

Neue Influenza A/H1N1

Vorgehen während Schwangerschaft und Stillzeit¹

Stellungnahme der DGGG² und der AGMFM³

Abgestimmt mit dem Robert-Koch-Institut

EINFÜHRUNG

Schwangere haben ein höheres Risiko als andere Bevölkerungsgruppen, bei einer Influenza-Infektion schwer zu erkranken.. Das gilt für die saisonale Influenza und galt in besonderem Maße für die Influenzapandemien 1918/19 und 1957/58 (Rasmussen 2008), und das scheint nach einer aktuellen Studie des US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auch für die sogenannte Neue Grippe, Influenza A/H1N1, zuzutreffen (Jamieson 2009). Diese Auffassung wird von der entsprechenden Europäischen Institution (European Centre for Disease Control and Prevention) geteilt (ECDC 05 Aug 2009).

Das Risiko bezüglich Morbidität (Klinikeinweisungen) und insbesondere bezüglich Letalität beruht im Wesentlichen auf pulmonalen Komplikationen (Rasmussen 2008, Schaberg 2009) bis hin zur terminalen Ateminsuffizienz (CDC 15 May 2009). Prädisponierend sind offenbar die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft. Besonders die Spätschwangerschaft geht mit zusätzlichen Belastungen für das Herz-Kreislauf-System und die Lungenfunktion einher, bei insgesamt reduzierter Immunitätslage (ECDC 05 Aug 2009, Lee 1998, Rasmussen 2008). Dieses Risiko steigt also mit dem Gestationsalter und betrifft im wesentlichen das 3. Trimenon.

Aber auch die Abort- und Frühgeburtenrate kann erhöht sein (ECDC 05 Aug 2009, Lee 1998, Rasmussen 2008). Dagegen ist die Assoziation der Influenzaerkrankungen in der Schwangerschaft mit Fehlbildungen des Feten weniger dem Virus zuzuschreiben, da eine Virämie oder sogar Plazentapassage sehr selten vorkommen (Lee 1998, Rasmussen 2008), sondern ist eher die Folge der Hyperthermie und des damit einhergehenden relativen Folsäuremangel, perikonzeptionell und im 1. Trimenon (CDC 30 June 2009, Lee 1998, Rasmussen 2008). Funktionelle und histopathologische Störungen der fetalen Hirnentwicklung wurden bei pränataler Influenza beobachtet. Dabei handelt es sich um indirekte Entwicklungsstörungen, wahrscheinlich vermittelt durch mütterliche Entzündungsmediatoren (Shi 2005).

Schwangere gehören also zu den Hochrisikogruppen und das CDC (30 June 2009), die WHO (31 July 2009) und das ECDC (05 Aug 2009) empfehlen symptomatische Schwangere innerhalb von 48h mit geeigneten antiviralen Medikamenten zu behandeln. Im 1. Trimenon sollte nach Möglichkeit die Diagnose vorher mittels PCR gesichert werden, jedoch ohne die rechtzeitige Therapie vorzuenthalten.

ALLGEMEINE UND PRÄVENTIVE MASSNAHMEN

Um das Risiko für Schwangere an Influenza A/H1N1 zu erkranken zu reduzieren, gelten die gleichen allgemeinen Schutzmaßnahmen wie bei jeder anderen Grippeinfektion auch, z.B.:

- Häufiges Händewaschen, mit Seife und warmem Wasser.

¹ Alle Maßnahmen beziehen sich – auch ohne speziellen Hinweis – auf Schwangerschaft und Stillzeit.

² DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

³ Arbeitsgemeinschaft für Materno-Fetale Medizin in der DGGG

- Alkoholische Desinfektionsmittel (Sprühflaschen, Reinigungstücher) können bei Fehlen von Waschgelegenheiten eingesetzt werden.
- Berühren der Gesichtschleimhäute (Augen, Nase, Mund) mit ungewaschenen Händen vermeiden
- Großen Menschenansammlungen meiden.
- Kontakt mit Erkrankten meiden
- Zusätzlich Maskenschutz bei engem Kontakt, z.B. im gleichen Haushalt, ggf. zusätzlich postexpositionelle antivirale Chemoprophylaxe (CDC 30 Jun2 2009, ECDC 05 Aug 2009, Schaberg 2009).

Allgemeine epidemiologische Maßnahmen zum Infektionsschutz werden in separaten Dokumenten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes behandelt, z.B. Robert Koch-Institut (RKI 24.8.2009).

Die nachfolgend aufgeführten Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe sollen die individuelle Entscheidungsfindung bei Verdacht auf oder bei bereits nachgewiesener H1N1-Erkrankung in der Schwangerschaft unterstützen.

DIAGNOSTIK:

Zur Diagnostik wird auf die Grundsätze zur Indikation von diagnostischen Testverfahren bei Neuer Influenza A/H1N1 der Gesellschaft für Virologie(GfV), der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) verwiesen. Insbesondere sollen PCR Tests eingesetzt werden, dabei können Abstriche aus Nasen- und Rachenraum gepoolt werden.

Grundsätzlich ist es das Ziel, bei Schwangeren die Diagnostik zügig und großzügig durchzuführen, um die Anwendung von Neuraminidasehemmern mit Exposition des Feten zu begrenzen.

THERAPIE

Eine antivirale Therapie soll möglichst vor Ablauf von 48h nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Eine notwendige Therapie soll mangels vorliegendem Testergebnis **nicht** vorenthalten werden (CDC 30 Jun2 2009, ECDC 05 Aug 2009, RCOG 29 July 2009, WHO 31 July 2009). Bei späterem Beginn besteht die Gefahr dass die Wirksamkeit eingeschränkt ist (CDC 15 May 2009). Wenn es die klinische Situation erlaubt, soll aber im 1. Trimenon eine Diagnosestellung vor Einnahme antiviraler Medikamente angestrebt werden.

Antivirale Therapie und Chemoprophylaxe

Die antivirale Therapie bei Influenza A/H1N1 besteht in der Gabe von Oseltamivir (Tamiflu[®]) und Zanamivir (Relenza[®]) (CDC 30 June 2009, EMEA 8 May 2009, WHO 31 July 2009, ECDC 05 Aug 2009). Diese Neuraminidasehemmer mildern nach den bisherigen Beobachtungen bei saisonaler Influenza den Verlauf der Erkrankung, d.h. sowohl die Häufigkeit und Schwere von Komplikationen als auch die Virusausscheidung werden verringert (Jefferson 2006). Die Gesundheitsbehörden haben nach Abwägung von Nutzen und

Risiken (Tanaka 2009) die Indikation für Oseltamivir und Zanamivir im Pandemiefall auf Schwangere und Stillende ausgeweitet, (EMA 7 May 2009, WHO 31 July 2009). Im Pandemiefall ist also die Schwangerschaft keine Kontraindikation für die antivirale Therapie mit Oseltamivir und Zanamivir, obwohl nur wenig über die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist (CDC 05 Aug 2009, Tanaka 2009, RCOG 29 July 2009). Da Schwangere ein höheres Risiko für Komplikationen haben, überwiegen die erwarteten Vorteile der antiviralen Therapie das potentielle Risiko für Mutter und Kind, Beide Medikamente sind verschreibungspflichtig und die Aufklärung über off-label-use ist weiterhin erforderlich.

Zanamivir (Relenza®) wird inhaliert und wirkt regional im Respirationstrakt. Der Übertritt in den systemischen Kreislauf beträgt 10 bis 20%. Wegen der geringeren Exposition des Feten (bzw. des Embryos) ist Zanamivir nach dem britischen Department of Health (DH, UK 22 July 2009) das Mittel der Wahl.

Oseltamivir (Tamiflu®) ist ein Prodrug. Die Umwandlung in die aktive Form erfolgt in der Leber und die systemische Verfügbarkeit beträgt dann etwa 80%. Für das US-amerikanische CDC ist daher Oseltamivir das Mittel der Wahl für die Therapie und Zanamivir dagegen das Mittel der Wahl für die postexpositionelle Chemoprophylaxe (CDC 30 June 2009). Das britische RCOG hält die postexpositionelle Chemoprophylaxe allerdings für verzichtbar (RCOG 29 July 2009).

Nach der bisher einzigen verfügbaren Übersichtsarbeit über Neuraminidasehemmer in Schwangerschaft und Stillzeit (Tanaka 2009) ist Oseltamivir auf Grund der besseren Datenlage das Mittel der Wahl. Die Elimination des wirksamen Metaboliten von Oseltamivir erfolgt zu fast 100% renal (Pham 2007, Tanaka 2009). Auf Grund dieser pharmakokinetischen Eigenschaft wird in ähnlich gelagerten Fällen bei fortgeschrittener Schwangerschaft höher dosiert (Gonser 1995). Dazu gibt es jedoch seitens des Herstellers derzeit keine Überlegungen (Roche 2009, pers. Mitteilung).

Therapie unter Berücksichtigung des Gestationsalters:

Die folgenden Therapieempfehlungen orientieren sich wesentlich an den Formulierungen von Tanaka et al (Tanaka 2009) und Schaberg et al (Schaberg 2009) und berücksichtigen die Empfehlungen des CDC für Schwangere (Considerations for Clinicians, CDC 30 June 2009). Die spezifische antivirale Therapie kann ambulant erfolgen.

- 1. Trimenon und perikonzeptionell: Oseltamivir oder Zanamivir
Im 1. Trimenon ist Zanamivir wegen der geringeren Medikamentenexposition des Embryos und den eher leichteren Verlaufsformen der Influenzaerkrankungen in der Frühschwangerschaft eine sinnvolle Option. Paracetamol dient der Prävention etwaiger Hyperthermie-bedingter cerebralen Entwicklungsstörungen (Lee 1998, Rasmussen 2008). Neuralrohrdefekte sind, vermutlich durch einen Hyperthermie-bedingten, relativen Folsäuremangel, häufiger (Lee 1998, Rasmussen 2008). Daher ist auf eine ausreichend hohe perikonzeptionelle Folsäuresubstitution zu achten.
- 2. Trimenon: Oseltamivir oder Zanamivir

Zanamivir wird inhaliert und kann Atembeschwerden verursachen. Dies ist bei sowieso erhöhtem respiratorischem Risiko zu berücksichtigen. Bei drohender Frühgeburt und anderen schwangerschaftsbedingten Komplikationen erfolgt die stationäre Aufnahme nach geburtshilflichen Kriterien.

- 3. Trimenon: Oseltamivir.
Angesichts des höheren Risikos für schwere Komplikationen in der Spätschwangerschaft wird die Indikation für eine systemische Therapie mit Oseltamivir gesehen. Wegen dieses höheren Risikos für schwere Komplikationen ist dagegen die Indikation für eine Tokolyse im 3. Trimenon zur Vermeidung einer Frühgeburt zu hinterfragen. Die ansonsten unkomplizierte Frühgeburt ist eine sinnvolle Option.

Dosierungsschema (CDC 30 June 2009, CDC 2008).

Neuraminidaseinhibitor:	Oseltamivir (Tamiflu®)	Zanamivir (Relenza®)
Applikation/ Einzeldosis:	Oral, 1 Kapsel à 75mg	Inhalation, 1 Hub à 5mg
Therapie	2 x 1 Kps., über 5 Tage	2 x 2 Hübe, 5 Tage
Chemoprophylaxe	1 x 1 Kps., über 10 Tage	1 x 2 Hübe, 10 Tage

Begleittherapie:

Symptomatische und Risiko-reduzierende Maßnahmen sind Schonung, reichlich Flüssigkeitszufuhr und Fieber senkende Maßnahmen inkl. Gabe von Paracetamol. Nichtsteroidale Antiphlogistika können zum vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus führen. Daher bedarf die Gabe einer sorgfältigen Risikoabwägung.

Die Therapie bei schwerer klinischer Erkrankung richtet sich nach intensivmedizinischen Kriterien. Die Beendigung der Schwangerschaft zur Verbesserung des mütterlichen Zustandes und ihrer Prognose ist im Einzelfall und interdisziplinär abzuwägen. Die passagere Immundepression durch Betamethason oder Dexamethason erschwert die Indikationsstellung zur Lungenreifeinduktion und kann noch nicht beurteilt werden. Die Gabe von Antibiotika richtet sich nach den bakteriellen Sekundärinfektionen (Lee 1998).

Verfasser für die AGMFM: PD Dr. M. Gonser, 1. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin, Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, HSK, Wiesbaden

Verfasser für die DGGG: Prof. Dr. K. Vetter, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

In Absprache mit dem RKI Lagezentrum, Robert Koch-Institut, Berlin.

Wissenschaftliche Literatur und offizielle Internet-Referenzen

CDC: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), [Centers for Disease Control and Prevention](#), 8 Aug 2008. MMWR 2008;57(No. RR07): 1-60.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5707a1.htm>

CDC: Novel Influenza A(H1N1) Virus Infections in Three Pregnant Women – United States, April–May 2009, Centers for Disease Control and Prevention 15 May 2009. MMWR, Weekly May 15, 2009: 58(18); 497-500.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5818a3.htm>

CDC: [Pregnant women and novel influenza A \(H1N1\) Virus: Considerations for Clinicians.](#) Centers for Disease Control and Prevention, 30 June 3 2009
http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm

CDC: Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention 28 Aug 2009. MMWR 2009; 58(RR10):1-8
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5810a1.htm>

DGPI: Aktualisierte Empfehlung der DGPI zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Infektion mit dem Neuen Influenza A/H1N1-Virus bei Kindern und Jugendlichen. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) 20.8.2009.
http://www.dgpi.de/pdf/Influenza_A_H1N1_DGPI-Empfehlungen_20Aug2009.pdf

DH; UK: Pregnancy, Breastfeeding and Swine Flu A/H1N1. Department of Health, London, UK 22 July 2009
http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/Children/Maternity/Maternalandinfantnutrition/DH_099965

ECDC: Pandemic influenza A(H1N1) in pregnancy places women at higher risk of adverse outcome - published analytic study from the United States. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC; 05 Aug 2009.
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvise/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=638

EMA: CHMP assessment report on novel influenza (H1N1) outbreak Tamiflu (oseltamivir) and Relenza (zanamivir). European Medicines Agency, EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP; 7 May 2009.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>

EMA: Questions and answers on the use of antiviral medicines in case of novel influenza A/H1N1 pandemic. European Medicines Agency, EMA; 8 May 2009.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27353509en.pdf>

EMA: WHO declares influenza pandemic - European Medicines Agency initiates crisis-management plan. European Medicines Agency, EMA; 12 June 2009

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/36704209en.pdf>

Englund JA, Mbawike IN, Hammill H, et al: Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants.

J Infect Dis. 1993; 168: 647-657.

GfV, DGHM, DVV: Grundsätze zur Indikation von diagnostischen Testverfahren bei Neuer Influenza A/H1N1. Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikro-biologie (DGHM), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV); 18.08.2009.

http://www.rki.de/cln_091/mn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Stellungnahme_Diagnostik.html

Gonser M, Stoll P, Kahle P: Clearance prediction and drug dosage in pregnancy. A clinical study on metildigoxin, and application to other drugs with predominant renal elimination.

Clin Drug Invest 1995;9: 197-205.

Jamieson D, Honein M, Rasmussen S, Williams J, Swerdlow D, Biggerstaff M, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA.

The Lancet 2009; 374 (9688): 451-458.

Jefferson TO, Demicheli V, Pietranonj C et al: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults.

Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD001265-.

Lee RV: Epidemic and Pandemic Respiratory Virus: Influenza.

In: Gleicher N: Principles & Practice of Medical Therapy in Pregnancy. 3rd ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1998, pp 787-791.

Linder N, Ohel G: In utero vaccination. Clin Perinatol 1994; 21: 663-674.

Pham VV, Fröhlich JC, Stichtenoth DO: Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz. Medizinische Hochschule Hannover 2007

http://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/klinische_pharmakologie/downloads/Q0_07.pdf

Puck JM, Glezen WP, Frank AL, et al: Immunoprophylaxis: protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. J Infect Dis. 1980; 142: 844-849

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis 2008;14: 95-100.

RCOG: Managing pregnant women with suspected swineflu London. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG, Royal College of Midwives and Department of Health (UK); 29 July 2009. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/Influenza%20QA%20-%20final_0.pdf

RKI: Flussdiagramm zu den Hinweisen für Ärzte zur Feststellung und Meldung eines Falls Neuer Influenza A/H1N1. Robert Koch-Institut, RKI, Berlin, 24.8.2009. http://www.rki.de/cln_091/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweinegrippe_Flussdiagramm.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Schweinegrippe_Flussdiagramm.pdf

Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K: Management der neuen Influenza A/H1N1-Virus-Pandemie im Krankenhaus: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2009; 63: 417-425

Shi L, Tu N, Patterson PH: Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. Int J Dev Neurosci 2005; 23: 299-305.

Simister NE: Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine 2003; 21: 3365-3369.

Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al.: [Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A \(H1N1\) in pregnant and breastfeeding women.](#) CMAJ 2009; 181: 55-58

WHO: Pandemic influenza in pregnant women. World Health Organisation, WHO; 31 July 2009 http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/en/