

Tuberkulose in der Schwangerschaft – eine Übersicht

Tuberculosis in Pregnancy – a Summary



Autoren

Benjamin Wolf^{1*}, Marco Krasselt^{2*}, Jonathan de Fallois³, Amrei von Braun^{4**}, Holger Stepan^{1**}

Institute

- 1 Abteilung für Geburtsmedizin, Universitätsfrauenklinik Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig
- 2 Sektion Rheumatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig
- 3 Interdisziplinäre Internistische Intensiveinheit, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig
- 4 Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig

Schlüsselwörter

Infektionen, Schwangerschaft, Tuberkulose, immunologische Veränderungen, Epidemiologie, Therapie

Key words

infections, pregnancy, tuberculosis, immunological changes, epidemiology, therapy

eingereicht 26.7.2018
revidiert 23.10.2018
akzeptiert 23.10.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0774-7924>
Online-publiziert 8. 1. 2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 358–365 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. med. Benjamin Wolf
Universitätsfrauenklinik Leipzig
Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig
benjamin.wolf@medizin.uni-leipzig.de

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren hat die Inzidenz der Tuberkulose in der Schwangerschaft in den Industrienationen zugenommen. Eine Tuberkulose in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für Mutter und Kind verbunden. Auch wenn für

Deutschland keine Zahlen existieren, ist aufgrund der Migrationsbewegungen von einer Zunahme von Tuberkuloseerkrankungen unter Schwangeren auszugehen, so zeigen auch aktuelle Daten aus den USA eine steigende Tuberkuloseinzidenz bei Schwangeren in den letzten Jahren. Die durch eine Schwangerschaft bedingten physiologischen und immunologischen Veränderungen haben dabei wahrscheinlich einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und können die Diagnosestellung erschweren. Zur Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion gibt es international keine einheitlichen Empfehlungen. Wenn ein Screening in spezifischen Risikopopulationen erfolgt, sollte nach der gegenwärtigen Studienlage hierbei prioritär ein Interferon- γ Release Assay (IGRA) zum Einsatz kommen. Sowohl bei entsprechender Symptomatik als auch bei einem positiven IGRA-Test ist auch in der Schwangerschaft eine weiterführende Diagnostik indiziert. Im Falle einer Tuberkulose darf die Tatsache des Vorliegens einer Schwangerschaft die Einleitung einer antituberkulösen Therapie nicht verzögern, da deren frühzeitiger Beginn mit einem günstigeren Outcome für Mutter und Kind assoziiert ist. Die gängigen Erstlinientherapeutika können auch in der Schwangerschaft zur Anwendung kommen und werden als sicher angesehen. Die Therapie einer latenten tuberkulösen Infektion in der Schwangerschaft ist umstritten.

ABSTRACT

In recent years, the incidence of tuberculosis in pregnancy in the industrialised countries has increased. Tuberculosis in pregnancy is associated with an increased risk for the mother and child. Even if no figures are available for Germany, an increase in the number of tuberculosis cases among pregnant women can be assumed due to the migratory flows; current data from the USA, for example, also show an increasing incidence of tuberculosis in pregnant women in recent years. The physiological and immunological changes that occur during pregnancy are likely to have a negative impact on the course of the disease and may make it more difficult to confirm the diagnosis. There are no internationally standardised recommendations for diagnosing latent tuberculosis infections. When screening for TB is performed in specific risk populations, an Interferon- γ Release Assay (IGRA) should preferably be carried out according to the current study data. If corresponding symptoms are present and an IGRA test is positive,

* BW und MK haben zu gleichen Teilen beigetragen.

** AvB und HS haben zu gleichen Teilen beigetragen.

further diagnostics are indicated, also in pregnancy. If tuberculosis is confirmed, the fact that a woman is pregnant must not delay the initiation of anti-tuberculosis therapy, as an early start of therapy is associated with a more favourable outcome

for both mother and child. The common first-line therapeutic drugs may also be used during pregnancy and are considered safe. The treatment of latent tuberculosis during pregnancy is disputed.

Einleitung und Epidemiologie

Im Jahr 2016 zählte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit 6,3 Millionen neue Tuberkulosefälle – eine Erhöhung um über 200 000 Fälle im Vergleich zu 2015 [1]. Die aktuellsten Zahlen für Deutschland stammen ebenfalls aus dem Jahr 2016, hier wurden nach Information des Robert Koch-Instituts (RKI) 5915 Neuerkrankungen registriert [2]. Besonders hoch ist die Inzidenz in Deutschland bei ausländischen Staatsbürgern: sie beträgt hier 42,6/100 000 Einwohner und ist damit 19-mal so hoch wie in der deutschen Bevölkerung. Im Vergleich zu 2015 hat dieser Unterschied um mehr als das 16-Fache zugenommen [2]. Betroffen sind bei ausländischen Staatsbürgern vor allem junge Erwachsene, deren Altersmedian lag bei 28 Jahren (58 Jahre bei Patienten deutscher Herkunft) [2].

Für die weltweite Prävalenz einer aktiven Tuberkulose bei schwangeren Frauen liegen nur Schätzungen vor, auch die WHO nennt hier keine konkreten Zahlen. Nach einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 litten 2011 weltweit etwa 216 500 Schwangere an einer Tuberkulose, fast die Hälfte davon stammt aus Afrika [3]. In den USA nahm die Inzidenz der Tuberkulose bei Schwangeren zwischen 2003 und 2011 kontinuierlich zu; sie wird insgesamt mit 26,6/100 000 Geburten angegeben [4]. Analog zur allgemeinen Bevölkerung ist eine Tuberkulose in Hochprävalenzgebieten wie Südafrika deutlich häufiger unter HIV-infizierten schwangeren Frauen als unter HIV-negativen [5]. Für Deutschland existieren keine Zahlen zu Inzidenz oder Prävalenz unter schwangeren Frauen.

Aufgrund der Migrationsbewegung der letzten Jahre und der Zunahme junger Patienten mit einer Tuberkulose ist von einer künftig steigenden Relevanz der Tuberkulose in der Schwangerschaft auch in Deutschland auszugehen.

Gegenstand dieses Übersichtsartikels sind die Besonderheiten des Immunsystems in der Schwangerschaft sowie Diagnostik und Therapie von schwangeren Tuberkulosepatienten. Die Ausführungen und Empfehlungen erfolgen auf Grundlage der aktuellen Literatur, der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der klinischen Erfahrungen der Autoren vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung der Erkrankung.

Review

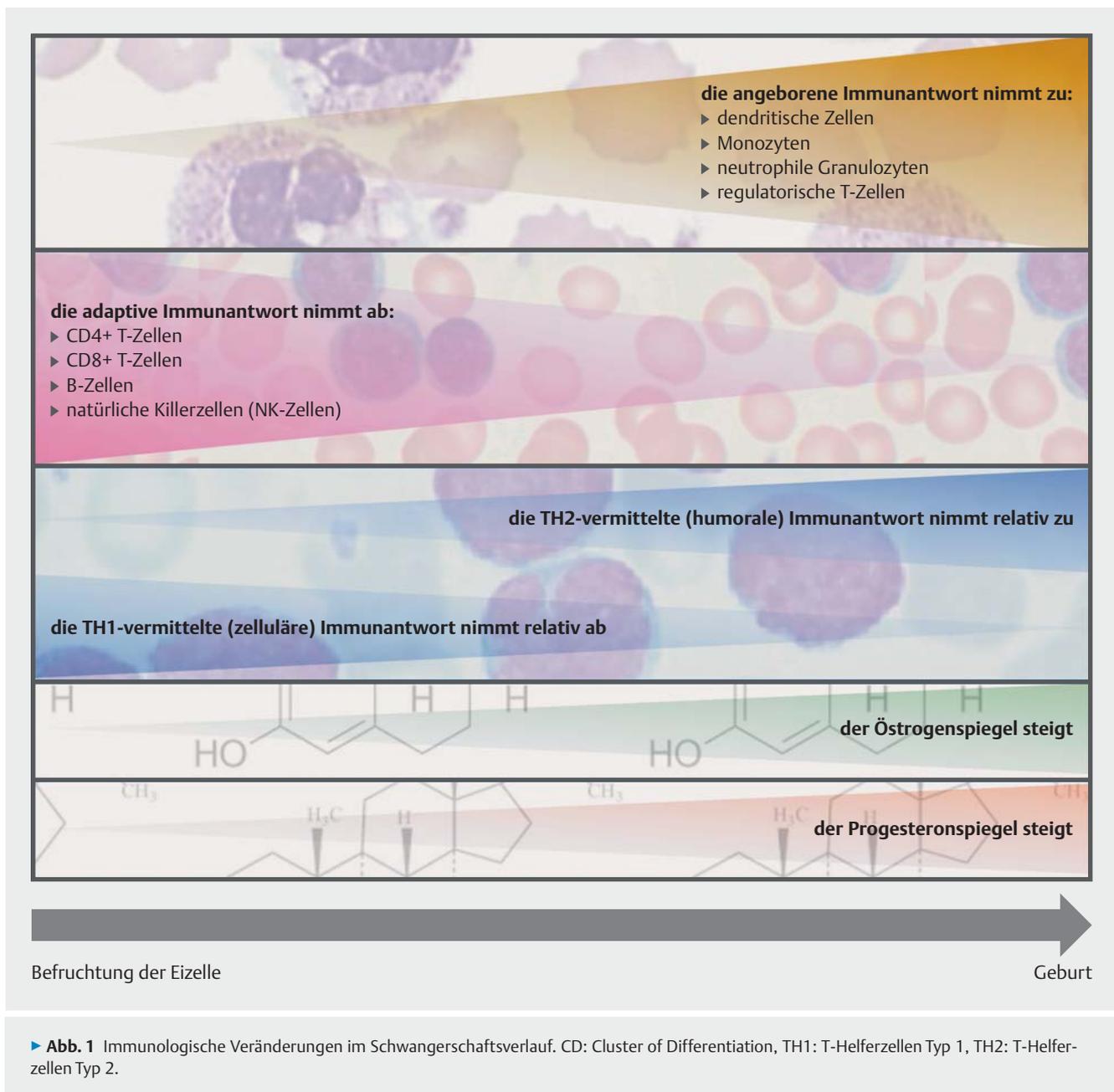
Immunologische Besonderheiten in der Schwangerschaft

Schwangerschaft ist mit einer Reihe von weitreichenden Veränderungen des mütterlichen Immunsystems assoziiert, die zur Erhaltung der maternofetalen Immuntoleranz von entscheidender Bedeutung sind. Getriggert werden diese Veränderungen vor allem von Hormonen wie Östrogenen und Progesteron [6,7]. Auch

wenn diese Veränderungen komplex und noch nicht gänzlich verstanden sind, ist davon auszugehen, dass der zelluläre Arm des Immunsystems supprimiert wird, während es zu einer Induktion der humoralen Komponente kommt (sog. TH1-/TH2-Phänotyp-Shift). Diese Effekte nehmen im Verlauf der Schwangerschaft zu [6,8–10]. Einen Überblick über die immunologischen Veränderungen gibt ► **Abb. 1**.

Aus klinischer Sicht wird eine während der Schwangerschaft verminderte zelluläre Immunität vor allem durch 2 Feststellungen gestützt: Zum einen nimmt die Schwere von Virus- und Pilzerkrankungen des Respirationstraktes insbesondere in der 2. Schwangerschaftshälfte zu [11–13]. In diesem Kontext scheint sich auch das Risiko für die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose zu erhöhen [14]. Zum anderen zeigen einige Autoimmunerkrankungen, die vor allem mit Störungen der zellulären Immunität in Verbindung gebracht werden (z. B. rheumatoide Arthritis oder multiple Sklerose) häufig eine – zum Teil deutliche – Besserungstendenz während der Schwangerschaft [8,15]. Autoimmunerkrankungen jedoch, die vornehmlich von der humoralen Immunität abhängig sind (z. B. systemischer Lupus erythematoses), gehen nicht selten mit Schüben und einer erhöhten Krankheitsaktivität, vor allem zum Ende der Schwangerschaft hin, einher [15].

Für die Auseinandersetzung des Immunsystems mit *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sind die genannten Veränderungen in der Schwangerschaft deshalb relevant, weil gerade eine zelluläre Immunantwort (T-Zellen) entscheidend ist. Mtb wird nach Aufnahme über den Respirationstrakt von Makrophagen internalisiert, die ihrerseits die entsprechend prozessierten Antigene den T-Helferzellen präsentieren. Das führt zu einer Freisetzung verschiedener Zytokine (u. a. Tumornekrosefaktor [TNF] und Interferon-[IFN- γ]) und letztlich zur Granulombildung. Die typischen Granulome limitieren zwar einerseits den Entzündungsprozess, schaffen andererseits aber auch eine Umgebung für das Überleben der Mykobakterien [16,17]. Die Persistenz von Mykobakterien in Granulomen ohne Krankheitsausbruch bzw. nach durchgemachter Tuberkulose wird als latente tuberkulöse Infektion bezeichnet. Neben anderen Faktoren spielt TNF eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Granulome [18,19]. Diese Feststellung wird von der Tatsache unterstrichen, dass der therapeutische Einsatz von TNF-Inhibitoren (z. B. Adalimumab) bei Autoimmunerkrankungen das Risiko einer Tuberkuloseaktivierung um das 2–6-Fache erhöht [20]. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass in der Schwangerschaft aufgrund der beschriebenen Veränderungen ein erhöhtes Risiko für eine Progression bzw. Reaktivierung einer latenten tuberkulösen Infektion hin zu einer manifesten Tuberkulose besteht [21,22].



Klinik, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose in der Schwangerschaft

Bei Vorliegen der Kardinalsymptome (Husten > 2 Wochen, Fieber, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust) sollte immer auch an eine Tuberkulose gedacht werden. Besonders schwierig ist die Diagnose bei immunkompromittierten Patienten; sie zeigen oft eine atypische Klinik (z. B. Aszites oder eine zerebrale Symptomatik) und klassische Zeichen im Röntgenbild des Thorax können trotz Lungenbeteiligung fehlen [23]. Darüber hinaus ist das Risiko einer extrapulmonalen Tuberkulose mit atypischen Symptomen bei schwangeren Patientinnen gegenüber Nichtschwangeren deutlich erhöht [4, 24–26].

Die meisten schwangerschaftsassozierten Tuberkulosediagnosen werden erst post partum gestellt [14], die Latenzzeit be-

trägt bis zu 6 Monate [14, 22]. Ursächlich kommen am ehesten eine verzögerte Diagnostik und die beschriebenen immunologischen Veränderungen, die während der Schwangerschaft fortlaufend zunehmen, in Betracht [22]. In einer älteren Übersichtsarbeit, die publizierte, peripartale Tuberkulosefälle ausgewertet hat, zeigten über 75% der Patientinnen während der Schwangerschaft keine für eine Tuberkulose verdächtigen Symptome [27]. Der Therapiebeginn wurde im Median um 27 Tage verzögert, 38% der Patientinnen starben an der Infektion. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die Arbeit in summa nur 29 Patientinnen umfasste und ein Drittel (n = 11) der Patientinnen eine meningeale Beteiligung hatte, was mit einer erhöhten Letalität verbunden ist [27]. Ein wichtiger Grund für die verzögerte Diagnostik durch vermeintlich fehlende Symptome sind die physiologi-

► **Tab. 1** Therapieempfehlungen für die Lungentuberkulose (in Anlehnung an Schaberg et al. [31]).

Initialtherapie		Erhaltungstherapie	
	Dauer (Monate)		Dauer (Monate)
manifeste Tuberkulose			
INH, RMP, PZA, ETB	2	INH, RMP	4
INH, RMP, EMB	2	INH, RMP	7
latente tuberkulöse Infektion			
INH täglich	9	–	–
RMP täglich	4	–	–
INH und RMP täglich	3–4	–	–
INH/Rifapentin wöchentl. ¹	3	–	–

¹ in Deutschland noch nicht zugelassen

► **Tab. 2** Dosierungsempfehlungen für die Standardtherapie (Aus: Schaberg et al. 2016 [31]).

Medikament	Dosis ¹ (mg/kg Körpergewicht)	Dosisbereich (mg/kg Körpergewicht)	minimale/maximale Dosis (mg)	Standarddosis (70 kg Körpergewicht)
Isoniazid	5	4–6	200/300	300
Rifampicin	10	8–12 ³	450/600	600
Pyrazinamid	25	20–30	1500/2500	1750
Ethambutol	15 ²	15–20	800/1600	1200

¹ Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Behandlungsverlauf beachten.

² Die beste Dosierung ist nicht bekannt. Bei der angegebenen Dosierung sind jedoch ophthalmologische Komplikationen seltener als bei höheren Dosen.

³ Höhere Dosen werden geprüft.

schen Veränderungen, die mit einer Schwangerschaft einhergehen. Ein durch die Tuberkulose verursachter Gewichtsverlust kann z. B. durch schwangerschaftsbedingte Ödeme oder die Zunahme des Abdomenumfangs maskiert werden; Abgeschlagenheit oder eine erschwerte Atmung können als physiologisch fehlinterpretiert werden. Eine Röntgendiagnostik kommt bei Schwangeren häufig aus Angst vor potenziellen Strahlenschäden für den Fetus nur sehr zurückhaltend zum Einsatz.

Für die Erhärtung des Verdachts auf eine Lungentuberkulose ist ein Röntgen des Thorax oder ein entsprechendes CT wichtig. Letzteres ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, allerdings kann ein einzelnes Röntgenbild bei begründetem Verdacht (z. B. anhaltender Husten) ohne Gefahr für den Fetus erfolgen [28] und ist bei entsprechenden Symptomen in Deutschland empfohlen [29].

Während die Mikroskopie des Sputums trotz seiner geringen Sensitivität (rund 50%) in Ländern mit hoher Krankheitslast routinemäßig zum Einsatz kommt [30], gilt die Kultur nach wie vor als Goldstandard für die Diagnosesicherung. Eingeschränkt wird ihr praktischer Nutzen durch die langen Kulturzeiten. Im letzten Jahrzehnt haben sich schnelle Verfahren etabliert, welche auf DNA-Amplifikation des Erregers beruhen und von der WHO als Bestätigungstests empfohlen werden. Hier kann eine gleichzeitige Resistenztestung für Rifampicin erfolgen, die Durchführung solcher

Tests benötigt nur rund 90 Minuten [31,32]. Eine rechtzeitige Diagnose ist gerade in der Schwangerschaft wichtig, da Studien ein verbessertes Outcome für Mütter und Kinder bei Therapiebeginn noch während der Schwangerschaft zeigen [25,26,33]. So lange eine offene Lungentuberkulose nicht ausgeschlossen ist, hat eine adäquate Isolation der Patientin zu erfolgen [34].

Die Therapie sollte keinesfalls verzögert werden. Die Standardtherapie mit einer Vierfachkombination aus Ethambutol (ETB), Isoniazid (INH), Pyrazinamide (PZA) und Rifampicin (RMP) für 2 Monate, gefolgt von einer Zweifachkombination aus INH und RMP für 4 Monate, wird auch für Schwangere empfohlen [35]. Die Therapiedauer erhöht sich bei einem extrapulmonalen Befall (z. B. 2 + 7 Monate bei Knochentuberkulose, 2 + 10 Monate bei zerebraler Beteiligung) [35]. Alternative Therapieregime können ► **Tab. 1** entnommen werden, Dosierungsempfehlungen finden sich in ► **Tab. 2**.

Die genannten Erstlinientherapeutika werden als sicher angesehen und sind nicht mit negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft assoziiert. Während die meisten internationalen Fachgesellschaften – so auch in Deutschland – ebenfalls das genannte PZA empfehlen [35], sieht die American Thoracic Society dessen Einsatz in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten zur Teratogenität kritisch [36]. Sofern auf PZA verzichtet wird, verlängert sich die Therapiedauer auf insgesamt 9 Monate (INH,

RMP und EMB für 2 Monate, INH und RMP für 7 Monate) [35]. Allen schwangeren und stillenden Patientinnen, denen INH verordnet wird, sollte auch Vitamin B₆ (Pyridoxin) verordnet werden; Kombinationspräparate sind erhältlich.

Auch wenn eine 2014 erschienene Metaanalyse von 35 Studien zur Therapie der Tuberkulose in der Schwangerschaft keine negativen Auswirkungen einer Zweitlinientherapie auf Mutter oder Fetus zeigt [37], sollte im Falle des Vorliegens resistenter Stämme (sog. Multi-drug resistance) nur in Absprache mit Infektiologen und Mikrobiologen unter Berücksichtigung der individuellen Risiken (Tuberkulose vs. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) behandelt werden. ► **Tab. 3** gibt einen Überblick über die einzelnen Zeitlinientherapeutika und deren potenziell schädliche Auswirkungen auf den Fetus.

Generell ist das Ansprechen auf eine Therapie auch in der Schwangerschaft gut. Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse können fast 89% der schwangeren Frauen erfolgreich (Kulturkonversion) therapiert werden [37].

Tuberkulose und Mütter mortalität

Verglichen mit Schwangeren, die nicht an einer Tuberkulose erkrankt sind, haben schwangere Patientinnen mit Tuberkulose und deren Kinder ein schlechteres Outcome in vielen Bereichen. Eine erst kürzlich erschienene Metaanalyse aus Großbritannien (13 Studien, 3384 schwangere Tuberkulosepatientinnen vs. 119448 schwangere Frauen ohne Tuberkulose) zeigt mütterlicherseits ein erhöhtes Risiko z. B. für Anämien (Odds Ratio [OR] 3,9) oder die Notwendigkeit eines Kaiserschnitts (OR 2,1) [38]. Eine andere Untersuchung kommt zu dem Schluss, dass die Mortalität der Mütter um das 6-Fache erhöht sei [4].

Ein besonderes Risiko besteht bei einer HIV-Koinfektion der Mutter, hier ist die Mortalität deutlich erhöht [39,40]. Nach den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie (n = 88 HIV-/Tuberkulose koinfizierte Schwangere vs. 155 schwangere Patientinnen mit HIV) steigen in diesem Fall außerdem die Krankenhausverweildauer und das Risiko einer Präeklampsie [41].

Von Bedeutung ist auch die Tatsache, dass es unter schwangeren Patientinnen nicht nur einen hohen Anteil an extrapulmonaler Beteiligung gibt (50–69% [4, 24–26]), sondern dass diese außerdem mit einem tendenziell schlechteren Outcome assoziiert sind, auch wenn hier keine statistische Signifikanz erreicht wird [38]. Möglicherweise sind hierbei Fälle mit zerebraler Beteiligung von entscheidender Bedeutung. Eine ältere Untersuchung zu extrapulmonalen Verläufen zeigt zudem höhere, pränatale Hospitalisierungsraten; ausgenommen hiervon scheint die Lymphknotentuberkulose zu sein [42].

Einfluss von maternaler Tuberkulose auf das Kind und postnatales Management des Neugeborenen

Für Säuglinge an Tuberkulose erkrankter Mütter ist die Wahrscheinlichkeit für ein geringes Geburtsgewicht (OR 1,7), eine Asphyxie (OR 4,6) oder sogar ein perinatales Versterben (OR 4,2) deutlich erhöht [38]. Eine pränatale Infektion des Fetus (konnatale Tuberkulose) ist nach aktueller Datenlage sehr selten. So wurden in einem systematischen Review zwischen 1946 und 2009 nur 170 Fälle konnataler Tuberkulose in der internationalen Literatur beschrieben [43]. In den meisten Fällen erfolgte die Diagnose

► **Tab. 3** Zweitlinientherapie zur Behandlung der Tuberkulose in der Schwangerschaft (Aus: Schaberg et al. 2016 [31]).

Medikament	Fetustoxizität	Teratogenität
Gatifloxacin	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Levofloxacin	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Moxifloxacin	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Amikacin	Ototoxizität	unklar
Capreomycin	Ototoxizität	ja (T)
Streptomycin	Ototoxizität	nein
Clofazimin	reversible Hautverfärbung	nein
Cycloserin	postpartale sideroblastische Anämie	nein
Terizidon	unklar	unklar
Ethionamid/ Protionamid	Entwicklungsverzögerung	ja
Linezolid	unklar	nein
Ethambutol	nein	nein
Pyrazinamid	selten: Ikterus	unklar
hochdosiertes Isoniazid	selten: ZNS-Schäden, wenn auf eine Pyridoxin-Supplementation verzichtet wird	nein
Bedaquilin	unklar	nein
Delamanid	unklar	ja (T)
p-Amino-salicylsäure	postpartale Diarrhö	ja (1. Trimester)
Amoxicillin/ Clavulansäure	selten: nekrotisierende Enterokolitis postpartal	nein
Meropenem/ Imipenem	unklar	nein
T: Tierstudie		

einer Tuberkulose bei den Müttern erst postpartal. Auch rein extrapulmonale maternale Verläufe sind für die Neugeborenen mit negativen Auswirkungen, z. B. einem niedrigen Geburtsgewicht oder niedrigen Apgar-Scores, verbunden [42].

In Fällen von pränataler Ansteckung wurde in einer alten Fallserie eine Säuglingsmortalität von 46% beschrieben [44], die neuere Untersuchung von Peng und Kollegen geht bei Fällen ab 1994 ebenfalls von einer Mortalität von rund 40% aus [43]. Die Diagnose einer konnatalen Tuberkulose ist häufig schwierig, zumal in den meisten Fällen erst nach 2–3 Wochen Symptome auftreten. Typisch sind Fieber, Atemnot, Hepato(spleno)megalie und Husten, in vielen Fällen wird zunächst eine bakterielle oder virale Infektion vermutet [43].

Wenn in der Schwangerschaft eine maternale Tuberkulose diagnostiziert wurde oder der Verdacht darauf besteht, soll nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) nach der Geburt immer eine Entnahme von fixiertem und nativem Plazentagewebe zur histologischen und

mikrobiologischen Untersuchung erfolgen. Eine weiterführende Diagnostik beim Neugeborenen ist diesen Fällen zwingend. Da der unverzügliche Beginn einer antituberkulösen Therapie von größter Bedeutung ist, sollte bereits im Verdachtsfall eine initiale antituberkulöse Vierfachtherapie erfolgen [45].

Asymptomatische Neugeborene mit relevanter Tuberkuloseexposition sollen eine prophylaktische Therapie mit INH und Pyridoxin erhalten [45].

Postpartal können Mütter auch unter antituberkulöser Therapie zum Stillen ermutigt werden, sofern von einer Nichtansteckungsfähigkeit ausgegangen werden kann. Dies trifft zu, wenn:

1. keine infektiöse pulmonale Tuberkulose bei der Mutter vorliegt (mind. 3 negative Sputen nach Therapiebeginn, alternativ antituberkulöse Therapie bei sensibler Tuberkulose > 21 Tage),
2. klinisch keine tuberkulöse Mastitis besteht und
3. beim Neugeborenen eine adäquate prophylaktische Therapie initiiert wurde [45].

Trifft dies nicht zu oder besteht diesbezüglich Unklarheit, so muss eine getrennte Unterbringung von Mutter und Kind in Betracht gezogen werden, wobei eine Zusammenkunft zum Stillen unter konsequentem Tragen einer FFP2-(Filtering-Face-Piece-2-)Maske erwogen werden kann. Diese Art von Atemmasken filtern mindestens 96% aller bis zu 6 µm großen Luftpartikel, womit ein ausreichender Schutz zu erwarten ist. Eine Ansteckung über (ggf. abgepumpte) Muttermilch ist unwahrscheinlich. Die antituberkulöse Therapie der Mutter ist für das Neugeborene unbedenklich, es gelangen nur geringe, für das gestillte Kind nicht toxische Mengen, der Erstlinientherapeutika in die Muttermilch [35, 36].

Prävention

Schwierigkeiten im klinischen Alltag bereitet nach wie vor die Entität der latenten tuberkulösen Infektion. Eine solche Infektion liegt vor, sofern sich nach Primärinfektion keine manifeste Erkrankung entwickelt, die Erreger jedoch im Wirt persistieren. Zur Detektion eignen sich IFN-γ release assays (IGRA) (z.B. QuantiFERON-Test) oder der klassische Tuberkulin-Hauttest (THT, sog. Mendel-Mantoux-Test), der auch in der Schwangerschaft sicher anwendbar ist [29]. Konkrete Angaben zu Sensitivität und Spezifität von THT und IGRA in der Schwangerschaft fehlen. Generell wird jedoch davon ausgegangen, dass der IGRA in Regionen mit niedriger Tuberkuloseinzidenz bei vergleichbarer Sensitivität eine etwas höhere Spezifität als der THT aufweist, während in Regionen mit hoher Tuberkuloseinzidenz eine höhere Sensitivität für den IGRA vorliegt [46–48].

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine internationalen Empfehlungen hinsichtlich eines Screenings auf latente tuberkulöse Infektion bei schwangeren Patientinnen, auch nicht in Ländern mit einer hohen Krankheitslast. Es wird jedoch – wie bereits beschrieben – davon ausgegangen, dass in der Schwangerschaft ein erhöhtes Progressions- bzw. Reaktivierungsrisiko der latenten tuberkulösen Infektion hin zu einer manifesten und potenziell ansteckenden Erkrankung besteht. Daher empfiehlt das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) generell bei schwangeren, asylsuchenden Frauen den prioritären Einsatz eines IGRAs als Screeningtest [29].

Im Falle eines positiven Testergebnisses soll in jedem Fall eine Röntgenuntersuchung des Thorax angeschlossen werden.

Bei positivem IGRA bzw. THT und fehlendem klinischen Anhalt für eine Tuberkulose kommt eine Therapie grundsätzlich infrage, sofern kürzlich ein Kontakt zu einem ansteckenden Indexfall bestanden hat oder eine HIV-Infektion vorliegt [35]. Eingesetzt werden kann nach neueren Erkenntnissen z.B. Rifampicin als Monotherapie für 4 Monate [49] oder INH als Monotherapie über 9 Monate, kombiniert mit Pyridoxin [50]. Sofern die genannten Risikofaktoren (enger Kontakt zu einem Indexfall, HIV-Infektion) nicht vorliegen, kann ein Verschieben der Therapie auf 2–3 Monate post partum erwogen werden [35].

Eine aktuelle Auswertung der Daten zweier randomisierter Studien zu Behandlung der latenten Tuberkulose zeigte eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Rate an Aborten und kongenitalen Anomalien unter schwangeren Patientinnen mit Tuberkulose, die versehentlich mindestens einer Dosis INH mono oder INH + Rifapentin ausgesetzt waren [51].

Leider berichten 3 amerikanische Studien zur Therapie einer latenten Tuberkulose mit INH in der Schwangerschaft von einer geringen Adherence mit Komplettierungsraten von höchstens 21% [52–54]. Die Autoren führten dies u.a. auf Nebenwirkungen, aber auch auf sozioökonomische Gründe zurück [54]. Die Adherence war signifikant besser, wenn die Behandlung prä- und postpartal durch den gleichen Arzt erfolgte [53].

Resümee

Die Relevanz der Tuberkulose in der Schwangerschaft wird in Deutschland mit großer Wahrscheinlichkeit zunehmen. Die Diagnose kann aufgrund der mit der Schwangerschaft einhergehenden Veränderungen von Physiologie und Immunsystem erschwert sein. Die Einschränkungen der zellulären Immunität bedingen möglicherweise auch einen ungünstigeren Verlauf der Tuberkulose. Es ist daher wichtig, an die Tuberkulose als mögliche Diagnose zu denken und bei suggestiven Symptomen eine entsprechende Diagnostik zu veranlassen. Bei begründetem klinischem Verdacht sollte die Patientin bis zum Ausschluss einer offenen Lungentuberkulose aerogen isoliert werden. Die Medikamente der Wahl sind die gängigen Erstlinientherapeutika, deren Anwendung in der Schwangerschaft als sicher gilt und von den internationalen Fachgesellschaften empfohlen wird. Schwierigkeiten bereitet die latente Tuberkulose, hier existieren nur wenig Daten. Bei begründetem Verdacht sollte vorzugsweise ein IGRA durchgeführt werden. Aufgrund der vorhandenen Daten wird eine Therapie bei Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen. Bei Neugeborenen von Müttern mit peripartaler Tuberkulose sollte eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss einer konnatalen Tuberkulose erfolgen, dies beinhaltet die Untersuchung von Plazentagewebe. Aufgrund der hohen neonatalen Mortalität sollte auch bei alleinigem Verdacht auf konnatale Tuberkulose eine Therapie initiiert werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization. Online: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23360en/s23360en.pdf>; Stand: 20.12.2018
- [2] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Berlin: Robert Koch-Institut. Online: <http://www.rki.de/tuberkulose>; Stand: 20.12.2018
- [3] Sugarman J, Colvin C, Moran AC et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e710–e716
- [4] El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR et al. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 797. e1–797.e6
- [5] Getahun H, Gunneberg C, Granich R et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S201–S207
- [6] Pazos M, Sperling RS, Moran TM et al. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res* 2012; 54: 254–261
- [7] Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012; 62: 263–271
- [8] Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK et al. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4933–4938
- [9] Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 2211–2218
- [10] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–356
- [11] Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS et al. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 363–368
- [12] Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 797–819
- [13] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094–1102
- [14] Bothamley GH, Ehlers C, Salonka I et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 304
- [15] Krassel M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017. doi:10.1007/s12016-017-8631-6
- [16] Orme IM, Robinson RT, Cooper AM. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat Immunol* 2015; 16: 57–63
- [17] Dorhoi A, Kaufmann SH. Perspectives on host adaptation in response to *Mycobacterium tuberculosis*: modulation of inflammation. *Semin Immunol* 2014; 26: 533–542
- [18] Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 352–366
- [19] Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol* 2014; 26: 203–209
- [20] Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 503–509
- [21] Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1192–1199
- [22] Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 779–784
- [23] Zumla A, Raviglione M, Hafner R et al. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 745–755
- [24] Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C et al. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG* 2009; 116: 584–588
- [25] Llewelyn M, Cropley I, Wilkinson RJ et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax* 2000; 55: 129–132
- [26] Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy—Results of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 48–55
- [27] Cheng VC, Woo PC, Lau SK et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 313–317
- [28] Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1813–1818, 1820
- [29] Seelbach-Göbel B, Beckmann MW. 240. Stellungnahme des DZK in Zusammenarbeit mit FZB, DGI, DGPI, GPP, DGGG, DRG und DGMP zum Tuberkulose-Screening bei Schwangeren im Kontext von § 36 (4) Infektionsschutzgesetz (IfSG). *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 128–131. doi:10.1055/s-0042-123082
- [30] Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387: 1211–1226
- [31] WHO. Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations. Geneva: World Health Organization. Online: <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>; Stand: 20.12.2018
- [32] Li S, Liu B, Peng M et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0180725
- [33] Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998; 15: 303–306
- [34] Ziegler R, Just HM, Castell S et al. [Tuberculosis infection control—recommendations of the DZK]. *Pneumologie* 2012; 66: 269–282
- [35] Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al. [Tuberculosis Guideline for Adults – Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie* 2017; 71: 325–397
- [36] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147–e195
- [37] Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 617
- [38] Sobhy S, Babiker Z, Zamora J et al. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017; 124: 727–733
- [39] Grange J, Adhikari M, Ahmed Y et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in Sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 181–183
- [40] Khan M, Pillay T, Moodley JM et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS* 2001; 15: 1857–1863
- [41] Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S et al. Poor Obstetric and Infant Outcomes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women With Tuberculosis in South Africa: The Tshepiso Study. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 921–929
- [42] Jana N, Vasishta K, Saha SC et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 645–649

- [43] Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1215–1224
- [44] Hageman J, Shulman S, Schreiber M et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics* 1980; 66: 980–984
- [45] Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C et al. [Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents – A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. *Pneumologie* 2017; 71: 629–680
- [46] Mathad JS, Bhosale R, Sangar V et al. Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. *PLoS One* 2014; 9: e92308
- [47] Malhame I, Cormier M, Sugarman J et al. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0154825
- [48] Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 1088–1095
- [49] Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018; 379: 440–453
- [50] WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection 2015. Geneva: World Health Organization. Online: https://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/; Stand: 20.12.2018
- [51] Moro RN, Scott NA, Vernon A et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy: The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc* 2018. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-326OC
- [52] Sackoff JE, Pfeiffer MR, Driver CR et al. Tuberculosis prevention for non-US-born pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 451–456
- [53] Cruz CA, Caughey AB, Jasmer R. Postpartum follow-up of a positive purified protein derivative (PPD) among an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1455–1457
- [54] Kwara A, Herold JS, Machan JT et al. Factors associated with failure to complete isoniazid treatment for latent tuberculosis infection in Rhode Island. *Chest* 2008; 133: 862–868