

# Konnatale Virus-Infektionen: eine Herausforderung für Prävention und Therapie

Johannes Liese  
Universitäts-Kinderklinik Würzburg



## ANIFS 2019

27. Tagung der Arbeitsgemeinschaft

Neonatologie und Intensivmedizin Franken  
und Schwaben für Ärzte und Pflegepersonal



# Konnatale Virusinfektionen

## Beispiel Zikavirus

- Übertragung durch Mücken (sowie sexuell)
- Hautausschlag und Fieber („Zikafieber“), Gelenkschmerzen, Konjunktivitis
- 2005: Erstmals Zusammenhang zwischen Infektionen mit dem Zika-Virus bei Schwangeren während des ersten Drittels der Schwangerschaft und Mikrozephalie bei Föten/Neugeborenen

# Konnatale Virusinfektionen

- Impfpräventable konnatale Virusinfektionen
  - *Hepatitis B*
  - *Influenza*
  - *Röteln*
  - *Windpocken (Varizellen-zoster Virus)*
- Nicht-impfpräventable konnatale Virusinfektionen
  - *CMV*
  - *Enterovirus*
  - *Hepatitis C*
  - *HSV*
  - *HIV*
  - *Parvo B 19*
  - *Zika*

# Prävention durch allgemeine Hygienemaßnahmen in der Schwangerschaft

➔ Alle Schwangere so früh wie möglich beraten und informieren

- (1) die Vermeidung von Speichel-/Schleimhautkontakten, regelmäßige Reinigung von Gegenständen/Oberflächen, die Kontakt mit Speichel von Kleinkindern hatten
- (2) die Vermeidung zu Kontakten mit Urin, regelmäßige Reinigung von Gegenständen/Oberflächen, die Kontakt mit Urin von Kleinkindern hatten,
- (3) das Waschen der Hände mit Wasser und Seife, nach Kontakten mit Speichel/Urin oder Stuhl.

# Prävention durch 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/Impfschutz gegen Masern, Mumps, Röteln, Hepatitis B, saisonale Influenza und Windpocken, sowie auch gegen weitere bakterielle Erreger (z.B. Pertussis, Tetanus) haben

# Influenza A(H1N1)pdm09 verursacht seltene, aber schwere Komplikationen in der Schwangerschaft

Kinderklinik und Poliklinik  
des Universitätsklinikums Würzburg



LARISSA WESTFAHL<sup>1</sup>, ANDREA STRENG<sup>1</sup>, RALF MUELLENBACH<sup>2</sup>,  
THOMAS WURMB<sup>2</sup>, MONIKA REHN<sup>3</sup>, JOHANNES G. LIESE<sup>1</sup>

Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

<sup>1</sup> Kinderklinik und Poliklinik

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

<sup>3</sup> Frauenklinik und Poliklinik

Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Universitätsklinikum Würzburg

Frauenklinik und Poliklinik



Tabelle: Influenza-assoziierte Hospitalisationen bei Schwangeren, Universitätsklinikum Würzburg 2010-2013

| Patientin | Aufnahme | Alter (J) | SSW bei KH-Aufnahme wegen Influenza                                    | Aufenthaltsdauer (Tage) | Influenza Subtyp | Grund-erkrankung | Komplikation                                                | Intensivstation | ECMO                               | Besonderheiten Kind                                                                              |
|-----------|----------|-----------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 01/2011  | 21        | Aufnahme und Sectio in 36. SSW (11 Tage vor Verlegung ans UKW)         | 16                      | A(H1N1)pdm09     | Adipositas       | ARDS, Pleuraerguss, Sepsis                                  | Ja              | 11 Tage nach Sectio; Dauer: 6 Tage | Sectio in 36. SSW                                                                                |
| 2         | 01/2013  | 28        | Aufnahme und spontane Geburt in 38+0 SSW                               | 14                      | A(H1N1)pdm09     | -                | Pneumonie, resp. Insuffizienz                               | Ja              | -                                  | Spontane Geburt in 38+0 SSW, abnormale fetale Herzfrequenz, Mekonium im Fruchtwasser             |
| 3         | 02/2013  | 40        | Aufnahme und Sectio in 33+6 SSW                                        | 31                      | A(H1N1)pdm09     | -                | Pneumonie, ARDS, Anämie                                     | Ja              | 1 Tag nach Sectio; Dauer: 7 Tage   | Sectio in 33+6 SSW                                                                               |
| 4         | 02/2013  | 23        | 26+5 SSW                                                               | 3                       | A(H1N1)pdm09     | -                | -                                                           | -               | -                                  | Im Verlauf Entbindung in 39+2 SSW; sonographisch kurze Röhrenknochen, Polyhydramnion, Pyeektasie |
| 5         | 02/2013  | 26        | Aufnahme und primäre Sectio in 39+4 SSW (3 Tage vor Verlegung ans UKW) | 26                      | A(H1N1)pdm09     | Adipositas       | Pneumonie, ARDS, akutes Nierenversagen, Coinfektion mit CMV | Ja              | 3 Tage nach Sectio; Dauer: 16 Tage | Primäre Sectio in 39+4 SSW bei pathologischem CTG                                                |

# Influenza in Schwangerschaft und Neonatalperiode

- **Erkrankungen** Influenza, Virusgrippe
  - *Symptome hohes Fieber ( $> 40^{\circ}\text{C}$ ), Kopf- und Gliederschmerzen, respiratorische Symptome (trockener Husten)*
  - *Komplikationen Pneumonie (viral oder durch bakterielle Superinfektion), Myokarditis, Myositis, Otitis media, Enzephalitis (vor allem bei Kleinkindern).*
  - *Tod (vor allem bei chronisch Kranken und Schwangeren)*
- **Übertragung/Ausscheidung**
  - *Speichel/Tröpfchen-(Kontakt-)infektion,*
  - *Schmierinfektion über kontaminierte Flächen*
- **Vertikale Übertragung**
  - *Pränatal nein / Perinatal nein → keine Embryo-/Fetopathie*
  - *Neo-/postnatal Tröpfcheninfektion durch akut infizierte Schwangere zum Zeitpunkt der Entbindung oder Kontaktpersonen*
- **Influenza postnatal → hohes Risiko für Komplikationen bei akuter Infektion in der Neugeborenenperiode**

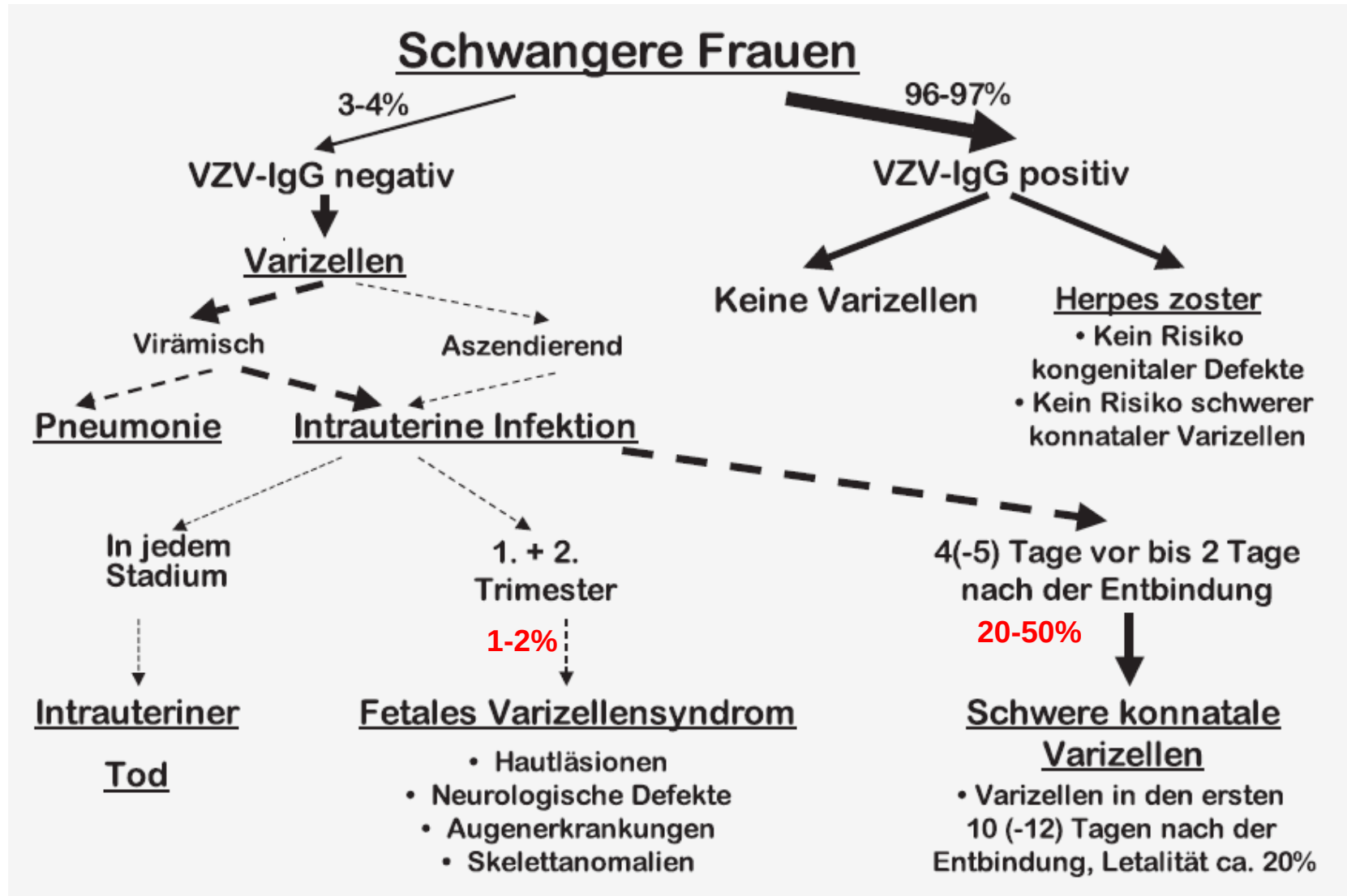
# Prävention und Therapie der maternalen und neonatalen Influenza

| Therapie/Prophylaxe                  | Möglichkeit | Maßnahme/Intervention                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Therapie der neonatalen Erkrankung   | Ja          | Antivirale Therapie* [6]                                                                                                                                                   |
| Prophylaxe der neonatalen Erkrankung | Ja          | Antivirale Prophylaxe* [6],<br>Impfung der Mutter schützt wahrscheinlich auch das Neugeborene vor schweren Verläufen [3]                                                   |
| Therapie der maternalen Erkrankung   | Ja          | Antivirale Therapie                                                                                                                                                        |
| Prophylaxe der maternalen Erkrankung | Ja          | Präkonzeptionelle Impfung;<br>Generell: Impfung ab 2. Trimenon<br>Schwangere mit erhöhtem Risiko:<br>Impfung ab 1. Trimenon<br>(STIKO-Empfehlung)<br>Antivirale Prophylaxe |

\* im off-label-use möglich



# Varizellen in der Schwangerschaft und Neonatalperiode

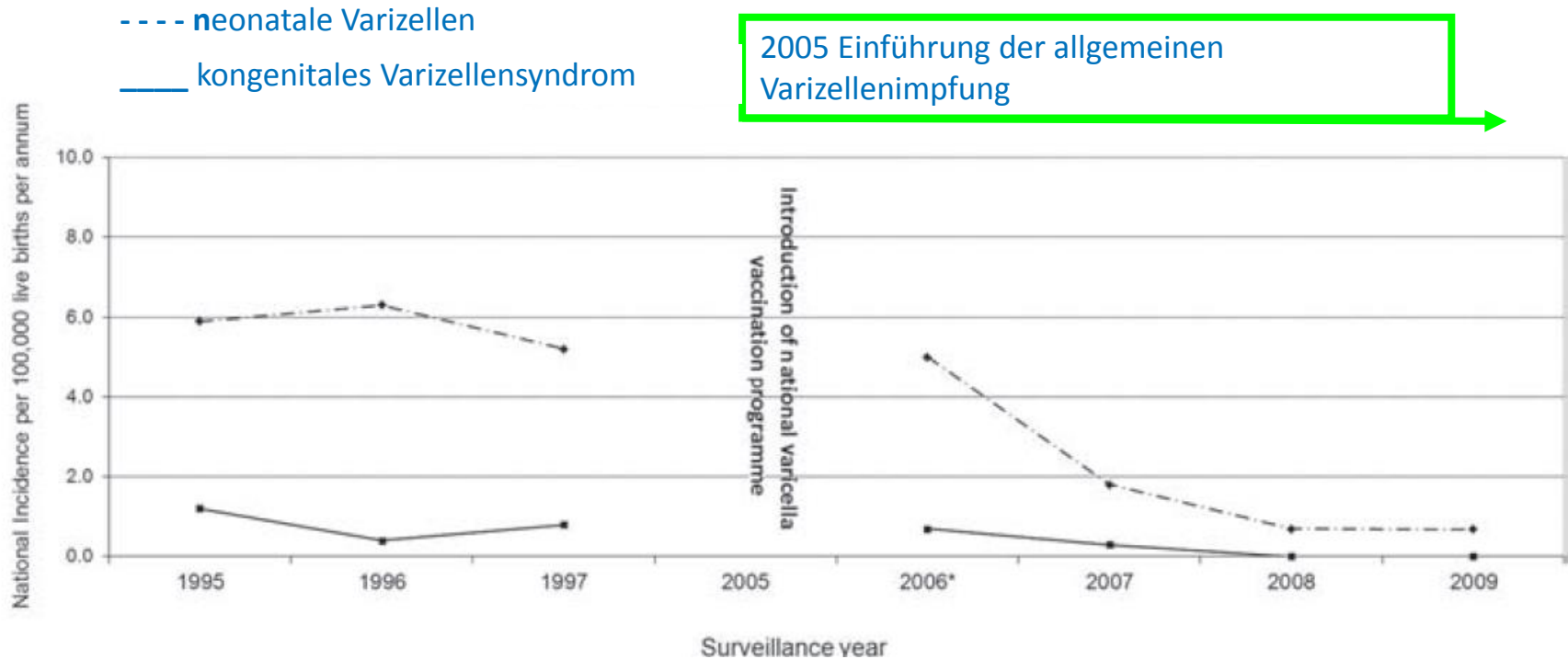


# Prävention und Therapie der maternalen und neonatalen Varizellen

| Therapie/Prophylaxe                                                    | Möglichkeit | Maßnahme                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prophylaxe der maternalen Infektion/Erkrankung vor der Schwangerschaft | Ja          | Lebendimpfstoff<br>Aktive Immunisierung nicht immuner Frauen vor der Schwangerschaft                                                          |
| Prophylaxe der Infektion während der Schwangerschaft                   | Ja          | Expositionsprophylaxe bei nicht immunen Schwangeren<br>Passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin als Postexpositionsprophylaxe |
| Therapie der maternalen Erkrankung                                     | Ja          | Antivirale Therapie*                                                                                                                          |
| Prophylaxe der fetalen Erkrankung/Infektion                            | Ja          | Passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin als Postexpositionsprophylaxe<br>Antivirale Therapie der Schwangeren*                |
| Therapie der fetalen Erkrankung/Infektion                              | Nein        | -                                                                                                                                             |
| Prophylaxe der neonatalen Erkrankung                                   | Ja          | Expositionsprophylaxe<br>Passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin                                                             |
| Therapie der neonatalen Erkrankung/Infektion                           | Ja          | Antivirale Therapie                                                                                                                           |

+ Varizellenimpfprogramm für alle Kleinkinder

# Rückgang vom kongenitalen Varizellensyndrom und neonatalen Varizellen nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung, Australien 2005



# Konnatale HIV Infektion

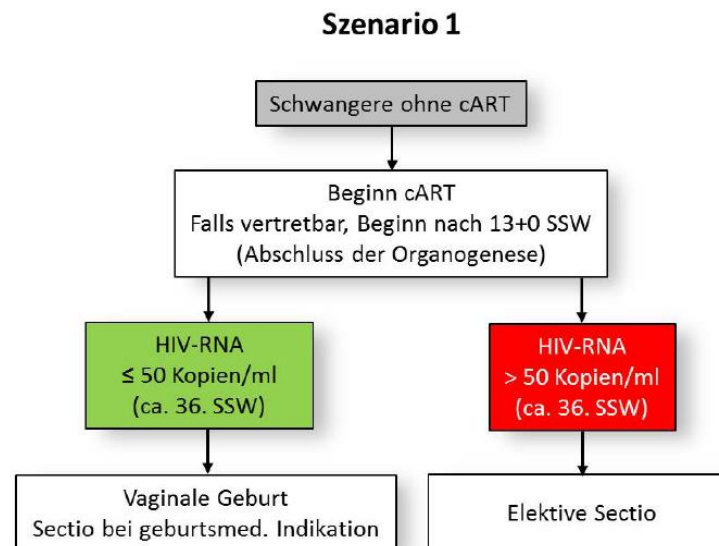
- Vertikale Übertragung ohne Intervention ➔ 14 – 42%
  - *pränatal transplazentar ca. 20-30%*
  - *peripartal durch intrapartalen Kontakt mit infektiösem Genitalsekret und/oder Blut ca. 50 – 65%*
  - *neo-/postnatal Muttermilch ca. 10 – 20%*
- Vertikale Übertragung mit antiretroviraler Kombinationstherapie ➔ < 1%
- Embryo-/Fetopathie
  - *nein*
- Neonatale Erkrankung
  - *Erworbener Immundefekts (AIDS) beim Säugling/Kleinkind*
- Antivirale Therapie
  - *verfügbar*

# Prävention der maternalen und/oder fetalen HIV Infektion

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

# Management der HIV-Infektion in der Schwangerschaft

- Schwangerschafts-Screening
  - *HIV-Testung für alle Frauen*
- HIV+ ➔ antiretrovirale Kombinationstherapie (ab 13+0 SSW, falls vertretbar)
  - *cART: wirksame Prophylaxe der HIV-Transmission durch maximale Hemmung der Virusreplikation bei der Mutter bei möglichst guter Verträglichkeit für die Schw*
  - *Bei negativer Viruslast vaginale Geburtsmodus*

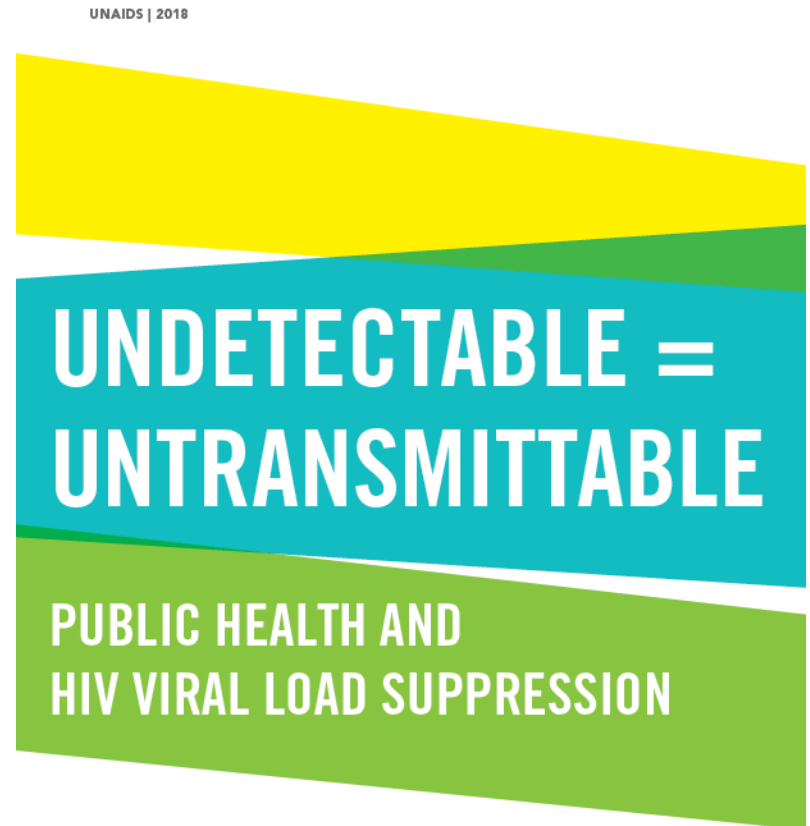


# Postnatale HIV-Prophylaxe für Früh- und Neugeborene

- Niedriges Risiko (< 1000 HIV Kopien; extrem niedriges Risiko < 50 HIV Kopien)
  - *ART mit Zidovudin (2-4 mg/kg/Dosis p.o; 2x/d) für 4 Wochen, bzw. 2 Wochen (extrem niedriges Risiko)*
- Stillen (Industrieländer) nicht empfohlen!
  - *Restrisiko Übertragung + Medikamententoxizität*
- Kontrolle HIV-PCR im Alter von 4 und 12 Wochen; HIV –AK im Alter von 18-24 Monaten

# Wann kann auf eine postnatale Expositionsprophylaxe verzichtet werden?

- AWMF Leitlinie HIV-Therapie in der SS und bei exponierten Neugeborenen (2016)
- Verzicht auf postnatale Expositionsprophylaxe bei optimaler Konstellation möglich
- Bedingung → Viruslast <50 Kopien/ml bei Mutter
  - *vor der Schwangerschaft*
  - *während der Schwangerschaft*
  - *zeitnah zur Geburt*
  - *engmaschige Kontrollen*





# Klinische und Laborzeichen der konnatalen CMV-Infektion

## Klinische Zeichen

- Petechien (41–76 %)
- Ikterus (67 %)
- Mikrozephalie (30–53 %)
- Wachstumsretard. (36–50 %)
- Hörstörungen (26–42 %)
- Chorioretinitis (4–20 %)
- zerebrale Krampfanfälle
- Migrationsstörungen des ZNS
- „blue-berry muffin spots“
- Pneumonie
- Enteritis

## Laborzeichen

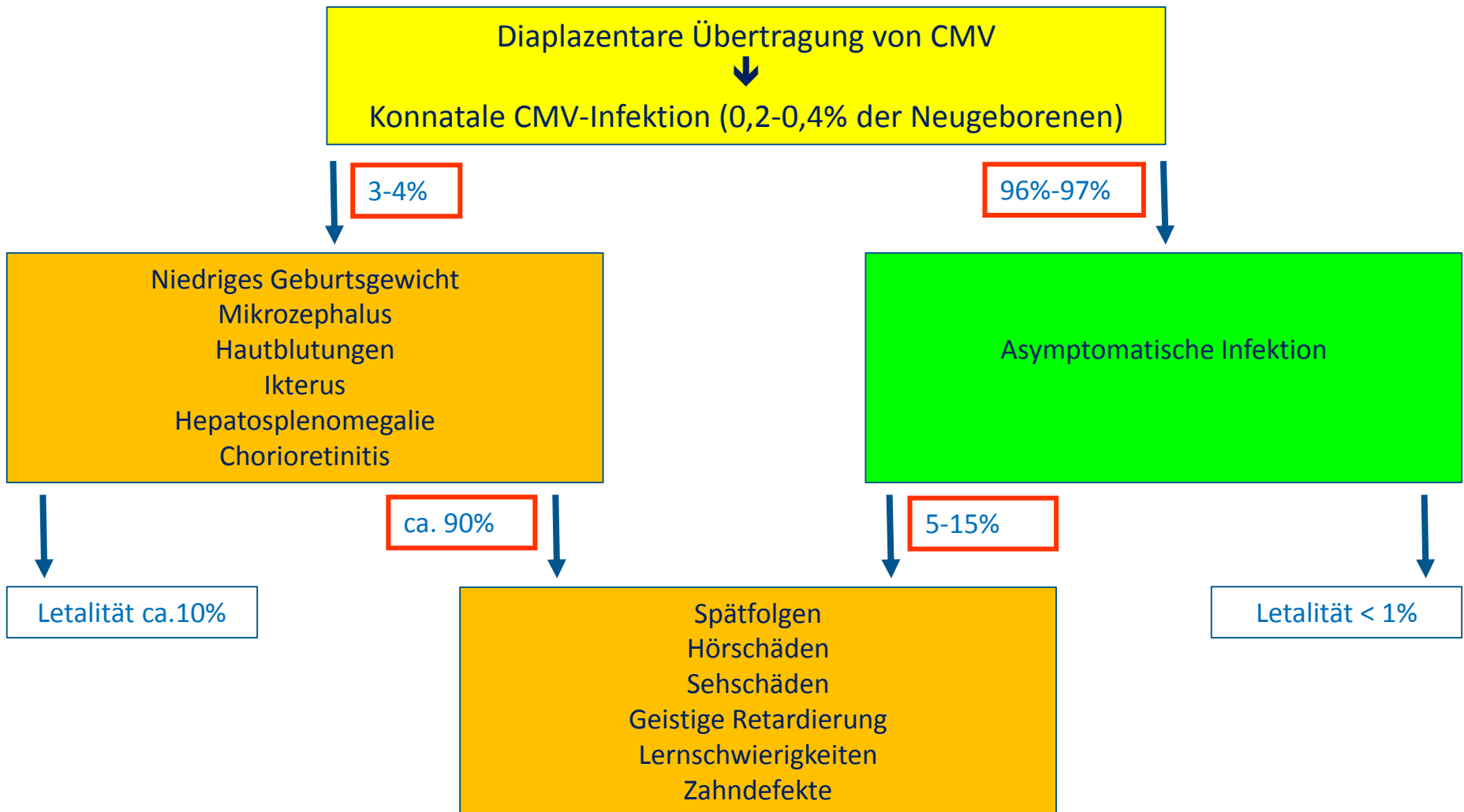
- konjugierte Hyperbilirubinämie (81 %)
- Erhöhte Transaminasenaktivität (76 %)
- Thrombozytopenie (77–81 %)
- Anämie, Leukopenie

## Spätfolgen

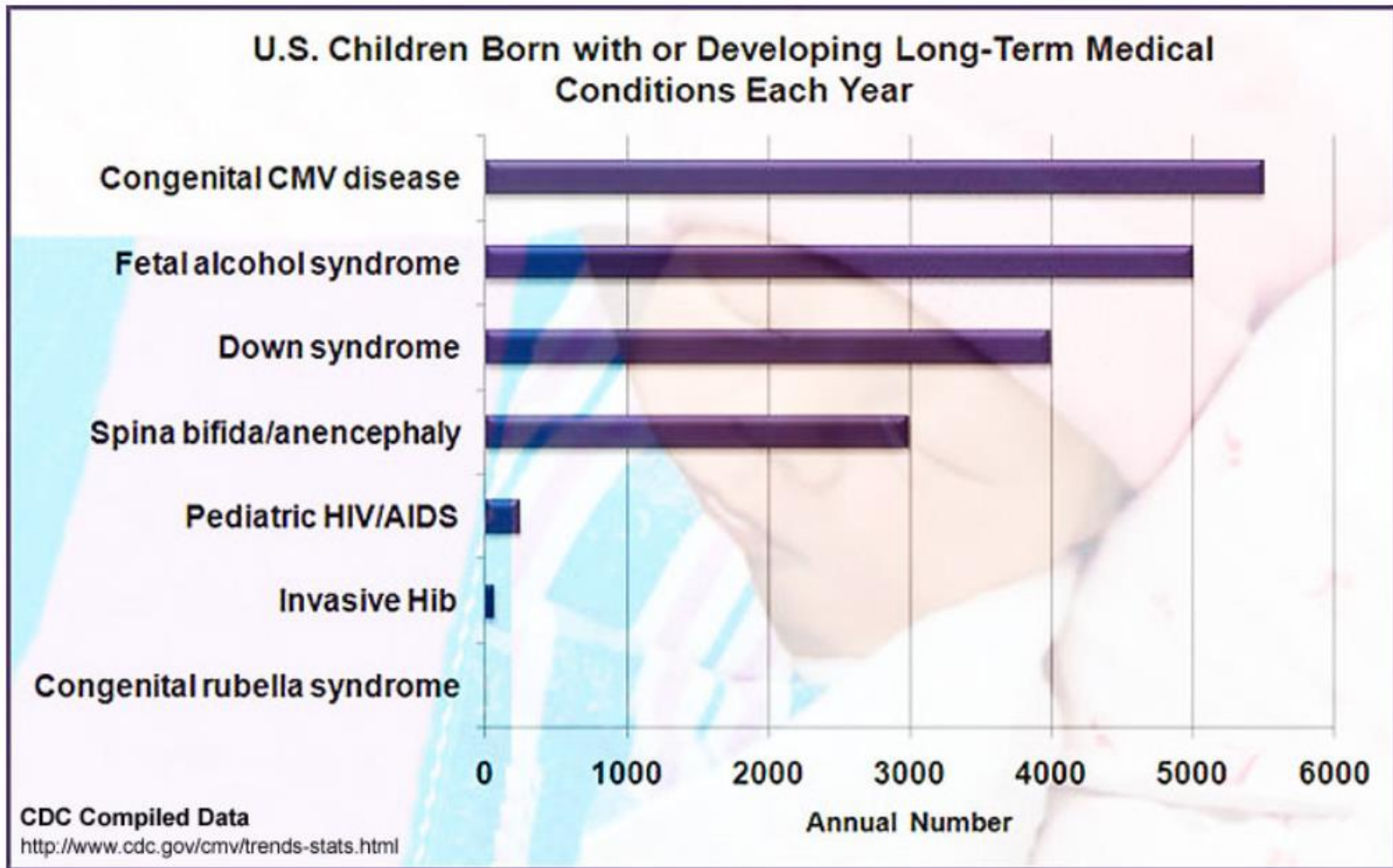
- Gehörschädigung, Sehstörung, mentale Retardierung (IQ<70)

➔ 700-1400 Kinder mit bleibenden Schäden durch CMV-Infektion /Jahr in Deutschland

# Transmission und Manifestation der konnatalen CMV-Infektion



# CMV – Die häufigste Ursache angeborener Entwicklungsstörungen



# Prävention der maternalen und/oder fetalen CMV Infektion

| Therapie/Prophylaxe                                 | Verfügbar | Maßnahme                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hygieneberatung zum Schutz vor maternalen Infektion | ja        | Beratung CMV-negativer Schwangerer zur Kontaktvermeidung mit Urin/Speichel von Kleinkindern |
| Therapie der neonatalen Erkrankung                  | ja*       | antivirale Therapie mit Nukleosidanalogen                                                   |

\*off-label use, häufig angewendet; \*\*off-label use;

# Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe gegen das humane Zytomegalievirus in der Schwangerschaft (20, e11, e21)

## ● Beachte

- Kinder auf Stirn und Wange küssen, Umarmungen
- häufiges gründliches Händewaschen mit Wasser und normaler Seife, besonders
  - nach Windelwechsel
  - nach Fütterung oder Baden eines Kindes
  - nach Abwischen von Nasensekret, Tränen oder Speichel
  - nach Berührung von Spielsachen

## ● Vermeide

- Kinder auf den Mund küssen
- Schnuller in den Mund nehmen
- von einem Löffel oder Fläschchen eines Kindes kosten
- Reste einer Kindermahlzeit essen
- gemeinsamer Gebrauch von Zahnbürsten, Essgeschirr, Besteck, Handtüchern
- mit Speichel, Tränen oder Urin benetzte Gegenständen oder Textilien ohne Handschuhe berühren oder reinigen (Vorsicht auch beim Ausziehen der Handschuhe!)

# Prävention laktogener CMV Infektionen bei Frühgeborenen durch MM Pasteurisierung

- CMV-positive Mütter scheiden CMV Virus in die MM (2.-8. Woche postpartal) aus
  - Reifes Neugeborenes: inapparente laktogene Infektion ← Schutz durch diaplazentar übertragene CMV-AK
  - Frühgeborene < 32 SSW: Risiko für manifeste CMV-Erkrankung ← fehlender Schutz durch diaplazentar übertragene CMV-AK
- → CMV-AK Status bei allen Müttern von FG < 1500g (Wü: < 1000g) oder < 32.+0 SSW (Wü < 30.+0 SSW)
- Mutter CMV-AK positiv
  - < 72 h post partum: Verabreichung von Kolostrum → unpasteurisiert
  - >72 h post partum: Verabreichung von Muttermilch → pasteurisiert
  - Kurzzeitpasteurisierung (5 sec/62°C) möglicherweise vorteilhaft
  - Dauer: bis Gewicht 1500g / oder Gestationsalter 32.SSW (bis 35+6 SSW)
- Evidenz begrenzt → Empfehlungen heterogen → Studien notwendig!

# Labor- und weiterführende Diagnostik der konnatalen CMV Infektion

- Wen untersuchen ?
  - Neugeborene mit Zeichen einer CMV-Infektion
  - Neugeborene von Müttern mit diagnostizierter CMV-Primärinfektion in der SS
- Wie untersuchen ?
  - CMV-DNA aus Urin oder Speichel innerhalb der ersten 2-3 Lebenswochen
  - Nicht zuverlässig: Blut, Liquor
  - Ab Woche 2-3: Keine Differenzierung zwischen konnataler und postnataler CMV-Infektion
  - Ab Woche 3 retrospektiv: PCR aus Neugeborenen-Stoffwechselscreening Karte
- Weitere Untersuchungen bei CMV Nachweis ?
  - Blutbild, Transaminasenaktivität, zerebrale Bildgebung, augenärztliche Untersuchung, Hörtest

# Wen therapieren?

- Therapieziel (belegt)
  - Verbesserung des Hörvermögens
  - Verbesserung der neuromotorischen Funktionen
- Wen nicht ?
  - Neugeborene mit asymptomatischer konnataler Infektion
  - Neugeborene mit asymptomatischer konnataler Infektion und isoliertem sensorineuralem Hörverlust ( $\geq 21$  Dezibel)
  - Neugeborene mit mild symptomatischer konnataler CMV-Erkrankung
    - 1-2 isolierte Manifestationen
- Wen ?
  - Neugeborene mit moderater bis schwerer symptomatischer konnataler CMV Erkrankung
    - Multiple Manifestationen
    - ZNS Befall



# Konnatale CMV-Erkrankung: Womit und wie lange therapieren?

- Womit?
  - Valganciclovir p.o. : 32mg/kgKG/d in 2 ED für 6 Monate
  - Bei schweren Fällen: Initial Ganciclovir i.v. für 1-2 Wochen (12mg/kgKG/d in 2 ED)
- Wirksamkeit
  - Reduktion der Viruslast nach 2 Wochen um 90%, zT unter Nachweisgrenze
  - Wiederaanstieg nach Therapieende!
- Nebenwirkungen
  - Neutropenie (Therapiepause bei Leukozyten < 500/μl)
  - Leberenzym erhöhungen (Therapiepause bei GOT/GPT >
- Kontrollen
  - In der Regel keine Viruslast
  - Blutbild initial wöchentlich bis Woche 8, dann monatlich
  - Leberwerte monatlich
  - Hörtest (alle 6 Monate), Entwicklungsneurologie, Augenarzt

# Konnatale Virusinfektionen

## Zusammenfassung

- Diagnose: Frühzeitig erkennen
  - Gynäkologie → Screening
  - Geburtshilfe → Vorsorge, Ultraschall
  - Neonatologie → Neugeborenenuntersuchung, Hörtest
- Therapie
  - Oft nicht möglich!
  - Bestehende strukturelle Schäden nicht mehr heilbar!
  - Nebenwirkungen antiviraler Substanzen häufig!
- Prävention
  - Aufklärung
  - Hygiene
  - Impfungen (oft auch in der Schwangerschaft möglich)
    - *(Röteln, Hepatitis B, Varizellen, Influenza, zukünftig RSV? CMV?)*