

Behindern die Mutterschafts-Richtlinien die Erkennung einer Röteln-Infektion während der Schwangerschaft?

B. Ziegler

Zusammenfassung:

Durch den generellen Einsatz eines IgG-spezifischen Tests in der Röteldiagnostik neben dem HAH können Hinweise auf eine frische Röteln-Infektion gewonnen werden, die durch einen IgM-spezifischen Test bestätigt bzw. entkräftet werden müssen. Negative HAH-Titer schließen eine frische Röteln-Infektion keinesfalls aus. Anhand von 31 Fällen wird demonstriert, daß der in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehene Untersuchungsgang zur Erkennung einer frischen Röteln-Infektion und damit zum Screening in der Schwangerschaft nicht ausreichend ist.

Schlüsselwörter:

Mutterschaftsvorsorge – Röteln

Summary:

The general use of IgG specific tests in diagnostic procedure for detection of antibodies against Rubella virus additional to hemagglutination inhibition assay (HAH) may refer to recent Rubella virus infection. Diagnosis must be confirmed or excluded by use of an IgM specific assay. Negative HAH titers do not exclude recent Rubella virus infections. Shown by 31 cases the actual diagnostic procedure according to the general directions for control of Rubella immunity state in pregnancy ("Mutterschafts-Richtlinien") cannot indicate all recent Rubella virus infections and therefore is not sufficient for Rubella screening in pregnancy.

Keywords:

Rubella – Screening in pregnancy

Einleitung

Die Mutterschafts-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und der Krankenkassen schreiben in ihrer derzeit gültigen Fassung unter Abschnitt C, 1 b vor:

„Bei jeder Schwangeren sollte in einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe der Röteln-Haemagglutinationshemmungstest (Röteln-HAH) durchgeführt werden.“

In den Erläuterungen zu C1 b folgt:

„Der Röteln-HAH soll bei jeder Schwangeren durchgeführt werden, sofern ein Befund, der auf Immunität schließen läßt, nicht vorgelegt werden kann. Wird der Nachweis einer Röteln-Schutzimpfung vorgelegt, so soll ein Röteln-HAH nur bei Verdacht auf Röteln-Kontakt oder eine frische Röteln-Infektion durchgeführt werden. Immunität und damit Schutz gegen Röteln-Embryopathie ist anzunehmen, wenn spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Dieser Nachweis gilt ohne zusätzliche Untersuchungen als erbracht, wenn der HAH-Titer mindestens 1:32 beträgt. Bei niedrigeren HAH-Titern ist die Spezifität des Antikörpernachweises durch eine andere geeignete Methode zu sichern, für die die benötigten Reagenzien staatlich zugelassen sind. Bestätigt diese Untersuchung die Spezifität des Ergebnisses, so kann auch dann Immu-

nität angenommen werden. Im Befund ist wörtlich auszu-
drücken, ob Immunität angenommen werden kann oder nicht.

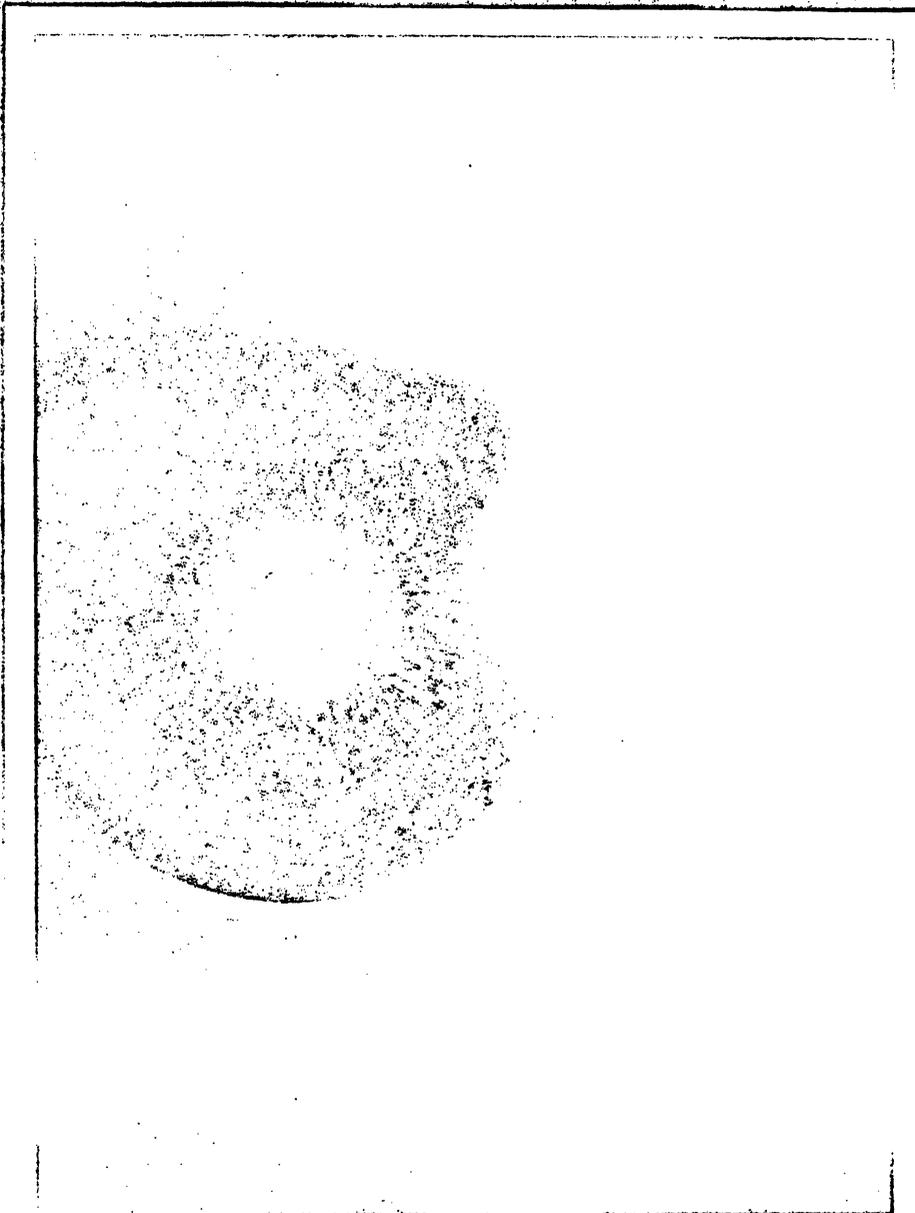
Wenn ein Hinweis für einen Röteln-Kontakt oder auf eine frische Röteln-Infektion gegeben ist, sind weitere Untersuchungen erforderlich (Kontrolle des Titerverlaufs und/oder Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper). Solche Untersuchungen sind nicht notwendig, wenn innerhalb von 11 Tagen nach erwiesenem oder vermutetem Röteln-Kontakt spezifische Antikörper nachgewiesen wurden.“

Soweit die Richtlinien. Sie enthalten die Aussage, daß ein negativer Antikörpernachweis im HAH nicht einer Kontrollpflicht unterliegt, ebensowenig wie Antikörpertiter über 1:32 (Ausnahme lediglich bei anamnestischen Hinweisen auf Röteln-Kontakt oder frische Röteln-Infektion). Es wird somit primär angenommen, daß bei negativem Antikörpernachweis im HAH eine Kontrolle überflüssig ist, da ein abweichendes serologisches Resultat nicht zu erwarten sei; desgleichen wird bei Titern > 1:32 ohne weitere Nachprüfung Immunität angenommen. Die Rechtsprechung (2) hat mittlerweile hiervon abweichende Konstellationen definiert, in denen der untersuchende Arzt von sich aus, d. h. gegebenenfalls auch ohne klinische Angaben den Verdacht auf eine frische Röteln-

ABBOTT RUBAZYME-M

Sicherheit für Mutter und Kind...

Enzymimmunoassay zur Bestimmung von Röteln IgM-Antikörpern



- IgG und IgM Antikörper
- Sichere Rötelndiagnostik

Wir bitten um Zusendung:

Klinischer Leitfaden Röteln

Name _____

Straße _____

PLZ/Ort _____



ABBOTT
Diagnostics Division

ABBOTT Diagnostic Products GmbH
Max Planck Ring 2, D-6200 Wiesbaden, Deutschland
Tel: 06122 50101, Telex 4182555

PHARMACIA TU

1. Neuroblastom

2. Leukämie

3. Neuroblastom

4. Leukämie

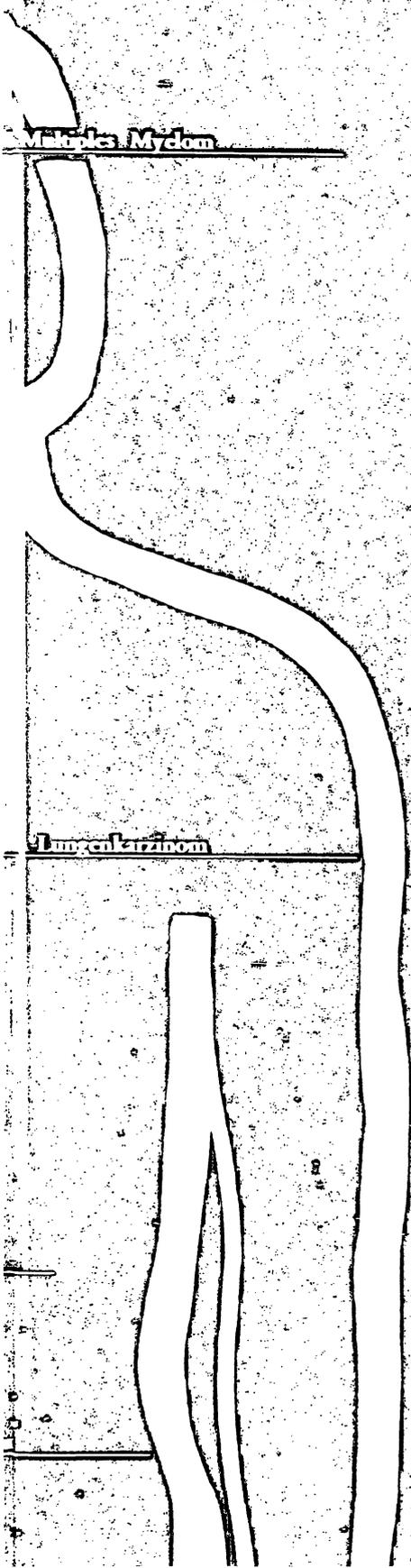
5. Meningeom

6. Leukämie

7. Ovarialkarzinom

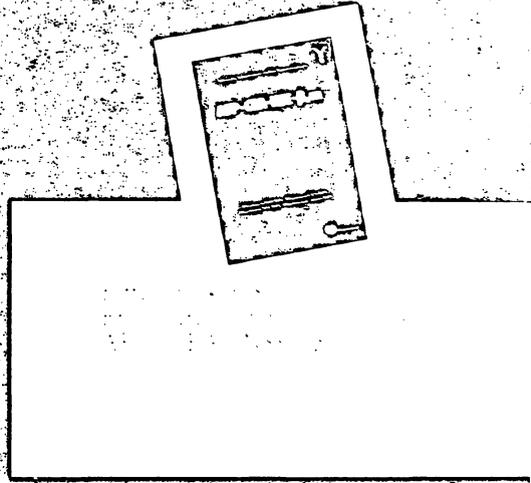
8. Kolonkarzinom

NORMARKER.



Mykta Mydom

Mykta Mydom



 Pharmacia
Pharmacia
Pharmacia
Pharmacia
Pharmacia

Infektion äußern und zugleich bestätigen bzw. ausräumen muß. Gemeint sind hierbei Röteln-HAH-Titer über der „Normgrenze“, d.h. 1:256 und höher. Wird eine solche Situation nicht als „verdächtig“ erkannt, muß sich der untersuchende Arzt den Vorwurf eines Verstoßes gegen die Regeln der Kunst gefallen lassen.

Daß mit diesen Richtlinien, ergänzt durch die Rechtsprechung, mitnichten der Realität Rechnung getragen ist, mag erstaunen. Die Darstellung von 31 Fällen aus unserer laufenden Routinediagnostik, die bei strikter Berücksichtigung der Richtlinien und der Rechtsprechung als frische Röteln-Infektionen nicht hätten erkannt werden können, mag dies verdeutlichen.

Material und Methoden

Während des Untersuchungszeitraumes kamen ca. 2600 Serumproben von Schwangeren und Patienten (Frauen, Kinder und Männer), die mit der mehr oder weniger begründeten Anforderung „Röteln-HAH“ eingesandt wurden, zur Auswertung. Eingesetzt wurden: Röteln-HAH-Test: Rubenosticon® (Organon Technika, München); IgG-spezifischer Test: HIG-Test (Biochrom, Berlin); IgM-spezifischer Test: Rubazyme-M® (Abbott Diagn. Prod., Wiesbaden).

Als primäre Diagnostik wurde entsprechend den Richtlinien der HAH-Test eingesetzt. Als auffällig und damit nach den Richtlinien und der Rechtsprechung kontrollbedürftig mittels eines IgG-spezifischen Tests wurden alle Proben angesehen, die HAH-Titer von 1:8 bis 1:32 aufwiesen. Wurden mittels des HIG-Tests die HAH-Titer bestätigt (± 1 Titerstufe), so galt die Forderung entsprechend den Richtlinien als erfüllt, es wurde bei bestätigten HAH-Titern von 1:16 und höher Immunität und damit Schutz angenommen.

Wies der HIG-Test gegenüber dem HAH-Test Differenzen von > -1 Titerstufe (d.h. -2 und mehr Titerstufen) auf, so mußte angenommen werden, daß diese Differenzen aufgrund eines IgM-Anteils am Gesamttiter des HAH zu erklären sein könnten. Diese Proben sowie alle Proben mit HAH-Titern von 1:128 und höher wurden zum Ausschluß einer frischen Röteln-Infektion auf Präsenz von rötelnspezifischem IgM untersucht.

Wies der HIG-Test in der zentralen Zone, d.h. in der Umgebung des Serumreservoirs eine Zone fehlender oder partieller Haemolyse bei peripher kompletter Haemolyse auf, so wurde ebenfalls ein Nachweis von rötelnspezifischem IgM durchgeführt, da eine Blockierung der Bindung von IgG an die virusbeladenen Zellen im Gel durch nicht-komplementaktivierendes IgM möglich schien. Nach den ersten überraschenden Ergebnissen wurde die o.g. Indikationsstellung zu weiterführender Diagnostik zunächst dahingehend erweitert, daß der HIG-Test (abweichend von den Richtlinien) in allen Fällen durchgeführt wurde. Später wurde der Nachweis von rötelnspezifischem IgM auch auf die Proben ausgedehnt, die im HAH und/oder im HIG-Test Titer $< 1:8$ aufwiesen.

Ergebnisse und Diskussion

In insgesamt 31 der ca. 2500 in die Untersuchung einbezogenen Proben (d.s. bei 31 Personen) konnte rötelnspezifisches IgM als Hinweis für eine frische Röteln-Infektion nachgewiesen werden. Die Richtigkeit der Diagnose wurde durch das klinische Bild und z.T. durch Verlaufskontrollen bestätigt. Die Seren aus den Verlaufskontrollen wurden in der Untersuchung nicht weiter berücksichtigt.

Die HAH-Titer der 31 IgM-positiven Proben lagen von $< 1:8$ bis $> 1:1024$, die HIG-Titer von negativ bis 1:128. In den meisten Fällen lagen die HIG-Titer mehr als 1

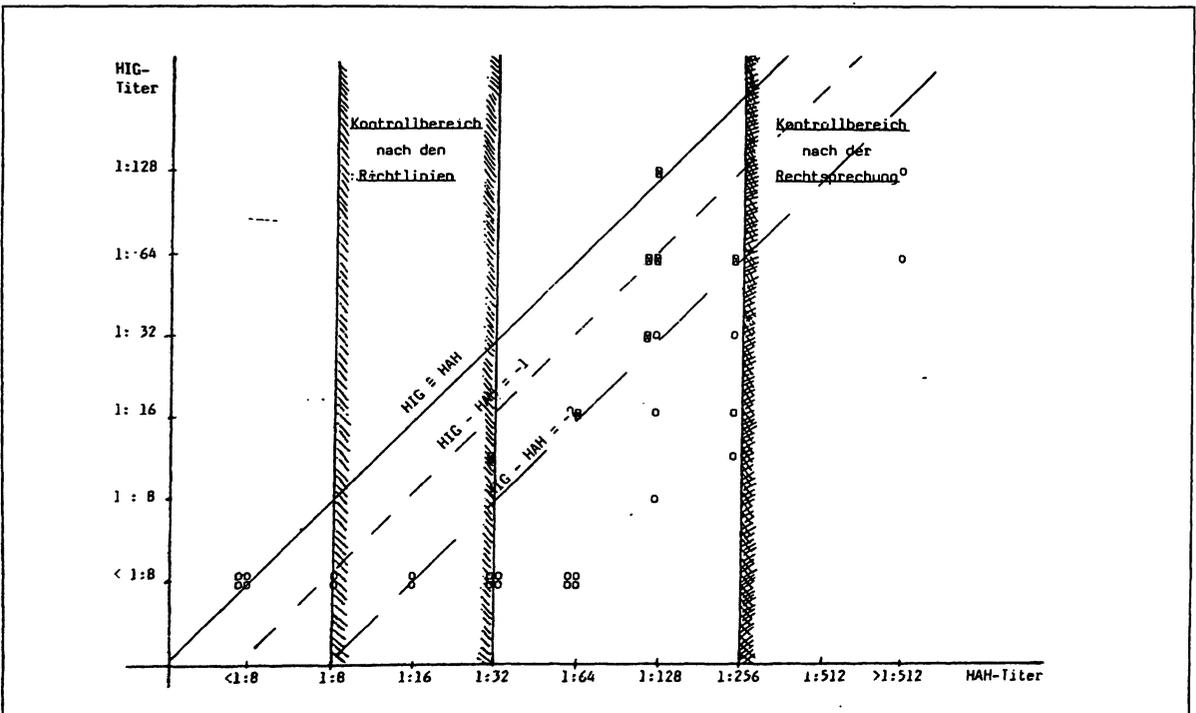


Abb. 1: HAH- und HIG-Titer von 31 Personen, bei denen rötelnspezifisches IgM nachgewiesen werden konnte. X = Proben mit partieller Haemolyse im HIG-Test

Titerstufe unter den korrespondierenden HAH-Titern, bei 4 Proben waren die HAH- und HIG-Titer $< 1:8$. Bei 7 der 31 Proben machte weniger die Titerdifferenz (jeweils nur 0-2 Titerstufen) als vielmehr eine partielle Haemolyse im HIG-Test in der zentralen Zone bei peripher kompletter Haemolyse auf die Konstellation aufmerksam (Abb. 1).

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß bei weiteren 67 Serumproben eine Titer-Differenz von > -1 Stufe sowie bei 35 Proben partielle Haemolysezonen beobachtet wurden. Hier blieb der IgM-Nachweis unterhalb des Cutoff des IgM-spezifischen Enzymimmunoassays und somit „negativ“. Dennoch wurden hier z. T. mehrfache Verlaufskontrollen veranlaßt, die aber keine signifikanten Titerveränderungen in einem der drei Testsysteme ergaben. Andere Virusinfekte, u. U. auch begleitet von einer unspezifischen Booster-Reaktion gegen Röteln-Virus könnten für die beobachteten Phänomene verantwortlich sein. Im übrigen bleibt unklar, wie häufig während der ersten Phase der Studie bei Seren mit HAH-/HIG-Titern $< 1:8$ die Diagnose einer frischen Röteln-Infektion versäumt wurde, da wegen fehlender anamnestischer Hinweise der Nachweis von rötelnspezifischem IgM nicht für notwendig erachtet worden war.

Aus den Ergebnissen wird deutlich, daß

1. auch bei primär „unverdächtigen“ Seren (HAH-Titer zwischen $1:32$ und $1:128$) positive Hinweise auf eine frische Röteln-Infektion aus dem HIG-Test möglich sind;
2. die Differenz von > -1 Stufe zwischen HAH- und HIG-Titer Anlaß sein muß, nach rötelnspezifischem IgM zu suchen;
3. ein Nachweis von rötelnspezifischem IgM auch bei negativem HAH-Titer möglich sein kann;
4. eine inkomplette Haemolyse im HIG-Test im zentralen Bereich bei peripher kompletter Haemolyse einen wichtigen Hinweis auf rötelnspezifisches IgM darstellen kann.

Es muß erschrecken, daß von den 31 Röteln-IgM-positiven Serumproben bei strikter Berücksichtigung der Richt-

linien und der Rechtsprechung (und unter der Annahme, daß anamnestische Hinweise auf die frische Röteln-Infektion nicht gegeben sind, zumal diese häufig inapparent und/oder unerkannt verläuft) bei 25 Patienten die frische Röteln-Infektion nicht hätte erkannt werden können. Des weiteren muß zu denken geben, daß 4 der 31 Serumproben HAH- und HIG-Titer $< 1:8$ aufwiesen.

Inwieweit bei den 31 Patienten eine Röteln-Schutzimpfung der Untersuchung kurzfristig vorangegangen war, ist zwar unbekannt, aber auch unerheblich, da die Studie nicht zum Zwecke der Überprüfung des Impferfolgs angelegt war. Auch die Frage einer Persistenz von IgM nach früherer Infektion, wie dies bekanntlich in Einzelfällen über Jahre möglich ist, steht hier nicht zur Diskussion. Diese Konstellation ist gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt und durch Verlaufskontrollen zu klären. Dagegen muß aus dem Umstand, daß die Rötelnschutzimpfung keine 100% Erfolgsquote aufweist, gefolgert werden, daß die Vorlage einer Impfbescheinigung allein nicht davon entbindet, den Impferfolg zu überprüfen (wie dies etwa aus den Richtlinien abgeleitet werden könnte).

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse den Erwartungen, sofern diese berücksichtigen, daß die Immunantwort auf eine Infektion nicht als statisches, sondern als dynamisches Geschehen betrachtet werden muß (Abb. 2). Die Mutterschafts-Richtlinien scheinen davon auszugehen, daß mit der Momentaufnahme einer einmaligen Antikörper-Titerbestimmung verlässliche Aussagen über Immunität gegen Röteln-Virus möglich seien und daß Untersuchungen zum Ausschluß einer frischen Infektion spezieller anamnestischer Hinweise bedürften. Sie verkennen, daß Röteln-Infektionen – bei der Schwangeren oder in ihrem Umfeld – häufig unerkannt verlaufen und damit anamnestische Angaben fehlen. Die Rechtsprechung hat gezeigt, daß der Laborarzt sich auch, ja gerade bei fehlenden anamnestischen Hinweisen unter bestimmten Umständen über den Text der Richtlinien hinwegsetzen muß, wird er letztlich doch nicht bestreiten wollen und können, daß er Kenntnis über die Dynamik der Immunantwort

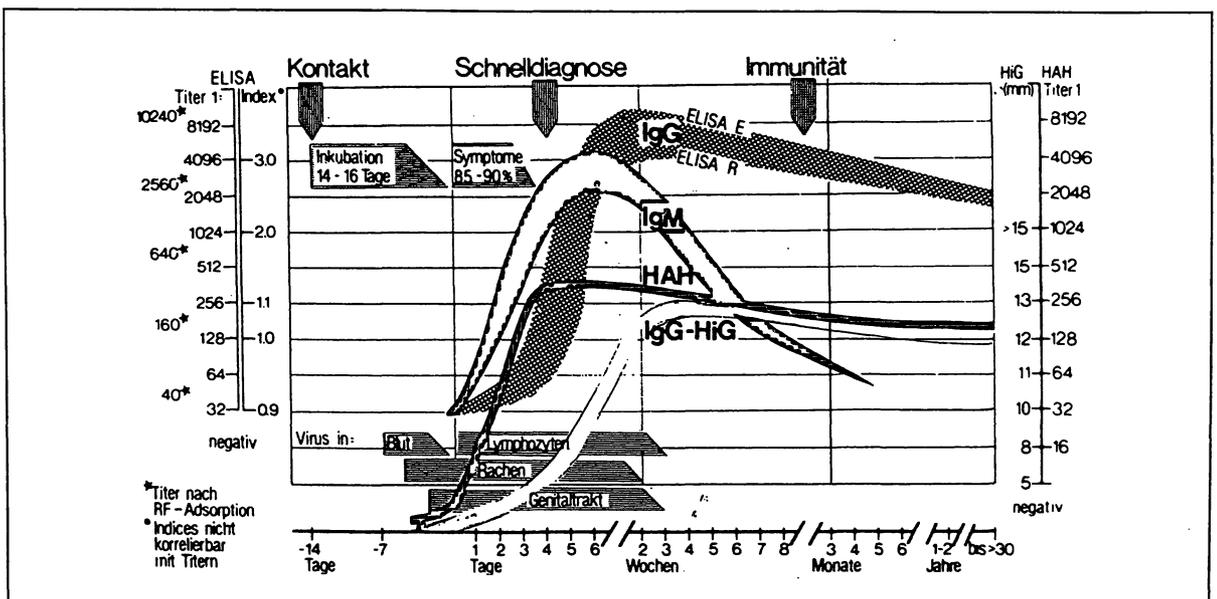


Abb. 2: Verlaufskurven der Titer verschiedener Verfahren zum Nachweis rötelnspezifischer Antikörper nach Enders, G. (3)

Blutkultursystem

besitzt. Unter der Voraussetzung, daß in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung nach einer Infektion mit Röteln-Virus HAH-Titer in jeglicher Höhe vorliegen können, muß die Indikation zur weitergehenden Untersuchung einzig der Verantwortung des Laborarztes unterliegen und nicht von Richtlinien abhängig sein, die in ihrer Statik der Dynamik immunologischen Geschehens nicht Rechnung tragen.

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Untersuchungen (unabhängig davon, ob sie bei Schwangeren oder bei Patienten durchgeführt wurden, hätten doch alle diese Konstellationen auch im Rahmen der Mutterschaft-Vorsonne beobachtet werden können), daß die Festlegung auf einen Untersuchungsgang entsprechend den derzeit gültigen Richtlinien die Gefahr in sich birgt, Zeichen einer frischen Röteln-Infektion zu übersehen. Es muß daher ausdrücklich und unmißverständlich darauf hingewiesen werden, daß die Mutterschafts-Richtlinien einer Änderung bedürfen, die die für den Laborarzt selbstverständlichen Überlegungen auch dem immunologisch weniger kompetenten Untersucher zur Pflicht macht. Bei dieser Überarbeitung sollten folgende Punkte Eingang in die Richtlinien finden:

1. Die Kontrolle des HAH-Titers hat in allen Fällen, d. h. unabhängig von der Höhe des HAH-Titers durch einen IgG-spezifischen Test zu erfolgen.

2. Ein IgM-spezifischer Test ist in allen Fällen durchzuführen, bei denen

- a) der HAH-Titer 1 : 128 und höher bzw. 1 : 8 und niedriger liegt;
- b) der IgG-spezifische Test Titer ergibt, die mehr als 1 Stufe unter dem korrespondierenden HAH-Titer liegen;
- c) sonstige Hinweise auf eine frische Röteln-Infektion vorliegen (z. B. zentrale Zone partieller Haemolyse beim HIG-Test, anamnestische und klinische Angaben).

3. Die serologische Untersuchung der Immunität gegen Röteln sind bei jeder Schwangeren durchzuführen, es sei denn, es wird durch ein serologisches Untersuchungsergebnis aus den letzten 3 Jahren durch Impfung oder überstandene Infektion dokumentiert.

Bei der Überarbeitung der Mutterschafts-Richtlinien sollte sich der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen weniger von der Kosten-Nutzen-Relation leiten lassen, die sich aus den genannten Punkten errechnen ließe, sondern vielmehr berücksichtigen, daß röteln-serologische Untersuchungen nicht ausschließlich der Verantwortlichkeit laborärztlichen Denkens unterstehen, sondern auch von weniger geübten Untersuchern durchgeführt werden, womit Glück und Gesundheit vieler Familien auf dem Spiele stehen.

Schrifttum:

1. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien). 29. Erg. Lfg. Stand 1. 4. 84, Deutscher Ärzte Verlag Köln.
2. Urteil des Landgerichts Hamburg AZ 30302/82.
3. ENDERS, G.: Aktuelle Probleme der Röteldiagnostik und der Impfung. *Ärztl. Lab.* 30, 291-298 (1984).

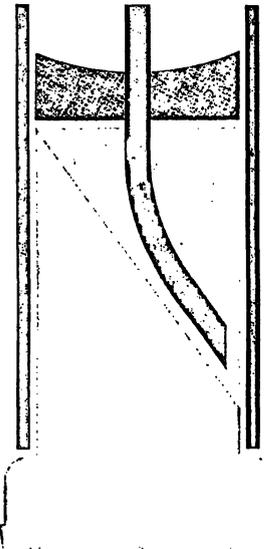
Anschrift des Verfassers:

Dr. med. B. Ziegler
Labor Drs. med. W. Hauck und B. Ziegler
Herrenstr. 23
7500 Karlsruhe 1

Der Durchbruch in der Blutkulturtechnik

DuPont-Isolator – ein ungewöhnliches Produkt erfüllt die Anforderungen an ein Blutkultursystem in ungewöhnlich hohem Maße:

- ⊕ Deutlich erhöhte Nachweisrate
- ⊕ Schnellere Ergebnisse (isolierte Kolonien liegen meist schon nach 24 h vor)
- ⊕ Erfassung der aktuellen Keimzahl gewährleistet Wahl des optimalen Antibiotikums



- ⊕ Hohe Nachweisempfindlichkeit (Auch Keimzahlen von $< 1/ml$ Blut werden noch sicher erfaßt)
- ⊕ Problemlose Handhabung in Station und Labor

Das Isolator-System besteht aus

- ⊕ Isolator 10 (Art. Nr. 13599) zur Anwendung bei Erwachsenen
- ⊕ Isolator 1.5 (Art. Nr. 13596) zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern
- ⊕ Isostat-Gerät (Art. Nr. 13598) und
- ⊕ Isostat-Zubehör-Set (Art. Nr. 13597) zur Aufarbeitung der Isolator-10-Röhrchen

Weitere Informationen senden wir Ihnen auf Wunsch gerne zu.