Maternofetale Infektionen bei Migrantinnen

Martin Enders

LABOR ENDERS Prof. Dr. med. Gisela Enders & Kollegen MVZ

praenatal.de Symposium Düsseldorf 18.11.2017

© LABOR ENDERS

Zuwanderergruppen 2015 (Migranten)

(Quelle: Statistisches Bundesamt)

- Jüdische Zuwanderer: 378
- Spätaussiedler: 6.118
- Humanitäre Aufnahme: 7.927
- Erwerbsmigration: 38.836
- Familiennachzug: 72.659
- Bildungsausländer: 99.087
- Asylbewerber: 441.899
- EU-Binnenmigration: 846.039
  (z.B. Rumänen, Polen, Bulgaren)

Asylbewerberleistungsgesetz

- **§ 4 Leistungen bei Krankheit, Schwangerschaft und Geburt**
- (2) Werdenden Müttern und Wöchnerinnen sind ärztliche und pflegerische Hilfe und Betreuung, Hebammenhilfe, Arznei-, Verband- und Heilmittel zu gewähren.

http://www.infranken.de; Foto: Ronald Rinklef

- (3) Die zuständige Behörde (...) stellt auch sicher, dass den Leistungsberechtigten frühzeitig eine **Vervollständigung ihres Impfschutzes** angeboten wird.

Asylanträge in Deutschland ab 1990

(www.bamf.de)

Asyl-Erstanträge nach Herkunftsländern

Infektionen bei Asylsuchenden

- Asylsuchende leiden primär unter den gleichen Infektionskrankheiten wie die ansässige Bevölkerung (FAQ RKI 02/2017)
  - Erkältungskrankheiten und Magen-Darm-Infekte
- Manche Infektionskrankheiten bei Asylsuchenden häufiger als in der ansässigen Bevölkerung (Anamnese?)
- Evtl. höheres Risiko aufgrund der Unterbringung (Gemeinschaftseinrichtungen → Ausbrüche)
- Komplettierung des Impfstatus nach aktuellen STIKO-Impfempfehlungen
- Bei fieberhaften Erkrankungen (kurz nach Einreise) auch an andere Infektions- und Tropenkrankheiten denken.

Infektionen nach Inkubationszeit (IKZ)

	<14 Tage	2–6 Wochen	> 6 Wochen
Viren	Chikungunya, Dengue, Zika, Akute HIV, Influenza, Enzephalitis durch Arboviren (z.B. West-Nile)	Enzephalitis durch Arboviren, Akute HIV, Hepatitis A, E	Hepatitis B, E
Bakterien	*Salmonella typhi* (Typhus, im engl. „Typhoid fever"), Leptospirose, Legionellose, Rickettiose	Typhus, Leptospirose	Tuberkulose
Parasiten	Malaria	Malaria, Amöben-leberabszess (ALA), Schistosomiasis	Malaria, ALA, Schistosomiasis, Leishmaniose

© LABOR ENDERS

Anteil von Asylsuchende an meldepflichtigen Infektionskrankheiten (Jan-April 2017)

Erkrankung	Gesamtbevölkerung n	Davon Asylsuchende (%)
Tuberkulose	1634	**430 (26 %)**
Hepatitis B (a)	1037	**265 (26 %)**
Windpocken	9620	116 (1 %)
Hepatitis C (a)	1354	49 (4 %)
Hepatitis A	347	6 (2 %)
Mumps	283	6 (2 %)
Masern	583	5 (1%)

(a) In einigen Bundesländern gezielt bei Erstaufnahme untersucht
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/A/Asylsuchende/Inhalt/meldepflichtige_Infektionskrankheiten_bei_Asylsuchenden.pdf?__blob=publicationFile

Häufigste Erreger bei Ausbrüchen in Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchenden

Erkrankung	Anteil an 119 Ausbrüchen 2004-2014	Ausbruchspotential (nach RKI)
Windpocken	**29 %**	**hoch**
Skabies/Krätze	**18 %**	mittel
Masern	**12 %**	**hoch**
Tuberkulose	**8 %**	mittel
Rotaviren	8 %	-
Salmonellen	4 %	-
Noroviren	3 %	**hoch**
Influenza	3 %	**hoch**
Pertussis	15 % (jeweils < 3 %)	**hoch**
Hepatitis A		mittel
Mumps		mittel
Andere		-

RKI Management von Ausbrüchen in Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende; www.Rki.de Stand 9.10.2015
Kühne A, Gilsdorf A. Bundesgesundheitsbl 2016; 59: 570-577; Daniels-Haardt I: Infektionsrisiken und Infektionsschutz bei Flüchtlingen

„Häufige“ Infektionen und Bedeutung für die **Schwangerschaft**

	Infektion	Schwererer Verlauf in Schwangerschaft	Mögliche Folgen für Fetus / Kind
Einschleppung	**Hepatitis B**	Nein	Chron. Inf.→Zirrhose, Karzinom
Einschleppung /Ausbruch	**Tuberkulose**	Nein?	↑Frühgeburt/Abortrate; IUGR; kongenitale Tuberkulose
	Masern	Pneumonie	↑Frühgeburtenrate; (SSPE)
	Windpocken	Pneumonie	Fetales Varizellensyndrom Schwere neonatale Varizellen
Ausbruch	**Influenza**	→ Impfung im 2. (bei erhöhter Gefährdung im 1.) Trim.	
	Pertussis	→ Impfung präkonz./pp. (STIKO) bzw. im 3.Trim. (Hersteller)	
	Skabies	**Nein**; Therapeutika teilweise in Schwangersch. kontraindiziert	
	Noroviren	**Nein**; Cave: Evtl. Flüssigkeits- , Elektrolytverlust	

© LABOR ENDERS

Tuberkulose (TB)

© LABOR ENDERS

TB: Infektionsverlauf

Exposition → Infektion (LTBI) → Erkrankung (Aktive TB)

- Ca. **5–10%** der immunkompetenten Jugendlichen/Erwachsene erkranken
- **Risikofaktoren für Erkrankung**:
  - Kürzliche Infektion
  - Immunschwäche, HIV
  - Kleinkindesalter
  - Schwangerschaft (?)

Latente Infektion (LTBI)

- Patient asymptomatisch infiziert
- Erregernachweis im Sputum negativ (Patient nicht ansteckend)
- Reaktivierung/Progression möglich
- Diagnostik:
  - **Tuberkulin-Hauttest (THT)**
  - **Interferon-γ Release Test (IGRA) z.B. ELISPOT:**

Interferon-γ Release Test (IGRA) z.B. ELISPOT

Lithium-Heparin Blut; Transportzeit <24h

- Stimulation mononukleärer Blutzellen aus/in der Patientenprobe mit M. tuberculosis-Antigen
- TB-spezifische T-Zellen sezernieren gamma-Interferon
- Sezerniertes gamma-Interferon wird gemessen
- Keine Interferenz mit BCG-Impfung !

Aktive Tuberkulose

- **Klinik**
  - Lungentuberkulose bei 80 % der Erkrankten
    - Primär/Postprimär
  - Extrathorakale Tuberkulose prinzipiell in jedem Organsystem möglich (z.B. Knochen-, Gelenk-, Haut-, Urogenitaltuberkulose)
- **Diagnostik**
  - IGRA
  - Erregernachweis
  - Bildgebung

CDC, PHIL #14805

Röntgenthorax (a.p.)
Bilaterale Lungentuberkulose
Kavernenbildung rechter OL

Tuberkulose in Schwangerschaft

- Klinischer Verlauf nicht schwerer als bei Nichtschwangeren
- LTBI, evtl. erhöhtes Risiko für postpartum Reaktivierung
- Bei HIV-Koinfektion: Höhere Inzidenz für extrathorakale TB
- Achtung: Späte Diagnosestellung/inadäquate Therapie/ fortgeschrittene Erkrankung:
  ↑ Morbidität (4-fach)
  ↑ Frühgeburtlichkeit (9-fach)
  ↑ Abortrate
  - IUGR → ↓Geburtsgewicht, ↑perinatale Mortalität
  - Kongenitale Tuberkulose

Arora VK *Ind J tub* 2003,
Jana *Int J Gyn&Obstet* 1994
Khilnani GC *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2004
Ormerod P *Thorax* 2001

© LABOR ENDERS

Kongenitale Tuberkulose

- <300 Fälle weltweit publiziert (Mortalität ohne Behandlung hoch)
- Infektionswege:
  - Hämatogen (transplazentar), kontaminiertes Fruchtwasser (Aspiration/Inhalation/Ingestion), Geburtskanal
- Symptome beim Ngb. oft unspezifisch:
  - z.B. Hepatosplenomegalie, Atemnot, Fieber, Lymphadenopathie, auffälliger Neurostatus, papuläre Hautläsionen

Singh T, *J Clin Neonatol* 2014

- Achtung: Hohes Risiko für primäre Generalisation bei kongenitalen/perinatalen/frühpostnatalen Infektionen
  → Tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose

Cantwell MF *NEJM* 1994

Wann an TB denken?

- Chronischer Husten, Fieber, Gewichtsverlust
- Kürzlicher Kontakt (Tuberkulose in der Umgebung?/Familie?, Gemeinschaftsunterkunft?)
- Herkunft aus Hochrisiko-Land (z.B. Somalia, Äthiopien, Eritrea, Georgien)
- Frühere Behandlung ?

- Interferon-gamma release assay (IGRA)
- IGRA positiv → Rö.-Thorax und weiterführende Untersuchungen zum Ausschluß extrapulmonaler Manifestationen (z.B. Ultraschall); Erregerdiagnostik

© LABOR ENDERS

Chemoprävention bei latenter Infektion (LTBI) in Schwangerschaft

LTBI
Pos. IGRA/THT
Kein Hinweis auf aktive TB

Chemoprävention → X → Aktive TB Erkrankung

- **Chemoprävention** „erwägen“ bei Risikofaktoren:
  - kürzlicher Kontakt (Einreise aus Hochrisiko-Gebiet?)
  - definierte Immunsuppression (z.B. HIV-Infektion)
- **Isoniazid (INH) über 9 Monate**
  - in Komedikation mit Pyridoxin/Vitamin B6: Neuroprotektion
  - Schwangerschaft: Erhöhtes Risiko für INH-assoziierte Hepatitis?
  - Andere Risikofaktoren: Alkohol; Virushepatitis, Erhöhung GPT/GOT vor Therapie?

Therapie der aktiven TB in Schwangerschaft und in der Stillzeit

- Standardtherapie
  - Isoniazid (INH) (+ Pyridoxin)
  - Rifampicin (RMP)
  - Ethambutol (EMB)
  - Pyrazinamid (PZA)

  } über 2 Monate, gefolgt von INH und RMP über 4 Monate

  (Wird wegen mangelnder Daten zur Teratogenität auf PZA verzichtet: INH, RMP, EMB über 2 Monate → INH, RMP über **7** Monate)
- Bei Resistenzen:
  - Fachinformationen beachten; Viele Medikamente der Nicht-Standardtherapie sind in Grav. kontraindiziert

S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter, Pneumologie 2017

Hepatitis B

Hepatitis B Prävalenz

Gemeldete Hepatitis B-Fälle: Anteil Asylsuchende und Herkunftsland

- Anteil Asylsuchende an gemeldeten Fällen:
  - 2015: **19 %** (370/1982)
  - 2016: **31 %** (918/3006)
  - 2017: **26 %** (265/1037) (Jan-Apr)
- 2016: n=700 (von 918) gemeldeten Fälle bei Asylsuchenden mit bekanntem Herkunftsland

Epid Bull 31/2017

Hepatitis B und Schwangerschaft

- Mutterschaftsrichtlinie
  - Test auf HBsAg nach der 32. SSW, möglichst nahe am Geburtstermin (Positiv → HBV Simultanimpfung des Ngb.)
  - Entfällt, wenn Immunität (z.B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist
- Reduktion des perinatalen Übertragungsrisikos durch postnatale Simultanimpfung

Maternaler HBV-Status	Transmissionsrisiko OHNE Prophylaxe	Transmissionsrisiko MIT Prophylaxe
Viruslast niedrig	10 %	<1 %
Viruslast hoch	75 %	Ca. 9–10 %

...bis zu 32 % bei HBV-Viruslast > 10^7–10^8 IU/ml

S3-Leitlinie, AWMF, Z Gastroenterol 2011

Tenofovir to Prevent **Hepatitis B** Transmission in Mothers with high viral load

(Pan CQ et al. *NEJM* 2016)

- Schwangere/ China
- Viruslast > 200.000 IU/ml
- Randomisiert/kein Placebo
- Tenofovir (TFD)
  - ab SSW 30–32: 300 mg/d
- Simultanimpfung nach Geburt
- Outcome (Säugling)
  - 7./8. Lebensmonat
  - HBV-DNA/ HBsAg

Häufigkeit perinataler Infektionen:

→ Bei hoher Viruslast senkt eine zusätzliche antivirale Therapie das perinatale Infektionsrisiko !

Viruslast bei HBsAg-positiven Schwangeren (Labor Enders)

(Bissinger AL et al. 2013 + „up-date“)

- n=46.330 HBsAg-Teste im Rahmen der MuVo
- 0,6 % HBsAg pos. (Migrationshintergrund >70 %)
- Ca. **10 %** der HBsAg-Positiven mit Viruslast >10^5 IU/ml

© LABOR ENDERS

Varizellen

Varizellen

- 30 % der gemeldeten Ausbrüche in Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende (2004 – 2014)
- Ansteckend 2 d vor Exanthembeginn bis zum Verkrusten der Bläschen (ca. 7 d)
- Seropositivrate bei Asylsuchenden variabel (u.a. abhängig von Geschlecht und Alter)

Heubner'sche Sternenkarte: Effloreszenzen in unterschiedlichen Stadien im gleichen Areal

Asylbewerberleistungsgesetz:

„(3) Die zuständige Behörde [...] stellt auch sicher, dass den Leistungsberechtigten frühzeitig eine **Vervollständigung ihres Impfschutzes** angeboten wird"

Varizellen - Mögliche Komplikationen in der Schwangerschaft

Bei Auftreten der Windpocken:

im 2./3. Trimester:	<24. SSW	5 d vor bis 2 d nach Partus:
Maternale Pneumonie	Fetales Varizellen-syndrom (<3,0 %)	Neonatale Varizellen

Tobler W. *Schweiz Med Wochenschr* 1999

Gliedmaßenhypoplasie

Prof. Gisela Enders, Stuttgart

Hämorrhagische Varizellen

Dr. Barbara Watson; www.aap.org

Varizellen – Intervention und Prävention

- **Antivirale Therapie mit Aciclovir**
  - Innerhalb 24h nach Exanthembeginn (5x 800 mg/d p.o.)
  - Bei schwerem Verlauf (Pneumonie) immer stationär (30–45 mg/kg KG/d i.v. verteilt auf 3 Dosen)

- **Aktive Impfung (in Schwangerschaft kontraindiziert)**
  - Lebendimpfstoff, 2 Dosen im Abstand von 4–6 Wochen
  - Kontrazeption für 4 Wochen post vacc.
  - Im Wochenbett möglich
  - Postexpositionell: innerhalb von 5 Tagen nach Exposition oder innerhalb von 3 Tagen nach Beginn des Exanthems beim Indexfall.

Postexpositionsprophylaxe (PEP) bei VZV-Kontakt in Schwangerschaft

- Kontakt relevant? → Haushaltskontakt, face-to-face Kontakt >5 Min.; geschlossener Raum >1h
- Falls Ja: Möglichst zeitnah VZV-IgG-Bestimmung (entfällt wenn die Schwangere zweimalig dokumentiert geimpft ist)
- VZV-IgG neg.→ **Gabe von Varizella-Zoster Immunglobulin (VZIG)**
  - Innerhalb von **10 d** (STIKO 2015) nach Kontakt (möglichst frühzeitig)
  - Varitect i.v. 1 ml/kg KG (! Varicellon wird seit 2016 nicht mehr hergestellt)
  - Kein VZIG nach Ausbruch der Erkrankung
- VZIG verhindert die Infektion in ca. 50 % der Fälle
- Kosten: 70 ml VZIG ca. 2000 €

© LABOR ENDERS

Vorgehen bei Windpocken um Geburtstermin (Reifgeborene)

- **>5 Tage vor Entbindung :**
  - Antivirale Therapie der Mutter
  - Kein VZIG an Neugeborenes
- **5 Tage vor bis 2 Tage nach Entbindung:**
  - Antivirale Therapie der Mutter
  - VZIG i.v. 1 ml/kg KG an Neugeborenes
  - Überwachung für 12–14 Tage → Bei Krankheitszeichen: ACV i.v. 10–15 mg/kg KG alle 8 h
- **> 2 Tage nach Entbindung:**
  - Antivirale Therapie der Mutter
  - Kein VZIG; ACV i. v. bei Krankheitszeichen (s. o.)

@ LABOR ENDERS

Masern

Masern – Klinik und Diagnose

- Hochkontagiöse Virusinfektion
- Ansteckend 4–5 d vor bis 4 d nach Auftreten des Exanthems
- Prodromi, hohes Fieber, Konjunktivitis, Tracheobronchitis, Koplik-Flecken
- Makulopapulöses Exanthem (DD andere Virusinfektionen, allergisches Exanthem)

Koplik-Flecken (CDC, PHIL #6111)

➢ Labordiagnostische Abklärung (Serologie, Erregernachweis im Nasen-/Rachen Abstrich)

➢ Therapie: Symptomatisch; ggf. Antibiose bei V.a. bakterielle Superinfektion

Masern und Schwangerschaft

- **Komplikationen in der Schwangerschaft:**
  - Erhöhtes Risiko für Pneumonie, Abort, Frühgeburt
  - Keine Embryo- oder Fetopathien
  - Perinatale Transmission möglich [Masern 3.Trim: 15 % (2/13); Labor Enders]
- **Spätkomplikation** nach Masern: **SSPE** (Subakute sklerosierende Panenzephalitis)
  - Meist fatal verlaufende, chronische Infektion des ZNS mit defektem Masernvirus
  - Latenz 6–15 J.→ Mentale Defizite, Ataxie, Spastik u.a.
  - Kinder unter 5 Jahre: 1 : 1700 bis 1 : 3300 (Deutschland; Schönberger K, PLOS 2013)
    1 : 1367 (Kalifornien; Wendorf KA, Clin Infect Dis 2017)
  - Kinder unter 1 Jahr: 1 : 609 (Kalifornien; Wendorf KA, Clin Infect Dis 2017)

Fall 2014: 4jährige mit SSPE; Mutter war nicht geimpft

Albring C. FRAUENARZT 12/2014

© LABOR ENDERS

Masern: Aktive Prophylaxe

- Masernimpfung in Schwangerschaft kontraindiziert
- Masernimpfung im gebärfähigen Alter schützt die Schwangere und das Neugeborene (Nestschutz!)
  - Zweimalige dokum. Impfung → Immunität anzunehmen
  - STIKO-Empfehlung (Erwachsene):
    „Nach 1970 geborene Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne oder mit nur 1 Impfung“ → 1x MMR impfen
- Masernschutz enger Kontaktpersonen des Neugeborenen überprüfen!

Postexpositionsprophylaxe (PEP) bei Masern-Kontakt in Schwangerschaft

- Relevanter Masernkontakt:
  - Jeglicher direkter Kontakt zu Masernerkrankten (Ansteckungsphase)
  - Aufenthalt in einem Raum, in dem sich ein Masernerkrankter < 2 h davor aufgehalten hat.
- Standardimmunglobulin, Dosierung: 1x 0,4 g/kg KG i.v.
- Kosten: ca. 2700 € bei 70 kg KG
- Nach Immunglobulingabe ist die MMR-Impfung für 8 Monate nicht sicher wirksam.

Epid Bull 02/2017

© LABOR ENDERS

Masern-Kontakt in Schwangerschaft (Immunstatus und PEP)

Epid Bull 02/2017

Zusammenfassung

- Immunstatus überprüfen, Impflücken schließen
- Insbesondere an Tuberkulose und Hepatitis B denken
  - HBsAg-Test früher durchführen?
- Bei Aufenthalt in Gemeinschaftsunterkunft: Hohes Ausbruchs-potential von Masern und Windpocken berücksichtigen
- Masern, Varizellen, Tuberkulose und Hepatitis B sind meldepflichtig (Arzt und Labor, § 6 und 7 IfSG)
  - Verstoß gegen die Meldepflicht (Ordnungswidrigkeit) → Geldbuße bis zu 25.000 €
  - Hinweis: Gesundheitsamt nimmt evtl. Kontakt zur infizierten Person auf (und zwar ggf. sofort...)

© LABOR ENDERS

Herzlichen Dank für ihre Aufmerksamkeit !

Priv-Doz. Dr. med. Martin Enders

Labor Prof. Dr. G. Enders
Rosenbergstrasse 85
70193 Stuttgart

0711/6357-0

menders@labor-enders.de

@ LABOR ENDERS