



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsidentin

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin
Geburtshilfe
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-
erlangen.de
www.frauenklinik-uk-erlangen.de

10.01.2017

240. Stellungnahme des DZK in Zusammenarbeit mit FZB, DGI, DGPI, GPP, DGGG, DRG und DGMP zum Tuberkulosescreeing bei Schwangeren im Kontext von § 36 (4) Infektionsschutzgesetz (IfSG)

Zusammenfassung:

Schwangere sollten im Rahmen von Screening-Untersuchungen gemäß Infektionsschutzgesetz einer Immundiagnostik auf Tuberkulose (TB) unterzogen werden. Bei schwangeren Asylsuchenden und Flüchtlingen, insbesondere mit Herkunft aus Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz (>20/100000 Bevölkerung laut ECDC) oder Fluchtanamnese aus Krisenregionen, sollte prioritär ein Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) zum Einsatz kommen, und positive Tuberkulin-Hauttests sollten durch einen IGRA-Test verifiziert werden. Liefert ein positiver Immuntest Hinweise für eine latente tuberkulöse Infektion, muss berücksichtigt werden, dass Schwangere ein erhöhtes Risiko haben, eine Tuberkulose zu entwickeln, verbunden mit möglichen Auswirkungen auf das ungeborene Kind. Daher kann bei begründetem Verdacht bei positivem immunologischem Testergebnis auch bei Schwangeren eine Indikation für eine Röntgen-Thorax-Untersuchung zum Ausschluss einer pulmonalen Tuberkulose bestehen. Gleichwohl sollten aber auch weiterführende Untersuchungen zum Ausschluss extrapulmonaler Manifestationen (z. B. Ultraschall) durchgeführt werden. Wird eine Tuberkulose während der Schwangerschaft diagnostiziert, besteht eine Behandlungsindikation auch während der Schwangerschaft.



Hintergrund:

Tuberkulose trägt global wesentlich zur Mortalität von Frauen im gebärfähigen Alter bei. Schwangere haben ein erhöhtes Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, insbesondere, wenn eine HIV-Koinfektion besteht. Kinder von Frauen, die während der Schwangerschaft an Tuberkulose erkranken, zeigen häufiger ein niedrigeres Geburtsgewicht und sind häufiger zu klein bezogen auf das Gestationsalter im Vergleich zu Kindern von gesunden Müttern (1), (2), (3). Epidemiologische Daten aus den USA zeigen, dass die TB-Inzidenz in den ersten 180 Tagen post partum auch in TB-Niedriginzidenzländern erhöht ist, möglicherweise auch bereits schon während der Schwangerschaft (2).

In Paragraph §36 Absatz 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist geregelt, dass Personen vor Aufnahme in eine Gemeinschaftsunterkunft für Flüchtlinge oder Asylsuchende ein ärztliches Zeugnis vorzulegen haben, dass bei ihnen keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer ansteckungsfähigen Lungentuberkulose vorhanden sind. Im Gesetzestext heißt es sinngemäß, dass sich das Zeugnis bei Personen, die das 15. Lebensjahr vollendet haben, auf eine Röntgenaufnahme der Lunge stützen muss, während bei Schwangeren von der Röntgenaufnahme abzusehen ist (4).

Vor diesem Hintergrund gibt es vermehrten Informationsbedarf u.a. aus dem öffentlichen Gesundheitsdienst, welche Screeningmethoden auf Tuberkulose für Schwangere geeignet sind und wie bei Schwangeren verfahren werden sollte. Ziel dieser Stellungnahme ist es, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zusammenzufassen und Empfehlungen auszusprechen. Bei dieser Stellungnahme wurden neben dem Forschungszentrum Borstel (FZB) die folgenden medizinischen Fachgesellschaften mit einbezogen: *Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Röntgengesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP).*

Screeningmethoden

Da im IfSG geregelt ist, dass die Röntgen-Thorax-Untersuchung bei schwangeren Asylsuchenden nicht als primäres Screening-Instrument angewendet werden kann (siehe oben), müssen andere diagnostische Untersuchungen bei Schwangeren vorgeschaltet werden. Dies dient dazu, Infektionsketten durch potentiell ansteckungsfähige Schwangere mit Lungentuberkulose früh zu unterbrechen und ermöglicht es, Frauen, die einer besonderen Beobachtung für die Entwicklung von Krankheitszeichen einer Tuberkulose und entsprechenden Betreuung während ihrer Schwangerschaft bedürfen, zu identifizieren.



Schwangere sollten im Rahmen des Screenings auf Tuberkulose zunächst körperlich untersucht werden; dabei sollte auf klinische Symptome der Tuberkulose wie Husten, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust geachtet werden und bei der Anamneseerhebung ggf. stattgehabte frühere Erkrankungen mit Tuberkulose inklusive Vorbehandlungen, eventueller Kontakt zu Tuberkulosepatienten, und die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe für Tuberkulose berücksichtigt werden. Studien zeigten allerdings, dass mehr als die Hälfte der bakteriologisch bestätigten Tuberkulosekranken keine tuberkulose-typischen Symptome zeigen oder überhaupt keine Symptome angeben (5). Bei Schwangeren, bei denen aufgrund der Anamnese und Klinik ein begründeter Verdacht auf eine TB besteht, hat umgehend eine weiterführende Diagnostik (Röntgen-Thorax und bakteriologische Sputumuntersuchung) zu erfolgen.

Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung sollten bei schwangeren Asylsuchenden und Flüchtlingen wegen der fehlenden Möglichkeit des primären Screenings mittels Röntgen-Thorax-Untersuchung auch immuno-diagnostische Tests angewendet werden. Hierzu stehen neben dem Tuberkulin-Hauttest die so genannten Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs) zur Verfügung. Tuberkulin-Hauttests sind in der Schwangerschaft sicher anwendbar (6). In einem systematischen Review zur latenten tuberkulösen Infektion in der Schwangerschaft aus dem Jahr 2016 bewertete die Mehrheit der Autoren einen Indurationsdurchmesser von 10 mm oder mehr als positiv zur Beurteilung des Tuberkulin-Hauttests bei Schwangeren (7). Ebenso sicher sind nach Meinung der Autoren die IGRA- Tests, bei denen es sich um in-vitro Tests handelt, die lediglich eine Venenblutentnahme erfordern.

In Niedriginzidenzländern wurde bei Schwangeren die Konkordanz zwischen Tuberkulin-Hauttests und IGRAs zwischen 77% und 91 % geschätzt, die Sensitivität der IGRAs könnte dort im Vergleich zum THT nach Meinung von Malhalme et al. etwas niedriger als in Hochinzidenzländern, die Spezifität dafür etwas höher liegen (7). Positive IGRAs sind im Vergleich zum Tuberkulin-Hauttest in Bezug auf die Entwicklung einer Tuberkulose möglicherweise in der Schwangerschaft der verlässlichere Prädiktor (8).

Bei HIV-positiven Schwangeren mit IGRA+/THT--Diskordanz zeigte sich in einer US-amerikanischen Studie im Vergleich zu Frauen mit IGRA+/THT+-Konkordanz niedrigere IFN- γ and IL-2-Level und ein erhöhtes Risiko für die Mutter, nach der Geburt eine aktive Tuberkulose zu entwickeln. Auch war ein positiver IGRA signifikant mit stattgehabtem Tuberkulosekontakt assoziiert (8).

Zu berücksichtigen ist außerdem, dass auch bei Schwangeren eine stattgehabte BCG-Impfung im Heimatland zu einem falsch-positiven Ergebnis im Tuberkulin-Hauttest führen kann. Für Länder mit hoher Tuberkuloseprävalenz wird eine bessere Komplettierungsrate der IGRA-basierten Verfahren gegenüber dem zweistufigen Tuberkulin-Hauttest berichtet (9).

Obwohl eine Überlegenheit der IGRAs gegenüber Tuberkulin-Hauttests bei Schwangeren momentan nicht klar belegt ist, sollten im Rahmen des Screenings auf Tuberkulose IGRAs eingesetzt werden. Ist dies nicht der Fall und wird der Tuberkulin-Hauttest angewendet, dann sollte ein positives Testergebnis mit einem IGRA bestätigt werden.

Empfehlung: Im Rahmen des Tuberkulosescreenings sollten bei schwangeren Asylsuchenden und Flüchtlingen prioritär IGRAs eingesetzt werden. Positive Testergebnisse Im Tuberkulin-Haut-Test sollten mit IGRA-Test bestätigt werden.

Ein gleiches Vorgehen mit klinischer Untersuchung und primärer Infektionsdiagnostik wird auch im Rahmen der Umgebungsuntersuchung für Schwangere empfohlen.

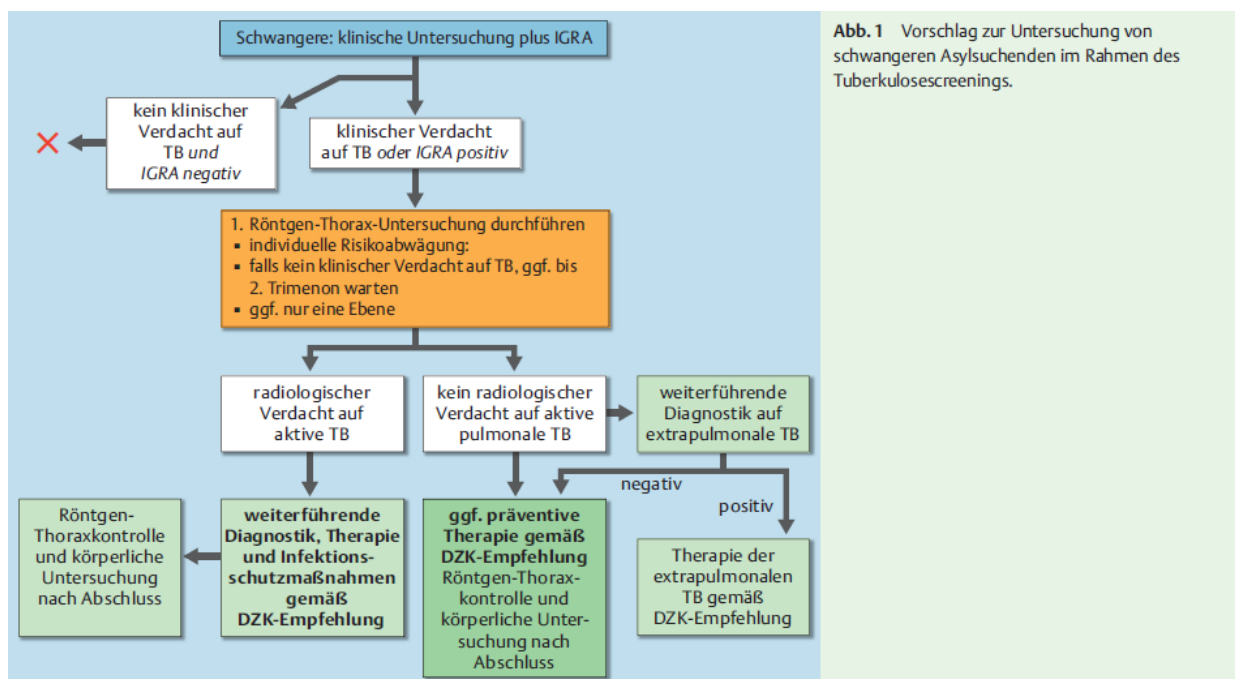


Abb. 1 Vorschlag zur Untersuchung von schwangeren Asylsuchenden im Rahmen des Tuberkulosescreenings.

Röntgendiagnostik

Nach §23 der Röntgenverordnung unterliegen Schwangere einem besonderen Schutz vor ionisierender Strahlung. Die rechtfertigende Indikation zur Untersuchung mit ionisierenden Strahlen ist besonders eng zu stellen, insbesondere sollten alle Möglichkeiten zu alternativen Untersuchungsmethoden ausgeschöpft werden. Andererseits ist die Gesundheit der Mutter für das ungeborene Leben essentiell, so dass die rechtfertigende Indikation zur Röntgenuntersuchung des Thorax zum Ausschluss einer Lungentuberkulose bei einer schwangeren Patientin gegeben sein kann.



Liefert ein positiver Tuberkulin-Hauttest oder IGRA Hinweise für eine latente tuberkulöse Infektion, muss berücksichtigt werden, dass Schwangere ein erhöhtes Risiko haben, eine Tuberkulose zu entwickeln, verbunden mit möglichen Auswirkungen auf das ungeborene Kind. Daher kann bei begründetem Verdacht bei positivem immunologischem Testergebnis auch bei Schwangeren eine Indikation für eine Röntgen-Thorax-Untersuchung zum Ausschluss einer pulmonalen Tuberkulose bestehen. Es sollten aber auch weiterführende Untersuchungen zum Ausschluss extrapulmonaler Manifestationen (z.B. Ultraschall) durchgeführt werden.

Da der Uterus bei Röntgenuntersuchungen der Lunge außerhalb des Strahlenfeldes liegt, ist die Strahlenexposition sogar bei Anwendung der CT minimal. Als typische Uterusdosis bei einer Röntgen-Thorax Untersuchung werden $<0,001-0,01$ mSv und bei einer Computertomographie des Thorax $<0,01-0,1$ mSv angegeben (10), (11). Die diskutierten Schwellenwerte der Uterus-Äquivalentdosis für Fehlbildungen von ca. 100 mSv (für Fehlbildungen in der Phase der Organogenese vom 10. Tag post conceptionem bis zur 8. Woche) oder 300 mSv (für geistige Retardierung, ab dem 3. Monat post conceptionem bis zur Geburt) werden bei weitem nicht erreicht (12), (13). Für die Induktion maligner Tumoren existiert kein Schwellenwert der Strahlendosis. Bei einem natürlichen Malignomrisiko im Kindesalter von etwa 1:500 entspricht eine Röntgenuntersuchung die den Uterus nicht im direkten Strahlengang erfasst in grober Annäherung einer Erhöhung des Krebsrisikos um weniger als $10^{-6}-10^{-4}\%$ (10). Unter der Bedingung, dass die Uterus-Äquivalentdosis unter 20 mSv bleibt, ist auch das Risiko der Erhöhung der postnatalen Tumorrateso minimal, dass es weit unter den Risiken liegt, denen ein Embryo oder Fetus in utero normalerweise auch ohne zusätzliche Strahlenexposition ausgesetzt ist (10). Wenn die Röntgenuntersuchung nicht konklusiv sein sollte und aus ärztlicher Sicht die Durchführung einer CT-Untersuchung zwingend indiziert ist, sollte diese nach Möglichkeit mit Niedrigdosis unter Schutz des Uterus durchgeführt werden (14). Auf die Verwendung des i.v. Kontrastmittels sollte nach Möglichkeit verzichtet werden, ansonsten muss nach der Geburt des Kindes zum Ausschluss einer kontrastmittelinduzierten Hypothyreose eine Schilddrüsendiagnostik des Kindes unbedingt erfolgen (13). Sofern die ausreichende Expertise am radiologischen Institut vor Ort vorhanden ist, kann auch die Durchführung einer MRT der Lunge als Alternativmethode ohne Strahlenexposition erwogen werden (15-17).

Vor der Röntgenuntersuchung sind eine umfassende Aufklärung und die rechtlich wirksame Einwilligung der Schwangeren selbstverständlich. Hierbei sollte insbesondere auch bedacht werden, eine unnötige Beunruhigung der Patientin durch sorgfältige Darlegung der Nutzen-Risiko-Relation für Mutter und Kind zu vermeiden (13). Die gesetzlich vorgeschriebenen Dokumentationspflichten sind zu beachten, eine Angabe der geschätzten Uterus-Äquivalentdosis ist sinnvoll.



Weiteres Vorgehen bei auffälligem Röntgen

Besteht im Röntgen-Thorax ein Hinweis für eine Lungentuberkulose, so sollen alle weiteren Schritte zur Diagnosesicherung und Therapieeinleitung gemäß Empfehlungen des DZK unternommen werden (18). Wird eine aktive Tuberkulose während der Schwangerschaft nachgewiesen, so besteht gemäß der nationalen Empfehlungen des DZK, aber auch gemäß internationaler Empfehlungen des CDC zusammen mit der American Thoracic Society, sowie der Union Against Tuberculosis zusammen mit der Weltgesundheitsorganisation eine Behandlungsindikation auch während der Schwangerschaft (19), (20).

Die Therapie mit Erstlinien-Antituberkulotika in der Schwangerschaft wird von der Weltgesundheitsorganisation, der Union und der British Thoracic Society für Mutter und Kind als sicher eingestuft (21).

Bei fehlenden Hinweisen für eine pulmonale Tuberkulose kann auch bei nachgewiesener latenter tuberkulöser Infektion (LTBI) in der Schwangerschaft eine präventive Therapie in Betracht gezogen werden. Die Centers for Disease Control (CDC) empfehlen eine präventive Therapie mit unmittelbarem Therapiebeginn in der Schwangerschaft bei kürzlich zurückliegender Ansteckung (bei Kontakt zu ansteckendem Tuberkulosefall) und bei HIV-positiven Schwangeren. Bei dieser Konstellation (HIV-positive Schwangere oder plausible Hinweise für eine kürzlich zurückliegende Ansteckung) sollte bei Schwangeren immer die Indikation für eine präventive Therapie unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen/Risikoabwägung erwogen werden und die Schwangere über diese Möglichkeit der präventiven Therapie aufgeklärt werden. Bei Gabe von Isoniazid wird eine Komedikation mit 10-25 mg/Tag Pyridoxin (Vitamin B6) empfohlen. Für Schwangere ohne Risikofaktoren (keine HIV-Infektion, keine kürzlich zurückliegende Ansteckung) schlägt das CDC alternativ die Verschiebung der LTBI-Behandlung auf einen Zeitpunkt 2-3 Monate post partum unter entsprechender klinischer Beobachtung der Schwangeren vor, für stillende Schwangere unter INH-Medikation wird eine zusätzliche Behandlung mit Pyridoxin (10-25mg/d) empfohlen (22). Bis dahin sollten engmaschige klinische Untersuchungen auf die klinischen Zeichen einer aktiven Tuberkulose (wie z.B. in mindestens zweimonatlichen Abständen) stattfinden und die Schwangere auf die möglichen Erkrankungszeichen hingewiesen werden.

Für eine erhöhte Hepatotoxizität durch INH, die in einigen Studien angeführt wird, gibt es keine hinreichende Evidenz (ausführlich zusammengefasst in (6, 7)).

Hat man sich zu einer präventiven Therapie mit INH in der Schwangerschaft entschlossen, können sicherheitshalber die Intervalle für Laborkontrollen entsprechend verkürzt werden.



Vorgehen für das Kind

Wird eine aktive Tuberkulose während der Schwangerschaft nachgewiesen, besteht für das ungeborene Kind das Risiko einer kongenitalen Tuberkulose. Es muss deshalb bei präpartal bekannter Tuberkulose (mit oder ohne Therapie) eine weiterführende Untersuchung/Diagnostik des Kindes zeitnah nach der Geburt veranlasst werden. Für die Planung der Geburt sollten diese Abklärungen, sowie die Aspekte Stillen und Isolation Mutter-Kind frühzeitig angesprochen werden.

Einen **Algorithmus** zur Untersuchung von schwangeren Asylsuchenden im Rahmen des Tuberkulosescreenings finden Sie in **Abb. 1**.



Die Stellungnahme wurde von

Prof. Dr. Karl Schenkel, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK),
14165 Berlin

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. Torsten Bauer (DZK), Chefarzt Klinik für Pneumologie, 14165 Berlin
Dr. Cornelia Breuer (DZK), Gesundheitsamt, 01099 Dresden
Dr. Folke Brinkmann (GPP), Universitätsklinikum Bochum, 44791 Bochum
Prof. Dr. Roland Diel (DZK), Institut für Epidemiologie, Universitätsklinikum, 22927 Großhansdorf
Dr. Cornelia Feiterna-Sperling (DGPI), Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie,
Charité - Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin
Prof. Dr. Walter Haas (RKI), Abteilung für Infektionsepidemiologie, 13353 Berlin
PD Dr. Pia Hartmann (DGI), Innere Medizin und Infektiologie, Infektiologin, 50931 Köln
Dr. Barbara Hauer (RKI), 13302 Berlin
Dr. Katharina Kranzer (FZB), Diagnostische Mykrobakteriologie, 23845 Borstel
Stefan Lohwasser (DRG), Deutsche Röntgengesellschaft e.V., 10587 Berlin
Dr. Ralf Otto-Knapp (DZK), HELIOS Klinikum Emil von Behring, 14165 Berlin
Dr. Martin Priwitzer (DZK), Gesundheitsamt, 70176 Stuttgart
Prof. Dr. Tom Schaberg (DZK), Diakoniekrankenhaus Rotenburg GmbH, 27356 Rotenburg
Dr. Martin Völker (DGMP), Leiter der Geschäftsstelle, 10587 Berlin
Dr. Katharina Weizsäcker (DGGG), Charité - Campus Virchow-Klinikum, 13353 Berlin

verfasst.

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Literatur:

1. WHO. Fact sheet tuberculosis in women. 2015.
2. LaCourse SM, Greene SA, Dawson-Hahn EE, Hawes SE. Risk of Adverse Infant Outcomes Associated with Maternal Tuberculosis in a Low Burden Setting: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016:6413713.
3. Asuquo B, Vellore AD, Walters G, Manney S, Mignini L, Kunst H. A case-control study of the risk of adverse perinatal outcomes due to tuberculosis during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(7):635-8.
4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz BfJu. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). 2000.
5. WHO. Systematic screening for active tuberculosis. 2013.
6. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2001;24(7):553-65.
7. Malhame I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154825.
8. Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1088-95.
9. Molina R, Venkatesh K, Schantz-Dunn J, Meadows A, Nour N, Diouf K. Comparing an Interferon Gamma Release Assay with the Tuberculin Skin Test During Pregnancy: Implications for Tuberculosis Screening During Prenatal Care. *Matern Child Health J.* 2016;20(6):1314-20.
10. DGmP. Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosisermittlung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. DGMP-Bericht Nr. 7. 2002.
11. Radiation UNSCotEoA. UNSCEAR 1986 REPORT. GENETIC AND SOMATIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION. 1986.
12. Weisser G, Steil V, Neff KW, Busing KA. Radiology and pregnancy : Part 2: clinical recommendations. *Radiologe.* 2013;53(1):75-82; quiz 3-4.
13. Trittmacher S. Röntgen unter besonderen Umständen. *Hessisches Ärzteblatt* 2016(77):327-30.
14. Danova D, Keil B, Kastner B, Wulff J, Fiebich M, Zink K, et al. Reduction of uterus dose in clinical thoracic computed tomography. *Rofo.* 2010;182(12):1091-6.
15. Schloss M, Heckrodt J, Schneider C, Discher T, Krombach GA. Magnetic Resonance Imaging of the Lung as an Alternative for a Pregnant Woman with Pulmonary Tuberculosis. *J Radiol Case Rep.* 2015;9(5):7-13.
16. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging.* 2012;3(4):355-71.



17. Rizzi EB, Schinina V, Cristofaro M, Goletti D, Palmieri F, Bevilacqua N, et al. Detection of Pulmonary tuberculosis: comparing MR imaging with HRCT. *BMC Infect Dis.* 2011;11:243.
18. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, et al. [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie.* 2012;66(3):133-71.
19. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-62.
20. WHO. Guidelines for treatment of tuberculosis. Fourth edition. 2010.
21. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy.* 2012;2012:379271.
22. CDC. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. 2013.