

Immunologische Erkrankungen und Impfungen in Schwangerschaft und Stillzeit

Barbara Lardi

Immunologische Erkrankungen können den Verlauf der Schwangerschaft (SS) beeinflussen und umgekehrt kann eine SS den Verlauf einer (immunologischen) Erkrankung verändern. Welche Medikamente dürfen oder sollen in solchen Fällen angewendet werden und wie sicher sind Impfungen während der SS und Stillzeit?

Experten der jeweiligen Fachgebiete referierten über die aktuellen Empfehlungen. Die wichtigsten Referate sind hier zusammengefasst.

Autoimmunerkrankungen: systemischer Lupus erythematodes (SLE) und rheumatoide Arthritis

Die unterschiedlichen Einflüsse einer SS auf die Grunderkrankungen lassen sich an der rheumatoiden Arthritis und dem SLE eindrücklich darstellen. Bei der rheumatoiden Arthritis nimmt die Aktivität der Autoimmunerkrankung während der SS ab, während diese beim SLE zunimmt. In beiden Fällen ist es wichtig, eine SS gut zu planen. Erstens hat eine tiefe Krankheitsaktivität einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit während der SS und damit auf die SS selber; zweitens sind einige der verwendeten Medikamente teratogen und müssen aufgrund der langen Halbwertszeit lange vor einer geplanten SS abgesetzt werden (vgl. Tabelle 1). Die Therapiestrategie bei der rheumatoiden Arthritis ist in Abbildung 1 dargestellt. Die erlaubten Basistherapeutika und Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis während der SS sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beim SLE verschlechtert sich der Krankheitsverlauf während der SS. Bei inaktivem Lupus vor der SS beträgt das

Schubrisiko während der SS 7–33%, bei aktivem Lupus jedoch 58–67%, und das Risiko für SS-Komplikationen steigt. Insbesondere bei aktiver Lupusnephritis erhöht sich das Risiko für Hypertonie und Präeklampsie bei der Mutter und für Abort/Totgeburt, Wachstumsrestriktion oder Frühgeburt beim Kind. Daher ist auch hier die Planung und interdisziplinäre Überwachung der SS besonders wichtig. Zur Vermeidung von Schüben muss rechtzeitig auf SS-verträgliche Immunsuppressiva oder DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) umgestellt werden. Hydroxychloroquin wird als Basistherapie wenn immer möglich beibehalten.

Referat von PD Dr. med. F. Förger

Prophylaxe und Therapie von ausgewählten Infektionskrankheiten

Infektionen sollen während der SS wenn immer möglich vermieden werden. Je nach Erreger wird dabei primär auf Prävention gesetzt (z.B. bei Toxoplasmose) oder die Schwangere kann mittels einer Impfung (z.B. bei Grippe) oder geeigneter Chemoprophylaxe (z.B. bei Malaria) geschützt werden. Je nach Erkrankung ist eine Behandlung auch während der SS zwingend, insbesondere wenn diese lebensbedrohlich verläuft oder wenn damit die Übertragung auf das Kind verhindert werden kann (z.B. bei Tuberkulose).

Toxoplasmose

In der Schweiz kommt auf ca. 14–16000 Lebendgeburten ein mit kongenitaler Toxoplasmose infiziertes Kind mit Symptomen zur Welt, d.h. es kommt zu ungefähr vier Fällen pro Jahr. Bei so geringen Fallzahlen und der schlechten Aussagekraft der Labortests wird der mögliche minimale Nutzen des Screenings höchstwahrscheinlich von den Folgen des damit verbundenen emotionalen Stresses und den Risiken einer intrauterinen Diagnostik deutlich übertroffen. Zudem gibt es keine Evidenz, dass eine Therapie die vertikale Transmission verhindern könnte oder einen positiven Effekt auf die fetale/neonatale Morbidität und Mortalität hätte. Eine sekundäre Prophylaxe kann daher nicht empfohlen werden. Ein Toxoplasmose-Screening während der SS wird somit hinfällig und die primäre Prophylaxe muss betont werden.

Das grösste Übertragungsrisiko besteht bei ungenügend gekochtem oder rohem Fleisch. Dabei gilt Geflügel als wichtige Infektionsquelle, ebenso Lamm und Wild, während das Übertragungsrisiko bei Schweinefleisch kontrovers diskutiert wird und bei Rindfleisch eher unwahrscheinlich ist. Auch das Risiko bei gepökeltem oder gefrorenem Fleisch ist unklar. Die Bedeutung von Humus wird für eine Übertragung eher gering eingeschätzt, und nur in einer Studie wurden junge Katzen als signifikante Risikofaktoren identifiziert.

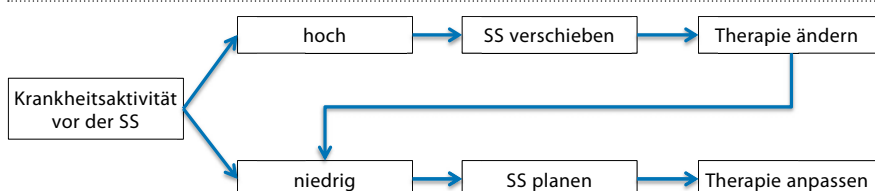
Referat von Prof. Dr. med. Ch. Rudin

Impfungen

Durch die physiologischen und immunologischen Veränderungen während der SS (reduzierte zelluläre Immunantwort, Abnahme der T-Helferzellen und NK-Zellen) steigt die Komplikationsrate u.a. bei respiratorischen Infekten.

Fieber als Begleiterscheinung vieler Infekte wird im ersten Trimenon mit Defekten des Neuralrohrs und anderen Ge-

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Therapiestrategie bei rheumatoider Arthritis vor einer geplanten Schwangerschaft (SS)



6 burtsdefekten assoziiert. Während der Wehen erhöht Fieber das Risiko für schwerwiegende Komplikationen. Die Schwangere soll also so gut wie möglich vor Infekten geschützt werden, und wo möglich auch mittels Impfungen. Bei Impfungen in der SS geht es einerseits um den Schutz der schwangeren Frau selber, andererseits kann später auch das Neugeborene vom Nestschutz durch die Antikörper der Mutter profitieren. Dies gilt insbesondere für Krankheiten, welche

Tabelle 1: Basistherapeutika und Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Medikament	Wirkstoffgruppe/ Wirkungsmechanismus	Kommentar	Empfehlung
Basistherapeutika			
Methotrexat	Zytostatikum mit immunsuppressiver Wirkung	teratogen Abortrate erhöht embryotoxische und teratogene Wirkung ist abhängig von der Expositionszeit (v. a. 5.–8. SSW) und der Dosis	3 Monate vor Konzeption absetzen 5 mg Folsäure täglich
Leflunomid	Immunsuppressivum	teratogen in Tierstudien kein erhöhtes teratogenes Risiko beim Menschen nach washout mit Cholestyramin sehr lange HWZ	2 Jahre vor der SS absetzen oder washout mit Cholestyramin (3 mal 8 g/Tag über 11 Tage)
Tofacitinib	Hemmung Zytokin-induzierter Signalübertragung (→ Modulation der Immunantwort und Entzündungshemmung)	Bei Ratten und Kaninchen teratogen beeinflusst bei Ratten Fertilität, Geburt der Jungen und deren peri-/postnatale Entwicklung	Vor der SS absetzen
Sulfasalazin	Antiinflammatorische, immunsuppressive und antibakterielle Wirkung	Keine erhöhtes teratogenes Risiko Senkt Folsäurespiegel	Therapie in der SS möglich (bis 2 g/Tag) Folsäuretherapie
Chloroquin/ Hydroxychloroquin	Entzündungshemmende Wirkung vermutlich aufgrund der Stabilisierung der Lysosomenmembran und Hemmung der Prostaglandinsynthese	Kein erhöhtes teratogenes Risiko Hydroxychloroquin vorziehen (geringere Gewebeverteilung als Chloroquin)	Therapie in der SS möglich
NSAR	Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese	NSAR (v.a. spezifische COX2-Hemmer) können als mögliche Ursache für sekundäre Infertilität in Frage kommen	Vor der Konzeption sparsamer Gebrauch, NSAR mit kurzer Halbwertszeit in der niedrigsten effektiven Dosis verwenden, evtl. NSAR-Stopp am 8. Zyklustag In der SS bis zur 32. SSW
Prednison/ Prednisolon	Entzündungshemmende, immunsuppressive u. a. Wirkungen	Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beim Tier, beim Menschen jedoch nicht bestätigt	Therapie in der SS möglich
Biologika			
TNF-Hemmer: Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab	kompetitive Inhibition der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-Rezeptoren	Keine erhöhte Teratogenitätsrate keine erhöhte Abortrate hoher Plazentatransfer bei kompletten monoklonalen AK im 3. Trimenon (Adalimumab, Infliximab, Golimumab) geringer Plazentatransfer bei Etanercept kein Plazentatransfer bei Certolizumab, da Fab'-Fragment ohne Fc-Teil; daher günstig bei Therapie im 3. Trimenon	Bei positivem SS-Test in der Regel absetzen, bei aktiver rheumatoider Arthritis nach Nutzen/Risiko-Abwägung Behandlung in SS jedoch möglich Je nach Wirkstoff Anreicherung in der Plazenta und nur sehr langsamer Abbau beim Neugeborenen (bis zu 7 Monate!) → CAVE: keine Lebendimpfstoffe
Rituximab	Monoklonaler AK gegen CD20 (Abnahme der B-Zellen)	nicht teratogen plazentagängig Verminderung der B-Zellen beim Neugeborenen bei Exposition im 2. und 3. Trimenon	6 Monate vor Konzeption absetzen
Abatacept	Hemmt T-Zell-Aktivierung	nicht teratogen in präklinischen Studien plazentagängig Datenlage nicht ausreichend	10 Wochen vor Konzeption absetzen
Tocilizumab	monoklonaler AK gegen IL-6 Rezeptor	nicht teratogen in präklinischen Studien plazentagängig Datenlage nicht ausreichend	12 Wochen vor Konzeption absetzen

SSW: Schwangerschaftswoche, HWZ: Halbwertszeit, AK: Antikörper, TNF: Tumornekrosefaktor, Fab': Fragment antigen binding, Fc: fragment crystallizable.

Tabelle 2: Antimalariamittel zur Prophylaxe während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Kindern

Wirkstoff	Schwangerschaft	Stillzeit	Für Kinder
Atovaquon/ Proguanil	Kontraindiziert Bald neue Richtlinien?	Erlaubt, wenn Kind >5 kg schwer (CDC)	Kind >5 kg schwer (CDC) Kind >11 kg schwer (Europa)
Mefloquin	Im 2. und 3. Trimenon erlaubt gemäss CDC auch im 1. Trimenon	Kompatibel mit dem Stillen (CDC, WHO)	Kind >5 kg schwer
Doxycyclin	Kontraindiziert In Schweden teilweise doch angewendet	Erlaubt gemäss CDC und AAP kontraindiziert gemäss WHO	Ab 8 Jahren
Chloroquin	Während ganzer SS erlaubt	Kompatibel mit dem Stillen (CDC, WHO)	unabhängig von Alter und Gewicht
Primaquin (In der CH a.H.)	Kontraindiziert	vermeiden	Ab 4 Jahren (WHO; CDC keine Alterslimitierung)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (USA), AAP: American Academy of Pediatrics, WHO: World Health Organisation.

für Neugeborene gefährlich sind, jedoch erst mit zwei Monaten geimpft werden können.

Bei **Pertussis** beispielsweise besteht für Neugeborene der einzige Schutz darin, dass ihr Umfeld durchgeimpft ist. 28% der Ansteckungen in diesem Alter erfolgen durch die (Gross-) Eltern und 12% durch ältere Geschwister. Daher wird seit 2013 eine «Cocoon-Strategie» verfolgt, indem altersunabhängig alle Personen mit regelmässigem Kontakt zu Säuglingen sowie schwangere Frauen im 2. oder 3. Trimenon mit dem Dreifach-Impfstoff Diphtherie-Tetanus-Pertussis (dTPa) geimpft werden sollen. Dadurch können Ansteckungen im direkten Umfeld des Neugeborenen vermieden werden und das Neugeborene profitiert zudem vom Nestschutz der Mutter.

Auch bei der **Grippeimpfung** können Mutter und Kind vor den möglichen schweren Komplikationen einer Grippe geschützt werden (vgl. Abbildung 2). Zudem ist die Impfung für Mutter und Kind ungefährlich. Daher wird allen schwangeren Frauen neu während der ganzen SS und postpartal (bis 4 Wochen nach der Geburt) die Impfung empfohlen.

Referate von Dr. med. S. Tschudin Sutter und Prof. Dr. med. U. Heininger

Merke

Stillen ist kein Impfhindernis!

Informationsquellen:

www.infovac.ch, www.ekif.ch

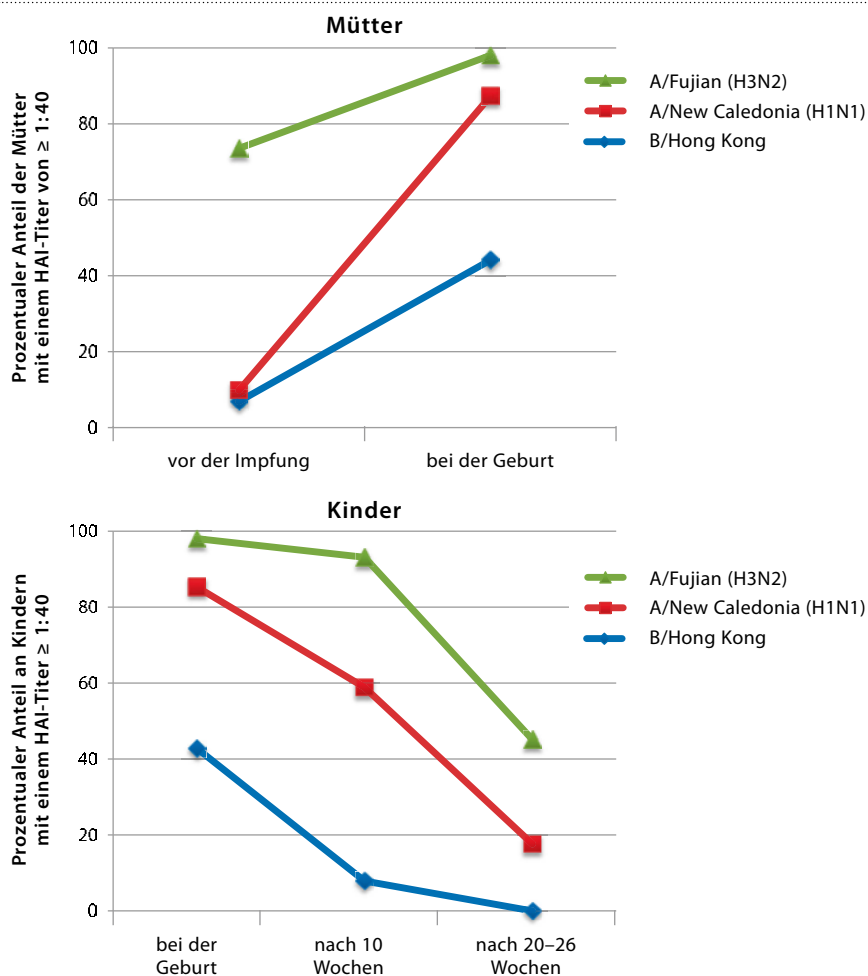
Malaria: ein Update für die Prophylaxe in Schwangerschaft und Stillzeit

In den USA betrafen 2010 unter den Frauen rund 7% der importierten Malaria-Fälle schwangere Frauen; die meisten davon nahmen die empfohlene Chemo-

prophylaxe nicht ein. Oft schwierig zu beraten ist die Gruppe der «Visiting friends and relatives», da hier häufig auch kleine Kinder auf die Reise mitgenommen werden (müssen), für welche eine Malaria sehr schnell gefährlich werden kann.

Die Datenlage zur Sicherheit der Repellentien und Malariamittel in der SS ist schwach. Man geht aber davon aus, dass das Risiko einer Akkumulation von DEET im Fetus klein sei und die Anwendung von DEET in der späteren SS sicher sei.

Abbildung 2: Passiver Schutz des Neugeborenen (Nestschutz) durch die Grippeimpfung bis in die 20. Lebenswoche



HAI-Titer: hemagglutination inhibiting antibody-Titer als Mass für die Schutzrate durch die Grippeimpfung (ab einem Titer von 1:40 geht man von einem Schutz gegen Grippe aus). Daten aus Steinhoff MC et al., N Engl J Med 2010, 362, 1644.

8 Darf oder soll eine schwangere Frau auch eine Chemoprophylaxe einnehmen? Primaquin (in der CH a.H.) und Doxycyclin sind in der SS kontraindiziert. Die übrigen Wirkstoffe dürfen jedoch angewendet werden (vgl. Tabelle 2). Es gibt aber keinen sicheren Wirkstoff für Schwangere, die in Regionen mit multi-drug-resistentem Plasmodium falciparum reisen.

Zur Notfallbehandlung soll auch bei einer schwangeren Frau unbedingt eine Therapie durchgeführt werden, und zwar im 1. Trimenon mit Chloroquin oder mit Chinin kombiniert mit Clindamycin, im 2. und 3. Trimenon mit Chloroquin, Mefloquin oder je nach Region mit Artemisinin-basierter Kombinationstherapie (vgl. Tabelle 3).

Referat von Prof. Dr. P. Schlagenhauf

Tuberkulose-Therapien

Im Unterschied zu vielen anderen Erkrankungen sind schwangere Frauen nicht anfälliger für Tuberkulose und diese verläuft auch nicht schwerer als bei nicht-schwangeren Frauen. Eine intrauterine Übertragung auf das Kind ist zudem sehr selten. Eine Tuberkulose ohne Resistenzen wird genauso wie bei nicht-Schwangeren behandelt (vgl. Tabelle 4). Es gibt zwar keine gut kontrollierten Studien, aber in langjährigen Beobachtungsstudien wurden ausser bei den Aminoglykosiden (z.B. Streptomycin) keine Hinweise auf teratogene Effekte gefunden. Bei einer multi-resistenten Tuberkulose wird die Therapie mit 5 wirksamen Medikamenten (inkl. Fluorochinolon und i.v. Tuberkulosemedikament) i.d.R. im zweiten

Tabelle 3: Antimalariamittel zur Notfalltherapie während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Kindern

Wirkstoff	Schwangerschaft	Für Kinder
Artemether/ Lumefantrin	2. und 3. Trimenon	Kind >5 kg
Dihydroartemisinin/Piperaquin (in der CH nicht zugelassen)	2. und 3. Trimenon	Kind >5 kg
Atovaquon/Proguanil	Zu wenige Daten	Kind >5 kg
Mefloquin	2. und 3. Trimenon	Kind >5 kg
Chinin	Zusammen mit Clindamycin	3× täglich 8 mg Base/kg KG
Chloroquin	1.–3. Trimenon	3× täglich 25 mg Base/kg KG

Trimenon gestartet; in lebensbedrohlichen Situationen jedoch sofort. Für die neueren Medikamente (Bedaquilin, Delamanid), die v.a. bei hochresistenten Tuberkulosestämmen zur Anwendung kommen, sind noch zu wenige Daten vorhanden. Das Ziel einer Behandlung ist immer eine Sputum- oder Kulturkonversion vor der Geburt. Alle Antituberkulostatika gelten gemäss WHO als sicher in der Stillzeit. Die über die Muttermilch aufgenommene Dosis ist jedoch ungenügend zur Prophylaxe des Neugeborenen und die WHO empfiehlt die prophylakti-

sche Verabreichung von Isoniazid ans Neugeborene bis drei Monate nachdem die Mutter nicht mehr infektiös ist.

Referat von PD Dr. med. St. Zimmerli

Korrespondenzadressen

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

Geschäftsadresse der SAPP
Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Forschung Geburtshilfe
Univ. Spital Zürich, Path G 51 a
8091 Zürich
E-Mail: ursula.vonmandach@usz.ch

Die nächsten SAPP Fortbildungen

- 19.3.2015 in Zürich, ab 14.00 Uhr. Thema: «Müdigkeit, Erschöpfung und Schlafstörungen in der Schwangerschaft und Stillzeit».
- 15.10.2015 in Zürich, ab 13.00 Uhr. Spezial-Jahrestagung zum Thema: «Schwangere, Stillende und Kinder: Stiefkinder der Pharmakologie?».

Detailprogramm und Anmeldungen unter www.sappinfo.ch.

Tabelle 4: Tuberkulosemedikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit

Wirkstoff	Nabelschnurblutspiegel/ Blutspiegel der Mutter	Bemerkungen	Konzentration in der Muttermilch in %
Isoniazid	0.75	50–100 mg Pyridoxin pro Tag als Supplement empfohlen gilt als sicher auch in der Früh-SS	6.4–25
Rifampicin	0.12–0.33	Blutungskomplikationen beim Neugeborenen möglich → evtl. 10 mg Vitamin K pro Tag während der letzten 4–8 Wochen der SS	0.57–7.3
Ethambutol	0.75	Keine Hinweise auf schädigenden Effekt auf Augenentwicklung	2.8–6.9
Pyrazinamid	Keine Angaben	Keine Hinweise auf teratogenen Effekt	0.75–1.5

La version française de cet article paraîtra dans la prochaine édition du pharmaJournal.