

Vorsorgeuntersuchungen in der Frühschwangerschaft

Update 2020: Was ist sinnvoll, was unnötig?

Im Rahmen der ersten regulären Schwangerschaftskontrolle erfolgen nebst einer ausführlichen Anamnese diverse laborchemische Analysen im Serum der Patientin. Bei den meisten dieser Untersuchungen handelt es sich um Routineuntersuchungen, die unabhängig von der Anamnese sind und sehr unterschiedlich gehandhabt werden. Nicht alle dieser Untersuchungen sind aber sinnvoll.

Nicole Malah, Martin Müller

Bis jetzt scheint es in der Schweiz keinen Konsens über die Sinnhaftigkeit der einzelnen Routineuntersuchungen in der Frühschwangerschaft zu geben. Momentan hat jede Geburtshelferin/jeder Geburtshelfer ein eigenes Set an Analysen, welche bei Schwangeren durchgeführt werden. Grundsätzlich handelt es sich um Screeninguntersuchungen, die dann sinnvoll sind, wenn eine Untersuchung ohne grösseren Aufwand und ohne Risiko für Mutter und Kind durchgeführt werden kann. Gleichzeitig sollte bei positivem Resultat eine Intervention/Prävention möglich sein.

In den folgenden Abschnitten evaluieren wir die einzelnen Untersuchungen in der Schwangerschaft. Zu beachten ist, dass wir uns auf Routineuntersuchungen und nicht auf indizierte Untersuchungen fokussieren.

Serologien

Ein Screening mittels der Bestimmung von Antikörperserologien gibt uns Aufschluss zu bestehenden und abgelaufenen

Infektionen, welche für die Schwangerschaft relevant sein können.

HIV-Serologie

Die peripartale HIV-Übertragungsrate von Mutter zu Kind konnte in der letzten Zeit massiv gesenkt werden. Voraussetzung dafür ist die medikamentöse Kontrolle der viralen Aktivität, was eine frühzeitige Diagnose bedingt. Ist die virale Aktivität dank antiretroviraler Therapie nicht mehr nachweisbar (< 400 Kopien/ml), liegt das Übertragungsrisiko bei 1 Prozent, während bei > 30 000 Kopien/ml die Übertragungsrate bei 23 Prozent liegt (1). Somit wird ein HIV-Screening in der Frühschwangerschaft empfohlen und auch von praktisch allen Patientinnen akzeptiert.

Lues-Serologie

Eine maternale Syphilis-Infektion birgt das Risiko einer transplazentaren Übertragung des Lues-Erregers *Treponema pallidum*. Die Übertragungsrate ist vom Stadium der Syphilis abhängig. Sie liegt bei frühem Krankheitsstadium (primäre oder sekundäre Syphilis) mit entsprechend höherer Erregerlast bei 50 Prozent und sinkt im Verlauf auf 10 Prozent (späte latente Syphilis) (2).

Die Auswirkungen der vertikalen Übertragung sind ebenfalls vom Gestationsalter abhängig. In der Frühschwangerschaft ist das Abortrisiko und in der Spätschwangerschaft das Frühgeburtsrisiko erhöht. Zusätzlich kann im späteren Schwangerschaftsverlauf eine fetale Infektion zu möglicherweise sonografisch darstellbaren Veränderungen (z. B. Hydrops fetalis und/oder Wachstumsrestriktion) und letztlich zu Lues connata führen (3). Eine frühe Diagnose erlaubt eine rechtzeitige Therapie mit Penicillin. Bei adäquater Therapie wird das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) um 82 Prozent reduziert, das Risiko einer Frühgeburt und einer Wachstumsrestriktion um 65 Prozent und das Risiko einer Lues connata um 97 Prozent (4). Bei Penicillinallergie sollte eine Desensibilisierung erfolgen (5).

MERKSÄTZE

- ▶ Screening-Untersuchungen sind sinnvoll, wenn diese ohne Risiko für Mutter und Kind durchgeführt werden können und die Möglichkeit einer Intervention besteht.
- ▶ Eine routinemässige Bestimmung der Toxoplasmose- und Zytomegalie-Serologie ist aufgrund der unklaren Konsequenzen nicht sinnvoll.
- ▶ Bei Mangelzuständen sollten Eisen und Vitamin D substituiert werden.
- ▶ Bei erhöhtem Präeklampsierisiko sollte eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure erfolgen.
- ▶ Untersuchungen mit fehlenden oder unklaren Konsequenzen zu unterlassen vermeidet eine Verunsicherung der Patientin und verringert die Kosten.

Hepatitis-B-Serologie

Bei einer perinatalen Infektion mit Hepatitis B verläuft die Infektion häufig chronisch und erhöht das Risiko für eine Leberzirrhose und für ein hepatozelluläres Karzinom. Eine Transmission kann intrauterin, intrapartal oder postpartal (z. B. beim Stillen) erfolgen, wobei die intrapartale Übertragung am häufigsten ist. Ein adäquates Management reduziert das peripartale Übertragungsrisiko von 90 auf 1,1 Prozent (6, 7). Die wichtigste Massnahme dabei ist die aktive und passive Impfung des Kindes innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt. Weiterhin kann bei hoher Viruslast eine antivirale Therapie diskutiert werden (8). Eine Entbindung per Sectio bietet keinen klaren Vorteil (9), und Stillen ist bei durchgeführter Impfung problemlos möglich. Falls die Schwangere bereits dreimal geimpft ist oder einen dokumentierten Titer von einmalig > 100 IE/l respektive nach > 3 Jahren > 10 IE/l hat, ist von Immunität auszugehen. Bei erhöhten Risiken wie Dialyse oder Immunsuppression sollte trotzdem eine aktive Infektion (Nachweis des HbsAG) ausgeschlossen werden.

Hepatitis-C-Serologie

Derzeit ist die Hepatitis C in Industrienationen die häufigste Ursache für eine chronische Hepatitis des Kindes (10). Wie bei Hepatitis B kann die Transmission intrauterin, intrapartal oder postpartal erfolgen. Die Übertragungsrate liegt bei etwa 5 Prozent und wird beeinflusst durch die Höhe der Viruslast oder eine Co-Infektion (z. B. HIV), welche das Risiko verdoppeln kann (11). Eine Entbindung per Sectio sowie ein Verzicht auf das Stillen (ausser bei blutigen Brustwarzen) senken die Infektionsrate nicht (12). Eine peripartale Infektion führt in 80 Prozent der Fälle zur chronischen Hepatitis beim Kind (13). Zu beachten ist, dass eine definitive pädiatrische Diagnostik erst 18 Monate postpartal möglich ist (14). Die üblichen Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C sind in der Schwangerschaft kontraindiziert oder experimentell (NCT02683005). Derzeit ist die einzige Konsequenz einer Diagnose in der Frühschwangerschaft, wann immer möglich auf invasive fetale Diagnostik (z. B. Amniozentese) zu verzichten und einen prolongierten Blasensprung zu vermeiden (15). Kürzlich publizierten die Centers for Disease Control (CDC) eine Empfehlung für ein generalisiertes Screening auf Hepatitis C bei einer Prävalenz $> 0,1$ Prozent (CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults – United States, 2020).

Rubella-Serologie

Eine transplazentare Rubella-Infektion kann insbesondere in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft zu schweren Fehlbildungen im Sinne einer Rötelnembryopathie beziehungsweise Fetopathie führen. Bei einer Infektion nach 20 Wochen ist eher eine Wachstumsrestriktion zu erwarten. Die Übertragungsrate bei maternaler Infektion variiert je nach Gestationsalter zwischen 25 und 100 Prozent. Im 1. Trimester liegt sie bei 81 Prozent (16), sodass eine fetale Infektion mittels Amniozentese mit Virusnachweis aus dem Fruchtwasser häufig erwogen wird. Eine kausale Therapie ist nicht vorhanden, und bei schweren Fehlbildungen wird häufig ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert.

Ist eine Patientin zweimalig auf Röteln geimpft, kann auf die Serologie verzichtet werden, da dann eine Immunität auch bei

niedrigem Titer angenommen werden kann (17). Ist die Patientin jedoch nicht geimpft und seronegativ, sollte während der Schwangerschaft eine Prävention durch Verhaltensmassnahmen empfohlen werden. Ausserdem sollte zur Nachimpfung im Wochenbett im Hinblick auf weitere Schwangerschaften geraten werden. Eine Impfung in der Schwangerschaft ist zwar wegen des Lebendimpfstoffes kontraindiziert, jedoch wurde eine Rötelnembryopathie nach einer Impfung in der Schwangerschaft bisher nicht dokumentiert (18). Eine präkonzeptionelle Impfung aller Frauen mit Kinderwunsch wäre sinnvoll und wünschenswert.

Varizellen-Serologie

Ähnlich wie bei der Rubella-Infektion kann eine transplazentare Ansteckung des Embryos oder Feten insbesondere zwischen der 8. und der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) zu schweren Fehlbildungen führen (19). Das Risiko einer kongenitalen Varizellen-Erkrankung bei erkrankter Mutter beträgt jedoch nur 2 Prozent (zwischen der 13. und 20. SSW) respektive < 1 Prozent (vor der 13. SSW) (19). Sonografische Veränderungen können hinweisend sein, die Diagnose aber erfolgt mittels Amniozentese. Anders als bei einer Rubella-Infektion gibt es bei Varizellen die Möglichkeit, das Übertragungsrisiko mittels zeitnaher maternaler Immunglobulin-gabe zu senken (19, 20).

Ein separates Krankheitsbild ist die neonatale Varizellen-Infektion, welche bei maternaler Infektion um die Geburt (-5 Tage bis $+2$ Tage) entstehen kann. Die neonatale Mortalität liegt bei bis zu 30 Prozent (21), sodass bei einer peripartalen Varizellen-Infektion die Entbindung möglichst hinausgezögert werden sollte und/oder das Neugeborene zeitnah Immunglobuline erhalten sollte.

Wie bei Rubella sollte auch bei Varizellen bei seronegativen Frauen mit Kinderwunsch auf eine präkonzeptionelle Impfung geachtet werden, da eine Impfung während der Schwangerschaft ebenfalls kontraindiziert ist. Eine Reaktivierung einer abgelaufenen Varizellen-Infektion im Sinne eines Herpes zoster ist in der Schwangerschaft anders als eine Neuinfektion ungefährlich, da es dabei nicht zu einer Virämie kommt (19).

Parvovirus-B19-Serologie

Parvovirus B19 infiziert typischerweise sich rasch teilende Zellen und ist zytotoxisch für die Vorläuferzellen der Erythrozyten (22). Eine transplazentare Infektion kann somit zur fetalen Anämie und zum Hydrops fetalis führen. Das IUFT-Risiko liegt bei maternaler Infektion bei insgesamt 6 Prozent und sinkt mit abnehmendem Gestationsalter (23). Sollte bei der Schwangeren eine Serokonversion nachgewiesen werden, sind serielle Ultraschalluntersuchungen zur frühzeitigen Detektion einer fetalen Anämie und eines Hydrops indiziert (24). Bei Verdacht auf fetale Anämie (V_{max} der ACM über $1,5$ MoM) erfolgen in der Regel eine Chordozentese und gegebenenfalls eine intrauterine Transfusion. Das verbessert das fetale Outcome (25), und ein Screening ist somit sinnvoll.

Toxoplasmose-Serologie

Mit einem zunehmenden Gestationsalter nimmt zwar die Rate der transplazentaren Toxoplasmose-Transmission zu, wobei der Schweregrad der fetalen Morbidität abnimmt (26). Eine fetale Infektion kann mittels Amniozentese bestätigt

werden, und eine potenzielle Therapie mit Spiramycin und/oder Pyrimethamine-Sulfonamide kann erfolgen (27).

Es gibt jedoch mehrere Probleme beim Toxoplasmose-Screening: Das Hauptproblem ist die hohe Falsch-positiv-Rate bei Bestimmung von Antikörpern. Ein positives IgM kann über Jahre persistieren (27), ebenso die niedrige IgG-Avidität, welche grundsätzlich für eine frische Infektion spricht (28). Somit müsste ein wirksames Toxoplasmose-Screening periodisch erfolgen, um eine asymptomatische Infektion möglichst schnell zu diagnostizieren, vor allem da eine Therapie nur bei frühem Beginn (idealerweise innert 3 Wochen) einen fetalen Benefit zeigte (29). Ein repetitives Screening erhöht aber die Kosten und kann oft nicht zuverlässig durchgeführt werden. Auch die Falsch-positiv-Rate mit nachfolgenden unnötigen Behandlungen steigt somit an. Sogar bei monatlichem Screening wie in Frankreich zeigt sich nur eine schwache Datengrundlage für eine verminderte transplazentare Transmission nach Therapie, auch wenn möglicherweise die Schwere der fetalen Erkrankung reduziert wird (27). Nicht zu vergessen ist eine mögliche Reinfektion mit einem anderen Toxoplasmose-Stamm bei als immun geltender Patientin (30).

In Anbetracht der diversen Stolpersteine wird ein generelles Screening heute nicht mehr empfohlen. Eine Bestimmung der Toxoplasmose kann allerdings bei maternalen Symptomen (z. B. Lymphadenopathie, Fieber) oder suggestiven sonografischen Befunden durchgeführt werden. Eine Prävention mittels Hygienemassnahmen sollte jedoch bei allen Schwangeren empfohlen werden.

Zytomegalievirus-Serologie

Zytomegalie ist die häufigste kongenitale virale Infektion. Eine Infektion kann asymptomatisch oder symptomatisch ablaufen, wobei der Schweregrad der Symptome stark variieren kann. Die Langzeitfolgen für das betroffene Kind sind schwer vorherzusagen.

Auch ein Zytomegalie-Screening stellt uns vor diverse Probleme. Die Zytomegalie-Serologie ist nicht leicht zu interpretieren, da IgM nicht bei allen akuten Infektionen zu finden ist, nach einer akuten Infektion persistieren kann, bei einer Reaktivierung erneut positiv werden kann und auch im Rahmen von anderen viralen Infektionen (z. B. EBV) positiv werden kann. Wie bei der Toxoplasmose sind auch bei der Zytomegalie eine Neuinfektion mit einem anderen Stamm sowie eine Reaktivierung möglich, was die Interpretation zusätzlich erschwert (31). Diagnostisch für eine neue Infektion ist eine Serokonversion mit neu positiven IgG oder (in geringerem Ausmass) ein Nachweis von IgG mit tiefer Avidität (32). Doch auch bei klarer Diagnose gibt es keine erwiesenermassen wirksame Therapie: Die Gabe von Immunglobulinen zeigte sich in der einzigen randomisierten, kontrollierten Studie nicht wirksamer als Placebo (33). Die Zytomegalie-Serologie sollte deshalb nur bei maternalen Symptomen oder suggestiven sonografischen Befunden erwogen werden.

Weitere Routineuntersuchungen

Ferritin und Hämoglobin (Hb)

Die Anämie in der Schwangerschaft ist ein häufiges Problem, auch wenn eine gewisse Verdünnung im Sinne eines grösseren Plasmavolumens physiologisch ist. Die Grenzwerte liegen bei einem Hb von 110 g/l im 1. und 3. Trimenon und bei einem

Hb von 105 g/l im 2. Trimenon (34). Der häufigste Grund einer Anämie ist ein Eisenmangel. Ein Ferritin von < 30 mg/l weist auch bei normalem Blutbild auf leere Eisenspeicher hin (35). Die Bestimmung sollte immer einschliesslich des CRP erfolgen, um einen falsch hohen Wert im Rahmen einer Entzündung auszuschliessen. Im Zweifel muss eine zusätzliche Bestimmung der Transferinsättigung durchgeführt werden.

Da der Eisenbedarf in der Schwangerschaft hoch ist, ist eine frühzeitige Substitution sinnvoll, um eine Eisenmangelanämie zu vermeiden. Eine Substitution sollte primär per os erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte frühestens nach 2 bis 3 Wochen überprüft werden (36).

Bei ungenügendem Anstieg von Ferritin und Hb, Unverträglichkeit oder hohem peripartalen Blutungsrisiko (z. B. Plazenta praevia) ist eine parenterale Substitution indiziert. Liegt trotz hohem Ferritin eine Anämie vor, sollten andere Ursachen wie Vitamin-B₁₂-Mangel oder eine Hämoglobinopathie ausgeschlossen werden. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel sollte insbesondere bei makrozytärem Blutbild in Betracht gezogen werden. Er ist bei Vegetarierinnen häufig und kann parenteral substituiert werden. An eine Hämoglobinopathie sollte man insbesondere bei gewissen ethnischen Gruppen denken. Ein tiefes mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) mit Mentzer-Index (MCV/Erythrozytenzahl) < 13 kann auf eine Thalassämie hinweisen. Die Diagnose wird mittels Hb-Elektrophorese gestellt. Sollte sich eine heterozygote Hämoglobinopathie bestätigen, müssen eine Partnerdiagnostik und gegebenenfalls invasive Pränataldiagnostik angeboten werden (37).

Vitamin D

Tiefe Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes, Präeklampsie und SGA-Feten (38). Ob eine Substitution jedoch das Outcome wirklich verbessert und welcher Serumspiegel angestrebt werden soll, ist weiterhin nicht ganz klar (39, 40). Eine perorale Substitution ist einfach durchzuführen, wird von den Schwangeren akzeptiert und sollte deshalb bei der aktuellen Datenlage erfolgen.

Alpha-Fetoprotein (AFP)

Die Bestimmung des AFP im maternalen Serum kann Hinweise auf einen Neuralrohrdefekt beim Feten geben. Allerdings ist der Wert von vielen Faktoren abhängig (Gestationsalter, maternales Gewicht, Diabetes mellitus, Ethnizität usw.), welche die Interpretation erschweren. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung der hoch auflösenden Ultraschalldiagnostik ist die Analyse mittlerweile obsolet geworden, da ein erhöhter Wert allein nicht viel aussagt und in jedem Fall eine detaillierte Sonografie nach sich zieht. Grundsätzlich sollte aber unabhängig vom Wert bei allen Feten eine detaillierte Ultraschalluntersuchung von Gehirn und Rücken stattfinden. Die Untersuchung bietet also keinen zusätzlichen Nutzen.

Ersttrimestertest (ETT) mit Biochemie und Präeklampsie-Screening

In einer sonografischen Screeninguntersuchung zwischen der 12. und 14. SSW können gravierende strukturelle Fehlbildungen ausgeschlossen werden. Ausserdem bietet der Ersttrimestertest (Untersuchung auf fetale Nackenfalte, Biomarker PAPP-A und freies bHCG sowie Anamnese) die Risikokalku-

lation für fetale Aneuploidien. Wichtig dabei ist eine umfassende Aufklärung vor der Untersuchung.

Seit kurzer Zeit ist es möglich, zum Zeitpunkt des ETT ein kombiniertes Präeklampsie-Screening durchzuführen. Dabei wird das Risiko mit Einbezug von anamnestischen Faktoren, des Widerstands in den uterinen Gefässen und des Biomarkers PIGF berechnet. Das kombinierte Präeklampsie-Screening zeigt eine bessere Performance als ein Screening mit anamnestischen Faktoren allein (41). Sollte sich ein erhöhtes Risiko ergeben, kann dieses durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) 150 mg (0-0-0-1) massiv gesenkt werden (42). Derzeit ist das Präeklampsie-Screening nicht in unseren Schwangerschaftsrichtlinien enthalten, aber sicherlich sinnvoll.

Schlussbemerkungen

Aufgrund der Häufigkeit der Routineuntersuchungen ist es wichtig, dass wir uns bewusst sind, warum diese durchgeführt werden. Wir sollten den Mut haben, Untersuchungen mit fehlenden oder unklaren Konsequenzen zu unterlassen. So kann eine Verunsicherung der Patientin vermieden werden, und es entstehen keine überflüssigen Kosten für das Gesundheitswesen. Es ist wichtig, essenzielle Untersuchungen durchzuführen und somit die entsprechenden Grundsteine für einen idealen Verlauf der Schwangerschaft zu legen. ▲

Med. pract. Nicole Malah

Prof. Dr. Dr. med. Martin Müller

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: martin.mueller@insel.ch

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

3010 Bern

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. (Women and Infants' Transmission Study Group): Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(5): 484.
2. Fiumara NJ.: Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol*. 1975; 18(1): 183-189.
3. Rac MW, Bryant SN, McIntire DD, et al.: Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(4): 426.e1-6. Epub 2014 Jun 4.
4. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE.: Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3: S9. Epub 2011 Apr 13.
5. Workowski KA, Bolan GA.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(RR-03): 1.
6. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J.: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292(15): 771.
7. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, et al.: Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics*. 2015; 135(5): e1141-7. Epub 2015 Apr 20.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al.: Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67: 1560.
9. Wang J, Zhu Q, Zhang X.: Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)*. 2002; 115(10): 1510-1512.

10. Slowik MK, Jhaveri R.: Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Pediatr Infect Dis*. 2005; 16(4): 296.
11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ.: Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6): 765. Epub 2014 Jun 13.
12. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM.: Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2012; 158: 109.
13. European Paediatric Hepatitis C Virus Network: Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(1): 45.
14. Zanetti AR, Tanzi E, Romanò L, Zuin G, Minola E, Vecchi L, Principi N.: A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirol*. 1998; 41(4-5): 208.
15. Hughes BL, Page CM, Kuller JA (Society for Maternal-Fetal Medicine; SMFM): Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(5): B2. Epub 2017 Aug 4.
16. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM.: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982; 2(8302): 781.
17. Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Rubella. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html#immunity>. (Accessed on April 29, 2020). No abstract available.
18. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, Saenz E, Cerda I, Reef S, Castillo-Solórzano C.: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(9): 830.
19. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M.: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994; 343(8912): 1548.
20. Gershon AA, Steinberg S, Brunell PA.: Zoster immune globulin. A further assessment. *N Engl J Med*. 1974; 290(5): 243.
21. <https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/#high-risk-people> (Accessed on April 29, 2020).
22. Brown KE, Anderson SM, Young NS.: Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993; 262(5130): 114.
23. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G.: Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn*. 2004; 24(7): 513.
24. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(5): 1290.
25. von Kaisenberg CS, Jonat W.: Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(3): 280.
26. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353(9167): 1829.
27. Thiébaud R, Leproust S, et al. (SYROCOT; Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis study group): Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 369: 115.
28. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F.: Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(11): 687.
29. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, (TOXOGEST Study Group): Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(4): 386.e1. Epub 2018 Jun 2.
30. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, et al.: Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis*. 2009; 199(2): 280.
31. Ross SA, Novak Z, Pati S, Patro RK, Blumenthal J, et al.: Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 2011; 204(7): 1003.
32. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al.: Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort *Clin Infect Dis*. 2013; 56(10): 1428.
33. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, et al. (CHIP Study Group): A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014; 370(14): 1316.
34. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Luxembourg, 2016.
35. Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, et al.: Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1312.
36. Auerbach M, Georgieff MK.: Guidelines for iron deficiency in pregnancy:

- hope abounds: Commentary to accompany: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020; 188: 814.
37. SGGG Expertenbrief: Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal. www.sggg.ch. 06.01.2017.
38. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM.: Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013; 346:f1169. Epub 2013 Mar 26.
39. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ.: Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(7): 635.
40. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, et al.: Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med.* 2018; 379(6): 535.
41. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al.: Comparison of diagnostic accuracy of early screening for preeclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51: 743-750.
42. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Ciguère Y.: Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 402-414.