

Diplomarbeit

**TORCH infections during pregnancy and outcome
of affected children**

eingereicht von

Katharina Maria Schedifka

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch

und

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christoph Koidl

Graz, 21.10.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 21.10.2019

Katharina Maria Schedifka eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in dieser arbeitsintensiven Zeit unterstützt haben und mir bei der Entstehung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch, der stets Zeit und ein offenes Ohr für meine Fragen hatte, für die engagierte und geduldige Betreuung und die wertvolle Unterstützung und Hilfe.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Christoph Koidl bedanken. Ohne seine Hilfe bei der Interpretation der serologischen Befunde wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Heidelinde Jakse für die Mitwirkung bei der Sammlung der Toxoplasmosen-Daten bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank auch meiner Familie und meinem Mann, die mich stets aufmunterten und mir Halt gaben, wenn es nötig war.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract	6
1 Einleitung	7
1.1 Toxoplasmose	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Symptome	12
1.1.3 Diagnostik	12
1.1.4 Therapie	14
1.2 CMV	15
1.2.1 Epidemiologie	16
1.2.2 Symptome	16
1.2.3 Diagnostik	17
1.2.4 Therapie	17
1.3 Parvovirus B19	20
1.3.1 Epidemiologie	20
1.3.2 Symptome	21
1.3.3 Diagnostik	23
1.3.4 Therapie	23
1.4 VZV	25

1.4.1 Epidemiologie.....	26
1.4.2. Symptome	26
1.4.3 Kongenitales Varzellensyndrom (CVS)	27
1.4.4 Neonatale Varizellen	27
1.4.5 Diagnostik	28
1.4.6 Therapie	28
2 Material und Methoden.....	31
2.1 Stichwortabfrage.....	31
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.3 Datenerhebung und –auswertung.....	33
2.3.1 Erhobene Parameter	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Toxoplasmose	42
3.1.1 Postpartaler Verlauf.....	46
3.2 CMV.....	52
3.2.1 Postpartaler Verlauf.....	54
3.3 Parvovirus B19	59
3.3.1 Fetale Anämie/Hydrops fetalis	61
3.3.2 Postpartaler Verlauf.....	65
3.4 VZV.....	67
3.4.1 Prophylaxe mit Varizella-zoster-Immunglobulin und systemische Therapie	67
3.4.2 Postpartaler Verlauf.....	68
4 Diskussion.....	71
5 Literaturverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

ACM Vmax	maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media
APGAR	Apgar-Score
ASD	Atriumseptumdefekt
BE	Base Excess
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalie-Virus
CMV-HIG	CMV-Hyperimmunglobulin
CVS	kongenitales Varzellensyndrom
dl	Deziliter
DNA	desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HIV	human immunodeficiency virus / humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex-Virus / Herpes simplex-Viren
i.v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IUFT	Intrauteriner Fruchttod

IUGR	intrauterine growth restriction / intrauterine Wachstumsrestriktion
IUT	intrauterine Transfusion
IVH	intraventricular hemorrhage / intraventrikuläre Blutung
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.
LKH Graz	Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz
Na-pH	pH-Wert des Nabelschnurblutes
NT	Nackentransparenz
p.o.	per os / peroral
PCR	polymerase chain reaction / Polymerasekettenreaktion
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RNA	ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
SSW	Schwangerschaftswoche
T. gondii	Toxoplasma gondii
V.a.	Verdacht auf
VZIG	Varizella-zoster-Immunglobulin
VZV	Varizella zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostik Toxoplasmose modifiziert nach der Österreichischen Richtlinie für Toxoplasmose (24).....	13
Abbildung 2: Hygienemaßnahmen zur Prävention einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft (27)	18
Abbildung 3: Klinische Manifestationen der Parvovirus B19-Infektion (44)	21
Abbildung 4: Vesikuläres Exanthem bei einem 8-monatigen Kind (66).....	27
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Infektionen.....	36
Abbildung 6: Invasive Diagnostik.....	38
Abbildung 7: Fruchtwasser-Menge.....	39
Abbildung 8: Auslösender Faktor für Infektionsdiagnostik.....	40
Abbildung 9: SSW bei Diagnose	41
Abbildung 10: SSW bei Diagnose von Toxoplasmose	42
Abbildung 11: Flow Sheet Toxoplasmose	43
Abbildung 12: Flow Sheet Invasive Diagnostik bei Toxoplasmose.....	44
Abbildung 13: SSW bei Amniozentese wegen Toxoplasmose	44
Abbildung 14: Postpartale Kontrollen/postpartaler Infektionsstatus nach maternaler Toxoplasmose	47
Abbildung 15: Flow Sheet latente Toxoplasmose.....	51
Abbildung 16: SSW bei Diagnose von CMV.....	52
Abbildung 17: Trimenon bei Diagnostik von CMV	52
Abbildung 18: Flow Sheet CMV.....	53
Abbildung 19: Kindlicher Infektionsstatus nach maternaler Infektion mit CMV	55
Abbildung 20: Flow Sheet Parvovirus B19	59
Abbildung 21: SSW bei Diagnose von Parvovirus B19	60
Abbildung 22: SSW bei Diagnose von VZV.....	67
Abbildung 23: Antivirale Therapie bei VZV.....	68
Abbildung 24: Flow Sheet VZV.....	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinisches Spektrum von VZV-Infektion während der Schwangerschaft abhängig vom Infektionszeitpunkt (64).....	25
Tabelle 2: Überblick über Schwangerschaft und Geburt	37
Tabelle 3: Diagnostik von CMV und Parvovirus B19	39
Tabelle 4: Perinatale Daten (Mittelwerte)	41
Tabelle 5: Postpartale Kontrollen/postpartaler Infektionsstatus nach maternaler Toxoplasmose	46

Zusammenfassung

Fragestellung: Während der Schwangerschaft können bestimmte Organismen, die gemeinhin unter dem Akronym "TORCH" zusammengefasst werden, Infektionen hervorrufen, die auf das ungeborene Kind übertragen werden können.

Betroffene Kinder tragen ein erhöhtes Risiko für Spätschäden, insbesondere die neurologische Entwicklung betreffend. Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und den Verlauf von TORCH-Infektionen während der Schwangerschaft und das jeweilige peri- und postnatale (2 Jahres-) Outcome der betroffenen Kinder zu evaluieren.

Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden alle Schwangerschaften mit intrauterinen Infektionen untersucht, die von 2003 bis Ende 2012 in einem Krankenhaus der KAGes betreut wurden. Anschließend wurden der Schwangerschaftsausgang sowie das peri- und postnatale bzw. das 2-Jahres-Outcome der betroffenen Kinder analysiert.

Ergebnisse: Gesamt wurden 324 Patientinnen identifiziert, bei denen eine Infektion während der Schwangerschaft nachgewiesen oder zumindest nicht ausgeschlossen werden konnte, davon hatten 194 (59,9%) eine Infektion mit *T. gondii*, 49 (15,1%) mit CMV, 51 (15,7%) mit Parvovirus B19 und 30 (9,3%) mit VZV. Zusätzlich wurden 67 Patientinnen mit latenter Toxoplasmose und 19 Patientinnen nach prophylaktischer VZIG-Gabe evaluiert. Eine konnatale Toxoplasmose trat bei 6 von 173 lebendgeborenen Kindern (3,5%) auf, eine konnatale CMV-Infektion bei 4 von 47 lebendgeborenen Kindern (8,5%). In 4 von 51 Fällen (7,8%) entwickelte sich ein Parvovirus B19-assoziiertes Hydrops fetalis. Eines von 30 Kindern (3,3%) hatte eine konnatale Varizellen-Infektion.

Schlussfolgerung: Auf Grund des flächendeckenden Screenings wurden Infektionen mit *T. gondii* am häufigsten diagnostiziert, während bei CMV-Infektionen die Diagnose deutlich seltener und oft erst später in der Schwangerschaft gestellt wurde. Bei Infektionen mit Parvovirus B19 zeigte sich, dass mit intrauterinen Transfusionen bei Hydrops fetalis gute Ergebnisse erzielt werden können, wobei leider keine spezifischen postpartalen Kontrollen der Kinder durchgeführt wurden. Auch nach VZV-Infektionen erfolgten nur in Einzelfällen spezifische postpartale Kontrollen.

Abstract

Objective: During pregnancy infections with specific organisms that are commonly subsumed under the acronym “TORCH” have the ability to transfect the unborn child. Affected infants carry an increased risk of long-term sequelae, especially regarding neurodevelopment. This study aimed to evaluate the incidence and course of TORCH infections during pregnancy and the peri-, postnatal and long-term-outcome of affected infants.

Methods: In a retrospective study all pregnancies with intrauterine infections that were monitored in a KAGes hospital from 2003 to the end of 2012 were evaluated. The pregnancy outcome and the peri- and postnatal as well as the 2-year outcome of affected infants were analyzed.

Results: A total of 324 patients were identified in whom infection during pregnancy was detected or at least could not be ruled out. Of these, 194 (59.9%) had an infection with *T. gondii*, 49 (15.1%) with CMV, 51 (15.7%) with parvovirus B19 and 30 (9.3%) with VZV. In addition, 67 patients with latent toxoplasmosis and 19 patients with prophylactic VZIG were evaluated. Congenital toxoplasmosis occurred in 6 of 173 live-born children (3.5%), congenital CMV infection in 4 of 47 live-born children (8.5%). In 4 out of 51 cases (7.8%) a parvovirus B19-associated hydrops fetalis evolved. One out of 30 children (3.3%) developed a congenital varicella infection.

Conclusion: Due to the population-wide screening, infections with *T. gondii* were diagnosed most frequently, whereas CMV infections were detected more rarely and often later in pregnancy. In parvovirus B19 infections, good results were obtained with intrauterine transfusions in Hydrops fetalis. Unfortunately, no specific postpartum controls of these children were performed. Also after VZV infections, specific postpartum controls were performed only in single cases.

1 Einleitung

Infektionen während der Schwangerschaft können sich sowohl auf die Mutter, als auch das ungeborene Kind negativ auswirken.

1971 wurde erstmals das Akronym TORCH verwendet um Mikroorganismen zusammenzufassen, die fetale Infektionen verursachen können. Zum klassischen TORCH-Komplex gehören Toxoplasma gondii (T. gondii), das Rötelnvirus, das Zytomegalie-Virus (CMV) und Herpes simplex-Viren (HSV).(1)

Mittlerweile wurde der Begriff erweitert, sodass man heute folgende Pathogene zum TORCH-Komplex zählt:

Toxoplasma gondii

Others (z.B. Parvovirus B19, das Varizella-zoster-Virus (VZV), Treponema pallidum (Verursacher der Syphilis), Listeria monocytogenes)

Rötelnvirus

CMV

Herpes simplex-Viren, HIV und Hepatitis-Viren.(2,3)

Aufgrund der Datenlage wurde entschieden die vorliegende Arbeit auf Infektionen mit T. gondii, CMV, Parvovirus B19 und VZV zu beschränken

Allgemeine Infektionsdiagnostik

Ergibt sich nach Erhebung der Anamnese und Durchführung der klinischen Untersuchung der Verdacht auf eine Infektion während der Schwangerschaft, erfolgt als nächster Schritt meist eine Blutabnahme mit nachfolgender infektiologischer Labordiagnostik.

Der direkte oder indirekte Nachweis eines einzelnen Krankheitserregers kann entweder mittels serologischer Methoden zum Antikörpernachweis, immunologischer Methoden zum Antigennachweis oder molekularbiologischer Methoden (PCR) erfolgen.(4)

Gerade während der Schwangerschaft ist es sehr wichtig, zu unterscheiden, ob der Infektionszeitpunkt prä- oder postkonzeptionell liegt. Dies kann entweder durch einen nachweislichen signifikanten Titeranstieg, durch die Bestimmung der spezifischen IgM-Antikörper oder durch die Bestimmung der Avidität erfolgen. Leider erweist sich das oft als sehr schwierig und ist nicht immer eindeutig möglich.(4)

Im Folgenden werden überblicksmäßig einige wichtige Begriffe zur Verständlichkeit der infektiologischen Labordiagnostik erklärt.

IgM (Immunglobulin M)

Antigen-spezifische Antikörper der Klasse M werden bei der Primärantwort des Immunsystems gebildet. Ein plötzlicher IgM-Titeranstieg ist mangels immunologischen Gedächtnisses ein Indiz für eine vor kurzem erfolgte Erstinfektion.(4)

IgG (Immunglobulin G)

Spezifische Antikörper der Klasse G, entstehen bei der Sekundärantwort.(4)

Avidität

Die Avidität beschreibt die Stärke der Antigen-Antikörper-Bindung. Da sich im Verlauf der Infektion die Antikörperbindung erhöht, kann die Bestimmung der Avidität einen weiteren Hinweis auf das Infektionsstadium bzw. den Infektionszeitpunkt geben.

Eine niedrige Avidität gilt als Hinweis auf die frühe Phase einer Infektion.(4)

Serokonversion

Eine Serokonversion beschreibt das erstmalige Auftreten spezifischer Antikörper der Klasse G und ist ein eindeutiger Nachweis für eine Primärinfektion. Um eine Serokonversion festzustellen sind zumindest zwei Proben im Abstand von ca. zwei Wochen nötig, wobei der Antikörper-Nachweis in der ersten Probe negativ, in der zweiten Probe aber positiv ist.(5)

Polymerasekettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction)

Während die zuvor genannten serologischen Methoden den Krankheitserreger indirekt nachweisen, kann mittels PCR ein direkter Erregernachweis durch die Bestimmung der Erreger-DNA (bzw. RNA) erfolgen.

1.1 Toxoplasmose

Toxoplasmose wird verursacht durch *Toxoplasma (T.) gondii*, einem Krankheitserreger aus der Gruppe der Protozoen, der vor allem durch den Verzehr von rohem oder ungenügend erhitztem Fleisch auf den Menschen übertragen wird. Auch durch Katzenkot (ungewaschene Salate, Gemüse, Spielsand) kann es zur oralen Aufnahme kommen.(4,6,7)

In der Regel tritt die konnatale Toxoplasmose nur bei Kindern auf, deren Mütter während der Schwangerschaft erstmals mit *T. gondii* infiziert wurden. Frauen, bei denen der Infektionszeitpunkt präkonzeptionell liegt, haben de facto kein Risiko, die Infektion auf das ungeborene Kind zu übertragen, außer bei schwerer Immunsuppression,(8) allerdings gibt es auch einzelne Berichte von konnataler Toxoplasmose bei präkonzeptioneller Infektion.(9,10)

Die materno-fetale Transmissionsrate erhöht sich mit zunehmendem Gestationsalter von ca. 15% im 1. Trimenon auf ca. 60% im 3. Trimenon. Je früher in der Schwangerschaft die Infektion stattfindet, desto wahrscheinlicher ist es, dass schwere klinische Manifestationen der konnatalen Toxoplasmose auftreten.(4,11)

Dunn et al.(12) beschrieben die materno-fetale Transmissionsrate mit 6% in der 13. SSW bis 72% in der 36. SSW, gesamt lag sie bei 29%. Auch zeigten Kinder bei Infektion in der Frühschwangerschaft eher schwere klinische Zeichen der konnatalen Infektion.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits mehrfach beschrieben.(13,14)

1.1.1 Epidemiologie

Bei Schwangeren in Oberösterreich zeigte sich in den Jahren 2000-2007 eine Seroprävalenz von ca. 31%, wobei diese mit steigendem Alter zunahm und in den Städten signifikant niedriger war als in ländlicheren Gebieten.(15)

Damit ist die Seroprävalenz in Österreich ähnlich wie in vielen anderen europäischen Ländern, wobei sich die Ergebnisse verschiedener Studien stark unterscheiden und zwischen 8,2% (Schweiz) und 63,2% (Deutschland) variieren.(16)

Gegen Ende der 1970er Jahre lag die Seroprävalenz in Österreich noch bei 48% bis 50%, in den Jahren 1989 bis 1991 bei 35%, somit kam es zu einer deutlichen Abnahme innerhalb der letzten Jahrzehnte. Dieselbe Entwicklung konnte auch bei Tieren beobachtet werden.(17)

Dieser Trend der sinkenden Seroprävalenz wurde auch in anderen europäischen Ländern beschrieben, z.B. zeigte sich in den Niederlanden zwischen 1995/1996 und 2006/2007 eine Abnahme bei Frauen im gebärfähigen Alter von 35,2% auf 18,5%.(18)

Zur Vermeidung einer Infektion mit *T. gondii* während der Schwangerschaft ist es unerlässlich, seronegative Frauen über zu ergreifende Präventivmaßnahmen aufzuklären.

Das Robert Koch-Institut empfiehlt folgende Maßnahmen zur Prävention(19):

- Keine rohen oder nicht ausreichend erhitzten oder gefrosteten Fleischprodukte essen.
- Rohes Gemüse und Früchte vor dem Verzehr gründlich waschen.
- Waschen der Hände vor dem Essen
- Waschen der Hände nach dem Zubereiten von rohem Fleisch, nach Garten-, Feld- oder anderen Erdarbeiten und nach dem Besuch von Sandspielplätzen.
- Bei Halten einer Katze innerhalb der Wohnung in der Umgebung der Schwangeren sollte diese mit Dosen- und/oder Trockenfutter ernährt werden. Die Kotkästen, insbesondere frei gehaltener Katzen, sollten täglich durch Nicht-Schwangere mit heißem Wasser gereinigt werden.

1.1.2 Symptome

Bei immunkompetenten Personen verläuft die Infektion meist asymptomatisch oder verursacht unspezifische grippeähnliche Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Unwohlsein, Kopfschmerzen und Lymphadenopathie, allerdings kann *T. gondii* diaplazentar auf den Fetus übertragen werden, wodurch es zur konnatalen Toxoplasmose mit einem breiten Spektrum an klinischen Manifestationen kommen kann.(20,21)

Neugeborene können entweder asymptomatisch erscheinen oder teils auch sehr schwere Symptome aufweisen. Zu diesen zählen vor allem Chorioretinitis, intrazerebrale Verkalkungen, Hydrozephalus und Pneumonie, aber auch Mikrozephalus, zerebrale Atrophie, Hepatosplenomegalie, Hautmanifestationen, Ikterus, Thrombopenie und Entwicklungsstörungen können auftreten.(8,22)

1.1.3 Diagnostik

In Österreich wurde 1974 der Mutter-Kind-Pass zur gesundheitlichen Vorsorge für Schwangere und Kleinkinder eingeführt. Wegen der hohen Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose in den 1960ern (7,8 pro 1000 Lebendgeburten) wurde auch ein serologisches Screening für Toxoplasmose in das Programm aufgenommen.(21,23)

Damit führte Österreich 1975 als erstes Land ein flächendeckendes kostenloses Screening für Toxoplasmose ein.(15)

Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die Empfehlungen der Österreichischen Richtlinie für das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit.(24)

In dieser wird bei allen Schwangeren ohne positiven Vorbefund eine Erstuntersuchung (Bestimmung des IgG) möglichst früh in der Schwangerschaft, idealerweise vor der 10. SSW empfohlen. Bei negativem IgG sollen alle acht Wochen Kontrolluntersuchungen sowie eine Abschlussuntersuchung zum Zeitpunkt der Geburt erfolgen. Bei positivem IgG ist eine zusätzliche Bestimmung des IgM durchzuführen. Ist auch dieses positiv, sind weitere Tests (Bestimmung

der Avidität) notwendig. Bei Verdacht auf akute Infektion ist sofort mit einer Therapie zu beginnen und nach 14 Tagen ein Konfirmationstest durchzuführen. Wenn nach dieser Kontrolle eine akute Infektion während der Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, kann die Therapie beendet werden, andernfalls sind die Fortsetzung der Therapie und die Durchführung eines Erregernachweises mittels PCR aus dem Fruchtwasser empfohlen. Eine Infektion mit Toxoplasmose ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, eine vorzeitige Entbindung oder die Durchführung einer Sectio caesarea.(24)

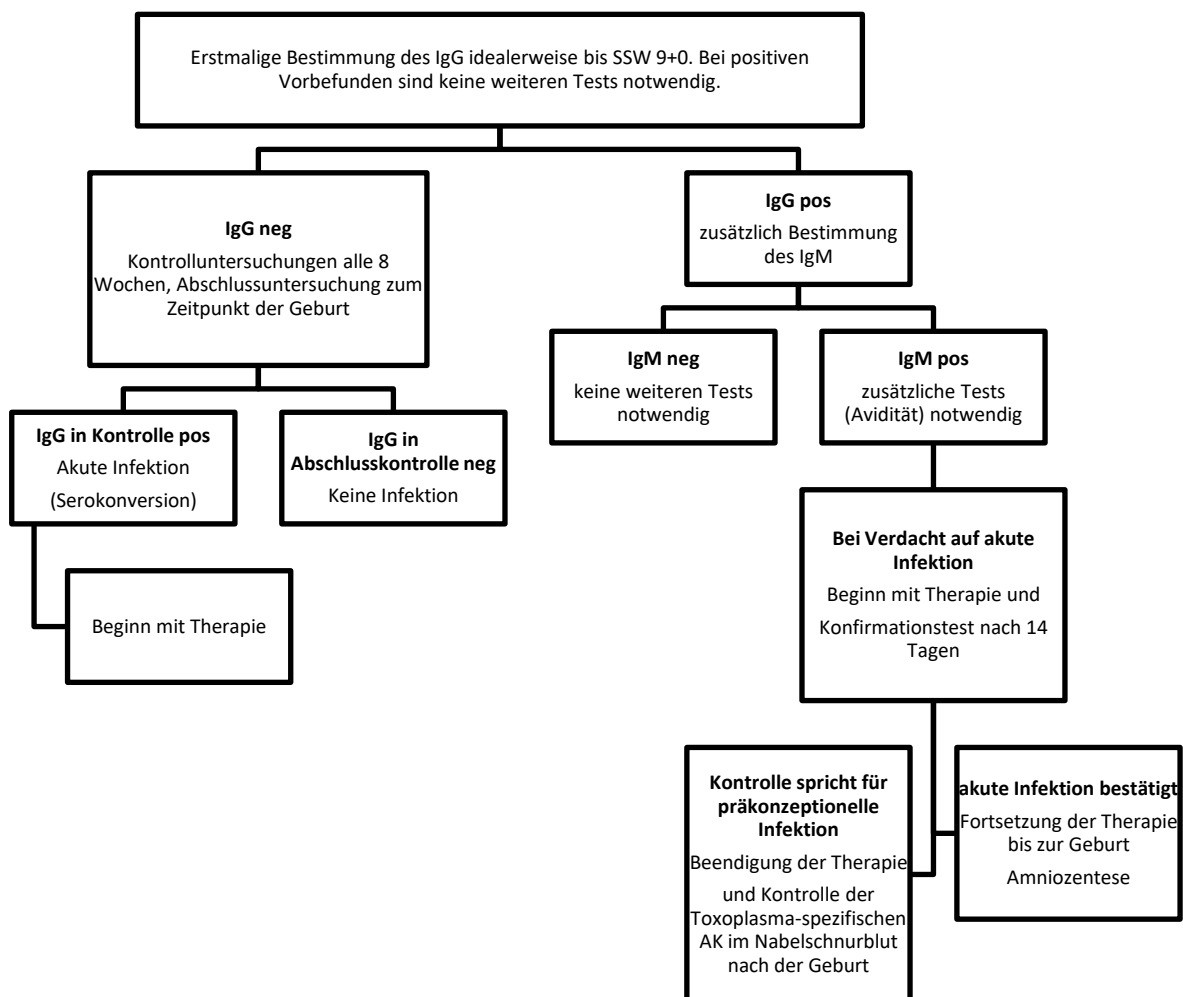


Abbildung 1: Diagnostik Toxoplasmose modifiziert nach der Österreichischen Richtlinie für Toxoplasmose (24)

1.1.4 Therapie

In der Österreichischen Richtlinie für das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit wird empfohlen, dass bei Verdacht auf akute Infektion sofort mit der medikamentösen Behandlung laut folgendem Schema begonnen werden soll(24):

Bis SSW 15+6 erfolgt eine Therapie mit Spiramycin, ab SSW 16+0 alternierend eine Kombinationstherapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure für vier Wochen und Spiramycin für vier Wochen.

Ab SSW 15+0 soll bei gesicherter akuter Infektion allen Schwangeren die Durchführung einer Amniozentese zu Bestimmung der Toxoplasma-PCR aus dem Fruchtwasser angeboten werden.

Bei negativer PCR ist eine Monotherapie mit Spiramycin bis zur Geburt empfohlen, bei positiver PCR oder keinem PCR-Ergebnis sind die Kombinationstherapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure sowie die Monotherapie mit Spiramycin abwechselnd für jeweils vier Wochen bis zur Geburt durchzuführen.

Das PCR-Ergebnis hat auch Einfluss auf die postpartale Therapie des Kindes.(24)

1.2 CMV

Die konnatale Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV) ist die am weitesten verbreitete intrauterine Infektion und die häufigste infektiöse Ursache für sensorineuralen Hörverlust und mentale Retardierung. Weltweit beträgt die Prävalenz bei Neugeborenen 0,2-2,2%.(11,25)

CMV wird entweder horizontal über Schmier- und Tröpfcheninfektion bzw. Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten (z.B. Tränenflüssigkeit, Speichel, Urin, Genitalsekret)(11) oder vertikal (pränatal über die Plazenta, während der Geburt durch Zervixsekret und Blut oder postnatal durch Muttermilch) übertragen (26), wobei die materno-fetale Transmissionsrate nach Primärinfektion abhängig vom Gestationsalter ist und zwischen 30% im ersten Trimenon und bis zu 70% im dritten Trimenon liegt.(27,28)

Eine intrauterine Transmission nach Sekundärinfektion ist möglich, allerdings beträgt die Wahrscheinlichkeit hierfür nur ca. 1%.(25)

Mit zunehmendem Gestationsalter wird das Auftreten schwerer Symptome und Entwicklungsstörungen unwahrscheinlicher. Kinder mit konnataler Zytomegalie nach mütterlicher Infektion im ersten Trimenon haben ein höheres Risiko, schwere Symptome und Spätschäden zu entwickeln, während nach einer Infektion im dritten Trimenon ein besseres Outcome zu erwarten ist. (25,27)

Kagan et al.(27) beschreiben, dass eine symptomatische konnatale CMV-Infektion fast ausschließlich nach materno-fetaler Transmission bis zur 23. Schwangerschaftswoche erfolgt. Bei einer Transmission zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft verläuft die Infektion üblicherweise asymptomatisch.

1.2.1 Epidemiologie

CMV ist endemisch; die meisten Erwachsenen infizieren sich im Laufe ihres Lebens. In den Industrienationen beträgt die Seroprävalenz unter Erwachsenen ca. 50%, in Entwicklungsländern sogar bis zu 90% bis 100%.(26)

Die Primärinfektion bei schwangeren Frauen zwischen 20 und 30 Jahren erfolgt hauptsächlich durch Kontakt mit infektiösen Säuglingen und Kleinkindern.(11)

1.2.2 Symptome

Während in 80% der Fälle die maternale Primärinfektion asymptomatisch verläuft, zeigen die übrigen 20% meist nur unspezifische, grippe- bzw. mononukleoseähnliche Symptome, wie z.B. Fieber, Müdigkeit, Myalgien, Arthralgien, Lymphadenopathie, Rhinitis bzw. Pharyngitis.(11,27,29)

Kommt es zu einer materno-fetalen Transmission, verläuft die konnatale CMV-Infektion entweder symptomatisch oder asymptomatisch.

Etwa 10% der Neugeborenen sind nach der Geburt symptomatisch und können folgende klinische Manifestationen aufweisen: Petechien, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Mikrozephalus, Wachstumsretardierung, Chorioretinitis und Optikusatrophie.(29,30)

30-40% dieser symptomatischen Neugeborenen entwickeln im weiteren Verlauf Entwicklungsstörungen und Spätkomplikationen wie z.B. sensorineuralen Hörverlust, mentale Retardierung, psychochomotorische Beeinträchtigung und Zerebralparesen.(29,31)

Die übrigen 90% der konnatal infizierten Kinder zeigen nach der Geburt keine Symptome, jedoch entwickeln auch 5% bis 15% von diesen ursprünglich asymptomatischen Neugeborenen Spätkomplikationen.(25,29,30)

1.2.3 Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik bzw. dem oft asymptomatischen Verlauf wird eine maternale CMV-Primärinfektion häufig nicht diagnostiziert. Bei Verdacht auf eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft erfolgt als erster Schritt eine serologische Untersuchung zur Bestimmung des mütterlichen Infektionsstatus bzw. der CMV-spezifischen Antikörper.(11)

Wenn sich der Verdacht auf eine maternale Primärinfektion erhärtet, kann der fetale Infektionsstatus pränatal mittels Amniozentese bestimmt werden. Nach der Geburt sollte bei Verdacht auf konnatale CMV-Infektion mittels PCR der Virusnachweis aus kindlichem Harn, Nabelschnurblut oder Speichel/Rachensekret erfolgen.(30)

1.2.4 Therapie

Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen zur Vermeidung einer symptomatischen konnatalen CMV-Infektion können auf vier möglichen Ebenen stattfinden.(27,29)

1. Vermeidung einer mütterlichen Erstinfektion während der Schwangerschaft

Bei Seronegativität der Mutter wird der Schwerpunkt vor allem darauf gelegt, einer Infektion mit CMV präventiv entgegenzuwirken. Hier hat sich gezeigt, dass insbesondere durch eine ausführliche Aufklärung über Hygienemaßnahmen ein positiver Einfluss auf die maternale Infektionsrate erzielt werden kann.(27,32)

Abbildung 2 zeigt einen Überblick über die empfohlenen Hygienemaßnahmen.(27)

Hygienemaßnahmen zur Prävention einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft

- Essen oder Getränke oder Besteck sollte nicht gemeinsam verwendet werden.
- Der Schnuller sollte nicht in den Mund genommen werden.
- Speichelkontakt sollte beim Küssen eines Kindes vermieden werden (Kind nicht auf Mund oder Wangen, sondern auf den behaarten Kopf küssen).
- Nach dem Windelwechseln, Füttern oder Nase putzen/Säubern von kleinen Kindern sollte man sich die Hände für 15–20 Sekunden gründlich mit Seife und Wasser waschen.
- Andere Vorkehrungen, die erwogen werden können, die aber seltener zur Prävention von Infektionen führen, sind: Spielsachen, Arbeitsflächen oder andere Oberflächen, die mit Urin oder Speichel von Kindern in Berührung kommen, zu säubern oder das gemeinsame Benutzen einer Zahnbürste zu vermeiden.

Abbildung 2: Hygienemaßnahmen zur Prävention einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft (27)

2. Vermeidung der materno-fetalen Transmission

Bei erfolgter Primärinfektion der Mutter gilt es, das Risiko der Transmission auf den Fetus zu minimieren. Diesbezüglich wird die Verabreichung von CMV-Hyperimmunglobulinen (CMV-HIG) erforscht und in der Literatur zum Teil widersprüchlich diskutiert.

Während einerseits eine routinemäßige CMV-HIG-Therapie 2017 nicht empfohlen wurde,(33) zeigt eine aktuelle prospektive Studie aus dem Jahr 2019 mit 40 schwangeren Frauen nach erfolgter CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon jedoch eine signifikante Verringerung der materno-fetalen Transmissionsrate von 35,2% auf 7,5% durch eine CMV-HIG-Therapie bis zur 20. SSW, wobei zusätzlich zu erwähnen ist, dass auch alle drei infizierten Neugeborenen bei Geburt asymptomatisch waren.(34)

3. Vermeidung der Entwicklung einer fetalen Symptomatik nach materno-fetaler Transmission

Bei bewiesener materno-fetaler Infektion wird versucht die Entwicklung einer symptomatischen Infektion zu vermeiden oder die Symptome zumindest abzuschwächen.(29)

In der Literatur werden verschiedene Therapieansätze verfolgt bzw. die Wirksamkeit verschiedener Medikamente erforscht, beispielsweise die Gabe von CMV-HIG auch nach bereits erfolgter Transmission (35,36) oder die Verabreichung von Valaciclovir, wobei erstmals auch die Effektivität von antiviralen Medikamenten bei der Behandlung von CMV-infizierten Feten beschrieben wurde.(37)

Aufgrund der aktuell vorhandenen Daten kann im Moment jedoch keine dieser Therapiemöglichkeiten evidenzbasiert empfohlen werden und über jeden Therapieversuch muss individuell in Rücksprache mit den Betroffenen entschieden werden.(27,33)

4. Vermeidung bzw. Verringerung der Symptomatik durch postnatale Therapie

Mehrere Studien zeigen ein besseres Outcome bei konnataler CMV (bessere kognitive und motorische Entwicklung, besseres Hörvermögen) durch postnatale Therapie mit Ganciclovir (38-40) und Valganciclovir.(41,42)

Auch Frühförderung und Physiotherapie sind wichtig für die weitere Entwicklung.(29)

1.3 Parvovirus B19

Das Parvovirus B19 wurde 1975 bei gesunden Blutspendern erstmals entdeckt und gilt mittlerweile als Verursacher der Ringelröteln (Erythema infectiosum, „fifth disease“, „slapped cheeks/face syndrome“).(11,43,44)

Diese treten vor allem bei Kindern auf, während eine Infektion bei Erwachsenen mehrheitlich asymptomatisch verläuft.(44,45)

Die horizontale Übertragung erfolgt hauptsächlich über Tröpfcheninfektion, ist aber auch über Blut bzw. Blutprodukte möglich.(45)

Infiziert sich eine schwangere Frau mit Parvovirus B19 ist in ca. 25% bis 51% der Fälle eine vertikale Transmission auf den Fetus möglich, wobei das Risiko eines negativen fetalen Outcomes, vor allem bei maternaler Infektion während der ersten 20 Schwangerschaftswochen, bei ca. 10% liegt.(46-48)

Da das Infektionsrisiko bei zunehmendem Kontakt mit Kindern steigt, weisen insbesondere Lehrerinnen, Kindergärtnerinnen, und Frauen mit Klein- bzw. Schulkindern im Haushalt die höchsten Infektionsraten auf.(45)

1.3.1 Epidemiologie

Parvovirus B19 ist weltweit verbreitet. Regional treten epidemiologische Unterschiede auf, wobei die Prävalenz von Parvovirus B19-spezifischen Antikörpern in der Erwachsenen Bevölkerung üblicherweise über 50% liegt.(48)

Des Weiteren ist die Seroprävalenz altersabhängig, so beschrieben Röhrer et al.(49) eine Zunahme der Prävalenz von 20,4% bei ein- bis dreijährigen Kindern bis zu 66,9% bei 18- bis 19-Jährigen. Die Prävalenz in der adulten Gesamtbevölkerung in Deutschland lag bei 72,1%.

1.3.2 Symptome

Eine Infektion mit Parvovirus B19 ist die häufigste virale Ursache für Hautausschläge bei Schulkindern. Die mütterliche Infektion während der Schwangerschaft verläuft häufig asymptomatisch.(50)

Bei symptomatischem Verlauf manifestiert sich das Virus am häufigsten als Erythema infectiosum, kann allerdings auch verschiedene andere Symptome wie Arthropathien, Thrombopenie, transiente aplastische Krisen (vor allem bei hämatologischen Vorerkrankungen wie z.B. Sichelzellanämie), chronische Anämien (vor allem bei Immunschwäche bzw. Suppression), Hepatitis, Myokarditis und Vaskulitis verursachen.(44,50-52)

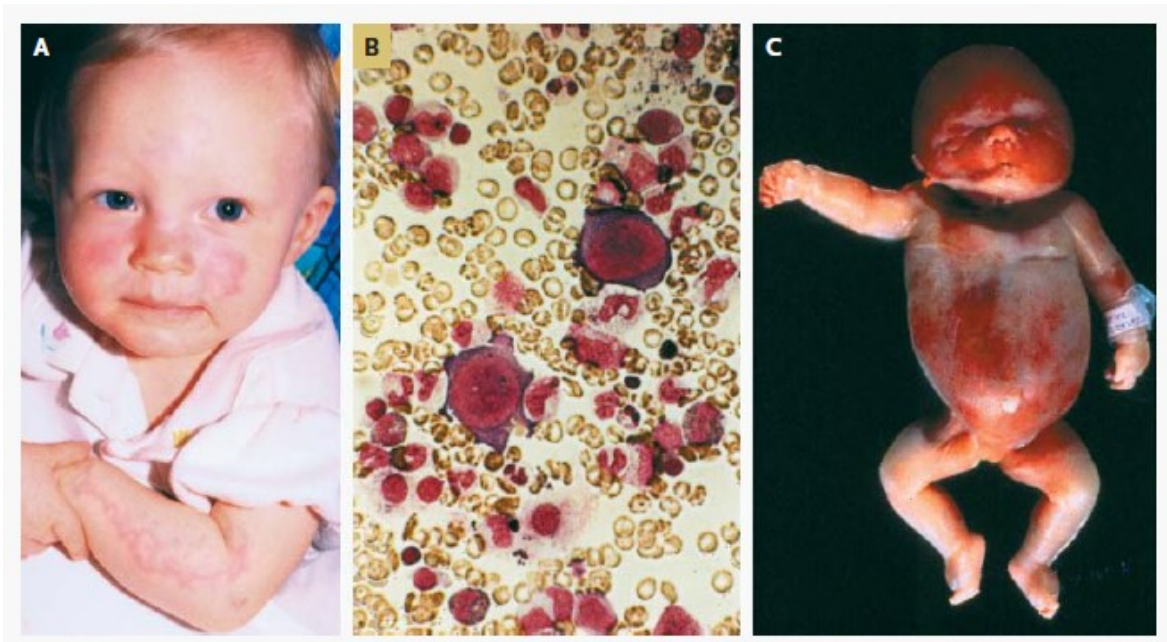


Abbildung 3: Klinische Manifestationen der Parvovirus B19-Infektion (44)

Bild A zeigt ein Kind mit Erythema infectiosum inklusive der sogenannten „slapped cheeks“
Bild B zeigt eine Knochenmark-Zytologie bei Parvovirus B19-Infektion
Bild C zeigt ein Kind mit Hydrops fetalis nach fetaler Parvovirus B19-Infektion im zweiten Trimester

Die fetale Infektion nach vertikaler Transmission kann zu schweren Komplikationen in der Schwangerschaft führen und eine fetale Anämie mit Hydrops fetalis oder einen intrauterinen Fruchttod verursachen. Auch das Auftreten von Thrombopenie und Myokarditis wurden beschrieben; in seltenen

Fällen wurde auch von neurologischen Symptomen (Enzephalopathie, schwere ZNS-Anomalien) berichtet.(51,52)

Das Auftreten von Symptomen bei maternalen Infektion korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit der vertikalen Übertragung.(53)

Hydrops fetalis

Ein Hydrops fetalis ist eine abnorme fetale Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei fetalen Kompartments (Peritonealhöhle, Pleurahöhle oder Perikard) und kann sich unter anderem als Folge einer Parvovirus B19-induzierten fetalen Anämie entwickeln.(52,54)

Ursächlich für die Anämie ist der starke Tropismus des Parvovirus B19 auf erythroide Progenitorzellen.(55)

Unbehandelt kann der Hydrops fetalis zum intrauterinen Fruchttod führen, es gibt aber auch Berichte von spontanen Rückbildungen.(51,56)

Bei einer von Enders et al.(57) durchgeführten Studie lag das Gesamtrisiko für das Auftreten eines nichtimmunologischen Hydrops fetalis bei 4,2%. Bei Infektion zwischen der neunten und der 20. Schwangerschaftswoche erhöhte sich das Risiko auf 10,6%.

Intrauteriner Fruchttod

Intrauteriner Fruchttod (IUFT) kann einerseits auf Grund eines Hydrops fetalis auftreten, andererseits kann Parvovirus B19 auch ohne Zeichen eines Hydrops fetalis zum IUFT führen. Die meisten Fälle von IUFT durch Parvovirus B19 treten zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche auf, aber auch Fälle bereits ab der 10. bis hin zur 41. Schwangerschaftswoche sind dokumentiert.(51)

Während vor allem im zweiten Trimenon ein hohes Risiko eines Hydrops-assoziierten IUFT besteht, weist der Parvovirus B19-assoziierte IUFT in der Spätschwangerschaft eher keine Zeichen eines Hydrops fetalis auf.(58)

1.3.3 Diagnostik

Ergibt sich der Verdacht auf eine Infektion mit Parvovirus B19 wird als erster Schritt eine infektiologische Diagnostik mittels serologischer und gegebenenfalls molekularbiologischer Untersuchungen zur Bestimmung des maternalen Infektionsstatus eingeleitet.

Nach der Diagnose einer maternalen Infektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen sollte auf Grund des Risikos einer Transmission der Fetus regelmäßig überwacht werden.

Diesbezüglich ist die Durchführung wöchentlicher sonographischer Kontrollen inklusive Dopplersonographie empfohlen um rechtzeitig fetale Auffälligkeiten bzw. Zeichen einer beginnenden Anämie zu erkennen.

Ein Hydrops fetalis kann in der sonographischen Untersuchung durch Aszites, Kardiomegalie oder Perikarderguss, in fortgeschrittenen Stadien auch durch ein generalisiertes Ödem auffallen.(50,51)

1.3.4 Therapie

Aktuell gibt es noch keine effektiven antiviralen Medikamente zur zielgerichteten Behandlung von Parvovirus B19-Infektionen. Nur unterstützende, symptomatische oder unspezifische Therapien, wie beispielsweise die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG), vor allem bei Parvovirus B19-assoziiertes chronischer Anämie und aplastischer Anämie, zeigen eine beschränkte Wirksamkeit, allerdings hat dieses Forschungsgebiet in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen.(55)

So lange weder eine spezielle antivirale Therapie noch eine Impfung bekannt ist, kann eine Verringerung der Mortalitätsrate bei Hydrops fetalis nur durch intrauterine Transfusionen (IUT) erfolgen, wobei hier meist bereits eine Transfusion ausreichend ist.(53)

Die Überlebensrate nach IUT bei Parvovirus B19-assoziiertem Hydrops fetalis beträgt zwischen 67% und 83,5%, allerdings ist die Datenlage zum neurologischen Outcome nicht eindeutig.(56,59,60)

So gibt es einerseits Berichte über eine gestörte neurologische Entwicklung,(53,59,61) während andererseits keinerlei Auffälligkeiten bzw. Schäden beschrieben wurden.(62)

1.4 VZV

Das Varizella zoster-Virus (VZV) ist sehr weit verbreitet und verursacht bei Primärinfektion Windpocken (Feuchtblattern, umgangssprachlich auch „Schafblattern“ genannt). Bei Reaktivierung tritt es als Herpes zoster (Gürtelrose) in Erscheinung.(63)

Es ist hochinfektiös und wird entweder aerogen als Tröpfcheninfektion oder durch direkten Kontakt mit dem Bläschenmaterial übertragen, wobei die infizierte Person bereits zwei Tage vor Ausbruch der Krankheit ansteckend ist. Auch eine vertikale Transmission von der Mutter auf den Fetus ist möglich.(4)

Eine Infektion mit VZV während der Schwangerschaft ist selten, kann aber schwere Folgen sowohl für die Mutter, als auch den Fetus bzw. das Neugeborene zur Folge haben. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die möglichen klinischen Auswirkungen je nach Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft.(64)

Tabelle 1: Klinisches Spektrum von VZV-Infektion während der Schwangerschaft abhängig vom Infektionszeitpunkt (64)

Maternaler Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft	Klinisches Spektrum bei Mutter, Fetus und Neugeborenem
VZV innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen	2% Kongenitales Varzellensyndrom (30% Mortalitätsrate)
VZV im dritten Trimenon	10%-20% maternale Pneumonie (10% Mortalitätsrate)
VZV um den Entbindungszeitpunkt - mehr als 5-6 Tage vor der Geburt - weniger als 4-5 Tage bis 2 Tage nach der Geburt	20%-50% Neonatale Varizellen - 0% Mortalitätsrate - 0% - 3% Mortalitätsrate bei Hautmanifestation in den ersten vier Lebenstagen. Mortalitätsrate bis 20% bei Hautmanifestation am 5.-12. Lebenstag

<p>Unbestimmter Zeitpunkt während der Schwangerschaft</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maternale Primärinfektion (Windpocken) - Maternale Reaktivierung (Herpes zoster) 	<ul style="list-style-type: none"> - Risiko des IUFT oder Herpes Zoster im ersten Lebensjahr. - Kein Infektionsrisiko für Fetus und Neugeborenes
---	--

1.4.1 Epidemiologie

Die Epidemiologie der Varizellen ist je nach klimatischen Gegebenheiten unterschiedlich. So infizierten sich vor der Einführung der Impfung in den meisten Ländern mehr als 90% der Bevölkerung bereits vor dem 15. Lebensjahr, während in tropischen Klimazonen die Infektion seltener und oft erst in höherem Alter auftritt.(63,65)

Diese epidemiologischen Unterschiede könnten auch die höhere Morbidität und Mortalität und das vermehrte Auftreten von Komplikationen wie dem kongenitalen Varzellensyndrom in tropischen Ländern erklären.(66)

1.4.2. Symptome

Im Gegensatz zur Infektion mit anderen Herpesviren verläuft die primäre VZV-Infektion fast immer symptomatisch.

Die Hälfte der Fälle beginnt mit einem Prodromalstadium, in dem unspezifische Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen auftreten. 24 bis 48 Stunden später erscheinen die typischen Hautläsionen, die anfangs vor allem die Kopfhaut, das Gesicht oder den Rumpf betreffen. Zu Beginn handelt es sich um stark juckende erythematöse Makulae (Flecken), die sich im weiteren Verlauf zu Bläschen entwickeln, bevor sie nach 24 bis 48 Stunden zu verkrusten beginnen (s. Abbildung 4).(66,67)

Im Vergleich zur Infektion im Kindesalter, geht die Infektion im Erwachsenenalter mit schlimmerer Symptomatik und langwierigerem Krankheitsverlauf einher. Die häufigsten Komplikationen sind bei Erwachsenen eine Pneumonie, bei Kindern sekundäre bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen.(65)

Nach einer maternalen VZV-Infektion während der Schwangerschaft, kann beim Kind im ersten oder zweiten Lebensjahr Herpes zoster mit üblicherweise unkompliziertem Verlauf auftreten.(63,64)

1.4.3 Kongenitales Varzellensyndrom (CVS)

Bei einer maternalen VZV-Infektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen kann es zum Auftreten des kongenitalen Varzellensyndroms (CVS) kommen, wobei das höchste Risiko (2%) zwischen der 13. und 20. Schwangerschaftswoche beschrieben wurde.(68)



Abbildung 4: Vesikuläres Exanthem bei einem 8-monatigen Kind (66)

Betroffene Kinder weisen charakteristische Symptome wie Vernarbung der Haut, Gliedmaßenatrophie, Chorioretinitis, angeborenen Katarakt oder neurologische Auffälligkeiten (z.B. kortikale Atrophie, Mikrozephalus, Hydrozephalus) auf.(66,69)

1.4.4 Neonatale Varizellen

Neonatale Varizellen können nach mütterlicher Infektion weniger als drei Wochen vor dem Entbindungstermin auftreten, wobei die Transmission auf drei verschiedenen Wegen erfolgen kann (70):

1. durch transplazentare Übertragung
2. durch Aszension während der Geburt
3. horizontal durch postpartalen Kontakt mit infektiösen Läsionen

Das höchste Risiko bis hin zu potentiell tödlichem Ausgang besteht für das Neugeborene, wenn die maternale Infektion nahe am Entbindungstermin (-5 Tage bis +2 Tage) auftritt, da das Baby in dieser Phase einer hohen Viruslast ausgesetzt ist, aber noch kein ausreichender Schutz durch maternale Antikörper

besteht. Die neonatalen Varizellen manifestieren sich in diesem Fall zwischen dem 5. Und 10. Lebenstag.(64)

Bei mütterlicher Infektion 20 bis fünf Tage vor der Entbindung können ebenfalls neonatale Varizellen auftreten. In diesem Fall entwickelt sich die Erkrankung bis zum vierten Lebenstag und verläuft üblicherweise eher mild.(64)

1.4.5 Diagnostik

Die Diagnose der Varizellen wird auf Grund der meist eindeutigen Symptomatik oft klinisch gestellt, sodass eine spezifische Diagnostik nur in ausgewählten Fällen erforderlich ist. Zur weiteren Diagnostik ist das Mittel der Wahl der Erregernachweis (VZV-DNA) mittels PCR aus einem Abstrich der vesikulären Hautläsionen (Bläscheninhalt).(63,66,71)

Zum Nachweis einer intrauterinen Infektion empfiehlt das Robert Koch-Institut die Untersuchung von Chorionzotten, Fruchtwasser oder fetalem Blut auf VZV-DNA.(71)

1.4.6 Therapie

Bei immunkompetenten Personen verläuft die VZV-Infektion selbstlimitierend und eine symptomatische Therapie ist normalerweise ausreichend.(66)

In bestimmten Fällen, z.B. während der Schwangerschaft, kann jedoch auch eine spezifische Therapie notwendig sein.

Um maternale Infektionen während der Schwangerschaft und die daraus resultierenden Komplikationen zu vermindern bzw. ihnen vorzubeugen gibt es verschiedene Prophylaxe- bzw. Therapiemöglichkeiten:

Impfung

Ein Lebendimpfstoff gegen VZV wurde erstmals 1984 in Deutschland und Schweden zugelassen.(65)

Die aktive Immunisierung seronegativer Frauen vor der Schwangerschaft ist die einzige wirksame Prophylaxe der VZV-Infektion und der damit verbundenen Gefahr fetaler Infektionen.(72)

Da die Impfung während der Schwangerschaft kontraindiziert ist, sollte nach Möglichkeit vor Eintritt einer Schwangerschaft der Immunstatus abgeklärt bzw. bestimmt werden, damit eine aktive Immunisierung noch rechtzeitig davor erfolgen kann.(63)

Im österreichischen Impfplan wird eine zweimalige Impfung gegen VZV ab dem vollendeten 1. Lebensjahr empfohlen, allerdings ist die Impfung nicht im kostenfreien Impfprogramm enthalten.(73)

Außerdem sollten seronegative Frauen immer auch über die üblichen Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe aufgeklärt werden.

Varizella-zoster-Immunglobulin (VZIG)

Bereits vor einigen Jahrzehnten beschrieben mehrere Studien, dass die Verabreichung von Varizella-zoster-Immunglobulin (VZIG) die Rate an klinischen Manifestationen des VZV bei immunkompetenten Personen um mindestens 40% bis 50% vermindert und die Schwere des Verlaufs sowohl bei immunkompetenten, als auch immunsupprimierten Personen mildert.(74)

Auch scheint die VZIG-Gabe das Risiko für das Auftreten eines kongenitalen Varzellensyndroms zu vermindern.(68)

Diesbezüglich gibt es zwar keine randomisierten klinischen Studien, dennoch wird empfohlen, seronegativen Schwangeren, die nachweislich Kontakt mit VZV hatten, innerhalb von 96 Stunden VZIG als Postexpositionsprophylaxe zu verabreichen.(72,74)

Antivirale Therapie

Eine antivirale Therapie der VZV-Infektion ist mit Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin möglich.(75)

Dadurch kann beispielsweise bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten die Erkrankungsdauer verkürzt werden.(71)

2 Material und Methoden

Seit 2003 ist an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz und an anderen geburtshilflichen Abteilungen der KAGes das Programm PIA, ViewPoint zur Bild- und Befunddokumentation in Verwendung, das auch als geburtshilfliche Datenbank dient und retrospektiv statistische Abfragen ermöglicht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit Hilfe von PIA, ViewPoint eine Stichwortabfrage durchgeführt. Die Datensätze, die auf diese Weise extrahiert wurden, wurden in einer Passwort-geschützten Excel-Datenbank erfasst.

2.1 Stichwortabfrage

Ziel der Abfrage war es, alle Patientinnen in einer Datenbank zusammenzufassen, die von 2003 bis Ende 2012 wegen einer Infektion mit T. gondii, CMV, Parvovirus B19 oder VZV in der Schwangerschaft in einem Krankenhaus der KAGes in Betreuung waren.

Nach folgenden Stichworten wurde gesucht:

- toxo
- Toxoplasm
- CMV
- Zytomegalie
- cytomegal
- Zytomegal
- Parvo
- B19
- Röteln
- VZV
- Varizellen
- varizell
- varicell

Auf diese Weise wurden insgesamt 1497 Patientinnen herausgefiltert.

Im Laufe der Datenerhebung kam es auch zum Datenabgleich mit einer kinderheilkundlichen Diplomarbeit zum Thema Toxoplasmose, wodurch 73 weitere Patientinnen in die Studie aufgenommen wurden.

In dieser anderen Diplomarbeit wurden alle Patientinnen erfasst, die von 2004 bis Ende 2012 wegen einer Toxoplasmose in der Mutter-Kind-Pass-Stelle der Steiermärkischen Gebietskrankenkasse betreut wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, bei denen eine frisch aufgetretene Infektion mit *T. gondii*, CMV, Parvovirus B19 oder VZV während der Schwangerschaft eindeutig nachgewiesen oder zumindest nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte.

Das war bei folgenden Befundkonstellationen der Fall:

- Serokonversion
bei allen Infektionen
- PCR positiv
bei allen Infektionen
- IgM positiv, IgG positiv oder negativ
bei Parvovirus B19 und VZV
- IgM positiv bei niedriger Avidität
bei CMV und Toxoplasmose
- IgM positiv bei hoher Avidität und Schwangerschaftswoche >20
bei CMV und Toxoplasmose

Bei Infektion mit *T. gondii* wurden in einer eigenen Gruppe auch jene Patientinnen erfasst, bei denen nach anfänglichem Verdacht auf eine Primärinfektion in der Schwangerschaft im weiteren Verlauf durch Kontrolluntersuchungen festgestellt

wurde, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit der Infektionszeitpunkt nicht während der Schwangerschaft lag, nur eine latente bzw. doch keine Infektion vorlag, aber eine postpartale Untersuchung des Kindes trotzdem empfohlen wurde.

Das war bei folgenden Befundkonstellationen der Fall:

- Fehlender IgG-Titeranstieg bei persistierendem IgM
- Positives IgM wurde nachträglich als Kreuzreaktion/unspezifische Reaktion identifiziert
- Bereits positive Vorbefunde, die erst nachträglich gefunden wurden
- Hohe Avidität

Ebenfalls in einer eigenen Gruppe erfasst wurden alle Patientinnen, denen nach Kontakt mit VZV und fehlendem Antikörper-Schutz prophylaktisch Varizella-zoster-Immunglobulin (VZIG) verabreicht wurde.

Ausgeschlossen wurden alle Gemini-Schwangerschaften.

2.3 Datenerhebung und –auswertung

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden weitere Daten zu Schwangerschaft und Geburt aus PIA, ViewPoint und openMEDOCS, dem allgemeinen elektronischen medizinischen Dokumentationssystem der KAGes, erhoben.

Weiters wurde bei fehlenden Befunden Rücksprache mit dem Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz sowie dem Toxoplasmose-Labor der Steiermärkischen Gebietskrankenkasse gehalten.

Daten zum Infektionsstatus, der postpartalen Entwicklung und des Langzeitoutcomes der Kinder wurden aus openMEDOCS erhoben.

Anschließend wurden die Daten mit Methoden der deskriptiven Statistik ausgewertet und graphisch dargestellt.

Die postpartalen Verläufe erkrankter Kinder wurden als Case Reports beschrieben.

2.3.1 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden erhoben und in der Datenbank erfasst:

Schwangerschaft:

- Gravitätät
- Parität
- Schwangerschaftswoche bei Diagnose
- Fruchtwasser-Menge
- Sonographische Auffälligkeiten
- Sonstige Komplikationen
- Invasive Diagnostik
- Therapie
- Schwangerschaftsausgang

Geburt:

- Schwangerschaftswoche bei Geburt
- Datum der Geburt
- Alter bei Geburt
- Geburtsmodus
- Geburtsort

Kind:

- Geburtsgewicht
- Körperlänge
- Kopfumfang
- APGAR
- Na-pH
- BE
- Geschlecht
- Verlegung
- Infektionsstatus

- Fehlbildungen
- Klinisch nachkontrolliert
- Therapie

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz lag vor (EK-Nr: 25-386 ex 12/13).

3 Ergebnisse

Durch die Stichwortabfrage in der Datenbank PIA, ViewPoint wurden insgesamt 1.497 Patientinnen identifiziert. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 337 Patientinnen zur weiteren Auswertung.

Durch den Datenabgleich mit der anderen Diplomarbeit kamen wiederum 73 Patientinnen mit Toxoplasmose dazu, woraus sich eine Gesamtzahl von 410 Patientinnen ergab.

Davon waren 261 Patientinnen wegen Toxoplasmose, 49 Patientinnen wegen einer CMV-Infektion, 51 Patientinnen wegen einer Parvovirus B19-Infektion und 30 Patientinnen wegen einer VZV-Infektion in Betreuung. 19 Patientinnen wurde nach Kontakt mit VZV prophylaktisch Varizella-zoster-Immunglobulin (VZIG) verabreicht, also verblieben 391 Patientinnen, die tatsächlich wegen einer Infektion betreut wurden.

Bei 67 der 261 Toxoplasmose-Patientinnen (25,7%) stellte sich im Rahmen von Kontrolluntersuchungen heraus, dass es sich eher um eine latente oder präkonzeptionelle Toxoplasmose handelte bzw. keine Infektion vorlag, weshalb sich die Zahl der Toxoplasmose-Patientinnen auf 194 und die Gesamtzahl der frischen Infektionen auf 324 reduziert.

Die Gesamtauswertung bezieht sich auf diese 324 Patientinnen; auf die Patientinnen mit latenter Toxoplasmose und prophylaktischer VZIG-Gabe wird später gesondert eingegangen.

In Abbildung 5 ist die Häufigkeitsverteilung der Infektionen dargestellt.

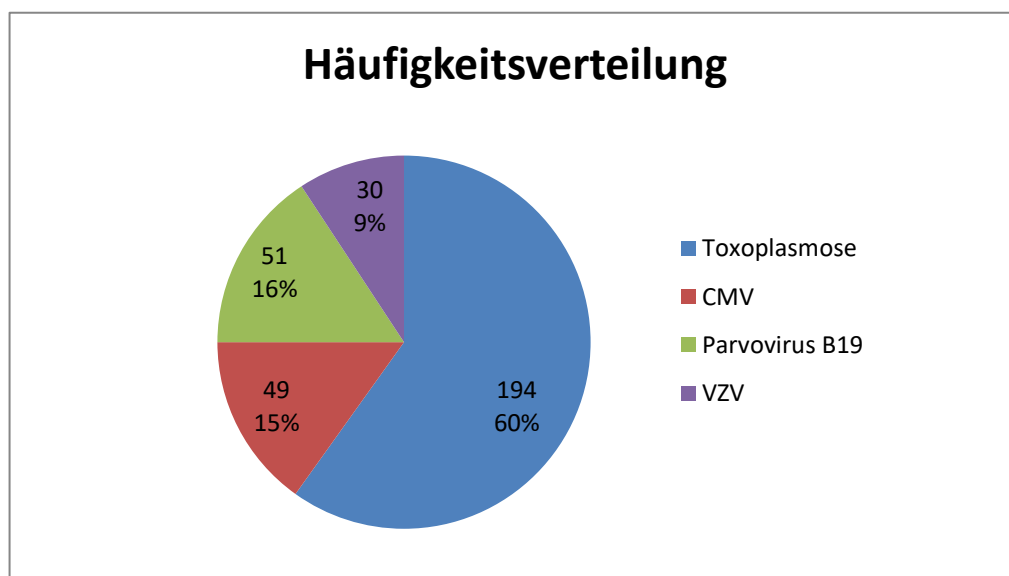


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Infektionen

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über Schwangerschaft und Geburt der 324 Patientinnen mit frischen Infektionen.

	Toxoplasmose	CMV	Parvovirus B19	VZV	Gesamt
Anzahl	194 59,9% (194/324)	49 15,1% (49/324)	51 15,7% (51/324)	30 9,3% (30/324)	324

Geschlecht					
männlich	81 41,8% (81/194)	27 55,1% (27/49)	27 52,9% (27/51)	14 46,7% (14/30)	149
weiblich	91 46,9% (91/194)	21 42,9% (21/49)	20 39,2% (20/51)	15 50,0% (15/30)	147
unbekannt	22 11,3% (22/194)	1 2,0% (1/49)	4 7,8% (4/51)	1 3,3% (1/30)	28

Schwangerschaftsausgang					
Lebendgeburt	173 89,2% (173/194)	47 95,9% (47/49)	47 92,2% (47/51)	29 96,7% (29/30)	296
Abortus/IUFT	8 4,1% (8/194)	0 0,0% (0/49)	2 3,9% (2/51)	0 0,0% (0/30)	10
unbekannt	13 6,7% (13/194)	2 4,1% (2/49)	2 3,9% (2/51)	1 3,3% (1/30)	18

Geburtsmodus					
Spontan	109 56,2% (109/194)	33 67,3% (33/49)	29 56,9% (29/51)	20 66,7% (20/30)	191
Sectio caesarea	46 23,7% (46/194)	14 28,6% (14/49)	16 31,4% (16/51)	9 30,0% (9/30)	85
unbekannt/keine Lebendgeburt	39 20,1% (39/194)	2 4,1% (2/49)	6 11,8% (6/51)	1 3,3% (1/30)	48

Fruchtwasser-Menge					
unauffällig	171 88,1% (171/194)	29 59,2% (29/49)	25 49,0% (25/51)	28 93,3% (28/30)	253
Polyhydramnion	5 2,6% (5/194)	18 36,7% (18/49)	24 47,1% (24/51)	2 6,7% (2/30)	49
Oligohydramnion	0 0,0% (0/194)	2 4,1% (2/49)	1 2,0% (1/51)	0 0,0% (0/30)	3
unbekannt	18 9,3% (18/194)	0 0,0% (0/49)	1 2,0% (1/51)	0 0,0% (0/30)	19

Amniozentese oder fetale Blutuntersuchung					
nicht durchgeführt	77 39,7% (77/194)	43 87,8% (43/49)	43 84,3% (43/51)	28 93,3% (28/30)	191
durchgeführt	117 60,3% (117/194)	6 12,2% (6/49)	5 9,8% (5/51)	2 6,7% (2/30)	133

Ergebnis invasiver Diagnostik					
Serologie/PCR pos	4 3,4% (4/117)	0 0,0% (0/6)	5 80,0% (4/5)	0 0,0% (0/2)	9
Serologie/PCR neg	102 87,2% (102/117)	6 100,0% (6/6)	1 20,0% (1/5)	2 100,0% (2/2)	111
Ergebnis unbekannt	11 9,4% (11/117)	0 0,0% (0/6)	2 0,0% (0/5)	0 0,0% (0/2)	13

**Tabelle 2: Überblick über Schwangerschaft und Geburt
(Rundungsdifferenzen in relativen Zahlen möglich)**

Auffällig ist, dass bei 60,3% der Patientinnen mit Toxoplasmose eine invasive Diagnostik durchgeführt wurde, wohingegen das bei den anderen Infektionen nur in 12,2% (CMV), 9,8% (Parvovirus B19) und 6,7% (VZV) der Fall war (s. Abbildung 6).

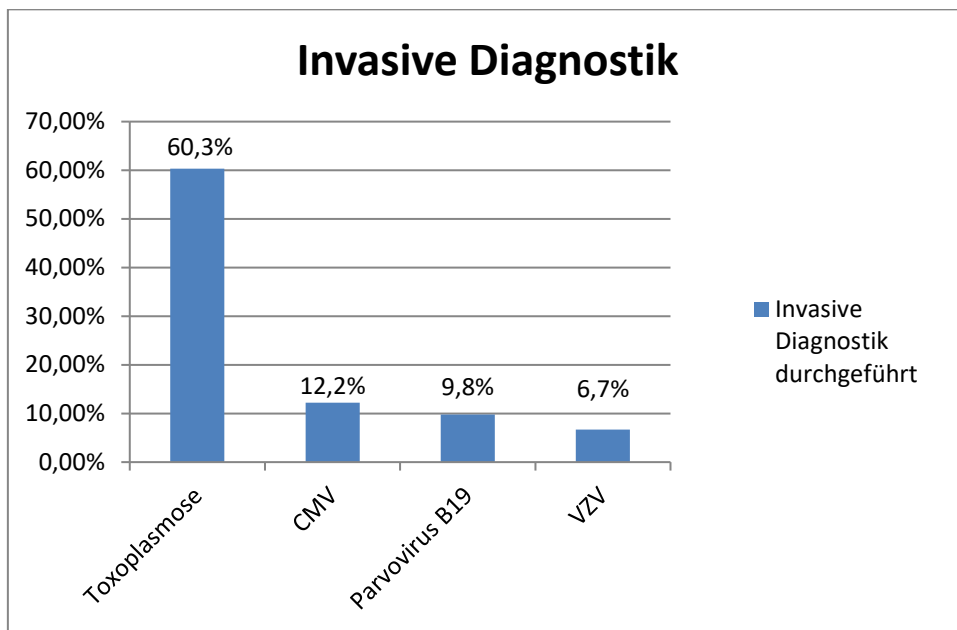


Abbildung 6: Invasive Diagnostik

Der hohe Prozentsatz der positiven PCR-Befunde bei Parvovirus B19 (80%) ergibt sich aus der Tatsache, dass bei drei der fünf Patientinnen keine diagnostische Amniozentese durchgeführt wurde, sondern intrauterine Transfusionen bei denen gleichzeitig auch der fetale Infektionsstatus bestimmt wurde.

Weiters fällt auf, dass 47,1% der Parvovirus B19-Patientinnen ein Polyhydramnion hatten, aber nur 2,6% der Toxoplasmosis-Patientinnen bzw. 6,7% der VZV-Patientinnen. Die CMV-Patientinnen liegen mit 36,7% dazwischen (s. Abbildung 7).

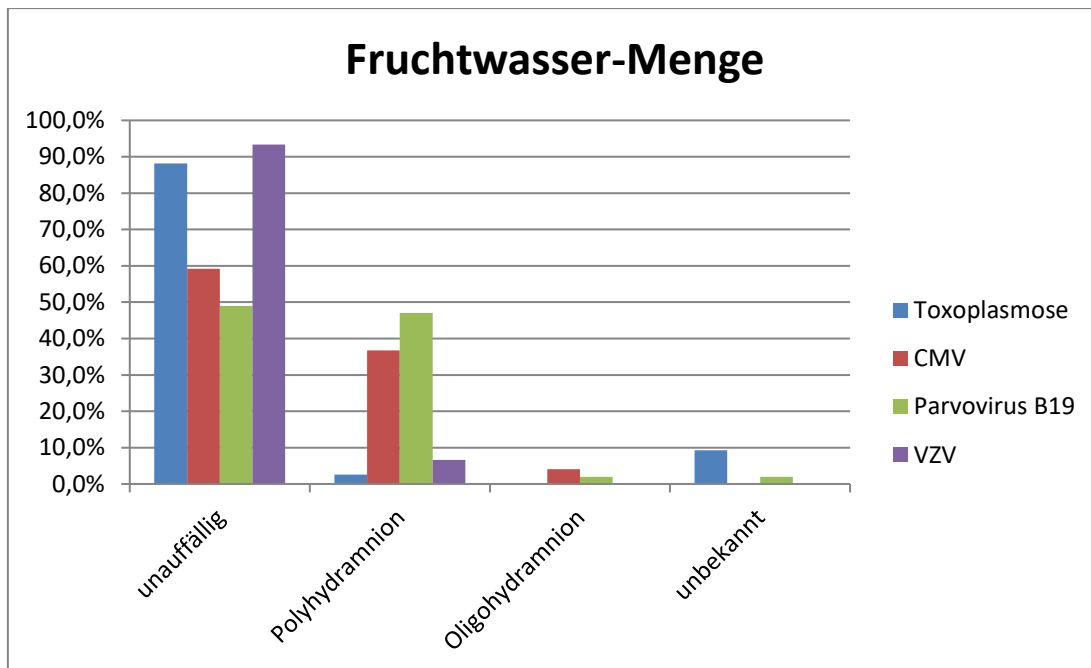


Abbildung 7: Fruchtwasser-Menge

Bei 18 von 51 Parvovirus B19-Patientinnen (35,3%) war das Polyhydramnion sogar der auslösende Faktor für die Durchführung der Diagnostik (Blutabnahme Virusserologie).

Tabelle 3 und Abbildung 8 zeigen die Gründe für die Einleitung der Diagnostik von Parvovirus B19- und CMV-Infektionen. Leider konnte bei vielen Patientinnen retrospektiv nicht mehr festgestellt werden, wie es zur Diagnosefindung gekommen ist bzw. warum eine Blutabnahme zur Virusserologie erfolgte.

	CMV		Parvovirus B19	
FW-Menge	15	30,6% (15/49)	18	35,3% (18/51)
Sonographische Auffälligkeiten	3	6,1% (3/49)	8	15,7% (8/51)
Klinischer Hinweis auf Infektion	6	12,2% (6/49)	4	7,8% (4/51)
Sonstiges	1	2,0% (1/49)	4	7,8% (4/51)
unbekannt	24	49,0% (24/49)	17	33,3% (17/51)
Gesamt	49	100,0%	51	100,0%

Tabelle 3: Diagnostik von CMV und Parvovirus B19

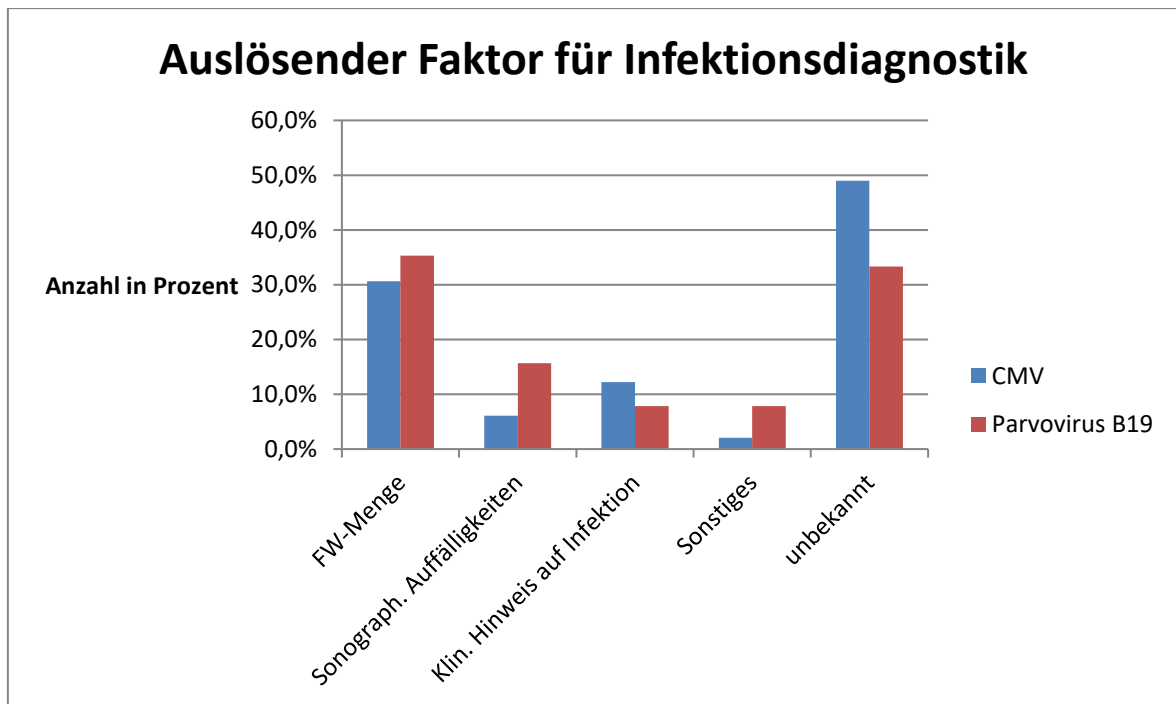


Abbildung 8: Auslösender Faktor für Infektionsdiagnostik

Nicht dargestellt sind Infektionen mit *T. gondii* und VZV, da Toxoplasmose meistens durch das Screening im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen (Mutter-Kind-Pass) diagnostiziert wird und eine VZV-Infektion in erster Linie wegen einer akuten Infektion und der damit einhergehenden klinischen Symptomatik auffällt (lediglich in zwei von 30 Fällen durch ein Polyhydramnion).

In Abbildung 9 sind die Zeitpunkte der Diagnose von allen vier Infektionen im Vergleich dargestellt. Man sieht, dass bis zur 17. Schwangerschaftswoche bereits mehr als 50% der Toxoplasmosen diagnostiziert waren, während das bei der CMV-Infektion erst in der 29. Schwangerschaftswoche der Fall war.

Die durchschnittlichen perinatalen Daten (Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Na-pH, BE, Gravidität, Parität und Alter bei Geburt) sind in Tabelle 4 dargestellt.

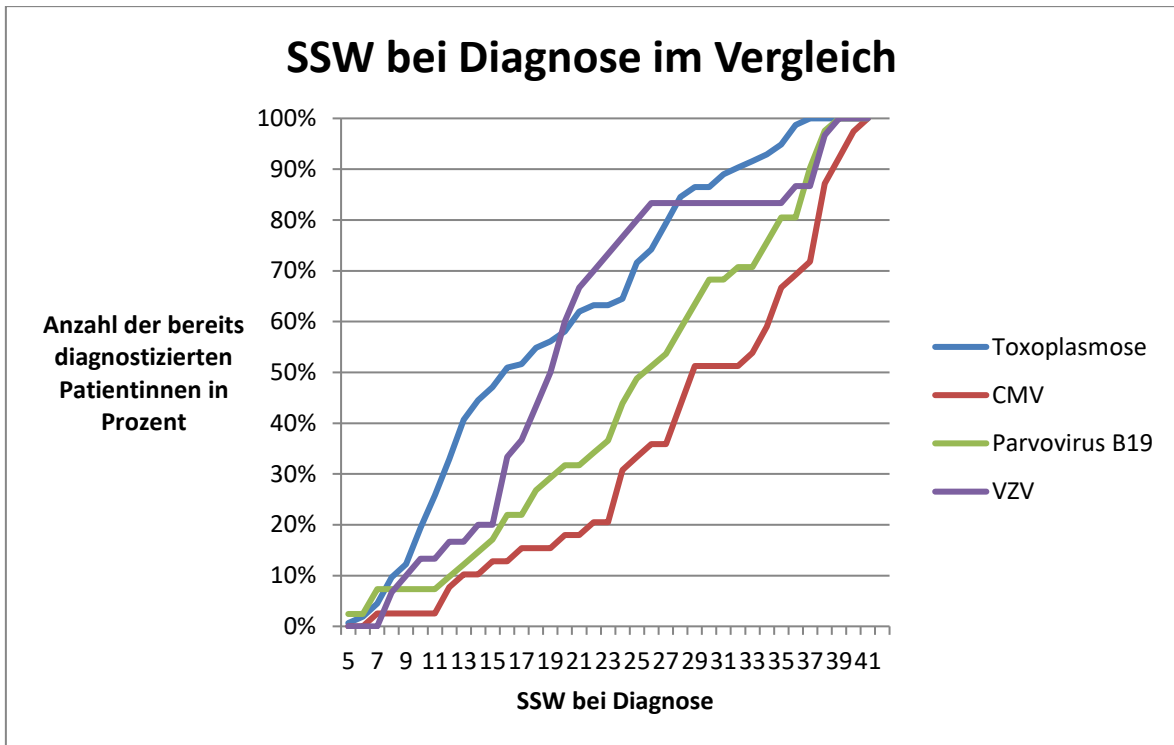


Abbildung 9: SSW bei Diagnose

	Toxoplasmosse	Latente Toxoplasmosse	CMV	Parvovirus B19	VZV
Geburtsgewicht	3.295,98	3.279,34	3.390,17	3.237,20	3.298,84
Länge	50,57	50,50	50,49	50,36	50,23
Kopfumfang	34,48	34,44	34,67	34,51	34,43
Na-pH	7,27	7,27	7,25	7,30	7,29
BE	-4,0	-3,9	-4,3	-3,7	-2,5
Grauidität	2,13	2,11	1,88	2,37	2,40
Parität	1,83	1,83	1,77	1,95	1,91
Alter bei Geburt	28,4	28,3	28,9	29,9	28,0

Tabelle 4: Perinatale Daten (Mittelwerte)
Geburtsgewicht in g, Länge und Kopfumfang in cm

3.1 Toxoplasmose

Insgesamt waren 261 Patientinnen wegen des Verdachts auf Toxoplasmose in Krankenhäusern der KAGes in Betreuung. Bei 67 von ihnen (25,7%) stellte sich im weiteren Verlauf heraus, dass es sich eher um eine latente oder präkonzeptionelle Toxoplasmose handelte bzw. keine Infektion vorlag (fehlender IgG-Titeranstieg bei persistierendem IgM, unspezifische Reaktionen), allerdings wurde vorsorglich eine postpartale Kontrolle der Kinder empfohlen. Diese Gruppe wird in der weiteren Arbeit als „latente Toxoplasmose“ bezeichnet.

Bei den restlichen 194 Patientinnen (74,3%) konnte eine Primärinfektion während der Schwangerschaft eindeutig nachgewiesen oder nicht sicher ausgeschlossen werden (Serokonversion, positives IgM + IgG-Titeranstieg, niedrige Avidität, hohe Avidität spät in der Schwangerschaft). Die Auswertung bezieht sich auf die Gruppe der 194 Patientinnen mit frischer Toxoplasmose.

Bei Betrachtung der Schwangerschaftswoche bei Diagnose (s. Abbildung 10) fällt eine Häufung im ersten Trimenon auf.

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, konnte bei 39 von 194 Patientinnen (20,1%) die SSW bei Diagnose nicht ermittelt werden.

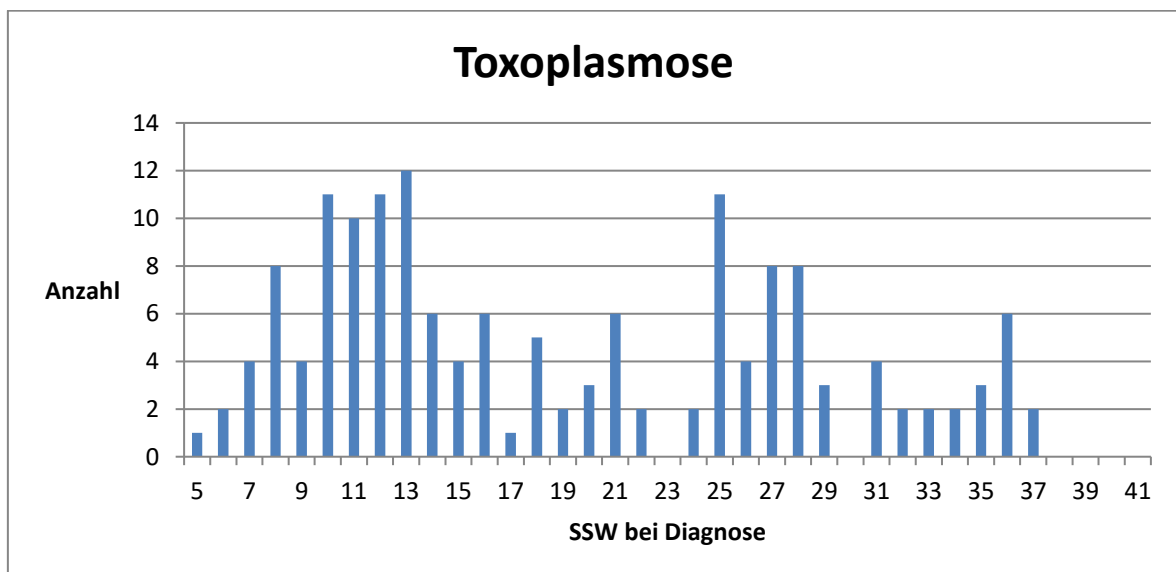


Abbildung 10: SSW bei Diagnose von Toxoplasmose

Abbildung 11 gibt einen Überblick über Schwangerschaftsausgang und kindlichen Infektionsstatus bei maternaler Toxoplasmose.

Bei 13 von 194 Patientinnen (6,7%) ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt (lost to follow-up), acht Patientinnen (4,1%) hatten keine Lebendgeburt (sechs Aborte bis zur 12. SSW, eine Interruptio, ein intrauteriner Fruchttod in SSW 16+3), 173 Kinder (89,2%) wurden lebend geboren.

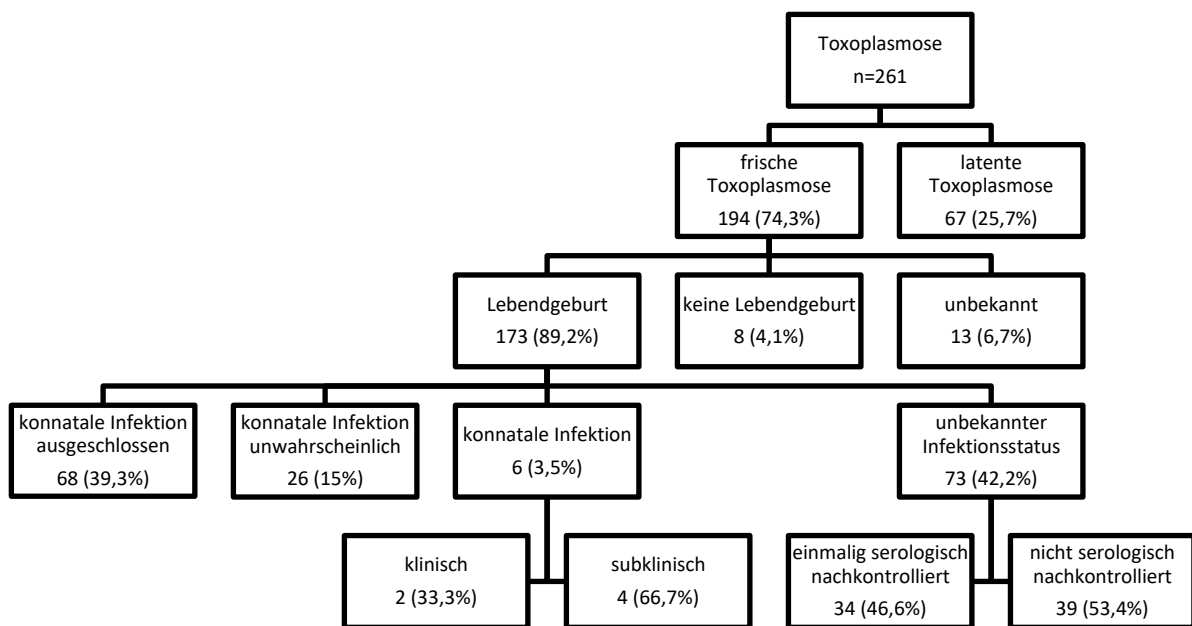


Abbildung 11: Flow Sheet Toxoplasmose

Invasive Diagnostik

Von den 173 Lebendgeburten wurde während der Schwangerschaft bei 112 Patientinnen (64,7%) eine Amniozentese durchgeführt (s. Abbildung 12), ebenso bei fünf der 13 Patientinnen (38,5%) mit unbekanntem Schwangerschaftsausgang (Ergebnis: dreimal PCR negativ, zweimal Ergebnis unbekannt). Somit wurden insgesamt 117 Amniozentesen zwischen der 14. und der 37. SSW durchgeführt (s. Abbildung 13).

Bei neun Patientinnen ist das Datum bzw. die Schwangerschaftswoche bei Durchführung der Amniozentese unbekannt.

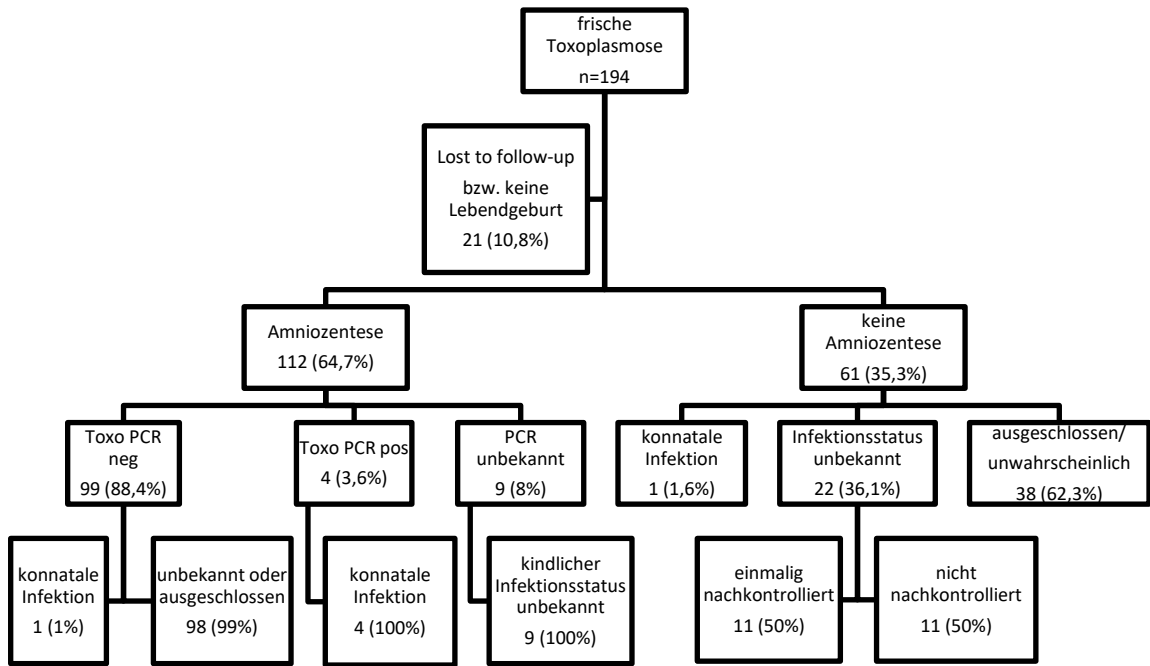


Abbildung 12: Flow Sheet Invasive Diagnostik bei Toxoplasmose

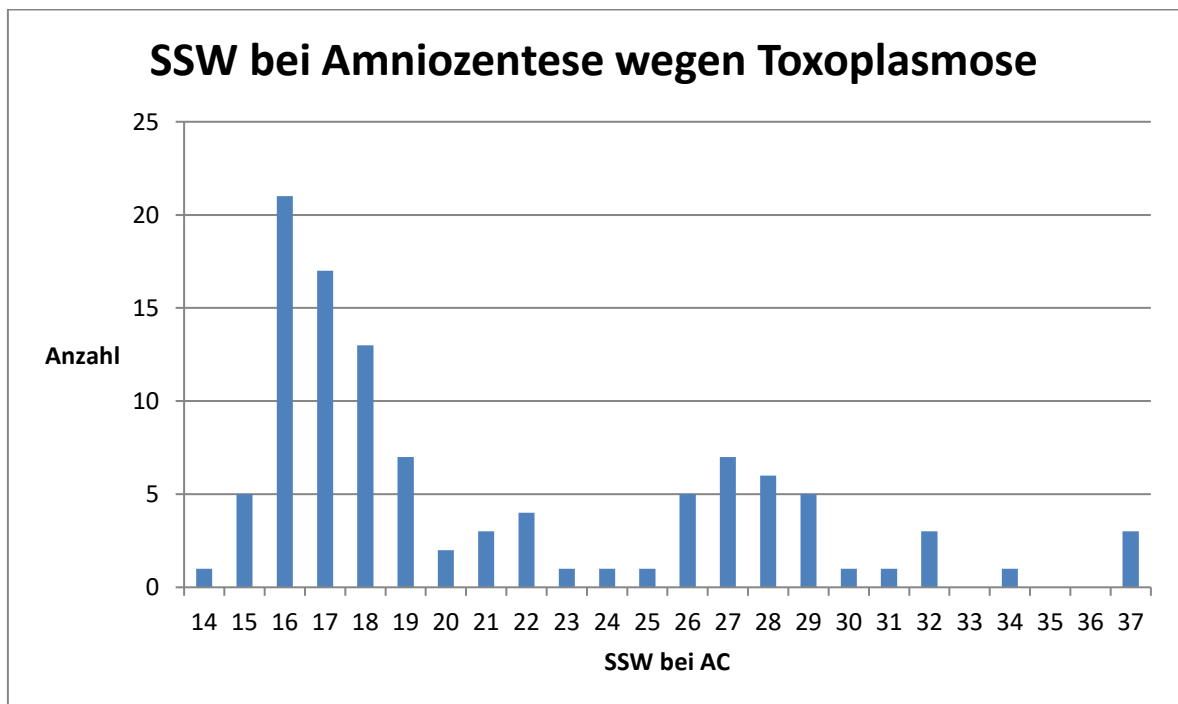


Abbildung 13: SSW bei Amniozentese wegen Toxoplasmose

Auffällig ist, dass ein Kind trotz negativem PCR-Befund aus dem Fruchtwasser eine konnatale Toxoplasmose entwickelte. Bei vier Kindern war die PCR aus dem Fruchtwasser positiv, bei einem Kind mit konnataler Infektion war keine Amniozentese durchgeführt worden.

Die Amniozentesen mit positiven Ergebnissen wurden in den Schwangerschaftswochen 21+5, 33+0, 36+3 und 36+6 durchgeführt.

Sonographische Auffälligkeiten

Sonographische Auffälligkeiten zeigten sich bei 15 von 194 Feten (7,7%).

Bei acht Feten war eine fetale Hydronephrose zu sehen. Bei einem davon stellte sich zusätzlich der Darm hyperechogen dar, bei einem weiteren wurden zusätzlich zur Hydronephrose eine Ventrikulomegalie und kardiale Auffälligkeiten beschrieben.

Drei Feten waren kardial auffällig.

Bei einem Fetus wurde einmalig eine Ventrikelasymmetrie beschrieben.

Ein weiterer Fetus zeigte anfänglich verschiedene Auffälligkeiten (Gehirn: angedeutetes banana sign, Wirbelsäule: susp. sacrale Spina bifida, mäßiggradiger Perikarderguss), im weiteren Schwangerschaftsverlauf präsentierte er sich unauffällig.

Diese 13 Kinder kamen lebend zur Welt.

Bei einem Fetus wurden eine suspekta Hand- und Fuß-Dysplasie und eine vergrößerte Cisterna magna beschrieben. Das Cerebellum war nicht darstellbar. In SSW 16+3 wurde der intrauterine Fruchttod festgestellt.

Beim 15. Fetus war die Messung der Nackentransparenz auffällig, später wurde Trisomie 21 festgestellt, woraufhin in der 12. Schwangerschaftswoche eine Interruptio durchgeführt wurde.

Therapie

174 von 194 Patientinnen (89,7%) wurden laut Schema therapiert, bei 18 Patientinnen (9,3%) wurde in puncto Therapie nichts dokumentiert, weshalb leider unbekannt ist, ob sie therapiert wurden. Bei zwei Patientinnen (1%) wurde keine

Therapie durchgeführt (eine Patientin konnte nach Vorliegen der positiven Befunde nicht kontaktiert werden, die andere Patientin lehnte die Therapie ab).

3.1.1 Postpartaler Verlauf

In Tabelle 5 und Abbildung 14 sind die postpartalen Kontrollen bzw. der Infektionsstatus der 173 lebendgeborenen Kinder dargestellt.

39 Kinder (22,5%) wurden (zumindest in den steirischen Labors) nie serologisch nachkontrolliert.

68 Kinder (39,3%) wurden bis zur Seronegativität nachkontrolliert, wodurch eine konnatale Infektion eindeutig ausgeschlossen werden konnte.

28 Kinder (16,2%) wurden mehrmals nachkontrolliert, allerdings war das IgG (vermutlich diaplazentar übertragene maternale Antikörper) bei der jeweils letzten dokumentierten Untersuchung noch nicht negativ, wodurch eine konnatale Infektion zwar unwahrscheinlich schien, aber nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Bei 32 Kindern (18,5%) wurde einmalig eine postpartale serologische Untersuchung auf eine Infektion mit *T. gondii* durchgeführt (meistens aus dem Nabelschnur-Blut).

Bei sechs Kindern (3,5%) wurde eine konnatale Toxoplasmose diagnostiziert.

vollständig nachkontrolliert – konnatale Infektion ausgeschlossen	68	39,3%	(68/173)
teilweise nachkontrolliert	28	16,2%	(28/173)
einmalig postpartal nachkontrolliert	32	18,5%	(32/173)
gar nicht nachkontrolliert	39	22,5%	(39/173)
konnatale Infektion	6	3,5%	(6/173)
Gesamt	173	100%	(173/173)

Tabelle 5: Postpartale Kontrollen/postpartaler Infektionsstatus nach maternaler Toxoplasmose

Postpartaler kindlicher Infektionsstatus bzw. postpartale Kontrollen nach Toxoplasmose

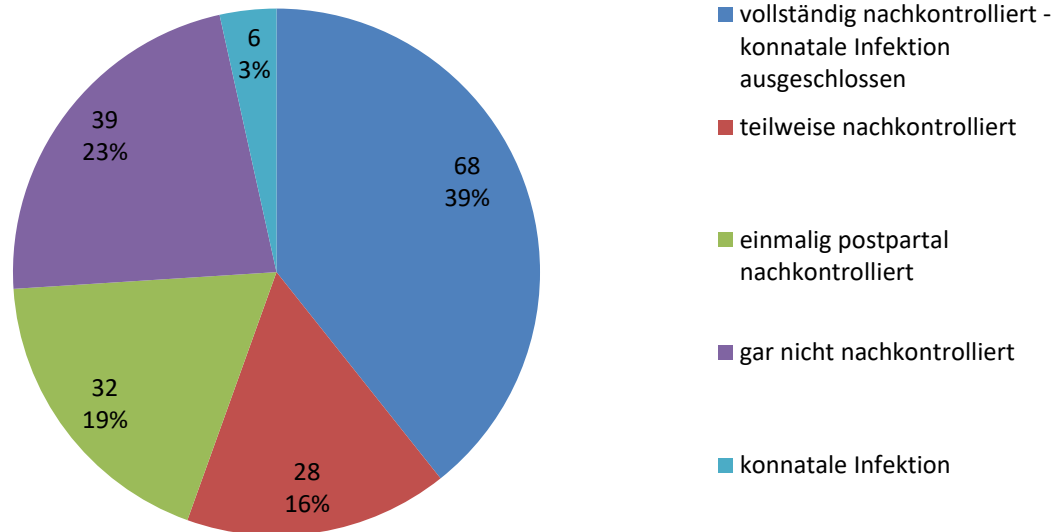


Abbildung 14: Postpartale Kontrollen/postpartaler Infektionsstatus nach maternaler Toxoplasmose

Sonographische Auffälligkeiten

Von den 13 lebendgeborenen Kindern, die während der Schwangerschaft sonographische Auffälligkeiten zeigten, wurde bei einem Kind mit kardialen Auffälligkeiten eine konnatale Infektion vollständig ausgeschlossen, vier Kinder (Hydronephrose, hyerechogener Darm) wurden teilweise nachkontrolliert, sodass eine konnatale Infektion unwahrscheinlich ist, bei fünf Kindern ist der postpartale Infektionsstatus unbekannt.

Das Kind mit der einmalig beschriebenen Ventrikelasymmetrie entwickelte eine klinische konnatale Toxoplasmose und bei zwei Kindern (milder Perikarderguss; Ventrikulomegalie, Hydronephrose und kardiale Auffälligkeiten) wurde eine subklinische konnatale Toxoplasma-Infektion festgestellt.

Konnatale Toxoplasmose bzw. konnatale Toxoplasma-Infektion

Sechs der 173 lebendgeborenen Kinder (3,5%) entwickelten eine konnatale Toxoplasma-Infektion. In allen diesen sechs Fällen wurde eine Serokonversion der Mutter während der Schwangerschaft eindeutig nachgewiesen.

Vier Kinder entwickelten eine subklinische Infektion, zwei Kinder eine klinische Toxoplasmose.

Subklinische konnatale Toxoplasma-Infektion

Bei zwei der Kinder mit subklinischer Toxoplasma-Infektion war bereits die PCR-Befund aus dem Fruchtwasser positiv, bei einem Kind negativ und beim vierten Kind wurde keine invasive Diagnostik zur Bestimmung des kindlichen Infektionsstatus durchgeführt.

Durchgeführte klinische Untersuchungen wie Fundoskopie und Schädelsonographie ergaben stets unauffällige Befunde, auch die Entwicklung wurde als altersentsprechend und unauffällig beschrieben.

Beim ersten Kind war die Diagnose der maternalen Toxoplasmose in SSW 32+6 gestellt worden, woraufhin in SSW 33+0 eine Amniozentese zur Bestimmung des kindlichen Infektionsstatus durchgeführt wurde, die einen positiven Befund ergab. Während der Schwangerschaft zeigten sich sonographische Auffälligkeiten (Hydrozephalus, geringgradige Hydronephrose, V.a. Vitium cordis). Postpartal war das Toxoplasma-spezifische IgM im Serum positiv, die PCR im Liquor ergab einen negativen Befund.

Eine Toxoplasmose-Therapie laut Schema wurde bis zum Ende des ersten Lebensjahres durchgeführt. Die kardiologischen Kontrollen waren unauffällig. Bei der letzten Kontrolle in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz im Alter von drei Jahren wurde, bis auf einen Astigmatismus, eine völlig altersgemäße und ungestörte Entwicklung des Kindes beschrieben.

Die Infektion des zweiten Kindes wurde in SSW 36+6 durch eine Amniozentese diagnostiziert, nachdem die maternale Infektion in SSW 36+2 entdeckt worden war. Bis zum Alter von drei Monaten wurde das Kind in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz nachkontrolliert und als unauffällig beschrieben, danach erfolgten externe Kontrollen. Die Therapie wurde laut Schema durchgeführt.

Die maternale Infektion beim dritten Kind wurde in SSW 35+5 diagnostiziert, eine Amniozentese wurde nicht durchgeführt. Im Nabelschnur-Blut war das IgM positiv,

woraufhin eine Therapie laut Schema eingeleitet wurde. Schädelsonographie und Fundoskopie ergaben unauffällige Befunde.

Beim vierten Kind war die Fruchtwasser-PCR in SSW 28+4 negativ, weshalb postpartal keine Therapie durchgeführt wurde. Nach anfänglichem Abfallen des Toxoplasmose-Titers wurde im Alter von neun Monaten plötzlich ein Anstieg beobachtet, woraufhin der dringende Verdacht auf konnatale Toxoplasma-Infektion gestellt wurde und eine Therapie nach Schema eingeleitet wurde, die im Alter von 15 Monaten beendet wurde. Im Alter von zwei Jahren zeigte sich das Kind klinisch und in allen Untersuchungen unauffällig.

Klinische konnatale Toxoplasmose

Beim ersten Kind mit klinischer konnataler Toxoplasmose wurde die maternale Infektion in SSW 20+5 diagnostiziert. Während der Schwangerschaft wurde einmalig eine diskrete Ventrikelasymmetrie beschrieben. Die Fruchtwasser-PCR in SSW 21+5 war positiv, weshalb postpartal eine Toxoplasmose-Therapie eingeleitet wurde, die vorerst für eine Dauer von sechs Monaten geplant war, dann aber während des gesamten ersten Lebensjahres durchgeführt wurde. Im ersten Lebensjahr verlief die Entwicklung unauffällig. Auch Schädelsonographien und Fundoskopien ergaben stets unauffällige Befunde.

Mit sechs Monaten fiel erstmals ein Strabismus auf und bei der Fundoskopie im Alter von einem Jahr fanden sich Vernarbungen beidseits. Mit Gehbeginn, etwa ab demselben Alter, fiel auf, dass das Kind beim Gehen das rechte Bein etwas nach innen drehte und vorwiegend auf Zehenspitzen ging, woraufhin eine beinbetonte spastische Hemiparese rechts diagnostiziert wurde.

Im Alter von zwei Jahren wurden die bereits bekannte Hemiparese leichten Behinderungsgrades, Retina-Narben nach Chorioretinitis und ein Strabismus divergens beschrieben. Regelmäßige Kontrollen in Wien und Leoben wurden durchgeführt. Die augenärztliche Betreuung erfolgte in Graz.

Im zweiten Fall waren die maternalen Toxoplasma-spezifischen Antikörper in SSW 34+2 erstmals positiv. Die Fruchtwasser-PCR in SSW 36+6 und die postpartale kindliche Serologie waren ebenfalls positiv, woraufhin eine Toxoplasmose-

Therapie eingeleitet wurde. Das zytologische Bild im Liquorbefund war vereinbar mit, aber nicht beweisend für eine konnatale Toxoplasmose.

Gleich nach der Geburt wurden ein Mikrophthalmus und eine Cataracta congenita rechts diagnostiziert, die bereits am dritten Lebenstag operiert wurde. In der Schädelsonographie zeigten sich eine IVH I-II und PVL links in pseudozystischer Umwandlung, ansonsten war der Befund unauffällig.

Im Alter von zwei Jahren wurde das Kind bis auf den Mikrophthalmus als unauffällig und altersentsprechend entwickelt beschrieben.

Latente Toxoplasmose

Bei 67 Patientinnen (25,7%), die wegen des Verdachts auf Toxoplasmose betreut wurden, stellte sich im weiteren Verlauf heraus, dass vermutlich doch keine postkonzeptionelle Primärinfektion vorlag. Bei drei Patientinnen (4,5%) waren Amniozentesen durchgeführt worden. Der PCR-Befund aus dem Fruchtwasser war in allen Fällen negativ.

Postpartale serologische Kontrollen aus dem Nabelschnur-Blut wurden vorsorglich trotzdem empfohlen.

In drei Fällen (4,5%) ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt (lost to follow-up), die anderen 64 Kinder (95,5%) wurden alle lebend geboren.

Davon wurden 17 Kinder (26,6%) vollständig nachkontrolliert, sechs Kinder (9,4%) mehrmals, aber nicht bis zur Seronegativität und 13 Kinder (20,3%) einmalig postpartal (Nabelschnur-Blut). Bei 28 Kindern (43,7%) wurde postpartal keine serologische Untersuchung durchgeführt.

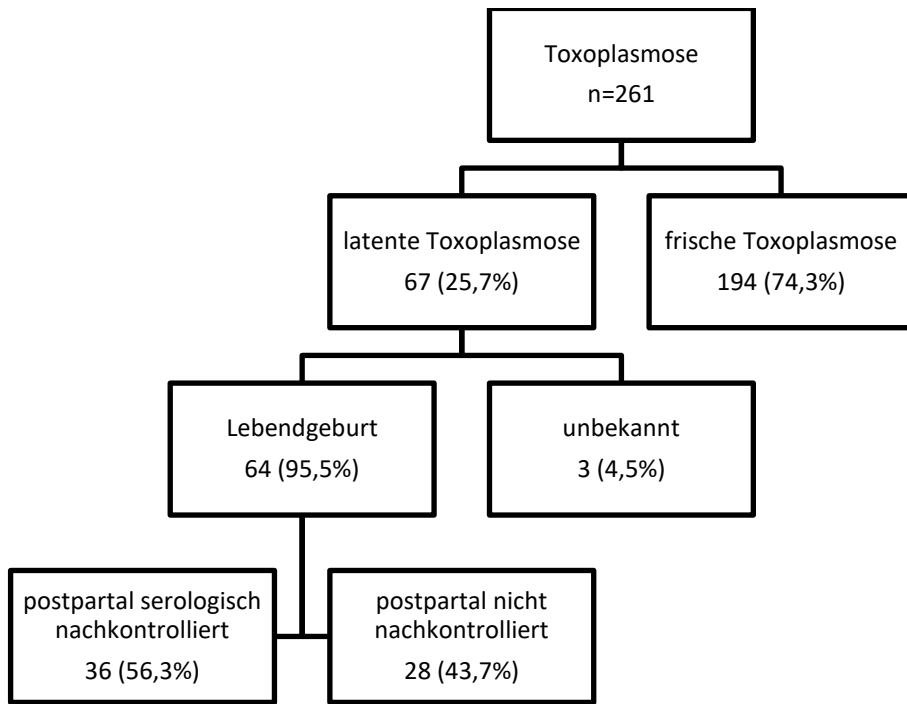


Abbildung 15: Flow Sheet latente Toxoplasmose

3.2 CMV

Bei 49 Patientinnen wurde eine Infektion mit CMV während der Schwangerschaft eindeutig nachgewiesen oder konnte zumindest nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Schwangerschaftswoche bei Diagnose konnte in 10 Fällen (20,4%) retrospektiv nicht mehr eruiert werden. In Abbildung 16 sieht man die Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftswochen bei Diagnose. Abbildung 17 zeigt, dass 25 von 39 (64%) der Infektionen im dritten Trimenon diagnostiziert wurden.

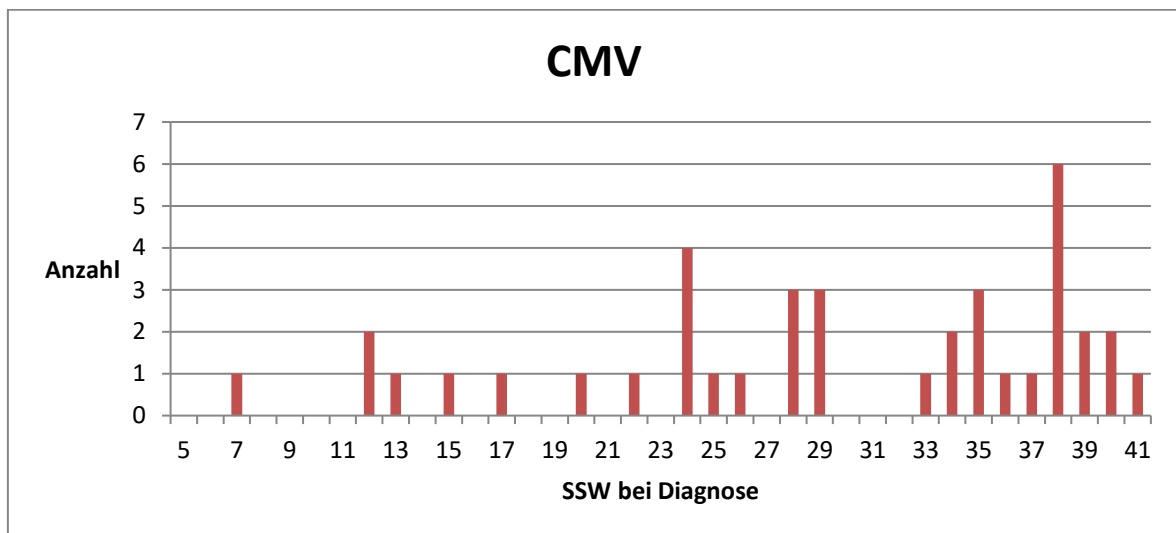


Abbildung 16: SSW bei Diagnose von CMV

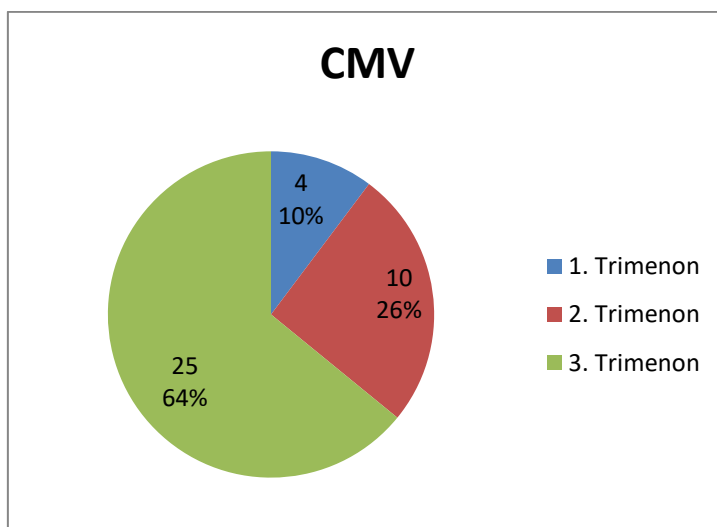


Abbildung 17: Trimenon bei Diagnostik von CMV

Abbildung 18 gibt einen Überblick über Schwangerschaftsausgang und kindlichen Infektionsstatus bei CMV.

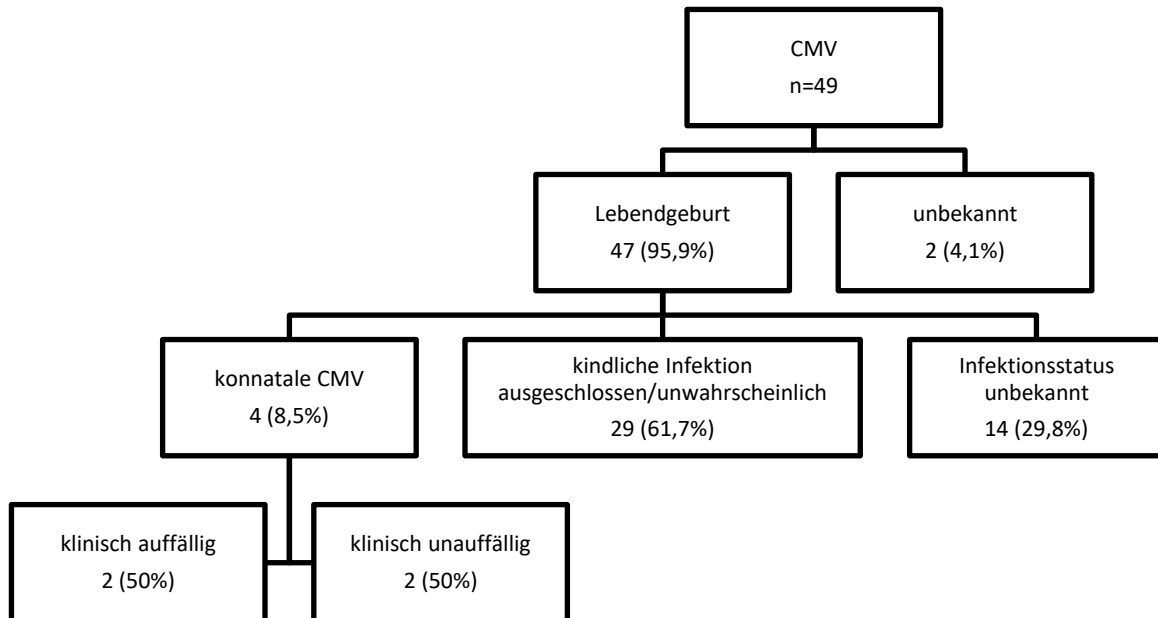


Abbildung 18: Flow Sheet CMV

Invasive Diagnostik

In fünf Fällen wurde eine Amniozentese durchgeführt, um die CMV-DNA aus dem Fruchtwasser mittels PCR zu bestimmen (zwischen SSW 15+1 und 20+1). In einem Fall erfolgte eine Nabelschnurpunktion in SSW 31+1. Alle sechs Befunde waren negativ.

In drei weiteren Fällen wurde zwar eine Amniozentese durchgeführt, aber nur mit genetischer Fragestellung bzw. bevor die Infektion diagnostiziert wurde. Bei einem dieser Kinder wurde postpartal eine konnatale CMV-Infektion festgestellt.

Sonographische Auffälligkeiten

Sonographische Auffälligkeiten wurden bei sieben von 49 Feten (14,3%) beschrieben (vor allem hyperechogener Darm, Ventrikulomegalie und Kardiomegalie). Bei einem Fetus wurden pränatal periventrikuläre Verkalkungsherde, ein hyperechogener Darm, eine suspekta Erweiterung des III. Ventrikels, eine mäßige Hydronephrose sowie eine erhöhte ACM Vmax

festgestellt. In diesem Fall wurde später eine klinisch auffällige konnatale CMV-Infektion diagnostiziert.

Auch das zweite Kind mit symptomatischer konnataler CMV-Infektion zeigte bereits während der Schwangerschaft sonographische Auffälligkeiten, allerdings nur eine Hydrocele testis.

Bei drei Kindern wurde eine konnatale Infektion postpartal ausgeschlossen, bei zwei Kindern ist der Infektionsstatus unbekannt.

Therapie

Elf von 49 (22,4%) Patientinnen wurden während der Schwangerschaft mit CMV-Hyperimmunglobulin (CMV-HIG) therapiert. Postpartal wurde bei einem dieser Kinder (9,1%) eine subklinische konnatale CMV-Infektion diagnostiziert, bei sieben Kindern (63,6%) wurde eine konnatale Infektion sicher ausgeschlossen (PCR negativ), bei einem Kind (9,1%) ist eine konnatale Infektion unwahrscheinlich (unauffällige Serologie im Nabelschnurblut, aber keine Bestimmung der PCR), bei zwei Kindern (18,2%) ist der Infektionsstatus unbekannt.

3.2.1 Postpartaler Verlauf

In zwei Fällen (4,1%) ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt (lost to follow-up).

Von 47 lebendgeborenen Kindern wurde bei 29 Kindern (61,7%) durch die Bestimmung der CMV-DNA mittels PCR aus Harn oder Blut eine konnatale Infektion ausgeschlossen, bei vier Kindern (8,5%) wurde durch positive CMV-PCR eine konnatale Infektion diagnostiziert, zwölf Kinder (25,5%) wurden gar nicht nachkontrolliert, bei zwei Kindern (4,3%) wurde die CMV-Serologie aus dem Nabelschnurblut, aber keine CMV-PCR bestimmt (CMV-IgG positiv, IgM negativ), weshalb das Vorliegen einer konnatalen Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (s. Abbildung 19).

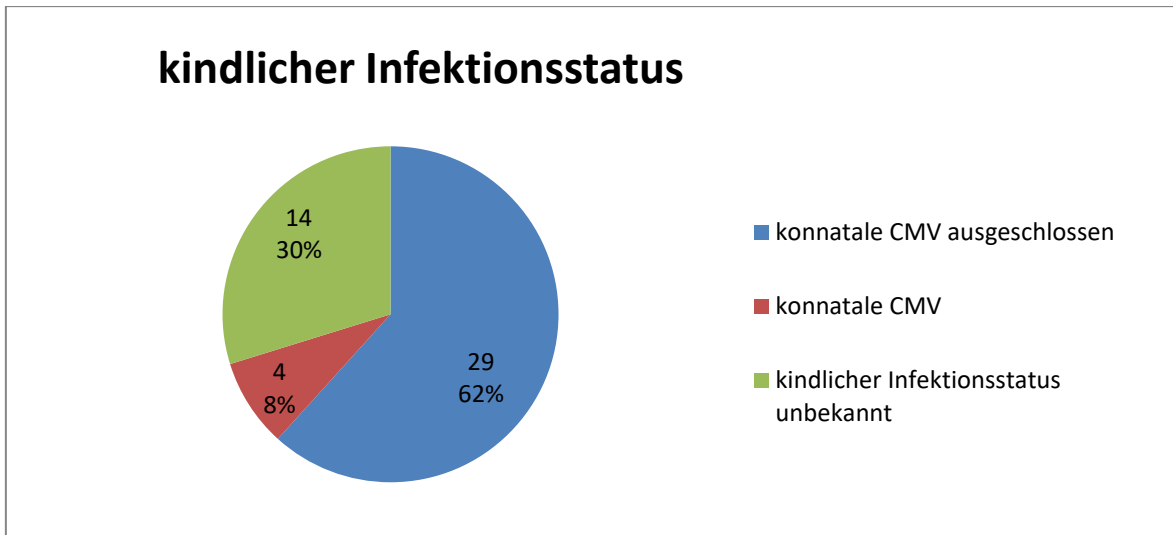


Abbildung 19: Kindlicher Infektionsstatus nach maternaler Infektion mit CMV

Kind 1 – asymptomatisch

Die maternale CMV-Infektion wurde in SSW 34+0 erstmals diagnostiziert. Das Kind wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in SSW 38+0 spontan geboren (Geburtsgewicht: 3790g, Länge: 51cm, Kopfumfang: 35cm, APGAR 9/10/10, Na-pH 7,18, BE -6,4).

Postpartal wurde die CMV-DNA mittels PCR aus dem Harn bestimmt. Aufgrund eines positiven Befundes wurde das Kind am fünften postpartalen Tag stationär aufgenommen und eine Therapie mit Ganciclovir begonnen.

Sowohl der internistische, als auch der neurologische Status waren altersentsprechend und unauffällig. Schädelsonographie, Abdomensonographie und Fundoskopie waren ebenfalls unauffällig.

Am 19. postpartalen Tag wurde das Kind symptomlos entlassen und danach nicht weiter nachkontrolliert.

Kind 2 – asymptomatisch

In SSW 32+3 wurde eine CMV-Infektion diagnostiziert, woraufhin 2x CMV-Hyperimmunglobulin (CMV-HIG) verabreicht wurde. Ansonsten verlief die Schwangerschaft bis auf das Auftreten eines Polyhydramnion unauffällig.

In SSW 40+3 erfolgte die Geburt mittels Sectio caesarea (Geburtsgewicht: 2400g, Länge: 52cm, APGAR: 9/10/10).

Im Nabelschnurblut war das CMV-IgG positiv, das IgM negativ und die CMV-PCR positiv. Die CMV-PCR im Harn war ebenfalls positiv.

Internistischer und neurologischer Status, Hörprüfung, Fundoskopie und Schädelsonographie waren unauffällig. Es wurde keine Therapie mit Ganciclovir durchgeführt.

Im Alter von einem Monat wurde das Kind in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde nachkontrolliert und zeigte sich erneut unauffällig. Danach wurden keine weiteren Kontrollen mehr durchgeführt.

Kind 3 – symptomatisch

In SSW 24+3 wurden wegen eines auffälligen sonographischen Befundes (hyperechogener Darm) eine Blutabnahme zur Bestimmung der TORCH-Virusserologie und eine genetische Amniozentese durchgeführt. Der genetische Befund war unauffällig, die CMV-Serologie war positiv.

Bei der nächsten Kontrolle in SSW 31+3 wurden multiple sonographische Auffälligkeiten beschrieben (hyperechogener Darm, periventrikuläre Verkalkungsherde, suspekter Erweiterung des III. Ventrikels, mäßige Hydronephrose und fetale Anämie - Erhöhung der ACM Vmax auf 67,0 cm/s).

Die Mutter berichtete von einem grippalen Infekt im ersten Trimenon.

Bis zur SSW 33+3 nahmen die Hinweise auf fetale Anämie weiter zu (ACM Vmax 104,0 cm/s). Der Vorschlag auf Durchführung einer Chordozentese zur Verifizierung des Schweregrades der fetalen Anämie wurde von den Eltern abgelehnt, woraufhin noch am selben Tag die Entbindung mittels Sectio caesarea erfolgte (Geburtsgewicht: 1500g, Länge: 41cm, Kopfumfang: 29cm, APGAR: 6/8/9, Na-pH: 7,2).

Die CMV-PCR war im Harn, Serum und Liquor positiv, wodurch eindeutig eine konnatale CMV-Infektion diagnostiziert wurde.

Mehrmals durchgeführte Schädelsonographien zeigten hoch pathologische Befunde (Zeichen einer Pachygyrie, Hydrozephalus, periventrikuläre Mottenfraßnekrosen als Zeichen von konnataler Infektion, ausgeprägte thalamostriale Vaskulopathie, erhöhte Echogenität des Hirnparenchyms, subependymale Blutung beidseits mit Zystenbildung).

In der Echokardiographie fiel eine signifikante Funktionseinschränkung, vor allem des linken Ventrikels mit einer Auswurfleistung von 50% und einer

Verkürzungsfraction von 23% auf. Außerdem wurde ein Atriumseptumdefekt (ASD II) beschrieben.

Die Nieren zeigten sich sonographisch unauffällig, allerdings wurde eine Hepatomegalie beschrieben.

Nach Durchführung des Hörscreenings tat sich der Verdacht auf hochgradige Innenohrschwerhörigkeit beidseits auf.

Der augenärztliche Befund war unauffällig.

Ab dem zweiten Lebenstag erhielt das Kind eine Therapie mit Ganciclovir für sechs Wochen. Danach wurde die Therapie auf Ganciclovir p.o. für ein Jahr umgestellt.

Weitere Probleme während des stationären Aufenthaltes waren die Entwicklung einer Anämie und Thrombopenie, die eine Verabreichung von Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentraten notwendig machten, ein Ikterus neonatorum und eine Erhöhung der Leberparameter.

Nach der Entlassung am 45. Lebenstag wurden regelmäßige Entwicklungs-Kontrollen im AKH Wien und LKH Leoben durchgeführt.

Im Alter von 30 Monaten trägt das Kind beidseits ein Cochleaimplantat nach Innenohrschwerhörigkeit. Motorisch besteht eine Diplegie (eher hypoton, nicht spastisch), das Kind kann sich unter Krabbeln fortbewegen und unter Anhalten über beide Beine aufstehen.

In der aktiven sprachlichen Kommunikation bestehen sehr große Defizite.

Weiters wurden ein Astigmatismus und Strabismus beschrieben.

Kind 4 – symptomatisch

Der Schwangerschaftsverlauf war unauffällig, bis auf wenige sonographische Auffälligkeiten (kleines Kind, Hydrocele testis). In SSW 40+1 wurde das Kind spontan geboren (Geburtsgewicht: 3200g, Länge: 49cm, Kopfumfang: 32cm, APGAR 6/8/?).

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei Herniotomie (nach Hernia inguinalis dexter) und Hydrocelenfensterung (bei Hydrocele testis) im Alter von einem Monat

wurden erstmals ein deutlicher Mikrozephalus und ein neurologisch stark auffälliges Bewegungsmuster bemerkt (stark eingeschränkte und unflexible Spontanmotorik, Muskeltonus deutlich hypertont, rezidivierend Opisthotonus mit Extensionsstellung der Ärmchen, Moro-, Such- und Schreitreflex nicht auslösbar, beim Traktionsversuch völlig fehlende Kopfkontrolle). Sonographisch zeigten sich intrakranielle Verkalkungen und eine Ventrikulomegalie. In der klinischen Untersuchung fiel eine Hepatosplenomegalie auf.

Wegen des Verdachts auf konnatale CMV-Infektion erfolgte im Alter von zwei Monaten eine stationäre Aufnahme zur Abklärung.

CMV-Serologie und CMV-PCR im Harn wurden bestimmt und zeigten positive Befunde, wodurch im Alter von zehn Wochen die Diagnose gestellt und eine dreiwöchige Therapie mit Ganciclovir eingeleitet wurde.

CMV-IgM und PCR im Liquor waren negativ.

Im Schädel-MR wurden eine bitemporale und frontale Pachygyrie, eine Verschmälerung des periventrikulären Marklagers und ein Hydrozephalus beschrieben.

Die Hörtestung war beidseits auffällig.

Die Befundkonstellation und die Klinik sprachen für eine CMV-Infektion in der frühen Schwangerschaft.

Regelmäßige Kontrollen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden durchgeführt.

Der Befund im Alter von 21 Monaten wurde wie folgt beschrieben: massive Tonuserhöhung aller Extremitäten im Sinne einer spastischen Tetraparese in Rumpfhypotonie, noch mangelhafte Kopfkontrolle, meistens liegt das Kind in der Rückenlage mit deutlicher Opisthotonushaltung auf. Gezieltes Greifen kommt nicht zustande. Hochgradige Hypakusis, nur wenig vorsprachliche Lautbildung. Mikrozephalus. Das Kind ist mit Hörgeräten versorgt.

Kurz darauf wurde ein Cochlea-Implantat rechts gesetzt. Außerdem erfolgten Botulinumtoxininjektionen.

3.3 Parvovirus B19

Abbildung 20 zeigt einen Überblick über den Verlauf während der Schwangerschaft bzw. postpartal (kindlicher Infektionsstatus/Kontrollen) bei Infektion mit Parvovirus B 19 während der Schwangerschaft.

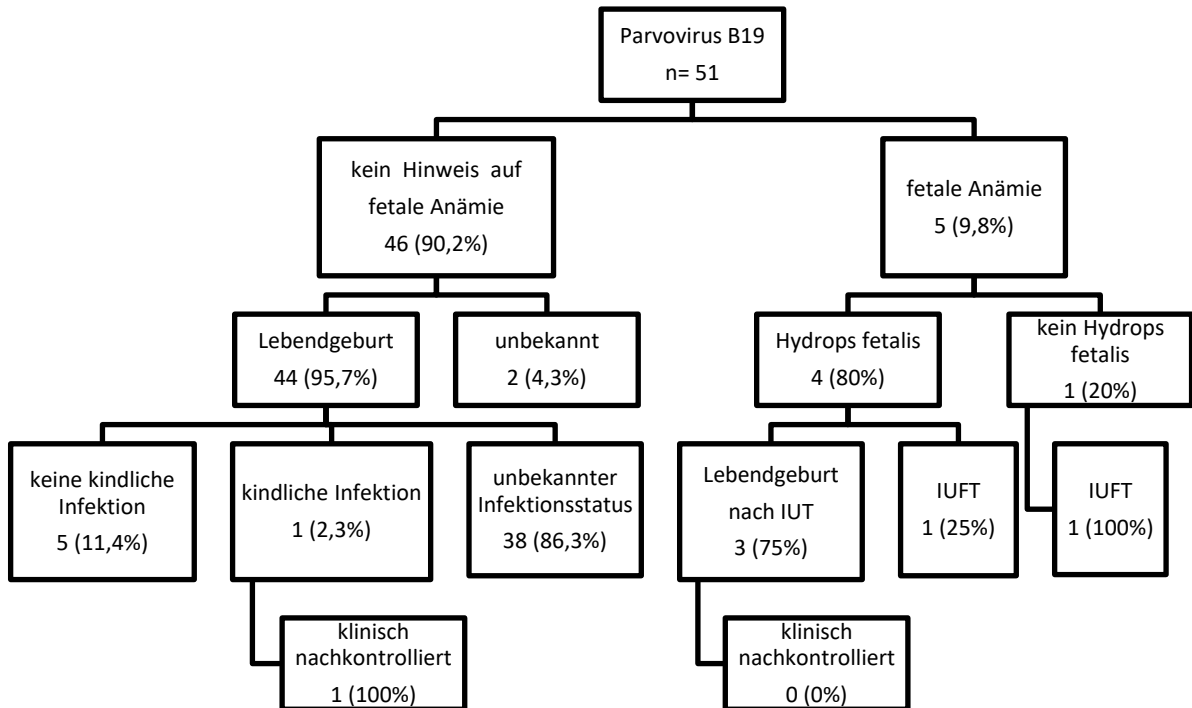


Abbildung 20: Flow Sheet Parvovirus B19

Insgesamt wurden 51 Patientinnen wegen einer Infektion mit Parvovirus B19 betreut, bei zwei von ihnen (3,9%) ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt (lost to follow-up), 47 Kinder (92,2%) wurden lebend geboren (drei davon nach intrauteriner Transfusion bei Hydrops fetalis), zwei Schwangerschaften (3,9%) endeten mit intrauterinem Fruchttod.

Abbildung 21 zeigt die Schwangerschaftswochen bei Diagnose. Bei zehn Patientinnen konnte diese retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

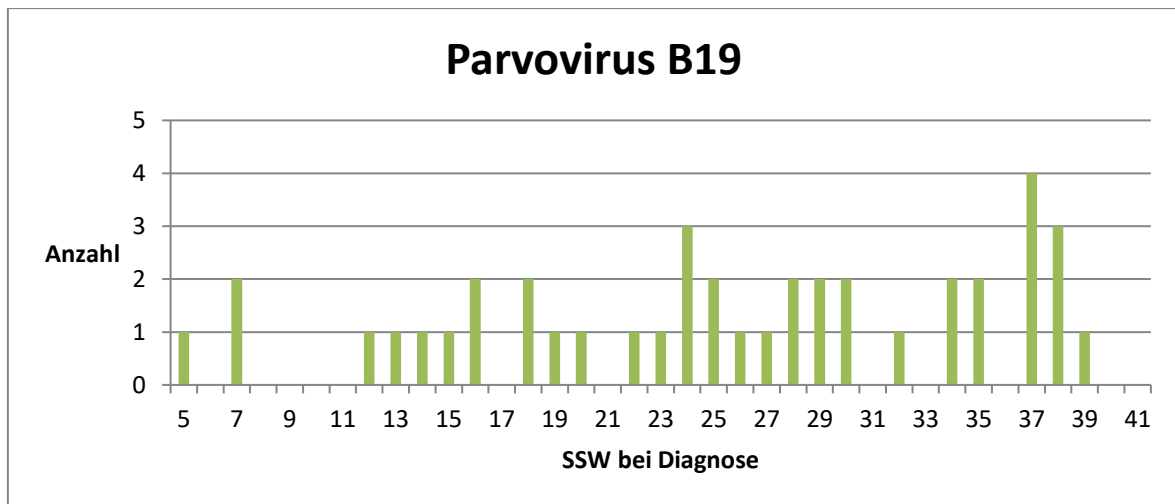


Abbildung 21: SSW bei Diagnose von Parvovirus B19

Sonographische Auffälligkeiten

Sonographische Auffälligkeiten im Verlauf der Schwangerschaft zeigten sich bei 16 von 51 Feten (31,4%). Vier davon hatten einen Hydrops fetalis (drei Lebendgeburten, ein intrauteriner Fruchttod), bei zwei weiteren war die ACM Vmax kurzfristig erhöht, normalisierte sich dann aber wieder.

Ein Fetus entwickelte einen massiven Aszites ohne Hinweise auf Anämie im fetalen Doppler (ACM Vmax 28,4 cm/s). Die Plazenta war ebenfalls hydropisch vergrößert. Der weitere Verlauf nach Aszitespunktion und der Schwangerschaftsausgang sind in diesem Fall leider unbekannt.

Ein weiterer Fetus hatte einen ausgeprägten Hydrothorax links. Hier kam es zur Lebendgeburt, allerdings ist der postpartale Verlauf unbekannt.

Ein weiterer zeigte eine massive uteroplazentare Insuffizienz und eine Erhöhung der ACM Vmax. In SSW 24+0 wurde ein intrauteriner Fruchttod festgestellt.

Weitere vier Feten fielen durch Hydronephrosen auf.

Einmal wurde eine Ventrikulomegalie, einmal eine zystische Läsion im rechten Unterbauch und einmal eine erhöhte Nackentransparenz beschrieben.

Diese Kinder wurden alle lebend geboren.

Invasive Diagnostik/Eingriffe

Vier von 51 Feten (7,8%) entwickelten einen Hydrops fetalis. Bei drei davon (75%) wurden Chordozentesen mit intrauteriner Transfusion (IUT) und gleichzeitiger Parvovirus B19-Diagnostik durchgeführt. Die Befunde waren in allen drei Fällen

positiv. Beim vierten hydropischen Fetus (25%) wurde eine diagnostische Amniozentese durchgeführt, die ebenfalls einen positiven Parvovirus B19-Befund ergab.

Bei vier weiteren Patientinnen wurden ebenfalls Amniozentesen durchgeführt, drei davon allerdings nur mit genetischer Fragestellung. Bei der vierten Patientin war die Parvovirus B19-PCR aus dem Fruchtwasser negativ.

Bei der Patientin mit dem massiven fetalen Aszites wurde in SSW 24+2 komplikationslos eine Punktion desselben durchgeführt. Der Infektionsstatus des Kindes bleibt leider unklar.

3.3.1 Fetale Anämie/Hydrops fetalis

Sonographische Hinweise auf fetale Anämie gab es bei fünf von 51 Feten (9,8%). Vier davon hatten einen Hydrops fetalis, einer hatte eine ausgeprägte uteroplazentare Insuffizienz, die zum intrauterinen Fruchttod führte.

Einer der hydropischen Feten wurde nicht intrauterin transfundiert und starb ebenfalls intrauterin, die drei anderen hydropischen Kinder wurden nach intrauteriner Bluttransfusion lebend geboren.

Fall 1 – Hydrops fetalis mit intrauteriner Transfusion

Als die Patientin in SSW 19+2 erstmals im LKH Graz vorstellig wurde, zeigte sich bereits ein Hydrops fetalis (moderater Hydrothorax rechts, moderater Aszites). Die ACM Vmax war erhöht (49,0 cm/s). Als Ursache wurde eine Infektion mit Parvovirus B19 vermutet; anamnestisch hatte die Tochter der Patientin vier Wochen zuvor eine Viruserkrankung. Dieser Verdacht bestätigte sich später, als sowohl bei der Mutter, als auch beim Fetus Parvovirus B19 nachgewiesen wurde.

Am selben Tag konnte keine intrauterine Transfusion (IUT) mehr durchgeführt werden, weshalb eine Wiedervorstellung in vier Tagen vereinbart wurde.

Bei Wiedervorstellung in SSW 19+6 wurden ein beidseitiger Hydrothorax und ein ausgeprägter Aszites beschrieben. Die ACM Vmax wurde mit 59,0 cm/s gemessen. Auch der Ductus venosus war pathologisch (A-Wave reverse flow), woraufhin komplikationslos eine intrauterine Bluttransfusion durchgeführt wurde (Hb vor IUT: 2,9 g/dl, Hb nach IUT: 13,6 g/dl).

Die postoperative ACM Vmax betrug 49 cm/s.

Bei der Kontrolle in SSW 20+0 fielen ein deutliches Kephalödem, ein milder beidseitiger Hydrothorax und ein ausgeprägter Aszites auf. Die ACM Vmax war unauffällig (22,0 cm/s), der Ductus venosus immer noch pathologisch (reverse flow).

Eine deutliche Besserung wurde erstmals in SSW 20+5 beschrieben (ACM Vmax 20,0 cm/s - unauffällig, Ductus venosus unauffällig, Hydrothorax und Kephalödem nicht mehr nachweisbar, nur der Aszites war noch sichtbar).

Die weiteren Kontrollen wurden extern durchgeführt.

In SSW 41+3 wurde das Kind spontan geboren.

Fall 2 – Hydrops fetalis mit intrauteriner Transfusion

In SSW 24+6 wurde erstmals Blut zur Bestimmung der Virusserologie abgenommen, nachdem sonographisch eine Kardiomegalie mit geringem Perikarderguss, ein geringer Aszites sowie ein hyperechogener Darm beschrieben wurden. Außerdem war die ACM Vmax erhöht (50,0 cm/s). Nach Vorliegen der positiven Parvovirus B19-Serologie wurde in SSW 25+5 eine Befundprogredienz festgestellt (ACM Vmax 55,0 cm/s, Ductus venosus unauffällig, Hydrops fetalis mit moderatem Aszites, hyperechogenem Darm, Kardiomegalie und Perikarderguss), woraufhin am nächsten Tag (SSW 25+6) eine IUT durchgeführt wurde (Hb vor IUT: 4,6 g/dl, Hb nach IUT: 12 g/dl). Bei der Kontrolle am selben Tag wurde eine ACM Vmax von 32,0 cm/s gemessen.

In SSW 26+2 zeigte sich keine Besserung, die ACM Vmax war wieder leicht erhöht (49,0 cm/s), Aszites, Kardiomegalie und Perikarderguss waren unverändert.

Bei den nächsten Kontroll-Untersuchungen zeigte sich in SSW 26+6 ein weiterer Anstieg der ACM Vmax auf 54,0 cm/s bei gleichzeitiger Besserung des Aszites und in SSW 27+1 schließlich eine Besserung der ACM Vmax auf 47,0 cm/s. Der Aszites war nicht mehr nachweisbar, Perikarderguss und Kardiomegalie waren unverändert.

Eine zweite Nabelschnurpunktion wurde in SSW 27+6 durchgeführt, nachdem die ACM Vmax wieder auf 54,0 cm/s angestiegen war, der Perikarderguss zugenommen hatte und die Situation unklar war (die fetale Parvovirus B19-Serologie war nach der ersten IUT unauffällig). Das Hb betrug 9,4 g/dl, die fetale Parvovirus B19-Serologie war mittlerweile positiv.

Eine deutliche Besserung wurde erstmals in SSW 29+6 beschrieben (ACM Vmax 40,0 cm/s). Auch Aszites und Perikarderguss nahmen ab und waren in weiterer Folge nicht mehr nachweisbar. Die restliche Schwangerschaft verlief unauffällig bis das Kind in SSW 40+1 spontan geboren wurde.

Fall 3 – Hydrops fetalis mit intrauteriner Transfusion

In SSW 21+5 wurde die Patientin wegen eines Hydrops fetalis an die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz überwiesen. Die ACM Vmax war erhöht (62,6 cm/s) und es zeigte sich ein Hydrops fetalis mit ausgeprägtem Aszites, Perikarderguss und generalisiertem Ödem der Haut. Als Ursache wurden Anti-Fy^a-Antikörper vermutet.

Noch am selben Tag erfolgte die erste IUT (Hb vor IUT: 2,2 g/dl, Hb nach IUT: 6,8 g/dl).

Am nächsten Tag wurde eine ACM Vmax von 31,0 cm/s gemessen, der Hydrops fetalis war unverändert; am Tag darauf (SSW 22+0) wurde ein erneuter Anstieg auf 62,0 cm/s festgestellt und eine zweite IUT durchgeführt (Hb vor IUT 7,2 g/dl, Hb nach IUT 20,1 g/dl), woraufhin sich die ACM Vmax auf 17,0 cm/s bzw. 28,4 cm/s (6 Stunden nach IUT) verbesserte.

Bei der Kontrolle in SSW 22+4 betrug die ACM Vmax 26,0 cm/s. Ansonsten wurden eine Ventrikulomegalie, ein milder Aszites und ein Perikarderguss beschrieben. Bei weiteren Kontroll-Untersuchungen waren die ACM Vmax unauffällig und die Hydrops-Zeichen rückläufig.

In SSW 23+4 wurde bekannt, dass auch eine Infektion mit Parvovirus B19 vorlag. Diese wurde im Nachhinein als Auslöser für die fetale Anämie verantwortlich gemacht, eventuell zusätzlich aggraviert durch die maternalen Anti-Fy^a-Antikörper. Bei der letzten Untersuchung an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz war die ACM Vmax unauffällig (36,0 cm/s), das Gehirn erschien ebenfalls unauffällig, Aszites und Perikarderguss waren noch nachweisbar, aber deutlich gebessert. In der fetalen Echokardiographie zeigte sich eine moderate Trikuspidalinsuffizienz mit leichter Dilatation des rechten Vorhofs. Die restlichen Kontrollen erfolgten extern, bis das Kind in SSW 39+0 spontan geboren wurde.

Fall 4 – Hydrops fetalis ohne intrauterine Transfusion

In SSW 17+5 wurde erstmals ein Hydrops fetalis mit mildem Hautödem, Skalpödem und moderatem Aszites beschrieben. Außerdem fiel eine milde Ventrikulomegalie auf. Die ACM Vmax war deutlich erhöht (75,6 cm/s). Da eine Chordozentese angesichts des Gestationsalters damals nicht durchführbar war, wurde in SSW 18+1 eine Amniozentese zur Karyotypisierung und Infektionsserologie aus dem Fruchtwasser durchgeführt und danach abwartendes Vorgehen bis zur 20. SSW vereinbart.

Sowohl die maternale Parvovirus B19-Serologie, als auch die Serologie aus dem Fruchtwasser ergaben einen positiven Befund.

In SSW 18+3 wurde der intrauterine Fruchttod des Feten festgestellt.

Fall 5 – uteroplazentare Insuffizienz

Bei erstmaliger Vorstellung in der geburtshilflichen Ambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz in SSW 23+2 wurde eine asymmetrische, frühe, ausgeprägte Retardierung mit hochpathologischen Doppler-Befunden beschrieben. Es bestand ein Oligohydramnion.

Wegen der massiven IUGR wurde der Verdacht auf uteroplazentare Insuffizienz gestellt, woraufhin eine Blutabnahme zur Bestimmung der Virusserologie und eine Amniozentese durchgeführt wurden. Parvovirus B19-IgM und IgG positiv aus dem mütterlichen Blut waren positiv, der Karyotyp in der genetische Untersuchung des Fruchtwassers unauffällig.

In SSW 24+0 wurde extern der intrauterine Fruchttod festgestellt.

Im histologischen Befund wurde im Randbereich der Plazenta ein knapp bohnen großer, anämischer Keil beschrieben. In Zusammenschau mit den makroskopischen und mikroskopischen Befunden am Plazentaparenchym erklärte sich das fetale Zustandsbild in erster Linie durch eine Mangelentwicklung und ausgeprägte Minderleistung, sowohl der respiratorischen, als auch der nutritiven Komponente des plazentaren Gewebes. Eine infektiöse Veränderung konnte weder makroskopisch noch feingeweblich verifiziert werden. Auch Fehlbildungen lagen beim Feten nicht vor.

3.3.2 Postpartaler Verlauf

Alle drei lebendgeborenen Kinder nach intrauteriner Transfusion wurden postpartal nicht spezifisch nachkontrolliert. Zwei davon wurden gelegentlich aus anderen Gründen (Krankheiten, Verletzungen) vorstellig und dabei nicht als auffällig beschrieben.

Postpartale Kontrollen des kindlichen Infektionsstatus wurden bei sechs von 44 lebendgeborenen Kindern, die während der Schwangerschaft keine Zeichen einer fetalen Anämie zeigten, durchgeführt

Bei einem davon war in der Schwangerschaft die zystische Läsion im rechten Unterbauch aufgefallen. Eine kindliche Infektion mit Parvovirus B19 wurde durch die Bestimmung der PCR ausgeschlossen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurde eine kindliche Infektion bei einem Kind nach fetaler Hydronephrose.

Bei vier weiteren Kindern wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf postpartal eine Parvovirus B19-Serologie aus dem Blut/Nabelschnurblut bestimmt, die bei drei Kindern unauffällig war. Bei einem dieser Kinder wurde zusätzlich auch die Parvovirus B19-PCR bestimmt, die ebenfalls negativ war.

Beim vierten Kind waren IgM und IgG positiv.

Die maternale Parvovirus B19-Infektion war in der 30. Schwangerschaftswoche nach bis dahin unauffälligem Schwangerschaftsverlauf diagnostiziert worden. In Schwangerschaftswoche 34+3 kam es zur Spontangeburt nach vorzeitigem Blasensprung (Geburtsgewicht: 2680g, Länge: 47cm, Kopfumfang: 33cm, APGAR: 5/10/10, Na-pH: 7,33). Das Kind wurde bis zum 13. postpartalen Tag stationär auf der Frühgeborenen-Station betreut und wegen einer „wet lung“ und eines Ikterus neonatorum behandelt. Die Schädelsonographie zeigte eine diskrete Ventrikelasymmetrie rechts > links, ansonsten war der Befund unauffällig. Auch die Hörprüfung ergab einen unauffälligen Befund.

Im Rahmen der stationären Betreuung wurde am 10. postpartalen Tag Blut zur Bestimmung einer Virusserologie auf Parvovirus B19 abgenommen, bei der IgM und IgG positiv waren.

Bei ambulanten Kontrollen am 19. und 33. postpartalen Tag präsentierte sich das Kind neurologisch und klinisch unauffällig. Die Blutbildkontrollen zeigten ein

langsames Abfallen des roten Blutbildes (Hb 12,9 g/dl – Hb 10,6 g/dl), welches in erster Linie als Trimenonreduktion im Rahmen der Frühgeburtlichkeit und bei normaler Retikulozytenzahl interpretiert wurde. Eine Therapie mit Eisentropfen p.o. wurde begonnen.

Über 14 Monate erfolgten regelmäßige Kontrollen in der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, bei denen eine unauffällige altersgemäße Entwicklung festgestellt wurde.

3.4 VZV

30 Patientinnen wurden wegen einer Infektion mit VZV betreut. 19 weiteren Patientinnen wurde nach Kontakt mit VZV prophylaktisch Varizella-zoster-Immunglobulin (VZIG) verabreicht.

Abbildung 22 zeigt die Schwangerschaftswochen bei Diagnose von VZV.

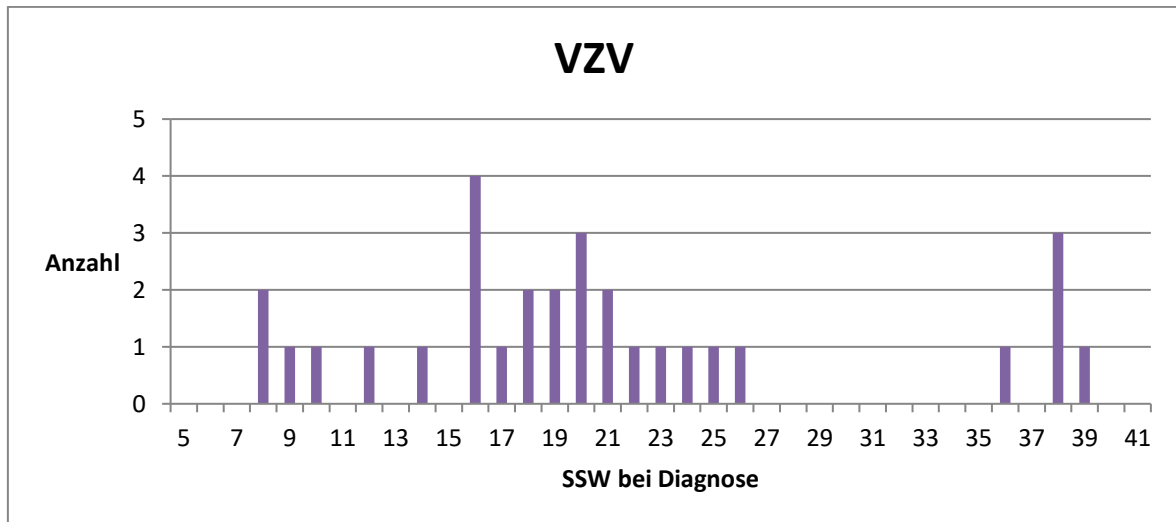


Abbildung 22: SSW bei Diagnose von VZV

Sonographische Auffälligkeiten und invasive Diagnostik

Bei vier von 30 Feten (13,3%) zeigten sich im Verlauf der Schwangerschaft sonographische Auffälligkeiten (erhöhte NT, kurzer Femur, milde Ventrikulomegalie bzw. Leber, Dünn- und Dickdarm auffällig). Sie wurden alle lebend geboren.

In zwei dieser Fälle (Erhöhung der NT und auffälliger Gastrointestinaltrakt) wurde eine Amniozentese zur Bestimmung der VZV-PCR durchgeführt. Beide Befunde waren negativ.

3.4.1 Prophylaxe mit Varizella-zoster-Immunglobulin und systemische Therapie

Bei drei von 30 erkrankten Patientinnen (10%) wurde vor dem Ausbrechen der Krankheit eine Prophylaxe mit VZIG durchgeführt, da sie Kontakt mit VZV bei nicht

ausreichendem Antikörper-Schutz hatten. Einer weiteren Patientin wurde nach Ausbruch der Krankheit VZIG zum Schutz des Kindes verabreicht.

Bei 19 weiteren Patientinnen, die ebenfalls nach Kontakt mit VZV prophylaktisch VZIG bekommen hatten, war im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kein Ausbruch der Krankheit dokumentiert. Von diesen hatte eine Patientin (5,3%) einen Abort in SSW 9+3, in zwei Fällen (10,5%) ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt, die restlichen 16 Patientinnen (84,2%) hatten eine Lebendgeburt.

Bei 12 der 30 erkrankten Patientinnen (40%) wurde wegen der VZV-Infektion eine spezifische antivirale Therapie eingeleitet. Neun Patientinnen erhielten Aciclovir, zwei Patientinnen Valaciclovir und eine Patientin Famciclovir (s. Abbildung 23).

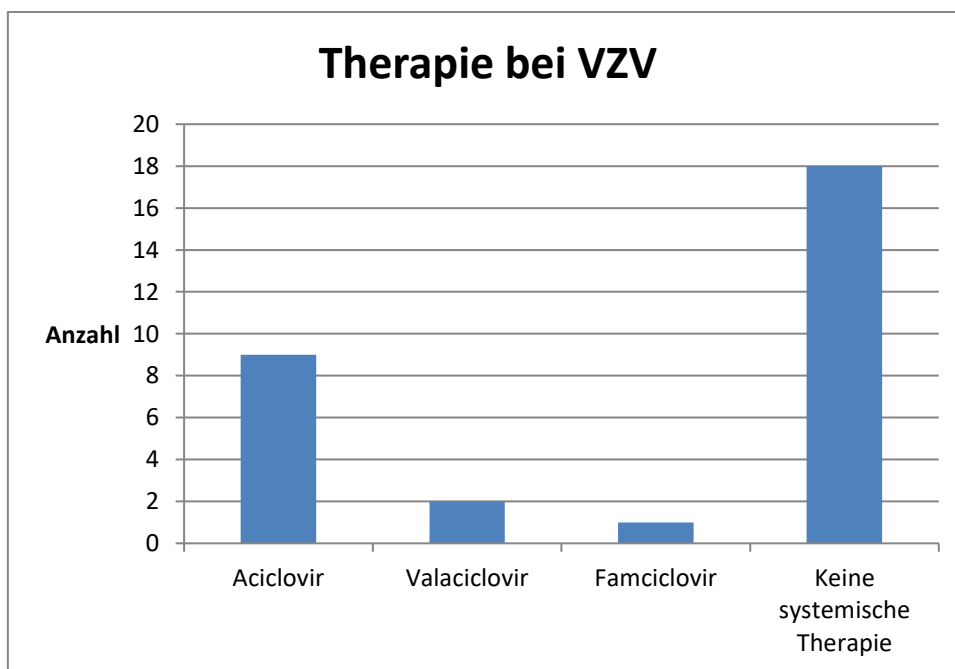


Abbildung 23: Antivirale Therapie bei VZV

3.4.2 Postpartaler Verlauf

Ein Kind wurde in SSW 39+5 mit einem Varizellenexanthem geboren (Geburtsgewicht: 3740, Länge: 51cm, Kopfumfang: 35cm, APGAR: 9/10/10, Na-pH: 7,35, BE: -0,3). Bei der Mutter war die Infektion in SSW 38+2 aufgetreten.

Nach der Geburt wurde eine Therapie mit Aciclovir 3x40 mg als Kurzinfusion begonnen. Am 5. postpartalen Tag wurde die Therapie auf Aciclovir p.o. umgestellt, die bis zum 9. postpartalen Tag durchgeführt wurde. Bereits am 6. postpartalen Tag erfolgte die Entlassung in gutem Allgemeinzustand. Danach wurde das Kind nicht spezifisch nachkontrolliert.

Bei einem weiteren Kind, das gesund und ohne Varizellen-Effloreszenzen zur Welt gekommen war, wurde am 2. Lebenstag einmalig VZIG verabreicht und eine Therapie mit Aciclovir i.v. eingeleitet. Die Mutter hatte sechs Tage vor der Geburt die ersten Bläschen bemerkt, allerdings waren die VZV-spezifischen Antikörper 12 Stunden vor der Geburt negativ (vermutlich weil sie in der Frühschwangerschaft VZIG bekommen hatte), weshalb die kindliche Therapie eingeleitet wurde. Am 8. Lebenstag wurde aus dem kindlichen Blut die VZV-DNA mittels PCR bestimmt, die negativ war. Der weitere Verlauf war unauffällig.

Bei einem Kind wurden im Alter von drei Monaten die VZV-spezifischen Antikörper bestimmt (IgM negativ, IgG positiv). In der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz wurden eine suspekta visuelle Entwicklungsverzögerung und eine Kopfschiefhaltung nach rechts beschrieben, außerdem hat das Kind einen gastro-ösophagealen Reflux. Die Mutter musste wegen einer Varizellen-Pneumonie während der Schwangerschaft intensivmedizinisch betreut und sogar beatmet werden.

Ansonsten wurden keine Kinder spezifisch nachkontrolliert.

In einem Fall ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt, in zwei weiteren Fällen sind die Kinder unbekannt (lost to follow-up).

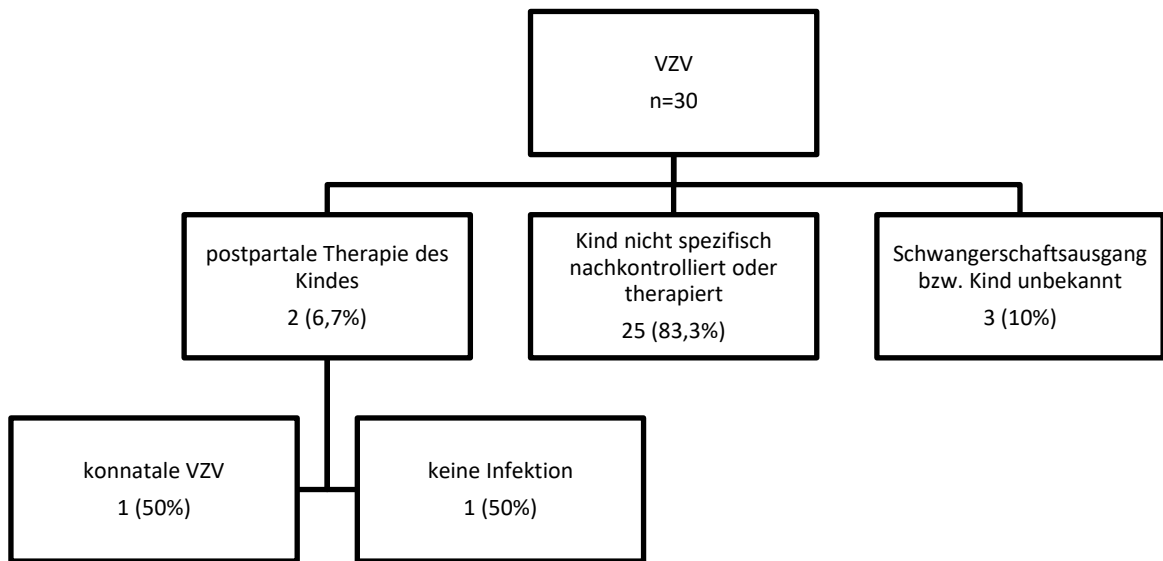


Abbildung 24: Flow Sheet VZV

Sonographische Auffälligkeiten

Bei zwei der Kinder mit sonographischen Auffälligkeiten (erhöhte NT bzw. kurzer Femur) sind die Namen unbekannt, weshalb leider auch unbekannt ist, ob sie postpartal nachkontrolliert wurden.

Das Kind mit der milden Ventrikulomegalie wurde im Alter von sechs Monaten erstmals wegen eines Makrozephalus vorstellig, der als benigner Makrozephalus bezeichnet wurde.

Das Kind mit dem auffälligen Darmtrakt bzw. der auffälligen Leber wurde nicht spezifisch nachkontrolliert.

Der postpartale Infektionsstatus dieser vier Kinder ist unbekannt.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, deren Ziel es war, das Vorkommen von TORCH-Infektionen während der Schwangerschaft in Krankenhäusern der KAGes von 2003 bis Ende 2012 zu untersuchen. Außerdem wurde versucht das Outcome der Schwangerschaft und das Zwei-Jahres-Outcome der betroffenen Kinder zu erheben.

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelte, konnten einige Daten im Nachhinein nicht mehr eruiert werden; hier wäre ein prospektives Studiendesign von Vorteil gewesen.

60% der 324 Patientinnen dieser Studie wurden wegen einer Infektion mit *T. gondii* betreut, während die Fallzahlen bei den anderen Infektionen deutlich geringer waren (15% CMV, 16% Parvovirus B19, 9% VZV. - s. Abbildung 5). Dieser deutliche Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass es in Österreich für Toxoplasmose als einzige dieser Infektionen ein flächendeckendes Screening gibt, welches im Mutter-Kind-Pass implementiert und vorgeschrieben ist.

Das generelle Screening dürfte auch der Grund dafür sein, dass Infektionen mit *T. gondii* tendenziell früher in der Schwangerschaft diagnostiziert wurden, als die anderen Infektionen. So wurden bis zur 17. SSW bereits mehr als 50% der Toxoplasmosen diagnostiziert, während das bei der CMV-Infektion erst in der 29. SSW der Fall war (s. Abbildung 9).

Auch wurde bei Patientinnen mit Toxoplasmose in 60,3% eine invasive Diagnostik durchgeführt, wohingegen das bei den anderen Infektionen nur in 12,2% (CMV), 9,8% (Parvovirus B19) und 6,7% (VZV) der Falls war (s. Abbildung 6).

Das ergibt sich aus der Tatsache, dass bei Toxoplasmose die weitere Therapie vom PCR-Ergebnis aus dem Fruchtwasser abhängig ist.(24) Bei einer Infektion mit Parvovirus B19 ist eine Behandlung nur notwendig, wenn eine fetale Anämie auftritt, welche aber sonographisch gut zu erkennen ist. Bei einer CMV-Infektion gab es zum damaligen Zeitpunkt keine nachweislich wirksame pränatale Therapiemöglichkeit.

Toxoplasmose

In dieser Arbeit kam es nur in 3,5% (sechs von 173 lebendgeborenen Kindern) der Fälle zu gesicherten konnatalen Infektionen mit *T. gondii* nach maternaler Toxoplasmose während der Schwangerschaft. Diese Übertragungsrate ist deutlich geringer als die in der Literatur beschriebenen materno-fetalen Transmissionsraten von 6% bis 72% abhängig vom Gestationsalter (12-14) und erklärt sich dadurch, dass in dieser Studie alle Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen eine Primärinfektion während der Schwangerschaft nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, während in der Literatur meist nur jene Patientinnen berücksichtigt werden, bei denen eine Primärinfektion während der Schwangerschaft eindeutig nachgewiesen werden kann.

So schlossen beispielsweise Dunn et al.(12) alle Frauen aus, bei denen im Rahmen der ersten serologischen Untersuchung *T. gondii*-spezifisches IgG nachgewiesen wurde, weil in diesem Fall auch eine präkonzeptionelle Infektion möglich schien.

Trotz der deutlich breiter gefassten Einschlusskriterien dieser Arbeit traten alle sechs konnatalen Toxoplasmosen als Folge einer eindeutig nachgewiesenen Serokonversion der Mutter auf.

Die in der Literatur beschriebene Erhöhung der Transmissionsraten im Verlauf der Schwangerschaft spiegelt sich auch in den vorliegenden Daten wieder, denn von den insgesamt sechs konnatalen Toxoplasmosen wurden vier (66,7%) erst nach der 33. Schwangerschaftswoche diagnostiziert (33., 35., 36. und 37. SSW).

Bei einer Patientin konnte der Infektionszeitpunkt retrospektiv nicht mehr erhoben werden. Bei einer weiteren Patientin wurde die Toxoplasmose in der 21. SSW diagnostiziert. Dieses Kind entwickelte als eines von zwei Kindern postpartal eine klinische konnatale Toxoplasmose und zeigte nach zwei Jahren die schwersten Symptome.

Auch das scheint mit der Literatur übereinzustimmen, wonach ein Infektionszeitpunkt bei hohem Gestationsalter mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer schweren Symptomatik einhergeht.(12,14)

Bei drei der sechs Kinder (50%) mit konnataler Toxoplasmose wurden im Verlauf der Schwangerschaft sonographische Auffälligkeiten beschrieben. Trotz dieser Befunde (kardialer Auffälligkeiten, Ventrikulomegalie, Hydronephrose) verlief die konnatale Toxoplasmose bei zwei dieser drei Kinder asymptomatisch (subklinische Toxoplasmose).

Jedenfalls erwähnenswert ist, dass sich bei einem Kind eine konnatale Toxoplasmose trotz vorherigen negativen Erregernachweises aus dem Fruchtwasser mittels PCR entwickelte. Möglicherweise könnte es hier erst nach der Amniozentese zur Transmission gekommen sein.

CMV

Obwohl auch eine intrauterine Transmission nach Sekundärinfektion mit CMV möglich ist,(25) beschränkt sich diese Arbeit auf Grund der geringen Wahrscheinlichkeit hierfür auf Primärinfektionen.

Die materno-fetale Transmissionsrate nach Primärinfektion mit CMV ist abhängig vom Gestationsalter und wird in der Literatur zwischen 30% im ersten Trimenon und bis zu 70% im dritten Trimenon beschrieben.(27,28)

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns gab es, vor allem in Bezug auf das kindliche Outcome, eine sehr hohe Drop-Out-Rate. So ist der kindliche Infektionsstatus nach maternaler CMV-Infektion bei 14 von 47 lebendgeborenen Kindern (29,8%) unbekannt. Bei 29 Kindern (61,7%) wurde eine kindliche Infektion ausgeschlossen bzw. galt als sehr unwahrscheinlich. Nur bei vier Kindern (8,5%) kam es zu einer konnatalen CMV-Infektion (s. Abbildung 18 und Abbildung 19).

Ähnlich wie bereits zuvor bei Toxoplasmose erläutert, liegt die große Differenz zu den in der Literatur beschriebenen Transmissionsraten vor allem an den breiter gefassten Einschlusskriterien, wonach alle Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen eine Primärinfektion während der Schwangerschaft nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte.

Insgesamt vier Kinder in dieser Studie entwickelten eine konnatale CMV-Infektion. Auffallend ist, dass bei keinem dieser Kinder eine invasive Diagnostik während der Schwangerschaft durchgeführt worden war und die Diagnose dementsprechend

jeweils erst postpartal durch den Erregernachweis im kindlichen Harn mittels PCR erfolgte.

Bei sechs anderen Kindern waren die Erregernachweise nach Amniozentese bzw. Nabelschnurpunktion negativ.

Von den vier Kindern mit konnatalen CMV-Infektionen entwickelten zwei schwere Symptome und Beeinträchtigungen, während die beiden anderen einen asymptomatischen Verlauf zeigten.

Passend zur Literatur (25,27) scheint auch in dieser Studie, soweit retrospektiv und mit den niedrigen Fallzahlen feststellbar, die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Symptomen bei konnataler CMV-Infektion mit dem Gestationsalter zum Infektionszeitpunkt zu korrelieren.

So wurde die Infektion bei beiden asymptomatischen Kindern erst im dritten Trimenon diagnostiziert, während bei einem der symptomatischen Kinder die Diagnose der maternalen Infektion bereits in der 25. Schwangerschaftswoche erfolgte. Außerdem berichtete diese Patientin von einem grippalen Infekt im ersten Trimenon, was einen noch früheren Infektionszeitpunkt nahelegt.

Beim zweiten symptomatischen Kind wurde die Infektion erst postpartal im Alter von einem Monat diagnostiziert, wodurch der genaue Infektionszeitpunkt in diesem Fall leider unbekannt ist.

Da es kein flächendeckendes Screening für CMV-Infektionen während der Schwangerschaft gibt, wird eine CMV-Infektion meist erst durch auffällige Befunde im Schwangerschaftsverlauf, wie z.B. sonographische Auffälligkeiten oder eine abnorme Fruchtwasser-Menge diagnostiziert (s. Abbildung 8 und Tabelle 3). Dies führt einerseits dazu, dass der genaue Infektionszeitpunkt oft nicht feststellbar ist, andererseits kommt es dadurch zu einer Häufung von Diagnosen im dritten Trimenon. So wurde bei 64% der Patientinnen in dieser Studie die CMV-Infektion erst im dritten Trimenon diagnostiziert (s. Abbildung 16 und Abbildung 17).

Ähnliches wurde auch von Kagan et al.(27) beschrieben.

In der Literatur wurden, unter anderem aus diesen Gründen, immer wieder die Vor- und Nachteile eines Screenings auf CMV-Infektionen während der

Schwangerschaft abgewogen, wobei der Nutzen eines solchen Screenings oft mangels einer nachweislich wirksamen Therapie bezweifelt wurde.(25,76-78)

Ein neuer Aspekt ergibt sich aus einer kürzlich von Kagan et al.(34) beschriebenen signifikanten Verringerung der materno-fetalen Transmissionsrate bei CMV-Infektion im ersten Trimenon durch eine 14-tägig wiederholte Gabe von CMV-Hyperimmunglobulinen (CMV-HIG) von 32,5% auf 7,5%.

Auf Grund dieses Ergebnisses, könnte die Einführung eines flächendeckenden Screenings sinnvoll sein, um eine Behandlung bereits vor der vertikalen Übertragung und der eventuell daraus resultierenden Entwicklung kindlicher Symptome zu starten und so das kindliche Outcome möglicherweise zu begünstigen.

Mittels eines Screenings hätten auch beide Fälle mit symptomatischen konnatalen CMV-Infektionen in dieser Studie deutlich früher diagnostiziert werden und durch die zeitnahe Verabreichung von CMV-HIG möglicherweise das kindliche Outcome verbessert werden können.

In dieser Studie wurde elf von 49 (22,4%) Patientinnen während der Schwangerschaft eine CMV-HIG zur Transmissionsprophylaxe verabreicht. Postpartal wurde bei einem dieser Kinder (9,1%) dennoch eine konnatale CMV-Infektion diagnostiziert, die allerdings asymptomatisch verlief. Das Versagen der Prophylaxe könnte mit dem späten Zeitpunkt der Verabreichung im dritten Trimenon zu tun haben.

Die restlichen 38 von 49 Patientinnen (77,6%) erhielten keine Therapie. Bei drei von diesen 38 Patientinnen (7,9%) wurde später eine konnatale CMV-Infektion diagnostiziert, wovon zwei einen symptomatischen Verlauf zeigten. Somit wurde bei beiden klinisch auffälligen Kindern keine CMV-HIG-Therapie während der Schwangerschaft durchgeführt.

Parvovirus B19

Bei der Datenanalyse fiel auf, dass 47,1% der Patientinnen mit Parvovirus B19-Infektion ein Polyhydramnion hatten, während das bei den anderen Infektionen nur in 2,6% (*T. gondii*), 6,7% (VZV) und 36,7% (CMV) der Fall war (s. Abbildung 7).

Bei 35,3% der Patientinnen mit Parvovirus B19-Infektion war das Polyhydramnion sogar der Grund für die Einleitung der infektiologischen Diagnostik (s. Abbildung 8 und Tabelle 3).

Die vertikale Transmissionsrate für Parvovirus B19 wird in der Literatur mit Werten zwischen 25 und 51% sehr unterschiedlich beschrieben.(46,48,51,52)

Ein Vergleich dieser Werte mit der vorliegenden Studie ist nur schwer möglich, da in 41 von 51 Fällen (80,4%) nicht bekannt ist, ob es zu einer fetalen Infektion kam (in 38 Fällen ist der kindliche Infektionsstatus nach Lebendgeburt unbekannt, in einem Fall ist der kindliche Infektionsstatus nach IUFT unbekannt, in zwei Fällen ist der Schwangerschaftsausgang unbekannt).

Von den übrigen zehn Fällen wurde bei fünf Kindern eine fetale Infektion postpartal ausgeschlossen, bei einem Kind war die postpartal bestimmte Parvovirus B19-Serologie positiv und bei vier Kindern wurde die Infektion bereits während der Schwangerschaft auf Grund des Hydrops fetalis mit anschließendem Erregernachweis diagnostiziert.

Eine eindeutige Diagnose der fetalen Parvovirus B19-Infektion erfolgte in fünf von 51 Fällen (9,8%).

Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Hydrops fetalis nach maternaler Parvovirus B19-Infektion betrug bei einer von Enders et al.(45) durchgeführten Studie 4,2%, wobei es sich bei einer Infektion zwischen der neunten und der 20. Schwangerschaftswoche auf 10,6% erhöhte. Beigi et al.(79) berichteten von einem Risiko für fetalen Hydrops von 12%.

In der vorliegenden Studie entwickelten vier von 51 Feten (7,8%) einen Parvovirus B19-assoziierten Hydrops fetalis, somit sind diese Zahlen den in der Literatur beschriebenen sehr ähnlich.

Bezüglich der Überlebensrate nach Hydrops fetalis bzw. intrauteriner Transfusion (IUT) sind die Zahlen dieser Studie ebenfalls mit der Literatur vergleichbar, so wurden von den vier hydropischen Feten drei (75%) intrauterin transfundiert und lebend geboren. Beim vierten Fetus konnte auf Grund des frühen Gestationsalters keine IUT durchgeführt werden, woraufhin es in der 19. Schwangerschaftswoche zum intrauterinen Fruchttod (IUFT) kam.

Enders et al.(45) beschrieben diesbezüglich nahezu idente Ergebnisse und berichteten von sechs hydropischen Feten, wobei alle vier intrauterin transfundierten Feten ebenfalls überlebten, während es bei beiden nicht transfundierten Feten zum IUFT kam.

Auffallend war, dass beinahe keine postpartalen Kontrollen nach maternaler bzw. fetaler Parvovirus B19-Infektion erfolgten.

Wie bereits zuvor erwähnt, ist der kindliche Infektionsstatus in 80,4% der Fälle unbekannt und obwohl es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach fetaler Parvovirus B19-Infektion erhöht sein könnte,(53,59,61) wurden nur bei einem von 48 lebendgeborenen Kindern (2,1%) spezifische Kontrollen zur neurologischen Entwicklung durchgeführt.

Der Schwangerschaftsverlauf in diesem Fall war bis zur Geburt in der 35. Schwangerschaftswoche unauffällig. Die maternale Parvovirus B19-Infektion war in der 30. Schwangerschaftswoche diagnostiziert worden.

Von den wegen Hydrops fetalis behandelten Kindern wurde keines spezifisch nachkontrolliert.

VZV

Wie in der Literatur beschrieben zeigten beinahe alle Patientinnen mit VZV-Infektion symptomatische Verläufe, so wurde bei 28 von 30 Patientinnen (93,3%) die VZV-Infektion auf Grund von symptomatischen Varizellen diagnostiziert.(63,80)

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 49 Frauen erfasst, die während der Schwangerschaft Kontakt mit VZV hatten. Bei 19 Patientinnen (39%) wurde nach Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe mit VZIG kein Krankheitsausbruch dokumentiert, bei drei Patientinnen (6%) kam es trotz (teilweise allerdings nicht

rechtzeitiger) VZIG-Gabe zu manifesten Infektionen, einer Patientin (2%) wurde nach Ausbruch der Krankheit zum Schutz des Kindes VZIG verabreicht, somit verbleiben 26 Patientinnen (53%) mit VZV-Infektion, bei denen keine VZIG-Gabe dokumentiert wurde. Allerdings ist davon auszugehen, dass die meisten dieser Patientinnen wohl erst nach Ausbruch des Varizellenexanthems vorstellig wurden. In der Literatur gibt es diesbezüglich trotz fehlender randomisierter klinischer Studien die Empfehlung, seronegativen Schwangeren, die nachweislich Kontakt mit VZV hatten, innerhalb von 96 Stunden VZIG als Postexpositionsprophylaxe zu verabreichen.(72,74)

Von den 30 Fällen mit VZV-Infektion entwickelten sich bei einem Kind neonatale Varizellen nach maternalen Infektion neun Tage vor der Entbindung. Es kam bereits mit Varizellen-Effloreszenzen auf die Welt, zeigte aber einen milden Verlauf und wurde bereits am sechsten postpartalen Tag in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Dieser Fall stimmt mit der Datenlage in der Literatur überein, wonach sich neonatale Varizellen bei maternaler Infektion 20 bis fünf Tage vor der Entbindung üblicherweise bis zum vierten Lebenstag manifestieren und eher milde Verläufe zeigen.(64,70)

Ähnlich wie zuvor auch bei Infektionen mit Parvovirus B19 beschrieben, gestaltete sich die Analyse des kindlichen (vor allem Langzeit-)Outcomes schwierig, da hier ebenfalls der kindliche Infektionsstatus nur in Einzelfällen bestimmt und spezifische Kontrollen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz nicht durchgeführt wurden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, Freeman MG, Fernandez RJ, Wheeler JH. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Jul 15;110(6):825-837.
- (2) Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen*. 21st ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2011.
- (3) Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep* 2002 Aug;2(4):253-258.
- (4) Suerbaum S, Hahn H, Burchard G, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
- (5) Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Zytomegalievirus-Infektion. *Epid Bull* 2014;3:23-28.
- (6) Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 15;49(6):878-884.
- (7) Egorov AI, Converse R, Griffin SM, Styles J, Klein E, Sams E, et al. Environmental risk factors for *Toxoplasma gondii* infections and the impact of latent infections on allostatic load in residents of Central North Carolina. *BMC Infect Dis* 2018 Aug 23;18(1):421-018-3343-y.
- (8) Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Dec;30(12):1056-1061.
- (9) Pons JC, Sigrand C, Grangeot-Keros L, Frydman R, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis: transmission to the fetus of a pre-pregnancy maternal infection. *Presse Med* 1995 Jan 21;24(3):179-182.
- (10) Boumahni B, Randrianivo H, Flodrops H, Kauffmann E, Sauve F, Chauvet O, et al. Maternal toxoplasmosis before conception and chorioretinitis in twin sisters. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004 May;33(3):248-250.
- (11) Schneider H, Husslein P, Schneider KM. *Die Geburtshilfe*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
- (12) Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999 May 29;353(9167):1829-1833.
- (13) Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994 Sep 15;331(11):695-699.

- (14) Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013 May;56(9):1223-1231.
- (15) Sagel U, Kramer A, Mikolajczyk RT. Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000-2007. *BMC Infect Dis* 2011 Dec 14;11:348-2334-11-348.
- (16) Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009 Oct;39(12):1385-1394.
- (17) Edelhofer R, Prossinger H. Infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy: seroepidemiological studies in Austria. *Zoonoses Public Health* 2010 Feb;57(1):18-26.
- (18) Hofhuis A, van Pelt W, van Duynhoven YT, Nijhuis CD, Mollema L, van der Klis FR, et al. Decreased prevalence and age-specific risk factors for *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. *Epidemiol Infect* 2011 Apr;139(4):530-538.
- (19) Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Toxoplasmose. *Epid Bull* 2018;42:451-457.
- (20) Capretti MG, De Angelis M, Tridapalli E, Orlandi A, Marangoni A, Moroni A, et al. Toxoplasmosis In Pregnancy In An Area With Low Seroprevalence: Is Prenatal Screening Still Worthwhile? *Pediatr Infect Dis J* 2013 Sep 23.
- (21) Prusa AR, Kasper DC, Olischar M, Husslein P, Pollak A, Hayde M. Evaluation of serological prenatal screening to detect *Toxoplasma gondii* infections in Austria. *Neonatology* 2013;103(1):27-34.
- (22) Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005 Dec;94(12):1721-1731.
- (23) Thalhammer O, Heller-Szollosy E. Routine toxoplasmosis screening in pregnancy to prevent congenital infection: a prospective study (author's transl). *Wien Klin Wochenschr* 1979 Jan 5;91(1):20-25.
- (24) Österreichische Richtlinie für das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit. Version 1 ed.; Jänner 2013.
- (25) Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010 Nov;65(11):736-743.
- (26) Bhide A, Papageorghiou AT. Managing primary CMV infection in pregnancy. *BJOG* 2008 Jun;115(7):805-807.
- (27) Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Hamprecht K. Behandlungsoptionen bei einer vorgeburtlichen CMV-Primärinfektion. *Frauenarzt* 2018 Nov;59(11):854-858.

- (28) Enders G, Daiminger A, Bader 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 Nov;52(3):244-246.
- (29) Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017 Jul;296(1):15-26.
- (30) Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016 Feb;56(1):9-18.
- (31) Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol* 2015 Jun;204(3):263-271.
- (32) Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine* 2015 Aug 6;2(9):1205-1210.
- (33) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 Jun;17(6):e177-e188.
- (34) Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Mar;53(3):383-389.
- (35) Visentin S, Manara R, Milanese L, Da Roit A, Forner G, Salviato E, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 2012 Aug;55(4):497-503.
- (36) Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, Taverna P, Lituania M, de Tejada BM, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn* 2008 Jun;28(6):512-517.
- (37) Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Oct;215(4):462.e1-462.e10.
- (38) Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003 Jul;143(1):16-25.
- (39) Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009 Dec;46 Suppl 4:S22-6.

- (40) Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2009 Apr;123(4):391-396.
- (41) Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 Mar 5;372(10):933-943.
- (42) Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010 Sep;169(9):1061-1067.
- (43) Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975 Jan 11;1(7898):72-73.
- (44) Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):586-597.
- (45) Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004 Jul;24(7):513-518.
- (46) de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006 May;36(1):1-7.
- (47) Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol* 2003 Nov-Dec;13(6):347-359.
- (48) Qiu J, Soderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2017 Jan;30(1):43-113.
- (49) Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, Bohm S, Hottentrager B, Raab U, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* 2008 Nov;136(11):1564-1575.
- (50) Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011 Jan;118(2):175-186.
- (51) de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011 May;31(5):419-425.
- (52) Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res* 2017 Mar 15;109(5):311-323.
- (53) Welcker S, Heckmann M. Non-immune Hydrops fetalis due to Parvovirus B19 Infection in 2 Extremely Preterm Infants: Perinatal Management and Long-term Neurodevelopmental Outcome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015 Jun;219(3):144-147.
- (54) Kontomanolis EN, Fasoulakis Z. Hydrops Fetalis and THE Parvovirus B-19. *Curr Pediatr Rev* 2018;14(4):239-252.
- (55) Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19. *Viruses* 2019 Jul 18;11(7):10.3390/v11070659.

- (56) Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):985-988.
- (57) Enders M, Klingel K, Weidner A, Baisch C, Kandolf R, Schalasta G, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2010 Nov;49(3):163-168.
- (58) Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, Hirbod T, Broliden K, Tolfvenstam T. Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. *Clin Infect Dis* 2002 Nov 1;35(9):1032-1038.
- (59) Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007 Jan;109(1):42-47.
- (60) Hellmund A, Geipel A, Berg C, Bald R, Gembruch U. Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(2):129-137.
- (61) De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, Oepkes D, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Mar;206(3):204.e1-204.e5.
- (62) Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hubinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002 Nov;109(11):1232-1234.
- (63) Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Aug;14(4):209-217.
- (64) Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open* 2019 May 30;3(1):e000433-2019-000433. eCollection 2019.
- (65) Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, Florescu C, Stefanati A. Varicella zoster virus vaccines: an update. *Immunotargets Ther* 2019 Aug 6;8:15-28.
- (66) Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006 Oct 14;368(9544):1365-1376.
- (67) Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996 Jul;9(3):361-381.
- (68) Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994 Jun 18;343(8912):1548-1551.
- (69) Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002 Aug;100(2):260-265.
- (70) Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001 Dec;21(8):545-549.
- (71) Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Windpocken (Varizellen), Gürtelrose (Herpes zoster). 13.12.2018; Available at:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html. Accessed 10.10., 2019.

(72) Sauerbrei A. Preventing congenital varicella syndrome with immunization. *CMAJ* 2011 Feb 22;183(3):E169-70.

(73) Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2019. 2019 Jänner;Version 1.

(74) Cohen A, Moschopoulos P, Stiehm RE, Koren G. Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin. *CMAJ* 2011 Feb 8;183(2):204-208.

(75) Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 May;35(5):723-734.

(76) Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T, et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019 Jun 20;19(1):205-019-2360-1.

(77) Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005 Feb;146(2):194-197.

(78) Cahill AG, 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. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Nov;201(5):466.e1-466.e7.

(79) Beigi RH, Wiesenfeld HC, Landers DV, Simhan HN. High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus b19 infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:524601.

(80) Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012 Jun;32(6):511-518.