

8 | 8.2022

pharmaJournal

pharmaSuisse 

Schweizer Apothekerzeitung | Journal Suisse de Pharmacie | Giornale Svizzero di Farmacia

Bern, 26.08.2022, 160. Jahrgang



Perinatale Pharmakologie

SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren

Delegiertenversammlung Juni 2022

Im Zeichen von Vertrauen und
Transparenz

Fallbeispiel Liste B+

«Ich habe eine beginnende Migräne
und mein Arzt ist in den Ferien»

Tribüne der FMH

Die Prämien steigen stärker
als die Kosten

swissYPG Symposium 2022

Polypharmazie im Alter –
Sind Sie auch verwirrt?

Nachwuchsförderung

Ein Schlüsselprojekt für pharmaSuisse

Deutschland

Pharmazeutische Dienstleistungen
setzen sich durch

Besondere Aspekte der SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren und Stillenden

Barbara Lardi

Trotz einer Fülle an Publikationen zu SARS-CoV-2 arbeiten wir immer noch am «Un-Wissen». Der SAPP-Workshop macht einmal mehr deutlich, wie grundlegend wichtig der interdisziplinäre Austausch ist, um ein so komplexes Thema wenigstens ansatzweise zu erfassen und praxistaugliche Hilfestellungen zu formulieren.

Im Dialog von Frau Prof. Ursula von Mandach, Präsidentin der Schweizerischen Akademie für Perinatale Pharmakologie (SAPP), und Frau Dr. Ruth Baumann-Hölzle von der «Stiftung Dialog Ethik» wird offensichtlich, wie essentiell die wissenschaftliche Neugier ist. Dazu gehört auch die Bereitschaft, ein Thema aus einer umfassenden 360-Grad-Perspektive zu betrachten und einzuschätzen. Nur so können ethische Grundsatzfragen in Bezug auf Massnahmen und deren Verhältnismässigkeit ethisch fundiert abgewogen und geklärt werden. Dies ist nur

dann möglich, wenn eine qualitativ hochstehende Datenerhebung und eine Auseinandersetzung mit Andersdenkenden auf Augenhöhe stattfinden. Dabei sagt die wissenschaftliche Erhebung noch nichts darüber aus, was nun zu tun sei. Aber auf deren Grundlage können die politischen Entscheidungsträger informiert eine ethische Beurteilung einer anstehenden Fragestellung vornehmen und so der Situation angemessene Entscheidungen treffen.

Im Folgenden werden einige Aspekte der SARS-CoV-2-Infektion inklusive Impfung bei Schwangeren und Stillenden unter dem Aspekt der Momentaufnahme (Stand März 2022) abgehandelt.

Charakterisierung von Schwangeren mit einer Covid-19-Infektion am Universitätsspital Basel

Während der Schwangerschaft wurde ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf einer Covid-19-Infektion (Stand Deltawelle 2021) beobachtet. Dies

könnte durch die Abnahme der Th1-CD4+ T-Zell-Immunität und die reduzierte Aktivität von natürlichen Killerzellen und Phagozytose, sowie das tiefere Lungenvolumen und die erhöhte Sekretion während der Schwangerschaft erklärt werden.

Bei sehr vielen Fällen ist der Verlauf auch in der Schwangerschaft

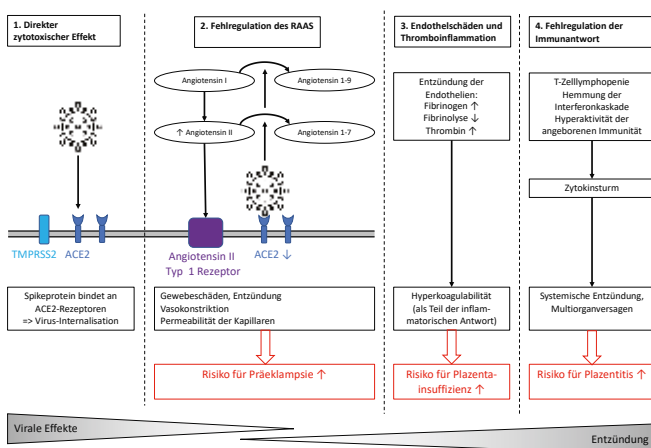
mild. Nur eine sehr kleine Gruppe an Schwangeren musste auf der IPS behandelt werden, und diese hatten meist vorbestehende Risikofaktoren wie Diabetes oder erhöhten BMI.

Glücklicherweise wurden keine fetalen Fehlbildungen beobachtet, jedoch eine signifikant höhere Rate an intrauterinem Fruchttod oder Frühgeburten. Dies kann aufgrund der Pathophysiologie von Covid-19 durchaus plausibel erklärt werden (vergl. Abbildung 1).

Das SARS-CoV-2-Virus wird durch die Interaktion des Spikeproteins mit ACE2-Rezeptoren in Gegenwart der Serinprotease TMPRSS2 in die Wirtszellen aufgenommen. Nebst direkten Zellschäden durch das Virus wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) gestört. ACE2-Rezeptoren sind potente Gegenspieler des RAAS und ihre Verminderung auf der Zellmembran durch die Bindung des Spikeproteins führt zu einer Vasokonstriktion, erhöhter Gefässdurchlässigkeit und einer Entzündungsreaktion der Endothelien. In der Folge kommt es zu Apoptose, Fibrinolyse und Thrombinproduktion. Schliesslich resultiert eine Fehlregulation der Immunantwort und eine Hyperinflammation. Bei Schwangeren kann die Vasokonstriktion und die daraus resultierende verminderte Perfusion zu Nekrosen, Plazenta-insuffizienz oder einer Präeklampsie führen.

Vor allem während der Deltawelle wurden viele Plazentaentzündungen aufgrund von Covid-19 beobachtet («Covid placentitis»), wobei der Schweregrad der Infektion nicht mit der Ausprägung der Plazentitis korrelierte. Bei Schwangeren mit Covid-19 war das Risiko für eine Verlegung auf die IPS 1,62-mal höher als bei Nichtschwangeren, 1,8-mal mehr Schwangere mussten beatmet werden und das Risiko für eine extrakorporale Membranoxygenierung war doppelt so

Abbildung 1: Pathophysiologie von Covid-19 und möglicher (vereinfachter) Mechanismus zur Entstehung von Schwangerschaftskomplikationen.



(adaptiert von YM Gao et al., J Intern Med 2021 Feb;289(2):147–161 und A. Gupta et al. Nat Med, 2020 July, 26:1017–1032)



hoch. Schwangere mit Covid-19 hatten eine 1,3-mal höhere Präeklampsierate und je nach Herkunftsland war auch die maternale Mortalität erhöht.

Im USB wurden im Zeitraum von März 2020 bis Dezember 2021 153 Schwangere mit einer Covid-19-Infektion in ein nationales Register aufgenommen: 20 % wurden hospitalisiert, 9,7 % mussten auf eine Intensivstation verlegt werden. Unterteilt in die drei Wellen (Wildtyp, Alpha- und Deltawelle) war das perinatale outcome am ungünstigsten in der Deltawelle.

Referentin: Prof. Dr. med. Irene Hösl

Schwangere geimpft versus ungeimpft – was sagt die Literatur?

Aus den fast 500 Publikationen zum Thema Schwangerschaft und Covid-19 sticht eine Schottische Studie mit einer sehr grossen Kohorte hervor: 130 000 Schwangere wurden eingeschlossen, wobei die Impfquote bei Schwangeren tief war.

Vor allem bei einer SARS-CoV-2-Infektion kurz vor der Geburt stieg die Rate an Frühgeburten dramatisch, während sie bei geimpften Schwangeren gleich hoch wie bei gesunden Frauen war. Mütterliche Todesfälle gab es ausschliesslich bei ungeimpften Schwangeren. 91 % der Hospitalisationen

von Schwangeren betrafen Ungeimpfte; auf der IPS waren es gar 98 % und analog verhielt es sich mit der Mortalität (vgl. Abbildung 2). Schwere Verläufe nahmen mit fortschreitender Schwangerschaft zu.

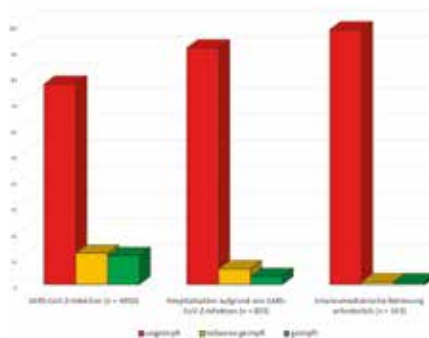
Auch eine skandinavische Studie untersuchte das Verhältnis von Geimpften versus Ungeimpften in Bezug auf die Hospitalisationsrate. In den nordischen Ländern war die Akzeptanz der Impfung besser als in Mitteleuropa – dementsprechend waren praktisch ausschliesslich ungeimpfte Schwangere auf eine Behandlung auf der IPS angewiesen.

Auch wenn der Schutz vor einer Infektion mit der Omikronvariante im Vergleich zu den früheren Varianten markant abgenommen hat, schützt die Impfung in 80 % der Fälle vor einem schweren Verlauf und ist deshalb nach wie vor gerade in der Schwangerschaft von grosser Bedeutung (Stand März 2022). Die gegen das Spikeprotein gebildeten Antikörper passieren die Plazenta und werden auch in die Muttermilch sezerniert. Antikörper konnten schon zwei Wochen nach erfolgter Impfung im Nabelschnurblut nachgewiesen werden und hielten beim Neugeborenen bis zum Alter von sechs Monaten an.

Möchte sich eine Schwangere nicht impfen lassen, ist eine individuelle Beratung insbesondere durch Erhebung der Risikofaktoren und Empfehlungen zum strikten Einhalten der Hygienemassnahmen umso wichtiger. Für Schwangere, die einen negativen Effekt der mRNA-Impfstoffe auf das Kind befürchten, könnte die Impfung im Wochenbett ein Kompromiss sein.

Referent: Prof. Dr. med. Olav Lapaire

Abbildung 2: Prozentuale Verteilung von an SARS-CoV2 erkrankten Schwangeren in der schottischen Studie.



(adaptiert von SJ Stock et al., nature med, 2022 Mar; 28(3):504–512)

Charakterisierung der UAW der mRNA-Impfstoffe bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der ersten Impfung (Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen) lagen in den klinischen Studien in einem ähnlichen Rahmen wie beispielsweise bei der Influenzaimpfung, bei der zweiten Dosis jedoch teilweise deutlich höher. Etwa die Hälfte der Spontanmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Verdachtsfällen von Nebenwirkungen erfolgte durch Betroffene selber oder deren Angehörige. Solche Meldungen sind teilweise schwierig auszuwerten, weil keine bestätigte Diagnose durch eine Medizinalperson vorliegt.

Vigilanzmeldungen müssen immer statistisch mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Bevölkerung verglichen werden (Hintergrundinzidenz). So wurden z.B. Fälle von Lungenembolien gemeldet. Im Vergleich mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Schweizer Bevölkerung fand man jedoch keine Erhöhung der Rate von Lungenembolien bei Geimpften. Dies war auch dann der Fall, wenn man miteinberechnete, dass viele Fälle gar nicht gemeldet wurden (sogenanntes Underreporting; Stand 11. Januar 2022). Dazu muss jedoch in Erinnerung gerufen werden, dass das Spontanmeldesystem für UAW nicht für eine Vollerfassung der UAW (d.h. keine Inzidenzberechnung möglich), sondern zur Feststellung von Hinweisen auf seltene, bislang unbekannt UAW ausgelegt ist. Spontanmeldungen dienen daher in erster Linie zur Generierung von «Signalen», aufgrund derer dann gezielte Studien durchgeführt werden können. Dies sei am Beispiel von Zyklusschwankungen erläutert. Es wurden viele Spontanmeldungen zu Menstruationsstörungen nach der Impfung durch Betroffene gemeldet (in der Schweiz bis März 2022 540 Meldungen bei 15,6 Mio. verabreichten Impfdosen). Da Menstruationsstörungen grundsätzlich häufig sind und bekanntermassen auch nach Infektionen oder bei Stress gehäuft auftreten können, ist eine Kausalität schwierig zu beurteilen. In der Schweiz wurde bereits im Oktober vor Beginn der Impfungen eine Zunahme von Menstruationsstörungen verzeichnet. Auch in den USA und in Grossbritannien gab es zahl-

Impf-Empfehlungen 2021 der SGGG* für Schwangere

- Covid-19-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ist für alle Schwangeren empfohlen, die eine chronische Krankheit oder ein erhöhtes Expositionsrisiko haben (nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung und sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung mit schriftlicher Einwilligung).
- Für alle anderen Schwangeren besteht die Möglichkeit zur Impfung (ebenfalls nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung und sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung mit schriftlicher Einwilligung).
- Grundsätzlich keine Impfung im 1. Trimenon. Auf Wunsch der Frau kann eine Impfung aber auch im 1. Trimenon erfolgen (andere Länder schliessen das 1. Trimenon nicht aus).
- Für allfällige relevante UAW besteht eine Meldepflicht.

* Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



reiche Meldungen, so dass Studien in die Wege geleitet wurden. Dabei zeigte sich, dass die meisten Störungen geringer waren (i.a. Zyklusverschiebung um 1–2 Tage), wenn beide Impfungen nicht im selben Zyklus verabreicht wurden.

Spontanmeldungen werden laufend gesammelt und ausgewertet. Dadurch konnten im Falle der Covid-19 mRNA-Impfstoffe im Einzelfall wichtige Nebenwirkungen, wie z.B. Anaphylaxie, Myo- oder Perikarditis oder kutane Reaktionen – u.a. der Befall mit Herpes Zoster – frühzeitig identifiziert werden. Aus den Meldungen konnten darüber hinaus Hinweise auf den Umgang mit UAW und neue Empfehlungen abgeleitet werden. Ebenso können die Medizinalpersonen für gewisse UAW sensibilisiert werden. Beispielsweise wurden zu Beginn der Impfungen mit dem Impfstoff von Moderna die Hautreaktionen am Impfarm 10–14 Tage nach der Injektion häufig als Erysipel behandelt. Unterdessen ist diese UAW als «Covid-Arm» bekannt und die Medizinalpersonen wissen, dass keine antibiotische Behandlung nötig ist.

Insgesamt konnten durch die Auswertung von Spontanmeldungen zeitnah Hinweise auf mögliche unerwünschte Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe gewonnen und weitere notwendige Untersuchungen in die Wege geleitet werden.

In Ergänzung zu den hier erwähnten UAW hält die SAPP fest, dass die offizielle Erfassung zur Verträglichkeit der mRNA Covid-19-Impfstoffe spezifisch bei Schwangeren, Stillenden und ihrem (ungeborenen) Kind prospektiv und über das Vigilanzmeldesystem bisher noch ausstehend ist.

Referent: Dr. med. Thomas Stammschulte,
Leiter Swissmedic Pharmakovigilanz

Pharmakokinetikdaten der mRNA-Impfstoffe und ihre potenzielle Bedeutung für das (ungeborene) Kind

Normalerweise werden bei Impfstoffen keine Kinetikstudien verlangt, ausser es würden neuartige Hilfsstoffe verwendet, was bei den mRNA-Impfstoffen der Fall war:

- Basenveränderung von Uridin zu Pseudouridin, um eine unerwünscht hohe Immunreaktion zu vermeiden und um die Stabilität zu erhöhen.

- Lipidnanopartikel (LNP) als Trägerstoffe für die ansonsten instabile mRNA (Zusammensetzung: ionisierbare kationische Lipide, Phospholipide, Cholesterin und Polyethylenglykol).

Es liegen derzeit keine *in vivo* Daten am Menschen vor, sondern lediglich *in vitro* und *in vivo* Daten von Tieren. Die folgenden Daten stammen aus den Zulassungsstudien, in denen eine Beobachtungszeit von bis zu vierzehn Tagen berücksichtigt wurde.

Pharmakokinetik der LNP

Nach i.v. Einzeldosis-Verabreichung an Ratten wurden Blut- und Leberproben, Fäzes und Urin bis zwei Wochen nach der Applikation mittels Flüssigkeitschromatografie und Massenspektrometrie untersucht.

- Langsame Plasmaeliminationszeit für die beiden neuartigen LNP von 73 Stunden bzw. 139 Stunden.
- Nach vierzehn Tagen noch nachweisbar in der Leber.
- Ausscheidung mit den Fäzes; keine unveränderten Lipide im Urin.

Die Verteilung wurde mit hohen Dosen an radioaktiv markierten LNP untersucht. Dabei wurde eine konstant hohe Radioaktivität an der Injektionsstelle beobachtet und anschliessend eine rasche Umverteilung innerhalb von fünfzehn Minuten ins Plasma (Spitzenkonzentration nach ca. zwei Stunden) und in praktisch alle Organe. Die LNP werden in der Leber durch Esterhydrolyse metabolisiert und anschliessend glukuronidiert. Die Elimination erfolgt über Tage und Wochen.

Pharmakokinetik des kodierten Proteins

Die Kinetik des kodierten Proteins wurde nach i.m. Injektion der in LNP verkapselten mRNA über nur 48 Stunden untersucht. Während dieser Zeitspanne wurde es v.a. an der Injektionsstelle und in der Leber gefunden, was bedeutet, dass die Synthese von mRNA-exprimiertem Protein nicht nur im Muskelgewebe bei der Injektionsstelle, sondern auch in der Leber stattfand.

Insgesamt zeigen die Tieruntersuchungen, dass mit einer längeren Anflutzeit der LNP in die Organe zu rechnen ist und die Lipidaufnahme mit der mRNA-Expression

des Proteins in der Leber korreliert. Bis zum Beweis des Gegenteils kann/muss man davon ausgehen, dass die mRNA auch in anderen Organen exprimiert wird und diese somit der Wirkung des Spikeproteins bzw. der Immunreaktion gegen das Spikeprotein ausgesetzt sind.

Übertritt in die Muttermilch

Ebenso ist eine Aufnahme der LNP und des Impfstoffs in die Brustdrüsenzellen wahrscheinlich. Die wenigen Studien zum Vorhandensein des Spikeproteins in der Milch bzw. den Übertritt der gebildeten Antikörper in die Muttermilch sind nicht konsistent. Während manche Studien Antikörper in der Muttermilch nachweisen, finden andere keine.

Die dürftige Datenlage zeigt einmal mehr, wie wichtig es wäre, dass Schwangere nach den geforderten Toxizitätsstudien und *in vitro*-Tests betreffend Plazentagängigkeit früh in die Studien miteingeschlossen würden und Daten über UAW bei Mutter und Kind spezifisch erfasst würden. Die SAPP hat dies in einer Korrespondenz an Swissmedic Ende September 2021 zum Ausdruck gebracht. ■

Referentin:

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach

Korrespondenzadressen

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

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach,
Präsidentin SAPP
Universitätsspital Zürich
Postfach 125
8091 Zürich
www.sappinfo.ch
E-Mail: info@sappinfo.ch

Nächste SAPP-Veranstaltung

Nächste SAPP-Veranstaltung zur 15-jährigen Erfolgsgeschichte der SAPP: «Die Frühgeburt» am 3. November 2022 am Universitätsspital Zürich.