



Perinatale Infektionen: Wie beraten, wie entbinden



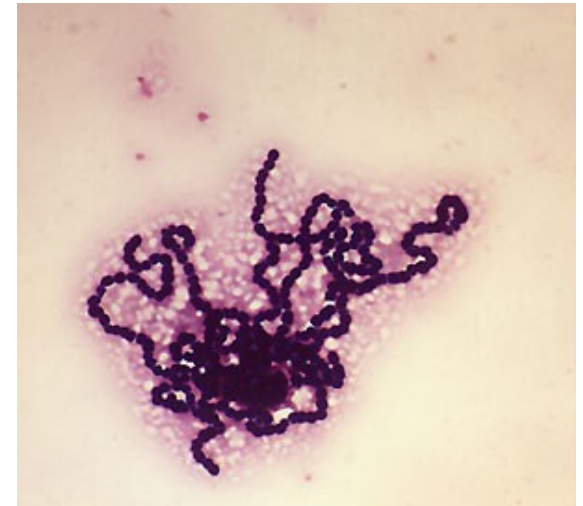
Prof. Dr. Markus Schmidt



Es liegen keine Interessenkonflikte vor

Streptococcus agalacticae

- Vorkommen bei 18,4% der Schwangeren im Anogenitalbereich
- Peripartale Übertragung kann zu early-onset und late-onset Sepsis führen
- Inzidenz ohne Prophylaxe: 1,8/1000
- Inzidenz mit Prophylaxe: 0,26/1000
- Letalität ca. 4%



Neonatale Sepsis

- Early onset

- 60 %
- Innerhalb von 72h postpartal
- im Mittel binnen 20 h postpartal
- Sepsis, Pneumonie, Meningitis, neurol. Spätfolgen

- Late onset

- 40 %
- ab 72h postpartal

Prophylaxe der Neugeborenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B

AWMF 024/020

Empfehlung: Generelles Screening aller Frauen 35.-37. SSW

Subpartale Antibiotikaprophylaxe zur Vermeidung der frühen Form der Neugeborenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B (GBS)

Klinische Situation

Positives GBS-Screening 35+0 - 37+0 SSW

Zustand nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion

GBS-Bakteriurie während dieser Schwangerschaft

GBS-Status unbekannt **und** einer der folgenden Risikofaktoren:

- Drohende Frühgeburt < 37+0 SSW
- Fieber der Mutter $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ unter der Geburt
- Blasensprung ≥ 18 Stunden



Empfehlung

Subpartale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin G (Mittel der Wahl) i.v. einmalig 5 Mio. iE., anschließend 2,5 Mio. iE. alle 4 Stunden.

Alternativen:

- Ampicillin i.v. einmalig 2 g, anschließend 1g alle 4 Stunden,
- Cefazolin 2 g i.v. einmalig, anschließend 1g alle 8 Stunden,
- Clindamycin 900 mg i.v. alle 8 Stunden (nach Resistenztestung),

jeweils bis zur Geburt

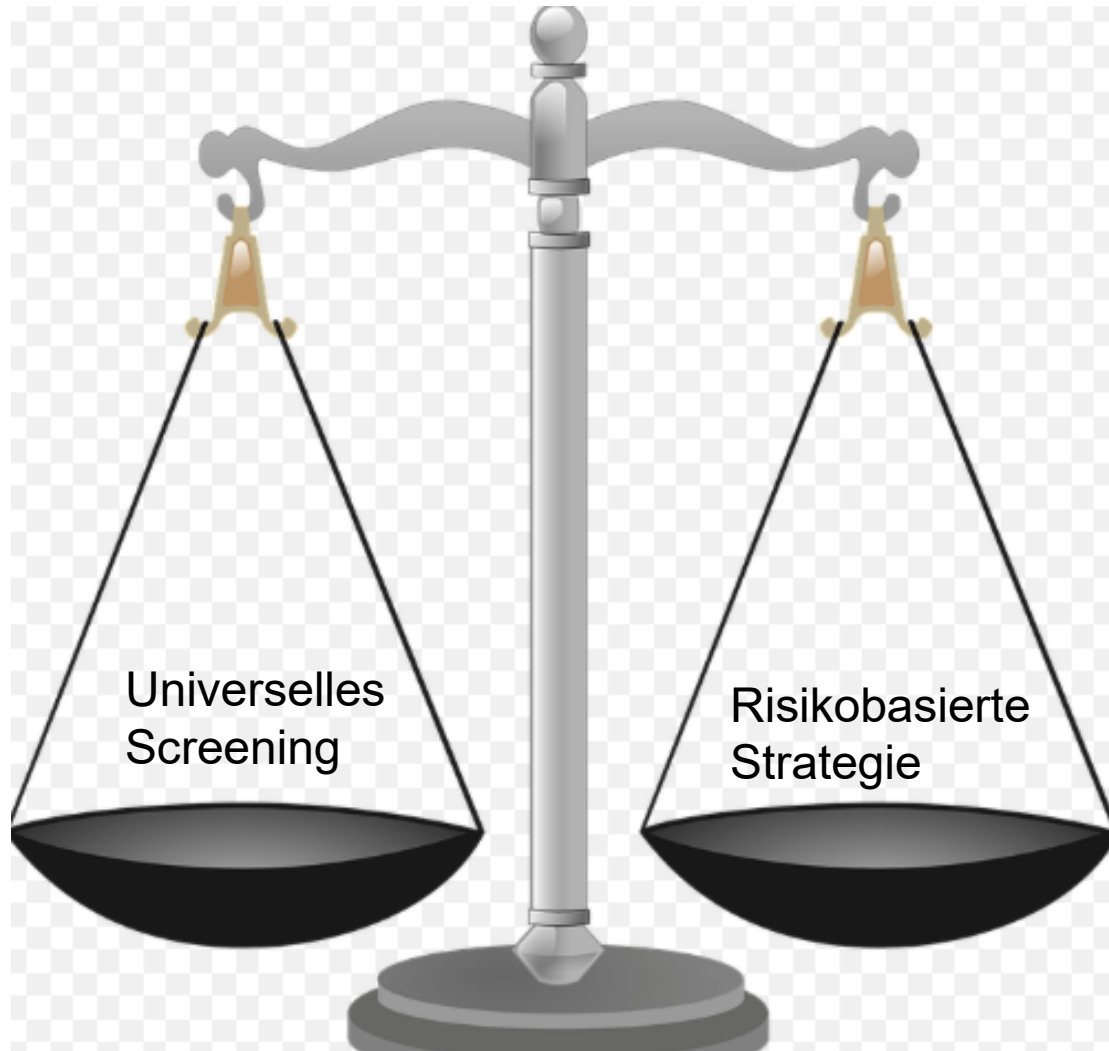
Aber: Screening nicht Bestandteil der Vorsorgerichtlinien

Unisono Duisburg

Pränatalmedizin an den Sana Kliniken



Screeningstrategien





A POPULATION-BASED COMPARISON OF STRATEGIES TO PREVENT EARLY-ONSET GROUP B STREPTOCOCCAL DISEASE IN NEONATES

STEPHANIE J. SCHRAG, D.PHIL., ELIZABETH R. ZELL, M.STAT., RUTH LYNFIELD, M.D., AARON ROOME, PH.D.,
KATHRYN E. ARNOLD, M.D., ALLEN S. CRAIG, M.D., LEE H. HARRISON, M.D., ARTHUR REINGOLD, M.D.,
KAREN STEFONEK, R.N., M.P.H., GLENDA SMITH, B.S., MELANIE GAMBLE, M.P.H., AND ANNE SCHUCHAT, M.D.,
FOR THE ACTIVE BACTERIAL CORE SURVEILLANCE TEAM

CHARACTERISTIC	GROUP B STREPTOCOCCAL DISEASE (N=312)	NO GROUP B STREPTOCOCCAL DISEASE (N=4831)	RELATIVE RISK (95% CI)	
			UNIVARIATE MODEL	MULTIVARIABLE MODEL
		percent		
Screening for group B streptococcus before delivery	34.3	52.0	0.48 (0.38–0.61)	0.46 (0.36–0.60)
Medicaid payment of labor and delivery costs	33.3	25.1	1.49 (1.17–1.91)	
Group B streptococcal bacteriuria	4.2	2.5	1.69 (0.94–3.03)	
Preterm delivery (<37 wk)	17.0	10.4	1.76 (1.28–2.42)	1.50 (1.07–2.10)
Prolonged interval between membrane rupture and delivery (≥18 hr)	13.8	8.2	1.80 (1.28–2.53)	1.41 (0.97–2.06)
Inadequate prenatal care	24.4	15.2	1.80 (1.37–2.36)	
Black race	38.8	22.3	2.20 (1.73–2.80)	1.87 (1.45–2.43)
Maternal age <20 yr	18.6	8.0	2.64 (1.93–3.60)	2.22 (1.59–3.11)
Previous infant with group B streptococcal disease	1.3	0.3	3.79 (1.30–11.11)	5.54 (1.71–17.94)
Intrapartum fever (temperature, ≥38°C)	18.6	3.7	5.99 (4.28–8.38)	5.70 (3.94–8.23)



Routine culture-based screening versus risk-based management for the prevention of early-onset group B streptococcus disease in the neonate: a systematic review

Ella Kurz; Deborah Davis;

Neonatale Sepsis: OR 0,45 (0,37-0,53)
Neonatale Sepsis bei Frühgeburtlichkeit: OR 4,2 (3,36-5,24)

Conclusions

This review analyses outcomes separately for term and preterm infants to account for prematurity as a confounding factor for early-onset group B streptococcus disease. The results favor the culture-based protocol over the risk-based protocol for the prevention of early-onset group B streptococcus disease in term infants. The difference in early-onset group B streptococcus disease incidence however for each method is small. Factors to consider when selecting one protocol over the other are: a) early-onset group B streptococcus disease incidence b) rates of intrapartum antibiotic prophylaxis and antibiotic exposure and c) the medicalization of birth. The review is limited by the low level of evidence available on this topic.

**Screening auf Streptokokken
der serologischen Gruppe B
im Rahmen der
Vorsorgeuntersuchungen
gemäß Mutterschafts-
Richtlinien**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S17-02
Version: 1.0
Stand: 19.07.2018

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

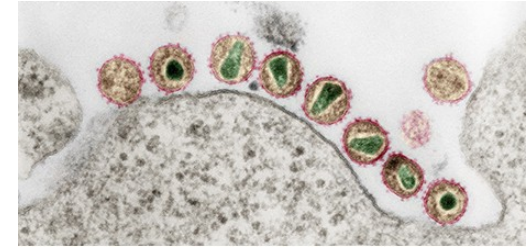
- die Nutzenbewertung eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Endpunkte beziehen sich jeweils auf die Schwangere oder die Mutter sowie das Ungeborene oder das Kind.

Fazit

Der Nutzen und Schaden eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B ist unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette noch Therapiestudien bei unterschiedlich antibiotikaprophylaxebedürftig klassifizierten Schwangeren identifiziert werden konnten. Somit bleibt unklar, welche dieser beiden Strategien besser geeignet ist, um die Schwangeren zu identifizieren, die unter der Geburt eine Antibiotikaprophylaxe benötigen, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden.

HIV



Lymphotrope Lentiviren aus der Familie der Retroviren
HIV-1 und HIV-2, Unterteilung in Subtypen

	Weltweit*	Subsahara* -Afrika	Osteuropa*	Deutschland*
Infizierte	33,3 Mio.	22,4 Mio.	1,5 Mio.	70.000
Neuinfektionen jährlich	2,6 Mio.	1,9 Mio.	110.000	3.000
davon Kinder unter 15 Jahren	370.000	330.000	3.700	25
Tote jährlich	1,8 Mio.	1,4 Mio.	87.000	550
AIDS- Waisen	15 Mio.	14,1 Mio.	k.A.	k.A.

Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand März 2017)

- Transmission ohne Prophylaxe 15-25%
- Transmission mit Prophylaxe < 1%
- Empfehlung HIV-Testung bei jeder Schwangeren
- Grundsätzliche Indikation einer cART (combined antiretroviral treatment)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Patienteninformation
**Ich bin schwanger.
Warum wird allen
Schwangeren ein
HIV-Test angeboten?**



Unisono Duisburg

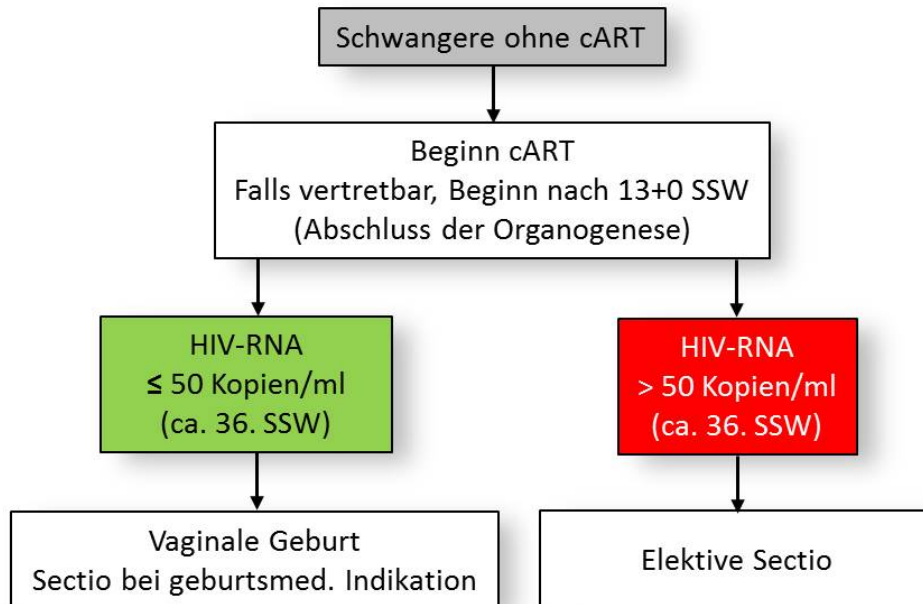
Pränatalmedizin an den Sana Kliniken



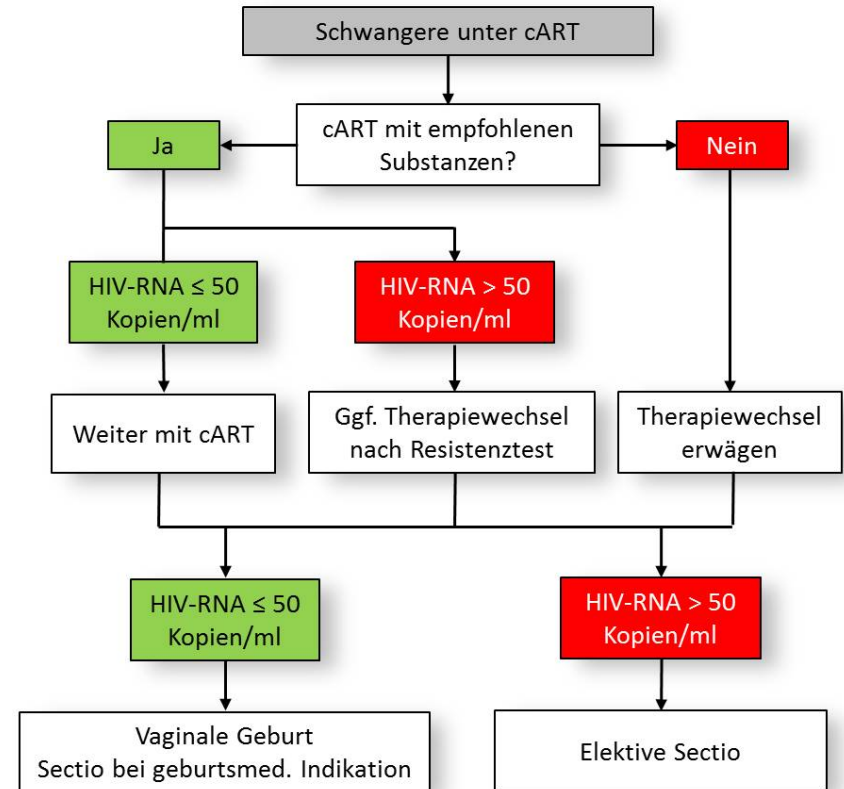
Diagnostische Maßnahme	Zeitpunkt/ Häufigkeit	Begründung
HIV-Such- und ggf. HIV-Bestätigungstest	Bei unbekanntem HIV-Status (routinemäßig im I.Trimenon); bei negativem Erstbefund und fortbestehendem Infektionsrisiko Testwiederholung zu Beginn des III. Trimenons	Voraussetzung für Durchführung transmissionsverhindernder Maßnahmen
CD4-Zellzahl + Viruslast	1. zumindest alle zwei Monate 2. in jedem Fall eine Messung in der 33.- 36. SSW	Verlaufskontrolle der HIV-Infektion; cART - Beginn oder - Wechsel bei Therapieversagen Kontrolle der Wirksamkeit der cART zur Vermeidung einer hohen HI-Viruslast zum Geburtstermin, Planung Geburtsmodus
Blutbild	Monatlich	Erkennung von Anämien, Thrombopenien insbesondere bei Einsatz von ZDV
Oraler Glukosetoleranztest	Zwischen SSW 23+0 und 27+6	Erkennung eines Gestationsdiabetes
Leber- und Nierenwerte	1. zu Beginn der Schwangerschaft 2. nach Beginn Therapie/Prophylaxe 3. bei Klinik 4. monatlich im dritten Trimenon	Erkennung einer Leber- und/oder Nierentoxizität einer antiretroviralen Therapie
pH-Bestimmung im Vaginalsekret Nativpräparat	Bei jeder Vorsorgeuntersuchung	Erkennung und rechtzeitige Behandlung von Koinfektionen, die das HIV-Transmissionsrisiko erhöhen können und/oder eine Frühgeburtlichkeit verursachen
Mikrobiologische Kultur Vagina, STD-Diagnostik, Hepatitisserologie (B und C)	Bei Erstvorstellung und klin. Verdacht	
Toxoplasmose-Screening	Zu Beginn der Schwangerschaft sowie im 2. und 3. Trimenon	Zur Diagnose einer Neuinfektion oder Toxoplasmosereaktivierung
Zytologische und kolposkopische Kontrollen auf vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien, HPV-Testung	Zu Beginn der Schwangerschaft Kolposkopie und zytologische Untersuchung sowie HPV-Testung; bei Auffälligkeiten kolposkopische Kontrollen und ggf. histologische Klärung (Biopsie)	Erhöhtes Dysplasierisiko bei HIV-Infektion
Frühes Organscreening Messung der Nackentransparenz	SSW 11+0 – SSW 13+6	Abschätzung des Aneuploidierisikos
2. Organscreening	SSW 19+6 – SSW 22+6	Fehlbildungsausschluss

	Empfohlene Substanzen bzw. Kombinationen	Alternative Kombinationen
NRTI	Tenofovir/Emtricitabin 300mg/200mg als Fixkombination 1 x täglich Abacavir¹/Lamivudin 600mg/300mg als Fixkombination 1 x täglich	Ziduvudin/Lamivudin 300mg/150mg als Fixkombination 2 x täglich oder 250mg + 150mg als Einzelsubstanzen 2 x täglich
NNRTI	Nevirapin² 200mg 2 x täglich	
PI	Atazanavir/r 300mg Atazanavir + 100mg Ritonavir 1 x täglich Darunavir/r 600mg Darunavir + 100mg Ritonavir 2 x täglich Lopinavir/r 400mg Lopinavir/100mg Ritonavir als Fixkombination 2 x täglich	

Szenario 1



Szenario 2



- Intraoperative intravenöse Zidovudin-Gabe über 3 Stunden (2 mg/kg KG über 1h, dann 1mg/kg KG nur falls maternale Viruslast > 50 Kopien)
- Postnatale Expositionsprophylaxe an das Neugeborene für 2-4 Wochen

Vaginale Geburt

- Fruchtblase möglichst lange erhalten
- Verzicht auf eine Kopfschwartenelektrode
- Strenge Indikationsstellung bei vag. Operativen Entbindungen u. MBU
- Großzügige Indikation zur sek. Sectio bei path. CTG, beg. AIS
- Einleitung nach geburtshilf. Kriterien

Frühgeburtlichkeit

PPROM vor 28 SSW:

- WT und PROM erhöht Transmissionsrisiko
- Sofortige cART beginnen
- Abwägen Lungenreife vs. Sofortige Entbindung
- Bei Entbindung >4h nach PROM kein Benefit der Sectio

Stillen bei HIV

- Gestillte Kinder sind etwa doppelt so häufig HIV infiziert als nicht gestillt Kinder
- Verlängerte HIV-Medikamenten Exposition
- Empfehlung zum Stillverzicht in westlichen Ländern
- WHO empfiehlt exkl. Brustmilchernährung für 6 Monate in Ländern, in dem Ernährung mit adaptierter Säuglingsnahrung nicht praktikabel ist

Varizella zoster

- Übertragung: Tröpfcheninfektion
- > 95 % ige Durchseuchung in der erwachsenen Bevölkerung
- Maternale Infektion in der Schwangerschaft
 - Pneumonierisiko 10-20% => Mortalität 40%
 - Erhöhtes Frühgeburtsrisiko

Fetale Infektion

- Fetale Gefahr besteht nur bei Primärinfektion, nicht bei Herpes zoster

- Fetale Infektion:

bis 20. SSW in 1 % kongenitales Varizellensyndrom:
Wachstumsretardierung, Gliedmaßenhypoplasie, zerebrale
Komplikationen

Peripartal: neonatale Varizelleninfektion, Mortalität. 8 %

Prophylaxe/Therapie:

Zosterhyperimmunglobulin bis 96 h nach Kontakt

Geburtsverzögerung bis 5 Tage nach Ausbruch

HPV Infektion und Schwangerschaft

- Doppelsträngige DNA Viren
- Über 100 Genotypen
- 23% Prävalenz für high risk HPV
- 8% Prävalenz für low risk HPV
- Dysplasien als Folge einer persist. HPV high risk Inf.
bei 0,6-10/1000 Schwangeren
- Condylomata acuminata bei 1%

Transmission

- HPV kann prinzipiell vertikal übertragen werden
- Prä- und perinatale Infektion möglich
- Auch horizontale Infektion möglich
- Übertragungsmöglichkeiten noch nicht vollständig geklärt
- HPV Infektion des Neugeborenen persistiert typ. nicht
- Keine Sectioindikation aufgrund einer HPV-Infektion

Geburtsmodus bei CIN 2/3

15.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Vorliegen einer CIN2/3 soll keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Geburtsmodus haben.
	Konsensusstärke: 100%

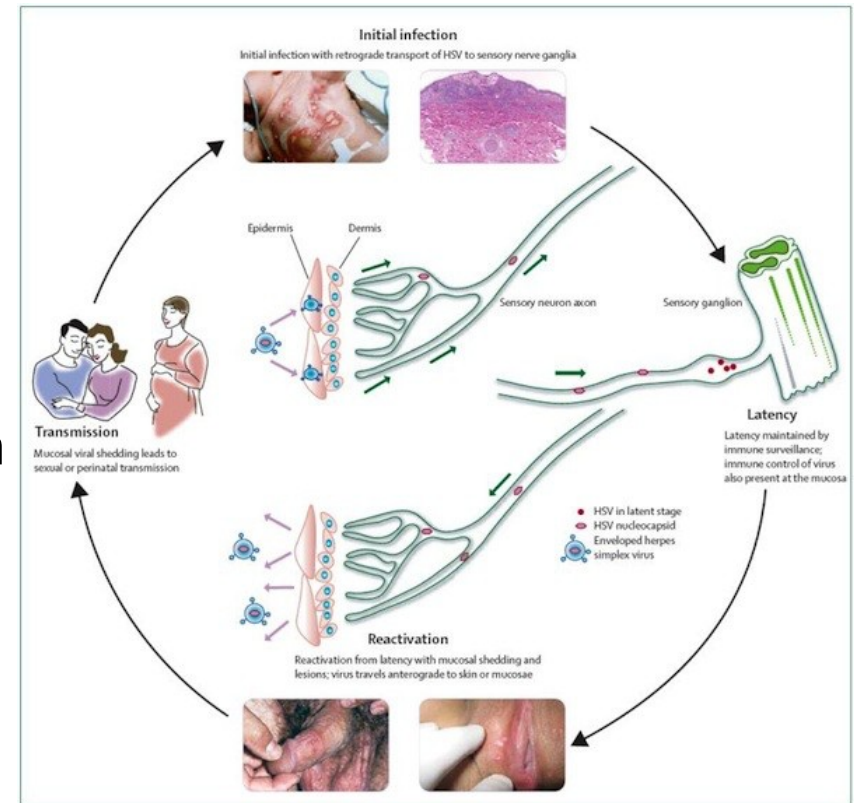
Condylomata acuminata

- Typischerweise Progredienz der Efflorszenzen zwischen der 12. und 24. SSW
- Regredienz im weiteren SS-Verlauf
- Behandlung ab der 34. SSW zur Sanierung der Geburtswege möglich bei großen Kondylomen, die Geburtshindernis darstellen
- Manifeste Kondylome sind ein Risikofaktor für eine juvenile Larynxpapillomatose
- Risiko kann durch Kondylomabtragung oder Sectioentbindung nicht eliminiert werden

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei <u>Schwangeren</u> mit äußeren AGW soll die Indikation zur Therapie bis zur 34. Schwangerschaftswoche zurückhaltend gestellt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei <u>Schwangeren</u> mit äußeren AGW oder IEN und Indikation zur Behandlung sollen unter Berücksichtigung der individuellen Umstände bevorzugt Kryotherapie, Trichloressigsäure 80-90% (m/V) oder chirurgisch-ablative Verfahren zum Einsatz kommen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Herpes simplex

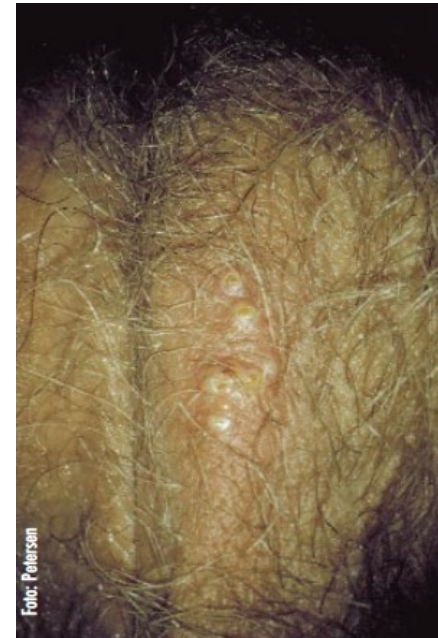
- HSV gehört zur Gruppe der Herpesviren
- HSV Typ 1: häufiger Erreger des Herpes labialis, Gingivostomatitis
- HSV Typ 2: häufiger Erreger des Herpes genitalis
- Zunehmend Herpes genitalis durch HSV 1!
- Seroprävalenz bei Erwachsenen
 - HSV Typ 1: 90%
 - HSV Typ 2: 20%
- Neurotrope Viren => lebenslange Latenz



Gupta et al., Lancet 2007(370)

Klinik

- Bis zu 50% symptomloser Verlauf
- Ansonsten typisches klinisches Bild
- Erstinfektion:
 - Bläschen, häufig großflächig
 - Systemische Erscheinungen (Fieber, Kopfschmerz, Krankheitsgefühl)
- Rezidivierender Herpes:
 - Umschriebene gruppierte Bläschen und Erosionen
 - Seltener allgemeine Symptome
 - Oft durch Prodromi angekündigt (Hyperästhesie, Spannungsgefühl)



Herpes neonatorum

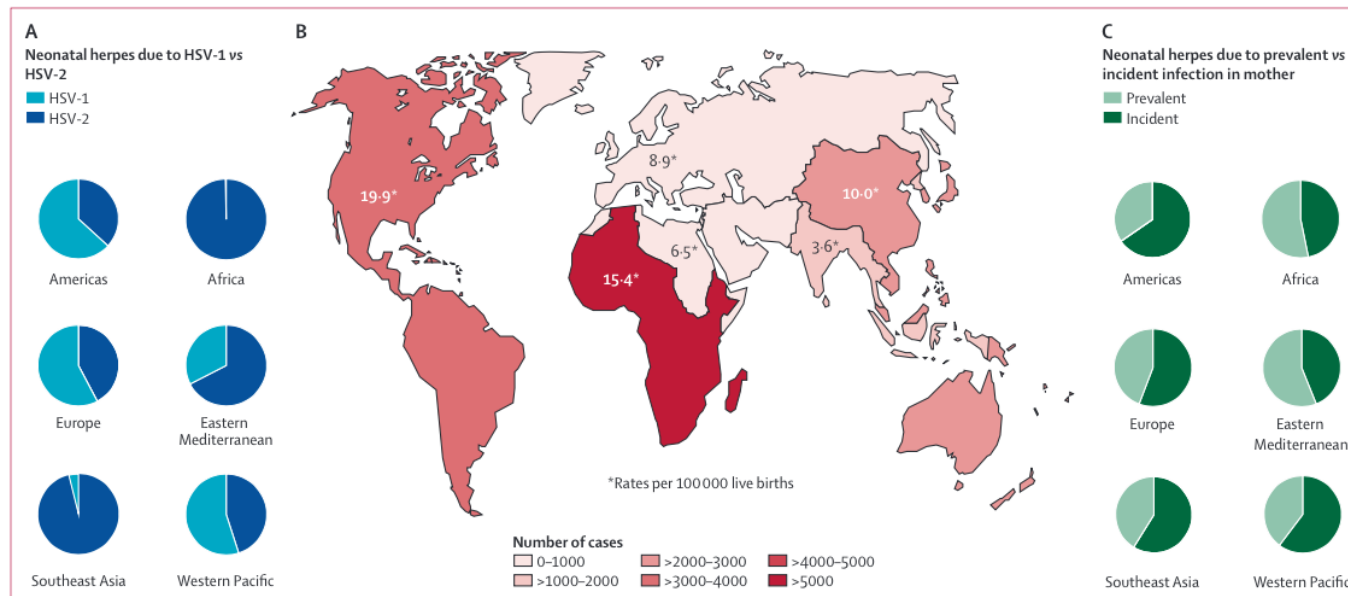
Intrauterine Infektion:

- ca. 5%
- hptsI bei Primärinfektion der Mutter im 1. Trimenon
Abort, Wachstumsretardierung, IUFD (50%)
- **Perinatale Infektion**
 - 85 -90% der perinatalen Transmission erfolgt intrapartal
 - 50% Transmissionsrate bei Primärinfektion peripartal
 - 3% Transmissionsrate bei reaktivierter Infektion
 - erhöhtes Risiko der Transmission bei HIV Infektion
 - 5-10% frühe postnatale Transmission

Neonatale Infektion

Inzidenz: 1/3200 Geburten

- 70-80% durch HSV Typ 2
- 20-30% durch HSV Typ 1
- Neonatale Mortalität: 30% -90% bei disseminierter Erkrankung (Intervall Symptombeginn-Therapiebeginn)



Screening

Keine generelle Screeningempfehlung

Serologisches Screening nicht kosteneffektiv

Klinische Symptome: 40% Sensitivität

Bei klinischem Verdacht:

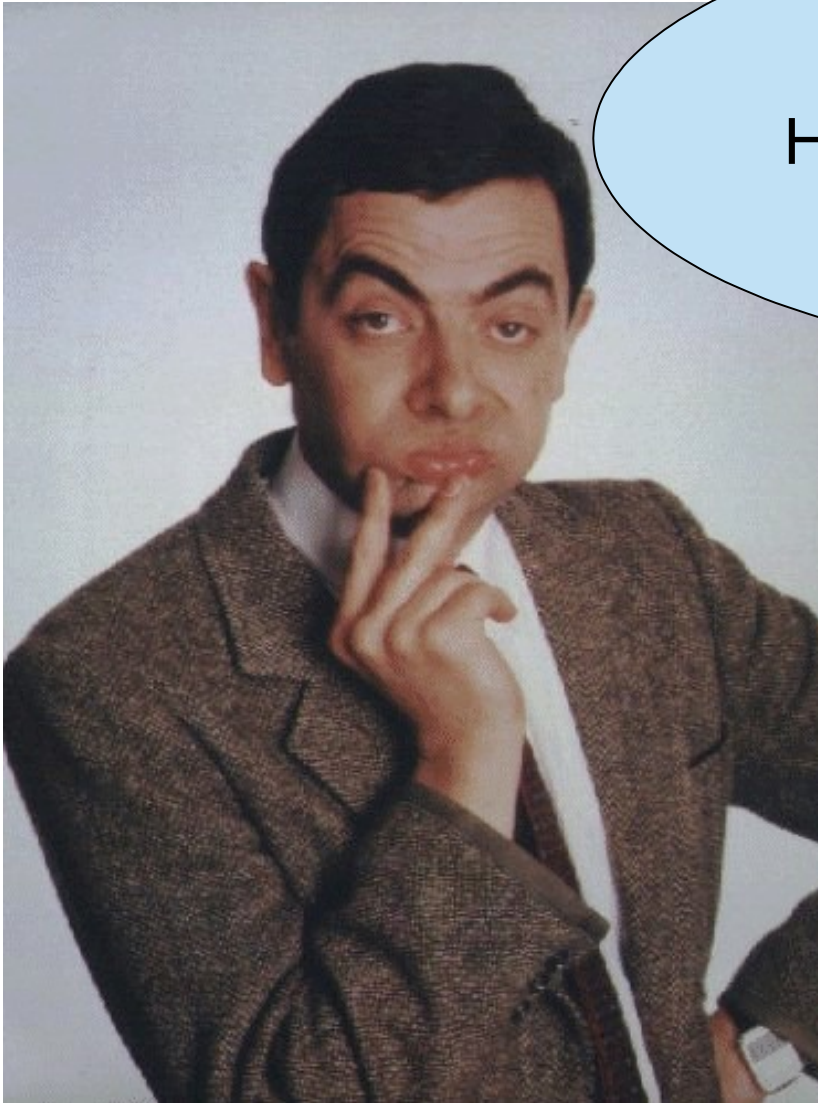
Virusnachweis aus frischen Läsionen (Kultur/PCR)

Positiver Nachweis beweist Infektion

Negativer Befund schließt sie nicht definitiv aus

Keine serologischen Test

Cave: Viral shedding bei 20% (sympt.) bzw 10 % (asympt)



Herpesinfektion in Grav: Was nun?

Therapie in Graviditate

	Aciclovir	Valaciclovir
Primärinfektion	3 x 400 mg/d für 7-10 Tage	2 x 1 g/d für 7-10 Tage
Sympt. Sekundärinfektion	3 x 400 mg/d für 5 Tage	2 x 500 mg/d für 3 Tage
Suppression zur Prophylaxe	3 x 400 mg/d ab 36 SSW bis Entbindung	2 x 500 mg/d ab 36 SSW bis Entbindung
Schwere diss. Erkrankung	5-10 mg/kgKG i.v alle 8h über 2-7 Tage, dann oral	

Mod. Nach Subramaniam et al.; Clin obstet gyn 2018

HSV Infektion und Geburtsmodus

Primäre Herpes genitalis Infektion im 3. Trimenon

=> großzügige Sectioindikation (in jedem Fall bis 6 Wochen nach erstmaligen Symptomen)

Wiederkehrende Infektion bzw. Primärinfektion im 1.u.2. Trimenon

- genaue Inspektion und vulvovaginaler Abstrich (2 Stück)
- Prophylaxe ab 36. SSW
- negativer Abstrich: vaginale Entbindung
- pos. Abstrich u./o. klin. Läsionen => primäre Sectio, Aciclovir für Mutter und Kind

**Reduktion der neonatalen Herpes Rate durch prim. Sectio
von 7,7 auf 1,2%**

Postnatales Vorgehen

- Stillen möglich
- Händehygiene
- Mundschutz für Mutter u./o. Vater bei Herpes labialis

Hepatitis B

- Prä-/perinatale Übertragung bis zu 95% (insbes. bei HBeAG-positiven Müttern)
- Transmissionrate bei HBsAG-positiven und HBeAG-negativen Müttern bis 25%
- Ca. 90 % der perinatal infizierten Neugeborenen entwickeln chron. Hepatitis
- Bei regelrechter postpartaler Immunisierung Schutzrate von fast 100 % bei HBeAG-negativen Müttern erreicht
- 5-10 % der Neugeborenen HBeAG-positiver Mütter entwickeln chron Hepatitis trotz postpartaler Immunisierung
- In 40% postpartale Exacerbation bei der Mutter

Mutter HBs-AG positiv

Kontralaterale Simultanimpfung, spätestens 12 h postpartal:

- aktive Immunisierung mit HB Impfstoff (2. u. 3. Dosis nach 4 Wochen bzw. 6 Monaten)
- passive Immunisierung mit HB Immunglobulin

Besonderheiten bei Frühgeborenen < 1500g

- Aktive Impfung in 4 Dosen (4Wo/5 Mo/9Mo)
- Pass. Immunisierung nach 4 Wochen wiederholen

HBs-Ag Status der Mutter unbekannt

Aktive Impfung, wenn Ergebnis des mütterl. HBsAG nicht in 12 h erhältlich ist

Falls HbsAG nachträgl. pos => pass. Impfung (innerhalb 7d möglich)

Hepatitis C

- Weltweit verbreitet
- Ca. 170 Mill chron. infiziert (3% der WB)
- Prävalenz in einzelnen Ländern bis zu 20%
- Prävalenz in Europa: 0,1 - 1,15%
- Ca. 80 % chronischer Verlauf

Hepatitis C und Schwangerschaft

- Unterschiedliche Verlaufsformen in der Schwangerschaft:
- Trend: Transaminasen↓, HCV RNA↑ im 3.Trimenon
- Keine Auswirkung auf Abortrate, Gestationsdiabetes, Präeklampsie
- Frühgeborenenrate geringfügig erhöht

Transmission Mutter-Kind

Transmissionsrate ca. 5%, bei HIV Co-Infektiosität ca. 20 %

Anti-HCV-AK bei Neugeborenen bis zu 15 Monaten nachweisbar

Nachweis einer Infektion des Kindes:

- Nachweis von HCV RNA bei mind. 2 Mon altem Säugling und positive Kontrolle nach 3-4 Monaten
- u/o anti-HCV-AK nach 18 Monaten

Risikofaktoren Transmission

Erhöhtes Risiko:

- Viruslast: $>10^5$ - 10^6 Kopien/ml (SS-Alter beachten)
- HIV-Coinfektion
- Invasive Prozeduren (z.B. Amniozentese, KSE)
- Mütterlicher i.v. Drogenabusus
- Geschlecht des Kindes ?

Kein erhöhtes Risiko:

- HCV Genotyp
- Krankheitsaktivität
- Entbindungsmodus
- Entbindungskomplikationen ? (z.B. lange zurückliegender Blasensprung)

Zeitpunkt der Transmission: insgesamt unklar

Vielen Dank und auf ein Wiedersehen beim....



IX. Duisburger PPP Symposium
6. April 2019
Landhaus Milser