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(5): p. 520-527.
53. Vouga, M., D. Musso, T. Van Mieghem, and D. Baud, *CDC guidelines for pregnant women during the Zika virus outbreak*. Lancet, 2016. **387**(10021): p. 843-844.

54. Hcini, N., Y. Kugbe, Z.H.L. Rafalimanana, V. Lambert, M. Mathieu, G. Carles, D. Baud, et al., *Association between confirmed congenital Zika infection at birth and outcomes up to 3 years of life*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 3270.

18. Zytomegalievirus (verantwortlicher Autor: Klaus Hamprecht)

18.1 Grundlegende Informationen zum Zytomegalievirus

Virusname	Bezeichnung/ Abkürzung	Humanes Zytomegalievirus/ HCMV, CMV
	Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 5/ HHV-5
	Familie/ Unterfamilie/ Gattung	Herpesviridae/ Betaherpesvirinae/ Cytomegalovirus
Umweltstabilität		Stabilität, feuchte Oberfläche [1]: Metall/ Holz: 1 Stunde Glas/ Plastik: 3 Stunden Gummi/ Kleidung/ Keks: 6 Stunden Stabilität, Temperatur (<i>in vitro</i>) [2-4]: 20 °C: ca. 1 Tag 50 °C: ca. 10 min
Desinfektionsmittelresistenz		„begrenzt viruzide“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt		Mensch
Verbreitung		weltweit
Seroprävalenz (Deutschland)	Schwangere	42–60% [5-7]
Serokonversionsrate bei Schwangeren	Deutschland	0,5%
	Frankreich	Ohne Hygieneberatung: 0,8% Nach Hygieneberatung [8-10]: 0,19%- 0,26%
Inkubationszeit		4–6 Wochen [11]
Übertragung/ Ausscheidung		Schmier-/Tröpfcheninfektion durch Urin, Speichel, Muttermilch, Genitalsekret
Erkrankungen [12, 13]	(I) Primärinfektion [14]	
	Symptome	Mononukleose-ähnliches Syndrom; Fieber, Asthenie, Myalgie, Rhino- pharyngitis erhöhte Lympho- zytenzahl/Transaminasenwerte
	asymptomatische Verläufe	75%, bei immunkompetenten Personen
	(II) Reaktivierung/ Reinfektion [15, 16]	
	Symptome	unbekannt
	asymptomatische Verläufe	sind die Regel
	Erwachsene	Allgemein: 7%

Ausscheidungsrate bei Seropositiven		mit Risikofaktoren (sexuell übertragbare Erkrankungen): 22%
	Schwangere [17]	1. Trimenon: Urin: 1% Zervixsekret: 1,6–13% 3. Trimenon: Urin: 13% Zervixsekret: 11–40%
	Kinder [18]	kongenital infiziert: 80% gesund, in Kindertagesstätten: 23% gesund, in der Familie betreut: 12% hospitalisierte Kinder: 11,5% höchste Viruslast: bei Ein- bis Zweijährigen
	Stillende [4, 19, 20]	Milch transiente Ausscheidung: > 95%
Vertikale Übertragung	pränatal	Transplazentare Übertragung bei CMV-Latenz, Nicht-Primärinfektion [21, 22] 1% bei CMV-Primärinfektion (abhängig vom Gestationsalter) [13, 23-33] 6–66% Transmissionsraten und postnatale Hörstörungsrate (SNHL) [31] Präkonzeptionell: 5,5%* Perikonzeptionell: 21,0%* * SNHL-Rate unbekannt 1. Trimenon: 36,8%/ davon 22,8% SNHL 2. Trimenon: 40,3%/ davon 0,1% SNHL 3. Trimenon: 66,2%/ davon 0–0,1% SNHL
	perinatal	Zervixsekret/ Muttermilch hohe Rate bei HIV-/CMV-Koinfektionen [34, 35]
	postnatal	Schmierinfektion (Blut, Speichel) Übertragung durch Muttermilch nicht bewiesen
	Muttermilch	35% [19, 36] (klinisch nicht relevant bei Reifgeborenen)

Embryopathie/ Fetopathie		ja, kongenitale CMV-Infektion
	fetale Symptome	Abort, intrauteriner Tod, Totgeburt (fetale thrombotische Vaskulopathie) [14, 35, 37-40]
	Häufigkeiten [26-28, 31, 32, 41]	
	Primärinfektion/ perikonzeptionell	Abort 17%
	Primärinfektion/ 1. Trimenon	Infizierte Neugeborene: asymptomatisch 52% schwer erkrankt 4% mild erkrankt 4% Abort 20%
	Primärinfektion/ 2. Trimenon	Infizierte Neugeborene: asymptomatisch 83% mild erkrankt 14% Abort 3%
	Primärinfektion/ 3. Trimenon	Infizierte Neugeborene: asymptomatisch 95–100%
Neonatale Erkrankungen		Symptomatische Neugeborene [42, 43]
	Symptome	Wachstumsretardierung 50% Petechien 76% Ikterus (erhöhtes direktes Bilirubin) 67% Hepatomegalie 60% Mikrozephalie 53% Zerebrale Fehlbildungen, Krampfanfälle, Chorioretinitis/ Optikusatrophie, Purpura
	zugehörige Laborbefunde [26, 28, 32, 43-47]	AST/ GOT > 80U/l 83% Hyperbilirubinämie* > 4mg/dl *direktes Bilirubin 81% Thrombozytopenie < 100/nl 77%
Spätfolgen	Primärinfektion	Gehörschädigung, Sehstörung, mentale Retardierung (IQ < 70), motorisches Handicap [43, 48-52]
	Reinfektion/ Reaktivierung	Gehörschädigung bei infizierten Neugeborenen in Hochprävalenzländern ca. 11% [22] Häufigkeit andere Spätfolgen unbekannt

Antivirale Therapie		verfügbar <i>Off-Label-Use</i> [42, 53]
	fetale Infektion	Valaciclovir: Phase II-Studie [54, 55] Valaciclovir: Randomisierte kontrollierte Studie, effiziente Reduktion der materno-fetalen Transmission bei früher CMV-Primärinfektion [56]
	symptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene	Ganciclovir, Valganciclovir, <i>Off-Label-Use</i> [57-59]
Prophylaxe	Impfung	nicht verfügbar
	passive Immunisierung	CMV-Hyperimmunglobulin (HIG), nur im Studienkontext [60, 61], <i>Off-Label-Use</i> .

Therapie/ Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme/ Intervention
Impfung zum Schutz vor maternalen Infektion	nein	/
Hygieneberatung zum Schutz vor maternalen Infektion	ja	Beratung aller Schwangeren zur Kontaktvermeidung mit Urin/ Speichel von Kleinkindern [10, 29]
Prophylaxe der vertikalen Übertragung	Eingeschränkt	<p>1. Studien (darunter 2 RCT) mit monatlicher <i>low-dose</i> HIG-Gabe zeigen keine signifikante Reduktion der Transmissionsrate und Krankheitslast ([62-67], 2 RCT: [68, 69]).</p> <p>2. Prospektive Beobachtungsstudien mit historischer Kontrollgruppe zur HIG-Hochdosis-Therapie der CMV-Primärinfektion in der Frühschwangerschaft unter Berücksichtigung optimierter Pharmakokinetik [70] zeigen signifikante Reduktion der CMV-Transmission [60, 71].</p> <p>3. HIG-Prophylaxe soll nur im Studienkontext erfolgen [61]. Für eine allgemeine Empfehlung sind weitere Studien erforderlich [60, 70, 71].</p>
Antivirale Therapie in der Schwangerschaft	ja	<p>Valaciclovir (VACV) zeigte in Studien therapeutische und prophylaktische Effekte:</p> <p>1. Antivirale transplazentare Therapie der Feten mit VACV ist möglich [72].</p> <p>2. VACV Therapie (8g/Tag) moderat symptomatisch infizierter Feten im 2. und 3. Trimenon [55].</p>

		<p>3. Reduktion der Transmissionsrate mit VACV-Gabe (8g/Tag) in Frühschwangerschaft [73, 74].</p> <p>4. RCT mit signifikanter Reduktion der Transmissionsrate in Frühschwangerschaft [56].</p>
Therapie der neonatalen Erkrankung	ja	antivirale Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir)** [58, 59].

Tabelle 18.1: Übersicht der Möglichkeiten zur Therapie/ Prävention der maternalen und/ oder fetalen CMV-Infektion. * *Off-Label-Use*, aktuell häufig in Deutschland angewendet [26]; ** *Off-Label-Use*; RCT: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie.

18.2 Allgemeine Daten zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus-Infektion

18.2.1 Diagnostische Methoden (Stand der Technik) und Transport der Proben

Das humane Zytomegalievirus gehört zu den gefahrgutrechtlichen Stoffen der Kategorie B, Risikogruppe 2. CMV-haltige Proben müssen nach UN3373 versandt werden, d.h. das Primärgefäß mit der Patientenprobe muss in einem Umverpackungsröhrchen und mit adsorbierendem Material in einem gekennzeichneten Transportbehältnis (Kartonbox) verschickt werden. Der Versand ist bei Raumtemperatur möglich; Kühlung wird nur empfohlen, wenn das Material für Virusisolierung vorgesehen ist.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
CMV-DNA-Nachweis	<p>quantitative PCR (Polymerase-Kettenreaktion) Angaben: Genomkopien/ml oder IU/ml sind weitgehend äquivalent [75-77]</p> <p>Cave: Matrixeffekt</p> <p><i>Routinediagnostik</i></p>	<p>Leukozyten; EDTA-Blut > Plasma* * (Bestimmung des Infektionsstatus)</p> <p>Urin, Rachenabstrich/-spülung (Bestimmung der CMV-Ausscheidung, Diagnostik bei Neugeborenen) [78]</p> <p>Fruchtwasser > Nabelschnurblut (Diagnostik der fetalen Infektion) [79]</p>
CMV-Isolierung	<p>Virusisolierung in Zellkultur (humane Vorhautfibroblasten) 18h-Kurzzeit-Mikrokultur zum CMV-Antigen-Nachweis mittels in-situ-ELISA</p> <p><i>Spezialdiagnostik</i></p>	<p>Urin, Rachenabstrich/-spülung (Bestimmung der CMV-Ausscheidung; Diagnostik bei Neugeborenen)</p> <p>Fruchtwasser [79] (Diagnostik der fetalen Infektion)</p>

Tabelle 18.2: Übersicht der Methoden zum direkten CMV-Nachweis. *Bei der Untersuchung von Folgeproben mittels quantitativer PCR ist immer das gleiche Ausgangsmaterial für die DNA-Isolierung zu verwenden (EDTA-Blut versus Plasma) [80].

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA, CMIA, ECLIA)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma Einfache Durchführung, kommerziell verfügbar, teilweise automatisiert <i>Routinediagnostik</i>
Immuno-/Westernblot	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma Bestimmung von IgG-Reaktivitäten gegen definierte CMV-Proteine (anti-gB-IgG bei frischer CMV-Primärinfektion nicht nachweisbar) [60, 81] Einfache Durchführung, kommerziell verfügbar <i>Routinediagnostik</i>
CMV-IgG-Avidität (ELISA, Immunoblot)	Differenzierung zwischen CMV-Primärinfektion und CMV-Latenz/ CMV-Rekurrenz: CMV IgG/IgM, bei IgM-Nachweis zusätzlich CMV IgG Avidität
Neutralisationstest	Funktioneller Antikörpertest: Differenzierung zwischen CMV-Primärinfektion und CMV-Latenz/ CMV-Rekurrenz Primärinfektion: innerhalb von 3–4 Wochen Nachweis neutralisierender Antikörper in Epithelzellkultur; innerhalb von 3–4 Monaten in Fibroblastenzellkultur [82] <i>Spezialdiagnostik</i>

Tabelle 18.3: Übersicht der Methoden zum Nachweis CMV-spezifischer Antikörper.

18.2.2 Allgemeine Fragestellungen zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus-Infektion

Fragestellung 1: Wie erfolgt die Labordiagnose der CMV-Primärinfektion
<p>Empfehlung: Bei Verdacht auf eine CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft soll die labordiagnostische Abklärung durch Bestimmung der CMV-spezifischen Antikörper im Sinne einer Stufendiagnostik mit Kombination verschiedener Testsysteme erfolgen:</p> <p>(I) Nachweis einer CMV-IgG-Serokonversion. Dies erfordert idealerweise die Verfügbarkeit von sequentiell abgenommenen Blutproben, wovon die initiale Probe CMV-IgG negativ sein muss. Liegt eine archivierte Serumprobe aus der Vorphase vor, so sollte diese für den Nachweis der Serokonversion eingesetzt werden.</p> <p>(II) Nachweis von niederem CMV-IgG, nieder-avidem CMV-IgG in Kombination mit positivem CMV-IgM-Werten oder erhöhten CMV-IgM Indices (Sample/cut-off Index > 1,0) [60]. Um Fehlinterpretationen auszuschließen, sollte jeder positive Nachweis einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft mit niederem CMV-IgG, niederer CMV-IgG Avidität und IgM-Nachweis im Ligandenassay durch ein Immunblot-Verfahren bestätigt werden [60, 83].</p> <p>(III) Fehlender Nachweis von Antikörpern gegen das CMV-Glykoprotein B (Anti-gB2-IgG mittels Immunblot) in Kombination mit nieder-avidem CMV-IgG und/ oder hoch positivem CMV-IgM [60, 81].</p>

(IV) Es soll zusätzlich zur Bestimmung des CMV-Serostatus der Nachweis von CMV-DNA mittels PCR im EDTA-Gesamtblut/ -Plasma der Schwangeren erfolgen [84].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Die CMV-IgG-Serokonversion beweist eine Primärinfektion.

Zu (II) Da automatisierte Ligandenassays hinsichtlich der CMV-IgG Werte bei beginnender CMV-Primärinfektion hochdiskrepanz sein können [85], ist eine Bestätigungsreaktion im Immunblot sinnvoll. Der alleinige Nachweis von CMV-IgM ist nicht beweisend für eine Primärinfektion [86], da CMV-spezifische IgM-Antikörper auch bei Rekurrenz sowie bei Koinfektionen mit EBV oder Parvovirus B19 nachweisbar sein können. Weiterhin kann eine schnelle IgM-Abnahme zu negativem IgM-Nachweis führen [83]. CMV-IgM-Antikörper können auch längere Zeit persistieren und testabhängig unspezifisch oder diskordant reagieren [83]. Niedere CMV-IgG-Avidität und positiver IgM-Nachweis sprechen für eine Primärinfektion während der letzten drei bis vier Monate [87-90]. In selteneren Fällen kann auch trotz hoher CMV IgG- Avidität durch beschleunigte IgG-Aviditätsmaturation eine CMV-Primärinfektion vorliegen [83].

Zu (III) Anti-gB-IgG ist frühestens etwa drei Monate nach Serokonversion nachweisbar. Das Fehlen einer gB-Reaktivität kann zur Eingrenzung des Infektionszeitpunktes beitragen [60, 91], jedoch muss berücksichtigt werden, dass auch bei 18% der CMV-seropositiven Individuen mit länger zurückliegender Infektion anti-gB-IgG nicht nachweisbar ist [92]. Da kommerziell verfügbare CMV-IgG-Aviditätstests als Schwelle für niedere IgG-Avidität Indices von 0 – > 50 angeben [93], ist eine Bestätigung niedriger EIA-IgG-Avidität in einem Immunblot-Verfahren sinnvoll [83, 94]. Mit präselektionierten Seren von Primärinfektionen und latenten Infektionen wurde auch für automatisierte Ligandenassays gute Übereinstimmung berichtet [95]. Der direkte Vergleich von Ligandenassay mit Immunblot zeigt gute Übereinstimmung für Seren der frühen CMV-Primärinfektion [60, 71].

Zu (IV) Die Erhebung der CMV-DNA-Last im Blut ist eine notwendige Ergänzung des CMV-Serostatus der Schwangeren. Sind bei Erstdiagnose hohe Konzentrationen von CMV-DNA im Blut der Schwangeren nachweisbar, kann dies mit maternofetaler Transmission korrelieren [84].

Fragestellung 2: Wie erfolgt die Labordiagnose rekurrenter CMV-Infektionen (Reaktivierung/ Reinfektion)

Empfehlung:

(I) Bei Verdacht auf CMV-Rekurrenz (Nicht-Primärinfektionen, [15, 16]) sollte CMV-IgG, CMV-IgG-Avidität und CMV-IgM bestimmt werden.

(II) Ist in einer Serumprobe gleichzeitig CMV-IgM mit erhöhtem Index, hoch-avides CMV-IgG sowie hohes CMV-IgG sowie stark reaktives anti gB2-IgG nachweisbar, soll zum Ausschluss einer rekurrenten Infektion zusätzlich CMV-DNA aus Urin, Speichel, Vaginalsekret und CMV-DNA aus EDTA-Gesamtblut/ -Plasma untersucht werden [96].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) und (II) Nach der CMV-Primärinfektion etabliert sich bei allen Personen eine lebenslange Viruslatenz mit hohem CMV-IgG, hoher CMV-IgG-Avidität und negativem IgM-Nachweis mit starker und hoher anti-gB2-IgG Reaktivität, in der

Regel ohne Virusausscheidung in unterschiedliche Kompartimente (Urin, Speichel, Vaginalsekret) und fehlender viraler DNAämie. Ohne präkonzeptionelle Rückstellprobe ist derzeit bei Schwangeren keine Routinemethode zur einfachen und sicheren Diagnose von CMV-Rekurrenzen durch Reaktivierung oder Reinfektionen verfügbar, da sehr unterschiedliche Serologie- und PCR-Muster auftreten können [97]. Reinfektionen und Reaktivierungen können in der Routinediagnostik nicht differenziert werden. Reinfektionen wurden in brasilianischen Studien über Nachweis der Virusausscheidung in unterschiedlichen Kompartimenten beschrieben, wobei 35% aller Brasilianerinnen in der gesamten Schwangerschaft und 1 Monat nach Geburt zumindest einmal Virus ausgeschieden haben [96].

Hinweis:

Reinfektionen mit intermittierender Virusausscheidung und viraler DNAämie wurden in den USA bei einem selektierten Kollektiv von Schwangeren mit einem Durchschnittsalter von 18 Jahren sehr häufig beobachtet [98].

Fragestellung 3: Wie erfolgt die Labordiagnose der zurückliegenden CMV-Infektion?**Empfehlung:**

Die Labordiagnose einer länger zurückliegenden CMV-Primärinfektion (Zustand der CMV-Latenz) soll durch Nachweis von CMV-IgG, hochavidem CMV-IgG bei gleichzeitig negativen Werten für CMV-IgM und hochavidem anti gB2-IgG erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Die CMV-IgG-Werte sind in der Regel erhöht, CMV-IgM kann meist nicht mit erhöhtem IgM-Index nachgewiesen werden. In Einzelfällen kann CMV-IgM über lange Zeiträume persistieren. Überwiegend findet man weder Ausscheidung von CMV in Urin und/ oder Speichel noch CMV-DNA in EDTA-Gesamtblut. Etwa drei bis vier Monate nach CMV-Primärinfektion ist aufgrund der Aviditätsreifung der Antikörper ausschließlich hochavidem CMV-IgG nachweisbar. Erfolgt der Nachweis von hochavidem CMV-IgG bis zur Gestationswoche 8-10 der Schwangerschaft, handelt es sich um CMV-Latenz mit CMV-Primärinfektion vor der Konzeption. In diesen Fällen sind weitere Untersuchungen nicht notwendig [89].

Fragestellung 4: Wie erfolgt die Labordiagnose der fetalen CMV-Infektion**Empfehlung:**

- (I) Zum Nachweis einer fetalen CMV-Infektion soll CMV-DNA und/ oder Virus mittels Nachweis von CMV-IE-Antigen in 18h-Kurzzeitkultur in Fruchtwasser bestimmt werden. Diese Untersuchung sollte frühestens ab der 21. Schwangerschaftswoche (20+0) und mindestens 6–8 Wochen [99, 100] nach Primärinfektion der Schwangeren erfolgen.
- (II) Die alleinige Diagnostik einer fetalen CMV-Infektion aus Fetalblut sollte in der Regel nicht erfolgen.
- (III) Die Bestimmung von β 2-Mikroglobulin und Thrombozyten im Fetalblut kann zur Prognose einer symptomatischen CMV-Infektion des Neugeborenen beitragen [101].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Ist CMV-DNA nachweisbar, zeigt dies eine fetale Infektion an. Eine eindeutige Korrelation zwischen hoher Viruslast von CMV-DNA im Fruchtwasser und einer Erkrankung des Neugeborenen besteht nicht [102]. Wird zu diesem Zeitpunkt sehr niedrige CMV-DNA-Last im Fruchtwasser (knapp über Detektionslimit) nachgewiesen, so ist nach derzeitigem Kenntnisstand die fetale Infektion eher nicht mit einer Erkrankung des Neugeborenen assoziiert [89].

Ab der 21. Schwangerschaftswoche und nach einer Frist von mindestens 6–8 Wochen nach Primärinfektion der Schwangeren schließt ein negativer CMV-DNA und/ oder Virusnachweis im Fruchtwasser die fetale Infektion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus (Spezifität: 100%, negativ-prädiktiver Wert: 94%). Wird die Amniozentese zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche vorgenommen, liegt die Nachweisrate viraler DNA bei nur ca. 45% [99], die Rate falsch negativer Befunde bei fetaler CMV-Infektion ist entsprechend hoch [89]. Die Sensitivität invasiver Pränataldiagnostik mittels CMV-PCR aus Fetalblut und Amnionflüssigkeit für den Nachweis fetaler Infektion ist vergleichbar. Virologische Parameter in Fetalblut sind höher als in Fruchtwasser [103].

Zu (II) Wird jedoch bei sonographischen Auffälligkeiten im Rahmen einer Fetalblutabnahme [104] CMV-DNA im Fetalblut nachgewiesen, zeigt dies eine fetale Infektion an. Wird CMV-IgM nachgewiesen, so korreliert dieser Befund signifikant mit Erkrankung des Neugeborenen [105, 106]. Nach der 20. Schwangerschaftswoche beträgt die Sensitivität des CMV-IgM-Nachweises in Fetalblut nur 55-80% [41, 89].

Zu (III) Wenn die fetale Infektion durch Nachweis von CMV oder viraler DNA im Fruchtwasser bereits diagnostiziert ist, kann die Bestimmung von CMV-IgM-Titern/ Indizes, CMV-DNA, β 2-Mikroglobulin sowie Thrombozytenzahl für die Abschätzung einer Erkrankung des Neugeborenen herangezogen werden. Diese Daten einer retrospektiven Studie beruhen allerdings auf geringen Fallzahlen [101]. Ist die CMV-DNA-Last im Fetalblut > 100.000 IU/ml, kann dies mit Symptomen beim Neugeborenen korrelieren [107]. Erhöhte Werte für β 2-Mikroglobulin (Anstieg $> 11,5$ mg/L) sowie eine ausgeprägte Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu$ l) können als Surrogatmarker in Kombination mit hohem CMV-IgM-Titer und hoher CMV-DNA-Last prognostischen Wert für eine symptomatische Infektion des Neugeborenen haben [101].

Hinweis:

Hörminderung bei Geburt trat bei 2% der negativen versus 18% der positiven Amniozentesen auf [108]. Langzeitfolgen (Hörstörungen) fand man bei kongenital infizierten Neugeborenen nicht, bei denen in der 21. Schwangerschaftswoche ein negativer DNA-Befund in der Amniozentese erhalten wurde, jedoch bei 14% der Kinder mit positiver Amniozentese.

Fragestellung 5: Wie erfolgt die Labordiagnose der kongenitalen CMV-Infektion beim Neugeborenen**Empfehlung:**

Die Diagnose der kongenitalen Infektion soll beim Neugeborenen innerhalb der ersten zwei Lebenswochen durch Bestimmung der CMV-DNA-Last (quantitativer Nukleinsäurenachweis) im Urin (falls Urin nicht möglich/ verfügbar: aus Speichel) und EDTA-Blut erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Kongenital infizierte Neugeborene scheiden CMV in Urin und Speichel aus. Bei niedriger CMV-DNA-Last im EDTA-Blut kann der Nachweis der viralen DNA in Urin und Speichel die Diagnose einer kongenitalen CMV-Infektion sichern. Zur Bestätigung der kongenitalen CMV-Infektion soll bei positiven und sehr niedrigen CMV-DNA-Konzentrationen im Speichel zusätzlich eine Untersuchung des Urins erfolgen [109]. Präanalytische Faktoren, beispielsweise die zum Abstrich verwendeten Tupfer können bei niedriger Ausscheidungsrate das Testergebnis beeinflussen [78]. Speichelproben können jedoch zu falsch positiven PCR-Ergebnissen führen; positive Testergebnisse sollen daher durch eine PCR aus Urin bestätigt werden. Ab der 3. Lebenswoche ist der CMV-DNA-Nachweis im Urin nicht mehr beweisend für eine kongenitale CMV-Infektion, sondern kann im Kontext einer postnatalen Virustransmission durch Muttermilch stehen [110]. Die serologische Diagnostik beim Neugeborenen hat für den Nachweis einer kongenitalen CMV-Infektion geringe Bedeutung, weil der Nachweis von CMV-IgG durch maternale Leihantikörper bedingt sein kann. In bis zu 80% der kongenital infizierten Neugeborenen ist CMV-IgM nicht nachweisbar. Ein positiver CMV-IgM-Befund weist auf eine kongenitale Infektion des Neugeborenen hin, soll aber durch direkten Virus- oder DNA-Nachweis in Urin (ggf. Speichel) bestätigt werden [41, 89].

Fragestellung 6: Wie kann retrospektiv eine kongenitale CMV-Infektion diagnostiziert werden?**Empfehlung:**

Retrospektiv soll eine kongenitale CMV-Infektion in Abgrenzung zu einer postnatalen Infektion mittels Nachweis der CMV-DNA aus der Trockenblut-Filterkarte (Guthrie-Testkarte vom 3. Lebenstag) diagnostiziert werden [104, 111]. Um eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit zu gewährleisten soll für die DNA-Extraktion ein ausreichend großes Filterkartenstück mit Trockenblut eingesetzt werden, damit man auch geringe Genommengen nachweisen kann [112].

Begründung der Empfehlung:

Der Nachweis von CMV-DNA in der Trockenblut-Filterkarte des Neugeborenen-Screenings vom 3. Lebenstag beweist eine kongenitale CMV-Infektion. Ein negatives Testergebnis schließt eine kongenitale CMV-Infektion nicht mit Sicherheit aus. Der Nachweis von CMV-DNA aus der Trockenblutfilterkarte ist für die retrospektive Diagnose geeignet (Metaanalyse: [113]). Auch wenn hocheffiziente CMV-DNA-Extraktions- und Amplifikationsmethoden entwickelt wurden [114, 115] gelingt vor allem bei asymptomatisch infizierten Neugeborenen mit niedriger Viruslast der CMV-DNA-Nachweis aus der Trockenblut-Filterkarte nicht immer. Daher ist das negative Ergebnis mit einer gewissen Unsicherheit verbunden [112, 116]. Die Langzeit-Lagerungsfähigkeit der Trockenblut-Filterkarte kann zusammen mit optimierten DNA-Extraktionsmethoden und der Größe der Kartenstanze die Detektion von niedrigeren DNA-Lasten ermöglichen [117].

Hinweis:

Es ist zu beachten, dass bei Anforderung der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings durch den behandelnden Neonatologen oder Kinderarzt eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern vorliegen muss. Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 21.12.2004 (§15.3, Kinderrichtlinien zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings) sind alle Restblutproben nach spätestens drei Monaten zu vernichten (Deutsches Ärzteblatt, 102, 22.4.2006). Es ist anzustreben, diese Vorgehensweise in Anlehnung an die Regelungen in anderen EU-Ländern zu ändern, weil eine längerfristige Aufbewahrung der Guthrie-Testkarten im Sinne der Gesundheit der Kinder sinnvoll ist.

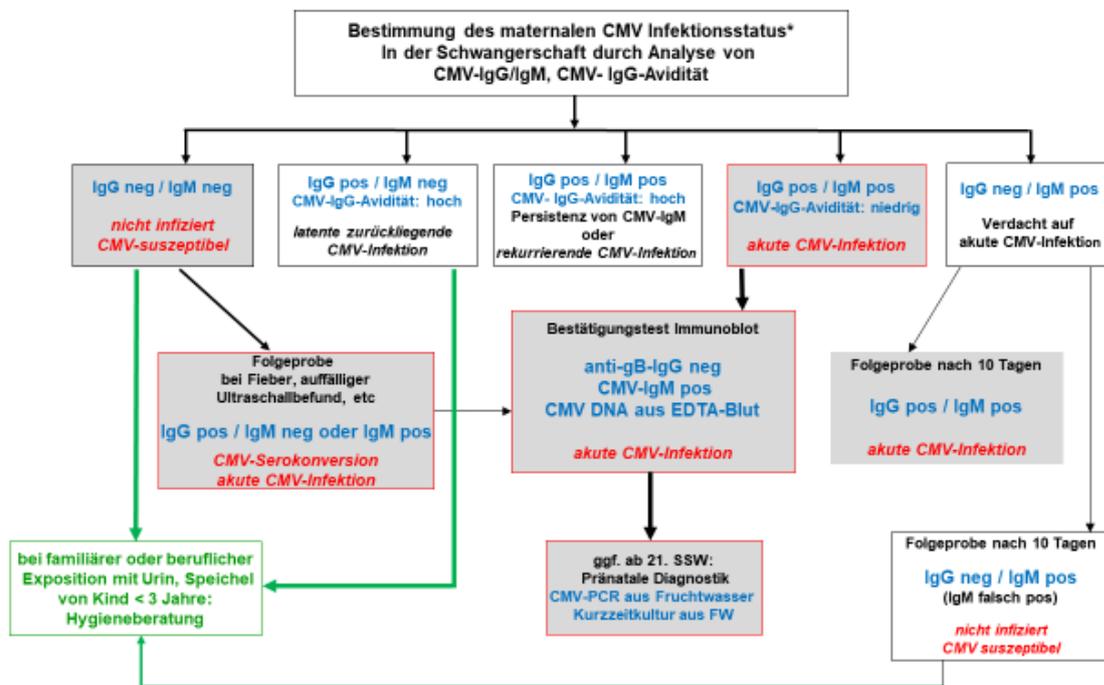


Abbildung 18.1: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung des CMV-Infektionsstatus in der Schwangerschaft mit Verdacht auf CMV-Primärinfektion assoziiert mit Hygieneberatung. Blaue Schrift: Ergebniskonstellation, rote Schrift: Interpretation, grün: Maßnahmen; rote Umrandung: weitere Abklärung erforderlich. *Hinweis: Die Erhebung des CMV-Serostatus zu Schwangerschaftsbeginn [118] (CMV-Screening) erfolgt durch die Bestimmung des CMV-IgG/IgM.

18.2.3 Diagnostische Probleme

- (I) Häufigstes Problem der serologischer CMV-Diagnostik bei Schwangeren ist der niedere Vorhersagewert eines zufällig gefundenen positiven CMV-IgM-Wertes; dieser kann durch folgende Konstellationen verursacht sein:
- Persistierendes CMV-IgM; dieses kann bis zu 12 Monate nach Ablauf der Primärinfektion nachgewiesen werden [30].
 - Rekurrende Infektion mit CMV-IgM-Nachweis; es besteht jedoch eine Korrelation zwischen hohen IgM-Indizes und niedriger IgG-Avidität bei der CMV-Primärinfektion [87].

- CMV-IgM-Reaktivität im Kontext mit anderen Infektionen, z.B. Epstein-Barr-Virus- [119] oder Parvovirus B19-Infektionen, oder Autoimmunerkrankungen [88].
 - Methodisch bedingte falsch positive Ergebnisse [87, 120-122] kommen nicht selten vor; deswegen sollen positive, mittels Enzymimmunoassays erhaltenen CMV-IgM-Werte in der Schwangerschaft stets im Immunblot-Test kontrolliert werden.
- (II) Ein negativer CMV-IgM-Befund schließt eine aktive Infektion nicht ganz sicher aus, da die Stärke und Dauer des IgM-Nachweises individuell unterschiedlich sind [83] und die Testsysteme unterschiedliche Sensitivitäten aufweisen. (Tabelle 18.4).
- (III) Kommerziell verfügbare Testsysteme zum Nachweis von CMV-IgG und CMV-IgM sind noch nicht standardisiert; Aussagen zur Höhe der Antikörpertiter sind nur eingeschränkt vergleichbar. Tests zum Nachweis der CMV-IgG-Avidität sind bezüglich der Diskriminierung zwischen hoher und niedriger IgG-Avidität sowie hinsichtlich der Maturationskinetik nicht standardisiert. Daher kann im Einzelfall die IgG-Avidität bei Verwendung verschiedener Testsysteme unterschiedlich bewertet werden [123]. Die Einführung neuer *cut-off*-Werte für die Diskriminierung niedriger und hoher Aviditäten kann zu verbessertem Patientenmanagement besonders in der Schwangerschaft führen [124]. Bei bis zu 6% der Schwangeren mit CMV-Primärinfektion wurde eine hohe CMV-IgG-Avidität mit CMV-IgM-Nachweis beschrieben [83]. Deshalb ist bei Nachweis von CMV-IgM mit fraglicher oder hoher CMV-IgG-Avidität stets eine Kombination von EIA-Verfahren mit rekombinantem Immunblot sinnvoll [83].
- (IV) Liegt bei Erstbestimmung des CMV-IgG-Serostatus in der Frühschwangerschaft ein grenzwertiger oder niedriger CMV-IgG-Wert bei negativem IgM-Wert vor, kann die CMV-IgG- Avidität in Ligandentestsystemen als falsch „hoch“ eingestuft werden [61].
In seltenen Fällen schließen grenzwertige oder niedrige CMV-IgG-Werte bei testabhängig negativen CMV-IgM-Reaktivitäten eine CMV-Primärinfektion nicht sicher aus [60, 83, 125] Unabhängig vom kommerziellen CMV-IgG-Testsystem können Fehlkategorisierungen (CMV positiv) bei sehr niedrigen Werten der Ligandenassays auftreten [85]. Deshalb ist in diesen Fällen eine Bestätigungsuntersuchung im Immunblot besonders wichtig.
- (V) Der in der Literatur angegebene hohe negativ-prädiktive Wert eines negativen PCR-Befundes aus Trockenblutfilterkarten (Guthrie-Testkarte) zum Ausschluss einer kongenitalen CMV-Infektion [111] ist sehr kritisch zu sehen [112, 116], zumal diese in Abhängigkeit von der Extraktions- und Targetgenamplifikationsmethode, der DNA-Konzentration im Kapillarblut der Ferse sowie der Größe der Filterstanze diskutiert werden muss [112, 117]. Wesentlich eingeschränkt ist der potentielle retrospektive Nachweis der kongenitalen CMV Infektion durch einen G-BA Beschluss von 2005, der die Vernichtung von Trockenblut-Filterkarte nach drei Monaten vorschreibt [126].

CMV-Serologie – Befund			Bestimmung in Schwangerschaftsphase	Infektionsstatus (Bewertung, Maßnahmen)
IgG	IgM	IgG-Avidität		
negativ	negativ	/	Trimester 1–3	nicht infiziert, suszeptibel; <i>Hygieneberatung</i>
negativ	positiv	/	Trimester 1–3	Ausschluss von falsch positivem CMV-IgM; <i>Testung von Folgeserum nach 10 Tagen zum Nachweis einer fraglichen Serokonversion</i>
positiv	positiv	hoch	Vor SSW 12/ 16	(I) CMV-Latenz (II) CMV-Rekurrenz
positiv	positiv	hoch	Nach SSW 12/ 16	CMV-Primärinfektion möglich, perikonzeptionell oder während Frühschwangerschaft <i>Ultraschallkontrolle bei der Schwangeren, ggf. Amniozentese; Urinkontrolle beim Neugeborenen</i>
positiv	negativ	hoch	Vor SSW 12/ 16	CMV-Latenz <i>Hygieneberatung</i>
positiv	negativ	hoch	Nach SSW 12/ 16	(I) CMV-Latenz (II) CMV-Primärinfektion, perikonzeptionell oder während Frühschwangerschaft ist nicht sicher auszuschließen. <i>Ultraschallkontrolle bei der Schwangeren, ggf. Amniozentese; Urinkontrolle beim Neugeborenen</i>
positiv	negativ/ positiv	Intermediär	Trimester 1–3	keine Aussage bezüglich des Infektionszeitpunktes möglich, <i>Hygieneberatung</i>
positiv	positiv	niedrig	Trimester 3	CMV-Primärinfektion; Zusatztestung Immunoblot: anti-gB-IgG fehlt, breite IgM-Reaktivität (anti-IE1/ anti-pp150/ anti-CM2/ anti-pp65/ anti-gB-IgM); <i>Hygieneberatung</i> <i>In Abhängigkeit von der Schwangerschaftsphase sind Untersuchungen zur Abklärung einer potentiellen fetalen Infektion, Ultraschallkontrollen bei der Schwangeren, ggf. Amniozentese (SSW 21) und/ oder Urinkontrolle beim Neugeborenen angezeigt</i>

Tabelle 18.4: Übersicht der serologischen Ergebniskonstellationen, ihre Interpretation und Bedeutung zur Diagnose der CMV-Infektion während der Schwangerschaft. Die aufgeführten Ergebniskonstellationen gelten für die Situation der erstmaligen Testung einer Serumprobe in den angegebenen Schwangerschaftsphasen. Die Maßnahmen werden empfohlen, wenn keine Rückstellproben aus einer früheren Phase zur Testung verfügbar sind. Liegt eine archivierte Serumprobe oder ein negativer CMV-IgG-Befund aus der Vorphase der Schwangerschaft vor, kann durch die Bestimmung einer Serokonversion der Infektionsstatus geklärt und der fragliche Zeitpunkt der CMV-Primärinfektion bestimmt werden.

18.3 Spezielle Fragen zur Labordiagnostik der Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion

18.3.1 Labordiagnostik von CMV-Infektionen vor der Schwangerschaft

Fragestellung 1: In welchen Fällen sollte der CMV-Serostatus überprüft werden?

Empfehlung:

Frauen und ihre Partner, die eine assistierte reproduktionsmedizinische Maßnahme planen, sollen vor Beginn der Maßnahme bezüglich ihres CMV-Infektionsstatus getestet werden. Liegt bei einem der Partner eine CMV-Primärinfektion vor, sollen zusätzliche Untersuchungen zum Nachweis von CMV-DNA in EDTA-Blut, Urin und gegebenenfalls Samenflüssigkeit vorgenommen werden [127].

Begründung der Empfehlung:

Perikonzepitionelle CMV-Primärinfektionen sind ein potentiell Abortrisiko in der Frühschwangerschaft, sie haben auch ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung des neugeborenen Kindes [26, 28, 32]. Die Kenntnis des CMV-Infektionsstatus beider Partner hat Einfluss auf das Management der geplanten reproduktionsmedizinischen Maßnahme. Die Präsenz von CMV-DNA in Samenzellen und -plasma ist bekannt [127-129]. CMV-DNA kann bei 5% der seropositiven und bei ca. 1,5% der initial seronegativen Samenspenden in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden [130]. Da man auch infektiöses CMV in der Samenflüssigkeit nachweisen kann, kann die Kenntnis des Infektionsstatus vor Eintritt einer geplanten Schwangerschaft die Auswahl des Samenspenders beeinflussen. Da derzeit für die Verlaufskontrolle der initial seronegativen Samenspenden nur eine weitere serologische Testung vorgesehen ist, werden zusätzliche Monitoring-Untersuchungen der Samenflüssigkeit bezüglich ihrer CMV-DNA-Last vorgeschlagen [127].

18.3.2 Labordiagnostik von CMV-Infektionen während der Schwangerschaft

Fragestellung 1: Wann sollte eine CMV-Labordiagnostik bei Schwangeren erfolgen?

Empfehlung:

- (I) Die CMV-Labordiagnostik soll bei allen Schwangeren nur nach Beratung zur Hygieneprävention einer CMV-Infektion erfolgen.
- (II) Bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Infektion, vor allem bei Schwangeren mit Kontakten zu Kindern unter drei Jahren, soll zum Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft (Gestationswoche 6–7) die Bestimmung des CMV-Infektionsstatus (Testung von CMV-IgG, CMV-IgM, CMV-IgG-Avidität bei positivem CMV-IgM) zur Diagnose einer CMV-Primärinfektion oder CMV-Latenz durchgeführt werden [53] (siehe Abschnitt 18.2, Abbildung 18.1,

Tabelle 18.4). Ist die Schwangere zum Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft (Gestationswoche 6–7) CMV-seronegativ, sollte in der 12.–14. Schwangerschaftswoche eine nochmalige CMV-IgG-Testung angeboten werden [53]. Bei Serokonversion ist eine CMV-Primärinfektion in der Frühschwangerschaft bewiesen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Alle Schwangere sollen bei Feststellung der Schwangerschaft beraten werden, wie CMV-Infektionen durch Hygienemaßnahmen vermieden werden können [53, 61, 131]. Insbesondere seronegative Schwangere mit beruflicher [132] oder familiärer Exposition [133] profitieren durch Kenntnis ihres CMV-Serostatus von Hygienemaßnahmen zur Vermeidung von Kontakten mit Urin und Speichel von Kleinkindern als Expositionsprophylaxe [134, 135]; diese Beratung kann das Risiko einer CMV-Primärinfektion deutlich senken (siehe auch Abschnitt 18.1) [8, 9, 121, 136-140]. Auch seropositive Schwangere profitieren von der Hygieneberatung, da hierdurch CMV-Reinfektionen vermieden werden können. Insbesondere schwangere seronegative Mütter von unter drei-jährigen Kleinkindern haben ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Primärinfektion [134, 135, 141-143]. Die Erhebung des CMV-Serostatus kann entfallen, wenn im Vorfeld der Schwangerschaft oder im Rahmen einer vorangegangenen Schwangerschaft der Infektionsstatus erhoben wurde und die Schwangere einen positiven Serostatus im Sinne einer zurückliegenden latenten CMV-Infektion aufweist (CMV-IgG pos, IgM neg, ggf. hohe IgG-Avidität).

Zu (II) CMV-Primärinfektionen in der Frühschwangerschaft sind mit einem besonders hohen Risiko für eine fetale Erkrankung (kongenitales CMV-Syndrom) verbunden. Die Diagnose der CMV-Primärinfektion in diesem Zeitraum durch Bestimmung von CMV-IgM mit niedriger CMV-IgG-Avidität oder Serokonversion ermöglicht eine entsprechende Beratung zu den Risiken einer fetalen Infektion und eine eventuelle Applikation von Immunglobulin [60, 71] oder Valaciclovir zur Verhinderung der intrauterinen Übertragung [53].

Fragestellung 2: Bei welchen klinischen Konstellationen soll eine CMV-Diagnostik bei Schwangeren durchgeführt werden?**Empfehlung:**

(I) Wenn die Schwangere klinische Symptome oder Laborbefunde zeigt, die auf eine CMV-Infektion hinweisen (siehe 18.1) oder wenn sich in der Ultraschalldiagnostik spezifische Auffälligkeiten (beispielsweise hyperechogener Darm der Feten) zeigen, die auf eine CMV-Primärinfektion hinweisen, soll eine CMV-Diagnostik gemäß den Empfehlungen in Abschnitt 18.2 durchgeführt werden.

(II) Falls der CMV-Infektionsstatus nicht bekannt ist, soll bei drohender Frühgeburt (GA < 32+0) und geschätztem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm eine CMV-Diagnostik durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Nur 25% aller CMV-Primärinfektionen bei Schwangeren verlaufen symptomatisch [12, 41], auch bei rekurrenter Infektion sind keine Symptome zu erwarten [12]. Ein Transaminasenanstieg oder eine Lymphozytose im Kontext eines fieberhaften Infektes mit Lymphadenopathie (EBV-negative Mononukleose) und/ oder eines katarrhalischen Infektes kann in ca. 20% der

Fälle auf eine CMV-Primärinfektion hinweisen. Auch wenn die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung für das Erkennen einer fetalen CMV-Infektion mit assoziierten Schädigungen gering ist, können Auffälligkeiten Anzeichen für eine CMV-Primärinfektion sein (15%) [144, 145].

Zu (II) Die Kenntnis des CMV-Serostatus der Schwangeren hat Bedeutung für den Umgang mit Muttermilch und sollte möglichst zur Geburt eines Frühgeborenen bekannt sein [146].

Fragestellung 3: Was ist bei einem Nachweis von CMV-IgM in der Schwangerschaft zu tun?

Empfehlung:

- (I) In der Schwangerschaft soll jeder positive Nachweis von CMV-IgM durch weitere Untersuchungen (bei positivem CMV-IgG: Bestimmung der CMV-IgG-Avidität, bei negativem CMV-IgG: Folgeuntersuchungen zum Nachweis einer möglichen Serokonversion oder Fehlbestimmung, siehe Abschnitt 18.2; Tabelle 18.4, Abbildung 18.1) abgeklärt werden [90].
- (II) Bei Nachweis einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft sollen anti-CMV-gB2-IgG Antikörper mittels Immunblot nachgewiesen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Der alleinige Nachweis von CMV-IgM besitzt bezüglich einer CMV-Primärinfektion einen niederen Vorhersagewert. CMV-IgM persistiert in einigen Fällen und ist – wenn auch nicht regelmäßig – im Rahmen von CMV-Rekurrenzen (Reaktivierung, Reinfektion) nachweisbar [87, 89, 97, 142]. Bei CMV-Rekurrenzen findet man ebenfalls Übertragungen der Infektion auf den Feten, im Gegensatz zu Primärinfektionen während der Schwangerschaft führen sie jedoch selten zu kongenitalen Infektionen mit schweren Erkrankungen des Neugeborenen [96, 147-149].

Zu (II) Die anti-CMVgB2-IgG-Serokonversion im Rahmen der CMV-Primärinfektion erfolgt erst 13–14 Wochen nach Erwerb der Virusinfektion. Durch diesen Parameter kann eine Primärinfektion von latenter Infektion abgegrenzt werden [60, 71, 91].

Hinweis:

Die Mehrzahl von CMV-Rekurrenzen findet man bei Schwangeren in Ländern mit hoher CMV-Seroprävalenz [22, 96, 149-156]. In Hochprävalenz-Regionen konnte gezeigt werden, dass bei Schwangeren mit rekurrenter CMV-Infektion 11% der kongenital infizierten Kinder Hörstörungen entwickeln [96, 149, 156]. Für Deutschland liegen keine entsprechenden Daten vor. Für die Erfassung von CMV-Rekurrenzen im Rahmen der Routinediagnostik ist eine Rückstellprobe erforderlich, die zu Schwangerschaftsbeginn gewonnen wurde und für eine vergleichende Testung im Parallelansatz genutzt werden kann (siehe Abschnitt 18.2) [157].

Fragestellung 4: Können weitere labordiagnostische Untersuchungen zur Einschätzung des fetalen Schädigungsrisikos beitragen?

Empfehlung:

Bei positivem Nachweis von CMV-IgM soll zur Eingrenzung des Infektionszeitpunktes und damit des fetalen Schädigungsrisikos die Bestimmung der CMV-IgG-Avidität durchgeführt werden [90]. In der Frühschwangerschaft soll wie in

Empfehlung zu Fragestellung 3, Punkt (II) der Nachweis von anti-gB2-IgG zusätzlich durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Eine hohe Avidität von CMV-IgG sowie eine starke CMV-gB2-Reaktivität im ersten Trimenon können eine CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft relativ sicher ausschließen. Die Aviditätsmaturation des IgG erstreckt sich über ca. 12-16 Wochen nach Primärinfektion [83, 89], daher deutet ein hoher CMV-IgG-Aviditätswert im ersten Trimenon meist auf eine länger zurückliegende CMV-Primärinfektion vor der Schwangerschaft (Tabelle 18.4). Erfolgt die Bestimmung der CMV-IgG-Avidität erst in der 18.–20. Schwangerschaftswoche, ist ihr prognostischer Wert deutlich reduziert [89]. Im letzten Trimenon oder bei Geburt ist ein hoher Aviditätswert ohne prognostische Bedeutung. Eine niedrige maternale CMV-IgG-Avidität bei Geburt lässt auf eine Primärinfektion der Schwangeren im letzten Trimenon schließen. In diesem Fall ist das fetale Schädigungsrisiko sehr gering. Anti-gB2-IgG ist ca. 13–14 Wochen nach CMV-Primärinfektion nachweisbar [91]. Bei Nachweis von anti-gB2-IgG im ersten Trimenon kann eine akute CMV-Infektion in der Schwangerschaft weitestgehend ausgeschlossen werden (Abbildung 18.1, Tabelle 18.4) [91, 92].

Erste Hinweise deuten darauf hin, dass eine Chorionzottenbiopsie mit negativer CMV-PCR in Gestationswochen 11–14 eine CMV-assoziierte Embryopathie ausschließen kann [158]. Prädiktiven Hinweis auf mögliche fetale Schädigung liefert die serielle pränatale Untersuchung mittels Bildgebung durch Ultraschall und Magnetresonanz bei 35% der Schwangeren mit CMV-Primärinfektion in der Frühschwangerschaft [159]. Die Raten der sensorischen Hörstörungen der Neugeborenen sind mit Abstand bei CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon am höchsten (22,8%), sie gehen ab dem 2. Trimester gegen Null (0–1%) [33]. Ein ähnlich geringes Risiko für postnatale Hörminderung zeigen Feten mit negativer CMV-PCR bei Amniozentese [108].

Fragestellung 5: In welchen Fällen ist eine Fruchtwasseruntersuchung zur Diagnostik der fetalen CMV-Infektion in Erwägung zu ziehen?

Empfehlung:

- (I) Eine Fruchtwasseruntersuchung soll bei auffälligen Ultraschallbefunden erwogen werden, bei denen differentialdiagnostisch eine CMV-Primärinfektion abzuklären ist.
- (II) Bei perikonzeptioneller CMV-Primärinfektion der Schwangeren sowie bei Primärinfektion im ersten und frühen zweiten Trimenon kann im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen eine Fruchtwasseruntersuchung vorgenommen werden.

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Bei auffälligen Ultraschallbefunden, die auf eine CMV-Primärinfektion zurückzuführen sind, ist in hohem Maße mit einer symptomatischen Infektion des Neugeborenen zu rechnen [29, 53, 54]. Dies impliziert hohes Risiko für Langzeitschäden.

Zu (II) Die Ultraschalluntersuchung alleine ist nicht geeignet, um die Infektion der Feten auszuschließen. Prä- und perikonzeptionelle CMV-Primärinfektionen sowie solche, die im ersten Trimenon erfolgt sind, können bei vertikaler Übertragung auf den Feten mit schwerer Symptomatik verbunden sein [29, 33]. Die Mehrheit der Feten wird jedoch bei CMV-Primärinfektion der Schwangeren

nicht infiziert (siehe 18.1). Deswegen kann die Infektion der Feten diagnostisch durch Fruchtwasseruntersuchung abgeklärt werden [53]. Der Ausschluss einer fetalen Infektion verhindert Schwangerschaftskonflikte.

Fragestellung 6: Wann soll die pränatale CMV-Diagnostik aus Fruchtwasser durchgeführt werden?

Empfehlung:

Die Durchführung einer Amniozentese zur Labordiagnose einer fetalen CMV-Infektion soll 8 Wochen nach dem vermuteten Zeitpunkt des Erwerbs der Primärinfektion [99, 100] und ab der 21. Schwangerschaftswoche erfolgen [53, 61].

Begründung der Empfehlung:

Die Untersuchung des Fruchtwassers sollte mittels PCR und/ oder 18h-Kurzzeit-Viruskultur erfolgen. Hierbei findet man eine gute Übereinstimmung der Daten zum Nachweis der CMV-DNA mittels qPCR und des CMV-IE-Antigens mittels 18h-Kurzzeitkultur [79, 160]. Sind bei Abstand von sechs bis acht Wochen zum vermuteten Beginn der CMV-Primärinfektion und Fruchtwasserentnahme in der 21. Schwangerschaftswoche beide Nachweismethoden negativ, kann eine fetale Infektion mit sehr hoher Sicherheit ausgeschlossen werden [89]. Sind in der Fruchtwasserprobe nur geringe Mengen an CMV-DNA nachweisbar, so ist eine asymptomatische Infektion des Neugeborenen sehr wahrscheinlich [88]. Eine eindeutige Korrelation zwischen symptomatischer Infektion des Neugeborenen und hoher Viruslast besteht jedoch nicht [102]. Wird die Amniozentese zwischen der 14. und 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt, kann jedoch die Sensitivität des CMV-DNA-Nachweises auf 45% reduziert sein [99]. Eine negative CMV-PCR aus Fruchtwasser ist mit ca. 5–8% Risiko einer fetalen Infektion in der Restschwangerschaft und sehr geringem Restrisiko (< 1%) für den Erwerb von Langzeit-Schädigungen des Neugeborenen assoziiert [53, 108].

Fragestellung 7: Ist eine zusätzliche CMV-Diagnostik aus Fetalblut sinnvoll?

Empfehlung:

- (I) Zum Nachweis einer fetalen CMV-Infektion soll keine zusätzliche Untersuchung des Fetalbluts erfolgen, wenn die Fruchtwasserpunktion zum oben empfohlenen Zeitpunkt (siehe Fragestellung 6) durchgeführt wird.
- (II) Im Falle einer CMV-Primärinfektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen (GA < 19+6) mit durch Amniozentese nachgewiesener Übertragung der Infektion auf den Feten kann zur weiteren perinatalen Risikoabschätzung eine Bestimmung von Thrombozytenzahl, β 2-Mikroglobulin, CMV-IgM sowie CMV-DNA aus Fetalblut erwogen werden; die Datenlage reicht jedoch nicht für eine Empfehlung aus [101].

Begründung der Empfehlung:

Zu (I) Aufgrund der hohen Sensitivität des CMV-DNA-Nachweises aus Fruchtwasser zum empfohlenen Zeitpunkt ist eine zusätzliche Entnahme von Fetalblut für die Diagnose der fetalen Infektion nicht notwendig [41, 100, 105]. Ob die Chorionzotten-Biopsie mit negativer CMV PCR eine viral-induzierte Embryopathie bei Erwerb der maternalen CMV-Primärinfektion im 1. Trimenon ausschließen kann, bleibt zu evaluieren [158].

Zu (II) Die Kombination von erhöhtem β 2-Mikroglobulin, einem deutlich über dem Grenzwert erhöhten CMV-IgM, einer niedrigen Thrombozytenzahl sowie einer

hohen CMV-Kopienzahl im fetalen Blut war in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit einem erhöhten Schädigungsrisiko assoziiert [101], jedoch gibt es hierzu auch divergierende Befunde [106]. Nur im Kontext individueller Risikoabschätzung einer neonatalen Erkrankung sollte eine quantitative Analyse der fetalen CMV-DNA und fetalen Thrombozytenzahl erfolgen, wobei diese Vorgehensweise mit dem erhöhten Risiko der Chordozentese assoziiert ist [55]. Konsensus-Empfehlungen in anderen Ländern sehen diese Maßnahmen nicht vor [61].

Fragestellung 8: Soll vor Durchführung einer Amniozentese eine PCR-Bestimmung der CMV-DNA im Blut der Schwangeren durchgeführt werden?

Empfehlung:

Eine CMV-DNA-Bestimmung aus dem Blut der Schwangeren vor Durchführung der Amniozentese soll nicht erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Das Vorliegen einer CMV-DNAämie bei der Schwangeren stellt kein signifikantes Risiko für eine iatrogene Übertragung von CMV während der Durchführung der Amniozentese dar [161].

Fragestellung 9: Welches Material eignet sich nach Abort/Totgeburt oder Schwangerschaftsabbruch zur Diagnostik der fetalen CMV-Infektion?

Empfehlung:

Die fetale CMV-Infektion soll durch Nachweis der CMV-DNA mittels PCR im Fruchtwasser, Plazenta oder gegebenenfalls fetalem Gewebe diagnostiziert werden.

Begründung der Empfehlung:

Schwangerschaftsabbrüche werden häufig wegen einer CMV-Primärinfektion um den Konzeptionszeitpunkt (17–90%) oder während des ersten Trimesters (20%) vorgenommen, wegen des geringer werdenden fetalen Schädigungsrisikos sinkt mit fortschreitender Schwangerschaft die Abbruchrate im zweiten und dritten Trimester auf unter 3% [26-28, 32]. Nach Abort kann man die CMV-Infektion der Feten durch Nachweis der CMV-DNA in Fruchtwasser, seltener auch in Plazentagewebe diagnostizieren. Die Nachweisrate in Fruchtwasser liegt dabei bei 100%, wenn die maternale Primärinfektion 6–8 Wochen zurückliegt. Ähnlich häufig gelingt der CMV-DNA-Nachweis aus fetalem Pankreas, es folgen Lunge (87%), Leber (71%), Gehirn (55%), Herz (44%) [162-164]. Bei Totgeburten aufgrund fetaler CMV-Infektion findet sich eine fetale thrombotische Vaskulopathie [37, 38].

18.3.3 Labordiagnostik von Zytomegalievirus-Infektionen nach der Schwangerschaft und/oder beim Neugeborenen

Fragestellung 1: In welchen Fällen soll nach der Geburt eine Bestimmung des CMV-Serostatus der Mutter durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Bei Müttern von Risiko-Frühgeborenen (< 32 Wochen oder Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm) soll eine CMV-IgG-Bestimmung durchgeführt werden, sofern nicht bereits vorgeburtlich erfolgt.

Begründung der Empfehlung:

Nahezu jede CMV-IgG-positive Mutter scheidet infektiöses CMV über die Milch aus [19, 20, 36, 110]. Für reife Neugeborene ist dies ohne klinische Relevanz. Die CMV-Erstinfektion kann jedoch bei sehr unreifen Frühgeborenen einen schweren, septischen Verlauf nehmen [19, 110, 165-169]. Bei Kenntnis des positiven CMV-Serostatus der Stillenden können Maßnahmen zur Inaktivierung des Virus in der Muttermilch vorgenommen werden [146, 170]. Die Prävention der CMV-Transmission kann entweder durch Holderpasteurisierung von abgepumpten Milchproben mittels Erwärmung im Wasserbad auf 62 °C oder durch Kurzzeitpasteurisierung (5 Sekunden, 62 °C) erfolgen [4]. Eine Kryoinaktivierung mittels wiederholter Einfrier-Auftau-Zyklen kann die Virusinfektiosität nicht vollständig zerstören [171], Holderpasteurisierung (30 Minuten, 62 °C) zerstört nutritiv und immunologisch wichtige Milchkomponenten, die bei Kurzzeitpasteurisierung weitgehend erhalten werden [4, 172].

Hinweis:

Es gibt derzeit noch keine Konsensusempfehlungen zum Stillen von Risikofrühgeborenen durch unbehandelte Muttermilch CMV-seropositiver Mütter. Die Vorgehensweise in neonatologischen Abteilungen im deutschsprachigen Raum ist höchst unterschiedlich [67, 173]. In Frankreich sind Bestrebungen zur Harmonisierung des Stillen von Risiko-Frühgeborenen bereits erkennbar [174, 175]. Es besteht ein Diskurs über Vor- und Nachteile der thermischen Virusinaktivierung in Muttermilch. Weitgehende Einigkeit besteht darin, dass bei Frühgeborenen (unabhängig von Gestationsalter und Gewicht), die Trinkversuche an der Brust der Mutter machen können, ein positiver CMV-IgG-Serostatus kein Hindernis dafür sein sollte.

Fragestellung 2: Soll bei CMV-IgG-positiven Müttern die Muttermilch mittels CMV-PCR getestet werden?**Empfehlung:**

Weder bei Früh- noch bei Reifgeborenen soll die Muttermilch mittels PCR auf ihren Gehalt an CMV-DNA getestet werden.

Begründung der Empfehlung:

Alle seropositiven Mütter scheiden, meist in einem Intervall zwischen der zweiten und achten Woche nach der Entbindung, CMV in fluktuierenden Mengen aus. Die Erfassung der Virusausscheidung würde häufiges (d.h. wöchentliches) Testen erfordern [36]. Für Reifgeborene birgt CMV-haltige Muttermilch kein Erkrankungsrisiko.

Fragestellung 3: Dürfen Mütter mit einem kongenital CMV-infizierten Neugeborenen stillen?**Empfehlung:**

Kongenital infizierte Neugeborene dürfen gestillt werden.

Begründung der Empfehlung:

Es gibt derzeit keinen Anhalt für eine zusätzliche Gefährdung bereits intrauterin CMV-infizierter Neugeborener durch CMV in der Muttermilch, unabhängig von einer antiviralen Behandlung des Kindes.

Fragestellung 4: Welches Neugeborene sollte auf CMV untersucht werden?**Empfehlung:**

Neugeborene sollen zum Ausschluss einer kongenitalen CMV-Infektion untersucht werden, wenn bei der Mutter während der Schwangerschaft eine CMV-Primärinfektion diagnostiziert wurde oder das Neugeborene Symptome aufweist, die mit einer kongenitalen CMV-Infektion vereinbar sind.

Begründung der Empfehlung:

Das Ergebnis der Untersuchung ermöglicht die Identifizierung kongenital infizierter Kinder und damit die frühzeitige Aufnahme neonatologischer Diagnostik-, Therapie- und Vorsorgemaßnahme. Für ein generelles CMV-Screening aller Neugeborenen fehlt derzeit eine ausreichende Datenlage [176]. Zur Identifizierung der asymptomatisch kongenital mit CMV-infizierten Neugeborenen werden universelle und zielgerichtete Strategien evaluiert [177, 178].

Fragestellung 5: Wie soll die Labordiagnose eines Neugeborenen mit Verdacht auf kongenitale CMV-Infektion durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Innerhalb der ersten zwei Lebenswochen soll bei Verdacht einer kongenitalen CMV-Infektion eine Untersuchung der CMV-Ausscheidung im Urin (falls die Gewinnung von Urin nicht möglich: aus Speichel) und EDTA-Blut mittels quantitativer PCR [78] und/ oder 18h Kurzzeit-Viruskultur erfolgen.

Begründung der Empfehlung:

Die PCR-Untersuchung aus Blut jenseits der zweiten Lebenswoche bietet die Gefahr der Überlappung mit postnataler CMV-Erstinfektion durch Stillen (siehe Frage 5 in Abschnitt 18.2.). Aus labordiagnostischer Sicht muss jedoch bei niedriger Viruslast die relativ hohe Rate falsch positiver PCR Befunde aus Speichel berücksichtigt werden. Generell ist die Überprüfung einer positiven CMV-PCR aus Speichelabstrich mittels PCR aus Urin sinnvoll [109].

Fragestellung 6: Soll eine quantitative Bestimmung der CMV-DNA aus EDTA-Blut und Urin des kongenital infizierten Neugeborenen durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Die quantitative Bestimmung der CMV-DNA-Last sollte in EDTA-Blut und falls möglich aus Urin vor Einleitung einer antiviralen Therapie als Ausgangspunkt des CMV-Therapiemonitorings im Kontext einer longitudinalen Hörtestung durchgeführt werden.

Begründung der Empfehlung:

Es gibt Hinweise, dass eine hohe Viruslast in Blut und Urin mit Hörverlust korreliert [18, 45]. Eine CMV-DNA-Last unter 3.500 Genomkopien/ml Vollblut scheint mit einem geringeren Risiko für späteren Hörverlust bei asymptomatisch infizierten Neugeborenen zu korrelieren [179]. Die Mehrzahl aller symptomatisch kongenital CMV-infizierten Neugeborenen weist eine virale DNAämie auf, nur 11% der klinische symptomatisch-infizierten Neugeborenen weist keine virale DNAämie auf und es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen ZNS-Beteiligung, Thrombozytämie und Transaminasenerhöhung mit der Viruslast nach Geburt von symptomatisch infizierten Neugeborenen [180] [110]. Der prädiktive Wert hoher Viruslast für die Langzeitentwicklung asymptomatisch kongenitaler CMV-Infektion wird jedoch zunehmend kritisch gesehen und hohe Viruslast soll nicht alleine als Indikation zur antiviralen Therapie dienen [180]. Eine signifikant höhere Viruslast direkt nach Geburt wurde bei ZNS-Beteiligung, Thrombopenie und Transaminasenerhöhung gesehen [180]. Es gibt derzeit noch keine Biomarker zur Identifizierung der asymptomatisch CMV Infizierten Neugeborenen mit Risiko für Langzeitschädigungen [154, 181].

Fragestellung 7: In welchen Fällen soll eine retrospektive Analyse der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen Screenings vom dritten Lebenstag durchgeführt werden?**Empfehlung:**

Bei Auftreten von sensorineuralen Hörstörungen (SNHL) soll eine PCR-Untersuchung der Trockenblutfilterkarte auf des Neugeborenen-Screenings zum Ausschluss einer kongenitalen CMV-Infektion als Ursache durchgeführt werden [57].

Begründung der Empfehlung:

Die zum metabolischen Neugeborenen-Screening am dritten Lebenstag angelegte Trockenblutfilterkarte kann zur Diagnosestellung einer kongenitalen CMV-Infektion mittels PCR herangezogen werden (siehe auch 18.2.).

Hinweis:

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern und den USA muss in Deutschland die Trockenblutfilterkarte (früher Guthrie-Testkarte) drei Monate nach Blutentnahme als Restblutprobe vernichtet werden. Dies erschwert die retrospektive Diagnose der kongenitalen CMV Infektion mit Spätmanifestation von Gehörschädigungen vom 1.–3. Lebensjahr erheblich [126].

Kommentar:

Die in Deutschland geübte Vorgehensweise führt zu massiven Problemen bei der Differentialdiagnose und Therapie von kindlichen Erkrankungen während der ersten Lebensjahre (late onset hearing loss). Es wird dringend empfohlen, dass dieser GB-A Beschluss von 2005 rückgängig gemacht wird.

18.4 Literatur

1. Stowell, J., Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, Bate SL, Dollard SC, Bialek SR, Cannon MJ, Schmid DS, *Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission*. J Infect Dis, 2011. **205**(2): p. 211-214.
2. Plummer, G., Lewis B, *Thermoinactivation of herpes simplex virus and cytomegalovirus*. J Bacteriol, 1965. **89**(3): p. 671.
3. Vonka, V., Benyesh-Melnick M., *Thermoinactivation of human cytomegalovirus*. J Bacteriol, 1966. **91**(1): p. 221.
4. Hamprecht, K., Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, Middeldorp JM, Speer CP, Jahn G, *Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing*. Pediatr Res, 2004. **56**: p. 529-535.
5. Enders, G., Bäder U, Bartelt U, Daiminger A, *Zytomegalievirus- (CMV-) Durchseuchung und Häufigkeit von CMV-Primärinfektionen bei schwangeren Frauen in Deutschland*. Bundesgesundheitsbl., 2003. **46**: p. 426-432.
6. Enders, G., Daiminger A, Lindemann L, Knotek F, Bäder U, Exler S, Enders M, *Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010*. Med Microbiol Immunol, 2012. **201**(3): p. 303-309.
7. Hoehl, S., Berger A, Ciesek S, Rabenau HF, *Thirty years of CMV seroprevalence-a longitudinal analysis in a German university hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020. **39**(6): p. 1095-1102.
8. Picone, O., Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Chatelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L, *A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital*. BJOG, 2009. **116**(6): p. 818-823.
9. Vauloup-Fellous, C., Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L, *Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital*. J Clin Virol, 2009. **46**(Suppl 4): p. 49-53.
10. Revello, M., Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T and C.S. Group, *Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy*. EBioMedicine, 2015. **2**(9): p. 1205-1210.
11. Johnson, J., Anderson B, Pass F, *Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection*. Clin Obstet Gynecol, 2012. **55**(2): p. 521-530.
12. Nigro, G., Anceschi MM, Cosmi EV, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group, *Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection*. BJOG, 2003. **110**: p. 572-577.
13. Stagno, S., Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA, *Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome*. JAMA, 1986. **256**(14): p. 1904-1908.

14. Kagan, K., Hamprecht K, *Cytomegalovirus infection in pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **296**(1): p. 15-26.
15. Britt, W., *Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection*. Viruses, 2018. **10**(8): p. 405.
16. Britt, W., *Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity*. J Infect Dis, 2020. **221**(Suppl 1): p. S1-S8.
17. Shen, C., Chang SF, Yen MS, NG HAT, Huang ES, Wu CW, *Cytomegalovirus excretion in pregnant and nonpregnant women*. J Clin Microbiol, 1993. **31**(6): p. 1635-1636.
18. Cannon, M., Hyde TB, Scott-Schmid D, *Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection*. Rev Med Virol, 2011. **21**: p. 240-255.
19. Hamprecht, K., Goelz R, *Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention*. Clin Perinatol, 2017. **44**(1): p. 121-130.
20. Meier, J., Lienicke U, Tschirch E, Krüger DH, Wauer RR, Prösch S, *Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(3): p. 1318-1324.
21. Fowler, K., Stagno S, Pass RF, *Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection*. JAMA, 2003. **289**(8): p. 1008-1011.
22. Manicklal, S., Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK, *The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus*. Clin Microbiol Rev, 2013. **26**: p. 86-102.
23. Bodéus, M., Hubinont C, Goubau P, *Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation*. Obstet Gynecol, 1999. **93**: p. 658-660.
24. Bodéus, M., Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, *Human cytomegalovirus in utero transmission: Follow-up of 524 maternal seroconversion*. J Clin Virol, 2010. **47**: p. 201-202.
25. Daiminger, U., Bäder U, Enders G, *Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease*. BJOG, 2005. **112**: p. 166-172.
26. Enders, G., Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M, *Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age*. J Clin Virol, 2011. **52**: p. 244-246.
27. Gindes, L., Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G, *Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester*. BJOG, 2008. **115**: p. 830-835.
28. Hadar, E., Yogev Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J, *Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission*. Prenat Diagn, 2010. **30**: p. 1213-1216.

29. Picone, O., Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot-Keros L, Benachi A, *A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome*. Prenat Diagn, 2013. **33**: p. 751-758.
30. Revello, M., Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G, *Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections*. J Infect Dis, 2002. **186**: p. 553-557.
31. Revello, M., Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G, *Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection*. J Infect Dis, 2006. **193**: p. 783-787.
32. Revello, M., Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Cena C, Arossa A, Montanari L, Rognoni V, Spinillo A, Gerna G, *Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: A 20-year experience*. J Clin Virol, 2011. **50**: p. 303-307.
33. Chatzakis, C., Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A, *Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(6): p. 870-883.e811.
34. Adachi, K., Xu J, Ank B, Watts DH, Camarca M, Mofenson LM, Pilotto JH, Joao E, Gray G, Theron G, Santos B, Fonseca R, Kreitchmann R, Pinto J, Mussi-Pinhata MM, Machado DM, Ceriotta M, Morgado MG, Bryson YJ, Veloso VG, Grinsztejn B, Mirochnick M, Moya J, Nie, *Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission*. Pediatr Infect Dis J, 2018. **37**(10): p. 1016-1021.
35. Slyker, J., Lohman-Payne BL, John-Stewart GC, Maleche-Obimboc D, Overbaugh J, Emery VC, Rowland-Jones SL, *Acute cytomegalovirus infection in Kenyan HIV-infected infants*. AIDS, 2009. **23**: p. 2173-2181.
36. Hamprecht, K., Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R, *Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation*. J Clin Virol, 2008. **41**(3): p. 198-205.
37. Iwasenko, J., Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD, *Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy*. J Infect Dis, 2011. **203**: p. 1526-1533.
38. Pereira, L., *Have we overlooked congenital cytomegalovirus infection as a cause of stillbirth?* J Infect Dis, 2011. **23**: p. 1510-1512.
39. Prodan, N., Sonek, J, Wagner, P, Hoopmann M, Abele H, Hamprecht K, Kagan KO, *Splenic artery blood flow as a potential marker for materno-fetal transmission of a primary CMV infection*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **299**: p. 1289-1294.
40. Syridou, G., Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki ET, Kafetzis D, Patsouris E, Antsaklis A, Tsakris A, *Detection of cytomegalovirus, Parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings*. J Med Virol, 2008. **80**: p. 1776-1782.
41. Revello, M., Gerna G, *Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant*. Clin Microbiol Rev, 2002. **15**(4): p. 680-715.

42. Chiopris, G., Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, Colombo C, Esposito S, *Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment*. Microorganisms, 2020. **8**(10): p. 1516-1534.
43. Ross, S., Boppana SB, *Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis*. Semin Pediatr Infect Dis, 2004. **16**: p. 44-49.
44. Boppana, S., Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA, *Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**: p. 93-99.
45. Boppana, S., Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, Britt WJ, *Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss*. J Pediatr, 2005. **146**(6): p. 817-823.
46. Kylat, R., Kelle EN, Ford-Jones EL, *Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection*. Eur J Pediatr, 2006. **165**: p. 773-778.
47. Gratacap-Cavallier, B., Morand P, Dutertre N, Bosson JL, Baccard-Longere M, Cans C, Jean D, Cart-Lamy P, Vandekerckhove C, Benbassa A, Micoud M, Seigneurin JM, *Cytomegalovirus infection in pregnant women. Seroepidemiological prospective study in 1018 women in Isere*. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1998. **27**: p. 161-166.
48. Dobbins, G., Patki A, Chen D, Tiwari HK, Hendrickson C, Britt WJ, Fowler K, Chen JY, Boppana SB, Ross SA, *Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection*. BMC Infect Dis, 2019. **19**: p. 1046-1058.
49. Dollard, S., Grosse SC, Ross DS, *New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection*. Rev Med. Virol, 2007. **17**: p. 355-363.
50. Fowler, K., Boppana SB, *Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit*. J Clin Virol, 2006. **35**: p. 226-231.
51. Pass, R., *Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss*. Herpes, 2005. **12**(2): p. 50-55.
52. Pass, R., Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S, *Congenital cytomegalovirus infection first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome*. J Clin Virol, 2006. **35**: p. 216-220.
53. Leruez-Ville, M., Ville Y, *Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus?* Prenat Diagn, 2020. **40**(13): p. 1671-1680.
54. Leruez-Ville, M., Ville Y, *Fetal cytomegalovirus infection*. Best Pract&Res Clin Obst Gyn, 2017. **38**: p. 97-107.
55. Leruez-Ville, M., Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guilleminot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y, *In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(4): p. 462.e461-462.e410.

56. Shahar-Nissan, K., Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J, *Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2020. **396**(10253): p. 779-785.
57. Kadambari, S., Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M, *Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV*. Early Hum Dev, 2011. **87**(11): p. 723-728.
58. Kimberlin, D., Li CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group, *Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial*. J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 16-25.
59. Kimberlin, D., Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB,, *Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease*. N Engl J Med, 2015. **372**(10): p. 933-943.
60. Kagan, K., Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K, *Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **53**(3): p. 383-389.
61. Rawlinson, W., Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ, *Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(6): p. e177-e188.
62. Adler, S., *Primary maternal cytomegalovirus infection during pregnancy: do we have a treatment option?* Clin Infect Dis, 2012. **55**(4): p. 504-506.
63. McCarthy, F.P., M.L. Giles, S. Rowlands, K.J. Purcell, and C.A. Jones, *Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD008371.
64. Nigro, G., Adler SP, La Torre R, Best AM, Ph. D., for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group, *Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection*. N Engl J Med, 2005. **353**: p. 1350-1362.
65. Nigro, G., Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, Di Renzo GC, *Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – A case-control study of the out come in children*. J Infect Dis, 2012. **205**: p. 215-227.

66. Visentin, S., R. Manara, L. Milanese, A. Da Roit, G. Forner, E. Salviato, V. Citton, et al., *Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(4): p. 497-503.
67. Buxmann H, v.S.O., Schlößer RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, Hamprecht K, Enders M, *Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis*. J Perinat Med, 2012. **40**(4): p. 439-446.
68. Revello, M., Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G and C.S. Group, *A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus*. N Engl J Med, 2014. **370**(14): p. 1316-1326.
69. Hughes, B., Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, Pass R, Allard D, Mallett G, Fette LM, Gyamfi-Bannerman C, Varner MW, Goodnight WH, Tita ATN, Costantine MM, Swamy GK, Gibbs RS, Chien EK, Chauhan SP, El-Sayed YY, Casey BM, Parry S, Simhan, *A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection*. N Engl J Med, 2021. **385**(5): p. 436-444.
70. Hamprecht, K., Kagan KO, Goelz R, *Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2543.
71. Kagan, K., Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, Gottschalk I, Faschingbauer F, Schneider MO, Ganzenmueller T, Hamprecht K, *Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **57**(4): p. 560-567.
72. Jacquemard, F., M. Yamamoto, J.M. Costa, S. Romand, E. Jaqz-Aigrain, A. Dejean, F. Daffos, et al., *Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection*. BJOG, 2007. **114**(9): p. 1113-1121.
73. Faure-Bardon, V., Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y, *Secondary prevention of congenital CMV infection with valaciclovir following maternal primary infection in early pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021: p. ahead of print.
74. Ville, Y., Leruez-Ville M, *Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021: p. Ahead of print.
75. Dimech, W., Cabuang LM, Grunert HP, Lindig V, James V, Senechal B, Vincini GA, Zeichhardt H, *Results of cytomegalovirus DNA viral loads expressed in copies per millilitre and international units per millilitre are equivalent*. J Virol Meth, 2018. **252**: p. 15-23.
76. Hayden, R., Gu Z, Sam SS, Sun Y, Tang L, Pounds S, Caliendo AM, *Comparative evaluation of three commercial quantitative cytomegalovirus standards by use of digital and real-time PCR*. J Clin Microbiol, 2015. **53**(5): p. 1500-1505.

77. Jones, S., Webb EM, Barry CP, Choi WS, Abravaya KB, Schneider GJ, Ho SY, *Communitability of cytomegalovirus WHO international standard in different matrices*. J Clin Microbiol, 2016. **54**: p. 1512–1519.
78. Kohmer, N., Nagel A, Berger A, Enders M, Hamprecht K, Korn K, Kortenbusch M, Überla K, Rabenau HF, *Laboratory diagnosis of congenital CMV infection in newborns: Impact of pre-analytic factors*. J Clin Virol, 2019. **115**: p. 32-36.
79. Penka L, K.K., Goelz R, Hamprecht K, *Comparison of quantitative real-time PCR and short-term (18-hour) microculture in diagnosis of fetal cytomegalovirus infection: Impact of hyperimmunoglobulin treatment*. Prenat Diagn, 2018. **38**: p. 936-942.
80. Lisboa, L., Asberg A, Kumar D, Pang X, Hartmann A, Preiksaitis JK, Pescovitz MD, Rollag H, Jardine AG, Humar A, *The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response*. Transplantation, 2011. **91**(2): p. 231-236.
81. Rajasekariah, H., Scott G, Robertson PW, Rawlinson WD, *Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots*. J Med Virol, 2013. **85**: p. 315-319.
82. Gerna, G., Sarasini A, Patrone M, Percivalle E, Fiorina L, Campanini G, Gallina A, Baldanti F, Revello MG, *Human cytomegalovirus serum neutralizing antibodies block virus infection of endothelial/epithelial cells, but not fibroblasts, early during primary infection*. J Gen Virol, 2008. **89**: p. 853-865.
83. Sarasini, A., Arossa A, Zavattoni M, Fornara C, Lilleri D, Spinillo A, Baldanti F, Furione M, *Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(3): p. 396.
84. Zavattoni, M., Furione M, Lanzarini P, Arossa A, Rustico M, Tassis B, Piralla A, Baldanti F, *Monitoring of human cytomegalovirus DNAemia during primary infection in transmitter and non-transmitter mothers*. J Clin Virol, 2016. **82**: p. 89-93.
85. Hitz, D., Exler S, Daiminger A, Bartelt U, Enders M, *Low-level positive results in the Liaison CMV IgG II assay may misclassify pregnant woman as immune*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2020. **97**(2): p. 115029.
86. Lazzarotto, T., Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Rumpianesi F, Banzi C, Bovicelli L, Landini MP, *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(12): p. 3540-3544.
87. Dollard, S., Staras SAS, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ, *National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity*. Clin Vaccine Immunol, 2011. **18**(11): p. 1895-1899.
88. Lazzarotto, T., Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP, *New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. J Clin Virol, 2008. **41**: p. 192-197.

89. Lazzarotto, T., Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP, *Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**: p. 1285-1293.
90. Périllaud-Dubois, C., Bouthry E, Jadoui A, Leng AL, Roque-Afonso AM, Vauloup-Fellous C, *Positive predictive values of CMV-IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study*. J Clin Virol, 2020. **132**: p. 104641.
91. Schoppel, K., Kropff B, Schmidt C, Vornhagen R, Mach M, *The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies*. J Infect Dis, 1997. **175**: p. 533-544.
92. Rothe, M., Pepperl-Klindworth S, Lang D, Vornhagen R, Hinderer W, Weise K, Sonneborn HH, Plachter B, *An antigen fragment encompassing the AD2 domains of glycoprotein B from two different strains is sufficient for differentiation of primary vs. recurrent human cytomegalovirus infection by ELISA*. J Med Virol, 2001. **65**: p. 719-729.
93. Prince, H., Lapé-Nixon M, *Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy*. Clin Vaccine Immunol, 2014. **21**(10): p. 1377-1384.
94. Berth, M., Grangeot-Keros L, Heskia F, Dugua JM, Vauloup-Fellous C, *Analytical issues possibly affecting the performance of commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **33**(9): p. 1579-1584.
95. Vauloup-Fellous, C., Lazzarotto T, Revello MG, Grangeot-Keros L, *Clinical evaluation of the Roche Elecsys CMV IgG Avidity assay*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **8**: p. 1365-1369.
96. Mussi-Pinhata, M., Yamamoto AY, *Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations*. J Infect Dis, 2020. **221**(Suppl 1): p. S15-S22.
97. Picone, O., Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, Benachi A, Vauloup-Fellous C, *Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(2): p. 224-227.
98. Arora, N., Novak Z, Fowler KB, Boppana SB, Ross SA, *Cytomegalovirus viraemia and DNAemia in healthy seropositive women*. JID, 2010. **202**: p. 1800-1803.
99. Donner, C., Liesnard C, Brancart F, Rodesch F, *Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. Pren Diagn, 1994. **14**: p. 1055-1059.
100. Liesnard, C., Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F, *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk*. Obstet Gynecol, 2000. **95**: p. 881-888.
101. Fabbri, E., Revello M, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G, *Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood*. BJOG, 2011. **118**: p. 448-456.

102. Goegebuer, T., Van Meensel B, Beuselinck K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K, *Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(3): p. 660-665.
103. Enders, M., Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R, *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience*. Prenat Diagn, 2017. **37**(4): p. 389-398.
104. Barbi, M., Binda S, Caroppo S, *Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots*. Rev Med Virol, 2006. **16**: p. 385-392.
105. Enders, G., Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A, *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome*. Prenat Diagn, 2001. **21**(5): p. 362-377.
106. Romanelli, R., Magny JF, Jacquemard F, *Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Braz J Infect Dis, 2008. **12**(1): p. 38-43.
107. Leruez-Ville, M., Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y, *Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(3): p. 342.e341-349.
108. Bilavsky, E., Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J, *Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(1): p. 33-38.
109. Exler, S., Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M, *Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth*. J Clin Virol, 2019. **117**: p. 33-36.
110. Hamprecht, K., Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G, *Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding*. Lancet, 2001. **357**(9255): p. 513-118.
111. Barbi, M., Binda S, Primache V, Caroppo S, Dido P, Guidotti P, Corbetta C, Melotti D, *Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection*. J Clin Virol, 2000. **17**: p. 159-165.
112. Göhring, K., Dietz K, Hartleif S, Jahn G, Hamprecht K, *Influence of different extraction methods and PCR techniques on the sensitivity of HCMV-DNA detection in dried blood spot (DBS) filter cards*. J Clin Virol, 2010. **48**: p. 278-281.
113. Wang, L., Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J, *Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis*. Virol J, 2015. **12**: p. 60.
114. Berg, C., Friis MB, Rosenkilde MM, Benfield T, Nielsen L, Lüttichau HR, Sundelin T, *Development of highly efficient protocols for extraction and amplification of cytomegalovirus DNA from dried blood spots for detection and genotyping of polymorphic immunomodulatory genes*. PLoS One, 2019. **14**(9): p. e0222053.

115. Ross, S., Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, Bernstein DI, Feja K, Fowler KB, Boppana SB, *CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study Group. Newborn Dried Blood Spot Polymerase Chain Reaction to Identify Infants with Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss*. J Pediatr, 2017. **184**: p. 57-61.e51.
116. Boppana, S., Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sanchez PJ, Bernstein DI, Britt WJ, Fowler KB, *Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection*. JAMA, 2010. **303**(14): p. 1375-1382.
117. Pellegrinelli, L., Alberti L, Pariani E, Barbi M, Binda S, *Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots*. BMC Infect Dis, 2020. **20**(1): p. 217.
118. Johnson, J., Anderson BL, *Cytomegalovirus: Should we screen pregnant women for primary infection?* Am J Perinatol, 2013. **30**: p. 121-124.
119. Miendje, D.Y., Goubau P, Bodeus M, *False-positive IgM antibody tests for cytomegalovirus in patients with acute Epstein-Barr virus infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(7): p. 557-560.
120. Lazzarotto, T., Maine GT, Del Monte P, Frush H, Shi K, Landini MP, *Detection of serum immunoglobulin M to human cytomegalovirus by western blotting correlates better with virological data than detection by conventional enzyme immunoassay*. Clin Diagn Lab Immunol, 1996. **3**(5): p. 597-600.
121. Adler, S., Finney JW, Manganello AM, Best AM, *Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women*. J Pediatr, 2004. **145**(4): p. 485-491.
122. Lazzarotto, T., Brojanac S, Maine GT, Landini MP, *Search for cytomegalovirus-specific immunoglobulin M: comparison between a new western blot, conventional western blot, and nine commercially available assays*. Clin Diagn Lab Immunol, 1997. **4**(4): p. 483-486.
123. Revello, M., Genini E, Gorini G, Klersy C, Piralla A, Gerna G, *Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays*. J Clin Virol, 2010. **48**: p. 255-259.
124. Vauloup-Fellous, C., Berth M, Heskia F, Dugua J-M, Grangeot-Keros L, *Re-evaluation of the VIDAS® cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation*. J Clin Virol, 2013. **56**(2): p. 118-123.
125. Naing, Z., Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD, *Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2016. **56**(1): p. 9-18.
126. Lüsebrink, N., M. Kieslich, H.F. Rabenau, R.L. Schlosser, and H. Buxmann, *Retrospectively diagnosing congenital cytomegalovirus infections in symptomatic infants is challenging*. Acta Paediatr, 2021. **110**(1): p. 197-202.
127. Kaspersen, M., Höllsberg P, *Seminal shedding of human herpesviruses*. Virol J, 2013. **10**: p. 226.

128. Naumenko, V., Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V, Yakovleva V, Kovalyk V, Malolina E, Kulibin A, Gomberg M, Kushch A, *Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases*. *Andrology*, 2014: p. 687-694.
129. Mohseni, M., Mollaei HR, Arabzadeh SA, Mirshekari TR, Ghorbani P, *Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study*. *Int J Reprod Biomed*, 2018. **16**(7): p. 443-446.
130. Bresson, J., Clavequin MC, Mazon MC, Mengelle C, Scieux C, Segondy M, Houhou N and F.F.d. CECOS, *Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors*. *Hum Reprod*, 2003. **18**(9): p. 1881-1886.
131. Pass, R., Arav-Boger R, *Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention*. *F1000Res*, 2018. **7**: p. 255.
132. Stelma, F., Smismans A, Goossens VJ, Bruggeman CA, Hoebe CJ, *Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands: a study based on seroprevalence*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009. **38**(4): p. 393-397.
133. De Villemeur, A., Gratacap-Cavallier B, Casey R, Baccard-Longere M, Goirand L, Seigneurin JM, Morand P, *Occupational risk for cytomegalovirus, but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France*. *J Infect*, 2011. **63**: p. 457-467.
134. Pass, R., Little EA, Stagno S, Britt WJ, Alford CA, *Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection*. *N Engl J Med*, 1987. **316**(22): p. 1366-1370.
135. Pass, R., Hutto C, Ricks R, Cloud GA, *Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care-centers*. *N Engl J Med*, 1986. **314**(22): p. 1414-1418.
136. Cannon, M., Davis KF, *Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic*. *BMC Public Health*, 2005. **5**: p. 70.
137. Cannon, M., Westbrook K, Levis D, Schleiss MR, Thackeray R, Pass RF, *Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus*. *Preventive Medicine*, 2012. **54**: p. 351-357.
138. Finney, J., Miller KM, Adler SP, *Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus*. *J Applied Behavior Analysis*, 1993. **26**: p. 471-472.
139. Harvey, J., Dennis CL, *Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review*. *J Advanced Nursing*, 2008. **63**: p. 440-450.
140. Walker, S., Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML, *Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen?* *BMC Preg Childbirth*, 2013. **13**: p. 96.
141. Adler, S., *Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection*. *Pediatr Infect Dis*, 1991. **10**(8): p. 590-594.
142. Adler, S., *Screening for cytomegalovirus during pregnancy*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011.

143. Marshall, B., Adler SP, *The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**: p. 163.e161-163.e165.
144. Benoist, G., Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y, *Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**: p. 900-905.
145. Guerra, B., Simonazzui G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N, *Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**: p. 380.e381-380.e387.
146. Bapistella, S., Hamprecht K, Thomas W, Speer CP, Dietz K, Maschmann J, Poets CF, Goelz R, *Short-term Pasteurization of Breast Milk to Prevent Postnatal Cytomegalovirus Transmission in Very Preterm Infants.* Clin Infect Dis, 2019. **69**(3): p. 438-444.
147. Rousseau, T., Douvier S, Reynaud I, Laurent N, Bour JB, Durand C, Spagnolo G, Sagot P, *Severe fetal cytomegalic inclusion disease after documented maternal reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy.* Prenat Diagn, 2000. **20**: p. 333-336.
148. Wintergerst, U., Hübener C, Strauss A, Jäger G, Bise K, Herms J, Schulze A, *Schwere kongenitale CMV-Infektion trotz maternalem CMV-Durchseuchungstiter.* Monatsschr Kinderheilkd, 2006. **154**: p. 558-564.
149. Mussi-Pinhata, M., Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ, *Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study".* J Infect Dis, 2018. **218**(8): p. 1200-1204.
150. Ahlfors, K., Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L, Homqvist R, Lernmark B, Theander G, *Congenital cytomegalovirus infection and disease in Sweden and the relative importance of primary and secondary maternal infections.* Scand J Infect Dis, 1984. **16**: p. 129-137.
151. Boppana, S., Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ, *Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity.* N Engl J Med, 2001. **344**: p. 1366-1371.
152. de Vries, J., van Zwet EW, Dekker FW, Kroes ACM, Verkerk PH, Vossen ACTM, *The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model.* Rev Med Viro, 2013. **23**: p. 241-249.
153. Nagamori, T., Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K, *Single cytomegalovirus strain associated with fetal loss and then congenital infection of a subsequent child born to the same mother.* J Clin Virol, 2010. **49**(2): p. 134-136.
154. Ross, S., Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB, *Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women.* J Infect Dis, 2010. **201**: p. 386-389.
155. Wang, C., Zhang X, Bialek S, Cannon MJ, *Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection.* CID, 2011. **52**: p. e11-e13.

156. Yamamoto, A., Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, de Frizzo Oliveira, Duarte G, Britt WJ, *Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population.* Am J Obstet Gynecol., 2010. **202**: p. e1-8.
157. Cahill, A., Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA, *Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis.* AJOG, 2009. **201**(5): p. 466 e461-467.
158. Faure-Bardon, V., Fourgeaud J, Guilleminot T, Magny JF, Salomon LJ, Bernard JP, Leruez-Ville M, Ville Y, *First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **57**(4): p. 568-572.
159. Faure-Bardon, V., Millischer AE, Deloison B, Sonigo P, Grévent D, Salomon L, Stirnemann J, Nicloux M, Magny JF, Leruez-Ville M, Ville Y, *Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study.* BJOG, 2020. **127**(3): p. 355-362.
160. Revello, M., Baldanti F, Furione M, Sarasini A, Percivalle E, Zavattoni M, Gerna G, *Polymerase chain reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection.* J Med Virol, 1995. **47**(4): p. 462-466.
161. Revello, M., Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E, Gerna G, *Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus.* J Infect Dis, 2008. **197**: p. 593-596.
162. Bissinger, A., Sinzger C, Kaiserling E, Jahn G, *Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease.* J Med Virol, 2002. **67**: p. 200-206.
163. Gabrielli, L., Bonasoni MP, Lazzarotto T, Lega S, Santini D, Foschini MP, Guerra B, Baccolini F, Piccirilli G, Chierighin A, Petrisli E, Gardini G, Lanari M, Landini MP, *Histological finding in fetuses congenitally infected by cytomegalovirus.* J Clin Virol, 2009. **46S**: p. 16-21.
164. Gabrielli, L., Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chierighin A, Petrisli E, Dolcetti R, Guerra B, Piccioli M, Lanari M, Landini MP, Lazzarotto T, *Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage.* Clin Microbiol Infect, 2012. **18**: p. 419-427.
165. Garofoli, F., Civardi E, Zanette S, Angelini M, Perotti G, Zecca M, Lombardi G, *Literature Review and an Italian Hospital Experience about Post-Natal CMV Infection Acquired by Breast-Feeding in Very Low and/or Extremely Low Birth Weight Infants.* Nutrients, 2021. **13**(2): p. 660.
166. Hamele, M., Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok MP, *Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection.* Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(1): p. 84-86.
167. Lanzieri, T., Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR, *Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants.* Pediatrics, 2013. **131**(6): p. e1937-1945.

168. Osterholm, E., Schleiss MR, *Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences?* Rev Med Virol, 2020. **30**(6): p. 1-11.
169. Mehler, K., Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A, *High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks' gestation after transmission via breast milk.* Neonatology, 2014. **105**(1): p. 27-32.
170. Maschmann, J., Müller D, Lazar K, Goelz R, Hamprecht K, *New short-term heat inactivation method of cytomegalovirus (CMV) in breast milk: impact on CMV inactivation, CMV antibodies and enzyme activities.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019. **104**(6): p. F604-F608.
171. Maschmann, J., Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP, *Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**: p. F288-290.
172. Goelz, R., Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, Elmlinger M, *Effects of different CMV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk.* Pediatr Res, 2009. **65**: p. 458-461.
173. Klotz, D., Jansen S, Gebauer C, Fuchs H, *Handling of Breast Milk by Neonatal Units: Large Differences in Current Practices and Beliefs.* Front Pediatr, 2018. **6**: p. 235.
174. Lopes, A., Champion V, Mitanchez D, *Nutrition of Preterm Infants and Raw Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection: French National Audit of Clinical Practices and Diagnostic Approach.* Nutrients, 2018. **10**(8): p. 1119.
175. Picaud, J., Buffin R, Gremmo-Feger G, Rigo J, Putet G, Casper C, *Working group of the French Neonatal Society on fresh human milk use in preterm infants. Review concludes that specific recommendations are needed to harmonise the provision of fresh mother's milk to their preterm infants.* Acta Paediatr, 2018. **107**(7): p. 1145-1155.
176. de Vries, J., Vossen ACTM, Kroes ACM, Van der Zeijst BAM, *Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers.* Rev Med Virol, 2011. **21**: p. 54-61.
177. Ronner, E., Glovsky CK, Herrmann BS, Woythaler MA, Pasternack MS, Cohen MS, *Congenital Cytomegalovirus Targeted Screening Implementation and Outcomes: A Retrospective Chart Review.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2021: p. 1945998211044125.
178. Webb, E., Gillespie AN, Poulakis Z, Gartland T, Buttery J, Casalaz D, Daley AJ, Donath S, Gwee A, Jacobs SE, Phuong LK, Pszczola R, Purcell R, Saunders K, Kadambari S, Jones CA, Sung V and H.-c.S. Team, *Feasibility and acceptability of targeted salivary cytomegalovirus screening through universal newborn hearing screening.* J Paediatr Child Health, 2021: p. (Online ahead of print).
179. Ross, S., Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB, *Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(7): p. 588-592.

180. Marsico C, A.I., Kuo H, James SH, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth S, Jester PM, Whitley RJ, Kimberlin DW; Collaborative Antiviral Study Group (CASG), *Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection*. J Infect Dis, 2019. **219**: p. 1398-1406.
181. Kabani, N., Ross SA, *Congenital Cytomegalovirus Infection*. J Infect Dis, 2020. **5**(221): p. S9-S14.

Sektion IV

19. Anhang

19.1. Autorinnen und Autoren, Adressen, Kontakte

19.1.1 Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Susanne Modrow

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Universität Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

93053 Regensburg

Tel: 0941-044-6454

Fax: 0941-044-6402

E-Mail: susanne.modrow@klinik.uni-r.de

19.1.2 Beteiligte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler

(in alphabetischer Reihenfolge)

Prof. Dr. med. Martin Enders

Labor Enders und Partner MVZ GbR

Rosenbergstraße 85

70193 Stuttgart

Tel.: 0711 6357-117

Fax: 0711 6357-202

E-Mail: menders@labor-enders.de

Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin

Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Universitätsklinikum Bonn

Venusberg-Campus 1

(ehemals Sigmund-Freud-Str. 25)

Gebäude 30, Erdgeschoss (grüne Zone)

53127 Bonn

Tel: 0228 287-37115

Fax: 0228 287-37129

E-Mail: ulrich.gembruch@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Dieter Glebe

Institut für Medizinische Virologie

Justus-Liebig-Universität

Fachbereich

Schubertstraße

35392 Gießen

Tel: 0641-9941246

Fax: 0641-9941209

E-Mail: dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Hamprecht

Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 6
72076 Tübingen
Tel: 07071-29 84657
Fax: 07071-29-5552
E-Mail: klaus.hamprecht@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Daniela Huzly

Institut für Virologie
Department für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universität Freiburg
Hermann-Herder-Straße 11
79104 Freiburg
Tel: 0761-203-6609
Fax: 0761-203-6603
E-Mail: daniela.huzly@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Karl-Oliver Kagan

Universitätsfrauenklinik Tübingen
Postfach 2669
72016 Tübingen
Tel: 07071 29-84807
Fax: 07071 29-5619
E-Mail: karl.kagan@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Mariam Klouche

LADR GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum Bremen
Friedrich-Karl-Straße 22
28205 Bremen
Tel: 0421 4307-300
Fax: 0421 4307-199
E-Mail: mariam.klouche@laborzentrum-bremen.de

Prof. Dr. med. Markus Knuf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Straße 81
67550 Worms
Tel: 06241 501-3600
Fax: 06241 501-3699
E-Mail: markus.knuf@klinikum-worms.de

Dr. rer. nat. Klaus Korn

Institut für Klinische und Molekulare Virologie
Schloßgarten 4
91054 Erlangen
Tel: 09131-85-22762
Fax: 09131- 85 26485
E-Mail: klaus.korn@viro.med.uni-erlangen.de

Prof. Dr. rer. nat. Annette Mankertz

Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln
Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel: 030-18754-2516
Fax: 030-18754-2598
E-Mail: mankertz@rki.de

Prof. Dr. rer. nat. Holger Rabenau

Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt
Tel: 069-6301-5219
Fax: 069-6301- 6477
E-Mail: rabenau@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Claudia Roll

Fachbereich für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Perinatalzentrum
Vestische Kinder- und Jugendklinik (Universität Witten/Herdecke)
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
45711 Datteln
Tel: 02363-975-228
Fax: 02363-64211
E-Mail: claudia.roll@uni-due.de

Prof. Dr. med. Andreas Sauerbrei

Institut für Virologie und Antivirale Therapie
Universitätsklinikum Jena
Hans-Knöll-Str. 2
07745 Jena
Tel: 03641-9-395700
Fax: 03641-9-395702
E-Mail: andreas.sauerbrei@med.uni-jena.de

Dr. med. Michael Wojcinski

Facharzt für Frauenheilkunde
Frillenseestr.18
82467 Garmisch-Partenkirchen (Garmisch)
Tel: 0 88 21-7988758
E-Mail: dr@wojcinski.de

19.1.3 Leitlinienbeauftragter der GfV e.V.

Prof. Dr. Jörg Timm

Gesellschaft für Virologie e.V.

Institut für Virologie

Universitätsstraße 1

40225 Düsseldorf

Tel: 0211-8112225

Fax: 211-8110792

E-Mail: joerg.timm@med.uni-duesseldorf.de

19.1.4 Vertreter der DVV e.V.

Prof. Dr. Helmut Fickenscher

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.

Institut für Infektionsmedizin

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Brunswiker Straße 4

24105 Kiel

Tel: 0431-500 15300

Fax: 0431-500 15304

e-mail: fickenscher@infmed.uni-kiel.de

19.1.5 Moderation / Konsensuskonferenz

PD Dr. med. Helmut Sitter

Abteilung für chirurgische Forschung

Universität Marburg

Baldingerstrasse

35033 Marburg

Tel.: 06421-58-62231

Fax: 06421-58-68926

e-mail: sitter@med.uni-marburg.de

19.2 Existierende Leitlinien zu verwandten Themen

19.2.1 Zu fachübergreifenden Themen

S3-Leitlinien

Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (AWMF-Registriernummer: 082-002)

Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF-Registriernummer: 015-027OL)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom (AWMF-Registriernummer: 032-033OL)

S2k-Leitlinien

Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (AWMF-Registriernummer 024-008)

Sexuell übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik, Therapie (AWMF-Registriernummer: 059-006)

Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B (AWMF-Registriernummer: 024-020)

HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitoanalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut (AWMF-Registriernummer: 082-008)

Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (AWMF-Registriernummer: 068-003)

S1-Leitlinien

Hygieneanforderungen bei ausgewählten respiratorisch übertragbaren Infektions-Erkrankungen (aerogen und Tröpfchen) (AWMF-Registriernummer: 029-0329)

Virale Meningoenzephalitis (AWMF-Registriernummer: 030-100)

19.2.2 Zu den jeweiligen Kapiteln

Zu Kapitel 5 Hepatitis B

S3-Leitlinie:

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B-Virus-Infektion (AWMF-Registriernummer 021/011)

bzw.

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B- und Hepatitis D-Virus-Infektion (AWMF-Registriernummer 021/011)

USA:

Hepatitis B prevention (Guideline of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG; <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/01/hepatitis-b-prevention>)

Australien/ Neuseeland:

Management of Hepatitis B in pregnancy (Guideline of The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists RANZCOG) <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/>

Zu Kapitel 7 Masern

USA:

Management of Pregnant and Reproductive Aged Women during a Measles Outbreak (Practice Advisory of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2019/04/management-of-pregnant-and-reproductive-aged-women-during-a-measles-outbreak>

Zu Kapitel 9 Windpocken

S2k-Leitlinie:

Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie, (AWMF-Registriernummer: 013/023)

Schweiz:

Varizellen in der Schwangerschaft (<https://kssg.guidelines.ch/guideline/1878>)

USA:

Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy (Guideline/Practice Bulletin of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2015/06/cytomegalovirus-parvovirus-b19-varicella-zoster-and-toxoplasmosis-in-pregnancy>

Australien/ Neuseeland:

Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy (Guideline of The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists RANZCOG) <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/>

Canada:

Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. (Guideline of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Read more at: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/management-of-varicella-infection-chickenpox-in-pregnancy/#section-society>

Zu Kapitel 10 AIDS

S2k-Leitlinien:

HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (AWMF-Registriernummer: 055-002)

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Registriernummer: 055-001)

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (AWMF-Registriernummer: 048-011)

Schweiz:

Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) für die medizinische Versorgung von HIV-infizierten Frauen und ihren Kindern (Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe, Genfer Stiftung für Medizinische Ausbildung und Forschung)

USA:

Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection (Committee opinion of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/09/labor-and-delivery-management-of-women-with-human-immunodeficiency-virus-infection>

Canada:

Canadian HIV pregnancy planning guidelines (Guideline of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Read more at: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/canadian-hiv-pregnancy-planning-guidelines/#section-society>

Zu Kapitel 12 Hepatitis C

S3-Leitlinie:

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Virus(HCV)-Infektion (AWMF-Registriernummer 021/012)

Australien/Neuseeland:

Management of Hepatitis C in pregnancy (Guideline of The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists RANZCOG) <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/>

Zu Kapitel 13 Herpes simplex-Virus

USA:

Management of Genital Herpes in Pregnancy (Guideline/Practice Bulletin of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/05/management-of-genital-herpes-in-pregnancy>

Zu Kapitel 16 Ringelröteln

USA:

Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy (Guideline/Practice Bulletin of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2015/06/cytomegalovirus-parvovirus-b19-varicella-zoster-and-toxoplasmosis-in-pregnancy>

Zu Kapitel 18 Zytomegalievirus-Infektion

USA:

Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy (Guideline/Practice Bulletin of The American college of Obstetricians and Gynaecologists ACOG); <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2015/06/cytomegalovirus-parvovirus-b19-varicella-zoster-and-toxoplasmosis-in-pregnancy>

Australien/ Neuseeland:

Prevention of congenital cytomegalovirus infection (Guideline of The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists RANZCOG) <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/>

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	03/2014
Überarbeitung von:	10/2021
Nächste Überprüfung geplant:	10/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online