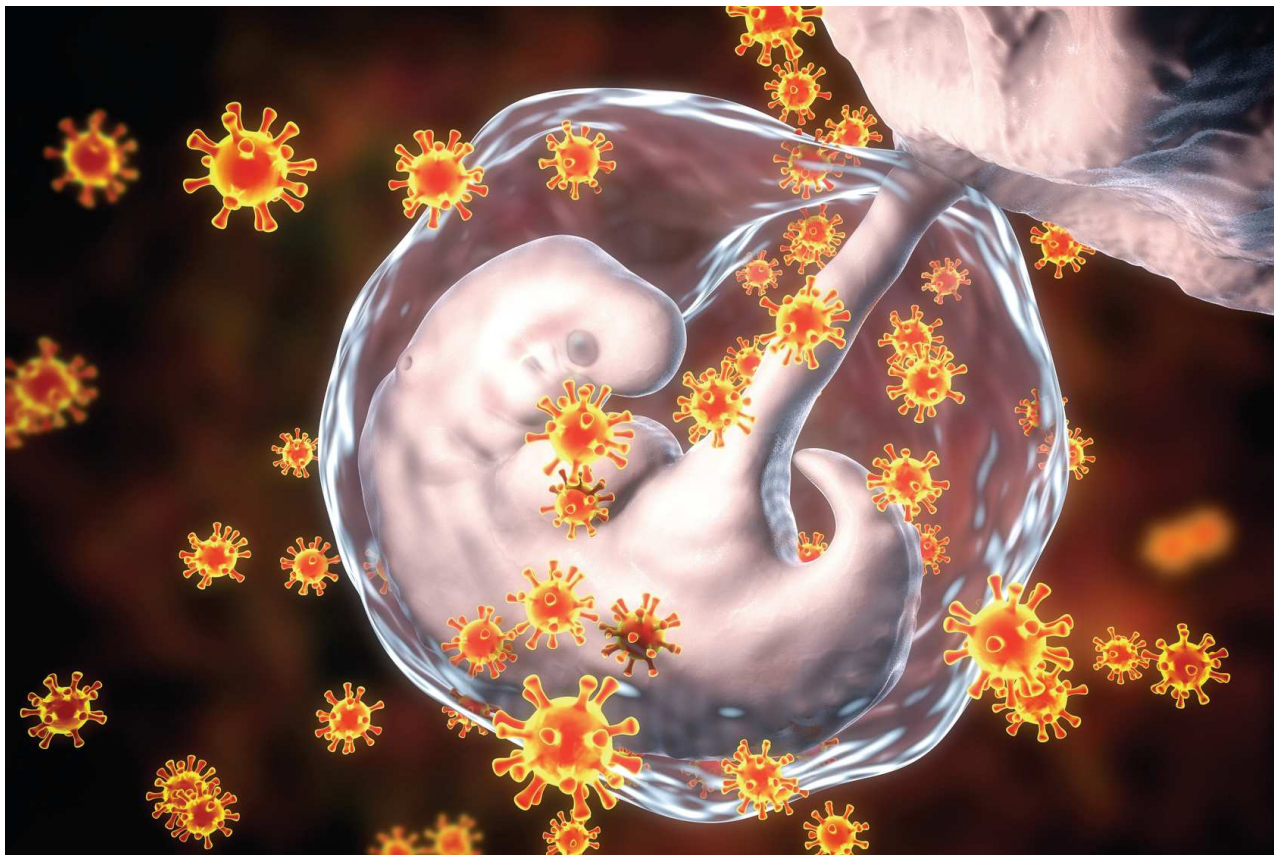




Herpes genitalis in der Schwangerschaft

Werner Mendling



gyn_© Kateryna_Kon - Fotolia

Herpes simplex-Infektionen zählen zu den nicht meldepflichtigen sexuell übertragbaren Infektionen. Ihr Vorkommen ist von äußeren (Sexualverhalten, Drogenmissbrauch, bakterielle Vaginose) und endogenen (Ethnie, Alter, Immunologie) Faktoren beeinflusst und ein globales Gesundheitsproblem [1].

Schwangere mit anamnestisch rezidivierenden labialen oder genitalen Herpes simplex-Infektionen sind häufig. Aber auch deren Partner oder medizinisches Personal, das Schwangere oder Neugeborene betreut, kann darunter leiden und somit eine Gefahr für das Neu- oder Frühgeborene werden.

Erreger

Zu den Herpesviren zählen u. a. die Herpes simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 (HSV 1 und 2) [2, 3]. HSV 1 galt primär als Erreger des Herpes labialis sowie von Gingivostomatitis, Keratokonjunktivitis, Ösophagusulzerationen und (selten) Enzephalitis. HSV 2 wurde als primärer Verursacher des Herpes genitalis und des Herpes neonatorum gesehen. Diese bisherige Zuordnung stimmt so nicht mehr.

Das Herpes simplex-Virus tritt bei der Infektion in eine Zelle ein, vermehrt sich und führt ggf. zu klinischen Symptomen. Es wird dann über axonalen Transport in das regionale Ganglion gebracht (bei Herpes genita-

lis in das Lumbosakralganglion), wo es lebenslang verbleibt und bei endogenem oder exogenem Stress bzw. bei Immunsuppression reaktiviert wird.

Läsionen und andere sexuell übertragbare Infektionen (sexually transmitted infections/STI) begünstigen die HSV-Infektion und umgekehrt. Besonders bedeutsam ist das in Ländern mit hohem Vorkommen der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) – dann können schwere und ungewöhnliche Verläufe vorkommen [4].

Virusausschüttung

HSV kann periodisch in latent infizierten Zellen, besonders oft bei



HSV 2, reaktiviert werden. In einer prospektiven Studie mit 498 HSV 2-seropositiven Personen war die Virusausschüttung größer bzw. häufiger, wenn sie zuvor klinische Zeichen einer HSV 2-Infektion gehabt hatten, und trat insgesamt an 85 von 519 asymptomatischen Tagen (entspricht 16,4 %) auf [5]. Diese klinisch unbemerkte Virusausschüttung („shedding“) wurde auch in weiteren Studien nachgewiesen [6].

Epidemiologie

Die Infektion mit HSV 1 erfolgt – meist nicht sexuell – in der Kindheit. Sie kann mit oder (in etwa 90 % der Fälle) ohne klinische Symptomatik erfolgen. In Deutschland ist jedes 5. Kind im Alter von 2 bis 3 Jahren bereits HSV 1-positiv, Erwachsene später in über 90 % der Fälle. Mit HSV 2 sind 4 % der Kinder und Jugendlichen bis zum 15. Lebensjahr und 18 % der Frauen im gebärfähigen Alter infiziert [3].

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung im Kontrollkollektiv zur Testung eines Impfstoffs bei 3.438 HSV 1- und 2-seronegativen amerikanischen Frauen im Alter von 18 bis 30 Jahren wurden innerhalb von 20 Monaten 3,7 % der Probanden neu mit HSV 1 und 1,6 % mit HSV 2 infiziert. 74 % der HSV 1- und 63 % der HSV 2-Infektionen erfolgten symptomlos. Es waren signifikante ethnische Unterschiede erkennbar. 84 % aller klinischen HSV-Erkrankungen waren genital lokalisiert, und es gab keine Unterschiede in der klinischen Erscheinung von HSV 1- und 2 [7].

In einer weiteren prospektiven Studie mit 498 amerikanischen HSV 2-seropositiven Frauen war zwischen 1992 und 2008 die Frequenz des „viral shedding“, also der Infektiosität, mit täglich entnommenen Abstrichen über mindestens 30 Tage untersucht worden: HSV 2 konnte dabei in 20,1 % bei 410 Personen mit klinischer Herpes-symptomatik

und in 10,2 % bei 88 Personen ohne klinische Symptomatik mit Polymerasekettenreaktion (PCR) gefunden werden [5].

Mit einer intrauterinen Transmission, die zu Abort, Totgeburt oder Fehlbildungen führen kann, ist bei etwa 1:100.000 Fällen zu rechnen, während die peripartale Transmission bzw. perinatale Infektionsrate des Neugeborenen in den USA auf etwa 5–31:100.000 Lebendgeburten geschätzt wird [3].

Klinische Symptomatik Primärinfektion

Sehr viele Primärinfektionen verlaufen klinisch inapparent!

Symptome der Primärinfektion können 2 bis 20 Tage nach einer Infektion auftreten und dauern 3 Wochen. Schwangere leiden unter heftigeren Primärsymptomen als Nichtschwangere. HSV 1- und HSV 2-Infektionen sind klinisch nicht unterscheidbar [8]. Die klinischen Symptome können wegen der Schwere des Krankheitsbildes unvergesslich sein, aber auch schwach und uncharakteristisch ausgeprägt oder im Zusammenhang mit anderen Hautkrankheiten maskiert sein. Deshalb wird dringend zur Absicherung durch direkten Virusnachweis aus den Läsionen geraten [2, 3, 9, 10, 11, 12]. Zudem ist die Kenntnis über den Virustyp beraterungsrelevant für Schwangere.

Typisch sind Prodromi wie Spannungsgefühl und Juckreiz an der Vulva und im Introitus vaginae. Es folgen Schmerzen, Fluor, Bläschen, später Ulzerationen, ggf. auch Superinfektionen, oft durch *Candida albicans*. In den ersten Tagen sind fast immer regionale Lymphknoten geschwollen, es treten grippeartige Abgeschlagenheit, Glieder- oder Gelenkschmerzen, Temperaturerhöhung und – in bis zu einem Drittel der Fälle – Meningismus auf. Die Ulzerationen können auch auf der Portio, in und an der Harnröhre (ggf. muss

dann ein Dauerkatheter oder besser ein suprapubischer Katheter gelegt werden!) oder am Anus auftreten. Schon vorhandene Antikörper gegen HSV 1 können die Symptome einer primären HSV 2-Infektion lindern und umgekehrt.

Gerade während einer Schwangerschaft können besonders schwere Primärinfektionen im Sinne einer Gingivostomatitis oder einer herpetischen Vulvovaginitis auftreten und (selten) disseminieren.

Bei Immunsupprimierten, z. B. bei HIV-positiven Patientinnen, können Schwere und Dauer der klinischen Symptome und die Rezidivhäufigkeit vermehrt sein und selten ungewöhnliche klinische Verläufe zeigen [4].

Rezidivierender Herpes genitalis
Rezidive verlaufen üblicherweise klinisch schwächer ab und dauern mit Prodromi 7 bis 10 Tage.

Herpes neonatorum

Man unterscheidet zwischen der intrauterinen, kongenitalen und der perinatalen HSV-Infektion, die praktisch immer vertikal von der Mutter auf das Kind übertragen wird, und der postnatalen HSV-Infektion, für die auch andere Personen als Infektionsquelle in Frage kommen können [2, 3, 13, 14].

Nur etwa 5 % der Feten werden – meist durch HSV 2 – intrauterin infiziert. In 50 % der Fälle geschieht dies bei schwerer Infektion der Mutter im 1. Trimenon mit hoher Gefahr für Abort, Totgeburt oder Fehlbildungen und einer perinatalen Mortalität um 50 % [2, 13].

In bis zu 90 % der Fälle aber wurde HSV (in etwa drei Vierteln ist es HSV 2, das schwerere Verläufe verursachen kann) während der Geburt übertragen, der Rest in den ersten Stunden bis Tagen danach. In 50 % der Fälle hat die Mutter bei der Übertragung auf ihr Kind eine primäre



HSV-Infektion, während das Übertragungsrisiko bei einem HSV-Rezidiv unter der Geburt nur bei 2–5 % liegt. Wichtig ist aber, dass die HSV-Infektion der Mutter in 70 % der Fälle von perinataler Infektion asymptomatisch besteht [2, 3]!

Die Symptome beginnen beim Kind meist in der 2. und 3. Lebenswoche. Es besteht je nach Schwere der Erkrankung eine hohe Letalität bzw. Gefahr von dauerhaften Handicaps.

Diagnostik

Ein serologisches Screening wird nicht empfohlen.

Vulvaschmerzen durch Ulzera können so stark sein, dass eine gynäkologische Untersuchung oder das Sitzen für eine ganze Woche qualvoll ist. Inguinale Lymphknotenschwellung und grippeartige Beschwerden an den ersten Tagen sind typisch. Es wird dringend der Virusnachweis aus den Läsionen empfohlen [2, 3, 8, 9, 10, 11, 12]. Bei klinisch anscheinend eindeutigen Fällen erlaubt die Differenzierung von HSV 1- bzw. HSV 2-Infektionen eine geeignete Beratung von Schwangeren hinsichtlich des neonatalen Risikos. Außerdem erlaubt der Virusnachweis die Unterscheidung einer HSV-Infektion in klinisch nicht eindeutigen Fällen von anderen ulzerösen oder vesikulösen Hauterkrankungen (Pemphigus, Pemphigoid, Aphthöse Erkrankungen, M. Behcet, auch Syphilis, u. a.) (►Abb. 1 und 2).

Ein negativer Virusnachweis bedeutet nicht, dass eine HSV-Infektion ausgeschlossen ist, da die Virusausschüttung am symptomlosen Entnahmeort wechseln kann.

Der serologische Nachweis von HSV-Antikörpern ist zur Primärdiagnostik ungeeignet, hat aber Bedeutung für die Risikoabschätzung einer Primärinfektion, besonders vor und in der Schwangerschaft. Zur Labordiagnostik sollte ein Nukleinsäureampli-

Primärinfektion	Episodische Therapie (reduziert Symptomatik um 1–2 Tage!)	Suppressionstherapie (reduziert Frequenz um 70–80%)
Immer Beginn innerhalb von 1 (- 5) Tagen und 5 Tage lang	5 Tage oder weniger	> 6–10 Rezidive/a
Aciclovir 5 x 200 mg/d oder		4 x 200 mg/d, ggf. jahrelang, oder
Aciclovir 3 x 400 mg/d oder	2 x 800 mg/d 2 Tage oder	2 x 400 mg/d oder
Famciclovir 3 x 250 mg/d oder	2 x 1000 mg/d 1 Tag oder	2 x 250 mg/d oder
Valaciclovir 2 x 500 mg/d	2 x 500 mg/d 3 Tage	2 x 250 mg/d
Schwangere (siehe auch Tab. 3) 10 Tage lang (11) Aciclovir 5 x 200 mg/d	wie Primärinfektion	3 x 400 mg/d ab 36. SSW bis zur Geburt
Valaciclovir 3 x 400 mg/d	2 x 500 mg/d 10 Tage	2 x 250mg/d

Bei Aciclovir und Famciclovir besteht kein fetales Risiko, auch nicht vor der 14. SSW. Valaciclovir ist als Valin-Ester dem Aciclovir sehr ähnlich, so dass seine Sicherheit zumindest auf das 3. Trimester extrapoliert werden darf, doch sichere Daten liegen nicht vor.

Tab. 1: Therapie des Herpes genitalis

fikationstest (NAAT) mit PCR zur Differenzierung von HSV-Typ 1 und -Typ 2 durchgeführt werden.

Im Falle serologischer Tests sollten solche angewendet werden, die eine Differenzierung von HSV 1- und -2-Antikörpern erlauben. Immunglobulin (Ig) M-Tests werden nicht empfohlen [3, 9]. Der den Abstrich entnehmende Arzt sollte nach Kontakt mit dem Laborarzt immer das geeignete Abstrichset zur Hand haben! Dieses muss geschützt in einem gekennzeichneten Transportbehälter verschickt werden (Gefahrgut Kategorie B Risikogruppe 2) [3].

Das Risiko anderer sexuell übertragbarer Infektionen muss bedacht werden.

Therapie

Therapie der Primärinfektion

Nur die symptomatische Primärinfektion wird therapiert. Eine simultane Therapie des asymptomatischen Partners ist nicht indiziert. Sie könnte unter besonderen Umständen zur Prophylaxe erwogen werden, wenn bekannt ist, dass der Partner seronegativ ist.

Die Therapie muss so schnell wie möglich und spätestens am 5. Tag der Prodromi + Symptomatik begonnen werden, um noch effektiv zu sein. Sie dauert 5 Tage und erfolgt immer oral, da lokale Therapien erfolglos sind und dabei die Entwicklung von Aciclovirresistenz beobachtet worden ist. Bei schwerem und längerem Verlauf kann die orale Therapie auf 7–10 Tage verlängert werden. Sie wird wegen der Schwere der Symptome bei klinischem Verdacht begonnen, ohne Laborbefunde abzuwarten. Schwangere sollten 10 Tage behandelt werden [3, 9, 10, 11, 12].

Je nach Verfügbarkeit, Kosten oder individueller Compliance kommen Aciclovir und seine Verwandten zur Anwendung. Eine intravenöse Therapie ist nur bei Erbrechen oder Schluckbeschwerden indiziert. Details gehen aus ►Tabelle 1 hervor. Aciclovir kann bei Niereninsuffizienz kumulieren und wäre dann kontraindiziert. Dies muss auch bei Feten mit intrauterin diagnostizierten Nierenerkrankungen, und evtl. bei Oligohydramnion, bedacht werden.



• meist ist die primäre Infektion symptomlos!
• die Symptome der Primärinfektion dauern bis zu 3 Wochen;
• die Aciclovirtherapie verkürzt und lindert nur die Symptome;
• HSV 1 führt zu selteneren, HSV 2 zu mehr Rezidiven und gefährdet im Fall einer Schwangerschaft das Kind mehr;
• während klinischer Symptomatik, aber auch in vielen Fällen ohne diese (statistisch in ca. 20 %) findet eine unbemerkte Virusausschüttung statt, d. h. es besteht Infektiosität mit der Möglichkeit, den seronegativen Sexualpartner zu infizieren;
• ein seronegativer Partner kann durch Kondome und/oder eine Suppressionstherapie vor einer Primärinfektion geschützt werden, allerdings nie zu 100 %;
• Partner mit Herpes labialis können bei orogenitalen Kontakten einen primären Herpes genitalis beim seronegativen Sexualpartner verursachen und umgekehrt;
• das Infektionsrisiko ist für das Baby am höchsten (30–50 %), wenn eine HSV – Ausschüttung (mit oder ohne Symptomatik) in den letzten 2 Wochen vor bzw. unter der Geburt auftritt und bei der Mutter keine Antikörper vorliegen; es liegt aber nur bei etwa 1 %, wenn die Mutter bei der Geburt Antikörper hat, also ein Rezidiv vorliegt, oder die Primärinfektion im ersten Trimenon stattgefunden hat, und selbst bei Vorliegen eines Rezidivs während der Geburt nur bei 2–5 %.
• serologische Antikörpertests (IgG) sind geeignet, um nicht infizierte oder asymptomatische Partner zu identifizieren; sie sollten den Virustyp 1 und 2 unterscheiden können; eine Serokonversion von negativem zu positivem IgG beweist eine Primärinfektion.
• Aciclovir ist zwar nicht für den Gebrauch in der Schwangerschaft zugelassen, doch nach Aufklärung darüber off label erlaubt und empfohlen, da nicht mit kindlichen Schäden zu rechnen ist und die Risiko – Nutzen – Abwägung positiv ausfällt.

Tab. 2: Informationen über HSV – Infektionen für betroffene Frauen/Paare

Supportive/symptomatische Maßnahmen sind empfehlenswert. Dazu gehören Analgetika/Antiphlogistika, ggf. auch Lidocaingel lokal oder Spülungen mit Kochsalzlösung.

Ganz wesentlich ist eine adäquate ausführliche Beratung der Patientin, möglichst mit Einbeziehung des Partners (s. auch ► Tab. 2.).

Episodische Therapie des rezidivierenden Herpes genitalis

Die Patientin sollte bei bekannter Rezidivierung prophylaktisch mit dem Medikament oder einem Rezept versorgt sein, damit der Beginn der Therapie am ersten Tag der Symptomatik ermöglicht wird (► Tab. 1). Die Therapie reduziert die Symptombdauer um 1 bis 2 Tage, kann aber bei frühem Beginn in etwa einem Drittel der Fälle den Ausbruch des Rezidivs unterdrücken. In vitro-Studien belegen, dass auch Flavonoide von Propolis und ätherische Öle, von u. a. Thymian, Ingwer, Sandelholz und besonders Kamille, einen viruziden Effekt auf HSV 2 haben [15, 16].

Suppression von (chronischen) Rezidiven

Bei häufigen Rezidiven ist eine dauerhafte medikamentöse Suppression über Monate bis Jahre indiziert und sollte mit der Patientin abgestimmt werden. Sie ist bei Aciclovir über mindestens 6 bis zu 18 Jahren als gefahrlos ohne Resistenzentwicklung dokumentiert [11]. Leider kann auch die Dauersuppression oft keine signifikante Reduktion von Rezidiven erzielen, obwohl sie statistisch in 70–80 % der Fälle eintritt. Die Notwendigkeit zur Therapie sollte jährlich überprüft werden.

Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir reduzieren signifikant sowohl die Frequenz von Rezidiven als auch die Virusausschüttung. Die Suppression mit Valaciclovir 500 mg/Tag reduzierte in einer Studie die Virusausschüttung bei serodiskordanten Paaren um 50 % [1]. Als optimale Dosierung gilt Aciclovir 800 mg/Tag (► Tab. 1).

Therapie des Herpes neonatorum

Kinder mit Verdacht auf eine HSV-

Infektion werden sofort und ohne Abwarten von bestätigenden Laborbefunden mit Aciclovir 3 x 20 mg/kg KG/Tag (alle 8 Std.) über 10 Tage intravenös behandelt, disseminierte und ZNS-Infektionen 3 Wochen lang [13, 14].

Beratung

Im Fall einer Primärinfektion, beim Eintreten einer Schwangerschaft und in individuellen Situationen (z. B. Partnerwechsel) muss eine ausführliche und angemessene ärztliche Beratung der Patientin, besser des Paares, erfolgen.

Das Wissen um die Problematik führt zu einem verändertem Sexualverhalten von Schwangeren [17] und hat weniger neonatale Infektionen zur Folge [6]. Frauen sollten bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft gefragt werden, ob sie oder ihr Partner schon einmal an einer oralen oder genitalen Herpesinfektion erkrankt waren und ob evtl. ein positiver Virusdirektnachweis oder serologische Antikörpertiter bekannt sind (► Tab. 2).

Impfstoffe gibt es bisher nicht.

Vorgehen bei HSV – Infektionen in der Schwangerschaft

Bei einer vermuteten Erstinfektion in der Schwangerschaft müssen Abstriche von den Läsionen zum Direktnachweis von (getrennt) HSV Typ 1 und Typ 2 sowie IgG-Antikörper getrennt auf HSV Typ 1 und Typ 2 durchgeführt werden. Nur so ist eine adäquate Beratung mit Risikoabschätzung hinsichtlich vaginaler Geburt möglich. Wegen des häufigen asymptomatischen „virus shedding“ wird zusätzlich zu einer Virus-suppression ab der 36. SSW, die nicht das Ausschütten der Viren in allen Fällen dauerhaft unterdrücken kann, geraten, präpartal 2 vulvovaginale Abstriche zum PCR – Nachweis von HSV 1 und 2 zu entnehmen, um unnötige Kaiserschnitte zu vermeiden (► Tab. 3).



3.1 Primärinfektion

Immer Therapie der Mutter: 3 x 400 mg Aciclovir oral 10 Tage

3.1.1 Primärinfektion im 1. oder 2. Trimenon:

- ab 32. SSW mind. 2 konsekutive vulvovaginale Abstriche (PCR) auf HSV -1 und -2. Prophylaxe mit 3 x 400 mg Aciclovir/Tag ab 36. SSW bis zur Geburt
- Bei negativem Abstrich ohne Prodromi oder Läsionen am ET/bei Wehen: vaginale Entbindung!
- Bei positivem Abstrich oder Prodromi bzw. Läsionen: Sectio!

3.1.2 Primärinfektion > 34. SSW:

3 x 400 mg Aciclovir/Tag bis zur Geburt, primäre Sectio.

Falls vaginale Geburt unvermeidbar ist oder Blasensprung > 4 Std. besteht: Behandlung von Mutter (► Tab. 1) und Kind (Kap. 7.4).

3.2 Rezidive

Therapie der Mutter nach Bedarf (► Tab. 2) und,

falls Rezidiv im 1. oder 2. Trimenon:

- ab 36. SSW Aciclovir 3 x 400 mg/d oder Valaciclovir 2 x 250 mg/d (Rezidivrisiko bei Geburt wird um ca. 70–80 % gesenkt).
- und
- vulvovaginale Abstriche (PCR) etwa am errechneten Geburtstermin: falls negativ: vaginale Entbindung, falls positiv oder klinisch Rezidiv am ET/bei Geburtsbeginn und kein Blasensprung: Sectio und Aciclovir für Mutter und Kind (► Tab. 1 und Kapitel 7.4)

Tab. 3: Vorgehen bei HSV-Infektionen in der Schwangerschaft

Es gab in Deutschland bereits Klagen gegen Ärzte und Hebammen, nachdem das Neugeborene nach unkomplizierter Geburt infiziert und schwer geschädigt wurde oder verstorben ist, da es durch den anwesenden Vater mit akut rezidivierendem Herpes labialis infiziert wurde, der unter einem Bart verborgen oder klinisch un bemerkt war. Bedeutsam und für das Neugeborene besonders riskant ist die Antikörper-negative Mutter. Überträger ist häufig der Vater oder eine andere nahestehende Kontaktperson [14]. Es wird deshalb auch dringend empfohlen, in Dienstanweisungen festzuhalten, dass an – z. B. Herpes labialis – erkranktes medizinisches Personal nicht bei der unmittelbaren Betreuung von Schwangeren, Gebärenden und Neu-(Früh-)geborenen mitwirken darf, was im Alltag bei reduziertem Personalschlüssel zu Organisationsproblemen führen könnte!

Eine Mutter mit rezidivierendem Herpes labialis darf ihr Kind stillen,

sollte aber zuvor die Hände desinfizieren und einen Mundschutz tragen. Sie sollte das Baby natürlich nicht küssen, solange sie Symptome hat. Neugeborene von infizierten Müttern haben zwar eine „stille Feiung“ durch transplazentar übertragene IgG-Antikörper, die sie vor einer Herpessepsis schützen, können aber dennoch eine perinatale Infektion, mit über Nervenscheiden fortgeleiteter Enzephalitis, erleiden. Deshalb wird die Aciclovirprophylaxe auch bei Rezidiven empfohlen.

Zusammenfassung

Der Herpes genitalis ist durch HSV Typ 1 und HSV Typ 2 gleichermaßen und ohne klinische Unterscheidung möglich. Eine perinatale Gefährdung des Neugeborenen ist überwiegend durch HSV Typ 2 bedingt. Die Primärinfektion wird meist klinisch nicht bemerkt, Virusausschüttung bzw. die Gefahr, den bisher gegen diesen Virustyp Antikörper-

negativen Sexualpartner zu infizieren, ist auch ohne Symptomatik möglich. Auch bei anscheinend eindeutigen, besonders aber bei untypischen klinischen Bildern, können andere Erkrankungen, wie z. B. ein Morbus Behcet, vorliegen.

HSV 1 und HSV 2 sollten, zumindest zur primären Diagnostik, immer getrennt durch geeignete Abstrich-technik im Labor mit NAAT identifiziert werden. Schwangere können vom Partner primär infiziert werden, außerdem könnten sie das Neugeborene bei genitaler Virusausschüttung peripartal mit der Gefahr einer schweren Herpeserkrankung mit Sepsis, Zerebralschaden und Tod infizieren. Bei Verdacht auf Herpes genitalis muss deshalb zur Abschätzung des Risikos und zu adäquater Beratung, sowohl der direkte Virusnachweis als auch der Antikörperstatus (IgG) für HSV 1 und HSV 2 differenziert bestimmt werden.

Alle Literaturstellen unter: medizin.mgo-fachverlage.de

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Werner Mendling
Deutsches Zentrum für Infektionen in
Gynäkologie und Geburtshilfe
www.werner-mendling.de
w.mendling@t-online.de

Prof. Dr. med.
Werner Mendling

