

2 Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft

Embryonale Entwicklung ... 32 | Teratogenität (Embryo-, Fetotoxizität) ... 33 | Teratogene Wirkung von Arzneimitteln ... 34 | Pharmakokinetische Aspekte ... 40 | Risikobewertung und Risikoklassifizierung von Arzneimitteln ... 41 | Off-Label-Use von Arzneimitteln ... 43 | Planung einer Arzneimitteltherapie ... 43 | Risikoabschätzung nach zurückliegender Arzneimitteltherapie ... 43 | Aspekte der Selbstmedikation ... 44

Der Zeitraum einer Schwangerschaft ist mit 9 Monaten relativ lang. Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dass in dieser Zeitspanne eine Erkrankung akquiriert wird. Somatische Beschwerden treten in bis zu 50 % der Fälle auf. Unter ihnen nehmen die Erkältungskrankheiten durch virale Infekte den ersten Platz ein (bis zu 40 %), gefolgt von Kopf- und Gliederschmerzen (etwa 20 %). Andere sehr häufige Beschwerden sind Übelkeit und Erbrechen (bis zu 50 %) sowie Schlafstörungen (etwa 30 %). Dagegen sind präexistente Erkrankungen relativ selten (0,5–1,5 %). Nur etwa 10–20 % aller Schwangeren fühlen sich während der Gravidität krankheits- und beschwerdefrei.

So ist es verständlich, dass im Rahmen der Schwangerenversorgung Ärzte, aber auch Apotheker und Hebammen mit der Frage konfrontiert werden, ob und wenn ja, welche Arzneimittel zur Linderung der Beschwerden eingenommen werden dürfen. Die Beantwortung dieser Frage stellt sehr oft ein großes Problem dar, da meist spezielle Hinweise der pharmazeutischen Industrie zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft fehlen oder äußerst spärlich sind. Die Hersteller beschränken sich häufig auf die Empfehlung, das betreffende Arzneimittel in der Schwangerschaft, besonders im 1. Trimenon, nicht oder nur unter strengster Indikationsstellung zu verwenden. Genauso schwierig ist die manchmal verwendete Angabe zu interpretieren, „der therapeutische Nutzen des Präparats

ist gegenüber einer möglichen Schädigung des Fetus besonders sorgfältig abzuwägen“. Dies sind juristische Erwägung und Formulierungen, die den Hersteller vor möglichen gerichtlichen Konsequenzen schützen, jedoch den die Schwangere Beratenden nicht weiterhelfen. Ein therapeutischer Nihilismus darf allerdings nicht der Ausweg aus diesem Dilemma sein, denn die Unterlassung der Behandlung einer mütterlichen Erkrankung kann zu gesundheitlichen Schäden führen und sich dadurch auch nachteilig auf den Fetus auswirken.

Die Beurteilung des fetalen Risikos bei einer bestimmten Arzneimitteltherapie ist sehr schwierig, da kontrollierte prospektive klinische Untersuchungen aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind. Resultate aus Tierversuchen können nur mit äußerster Zurückhaltung auf die Humanmedizin übertragen werden. Die Aussagen über das Risiko einer Exposition des menschlichen Fetus gegenüber einer bestimmten Substanz basieren deshalb sehr häufig auf Einzelbeobachtungen. Diese jedoch können über einen Kausalzusammenhang nichts aussagen. Dasselbe gilt für epidemiologische Studien, die bestenfalls eine statistische Koinzidenz, niemals aber eine kausale Beziehung zwischen Applikation einer bestimmten Substanz und fetaler Schädigung beweisen.

Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen in der Schwangerschaft haben gezeigt, dass Arzneimittel unterschied-

liche Auswirkungen auf den Fetus haben können. Diese hängen einerseits von dem betroffenen Zeitabschnitt der intrauterinen Entwicklung, andererseits von der Dosierung des Arzneimittels ab. Folgen können sein:

- fetaler Tod,
- Störungen der Organdifferenzierung, d. h. angeborene Missbildungen und andere bleibende Organschäden,
- Hemmung des fetalen Wachstums sowie Adaptionsstörungen in der Neonatalperiode.

2.1 Embryonale Entwicklung

Die Art der möglichen Schädigung hängt von der Entwicklungsphase des Fetus ab. Man unterscheidet:

- **Präimplantations-Implantationsphase** (1.–17. Tag post conceptionem, Blastenzeit): Es gilt das „Alles-oder-Nichts-Gesetz“. Wirkt eine Noxe während dieser Zeit auf den Embryoblasten ein, geht dieser entweder zugrunde oder überlebt, ohne eine Schädigung davonzutragen.
- **Embryonalphase** (18.–55. Tag post conceptionem): In diesem Abschnitt findet die Organogenese statt, die in der Regel erst nach 6 Wochen abgeschlossen ist. Dies ist die Zeit der größten Anfälligkeit des embryonalen Gewebes. Es entstehen die kongenitalen Missbildungen. Die dafür verantwortlichen Arzneimittel werden als **Teratogene** bezeichnet.

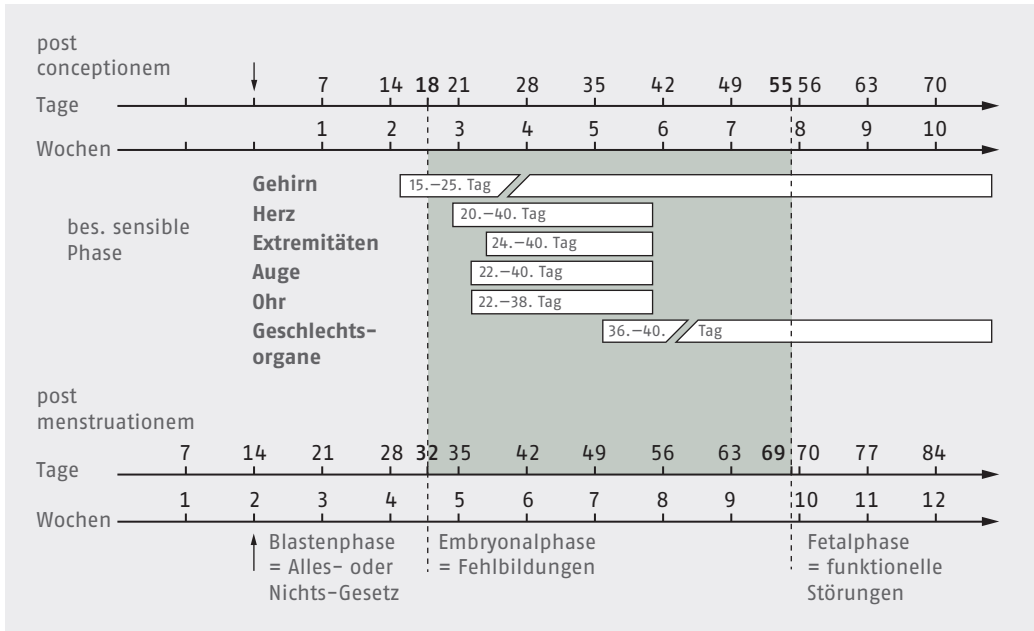
Da üblicherweise die Berechnung des Schwangerschaftsalters auf den ersten Tag der letzten Periode bezogen wird, ist die größte teratogene Gefährdung (bei 28-tägigem Zyklus und Konzeption am 14. Tag) die Zeit zwischen der 4. und 10. Schwangerschaftswoche • Abb. 2.1.

- **Fetalphase** (56. Tag post conceptionem bis zur Geburt): Dieser Zeitraum ist gekennzeichnet durch das Wachstum der Gewebe und die funktionelle Ausreifung. Eine Beeinträchtigung des Fetus ist möglich, ohne dass morphologisch fassbare Fehlbildungen auf-

treten. Es können jedoch funktionelle Schäden entstehen, die auch postpartal noch Auswirkungen zeigen können. Inwieweit nach der Geburt auftretende, vor allem das Gehirn betreffende Entwicklungsstörungen Ausdruck einer Schädigung in der Fetalphase sind, ist, besonders was die Medikamenteneinnahme betrifft, weitgehend ungeklärt. Für den Fetus entscheidend ist, inwieweit das verwendete Arzneimittel plazentagängig ist. Normalerweise kommt es zu einem Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Kompartiment. Es gibt Substanzen, die sich beim Fetus in niedriger Konzentration finden, weil sie schlecht plazentagängig sind, aber auch andere, die vom Fetus retiniert bzw. zu aktiven Metaboliten umgebaut werden und zelltoxisch wirken können. Gehen solche Arzneimittel in stärkerem Umfang auf den Fetus über, so können sie seinen Stoffwechsel beeinflussen und zu funktionellen Organstörungen, vor allem in stark beanspruchten Organen, wie z. B. Gehirn, Immunsystem, Blutbildungssystem, Leber und Niere, führen.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel, vor allem im letzten Monat der Gravidität, verhält sich der Fetus schon ähnlich wie ein Neugeborenes: Organe mit hoher Durchblutungs-, Stoffwechsel- und Proliferationsrate sind dem Einfluss von Arzneimitteln besonders stark ausgesetzt. Nach der Geburt müssen Leber, Nieren und Darm die Funktion der Plazenta übernehmen, funktionieren aber teilweise noch unvollkommen.

Arzneimittel, die von Neugeborenen wegen der Unfähigkeit, Glucuronsäure zu konjugieren, schwer ausgeschieden werden können, sollten in den letzten Wochen der Schwangerschaft nicht gegeben werden (Sedativa, Tranquillanzien, Sulfonamide, manche Antibiotika). Sie werden in Konkurrenz zur Ausscheidung des Bilirubins eliminiert, sodass die Bilirubinspiegel ansteigen und dadurch die Gefahr einer zentralen Schädigung durch einen Kernikterus hervorgerufen werden kann. In den letzten Stunden vor sowie unter der Geburt sind sedativ-analgetische



• **Abb. 2.1** Mögliche Arzneimittelwirkungen auf Embryo und Fetus post conceptionem bzw. post menstruationem. Nach Lauritzen 1986

Arzneimittel zu vermeiden, da sie das Atemzentrum des Kindes negativ beeinflussen können.

2.2 Teratogenität (Embryo-, Fetotoxizität)

Teratogenität. Ist der Oberbegriff aller von außen kommenden Noxen (z. B. Alkohol, Chemikalien, Drogen, Infektionen, ionisierende Strahlen, Medikamente, Nikotin, Schadstoffe (Arbeitsplatz/Umwelt), Stoffwechselerkrankungen der Mutter), die die intrauterine Entwicklung des Kindes während der Schwangerschaft und post partum beeinträchtigen. Wie oben schon dargestellt, hängt die Art der Schädigung des Kindes weitgehend von der Entwicklungsphase ab.

J. Wilson hat auf der Grundlage tierexperimenteller Untersuchungen im Jahr 1977 folgende Grundregeln der Teratologie (Friedman 2010; Paulus 2011), die auch heute noch uneingeschränkt Gültigkeit haben, aufgestellt:

1. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen hängt vom Genotyp der Frucht und von der Art seiner Wechselwirkung mit Umweltfaktoren ab.
2. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen ist je nach Entwicklungsstadium zur Expositionszeit unterschiedlich.
3. Teratogene Agenzien wirken in spezifischer Weise (Mechanismen) auf in Entwicklung befindliche Zellen und Gewebe, indem sie eine abnormale Embryogenese initiieren (Pathogenese).
4. Die Manifestationen einer abnormalen Entwicklung sind Tod, Fehlbildung, Wachstumsretardierung und Funktionsstörung.
5. Der Zugang ungünstiger Umwelteinflüsse auf sich entwickelnde Gewebe hängt von der Art der Einflüsse ab (Agens).
6. Manifestationen abweichender Entwicklung nehmen in Abhängigkeit von der Dosis zu und können im Extremfall zum letalen Verlauf führen.

Embryotoxizität. Beinhaltet die Schädigungen während der Organogenese, die häufig zu einem charakteristischen Fehlbildungsmuster führen.

Fetotoxizität. Beinhaltet Entwicklungsstörungen des Kindes ab der 8. Schwangerschaftswoche, die im Extremfall zum Abort oder intrauterinen Fruchttod führen können.

2.3 Teratogene Wirkung von Arzneimitteln

In **Tab. 2.1** sind die wichtigsten teratogen wirkenden bzw. kontraindizierten Arzneimittel zusammengefasst. Die Auswahl richtet sich nach den Arzneimitteln, die entsprechend der Roten Liste, in Deutschland auf dem Markt verfügbar sind.

Nicht aufgeführt sind Zytostatika, da

- sie alle potentiell teratogen sind,
- die meisten in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumor und dem Tumorstadium meist in unterschiedlichen Kombinationsschemata appliziert werden,
- die Therapie auch vom Schwangerschaftsalter abhängig sein kann,
- es wenig Erfahrungen gibt,
- die Applikation und Durchführung der Therapie in spezielle onkologische Zentren gehört.

2.3.1 Antidepressiva

Bei allen Antidepressiva kann es nach langandauernder Exposition des Kindes während der Schwangerschaft post partum zu Entzugssyndromen, wie z. B. Lethargie, Trinkschwäche, Übererregbarkeit und Zittrigkeit, kommen. Bei Applikation von Lithium muss postpartal eine Hypothyreose des Kindes ausgeschlossen werden.

2.3.2 Antikoagulanzen

Mittel der Wahl sind niedermolekulare oder unfraktionierte Heparine. Direkte („neue“) orale Antikoagulanzen (NOAK) sind kontraindi-

ziert, da es bisher für die Schwangerschaft keine Erfahrungen gibt.

NOAK:

- Faktor-Xa-Hemmer: Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban,
- Thrombin-Hemmer: Dabigatran.

2.3.3 Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein Breitbandantibiotikum mit einem hohen teratogenen Potenzial (Grey-Syndrom, Glucuronidierungsstörung). Es ist in Deutschland wegen potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (aplastische Anämie), auch als Reserveantibiotikum, nicht mehr im Handel.

2.3.4 Danazol

Danazol ist ein modifiziertes synthetisches Androgen und seit vielen Jahren wegen virilisierender Eigenschaften bei weiblichen Feten bei versehentliche Einnahme im 1. Trimenon nicht mehr in Handel. Es war ein bewährtes Medikament zur Therapie der Endometriose.

2.3.5 Immunsuppressiva

Abgesehen von **Mycophenolat** (**Tab. 2.1**) scheinen die anderen häufig angewandten Immunsuppressiva **Azathioprin**, **Cyclosporin** und **Tacrolimus** auch in Kombination mit Corticosteroiden unter Berücksichtigung des Risikos der Grunderkrankung keine teratogenen Effekte zu haben.

Mycophenolat

Indikation. Prophylaxe von akuten Transplantation-Abstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-Herz-Lebertransplantation in Kombination mit Cyclosporin und Corticosteroiden.

Bedingungen. Aufgrund der hohen Fehlbildungs- und Abortrate gelten folgende Bedingungen für die Therapie: Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung, während der Therapie sowie noch 6 Wochen danach gleichzeitig zwei zuverlässige Formen der Kontrazeption anwenden. Vor Beginn der

■ **Tab. 2.1** Arzneimittel mit teratogener (embryo-, fetotoxischer) Wirkung (Auswahl)

Antibiotika	Teratogene Wirkung
Aminoglykoside	
Gentamicin, Tobramycin	Potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Kindes.
Fluorchinolone („Gyrasehemmer“)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Gruppe 1: Norfloxacin ■ Gruppe 2: Ciprofloxacin, Enoxacin ■ Gruppe 3: Levofloxacin ■ Gruppe 4: Moxifloxacin 	Alle vier Gruppen sind kontraindiziert in der Schwangerschaft, da ausreichende Erfahrungen fehlen und im Tierversuch Knorpel- und Knochenschäden nachgewiesen wurden.
Tetracycline und Glycylcycline	
Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Tigecyclin	Gelbverfärbung der Zähne bei Einnahme nach der 16. Schwangerschaftswoche.
Antiepileptika	Teratogene Wirkung
Barbiturate	
Phenobarbital, Primidon	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neugeborenes: Atemdepression bei Verabreichung kurz vor oder während der Geburt, Gerinnungsstörungen. ■ Verstärkung der Teratogenität bei Kombination mit anderen Antiepileptika.
Carboxamide	
Carbamazepin	Spina bifida, kraniofaziale Dysmorphien, Fingernagelhypoplasien, Entwicklungsverzögerungen.
Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Rufinamid	Es gibt keine ausreichenden Daten für die Schwangerschaft.
Fettsäure-Derivat	
Valproinsäure	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hohe Fehlbildungsrate, insbesondere der Extremitäten, Spina bifida. ■ Störungen der kognitiven Entwicklung.
Vigabatrin	Es gibt keine ausreichenden Daten für die Schwangerschaft.
Hydantoine	
Phenytoin	Unterschiedliche Fehlbildungen abhängig von der Dosierung, z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzmissbildungen, ZNS-Missbildungen, dysmorphe Fazies: Ptosis der Augenlider, breite und eingesunkene Nasenwurzel, typisch: Hypoplasie der Nägel bzw. der ganzen Nagelphalanx, dysmorphe Fazies: Ptosis der Augenlider, breite und eingesunkene Nasenwurzel, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.

■ **Tab. 2.1** Arzneimittel mit teratogener (embryo-, fetotoxischer) Wirkung (Auswahl, Fortsetzung)

Einzelstoffe	
Topiramate (Epilepsie: strengste Indikationsstellung, Migräneprophylaxe: kontraindiziert)	Erhöhte Fehlbildungsrate: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Hypospadien u. a. Fehlbildungen, Retardierungen.
Antihypertensiva	Teratogene Wirkung
ACE-Hemmer plus Kombinationen z. B. mit Diuretika	
Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril	Multiple Fehlbildungen, intrauterine Retardierung, Oligohydramnion, Nierenfunktionsstörungen beim Neugeborenen.
Antikoagulantien	Teratogene Wirkung
Cumarinderivate	
Phenprocoumon, Warfarin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Warfarin-Syndrom: Augendefekte, hypoplastische Nase, Knochenanomalien: bes. Chondrodysplasia punctata, breite, kurze Hände, kurze distale Phalangen. ■ Mikrozephalie, geistige Entwicklungsstörungen, Taubheit, Herzanomalien, fetale Hämorrhagien (Aborte, Totgeburten).
Antidepressiva	Teratogene Wirkung
Lithium	
Lithiumsalze: Lithiumcarbonat, Lithiumhydrogen-DL-aspartat, Lithiumsulfat	Herzfehlbildungen, Neuralrohrdefekte
Immunsuppressiva	Teratogene Wirkung
Mycophenolat	Hohe Fehlbildungsrate (23–27 %): Augen, Finger, Gesicht (Lippen-Gaumenspalten, Mikrognathie), Nervensystem (z. B. Spina bifida), Niere, tracheo-ösophageale Atresie.
Retinoide	Teratogene Wirkung
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1. Generation <ul style="list-style-type: none"> ■ Alitretinoin, Isotretinoin, Tretinoin ■ 2. Generation <ul style="list-style-type: none"> ■ Acitretin ■ 3. Generation <ul style="list-style-type: none"> ■ Adapalene, Tazaroten (z. Z. nicht im Handel) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Systemisch: hohe Fehlbildungsrate: Auge, Gefäße, Herz (Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Gefäße, Septumdefekte), Ohr, Skelett, ZNS (Hydrozephalus, Fehlbildung des Kleinhirns, Mikrozephalus). Intelligenzstörungen, erhöhte Abortrate. ■ Lokal: kontraindiziert, da potenziell teratogen und da keine Erfahrungen vorliegen (► Kap. 2.3.9).

■ **Tab. 2.1** Arzneimittel mit teratogener (embryo-, fetotoxischer) Wirkung (Auswahl, Fortsetzung)

Schilddrüsentherapeutika	Teratogene Wirkung
Thyreostatika	
Carbimazol, Thiamazol (Methimazol)	Aplasia cutis, Choanalatresie, ösophageale Atresie, tracheoösophageale Fisteln, mentale/motorische Entwicklungsstörungen.
Sexualhormone	Teratogene Wirkung
Androgene	
Testosteron	Virilisierung weiblicher Feten dosisabhängig (ab 6 mg). (Keine Gefahr bei versehentlicher Einnahme von Kontrazeptiva).
Antiandrogene	
Cyproteron	Feminisierung männlicher Feten dosisabhängig (ab 100 mg). (Keine Gefahr bei niedriger Dosierung von Monosubstanzen und Kombinationen).
Progesteron Rezeptorantagonist	
Mifepriston	Potenziell teratogen (bei Versagen eines medikamentösen Abbruchs einer frühen intrauterinen Schwangerschaft bis zum 63. Tag der Amenorrhoe in Kombination mit einem Prostaglandinanalogen).
Ulipristal	Kontraindiziert, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen bei Versagen der Notfallkontrazeption oder versehentliche Einnahme bei Myomtherapie.

Therapie müssen im Abstand von 8–10 Tagen zwei negative Schwangerschaftstests vorliegen. Mycophenolat darf nur angewendet werden, wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung gegeben ist.

2.3.6 Sexualhormone

Mit Ausnahme von Testosteron hat die versehentliche Einnahme von im Handel befindlichen Präparaten in normaler Dosierung keine bisher bekannten negativen Einwirkungen auf das Kind.

■ **Antiandrogen:**

- Cyproteron auch in Kombination mit Östrogenen.

■ **Gestagene, als**

- Monosubstanz (Chlormadinon, Dienogest, Progesteron),

- Kombination bei Kontrazeptiva (Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Levonorgestrel, Nomegestrol, Norelgestromin, Norethisteron).

■ **Östrogene, als**

- Monosubstanz (Estradiol, Estriol, Tibolon),
- Kombinationen bei Kontrazeptiva s.o.: Gestagene.

2.3.7 Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid

Thalidomid ist ein Hypnotikum/Sedativum, das Ende der fünfziger und Anfang der sechziger Jahre von vielen Schwangeren eingenommen wurde und zu massiven Missbildungen, der Thalidomid-Embryopathie führte, die besonders die Extremitäten (Phokomelie) betraf. Es ist

seit vielen Jahren als Schlaf- bzw. Beruhigungsmittel nicht mehr im Handel.

Allerdings ist es seit einigen Jahren in Kombination mit Melfalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab 65 Jahren bzw. für Patienten, bei denen eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt, als Immunmodulator wieder zugelassen.

Lenalidomid und Pomalidomid sind als Strukturverwandte von Thalidomid verfügbar.

2.3.8 Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol ist ein synthetisches artifizielles Östrogen und seit vielen Jahren nicht mehr im Handel. Es führte zu multiplen Fehlbildungen, bei in utero exponierten Mädchen nach 15–20 Jahren zu vaginalen Adenosen und in seltenen Fällen zum Klarzellkarzinom. Beim männlichen Nachkommen wurden Hodenzysten, vereinzelt Tumoren, Penishypoplasien und Fertilitätsstörungen beobachtet.

2.3.9 Retinoide

Auf die Problematik der Retinoidtherapie soll detailliert eingegangen werden, da Retinoide derzeit als Teratogene mit den ausgeprägtesten Fehlbildungen gelten. Die detaillierten Angaben sind deshalb notwendig, weil die verschiedenen Präparate sehr unterschiedliche Indikationen haben können und ein großer Unterschied zwischen der systemischen und der topischen Anwendung bestehen kann.

Systemische Applikation. Für alle gilt, dass die Applikation nur nach Ausschluss einer Schwangerschaft erfolgen darf. In Abhängigkeit von der Substanz gelten auch unterschiedliche Zeiten nach Absetzen, in denen eine Schwangerschaft nicht eintreten darf. Ein Verbot gilt auch für die Blutspende, da das ungeborene Kind einer Empfängerin durch das Blut gefährdet werden könnte.

Topische Applikation. Obwohl es bisher keine nachgewiesenen teratogenen Effekte nach lokaler Applikation gibt, gilt aus theoretischen Überlegungen eine generelle Kontraindikation für

eine Schwangerschaft, weil die Dosis einer potenziellen Resorption von vielen Faktoren abhängt und nicht eingeschätzt werden kann. Wenn während der Therapie versehentlich eine Schwangerschaft eintritt, müssen die Substanzen sofort abgesetzt werden.

Retinoide der 1. Generation (nicht-aromatische Retinoide)

Alitretinoin (9-cis-Retinsäure)

Indikation

- **Oral:** Erwachsene mit schwerem chronischen Handekzem, das auf Behandlung mit potenten topischen Corticosteroiden nicht anspricht.

Bedingungen: Alitretinoin darf nur frühestens 4 Wochen nach Ausschluss einer Schwangerschaft angewendet werden. Es muss eine zuverlässige Antikonzeption mit zwei sich ergänzenden Maßnahmen, meist Ovulationshemmer + Präservativ, bis 4 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden. Es muss monatlich ein erneuter Schwangerschaftstest durchgeführt werden und dem Arzt bis 5 Wochen nach Beendigung der Therapie vorgelegt werden. Die Daten und Resultate der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden. Kontrolluntersuchungen müssen im Intervall von 28 Tagen festgesetzt werden.

Während der Therapie und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung darf kein Blut gespendet werden, um das ungeborene Kind einer Empfängerin nicht zu gefährden.

- **Topisch:** Hautläsionen bei Patienten mit AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom, wenn:
 - die Läsionen nicht ulzeriert bzw. antiödematös sind,
 - eine Behandlung viszeraler Kaposi-Sarkom-Läsionen nicht erforderlich ist,
 - Läsionen nicht auf eine systemische anti-retrovirale Therapie ansprechen,
 - eine Radio- oder Chemotherapie nicht adäquat ist.

- **MERKE** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie einen Monat nach Abbruch der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Während der Schwangerschaft ist Alitretinoin auch topisch kontraindiziert, da bei systemischer Anwendung teratogene Effekte möglich und im Tierversuch nachgewiesen sind.

Isotretinoin (13-cis-Retinsäure)

Indikation

- **Oral:** Schwere Formen der Akne, die gegen systemische Therapie mit Antibiotika und topischen Arzneimitteln resistent sind.
Bedingungen: Isotretinoin darf nur frühestens 4 Wochen nach Ausschluss einer Schwangerschaft angewendet werden. Es muss eine zuverlässige Antikonzeption mit zwei sich ergänzenden Maßnahmen, meist Ovulationshemmer + Präservativ, bis 4 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden. Es muss monatlich ein erneuter Schwangerschaftstest durchgeführt und dem Arzt bis 5 Wochen nach Beendigung der Therapie vorgelegt werden. Die Daten und Resultate der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden. Kontrolluntersuchungen müssen im Intervall von 28 Tagen festgesetzt werden.
Während der Therapie und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung darf kein Blut gespendet werden, um das ungeborene Kind einer Empfängerin nicht zu gefährden.
- **Topisch:** Leichte bis mittelschwere Komedonenakne.

- **MERKE** Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung durchführen, ist die Anwendung kontraindiziert. Die Behandlung sollte einen Monatszyklus vor einer beabsichtigten Empfängnis beendet werden. Sofortiges Absetzen bei Eintritt einer Schwangerschaft.

Tretinoin (Vitamin-A-Säure, all-trans-Retinsäure)

Indikation

- **Oral:** Induktion der Remission bei akuter Promyelozytenleukämie.
Bedingungen: Die Therapie muss unter Abwägung des Schweregrades der Erkrankung und der Dringlichkeit der Behandlung erfolgen. Wegen des hohen Risikos von Missbildungen ist die Therapie bei schwangeren Frauen und bei Frauen, die unter der Behandlung mit Tretinoin stehen oder einen Monat nach Ende einer solchen Behandlung schwanger werden, kontraindiziert, es sei denn, dass der Nutzen der Tretinoinbehandlung das Risiko für fetale Missbildungen überwiegt.
- **Topisch:** Leichte bis mittelschwere Komedonenakne.

- **MERKE** Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen sowie während einer Schwangerschaft ist Tretinoin kontraindiziert, auch wenn bisher beim Menschen kein teratogenes Potenzial nachgewiesen wurde. Die Erfahrungen sind jedoch limitiert.

Retinoide der 2. Generation (monoaromatische Retinoide)

Acitretin: Tretinoin-Derivat, Antipsoriatikum

Indikation

- **Oral:**
 - Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis,
 - *Psoriasis pustulosa* an Händen und Füßen,
 - schwere *Ichthyosis congenita* und ichthyosiforme Dermatitis,
 - *Lichen ruber planus* der Haut und der Schleimhäute,
 - andere schwere und refraktäre Formen von Dermatitis, gekennzeichnet durch Dyskeratose und/oder Hyperkeratose.
- Bedingungen: Acitretin darf nur frühestens 4 Wochen nach Ausschluss einer Schwangerschaft angewendet werden. Es muss eine zu-

verlässige Antikonception mit zwei sich ergänzenden Maßnahmen, meist Ovulationshemmer + Präservativ, bis 3 Jahre nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden. Es muss während der Therapie monatlich ein erneuter Schwangerschaftstest durchgeführt werden sowie nach der Therapie im Abstand von 1–3 Monaten ein weiterer Test durchgeführt und dem Arzt vorgelegt werden. Die Daten und Resultate der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden. Kontrolluntersuchungen müssen im Intervall von 28 Tagen festgesetzt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Acitretin und Alkohol ist untersagt, da in erhöhten Mengen Etretinat gebildet wird, das in hohem Maße teratogen ist und eine längere Halbwertszeit (etwa 120 Tage) als Acitretin hat. Die Abstinenz ist bis 2 Monate nach Beendigung der Therapie durchzuführen.

Während der Therapie bis 3 Jahre danach darf kein Blut gespendet werden, um das ungeborene Kind einer Empfängerin nicht zu gefährden.

- **Topisch:** keine Präparate auf dem Markt.

Retinoide der 3. Generation (polyaromatische Retinoide)

Adapalene: Aknemittel

Indikation

- **Oral:** Keine Präparate auf dem Markt.
- **Topisch:** Akne vulgaris bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln.

Adapalene ist in der Schwangerschaft wegen ungenügender Erfahrungen kontraindiziert. Bei unerwarteter Schwangerschaft muss die Behandlung sofort beendet werden. Eine Schädigung ist allerdings unwahrscheinlich, da es kaum resorbiert wird. Im Tierversuch wurden bei systemischer Anwendung embryotoxische und teratogene Wirkungen nachgewiesen.

Tazaroten

Zurzeit nicht im Handel.

2.3.10 Schilddrüsentherapeutika: Thyreostatika

Carbimazol oder Thiamazol (Methimazol, wirksamer Metabolit von Carbimazol), wenn indiziert, dürfen nur in möglichst niedriger Dosierung gegeben werden. Therapie der Wahl ist Propylthiouracil.

2.4 Pharmakokinetische Aspekte

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft (Costantine 2014) wirken sich auch auf den Umgang des Organismus mit Fremdstoffen aus (Feghali et al. 2015). Diese schwangerschaftsassozierten Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen bilden sich nach dem Ende der Schwangerschaft wieder zurück.

Die meisten bislang vorliegenden Untersuchungen haben sich auf die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) wie CYP3A, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2 konzentriert. Darüber hinaus existieren auch Daten zu Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A4 (UGT1A4) und in begrenztem Umfang zu Carbonylreductase 1 (CBR1). Hinzu kommen Transportproteine wie Organic Anion Transporter 1 (OAT1), Organic Cation Transporter 2 (OCT2) und P-Glycoprotein (P-gp) (Übersicht bei Tasnif et al. 2016). Ein bestimmter Arzneistoff kann in unterschiedlichem Maß Substrat dieser Enzyme bzw. Transportproteine sein.

Schwangerschaft ist mit Induktion vieler Enzyme (inkl. CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 und UGT1A4) assoziiert. Die Aktivitäten von CYP1A2 und CBR1 scheinen während der Schwangerschaft reduziert zu sein. Auch die renale Clearance von Arzneistoffen ist von Änderungen betroffen. Die renale Filtration nimmt ab dem 1. Trimenon zu, hat in der Mitte des 2. Trimenon einen Gipfel und fällt in den letzten Wochen der Schwangerschaft bei einigen Personen ab. Der aktive renale Transport via OCT2, P-gp und OAT1 ist anscheinend ebenfalls gestei-

gert. Außerdem überschreiten die meisten Arzneistoffe die Plazenta über passive Diffusion bis zu einem gewissen Grad. Der aktive Transport von Arzneistoffen kann die fetale Arzneistoff-Exposition steigern (OCT3) oder senken (P-gp oder BCRP). Der hepatische Metabolismus des Feten trägt nicht signifikant zur gesamten mütterlichen Clearance bei, ist aber an der Biotransformation, die potenziell toxische Metabolite produzieren kann, beteiligt (Tasnif et al. 2016).

Die Bedeutung dieser Veränderungen, wenn sie ein relevantes Ausmaß erreichen, liegt darin, dass sich dadurch die Dosis-Konzentrationsbeziehung des Arzneimittels ändert. Denn die Konzentration eines Arzneistoffs ist entscheidend für Ausmaß und Art seiner Wirkungen. Dazu gehören sowohl die therapeutisch erwünschten wie auch die meisten unerwünschten Wirkungen. Dosisanpassungen im Verlauf der Schwangerschaft können daher sinnvoll werden und sind auch durchführbar.

■ **MERKE** Die pharmakokinetischen Änderungen sind für den Einzelfall schwer vorhersehbar. Denn sie sind individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und zeitlich variabel. Zudem können sie sogar bei aufeinander folgenden Schwangerschaften derselben Frau verschieden sein (Reisinger et al. 2013).

Für die Frage, ob und in welcher Weise Dosierungen während der Schwangerschaft geändert werden sollen, können Plasmakonzentrationsbestimmungen helfen. Voraussetzung ist, dass die Konzentrations-Wirkungsbeziehung eng und gut bekannt ist und demzufolge ein aussagefähiger Referenzbereich für die Plasmakonzentrationen vorliegt. Für Arzneimitteltherapien, für die das Plasmakonzentrationsmonitoring zum üblichen Management gehört, sollte es in der Schwangerschaft noch intensiver als außerhalb der Schwangerschaft erfolgen. Die überragende Bedeutung der klinischen Beobachtung der Patientin auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen wird dadurch nicht tangiert.

Zu den Fragen, welche Arzneimittel von Veränderungen ihrer Pharmakokinetik während der Schwangerschaft betroffen sind, inwieweit das Ausmaß dieser Veränderungen jeweils therapeutisch relevant ist und welche Konsequenzen sich daraus ergeben können, besteht dringender Informationsbedarf (McCormack, Best 2014). In der Erforschung dieser Veränderungen stehen wir noch weitgehend am Anfang. Für einige Arzneistoffe sind Veränderungen beschrieben, und für wenige Arzneistoffe ist das Fehlen relevanter Änderungen gezeigt worden. Sehr viele Arzneistoffe sind aber auf etwaige Veränderungen ihrer Pharmakokinetik in der Schwangerschaft bislang nicht untersucht worden. Eine entscheidende Hürde für die Initiierung solcher Untersuchungen ergibt sich vielfach aus dem Fehlen ausreichender Belege für die Sicherheit der Arzneistoffe für die Schwangerschaft und der folgerichtig daraus abzuleitenden Kontraindikation.

In den nachfolgenden Kapiteln werden pharmakokinetische Änderungen, soweit sie bekannt bzw. relevant sind, beschrieben. Beispiele sind antiretrovirale Mittel (Colbers et al. 2013), Ciclosporin und Tacrolimus (Kim et al. 2015), Antikonvulsiva (Patel, Pennell 2016), Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer (Deligianidis et al. 2014), Ondansetron (Lemon et al. 2016 Pillai et al. 2015) usw.

2.5 Risikobewertung und Risikoklassifizierung von Arzneimitteln

2.5.1 Arzneimittelkonsum

Über das Ausmaß des Arzneimittelverbrauchs durch Schwangere sind genaue Zahlen nur sehr schwer zu erhalten. Vergleicht man die verschiedenen Studien unterschiedlicher Länder, so können trotzdem folgende Aussagen gemacht werden:

- Nur 10–20 % aller Schwangeren nehmen keine Arzneimittel, d. h. 80–90 % aller Graviden

nehmen ein oder mehrere Medikamente über einen unterschiedlich langen Zeitraum ein.

- Die meisten Arzneimittel werden im 1. Trimenon eingenommen (40–65 %).
- Die Einnahme von Arzneimitteln wegen präexistenter Erkrankungen macht nur einen geringen Prozentsatz aus.
- Nur etwa 30 % der von Schwangeren eingenommenen Arzneimittel werden ärztlich verordnet.
- Die Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme steigt mit dem Alter der Patientinnen und der Parität.
- Am häufigsten werden eingenommen (Eisen, Vitamine, Antazida ausgenommen): Antiemetika, Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Psychopharmaka, Hypnotika, antiinfektiöse Chemotherapeutika.

Obwohl die Angst und die Unsicherheit vor einer intrauterinen Schädigung durch Arzneimittel in der Bevölkerung groß ist, ist der Medikamentenverbrauch auch nach der Contergan-Katastrophe in den frühen 1960er-Jahren nicht zurückgegangen. Dies, obwohl etwa zwei Drittel aller Arzneimittel nicht ärztlich verordnet sind und sicherlich die große Mehrzahl ohne zwingende Notwendigkeit eingenommen wird.

Eine der wichtigsten Aufgaben aller, die Schwangere beraten, ist es, durch eine sachgerechte Aufklärung über die Risiken den Verbrauch von Arzneimitteln in der Schwangerschaft zu reduzieren und auf notwendige, unvermeidliche Indikationen zu beschränken.

Sicher ist die Einnahme der meisten Schlafmittel, Beruhigungsmittel, Analgetika und Antipyretika unnötig.

Wenn auch die Gefahr einer schweren Schädigung des Embryo oder Fetus bei der allergrößten Mehrzahl der Arzneimittel klein ist, sollte sie dennoch – soweit möglich – ausgeschaltet werden.

Dem Verhalten vieler Schwangeren, großzügig Arzneimittel einzunehmen, und auch der relativ sorglosen Einstellung vieler Ärzte, Schwangeren Medikamente zu verschreiben, steht die Angst vor Schädigungen durch die ein-

genommenen Arzneimittel entgegen. Allzu oft wird dann ein Schwangerschaftsabbruch gefordert. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Abruptio jedoch nicht gerechtfertigt und könnte durch sachgemäße Beratung, eventuell unter Hinzuziehung entsprechender Experten, vermieden werden.

2.5.2 Informationsmöglichkeiten zur Bewertung von Arzneimittelrisiken

So schwierig es ist, genaue Zahlen über die Medikamenteneinnahme von Schwangeren zu erreichen, so schwierig ist es auch, das Risiko einzelner Arzneimittel bzw. von Kombinationen anhand vorhandener Informationsquellen zu bekommen. Das gilt sowohl für die Beurteilung des Risikos oft versehentlich oder in Unkenntnis der Schwangerschaft eingenommener Arzneimittel, als auch für die notwendige Einnahme bei chronischen Erkrankungen. Bei Letzteren kann gerade das Absetzen der Medikation aus Angst vor Schäden für das Kind zu einer Aggravation der Erkrankung mit potentiellen Gefahren für die intrauterine Entwicklung des Kindes führen.

Folgende Möglichkeiten stehen für die Risikobeurteilung zur Verfügung:

- Rote Liste (Standardinformationsmöglichkeit für Arzt, Apotheker, Hebammen etc.),
- Gelbe Liste (sie enthält keine anderen Informationen, als die in der Roten Listen aufgeführten),
- FDA-Risikobeurteilung,
- Beipackzettel des Herstellers,
- Beratungsstellen (► Kap. 2.7),
- Literaturzusammenstellungen/Primärliteratur.

Wenn auch alle Informationsmöglichkeiten das Risiko und der Beurteilung von Arzneimitteln und die Gewichtung des Risikos tendenziell unterschiedlich erfassen und deshalb zum Teil differierende Aussagen machen, ist es wohl in den meisten Situationen möglich, eine Risikoeinschätzung für die jeweilige Schwangerschaftssituation durchführen zu können.

Eine differenziertere Darstellung, insbesondere die Auflistung der 10 Gruppen der Roten Liste oder die der Einteilung der FDA (A, B, C, D, X) soll in diesem Rahmen nicht erfolgen.

Adressen der Beratungsstellen ►Kap. 2.7

2.6 Off-Label-Use von Arzneimitteln

■ **DEFINITION** Unter Off-label-Use versteht man den Einsatz eines Medikaments außerhalb der von der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) oder der deutschen Arzneimittelbehörde BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) zugelassenen Indikation. Die Abweichung von der zugelassenen Indikation kann eine Verschreibung für eine andere Indikation, ein Einsatz in einer anderen Patientengruppe, eine andere Kombination oder auch eine andere Dosierung sein (Brucklacher et al. 2013).

Fragen der Haftung und Erstattungs-fähigkeit sind mit Off-Label-Verschreibung verbunden. Gleichwohl besteht Therapiefreiheit. Eine Off-Label-Verschreibung kann, wenn gut begründet, sinnvoll und sogar unumgänglich sein. Das ist z. B. der Fall, wenn eine Nichtbehandlung nach Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter ist und andere wirksame Alternativen nicht zur Verfügung stehen (Schaefer et al. 2012).

Vor diesem Hintergrund ist die Forschung bestrebt, auch für bislang kontraindizierte Anwendungsbereiche wirksame und sichere Therapien zu finden. Das trifft auch für Indikationen in der Schwangerschaft zu. Ein aktuelles Beispiel ist die Untersuchung von Pravastatin, einem nach aktueller Fachinformation (Stand Januar 2016) für Schwangere kontraindizierten Mittel, für die Indikation Präeklampsie-Prävention (Cleary et al. 2014). Erste vorläufige Daten zur Sicherheit sind positiv (Costantine et al. 2016), erlauben aber vorerst keine Änderung des Status Kontraindikation für den Einsatz.

2.7 Planung einer Arzneimitteltherapie

Für die meisten Indikationen sind Arzneimittel mit hinreichender Erfahrung zu ihrer Sicherheit in der Schwangerschaft verfügbar (Schaefer 2005). Schwierig kann die Entscheidungsfindung werden, wenn eine Indikation vorliegt, die einer Therapie mit für die Schwangerschaft problematischen Arzneimitteln bedarf. Patientinnen mit künstlichen Herzklappen und oraler Antikoagulation (►Kap. 11.3.8 Medikamentöse Therapie) sind dafür eine beispielhafte Konstellation.

Wichtig ist, vor Eintritt der Schwangerschaft das künftige therapeutische Vorgehen zwischen Patientin und Arzt zu besprechen und gemeinsam zu planen. Dabei können geeignete Quellenwerke (Schaefer et al. 2012, Friese et al. 2016, Briggs et al. 2011) bzw. Beratungsstellen wie Embryotox (www.embryotox.de, Schaefer 2013) und Reprotox (www.st-elisabeth-stiftung.de/kinder-jugend-familie/reprotox.html), Hilfe-stellung bieten.

2.8 Risikoabschätzung nach zurückliegender Arzneimitteltherapie

Es gibt kaum ein Arzneimittel, bei dessen Anwendung in therapeutischen Dosen das ermittelte embryotoxische Risiko den Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft erfordert (Schaefer et al. 2012). Das schließt oft auch Mittel mit Kontraindikation für Schwangerschaft ein.

Wichtig ist hier wiederum die qualifizierte Beratung (►Kap. 2.7). Diese Beratung erstreckt sich neben der Erläuterung der (in der Regel geringen oder fehlenden) Risikoerhöhung auch auf das weitere Vorgehen zu

- der weiteren bestmöglichen Arzneimitteltherapie, wenn eine entsprechende Indikation besteht bzw. das Meiden der Exposition für den restlichen Schwangerschaftsverlauf,

- das im Einzelfall ggf. sinnvolle Angebot einer weiterführenden Ultraschallfeindiagnostik.

2.9 Aspekte der Selbstmedikation

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) sind teilweise rezeptfrei erhältlich. Ihre Anwendung im 3. Trimenon ist nicht risikofrei (► Kap. 20). Dieses Beispiel zeigt, dass aus Rezeptfreiheit

nicht allgemein auf Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft geschlossen werden kann. Bei der Beratung Schwangerer insgesamt sowie bei der Beratung zu Selbstmedikation in der Apotheke sollte darauf hingewiesen werden. Ärztlicher Rat ist dazu einzuholen.

Aspekte zur Selbstmedikation in der Schwangerschaft sind in den einzelnen Kapiteln enthalten.

Selbstmedikation in der Schwangerschaft – Möglichkeiten und Grenzen

Die Wahrscheinlichkeit, als Apotheker mit dem Selbstmedikationswunsch einer Schwangeren konfrontiert zu werden, ist recht groß: Schließlich benötigen die meisten Frauen während der neun Schwangerschaftsmonate Arzneimittel. 70 % davon werden ohne ärztliche Verordnung eingenommen. Doch wer sich in der Apotheke bei der Beratung von Schwangeren und Stillenden allein auf die Angaben in Fach- bzw. Gebrauchsinformation oder Roter Liste stützt, muss bald feststellen, dass diese in den meisten Fällen keine praxistaugliche Informationsgrundlage darstellen, denn: Die Angaben dort sind meist sehr knapp gehalten, oft nicht kongruent, zu unpräzise und außerdem häufig sehr restriktiv. Das tatsächliche Sicherheitsprofil eines Medikaments wird von Fach-, Gebrauchsinformation und Roter Liste oft nicht differenziert genug und nicht dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend dargestellt.

Der Grund dafür ist, dass es zu den meisten Präparaten aus ethischen Gründen keine systematischen Studienergebnisse an Schwangeren gibt bzw. Schwangere nicht an entsprechenden Studien teilnehmen dürfen. Eine ausdrückliche Zulassung für die Anwendung eines Präparats in der Schwangerschaft wird jedoch ohne entsprechende Daten in der Regel nicht erteilt. Um haftungsrechtliche Konsequenzen von vornherein auszuschließen, verzichten viele pharmazeutische Unternehmen lieber auf die schwangere Klientel und sichern sich mit formaljuristischen, restriktiven Formulierungen ab, indem vor einer Anwendung des Präparats in Schwangerschaft und Stillzeit generell gewarnt wird: „... nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt.“, „... sollte wegen nicht ausreichender Untersuchungen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.“, „... aufgrund fehlender Erfahrung wird die Einnahme in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.“ etc.

Ergebnisse aus Tierversuchen über mögliche teratogene Effekte eines Wirkstoffs erlauben nur eine grobe Einschätzung des tatsächlichen Risikopotenzials eines Wirkstoffs für den menschlichen Organismus. Daher sind Ergebnisse aus Tieruntersuchungen, die in Literatur und Datenbanken aufgelistet werden, für die Arzneimittelauswahl im Apothekenalltag wenig hilfreich.

Doch wer als Apotheker angesichts dieser Datenmangelsituation die Konsequenz zieht, Schwangeren und Stillenden jegliche medikamentöse Eigenbehandlung kategorisch vorzuenthalten, handelt nicht angemessen und nicht im Sinn der Kundin. Denn oft können die Beschwerden selbst für den Organismus belastender sein, als die Einnahme eines mit Bedacht ausgewählten Wirkstoffs. Zum anderen besteht die Gefahr, dass die Schwangere ohne einen pharmazeutischen Rat selbst ein Arzneimittel aus ihrer Hausapotheke auswählt, was für sie weniger geeignet bzw. risikoreicher ist, als es die Präparateempfehlung aus der Apotheke gewesen wäre.

Datensammlung zur Wirkstoffbewertung

Die gute Nachricht: Wer sich als Apotheker etwas detaillierter mit der Fragestellung „Möglichkeiten der Selbstmedikation in der Schwangerschaft?“ beschäftigt, stellt bald fest, dass wesentlich mehr möglich ist, als gemeinhin angenommen. Für praktisch alle Indikationsgebiete der Selbstmedikation gibt es inzwischen Arzneistoffe mit ausreichend hohem Erfahrungsumfang zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit. Eine hierzu sehr zuverlässige, wissenschaftlich fundierte, aktuelle und für die Apothekenberatung praxistaugliche Informationsquelle stellt die Website www.embryotox.de des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin dar. Es sammelt und bewertet seit rund 30 Jahren unabhängige Informationen zu Einsetzbarkeit, Risikoprofil und Empfehlungsgrad wichtiger Arzneistoffe während Schwangerschaft und Stillzeit. Als Grundlage für die ständig aktualisierte Wirkstoffbewertung greifen die Mitarbeiter des Instituts auf Beobachtungsstudien sowie auf die über Jahre hinweg systematisch gesammelten Erkenntnisse zurück. Neben den barrierefrei zugänglichen Online-Informationen beantwortet das am Beratungszentrum ansässige Expertenteam auch gezielte Fragen zu Einzelfällen.

Aufklärung und Kommunikation

Das potenzielle Risiko von Arzneistoffen in der Schwangerschaft wird von Laien in der Regel überschätzt. Schließlich sind nur etwa 3 % der Entwicklungsstörungen von Ungeborenen arzneistoffbedingt (das mit Abstand häufigste Teratogen, der Alkohol, wird dagegen von vielen Verbrauchern verharmlost). Trotz des an sich recht geringen Risikos, das in Schwangerschaft und Stillzeit von OTC-Arzneimitteln ausgeht, wird eine Kundin jedoch durch die im Beipackzettel zu findenden Warnhinweise verunsichert oder gar verängstigt sein. Daher ist die verständliche Kommunikation und überzeugende Erklärung des Apothekers, weshalb das von ihm ausgewählte Präparat in einer konkret zu nennenden Dosierung über einen festgelegten Zeitraum auch in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit angewendet werden darf und was es mit den Warnhinweisen in der Gebrauchsinformation dazu auf sich hat, das zentrale Element der Beratung! Eine Schwangere, die mit einem Präparat ohne fachmännische Erklärung die Apotheke verlässt und so mit den Angaben im Beipackzettel allein gelassen wird, wird im Zweifel den darin zu findenden Warnhinweisen mehr glauben und auf die Anwendung des Präparats verzichten. Die Diskrepanz zwischen dem, was medizinisch-pharmazeutisch nach aktuellem Kenntnisstand möglich ist und dem, was formaljuristisch formuliert ist, gilt es laiengerecht, nachvollziehbar und vertrauenswürdig zu kommunizieren. Der Anspruch an die pharmazeutische Beratung ist bei der Abgabe von Arzneimitteln an Schwangere bzw. Stillende also besonders hoch!

Darüber hinaus sollten im Beratungsgespräch auch die zahlreichen nichtmedikamentösen Hinweise sowie Ernährungs- und Verhaltenstipps, die bei fast allen Beratungsfeldern der Selbstmedikation bei Schwangeren und Stillenden möglich sind, nicht vergessen werden.

Grundsätze für die Arzneimittelauswahl in der Selbstmedikation

Bei der Arzneimittelberatung von Schwangeren sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden: Sind die Beschwerden so gravierend, dass eine medikamentöse Behandlung notwendig ist, oder können auch nichtmedikamentöse Maßnahmen, Verhaltens- sowie gegebenenfalls Ernährungstipps ausreichen? Sind die Grenzen der Selbstmedikation besonders eng gezogen und eingehalten?

Bei der Wirkstoffauswahl für Schwangere und Stillende gelten folgende Grundsätze:

- Monopräparate bevorzugen. Je mehr Wirkstoffe ein Präparat enthält, umso schwieriger und unübersichtlicher wird die Risikobeurteilung.
- Es empfiehlt sich auf ältere, schon lange im Markt befindliche und damit gut erprobte Wirkstoffe mit einem hohen Erfahrungsschatz zurückzugreifen.
- Phytopharmaka sind aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung meist schwierig zu beurteilen und sollten daher in Schwangerschaft und Stillzeit eher zurückhaltend eingesetzt werden.
- Im 1. Trimenon muss bei der Arzneimittelauswahl ein besonders hoher Sicherheitsmaßstab an die Nutzen-Risiko-Relation gelegt werden.
- Die lokale Anwendung (dermal, nasal, ophthal, inhalativ, rektal etc.) ist der systemischen vorzuziehen.
- Die Dosierung sollte so hoch wie nötig, aber so gering wie therapeutisch möglich gewählt werden.
- Die Anwendungsdauer so kurz wie möglich halten.

Literatur

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011
- Brucklacher U, Brockmeyer NH, Riedel C. Off-label-Use und G-BA. Rechtliche Rahmenbedingungen für Off-label-Use. *Hautarzt*, 64: 736–742, 2013
- Cleary KL, Roney K, Costantine M. Challenges of studying drugs in pregnancy for off-label indications: pravastatin for preeclampsia prevention. *Semin Perinatol*, 38(8): 523–7, 2014
- Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis*, 26(6): 575–88, 2013
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*, 5: 65, 2014
- Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, Easterling TR, Haas DM, Haneline LS, Caritis SN, Venkataramanan R, West H, D'Alton M, Hankins G. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network: Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 214(6): 720.e1–720.e17, 2016
- Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol*, 34(2): 244–55, 2014
- Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*, 39(7): 512–9, 2015
- Foth H, Stahlmann R. *Arzneitherapie in der Schwangerschaft und während der Stillperiode*. In: Lemmer B, Brune K (Hrsg). *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. 14. Aufl., Springer Verlag, Heidelberg 2010
- Friedman JM. The principles of teratology: are they still true? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88(10): 766–8, 2010
- Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker*. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2016
- Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, Park JS, Park SK. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant*, 29(2): 142–8, 2015
- Lauritzen C. *Arzneimittel während Schwangerschaft und Laktation*. *Zentbl Gynakol*. 108, 137–154, 1986

- Legro RS. Introduction: on-label and off-label drug use in reproductive medicine. *Fertil Steril*, 103(3): 581–2, 2015
- Lemon LS, Zhang H, Hebert MF, Hankins GD, Haas DM, Caritis SN, Venkataramanan R. Ondansetron exposure changes in a pregnant woman during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2016 Jul 4. doi: 10.1002/phar.1796 [Epub ahead of print]
- McCormack SA, Best BM. Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Front Pediatr*, 2: 9, 2014
- Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*, 9(2): 118–29, 2016
- Paulus WE. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M (Hrsg). *Klinische Pharmakologie*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 2011
- Pillai VC, Han K, Beigi RH, Hankins GD, Clark S, Hebert MF, Easterling TR, Zajicek A, Ren Z, Caritis SN, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of oseltamivir in non-pregnant and pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*, 80(5): 1042–50, 2015
- Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 29(1): 13–8, 2013
- Schaefer C. Störungen der Organogenese durch Arzneimittel mit teratogenem Potenzial. *Gynakologe*, 38: 16–24, 2005
- Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox. Sicherheit für Mutter und Kind. *Dtsch Arztebl*, 110 (21): A1048, 2013
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl., Urban & Fischer, München 2012
- Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther*, 100(1): 53–62, 2016
- Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, Herings RM, Straus SM, Stricker BH: Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 122(8): 1119–29, 2015. doi: 10.1111/1471-0528.13128, Epub 2014

7 Infektionen und Infektionskrankheiten

Einführung ... 88 | Virusinfektionen ... 89 | Bakterielle Infektionen ... 140 |
Pilzinfektionen ... 175 | Parasitäre Infektionen ... 177

Zu den besonders häufigen Infektionen in der Schwangerschaft gehören diejenigen der Atemwege insbesondere grippale Infekte und Erkältungen, ferner Harnwegsinfekte, Infekte des Magen-Darm-Trakts sowie Pilzinfektionen. Soweit sie für die Schwangerschaft relevant sind, werden sie in den einzelnen Kapiteln behandelt.

Der Fokus des Kapitels bezieht sich nur auf diejenigen Infektionen, die im Rahmen der Schwangerschaft die Mutter und das Kind bzw. das Kind allein gefährden können oder die therapeutische Probleme bereiten.

7.1 Einführung

Ungefähr 10 % aller angeborenen Schäden oder Erkrankungen des Neugeborenen sind intrauterin oder während der Geburt durch eine Infektion der Mutter entstanden. Die Infektionen können viraler oder bakterieller Genese sein, aber auch durch Pilze und Protozoen induziert werden. Sie werden entweder hämatogen, diaplazentar, vaginal ascendierend oder während der Geburt übertragen.

Für die embryofetale Gefährdung ist außer dem speziellen Erregertyp und seiner Virulenz vor allem der Zeitpunkt der mütterlichen Infektion maßgebend. Während der Zeit der Organogenese (2.–8. Schwangerschaftswoche post conceptionem) sind vor allem Organmissbildungen zu erwarten. Infektionen zu einem späteren

Zeitpunkt führen vorwiegend zu entzündlichen Reaktionen, deren Folgen Wachstumsverzögerungen und Defektheilungen verschiedener Organe unterschiedlichen Ausmaßes sein können. Infektionen in der Schwangerschaft durch Viren können in fetalen Geweben persistieren und auch nach der Geburt nach unterschiedlichen Latenzzeiten reaktiviert werden.

Perinatal erworbene Infektionen können asymptomatisch verlaufen (z.B. Zytomegalie oder Hepatitis-B-Infektion), eine disseminierte sepsisähnliche Erkrankung verursachen (z.B. Herpes simplex) oder der Erwachsenenenerkrankung ähneln. Im Einzelfall ist es meist schwierig, den Einfluss einer Infektion auf die Frucht verlässlich zu beurteilen und vorauszusagen.

Als Übertragungsweg der mütterlichen Infektion auf das Kind unterscheidet man die **intrauterine Infektion**, die transplazentar oder ascendierend aus dem Genitalbereich erfolgen kann, von der **perinatalen Infektion**. Dabei wird die Erkrankung während der Passage durch den Geburtskanal oder nach der Entbindung durch mütterlichen oder Umweltkontakt erworben. Nach Durchtrennung der Nabelschnur erworbene Infektionen werden als **horizontale Infektionen**, intrauterin oder während der Geburt akquirierte als **vertikale Infektionen** bezeichnet.

7.1.1 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass Schwangere zu Infektionen neigen und dass z. B. banale Erkältungen länger als außerhalb der Schwangerschaft dauern. Dies hängt mit Veränderungen im Immunsystem zusammen, die notwendig sind, damit das Kind, das mit väterlichem Erbmateriale ausgestattet ist, nicht abgestoßen wird. Gleichzeitig aber müssen Mutter und Kind vor drohenden Infektionen geschützt werden. Um dies zu bewerkstelligen werden in den Trophoblastzellen der Plazenta, also dort, wo mütterliches und kindliches Blut aufeinander treffen eine Reihe von Substanzen gebildet, die diesen Kompromiss des Immunsystems bewirken und zum großen Teil bisher noch nicht bekannt sind.

7.2 Virusinfektionen

7.2.1 Röteln Einführung

Diese weltweit verbreitete Kinderkrankheit wird auch German Measles genannt, da deutsche Ärzte das Krankheitsbild erstmalig beschrieben haben. Röteln haben in der Schwangerschaft eine besondere Bedeutung, weil es im Falle einer Infektion zu massiven Fehlbildungen kommen kann.

Klassifizierung/Definition

Röteln (Rubella) ist eine hochinfektiöse Erkrankung mit dem Rubellavirus. Es tritt zu 80–90 % in der Kindheit auf, wenn nicht dagegen geimpft wurde und hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie

Die Viren werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Sie befallen die oberen Atemwege, vermehren sich dort, bevor sie sich über den Blutweg im ganzen Körper ausbreiten. Besonders stark ist das Lymphsystem betroffen.

Klinisches Bild und Symptomatik

Inkubationszeit: Sie beträgt 14–21 Tage.

Symptomatik: Es treten uncharakteristische Symptome auf, wie leichte Temperaturerhöhung, Lymphknotenschwellungen, vor allem im Halsbereich und Arthralgien. Das für eine akute Infektion typische Exanthem beginnt hinter den Ohren und breitet sich als kleinfleckiger, juckender Hautausschlag schnell über Gesicht und Hals auf dem ganzen Körper aus. Die Infektionen können so mild und uncharakteristisch verlaufen, dass sie nicht erkannt oder missdeutet werden.

Virämie (Ansteckungsgefahr): Sie beginnt am 8. Tag nach der Exposition und erreicht ihren Höhepunkt 10–12 Tage nach der Ansteckung und dauert insgesamt 5–7 Tage. Die Patienten sind etwa 7 Tage vor bis ca. 15 Tage nach Exanthembeginn ansteckend.

Während der virämischen Phase können die Viren das Kind transplazentar infizieren.

Reinfektion

Reinfektionen kommen trotz erfolgreicher Impfung vor. Sie sind jedoch selten und verlaufen meist asymptomatisch. Die symptomatischen Reinfektionen können für das Kind gefährlich sein. Extrem selten sind Reinfektionen nach früher erworbener natürlicher Immunität.

Untersuchungen, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Diagnosestellung anhand klinischer Erscheinungen ist unsicher, da ähnliche Symptome und das Exanthem auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Differenzialdiagnostisch muss z. B. eine Abgrenzung gegen Masern, Ringelröteln, Scharlach, Drei-Tage-Fieber, Entero- und Adenovirusinfektionen erfolgen.

Generell wird die Diagnose einer akuten Infektion durch den Nachweis von virusspezifischen Antikörpern (z. B. mittels ELISA oder RIA) gestellt. Eine Diagnosestellung ist auch mit dem Nachweis von Antikörpern gegen das Rötelnvirus, dem HAH-Test (Hämagglutinationshemmtest) möglich. Die Isolation des Virus aus Rachensekret, Blut, Urin oder Liquor ist nur ausnahmsweise sinnvoll.

Eine Sondersituation ist die Infektion in der Schwangerschaft. Hier ist der Virusnachweis aus dem Fruchtwasser oder dem Fetalblut zur Abschätzung einer Gefährdung des Kindes im Rahmen der pränatalen Diagnostik sinnvoll und notwendig.

Immunstatus in der Schwangerschaft

Als Folge der veränderten epidemiologischen Situation und in Anpassung an internationales diagnostisches Vorgehen gelten folgende serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft, die in den Mutterchaftsrichtlinien (Stand 04/2016) fixiert sind:

„Ein Test auf Röteln-Antikörper ist bei Schwangeren ohne Rötelnimmunität erforderlich. Immunität, und damit Schutz vor Rötelnembryopathie für die bestehende Schwangerschaft ist anzunehmen, wenn der Nachweis über 2 erfolgte Rötelnimpfungen vorliegt oder wenn spezifische Antikörper rechtzeitig vor Eintritt dieser Schwangerschaft nachgewiesen worden sind und dieser Befund ordnungsgemäß dokumentiert worden ist. Der Arzt soll sich solche Befunde vorlegen lassen und sie in den Mutterpass übertragen. Liegen Befunde aus der Vorschwangerschaftszeit vor, die auf Immunität schließen lassen, so kann von einem Schutz vor einer Rötelnembryopathie ausgegangen werden.

Liegen entsprechende Befunde nicht vor, so ist der Immunstatus der Schwangeren zu bestimmen. Im serologischen Befund ist wörtlich auszudrücken, ob Immunität angenommen werden kann oder nicht.

Wird Immunität erstmals während der laufenden Schwangerschaft serologisch festgestellt, kann Schutz vor Rötelnembryopathie nur dann angenommen werden, wenn sich aus der gezielt erhobenen Anamnese keine für die Schwangerschaft relevanten Anhaltspunkte für Rötelnkontakt oder eine frische Rötelninfektion ergeben. Der Arzt, der die Schwangere betreut, ist deshalb gehalten, die Anamnese sorgfältig zu erheben und zu dokumentieren. Bei auffälliger Anamnese sind weitere serologische Untersuchungen, ggf. in Absprache mit dem Labor erforderlich (Nachweis rötelnspe-

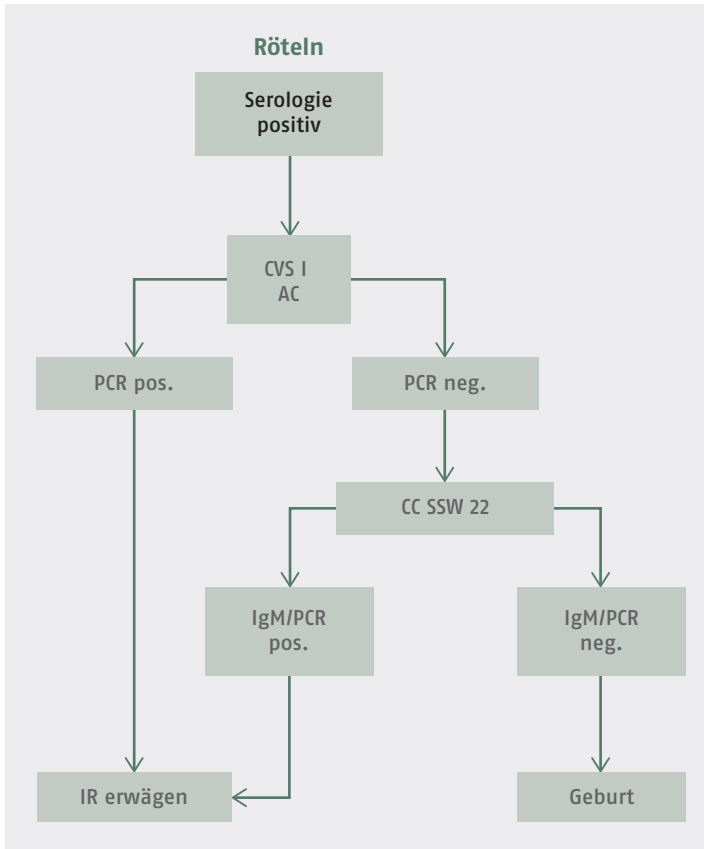
zifischer IgM-Antikörper und/oder Kontrolle des Titerverlaufs).

Schwangere, bei denen ein Befund vorliegt, der nicht auf Immunität schließen lässt, sollen aufgefordert werden, sich unverzüglich zur ärztlichen Beratung zu begeben, falls sie innerhalb der ersten 4 Schwangerschaftsmonate Rötelnkontakt haben oder an rötelnverdächtigen Symptomen erkranken. Auch ohne derartige Verdachtsmomente soll bei diesen Schwangeren in der 16.–17. Schwangerschaftswoche eine erneute Antikörper Untersuchung durchgeführt werden.

Eine aktive Rötelnimpfung soll in der Schwangerschaft nicht vorgenommen werden.“ (Nach Gemeinsamer Bundesausschuss (gba) 2016)

Diagnostik unter fetalen Gesichtspunkten

Nach Diagnose einer mütterlichen Infektion muss der Status des Kindes durch invasive pränatale Diagnostik erhoben werden, um die werdenden Eltern auf einer möglichst sicheren Grundlage beraten zu können (● Abb. 7.1). Ein **Virusnachweis durch PCR** ist gegen Ende des 1. Trimenons an Chorionzotten (10.–13. Schwangerschaftswoche) und im 2. Trimenon im Plazentagewebe (14.–19. Schwangerschaftswoche) bzw. im Fruchtwasser (15.–19. Schwangerschaftswoche) möglich. Ist eine spezifische Virus-RNA nachweisbar, kann eine Abruption bereits zu diesem Zeitpunkt erwogen werden. Da auch über falsch positive PCR-Resultate berichtet wurde, sollten diese bei starkem Kinderwunsch noch durch eine Fetalblutentnahme nach der 21./22. Schwangerschaftswoche abgesichert werden. Das kindliche Blut wird auf spezifische IgM-Antikörper und Virus-RNA untersucht. Falsch negative Befunde sind zwar nicht völlig auszuschließen, sind aber mit deutlich weniger als 5 % selten. Bei positiven Testergebnissen, d. h. einer gesicherten Infektion des Kindes, wird man wohl in erster Linie zur Abruption raten, bei negativer PCR und negativem IgM-Nachweis kann die Schwangerschaft ausgetragen werden.



● **Abb. 7.1** Vorgehen bei Rötelninfektion in der Schwangerschaft (AC – Amniozentese, CC – Chordozentese, CVSI – Chorionzotten-Sampling I. Trimenon, IR – Interruptio, PCR – Polymerasekettenreaktion, SSW – Schwangerschaftswoche).
Nach Weigel 1998

Allerdings bedeutet der Nachweis von IgM oder viraler DNA keinen hundertprozentig sicheren Aufschluss darüber, ob eine Rötelnembryopathie vorliegt.

Die Sonografie ist hilfreich, den Schweregrad einer fetalen Schädigung abzuschätzen. Im 2. Trimenon ist eine Organbeteiligung wie Herzfehler, Mikrozephalie, intrauterine Mangelentwicklung, generalisierter Hydrops, sogar ein Katarakt in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar. Natürlich kann eine Embryopathie bei unauffälligem Ultraschallbefund nicht ausgeschlossen werden.

Reinfektion in der Schwangerschaft

Reinfektionen induzieren eine IgG-Titersteigerung. Auch die IgM-Antikörperbildung kann erhöht sein.

Auswirkungen auf die Schwangerschaft und mütterliche Prognose

Der Verlauf einer Rötelninfektion in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht von demjenigen einer Nichtgraviden. Die Infektion verläuft häufig asymptomatisch. Zu den seltenen, jedoch mit zunehmendem Lebensalter der erkrankten Person häufigeren, Komplikationen gehören zum Beispiel Arthralgien und Arthritiden.

Prognose für das Kind

Die Übertragung der mütterlichen Infektion auf das Kind erfolgt transplazentar im Verlauf der mütterlichen Virämie. Das Virus kann das Chorionepithel sowie das Kapillarendothel der placentaren Blutgefäße und danach das fetale Endokard infizieren. Es folgt die Virusausbreitung über den fetalen Kreislauf zu vielen Organen,

wo sich das Virus oft nur in wenigen Zellen vermehrt. In solchen Zellklonen kann das Virus unterschiedlich lange nach der Geburt persistieren. Dagegen ist im Plazentagewebe die Persistenz des Virus bis zur Geburt selten. Obwohl die IgM-Antikörperbildung ab der 10.–13. Schwangerschaftswoche beginnt, lassen sich die Antikörper meist erst in der 22./23. Gestationswoche nachweisen (ungefähr 94%). Bei der Geburt sind bei 38% aller Fälle mit Rötelnembryopathie selbst gebildete IgM-Antikörper und überwiegend von der Mutter stammende IgG-Antikörper vorhanden. Die IgM-Antikörperproduktion hält nach der Geburt für 6–8 Monate, gelegentlich auch länger, an. Sie geht in etwa parallel zur Dauer der Virusausscheidung im Rachensekret und im Urin. Die IgG-Antikörper persistieren dann in abfallenden Titern langfristig bis lebenslang.

MERKE In ca. 5–10% der Fälle können IgG-Antikörper jedoch nach dem 4.–5. Lebensjahr nicht mehr nachgewiesen werden.

Häufigkeit fetaler Infektionen und Rötelnembryopathien – diagnostisches Vorgehen

Die Gefahren für Embryopathien sind abhängig vom Schwangerschaftsalter. Je früher die Infektion der Mutter in der Schwangerschaft stattfindet, desto höher ist die kindliche Erkrankungsrate, bei der Toxoplasmoseinfektion ist es genau umgekehrt (Tab. 7.1).

Bei primärer mütterlicher Rötelninfektion bis zur 11. SSW besteht ein hohes Risiko für organische Fehlbildungen und für Symptome des erweiterten Rubella-Syndroms, d. h. es tritt die klassische Trias von Fehlbildungen im Herzen (52–80%), am Auge (50–55%) und am Ohr (ungefähr 60%) auf. Häufig treten Aborte auf. Fetale Entwicklungsstörungen im Sinne einer Dystrophie, Mikrozephalie, statomotorischer und geistiger Retardierung sind in etwa 40% nachweisbar sowie viszerale Symptome wie geringes Geburtsgewicht, Hepatosplenomegalie mit Ikterusexanthem, Thrombozytopenie, Anämie (Hä-

Tab. 7.1 Fetale Infektions- und Embryopathieraten bei primären symptomatischen Röteln in der Schwangerschaft. Nach Enders 1998

Zeitpunkt der mütterlichen Röteln	Infektionsrate [%]	Embryopathierate [%]
Vor bis 11 Tage nach der letzten Regel	0	± 3,5 (NR)**
1.–11. SSW*	70–90	25–60
12.–17. SSW	± 54	20–80
> 18.–38. SSW	± 20–35	± 3,5

*Schwangerschaftswoche

**Normalrisiko

molyse), Myokarditis, Pneumonie, Enzephalitis und Osteopathie. Die Letalität beträgt ca. 30%. Bei Überleben tritt eine Normalisierung innerhalb des 1.–4. Lebensmonats auf.

Bei Infektion ab der 12.–17. SSW treten Fehlbildungen nicht mehr auf. Es ist in einem abnehmenden Maße mit ZNS-Schäden und einer Innenohrschwerhörigkeit, uni- und bilateral, zu rechnen. Bei Infektion nach der 18. SSW wurden selten Auffälligkeiten bei Neugeborenen oder Säuglingen beobachtet. Bei Infektion kurz vor der Entbindung kann eine neonatale oder frühpostnatale Rötelnkrankung entstehen.

Eine **Abruptio** ist bei gesicherter mütterlicher Infektion und exaktem Schwangerschaftsalter nur innerhalb der ersten 11 Schwangerschaftswochen indiziert.

Reinfektion in der Schwangerschaft

Reinfektionen haben bis auf Ausnahmefälle keine Konsequenzen für das Kind. Das Risiko für eine fetale Infektion in den ersten 16 Schwangerschaftswochen wird mit etwa 8% kalkuliert, wobei das Risiko für eine Rötelnembryopathie nicht kalkulierbar ist, da es sich hier nur um Ausnahmefälle handelt. Besteht eine Reinfektion nach Impfung mit klinischen Symptomen und entsprechenden Röteltitern (besonders

IgM-Anstieg) in den ersten 12 Schwangerschaftswochen, so kann das Kind hoch gefährdet sein. Eine entsprechend intensive pränatale Diagnostik ist in diesen Fällen indiziert (► Kap. 7.2.1, Diagnostik unter fetalen Gesichtspunkten).

Eine Reinfektion nach natürlich erworbener Immunität ist extrem selten und hat bis auf Ausnahmefälle keine Konsequenzen für das Kind.

Impfung vor und in der Schwangerschaft

Für die Rötelschutzimpfung verwendet man abgeschwächte Lebendvakzine. Wird versehentlich eine Rötelschutzimpfung präkonzeptionell oder in der Frühschwangerschaft durchgeführt, so gibt es nach derzeitigem Kenntnisstand **keinen** Hinweis für eine Schädigung der Frucht. Man kann also davon ausgehen, dass das Impfvirus weder teratogen wirkt, noch sonst die Frucht in der Entwicklung beeinträchtigt.

Prävention

Impfung

Die beste und sicherste Prävention ist die Impfung. Die STIKO empfiehlt eine zweimalige Impfung in Kombination mit Masern, Mumps und Varizellen bei Kleinkindern durchzuführen. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten im Abstand von mindestens vier Wochen zwei Impfungen erhalten, wenn sie nicht geimpft sind, oder es sollte eine fehlende Impfung nachgeholt werden.

Expositionsprophylaxe

Erkrankte sollten sich für mindestens 7 Tage nach Ausbruch des Exanthems von Gemeinschaftsveranstaltungen bzw. -einrichtungen, z. B. Krankenhäuser, Schule, Arbeitsplatz, fern-

halten, um andere insbesondere Schwangere nicht anzustecken.

Postexpositionsprophylaxe

Die früher empfohlene Postexpositionsprophylaxe für Schwangere nach Rötelnkontakt mit Rötelnimmunglobulin ist nicht mehr möglich, da es in Deutschland nicht mehr zur Verfügung steht.

Betreuung der Schwangeren

Da Rötelnimmunglobulin zur Postexpositionsprophylaxe nicht mehr zur Verfügung steht, richtet sich der Fokus seronegativer Schwangerer nach Rötelnkontakt auf den Nachweis von rötelnspezifischen IgM-Antikörpern und ggf. auf die Kontrolle des Titerverlaufs sowie die Diagnostik beim Kind.

Entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien soll bei seronegativen Schwangeren auch dann ein Antikörpertest in der 16.–17. Schwangerschaftswoche wiederholt werden, wenn kein Verdacht auf Rötelnkontakt besteht.

Da die Durchimpfungsrate bei Kindern in Deutschland hoch ist, ist das Risiko einer rötelnseronegativen Schwangeren sich bei permanentem Kontakt mit Kindern an Röteln zu infizieren äußerst gering. Es wird deshalb nicht grundsätzlich zu einem Beschäftigungsverbot geraten. Vielmehr wird empfohlen individuell, der Situation und dem Risiko entsprechend vorzugehen. Nach der 18. Schwangerschaftswoche besteht keine Veranlassung mehr zum Beschäftigungsverbot. Auch andere spezielle Maßnahmen zur Schwangerschaftsberatung sind nicht indiziert.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen stehen nicht zur Verfügung.

Zusammenfassung

- Inkubationszeit: 14–21 Tage, oft uncharakteristische Symptome mit einem kleinfleckigen, juckenden Hautausschlag am ganzen Körper.
- Infektiosität besteht etwa 7 Tage vor bis ca. 14 Tage nach dem Exanthembeginn.

- Differenzialdiagnose: Masern, Ringelröteln, Scharlach, Dreitagefieber, Entero-, Adenovireninfektionen
- Labordiagnostik: Nachweis von Antikörpern gegen das Rötelnvirus mittels ELISA oder RIA
- Ein Antikörpertest ist in der Schwangerschaft nur indiziert, wenn keine 2 dokumentierten Impfungen nachgewiesen werden können. Diese müssen vom Arzt im Mutterpass eingetragen werden. Der Laborarzt muss in seinem Befund bestätigen, ob Immunität vorliegt oder nicht.
- Pränatale Diagnostik mittels Virusnachweises durch PCR aus dem Fruchtwasser oder aus Nabelschnurblut ist indiziert bei mütterlicher Infektion in der Frühschwangerschaft.
- Die Mutter ist durch die Infektion nicht gefährdet.
- Beim Kind entstehen multiple Missbildungen, das sog. Gregg-Syndrom. Je früher die Infektion in der Schwangerschaft ist, desto stärker ist die Ausprägung. Nach der 18. SSW werden kaum mehr Erkrankungen des Kindes beobachtet.
- Reinfektionen in der Schwangerschaft meist nach nur einmaliger Impfung haben bis auf Ausnahmen keine Konsequenzen für das Kind.
- Eine Impfung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert, hat jedoch nach bisherigem Kenntnisstand keine negativen Auswirkungen auf das Kind.
- Prävention: Zweimalige Impfung, Expositionsprophylaxe
- Therapie: Therapeutische Maßnahmen stehen nicht zur Verfügung, da es in Deutschland keine Rötelnimmunglobuline mehr gibt. Konnatale Infektionen sind nichtnamentlich an das Robert-Koch Institut zu melden.

7.2.2 Zytomegalievirus-Infektion (CMV-Infektion)

Einführung

Auf 1000 Geburten ist mit einem durch Zytomegalievirus geschädigten Kind zu rechnen. Damit ist die mütterliche Zytomegalievirus-Infektion die häufigste Ursache einer prä- und perinatalen Erkrankung der Frucht.

Klassifizierung/Definition

Zytomegalie ist eine Erkrankung durch das Humane Zytomegalievirus = Humane Cytomegalievirus (HZMV = HCMV). Da es zur Familie der Herpesviren gehört, wird es auch als Herpesvirus 5 (HHV 5) bezeichnet. Die Replikation erfolgt langsam in 48–72 Stunden. Nach einer Infektion persistiert das Virus in den Zellen lebenslang. Bei Immunitätsschwäche kann es zur Reaktivierung kommen. Es gibt verschiedene

Stämme mit unterschiedlichen biologischen Aktivitäten. Daher ist auch eine Zweitinfektion mit einem anderen Stamm möglich. Die Durchseuchung beträgt bei Erwachsenen etwa 50–70%.

Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie

Die Infektion entsteht durch Übertragung von virushaltigen Körperflüssigkeiten auf die Schleimhäute, z. B. durch

- engen körperlichen Kontakt (Sputum, Sperma, Vaginal- und Zervikalsekret, Muttermilch),
- Leben in Gemeinschaftseinrichtungen oder unter schlechten Hygienebedingungen (z. B. über den Urin),
- Blut und Blutbestandteile (Bluttransfusionen, Organtransplantationen).

Da die CMV-Infektion in den allermeisten Fällen (etwa 99%) asymptomatisch verläuft ist die Inkubationszeit nicht bekannt. Sie wird mit 2–6 Wochen angegeben.

Infektionen werden hauptsächlich im frühen Kindesalter (besonders Kinder < 3 Jahren) und mit Aufnahme sexueller Aktivitäten beobachtet.

Klinisches Bild und Symptomatik

Wenn überhaupt klinische Zeichen auftreten, sind dies in erster Linie Schwellung der Lymphknoten, Fieber, Kopf und Gliederschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl.

Allerdings kann es bei immungeschwächten Patienten (z. B. Aids, Zustand nach Organtransplantation) zu schweren Krankheitserscheinungen kommen wie Pneumonie, Hepatitis, Gerinnungsstörungen und Chorioretinitis.

Untersuchungen, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Diagnose erfolgt beim Primärinfekt am einfachsten durch den Nachweis der Virusausscheidung im Urin oder in der Rachenspülflüssigkeit.

Schwangerschaft

Die **Primärinfektion** in der Schwangerschaft beinhaltet die Bestimmung der CMV-IgM- und IgG-Antikörper. Da die viruspezifischen IgG-Antikörper innerhalb weniger Tage den IgM-Antikörpern folgen, gelingt deren primärer Nachweis nur selten.

Bei einer **alten, Re- oder Superinfektion** sind ebenfalls IgM- und IgG-Antikörper nachweisbar. Mit einem Zusatztest z. B. IgG-Aviditätstest, Immunoblot oder Neutralisationstest muss eine Differenzierung durchgeführt werden. Zusatzteste können auch einen möglichen Infektionszeitpunkt näher definieren. Ist beispielsweise der IgG-Aviditätsindex $< 0,8$ spricht dies für eine Primärinfektion (hohes Risiko für ein konnatales CMV-Syndrom), ist er dagegen $> 0,8$ spricht dies für eine länger zurückliegende, bzw. Re- oder Superinfektion (geringes Risiko für ein konnatales CMV-Syndrom).

Der Nachweis einer intrauterinen Infektion nach einer Serokonversion der Schwangeren ist am effektivsten durch eine Fruchtwasserpunktion und nachfolgender PCR-Untersuchung in Kombination mit einer Zellkultur. Der Abstand der Untersuchungen zur Serokonversion sollte nicht weniger als 8–13 Wochen wegen sonst evtl. falsch negativer Befunde betragen. Eine Untersuchung des Fruchtwassers scheint aussagekräftiger, als die Blutuntersuchungen des Feten zu sein.

Ultraschalluntersuchung

Ultraschallauffälligkeiten bei Feten serokonvertierter Schwangerer mit einer symptomatischen CMV-Infektion sind vielfältig (z. B. Retardierung, erweiterte Liquorräume, Aszites, intrakranielle Verkalkungen, Oligohydramnion, Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Kardiomegalie) und nur bei 20–30% der später symptomatisch infizierten Kinder nachweisbar.

Auswirkungen auf die Schwangerschaft und mütterliche Prognose

Der Schwangerschaftsverlauf wird durch eine CMV-Primär-, CMV-Zweit- oder -Reinfektion nicht negativ beeinflusst.

Da die Durchseuchung der Erwachsenenbevölkerung etwa 50–70% beträgt, kann jede zweite schwangere Patientin durch eine erste Infektion gefährdet sein. In den Industrieländern tritt die Primärinfektion allerdings nur bei 1–2% der Schwangerschaften auf. Hat die Schwangere bereits eine Primärinfektion durchlebt, so kann es durch die schwangerschaftsbedingte Resistenzminderung zu einer Reaktivierung der Infektion kommen. Die reaktivierte Infektion in der Schwangerschaft, die hauptsächlich im 2. und 3. Trimenon auftritt, verläuft praktisch immer symptomlos, während bei der Erstinfektion unklare Fieberschübe und Lymphknotenschwellungen auftreten können. Auch eine Infektion mit einem anderen CMV-Stamm ist möglich.

Prognose für das Kind

Unter dem Gesichtspunkt der kindlichen Prognose müssen unterschiedliche Zeitpunkte der Infektion und der Inzidenz betrachtet werden.

- Die **intrauterine Übertragung** bzw. Infektion des Kindes ist wegen der Schwangerschaftskomplikationen (intrauteriner Fruchttod, Retardierung, Frühgeburt), der symptomatischen Erkrankung (kongenitales Zytomegalie-Syndrom) und der Spätkomplikationen die relevanteste Gruppe. Eine Primärinfektion tritt in 1–2% bei seronegativen Schwangeren auf. Die Inzidenz konnataler CMV-Infektionen beträgt etwa 0,2–1% aller Neugeborenen. Ca. 90% zeigen zum Zeitpunkt der Geburt keine klinischen Auffälligkeiten, 5–15% entwickeln jedoch Spätkomplikationen, z. B. Hörschädigungen. Die Häufigkeit kindlicher Infektionen steigt kontinuierlich von der präüber die perikonzeptionelle Periode, das 1., 2. und 3. Trimenon an. Sonografisch sichtbare Abnormalitäten beim Kind treten am häufigsten nach Infektion während der prä- und perikonzeptionellen Zeit auf.
- Die **intrapartale Infektion** durch das virus-haltige zervikale und vaginale Sekret spielt angesichts der Übertragung mit der Muttermilch und des bereits ausgereiften Immunsystems keine prognostisch negative Rolle.
- Die **postnatale Infektion** des Kindes durch die Muttermilch bei einer seropositiven Mutter, ist die häufigste Infektion (bis zu 97% wird das Virus in der Brustdrüse reaktiviert). Sie ist bei einem gesunden termingeborenen Kind in der Regel asymptomatisch und ohne Spätschäden, da das Immunsystem des Kindes die Infektion kontrollieren kann. Bei Frühgeborenen kann es allerdings wegen der Unreife des Immunsystems in seltenen Fällen zu schweren Infektionen kommen.

Die Inkubationszeit nach intrapartaler bzw. postnataler durch Stillen aquirierter Infektion beträgt bis zum Nachweis einer Virusausscheidung im Rachen oder Urin des Neugeborenen etwa 4–12 Wochen.

■ **MERKE** Nach der Primärinfektion der Mutter kommt es in 40–50% zur intrauterinen Infektion des Kindes, nach einer sekundären Infektion mit einem anderen Stamm oder einer Reaktivierung lediglich in 1% der Fälle.

Bei einer CMV-Erstinfektion nimmt die Übertragungswahrscheinlichkeit des Virus auf das Kind mit dem Schwangerschaftsalter zu. Infektionen während der Geburt und des Stillens sind meist unproblematisch. Man nimmt heute an, dass etwa 15% aller intrauterinen Todesfälle nach der 20. Schwangerschaftswoche auf eine CMV-Infektion zurückzuführen sind. Ursache könnte u. a. eine thrombotische Vaskulopathie sein.

Insgesamt haben etwa nur 10% der infizierten Kinder bei der Geburt mehr oder weniger schwerwiegende Symptome einer kongenitalen Zytomegalie (■ Tab. 7.2). 20–30% von ihnen versterben. 5–15% asymptomatisch geborener, infizierter Kinder entwickeln jedoch später Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen bis zum 7. Lebensjahr.

Spätschäden nach Zytomegalieinfektion

- Geistige und körperliche Entwicklungsstörungen,
- Intelligenzdefekte, Lernschwierigkeiten,
- Schwerhörigkeit, Taubheit,
- Sehschäden,
- Sprachstörungen,
- Zahndefekte.

Bei der Reaktivierung eines endogenen Virus oder einer Reinfektion mit einem anderen Stamm ist die fetale Infektionsrate mit etwa 1,2% sehr gering.

Prävention

Eine **Expositionsprophylaxe** ist aufgrund der unterschiedlichen Übertragungswege und der nur geringen Symptomatik kaum erfolgreich. Seronegative Frauen (IgG-negativ, IgA-negativ), die für eine primäre Infektion in Frage kommen, sollten über die Hauptinfektionsquellen wie Se-

■ **Tab. 7.2** Folgen der kongenitalen Zytomegalieinfektion. Nach Neumann 2005

Art	Folgen
Zerebral	Mikrozephalie, Hydrozephalus, lymphozytäre Meningitis, Enzephalitis mit oder ohne Verkalkung, periventrikuläre Verkalkungen, Neugeborenenkrämpfe, Chorioretinitis
Viszeral	Hepatosplenomegalie, Aszites, Leberenzymwerterhöhung, Ikterus, Thrombozytopenie, petechiale Blutungen, Purpura, Petechien, Anämie
Weitere	Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, intrauteriner Fruchttod, postpartaler Tod, Neugeborenensepsis, CMV-Ausscheidung im Urin

xualverkehr, Schmierkontakt durch Kinder (Urin, Speichel) in Tagesheimbetreuung bzw. Berufskontakt (z. B. Kinderkrankenschwestern) mit Virus ausscheidenden Kindern, über Ansteckungsrisiko und mögliche Verhaltensweisen informiert werden. Dazu gehört zum Beispiel Feststellung des CMV-Immunistatus des Sexualpartners.

Sinnvoll und angesichts der riesigen Problematik für das Kind häufig empfohlen, nicht aber in den Mutterschaftsrichtlinien verankert, ist das CMV-Screening bei bestehendem Kinderwunsch oder zu Beginn der Schwangerschaft. Bei negativem Immunstatus sind wiederholte Untersuchungen auf CMV-Antikörper in Abständen von etwa 8 Wochen sinnvoll. Frauen bei denen eine Infektion nachgewiesen ist, haben nur ein geringes Risiko, sodass weitere Untersuchungen nicht notwendig sind.

Bei Seronegativität ist auf umfassende Hygienemaßnahmen zu achten. Ganz besonders gefährdet sind Frauen bei beruflicher Exposition in Betreuungseinrichtungen für kleine Kinder und in Kinderkliniken. Es ist bekannt, dass bis zu 20 % der Kinder unter 3 Jahren z. B. in Kindertagesstätten asymptomatisch mit CMV infiziert sind und dort andere Kinder anstecken.

Aus diesem Grunde gibt es viele Institutionen, die ihren Angestellten im Falle einer Schwangerschaft eine immunologische Abklärung anbieten und sie bei Seronegativität aus dem gefährdeten Arbeitsbereich entfernen oder ein Tätigkeitsverbot aussprechen. Das gilt häufig auch für Ringelröteln.

Hygiene

Unter Hygienegesichtspunkten sollte man besonders darauf achten Gegenstände und Spielsachen, die mit Urin oder Speichel von Kleinkindern in Berührung kommen regelmäßig zu reinigen. Das Virus bleibt etwa eine Stunde auf den kontaminierten Oberflächen aktiv. Wichtig ist das Händewaschen nach Windelwechsel, Baden, Waschen, Füttern, Tränen trocknen etc. sowie das Vermeiden gemeinsamen Benutzens von Handtüchern, Tellern, Tassen, darüber hinaus das Ablecken von Schnullern und das Küssen auf den Mund.

Für die **passive Prophylaxe** bei seronegativen Schwangeren insbesondere nach beruflichem CMV-Kontakt wird die Gabe von Hyperimmunglobulinpräparaten mit hohem Gehalt an neutralisierenden Antikörpern (z. B. Cytotec CP) off Label zunehmend empfohlen. Eine Metaanalyse von zwei klinischen Studien ergab eine Effektivität von 50 %, wenn CMV-spezifisches Hyperimmunglobulin Schwangeren verabreicht wurde, die eine primäre CMV-Infektion während der Schwangerschaft erworben hatten [Adler und Nigro 2013]. Eine neuere randomisierte, Placebo kontrollierte Studie ergab keine signifikante Beeinflussung des Verlaufs einer primären CMV-Infektion bei 123 Schwangeren durch eine Behandlung mit CMV-spezifischem Hyperimmunglobulin (Revello et al. 2014). Die Ergebnis-

se und Schlussfolgerungen aus dieser Studie werden derzeit diskutiert.

Während des **Stillens** ist die CMV-Infektionsrate am höchsten, da über 90 % der infizierten Mütter das Virus reaktivieren und das Kind über die Muttermilch infizieren. Bei einem gesunden, reifen Neugeborenen verläuft die Infektion asymptomatisch und ohne Spätschäden. Bei sehr kleinen Frühgeborenen gibt es unter dem Gesichtspunkt des Stillens oder der Muttermilchernährung zum Teil präventive Gesichtspunkte.

Eine **Impfung** ist in Erprobung. Aussagen über eine eventuelle Prophylaxe sind derzeit noch nicht möglich.

Betreuung der Schwangeren

Bei akuter Zytomegalieinfektion mit Symptomen (rezidivierendes Fieber, Lymphknotenschwellung) oder was häufiger ist, bei einer durch Antikörperbestimmung zufällig entdeckten Zytomegalie in der Frühschwangerschaft oder bei sonografisch festgestellten kindlichen Auffälligkeiten sollte eine pränatale Diagnostik empfohlen werden (►Kap.7.2.2 Untersuchungen, Diagnostik und Differenzialdiagnostik).

Beim Nachweis der kindlichen Infektion hängt die Beratung der werdenden Eltern ganz wesentlich von der Sonografie ab. Während ein regelgerechter Befund auf eine eher subklinische Infektion mit milder Symptomatik hinweist, ist bei fetalem Hydrops, Hydro- oder Mikrozephalus oder einer Wachstumsretardierung mit einer schweren Schädigung des Kindes zu rechnen. Eine Abruption ist in diesem Fall zu diskutieren. Sie sollte auch dann erwogen werden, wenn die Schwangere das Risiko von Spätschäden auch bei unauffälligem Ultraschallbefund nicht tragen kann.

Da auch bei negativer PCR weder eine Infektion des Kindes zu einem späteren Zeitpunkt noch ein falsch negatives Ergebnis grundsätzlich ausgeschlossen werden kann, sollten weitere serologische und sonografische Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Auch bei Verdacht oder bei nachgewiesener reaktiver Infektion bzw. bei einer Zweitin-

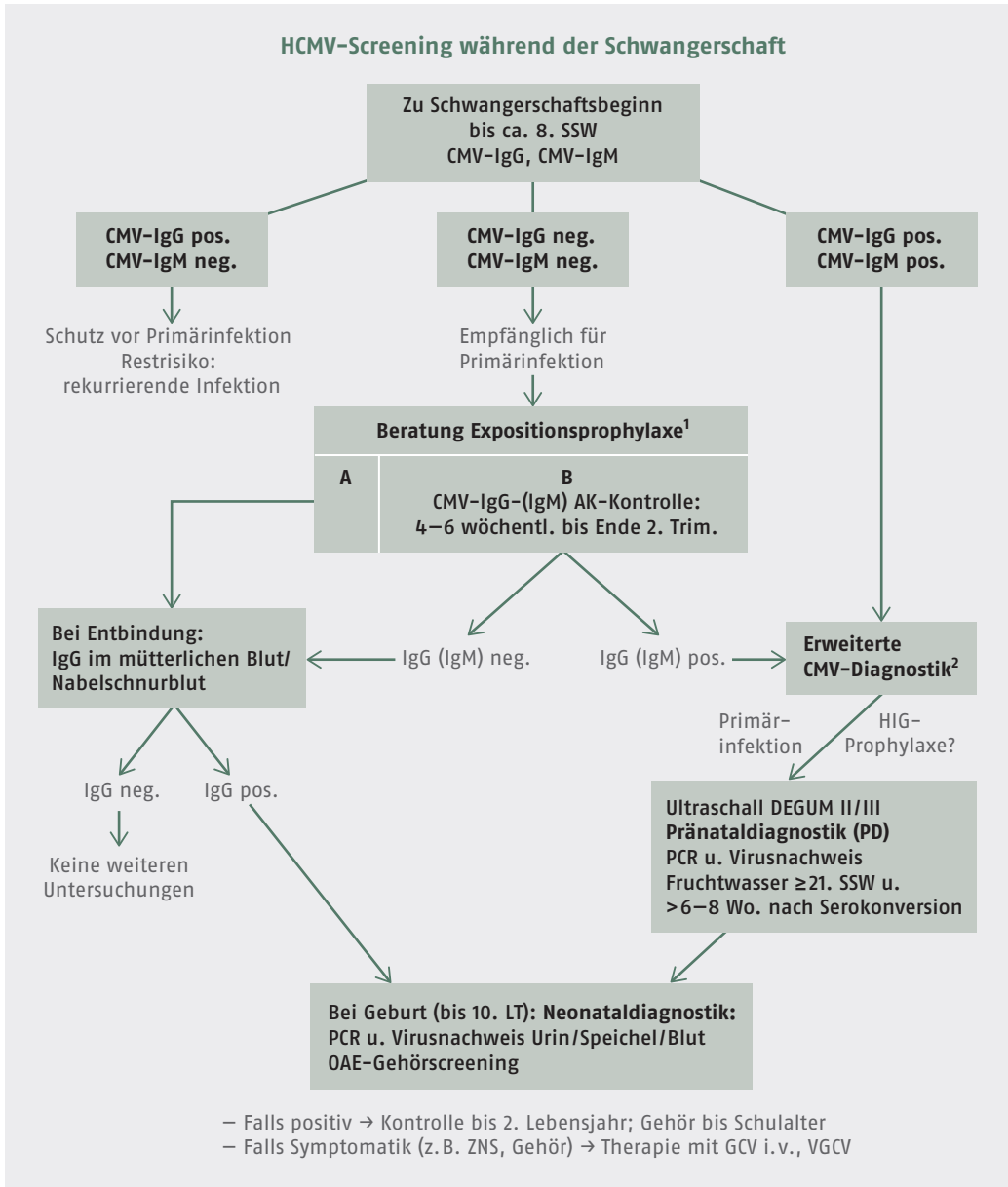
fektion mit einem anderen Stamm sollte eine pränatale Diagnostik diskutiert werden. Das fetale Infektionsrisiko ist zwar mit etwa 1 % sehr gering und Schäden bei der Geburt treten bei Kindern nur unter 1 % und Spätschäden nur bei 5–8 % auf, dennoch haben die symptomatisch geborenen Kinder eine gleich schwere Erkrankung wie bei einer Primärinfektion.

Seitdem die Studie von Nigro im September 2005 (Nigro et al. 2005) veröffentlicht wurde, in der über eine erfolgreiche Prävention und Therapie der konnatalen CMV-Infektion mit einem CMV-Hyperimmunglobulin berichtet wurde, gibt es erstmals Überlegungen zu einem CMV-Screening (●Abb.7.2). Bislang wird ein CMV-Antikörperscreening jedoch noch nicht routinemäßig durchgeführt. Derzeit läuft eine multizentrische Studie mit dem Ziel der Bestätigung der von Nigro veröffentlichten Ergebnisse sowie eine Kosten-Nutzen-Analyse eines generellen Screenings.

Stillen

Es ist bekannt, dass bei der überwiegenden Mehrzahl von zytomegalieinfizierten Müttern das Virus während der Stillperiode lokal in der Brustdrüse reaktiviert und mit der Muttermilch auf das Kind übertragen wird. Für ein gesundes, reifes Kind ist diese Infektion in der Regel ungefährlich und verläuft asymptomatisch, da es durch die Antikörper der Mutter und durch die eigene Immunkompetenz geschützt ist. Spätschäden treten nicht auf.

Ein Frühgeborenes allerdings kann selten schwer erkranken an einem Sepsis ähnlichen Krankheitsbild mit Hepatopathie, Thrombozytopenie, Neutropenie und Pneumonie, da das Immunsystem noch nicht ausreichend entwickelt ist um eine Infektion zu verhindern und evtl. sogar versterben. Betroffen sind davon insbesondere Kinder unter 1000 g und unter 30 Schwangerschaftswochen. Meist jedoch verläuft eine Infektion asymptomatisch oder zeigt einen milden Verlauf mit transitorischen Symptomen. In der Regel treten auch keine Spätschäden auf. Die deutsche Stillkommission empfiehlt deshalb die CMV-seropositiven Mütter über die poten-



• **Abb. 7.2** HCMV-Screening während der Schwangerschaft. Nach Enders, Jahn, Hamprecht 2006

¹ Expositionsprophylaxe: Aufklärung über Ansteckungsrisiko inkl. Sexualkontakt und Maßnahmen beim Umgang mit Kindern (v. a. < 3 Jahren), z. B. häufiges Händewaschen nach Windelwechsel, Hygiene und Hantieren mit bespeichelten Spielsachen, keine Mundküsse, keine gemeinsame Benutzung von Essgeschirr

² erweiterte CMV-Diagnostik (Speziallabor): CMV-IgG-Avidität, CMV-Immunoblot, PCR aus maternalem EDTA-Blut

zielle Gefahr einer Infektion bei sehr unreifen Frühgeborenen aufzuklären, wenn sie stillen wollen.

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) empfiehlt bei Frühgeborenen vor der 32. SSW und unter 1 500 Gramm die Vor- und Nachteile einer Pasteurisierung der Muttermilch zu besprechen. Durch Pasteurisierung (Langzeiterhitzung über 30 Minuten) der Muttermilch lässt sich das Virus sicher inaktivieren. Allerdings werden dabei wertvolle Milchbestandteile wie Enzyme und viele andere wichtige Proteine, die der Organismus des Frühgeborenen dringend benötigt, mit zerstört. Das in den USA häufig praktizierte Einfrieren als Alternative ist nicht sicher genug, da die Viren überleben können. Mittels einer speziellen

Technologie (Firma Virex GmbH) ist das Problem möglicherweise weitestgehend gelöst. Durch kurzzeitiges Erhitzen der Milch auf 60–62 °C und sofortiges, rasches Abkühlen auf 30 °C können innerhalb von 90 Sekunden die Viren sicher abgetötet werden und das unter weitestgehender Erhaltung der wertvollen Enzyme und Eiweiße.

Therapie

Gegenwärtig steht zur Therapie der konnatalen CMV-Infektion kein zugelassenes antivirales Arzneimittel zur Verfügung. Wenige Fallberichte über die Anwendung von Ganciclovir während der Schwangerschaft mit normalem Schwangerschaftsausgang liegen vor, erlauben aber keine differenzierte Risikobewertung.

Zusammenfassung

- Die Zytomegalievirus-Infektion ist die häufigste Ursache einer prä- und perinatalen Infektion des Kindes.
- Die Durchseuchung im Erwachsenenalter beträgt etwa 50–70 %.
- Die Infektion entsteht durch Übertragung virushaltiger Körperflüssigkeiten z. B. Sputum, Sperma, Vaginal- und Zervikalsekret, Muttermilch, Urin, Blut und Blutbestandteile.
- Schwangere, die Kinder betreuen, sind besonders exponiert.
- Die meisten Infektionen verlaufen für die Schwangere symptomlos. Symptome sind Lymphknotenschwellungen, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl.
- Die Labordiagnose der Mutter erfolgt über den Nachweis von Antikörpern oder PCR im Blut, die des Kindes durch PCR und Zellkultur meist aus dem Fruchtwasser.
- Bei einer Primärinfektion der Mutter kann das Kind multipel geschädigt sein. Je früher die Infektion in der Schwangerschaft ist, desto stärker ist die Schädigung.
- Reinfektionen und Zweitinfektionen mit einem anderen Stamm sind für das Kind meist unproblematisch.
- Bei seronegativen Schwangeren ist die Prävention schwierig und besteht in einer Expositionsprophylaxe (z. B. beim Sexualverkehr, Vermeidung von Urin- und Speichelkontakt bei Kinderbetreuung).
- Bei meist zufällig nachgewiesener Primärinfektion ist eine pränatale Diagnostik indiziert.

- Stillen ist bei gesunden, reifen Neugeborenen trotz der überwiegenden Reaktivierung des Virus in der Muttermilch und der Übertragung auf das Neugeborene unproblematisch, da das Kind durch das ausgereifte Immunsystem und die Antikörper der Mutter geschützt ist.
- Bei Frühgeborenen kann es sehr selten zu Sepsis ähnlichen, schweren Erkrankungen, kommen. Die Mutter sollte deshalb über das geringe, potenzielle Risiko aufgeklärt werden.
- Ob die modifizierte Pasteurisierung der Muttermilch, die zu einer sicheren Inaktivierung des Virus führt, eine Alternative ist, kann derzeit wegen fehlender Daten noch nicht beurteilt werden.
- Gegenwärtig steht zur Therapie einer konnatalen CMV-Infektion kein zugelassenes Medikament zur Verfügung. Wissenschaftlich anerkannte Therapieempfehlungen gibt es bislang nicht. Zur Therapie der CMV-Infektion können ggf. Virustatika (z. B. Ganciclovir) eingesetzt werden. Der Einsatz in der Schwangerschaft gilt jedoch als kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung mit Ganciclovir sind die Patienten hinsichtlich des Risikos für den Fetus aufzuklären.
- Der Stellenwert der Hyperimmunglobulinprophylaxe und -therapie wird diskutiert. Dadurch induziert gibt es erste Überlegungen zu einem generellen Zytomegaliescreening.

7.2.3 Herpes-simplex-Infektionen (HSV-Infektionen)

Einführung

Herpesviren sind ubiquitär verbreitet. Durch sie ausgelöste Infektionen zählen weltweit zu den häufigsten.

Klassifizierung/Definition

Derzeit sind etwa 170 unterschiedliche Viren aus der Familie Herpesviridae bekannt. Sie alle sind streng wirtsspezifisch und bei Mensch und Tier für unterschiedliche Erkrankungen verantwortlich. Allen gemeinsam ist, dass sie im Wirt meist lebenslang persistieren und zu rezidivierenden Erkrankungen führen. Von unterschiedlichen Herpes simplex Typen sind zwei für den Menschen pathogen:

- **Typ 1 (HSV-1):** meist aus Haut oder Schleimhäuten isolierbar (z. B. Herpes labialis),
- **Typ 2 (HSV-2):** meist aus dem Bereich des Genitale isolierbar (Herpes genitalis).

Bei orogenitalen sexuellen Praktiken kann das HS-1-Virus auf das Genitale übertragen werden wie umgekehrt das HS-2-Virus auch im Mundbereich und in anderen Körperregionen nachweisbar sein kann.

Bis zum gebärfähigen Alter haben in Abhängigkeit vom sozialen Milieu etwa 80–90% der Frauen eine Erstinfektion mit Typ 1 und etwa 20–40% mit Typ 2 durchgemacht. Mit Beginn der Pubertät und der Aufnahme des Geschlechtsverkehrs steigt die HSV-2-Infektionsrate an.

Je nach Lokalisation und Ausbreitung der Infektionen unterscheidet man verschiedene Formen:

- Herpes labialis,
- Herpes genitalis,
- Herpes mit unterschiedlichen Lokalisationen, z. B. Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Nase, Wange, Auge, Retina,
- Spezielle Formen wie
 - Herpes gladiatorum (Hautinfektionen an verschiedenen Körperteilen bei engem Kontakt z. B. bei Ringern oder Rugbyspielern),
 - Nervus-Facialis-Lähmung sog. Bell-Lähmung,
 - Ekzema herpeticatum mit der Gefahr einer generalisierten septischen Ausbreitung (besonders bei immundefizienten Patienten),