

Methodenreport

S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ (AWMF Registernummer 093-001, update)

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Gültigkeit der im Frühjahr 2014 bei der AWMF hinterlegten und auf der Homepage veröffentlichten S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ war im Frühjahr 2019 abgelaufen. Im Spätherbst 2018 beschloss die Kommission *Leitlinien* der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) unter Vorsitz von Frau Prof. Dr. Barbara Schmidt als Leitlinienbeauftragte eine Neufassung zu erstellen, da die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen eine für das Gesundheitssystem und das Management von Infektionen in der Schwangerschaft relevante Thematik darstellt. Mit der Koordination wurde Prof. Dr. rer. nat. Susanne Modrow, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg beauftragt.

1.2. Ziele der Leitlinie

Virusinfektionen stellen für die Betreuung Schwangerer ein besonderes Problem dar, weil sie sowohl die Gesundheit der Schwangeren selbst wie auch der Feten gefährden können. Kongenital erworbenen Virusinfektionen können sich weiterhin für die davon betroffenen Kinder aufgrund der pränatal erworbenen Schädigungen ein lebenslanges Gesundheitsproblem darstellen und sich als kongenitales Syndrom äußern. Zudem ist die Thematik für Ärzt*innen, die in betriebs- oder arbeitsmedizinischen Bereichen sowie im öffentlichen Gesundheitsdienst tätig sind, von besonderem Interesse, da die Labordiagnose von Virusinfektionen bzw. die damit verbundene, zu bestimmende Immunität zu Beschäftigungsverboten von Schwangeren beitragen kann, die in entsprechenden Risikobereichen beruflich tätig sind. Die vorliegende Neufassung der S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ behandelt Virusinfektionen, die nach aktuellen wissenschaftlichen Daten für die Gesundheit von Schwangeren und Neugeborenen relevant sind und die spezifische Thematik nicht in anderen Leitlinien abgehandelt wird. Die Leitlinie soll ein einheitliches Vorgehen mit sinnvollem Einsatz und rationalen labordiagnostischer Methoden ermöglichen.

1.3. Patientenzielgruppe

Schwangere, Frauen mit Schwangerschaftswunsch und Neugeborene

1.4. Anwender der Leitlinie

Die Empfehlungen richten sich an in der Klinik tätige und niedergelassene Ärzt*innen, die an der Betreuung und Behandlung von Schwangeren beteiligt sind. Hierzu zählen außer den in der Gynäkologie, Geburtshilfe, Perinatalogie und Neonatologie Tätigen auch die Ärzt*innen der Fachrichtungen Arbeitsmedizin, Laboratoriumsmedizin sowie Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

- 2.1. An der Leitlinienerstellung wurden alle relevanten Fachgesellschaften und Berufsverbände (n = 8) beteiligt. Da eine Reihe unterschiedlicher Virusinfektionen bearbeitet wurden, wurden aus GfV und DVV mehrere Expert*innen (darunter die Leiter/innen der entsprechenden virologischen Konsiliarlabore) entsandt, die mit den klinischen Kolleginnen und Kollegen interdisziplinäre Arbeitsgruppen bildeten. Zusätzlich wurden die jeweils amtierenden Präsidenten der GfV und DVV mit in die Erstellung und Diskussion einbezogen.
- 2.2. Folgende Personen waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt:

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und die von ihnen entsandten Mitglieder (beides in alphabetischer Reihenfolge)

Fachgesellschaft	Delegierte
Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e.V. (BÄMI)	OÄ Dr. Daniela Huzly, Freiburg
Bundesverband der Frauenärzte (BVF e.V.)	Dr. Michael Wojcinski, Garmisch-Partenkirchen
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL e.V.)	Prof. Dr. Mariam Klouche, Bremen
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.)	Prof. Dr. Ulrich Gembruch, Bonn Prof. Dr. Karl-Oliver Kagan, Tübingen
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	Prof. Dr. Markus Knuf, Worms
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.)	Prof. Dr. Martin Enders, Stuttgart Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Kiel Prof. Dr. Holger Rabenau, Frankfurt/Main
Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GPNI e.V.)	Prof. Dr. Claudia Roll, Datteln
Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.)	Prof. Dr. Dieter Glebe, Giessen Prof. Dr. Klaus Hamprecht, Tübingen Dr. Klaus Korn, Erlangen Prof. Dr. Annette Mankertz, Berlin Prof. Dr. Susanne Modrow, Regensburg, Koordinatorin Prof. Dr. Andreas Sauerbrei, Jena Prof. Dr. Jörg Timm, Düsseldorf

3. Methodik

3.1. Leitlinienklassifikation

Die Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ entspricht nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einer S2k-Leitlinie. Die erste Sitzung fand als Telefonkonferenz am 17.12.2018 statt. Hier wurde entschieden, welche Virusinfektionen in der Leitlinie abgehandelt werden sollten. Aufgrund der begrenzten Anzahl veröffentlichter Studien bestand Konsens, auch im Rahmen der Überarbeitung eine S2k-Leitlinie zu erstellen.

3.2. Inhalt der Leitlinie

In der konstituierenden Sitzung wurde von den Vertretern der virologischen und klinischen Fachgesellschaften darüber diskutiert, welche Virusinfektionen in der Leitlinie besprochen werden sollten.

Bezüglich der Inhalte der Leitlinie wurden einstimmig folgende Beschlüsse gefasst:

- Die Leitlinie ist diejenigen Virusinfektionen beschränkt, bei denen es ausreichend Studien und Daten gibt, die eine „Schwangerschaftsrelevanz“ belegen. Virusinfektionen, für die nur (z. T. ältere) Einzelfallberichte existieren, die auf schwere Erkrankungen der Schwangeren, des Feten bzw. des neugeborenen Kindes deuten, sollten nicht berücksichtigt werden. Auf der Basis dieser Diskussion wurde einstimmig beschlossen, die Mumpsvirus-Infektion in die Neuauflage der Leitlinie nicht mehr als schwangerschaftsrelevante Virusinfektion aufzuführen und zu besprechen. Stattdessen wurde die Zika-Virusinfektion neu aufgenommen, da ihre diagnostische Abklärung insbesondere bei Reiserückkehrerinnen häufig notwendig ist.
- Die Larynxpapillomatose bei Kindern, verursacht durch die Übertragung genitaler Papillomaviren beim Geburtsvorgang wurde nicht in die Leitlinie aufgenommen, die entsprechende Leitlinien zur Prävention von Papillomavirus-Infektionen existieren; auf sie wird im Anhang hingewiesen
- In der Leitlinie sollten diagnostische Fragestellungen für die betreffenden Viren beantwortet werden. Therapeutische oder präventive Interventionsmöglichkeiten, die sich aus der entsprechenden Diagnostik ergeben, sollten erwähnt, aber nicht detailliert abgehandelt werden.

Folgende Virusinfektionen wurden unter diesen Gesichtspunkten ausgewählt (Konsens):

Impfpräventable Virusinfektionen

- Hepatitis B
- Influenza
- Masern
- Röteln
- Windpocken/Varicella-Zoster-Virus

Nicht impfpräventable Virusinfektionen

- AIDS / Humane Immundefizienzviren
- Entervirusinfektion
- Hepatitis C
- Herpes simplex-Virus
- Lymphozytäres Choriomeningitisvirus
- Parechovirusinfektion
- Ringelröteln/Parvovirus B19
- Zikafieber/Zika-Virusinfektion
- Zytomegalievirus

3.3. Titel der Leitlinie

Die Anmeldung der Neufassung erfolgte bei der AWMF am 21.11.2018, der Titel wurde nicht verändert.

3.4. Gliederung der Leitlinie

Die Leitlinie gliedert sich in einen Allgemeinen Teil (Kapitel 1-4), in dem einige grundlegende Empfehlungen gegeben werden. Er wird gefolgt von den jeweiligen Kapiteln zur

Besprechung der Fragestellungen und Vorgehensweisen bei den genannten Virusinfektionen, die von den jeweiligen virologischen Spezialisten, überwiegend von den Leitern der jeweiligen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien, erarbeitet und unter Einbeziehung der klinischen Kolleg*innen diskutiert wurden.

Jedes der Kapitel enthält einen allgemeinen Teil mit einer Übersicht zur Biologie des jeweiligen viralen Erregers, der klinischen Symptomatik, der Möglichkeiten zur Therapie und Prävention. Dieser Übersicht folgt ein Abschnitt zu den grundlegenden Methoden zur Labordiagnostik der jeweiligen Virusinfektion. Die speziellen Fragestellungen zur Durchführung der Diagnostik vor, während und nach der Schwangerschaft bzw. beim Neugeborenen und die damit verbundenen Empfehlungen schließen die einzelnen Kapitel ab.

3.5. Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurde in PubMed unter den Begriffen „*virus*“ (bezogen auf das jeweils bearbeitete Virus) und „*pregnancy*“, sowie „*fetal infection*“, „*congenital infection*“, „*transplacental/intrauterine transmission*“ sowie „*perinatal infection*“ durchgeführt.

3.6. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Die Kapitel, die von den hauptamtlich verantwortlichen Autor*innen verfasst wurden, wurden jeweils an die Mitglieder der Leitliniengruppe per Email mit der Bitte um Kommentierung verschickt. Die Empfehlungen wurden von allen Mitgliedern nach dem elektronischen Versand schriftlich kommentiert und gemeinsam diskutiert. Die veränderten Versionen wurden erneut an die Mitglieder versandt, diskutiert und die konsentierten Änderungen in die Kapitel integriert. Die Form der Leitlinie wurde von der Koordinatorin vorgeschlagen und nach den Rückmeldungen der Teilnehmer angepasst.

Alle Konsensuspassagen sind im Text graphisch hervorgehoben. Zur Graduierung der Empfehlungsstärke wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

- (I) „soll/en“ – starke Empfehlung/ wird dringend empfohlen
- (II) „sollte/n“ – Empfehlung/ wird empfohlen
- (III) „kann/können“ – schwache Empfehlung
- (IV) wird nicht empfohlen.

Aufgrund der „Corona-Pandemie“ ab Beginn des Jahres 2020 und den damit verbundenen Kontaktbeschränkungen fanden alle Diskussionsveranstaltungen zur Besprechung der erarbeiteten Empfehlungen und auch die Konsensus-Konferenzen virtuell als Telefon- oder Video-Konferenzen statt. Da die Pandemie zu einer erheblichen Arbeitsbelastung aller Delegierten, insbesondere der virologisch tätigen Kolleg*innen führte, verzögerte sich die Überarbeitung der Leitlinienkapitel deutlich; die Texte mussten wiederholt überarbeitet und der Abgabetermin musste mehrmals verschoben werden.

In den abschließenden virtuell durchgeführten Konsensus-Konferenzen am 4. und 21. 10. 2021 wurden die in vorliegenden Dokumenten formulierten Empfehlungen unter Moderation durch PD Dr. Helmut Sitter (Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität Marburg) als Vertreter der AWMF in einem nominalen Gruppenprozess konsentiert. Dieser gliederte sich für jedes Kapitel in

- Aufnahme von möglichen Kommentaren und Änderungswünschen der Delegierten zu den Empfehlungen
- Zusammenfassung der Kommentare durch den Moderator
- Diskussion der einzelnen Punkte, falls erforderlich
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung bzw. Alternativen.

Zu den Details des Verlaufs und den Ergebnissen der Abstimmung wurde ein Protokoll erstellt und der AWMF zur Verfügung gestellt. Ein Konsens wurde gemäß AWMF-Regelwerk bei >75% angenommen.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1. Der Leitlinienentwurf wurde zur externen Begutachtung den Präsidenten der 8 beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände weitergeleitet; alle erklärten sich einverstanden, dass sie als an der Leitlinie Beteiligte aufgeführt werden.

4.2 Rückmeldungen:

Die Zustimmungen durch die Präsidien erfolgte via E-Mail:

GfV e.V. : Keine Änderungswünsche: 18.1.2022

DVV e.V.: Keine Änderungswünsche: 18.1.2022

DGPI e.V.: Nach Diskussion im Vorfeld: keine weiteren Änderungswünsche: 18.1.2022

Die DGPI hatte im Vorfeld darauf hingewiesen, dass sich im Herbst 2021 bei Schwangeren, die sich mit der Delta-Variante des SARS-CoV-2 infiziert hatten, insbesondere im letzten Trimenon tendenziell mehr schwere Erkrankungsverläufe zeigten. Dieser Hinweis wurde im Abschnitt 2.3.4 (Sektion I) aufgenommen.

Desweiteren wurde vorgeschlagen, das am G-BA laufende Anhörungsverfahren zur Bestimmung des HBsAG als Marker für eine akute oder persistierende Hepatitis B-Virusinfektion bereits in der Frühschwangerschaft in den Text der entsprechenden Empfehlung aufzunehmen. Nach Diskussion mit den beteiligten Autoren wurde darauf verzichtet, da zum Einreichungszeitpunkt der Leitlinie bei der AWMF das Anhörungsverfahren nicht abgeschlossen ist und noch kein entsprechender Beschluss vorliegt. Im Text wird aber auf diese Teststrategie verwiesen. Bei erfolgter Änderung der Mutterschaftsrichtlinien des G-BA kann ein dezidiertes Hinweis in einem Addendum erfolgen.

BvF e.V.: Keine inhaltlichen Änderungswünsche: 19.1.2022

Bitte um Verwendung des neuen Logos des BvF e.V.

BÄMI e.V.: Keine Änderungswünsche: 03.2.2022

DGGG e.V.: Keine Änderungswünsche: 04.2.2022

DGKL e.V.: Keine Änderungswünsche: 04.2.2022

GNPI e.V.: Keine Änderungswünsche: 07.2.2022

AWMF: Den per Mail (31.01.2022) übermittelten redaktionellen Änderungswünschen wurde entsprochen.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1. Finanzierung der Leitlinie

5.1.1. Aufgrund der pandemie-bedingten Kontaktbeschränkungen fielen keine Kosten für Reisen der einzelnen Delegierten an. Die virtuellen Diskussions-/Konsensusveranstaltungen wurden über die von den Universitäten zur Verfügung gestellten Portale organisiert.

5.1.2. Die Kosten für Moderation wurden von der GfV bzw. DVV übernommen.

5.2. Interessenskonflikte

5.2.1. Die Gruppenmitglieder haben die Formulare zur Erklärung von Interessen vor den finalen Konsensus-Konferenzen am 4./21. 10.2021 ausgefüllt und im AWMF-Portal elektronisch hinterlegt. Die Bewertung der Interessenskonflikte erfolgte vor Beginn der Sitzung durch die Koordinatorin und den Leitlinienbeauftragten der GfV. Es gab keine Interessenskonflikte, die einen generellen Ausschluss einzelner Mitglieder von der finalen Konsensus-Konferenz bedingt hätten. Kein oder ein vernachlässigbarer Interessenkonflikt wurde erkannt, wenn die Delegierten Mitglieder von entsprechenden Fachgesellschaften/Berufsverbänden sind oder in Kommissionen der Bundes- oder Länderministerien (z.B. Ausschuß für Mutterschutz, Ausschuß für Biologische Arbeitsstoffe) aktiv sind oder auf Forschungsaktivitäten/Veröffentlichungen auf dem in der Leitlinie behandelten Gebieten haben. Ein hoher Interessenkonflikt wurde bei Delegierten angenommen, die finanziell von der Durchführung labordiagnostischer Testungen profitieren könnten, dies galt sowohl für sie persönlich wie auch für potenzielle finanzielle Vorteile der sie beschäftigten Einrichtungen (siehe auch Punkt 5.2.3).

5.2.2. Frau PD Dr. Tina Ganzenmüller war als Delegierte benannt worden, sie hatte sich anfangs an der Formulierung der Empfehlungen und der Diskussion beteiligt. Aufgrund der Pandemie-bedingten Arbeitsüberlastung bat sie im Frühjahr 2020 darum, sich aus dem Kreis der Verfasser*innen zurückziehen zu dürfen. Sie hat an den abschließenden Konsensus-Konferenzen nicht teilgenommen.

5.2.3. Ein Mitglied der Gruppe bekundete bei der finalen Konsensus-Konferenz Interessenskonflikte bezüglich des Abstimmungspunkts „zur diagnostischen Testung der Schwangeren bzgl einer CMV-Primärinfektion“, da ein kommerzielles Interesse nicht auszuschließen war. Dieses Mitglied nahm an der Abstimmung zu diesem Punkt nicht teil.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1. Konzept zur Verbreitung der Leitlinie

6.1.1. Die Leitlinie wird über die Webseiten der DVV und GfV sowie die Portale der anderen Fachgesellschaften verlinkt.

6.1.2. Zusammenfassungen der Empfehlungen werden in entsprechenden Fachzeitschriften veröffentlicht.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Die Leitlinie soll 5 Jahre bis 21. Oktober 2026 gültig sein. Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte im Rahmen der zweiten Konsensus-Konferenz am 21. 10 2021. Sollten vor Ablauf der Gültigkeit wichtige Erkenntnisse veröffentlicht werden, welche die Inhalte und damit die Gültigkeit der Leitlinie erheblich beeinflussen, werden die Autoren der einzelnen Kapitel an die Redaktion herantreten. Im Konsens der Autoren kann die Leitlinie in diesem Fall vorzeitig aktualisiert oder durch ein Addendum ergänzt werden. Für Rückmeldungen steht die Koordinatorin, Prof. Dr. Susanne Modrow, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, unter der Email-Adresse susanne.modrow@ur.de zur Verfügung.

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	03/2014
Überarbeitung von:	10/2021
Nächste Überprüfung geplant:	10/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online