DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 89; Ausgabe 12 / 2014

Infektionen in der Schwangerschaft

Zusammenfassung: Vor Entdeckung der Antibiotika waren Schwangere bis kurz nach der Geburt des Kindes einem deutlich erhöhten Risiko ausgesetzt, an einer Infektion zu sterben. Zu schweren Komplikationen kam es zum Beispiel bei Pneumokokken-Pneumonien oder, nach der Geburt, auch im Rahmen anderer bakterieller Infektionen, die unter den Begriffen Kindbett- oder Wochenbettfieber (Puerperalfieber) zusammengefasst wurden und nicht selten zu einer Puerperalsepsis führten. Die infektiöse Ursache des Wochenbettfiebers wurde vom ungarisch-österreichischen Gynäkologen Ignaz Semmelweis erkannt, und er konnte die Inzidenz durch hygienische Maßnahmen wie Händedesinfektion senken. Trotz dieser Fortschritte kommen schwerwiegende Infektionen bei Schwangeren auch in Industrieländern wie Deutschland vor und sind auch heute noch die häufigste Ursache der Müttersterblichkeit. Die Behandlung von Infektionen bei Schwangeren richtet sich nach den speziellen Nebenwirkungen und den embryotoxischen Eigenschaften der Anti-Infektiva.

Einleitung: Schwangere haben für bestimmte Infektionen eine *höhere Empfänglichkeit (Suszeptibilität)*, z.B. Listeriose, Malaria, HIV-Infektion und Influenza (s. Tab. 1). Andere Infektionen können bei Schwangeren einen *schwereren Verlauf* nehmen, z.B. Hepatitis-E oder Herpes-simplex. Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten werden in der Schwangerschaft häufig verzögert eingeleitet, was sich nachteilig auf den Verlauf auswirken kann. Grundsätzlich gilt, dass behandlungsbedürftige Infektionen bei Schwangeren wie bei anderen Patienten therapiert werden. Bei der Wahl der Anti-Infektiva müssen aber die in Tab. 2 aufgeführten Erfahrungen hinsichtlich der besonderen Nebenwirkungen bei Schwangeren und die eventuell toxischen Wirkungen auf den Fötus berücksichtigt werden. Eine Sepsis bei Schwangeren ist zwar nicht häufig, aber mit einer deutlich erhöhten Letalität, einem erhöhten Infektionsrisiko für den Föten und mit vorzeitiger Entbindung assoziiert (1). Hinzu kommt, dass eine Sepsis bei Schwangeren häufig spät erkannt wird, denn die Patientinnen erscheinen klinisch lange Zeit unauffällig, verschlechtern sich dann aber sehr schnell bis hin zum septischen Schock (2).

Immunologische Veränderungen während der Schwangerschaft: Die erhöhte Empfänglichkeit gegenüber bestimmten Infektionen wie auch der schwerere Verlauf mancher Infektionen in der Schwangerschaft kann mit Veränderungen im Immunsystem erklärt werden. Während der Schwangerschaft verändern sich die Hormonspiegel drastisch. Die Interaktionen von Sexualhormonen und dem Immunsystem sind komplex und betreffen unterschiedliche Organe. Die höhere Östriol-Konzentration hat z.B. einen starken Einfluss sowohl auf die zelluläre wie auch humorale Immunantwort (3). Niedrige Östrogen-Konzentrationen fördern die zelluläre, hohe hingegen die humorale Immunantwort (4). Progesteron kann die Immunantwort unterdrücken und

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

das Gleichgewicht zwischen zellulärer und humoraler Immunantwort beeinträchtigen (5). Die im Verlauf der Schwangerschaft ansteigenden Östrogen- und Progesteron-Konzentrationen führen zu einer reversiblen Rückbildung des Thymus. Es wird vermutet, dass die angeborene (unspezifische) Immunantwort im Verlauf der Schwangerschaft gesteigert wird. Auch die Kortisolsekretion nimmt zu, wodurch das Immunsystem ebenfalls beeinflusst werden kann (6). Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt die Zahl der T-Zellen (CD4 und CD8) ab (7). So findet man bei den meisten Schwangeren niedrige Gamma-Interferon-Konzentrationen, während die von TNF-alpha und IL-10 erhöht sind (8). Generell nimmt im Verlauf der Schwangerschaft die zelluläre Immunantwort ab, was die schweren Verläufe von Grippe und Kokzidioidomykose erklären könnte, denn zur Abwehr beider Infektionen ist die zelluläre Immunantwort wichtig (8). Darüber hinaus ist die Plazenta auch ein aktives immunologisches Organ, das mit einigen Erregern interagiert. Der Plazentatropismus bestimmter Erreger, wie Listerien und *P. falciparum*, erhöht wahrscheinlich die infektive Empfänglichkeit und führt auch zu schwereren Verläufen mancher Infektionen (5).

Sepsis und septischer Schock: Schwangere mit Sepsis sind im Allgemeinen jünger und haben weniger Begleiterkrankungen als der Durchschnitt der Sepsispatienten. Daher könnte man erwarten, dass die Letalität dieser Patientengruppe eher niedrig ist. Zahlen aus Großbritannien ergeben aber, dass trotz des Rückgangs der Müttersterblichkeit insgesamt, die Letalität bei Sepsis durch genitale Infektionen mit nicht-nosokomialen Gruppe-A-Streptokokken gestiegen ist (9). Die Letalität stieg von 0,85 pro 100.000 Mutterschaften in den Jahren 2003-2005 auf 1,13 pro 100.000 Mutterschaften in den Jahren 2006-2008. Die Sepsis ist mittlerweile die häufigste direkte Ursache für den Tod der Mutter (9).

Die rechtzeitige Diagnose einer Sepsis in der Schwangerschaft ist schwierig, denn viele der sonst hilfreichen Scores versagen hier. Ein großes Problem ist auch die Seltenheit der Sepsis bei dieser Patientengruppe sowie der lange Zeit klinisch symptomarme Verlauf mit rapider Verschlechterung (2). Meist bestehen aber Fieber (≥ 38°C) und Tachykardie. Die frühzeitige Diagnose und die schnelle Einleitung der Therapie mit intensivmedizinischer Versorgung entscheiden über den Verlauf. Die Therapie ist grundsätzlich nicht anders als bei anderen Patienten mit Sepsis, d.h. rasche Volumenzufuhr und antibiotische Therapie (2). Neben diesen Maßnahmen ist die Sanierung eines eventuellen Fokus (z.B. Entfernung eines Fremdkörpers, Abszessdrainage) für den Erfolg der Behandlung entscheidend. Bei der Auswahl der Antibiotika kann Tab. 2 berücksichtigt werden, jedoch hat das Überleben der Mutter hier Vorrang vor eventuell schädlichen Wirkungen auf den Fötus.

Infektionen mit schwererem Verlauf in der Schwangerschaft: *Hepatitis E:* Die Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) verläuft bei Schwangeren meist schwerer und hat eine hohe Letalität im 3. Trimenon (10). In Ländern mit hoher Inzidenz wie Indien, Südostasien, mittlerer Osten und Afrika ist diese Infektion eine häufige Ursache der Müttersterblichkeit. In Deutschland kommt die Infektion auch vor und wird häufig nicht diagnostiziert (11). Die Ursache der Todesfälle ist meist ein akutes Leberversagen. Die pathophysiologische Basis für diese erhöhte Letalität im 3. Trimenon ist nicht klar. Die Letalität bei HEV-Infektion in der Schwangerschaft wird auf 15%-25% geschätzt (12). Ähnlich wie bei der Hepatitis A wird die Hepatitis E auch fäkal-oral durch Schmierinfektion übertragen. Hygienische Vorsichtsmaßnahmen können daher vor der Infektion schützen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Herpesvirus (HSV)-Infektionen: Schwangere Frauen mit primärer HIV-Infektion haben ein erhöhtes Risiko für eine disseminierte HSV-Infektion, besonders im 3. Trimenon (13). Dabei kann es zu einer fulminanten Hepatitis mit Organversagen kommen. Die Letalität bei den bisher publizierten Patientinnen ist erstaunlich hoch und liegt bei 39% für Mutter und Fötus (13). Eine rechtzeitige antivirale Therapie kann hier lebensrettend sein. Reaktivierungen genitaler HSV-Infektionen sind in der Schwangerschaft häufiger (10), die klinischen Auswirkungen sind aber nicht anders als bei nicht-schwangeren Frauen.

Malaria: Die Empfänglichkeit für eine Infektion mit *P. falciparum* ist bei Schwangeren erhöht, der Verlauf schwerer und die Letalität bei nicht frühzeitiger Therapie hoch. Schwangere haben ein dreimal so hohes Risiko für eine schwer verlaufende Malaria wie nicht-schwangere Frauen (14). In Indien verursachte die Malaria zwischen 2004 und 2006 rund ein Viertel der Müttersterblichkeit (14). Aus dem Asien-Pazifik-Raum wurde über eine mediane Müttersterblichkeit von 39% berichtet (14). Die Rolle der Malaria bei der Müttersterblichkeit in Afrika wurde lange unterschätzt (10).

Kokzidioidomykose: Mehrere Berichte vom amerikanischen Kontinent haben gezeigt, dass Schwangere mit einer Kokzidioidomykose ein hohes Risiko haben für eine Disseminierung mit schwerem Verlauf (15). Besonders im 3. Trimenon und kurz nach der Geburt ist die Inzidenz mit 7,7-11 "Fällen" pro 100.000 erhöht (15). Allerdings wurden bei einem Ausbruch in Kalifornien 1993 nur 32 Infektionen bei Schwangeren identifiziert – weniger als nach den oben genannten Zahlen zu erwarten war (15). Von diesen Patientinnen hatten nur drei einen schweren disseminierten Verlauf und starben auch nicht daran (15). Möglicherweise ist dies ein Hinweis, dass – zumindest in Nord-Amerika – die Inzidenz dieser Infektion bei Schwangeren und auch das Risiko für eine Disseminierung abnehmen.

Windpocken (Varizellen)-Infektion: Mehrere "Fallserien" weisen auf einen schwereren Verlauf dieser Erkrankung bei Schwangeren hin (10). In einer Analyse von 1990 bei Patienten mit einer Varizellen-Pneumonie war die Letalität bei Schwangeren um 35% höher als bei Nicht-Schwangeren (16). Eine Darstellung der klinischen Charakteristika von 99 Patienten mit Varizellen-Pneumonie zwischen 1965-1989 ergab, dass davon 46 Frauen waren und 28 schwanger (17). Die erhöhte Inzidenz bei Schwangeren wurde somit auch in dieser Studie bestätigt. Die Letalität war allerdings mit 10% nicht höher als bei den Männern oder nicht-schwangeren Frauen (17). In einer anderen Studie aus Großbritannien und Deutschland mit 1373 Varizelleninfektionen bei Schwangeren gab es keinen Todesfall (18). Diese positive Entwicklung ist wahrscheinlich auf die Verfügbarkeit einer wirksamen antiviralen Therapie zurückzuführen (s. Tab. 1).

Influenza: Schwangere Frauen haben ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Verlauf. Bei der Pandemie im Jahr 1918 betrug die Müttersterblichkeit bei einer Influenza-Infektion 27%, und während der Pandemie 1957 war sie ebenfalls erhöht (19). Während der Pandemie mit H1N1-Influenza A gab es Hinweise, dass Schwangere schwerer erkrankten. Dies zeigte sich auch in häufigeren Aufnahmen in Krankenhäuser und auf Intensivstationen. Unterschiedlich waren die Daten zur Letalität Influenza-erkrankter Schwangerer. In Nordamerika war sie offenbar erhöht (20), in Europa war dies nicht eindeutig. Das Risiko für einen schweren Verlauf scheint besonders im 3. Trimenon und bei disponierenden Vorerkrankungen hoch zu sein (20).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Empfänglichkeit und schwererer Verlauf von Infektionen in der Schwangerschaft: Generell ist die Evidenz für eine erhöhte Empfänglichkeit für bestimmte Infektionen in der Schwangerschaft geringer als die Evidenz für schwerere Verläufe bestimmter Infektionen. Die meisten Daten für eine erhöhte Empfänglichkeit von Infektionen in der Schwangerschaft gibt es für Listerien und *Plasmodium falciparum*. Beide Erreger haben einen Plazentatropismus. Die Evidenz für die Infektion mit dem HIV ist geringer. Bei der HIV-Infektion kann die mögliche Übertragung auf das Kind durch eine antiretrovirale Therapie verhindert werden (10).

Literatur

1. Martin, G.S.,et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 1546. Link zur Quelle
2. Barton, J.R., undSibai, B.M.: Obstet. Gynecol. 2012, **120**, 689. Link zur Quelle Erratum:Obstet. Gynecol. 2012, **120**, 1214.
3. Cvoro, A., etal.: J. Immunol. 2008, **180**, 630. Link zur Quelle
4. Straub, R.J.:Endocr. Rev. 2007, **28**, 521. Link zur Quelle
5. Mor, G., undCardenas, I.: Am. J. Reprod. Immunol. 2010, **63**, 425. Link zur Quelle
6. Suri, D., etal.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, **91**, 3866. Link zur Quelle
7. Zoller, A.L.,et al.: Immunology 2007, **121**, 207. Link zur Quelle
8. Pazos, M., etal.: Immunol. Res. 2012, **54**, 254. Link zur Quelle
9. Cantwell, R.,et al.: BJOG 2011, **118 Suppl. 1**, 1. Link zur Quelle
10. Kourtis,A.P., et al.: N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 2211. Link zur Quelle
11. Pischke, S., et al.:Dtsch. Arztebl. Int. 2014, **111**, 577. Link zur Quelle
12. Aggarwal, R.,und Krawczynski, K.: J. Gastroenterol. Hepatol. 2000, **15**, 9. Link zur Quelle
13. Kang, A. H.,und Graves, C.R.: Obstet. Gynecol. Surv. 1999, **54**, 463. Link zur Quelle
14. Rijken, M.J.,et al.: LancetInfect. Dis. 2012, **12**, 75. Link zur Quelle
15. Bercovitch,R.S., et al.: Clin.Infect. Dis. 2011, **53**, 363. Link zur Quelle
16. Haake, D.A.,et al.: Rev. Infect. Dis. 1990, **12**, 788. Link zur Quelle
17. Esmonde,T.F., et al.: Thorax 1989, **44**, 812. Link zur Quelle
18. Enders,G.: Prog. Med. Virol. 1984, **29**, 166. Link zur Quelle
19. Cervantes-Gonzalez,M., und Launay, O.: Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2010, **8**, 981. Link zur Quelle
20. Siston,A.M., et al.: JAMA 2010, **303**, 1517. Link zur Quelle
21. https://www.embryotox.de/Link zur Quelle
22. AMB 2010, **44**,94b. Link zur Quelle
23. Rasmussen,S.A, und Jamieson, D.J.: N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 1373. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 2
Anti-Infektiva in der Schwangerschaft. Erfahrungen zu speziellen Nebenwirkungen oder toxischen Wirkungen auf den Fötus (in Anlehnung an embryotox; 21)

Anti-Infektiva	Erfahrungen, Nebenwirkungen, toxische Wirkungen auf den Embryo/Fötus
Aciclovir	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko. In einer dänischen Registerstudie mit 1.804 Frauen, die Aciclovir im 1. Trimenon eingenommen hatten, fand sich kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (vgl. 22).
Aminoglykoside	Gentamicin und Streptomycin sind oto- und nephrotoxisch und sollten bei Schwangeren lebensbedrohlichen Infektionen vorbehalten bleiben, wenn besser verträgliche Antibiotika unwirksam sind.
Amphotericin B	Nur wenig Erfahrung bei Schwangeren. Mehrere Fallberichte zur parenteralen Exposition von Amphotericin B im 1. Trimenon ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Zu den neuen Lipid-Formulierungen gibt es noch weniger Erfahrungen. Bei lebensbedrohlicher systemischer Pilzinfektion ist Am. B zu erwägen.
Ampicillin	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; langjährige Erfahrung.
Azithromycin	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; kann bei Indikation für ein Makrolid eingesetzt werden.
Cephalosporine	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; umfangreiche Erfahrung, insbesondere bei den länger zugelassenen Cephalosporinen wie z.B. Cefaclor, Cefalexin und Cefuroxim.
Chloramphenicol	Bisher keine teratogene Wirkung nachgewiesen. Da Chloramphenicol plazentagängig ist, können beim Feten und Neugeborenen toxische Konzentrationen erreicht werden. Anwendung nur noch in Ausnahmesituationen lebensbedrohlicher Infektionen, wenn besser verträgliche Antibiotika unwirksam sind.
Clavulansäure	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko (bestätigt); kann bei Indikation eingesetzt werden.
Clindamycin	Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein teratogenes Risiko von Clindamycin. Die Erfahrungen sind jedoch gering. Deshalb sollten vor Einsatz alternative Antibiotika bedacht werden.
Erythromycin	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko (bestätigt); kann bei Indikation für ein Makrolid eingesetzt werden.
Ethambutol	Nur bei Tbc indiziert. Begrenzte Erfahrungen bei Schwangeren im 1. Trimenon ergaben keine erhöhte Rate von Fehlbildungen, insbesondere kein Hinweis auf Schädigungen des Sehnervs.
Fluconazol	Bei kurzfristiger Therapie mit einer Dosis bis 150 mg/d im 1. Trimenon wurde kein Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gefunden. Bei längerdauernder Therapie in höherer Dosierung sind multiple Fehlbildungen aufgetreten. Die Kinder hatten unter anderem Schädel-, Herz- und Skelettfehlbildungen.
Gyrasehemmer	Mehrere Veröffentlichungen zu verschiedenen Gyrasehemmern, darunter prospektive Studien mit zusammen weit über 1000 exponierten Schwangeren, ergaben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Nach postpartaler Behandlung sind bei jungen Hunden Knorpelschäden aufgetreten, beim Menschen aber bisher nicht bekannt. Die meisten Erfahrungen liegen zu Ciprofloxacin und Norfloxacin vor. Zu Moxifloxacin gibt es deutlich weniger Erfahrungen bei Anwendung in der Schwangerschaft. Gyrasehemmer gehören nicht zu den Antibiotika der 1. Wahl.
Imipenem	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko (bestätigt); kann bei Indikation eingesetzt werden.
Isoniazid	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; kann in Kombination mit Pyridoxin (Vitamin B6) bei aktiver Tbc und bei entsprechender Indikation für eine Chemoprophylaxe eingesetzt werden.
Metronidazol	Studien mit > 3000 ausgewerteten Schwangerschaften ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Es gibt auch keine Hinweise für mutagene oder kanzerogene Effekte bei intrauteriner Exposition. Metronidazol kann bei Schwangeren eingesetzt werden.
Ketoconazol	In mehreren Fallberichten und kleinen Studien ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, auch kein Anhalt für eine gestörte Synthese von Testosteron. Zur längerfristigen Therapie gibt es keine ausreichenden Erfahrungen. Bei Notwendigkeit einer Behandlung mit einem Azol-Derivat sollte Fluconazol bevorzugt werden.
Nitrofurantoin	Schwere Komplikationen bei der Mutter (toxische Hepatitis, Pneumonitis) wurden nach der Anwendung in der Schwangerschaft in Fallberichten beschrieben. Nitrofurantoin sollte nur zur Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen angewendet werden, wenn für die Schwangerschaft primär empfohlene Antibiotika nicht indiziert sind. Gegen Ende der Schwangerschaft sollte es möglichst vermieden werden.
Penicilline	Können während der gesamten Schwangerschaft gegeben werden. Es besteht keine mütterliche und fetale Toxizität.
Rifampicin	Rifampicin gehört auch in der Schwangerschaft zu den Tuberkulostatika der Wahl. Nach längerer Anwendung sollte das Neugeborene prophylaktisch eine erweiterte Vitamin-K-Prophylaxe erhalten. Gegen andere Infektionen, wie z.B. MRSA, sollte Rifampicin nur eingesetzt werden, wenn für die Schwangerschaft primär empfohlene Antibiotika nicht indiziert sind.
Sulbactam	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; kann bei entsprechender Indikation eingesetzt werden.
Sulfonamide	Obwohl wegen des Folsäureantagonismus theoretische Sicherheitsbedenken (Neuralrohrdefekte) bestehen, haben Studien mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bestätigt. Da Sulfonamide Bilirubin aus der Plasmabindung verdrängen, wird bei einer Therapie unter der Geburt die Gefahr einer Hyperbilirubinämie diskutiert. Sie ist bei Frühgeborenen nicht auszuschließen.
Tazobactam/ Piperacillin	Keine Hinweise auf ein embryotoxisches Risiko; kann bei entsprechender Indikation eingesetzt werden.
Tetrazykline	Ab der 16. Schwangerschaftswoche können sich Tetrazykline beim Kind an das Kalzium in Zahnanlagen und Knochen anlagern. Die Milchzähne können gelb verfärbt werden. Da Doxyzyklin eine geringere Affinität zu Kalzium hat als die älteren Tetrazykline, wird ein geringeres Risiko für Zahnverfärbungen bei pränataler Exposition vermutet. Dennoch sind alle Tetrazykline ab der 16. Woche strikt zu vermeiden.
Vancomycin	Vancomycin ist ein Antibiotikum der 2. Wahl in der Schwangerschaft. Es sollte nur nach Prüfung besser geeigneter Alternativen eingesetzt werden. Die orale Therapie bei pseudomembranöser Enterokolitis erscheint wegen der minimalen enteralen Resorption akzeptabel.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.