

10 Virostatika

Viren sind für ihre Vermehrung auf den Stoffwechsel der Wirtszelle angewiesen. Daher besteht bei der Anwendung antiviraler Substanzen die Gefahr der toxischen Schädigung der Wirtszelle. Ein ideales Virostatikum sollte möglichst nur virusspezifische Prozesse hemmen, ohne die Wirtszellen zu schädigen. Die höchste Effektivität von Virostatika wird erreicht, wenn die Therapie innert 24(–48) Stunden nach Auftreten von Symptomen einsetzt. Eine später begonnene Therapie ist bei immunkompetenten Kindern nicht selten wirkungslos. Bei einer länger anhaltenden Virusreplikation, wie sie bspw. bei immundefizienten Kindern oder bei virusbedingten Komplikationen anzunehmen ist, können Virostatika auch noch später als 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen gestartet werden.

Viele Virostatika sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen, wie Famciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir und Ganciclovir. Da der Kinderarzt aber auf die modernen Virostatika nicht verzichten kann, sollte vor der Anwendung die Risiko-Nutzen-Relation sehr sorgfältig beurteilt werden. Außerdem sind Eltern und Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr wie unter Studienbedingungen aufzuklären.

10.1 Nukleosidanaloga mit vorwiegender Wirkung gegen Herpesviren

- Aciclovir (Acic, Aciclostad, Zovirax u.v. a.)
- Famciclovir (Famvir)
- Ganciclovir (Cymeven)
- Valaciclovir (Valtrex)
- Valganciclovir (Valcyte)

Nukleosidanaloga sind teilweise hochwirksame und gut verträgliche Virostatika. Über Nukleos(t)idanaloga zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bzw. C siehe Kap. 79.3.5 und Kap. 79.4.5.

Aciclovir ist das erste hochwirksame, selektive und gut verträgliche Virostatikum zur systemischen Therapie. Die Selektivität von Aciclovir beruht auf dessen Fähigkeit, durch virale Thymidinkinase in Acicloguanosin-Monophosphat umgewandelt zu werden; erst danach bewirken wirtszelleigene Kinasen die Bildung von Aciclovir-Tri-

phosphat, welches das eigentliche Virostatikum ist. Das Wirkungsspektrum umfasst Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und Typ 2 und VZV, dessen Empfindlichkeit aber 10-fach schwächer ist als die des HSV. Selten sind HSV- oder VZV-Virusstämme gegen Aciclovir resistent.

Wegen der geringen Bioverfügbarkeit (20%) sollte Aciclovir therapeutisch möglichst nicht per os oder, wenn nicht umzugehen, in einer hohen Dosierung verordnet werden (► Tab. 10.1). Die lokale Anwendung ist von geringem Wert, außer bei Herpeskeratitis.

Indikationen für Aciclovir sind die Therapie u. a. von Herpes-Enzephalitis, Eczema herpeticum, Herpes genitalis, Varizellen und Zoster bei immunsupprimierten Patienten und Patienten mit anderen Risikofaktoren sowie die Prophylaxe der HSV- und VZV-Infektion bei exponierten immundefizienten Patienten (onkologische Krankheiten, Organtransplantation).

Valaciclovir ist ein Ester von Aciclovir, das die Darmzellen nach der Resorption in Aciclovir und Valin spalten. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 54%. In einer Studie ergaben 20 mg/kg KG in 2 ED der Valaciclovir-Suspension vergleichbare Spiegel wie 1000 mg Aciclovir in 5 ED p.o. bei Erwachsenen bzw. 900 mg/m²KOF Aciclovir in 3 ED p.o. bei Kindern. Diese Dosierung wurde bei den 28 Studienkindern gut vertragen. Valaciclovir ist für immunkompetente Jugendliche (≥ 12 Jahre) zugelassen.

Von Penciclovir (nicht mehr in der Roten Liste) steht ein Prodrug, **Famciclovir**, zur Verfügung, die in seiner Wirkung weitgehend dem Aciclovir entspricht. Famciclovir wird im Dünndarm rasch resorbiert (Bioverfügbarkeit: 77%) und anschließend in Penciclovir überführt, das wie Aciclovir durch Virus- und Wirtszellenzyme aktiviert wird (Penciclovirtriphosphat) und erst dann wirksam ist. Famciclovir ist für die Behandlung (HSV und Zoster) bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.

Ganciclovir besitzt gegen Zytomegalievirus (CMV) eine 8- bis 20-fach stärkere Wirksamkeit als Aciclovir. Gegen HSV und VZV ist es jedoch deutlich schwächer wirksam. Die orale Bioverfügbarkeit ist gering (5–9%). Auch Ganciclovir muss in der virusinfizierten Zelle erst zum Triphosphat umgewandelt werden. Im Gegensatz zu HSV und VZV besitzt CMV jedoch keine eigene Thymidinkinase. Die erste Phosphorylierung wird durch ein CMV-Genprodukt mit proteinkinaseähnlichen Ei-

genschaften vermittelt. Ganciclovir ist viel weniger selektiv wirksam als Aciclovir und hat daher auch beträchtliche Nebenwirkungen. Dazu gehören Knochenmarkdepression (Neutropenie) sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Indikationen für eine Therapie mit Ganciclovir sind vor allem lebens- und das Augenlicht bedrohende CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein Therapieversuch ist auch bei einer symptomatischen konnatalen CMV-Infektion (Enzephalitis, Hepatitis etc.) indiziert.

Analog zu Valaciclovir wurde für Ganciclovir ein Valinester als oral zu verabreichendes Prodrug entwickelt. **Valganciclovir** besitzt eine bis zu 10-fach höhere orale Bioverfügbarkeit als Ganciclovir. Nach bisher vorliegenden klinischen Studien bei Erwachsenen zeigt sich eine gute Wirksamkeit sogar bei der Induktionstherapie der CMV-Retinitis. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Valganciclovir bei Kindern ist noch nicht ausreichend untersucht. Nach vorläufigen Daten scheint eine längerfristige Therapie bei der **symptomatischen konnatalen CMV-Infektion** gerechtfertigt zu sein (siehe Kap. 151).

10.2 Antiretrovirale Wirkstoffe

Auch im Kindes- und Jugendalter handelt es sich bei der HIV-Therapie obligat um eine Kombinationstherapie aus mindestens 3 antiretroviralen Wirkstoffen (siehe Kap. 46). Der Grund hierfür liegt in der extrem hohen Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung unter Einfach- oder Doppeltherapie. Die bisher zugelassenen Wirkstoffe lassen sich nach ihrem Wirkungsmechanismus verschiedenen Untergruppen zuordnen. Über neuere Wirkstoffe sowie zu Dosierungen und Nebenwirkungen siehe ► Tab. 10.1.

10.2.1 Nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase

- Abacavir (Ziagen)
- Didanosin (Videx)
- Emtricitabin (Emtriva)
- Lamivudin (Epivir)
- Stavudin (Zerit)
- Tenofovir (Viread)
- Zidovudin (Retrovir)
- Zidovudin + Lamivudin (Combivir)
- Zidovudin + Lamivudin + Abacavir (Trizivir)

Die Nukleosidanaloga werden zunächst durch zelluläre Enzyme zum Triphosphat phosphoryliert. Bei den Nukleotidanaloga (z. B. Tenofovir) entfällt der 1. Phosphorylierungsschritt. Die Nukleotidtriphosphate besetzen kompetitiv das katalytische Zentrum der reversen Transkriptase und hemmen dadurch die Enzymaktivität.

10.2.2 Nicht nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase

- Efavirenz (Sustiva)
- Delavirdin (Rescriptor)
- Nevirapin (Viramune)
- Etravirin (Intelence)
- Kombinationspräparate aus nukleosidischen (NRTI) und nicht nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase (NNRTI)
 - Emtricitabin + Tenofovir (z. B. Truvada)
 - Emtricitabin + Rilpivirin + Tenofovir (z. B. Eviplera)
 - Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir (z. B. Atripla)

Diese Hemmstoffe greifen allosterisch an der reversen Transkriptase an. Sie wirken in unveränderter Form, ohne vorherige Aktivierung im Organismus. Sie sind ausschließlich gegen HIV-1 wirksam.

10.2.3 Hemmstoffe der viralen Protease (Protease-Inhibitoren)

- Amprenavir (Agenerase)
- Atazanavir (Reyataz)
- Fosamprenavir (Telzir)
- Indinavir (Crixivan)
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)
- Tripanavir (Aptivus)
- Darunavir (Prezista)

Durch spezifische Hemmung der HIV-Protease wird die Bildung und Freisetzung von infektiösen HIV-Partikeln gehemmt. Ein Protease-Inhibitor sollte nur in Kombination mit einem NRTI oder NNRTI verabreicht werden. Eine Besonderheit des Proteasehemmers Ritonavir ist die Hemmung des Abbaus anderer Protease-Inhibitoren (PI). Riton-

avir wird deshalb gerne als „Booster“ in das Protease-Hemmer-Präparat eingebaut.

10.2.4 Fusions-Inhibitoren

- Enfuvirtid (Fuzeon)

Bei dem ersten verfügbaren Wirkstoff dieser Untergruppe handelt es sich um ein Polypeptid aus 36 Aminosäuren, das mit einer bestimmten Region auf dem HIV-Hüllprotein gp41 interagiert. Dadurch wird die Fusion der HIV-Hülle mit der Zellmembran verhindert. Eine Infektion der Zelle findet nicht statt. Das Virostatikum muss 2-mal täglich subkutan als Komponente einer Kombinationsbehandlung injiziert werden.

10.2.5 Integrase-Inhibitoren

- Raltegravir (Isentress)

Bisher bestehen keine Erfahrung bei Patienten < 16 Jahren, es muss in Kombination mit anderen aktiven antiretroviralen Therapien (ART) angewendet werden.

- Dolutegravir

Zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen > 12 Jahre.

10.2.6 Entry-Inhibitoren (CCR5-Corezeptorblocker)

- Maraviroc (Celsentri)

Es liegen bisher keine Erfahrung bei Patienten < 16 Jahren vor. Anwendung nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von CCR5-tropen HI-Viren Typ-1 (HIV-1).

10.3 Neuraminidasehemmer

- Zanamivir
- Oseltamivir

Neuraminidasehemmer sind Analoga der Sialinsäure, die selektiv das aktive Zentrum der Influenzavirus-Neuraminidase „verstopfen“ („Plug Drugs“). Durch Hemmung der Neuraminidase können keine neu gebildeten Influenzaviren von der

Zelle freigesetzt werden. Die weitere Ausbreitung der Viren und damit der Infektion wird dadurch unterbrochen. Der große Vorteil ist, dass diese Virostatika gegen alle bekannten viralen Neuraminidasesubtypen (n=9) einschließlich des Subtyps vom Vogelgrippevirus wirksam sind. Unerwünschte Wirkungen: Bei Kindern können abnorme Verhaltensstörungen vorkommen. Mit resistenten Virusstämmen muss gerechnet werden.

Zanamivir ist der erste Vertreter der Neuraminidasehemmer. Es wird 2-mal täglich über 5 Tage inhaliert. Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Zanamivir ist zur Behandlung und Prophylaxe geeignet. In Deutschland ist es für Kinder ab 5 Jahre zugelassen.

Oseltamivir wird per os angewendet; Bioverfügbarkeit: 80%. Es wird metabolisiert und ausschließlich renal ausgeschieden, sodass bei einer Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion erforderlich ist. Die Halbwertszeit beträgt 6–10 Stunden. Oseltamivir ist für Kinder ab 1 Jahr zur Therapie und Prophylaxe zugelassen.

Beide Neuraminidasehemmer passieren in Tierversuchen die Plazenta und treten in die Muttermilch über. Resistente Virusmutanten traten bisher nur nach Verabreichung von Oseltamivir, aber nicht nach Verabreichung von Zanamivir auf. Eine Unterdosierung von Oseltamivir scheint das Auftreten von resistenten Mutanten zu fördern.

10.4 Andere Virostatika

- Cidofovir (Vistide)
- Foscarnet (Foscavir): in Deutschland nicht in der Roten Liste, kann aber wohl immer noch in die Kliniken geliefert werden
- Ribavirin (Virazole, Rebetol, Copegus)
- Adefovir (Hepsera), Entecavir (Baraclude), Telbivudin (Sebivo): Nukleosidanaloga zur Therapie der chronischen Hepatitis B, bisher nur für Erwachsene zugelassen
- Telaprevir (Incivo) und Boceprevir (Victrelis): Proteaseinhibitoren, entwickelt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1) in Verbindung mit Alpha-Interferon (IFN) und Ribavirin

Cidofovir ist ein azyklisches Cytosinanaloga, das bereits in monophosphorylierter Form vorliegt (Virostatikum vom Nukleotidtyp). Cidofovir muss also nicht durch virale Enzyme aktiviert werden,

sondern wird durch zelluläre Kinasen in das eigentlich wirksame Virostatikum umgewandelt. Es wird innerhalb von 24 Stunden zu 80% unverändert im Urin ausgeschieden. Halbwertszeit 2,4–3,2 Stunden; geringe Liquorpenetration; Dosierung: 5 mg/kg KG/Woche in 1 ED für 14 Tage, danach Erhaltungstherapie. Die therapeutische Breite ist gering. Cidofovir ist nephro- und hämatotoxisch, kanzerogen, mutagen und embryotoxisch. Eine Begleitmedikation mit Probenecid zum Schutz der Nieren (plus ausreichende Hydratierung) ist unbedingt erforderlich. Wegen der Toxizität sollte Cidofovir nur als Alternative, z. B. bei UL-97-Ganciclovir-resistenten CMV-Stämmen, angewendet werden.

Foscarnet ist ein Pyrophosphat analogon. Es blockiert ohne vorherige Aktivierung durch virale und zelluläre Enzyme die Pyrophosphatbindungsstelle verschiedener viraler DNA-Polymerasen und hemmt dadurch die virale Nukleinsäuresynthese. Foscarnet wird praktisch nicht resorbiert. Es ist liquorgängig und wird in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Der therapeutische Index ist gering (Nephrotoxizität infolge Tubulusnekrose). Therapeutisch wird Foscarnet eingesetzt bei Patienten mit Abwehrschwäche und lebensbedrohlichen HSV- oder CMV-Infektionen, insbesondere durch Aciclovir- bzw. Ganciclovir-resistente Virusstämme.

Ribavirin ist in vitro gegen mindestens 40 verschiedene RNA- und DNA-Viren wirksam. Klinisch gibt es nur wenige, durch kontrollierte Studien gesicherte Indikationen. Unter Vorbehalt gehören dazu Lassafieber, hämorrhagisches Fieber (HF) durch Hantaviren, schwere Infektion mit RSV junger Säuglinge und die chronische Hepatitis C. Die Anwendung erfolgt als Aerosol (RSV), per os (chronische Hepatitis C) und intravenös (Lassafieber). Bei der Inhalation des Aerosols wird ein geringer Teil von der Schleimhaut resorbiert. Die Halbwertszeit liegt im Blutplasma bei 9 Stunden, in den Erythrozyten bei etwa 40 Stunden. Im Tierversuch wirkt Ribavirin teratogen, karzinogen und mutagen. Eine Exposition schwangerer Frauen (Personal) ist zu vermeiden.

10.5 Zytokine

- Alpha-Interferon 2a (Roferon-A)
- Alpha-Interferon 2b (IntronA)
- Interferon alfacon 1 (Inferax); in Deutschland nicht mehr zugelassen
- Peginterferon- α -2a (Pegasys)
- Peginterferon- α -2b (Pegintron)
- Gamma-Interferon (Imukin)

Interferone sind natürlich vorkommende, von Körperzellen gebildete artspezifische Zytokine mit komplexen Wirkungen auf die Immunität und Zellfunktion. Sie wirken auf unterschiedliche Weise antiviral und beeinflussen auch die Immunfunktion und Phagozytose. Das von infizierten Körperzellen gebildete Interferon schützt die Nachbarzellen vor der fortschreitenden Virusinfektion. Ihr Wirkungsspektrum ist relativ breit, wobei die Viren nicht direkt gehemmt werden. Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen hängen von der parenteral zugeführten Dosis und der Reinheit des Interferon-Präparats ab. Alpha-Interferon wird u. a. in der Therapie der chronischen Hepatitis B und C angewendet. Pegyliertes Interferon ist ein Interferon mit langer Halbwertszeit, das nur 1-mal pro Woche verabreicht wird. Der Vorteil ist ein gleichmäßigerer Wirkspiegel (siehe Kap. 79.3.5 und Kap. 79.4.5). Gamma-Interferon hat vor allem eine immunmodulatorische Wirkung und wird bei der septischen Granulomatose sowie beim Gamma-Interferon- sowie IL-12-Rezeptor-Defekt (IL: Interleukin) z. T. mit Erfolg eingesetzt.

10

10.6 Dosierung von Virostatika ohne antiretrovirale Substanzen

Siehe ▶ Tab. 10.1.



Koordinator:

D. Nadal

Mitarbeiter:

V. Schuster

Tab. 10.1 Dosierung von Virostatika (ausgenommen gegen HIV wirksame Substanzen) bei Kindern und Jugendlichen.

Chemotherapeutikum	Indikation	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Zahl der Einzeldosen (ED) in 24 h	maximale Tagesdosis
Aciclovir	<ul style="list-style-type: none"> • neonatale HSV-Infektion • HSV-Enzephalitis • Varizellen • Zoster 	i. v.	Säuglinge	45–60 mg/kg KG	3	-
		i. v.	Kinder 1–12 Jahre	15–30 (–45) mg/kg KG	3	2,5 g
		i. v.	Jugendliche, Erwachsene	1,5–2,5 g	3	-
		p. o.	Kinder 1–12 Jahre	(60–)80 mg/kg KG	4–5	4,0 g
		p. o.	Jugendliche, Erwachsene	2–4 g	(4–)5	-
		p. o.	Prophylaxe	0,4–0,8 g	2	-
Adefovir	<ul style="list-style-type: none"> • chronische HBV-Infektion 	p. o.	> 12 Jahre	10 mg/kg KG, siehe Kap. 79.3.5; gilt wegen schwacher Wirksamkeit als obsolet	1	-
Cidofovir ²	<ul style="list-style-type: none"> • CMV-Retinitis 	i. v.	Erwachsene, bei Kindern nur Off-Label-Einsatz möglich	Induktion 5 mg/kg KG	2	-
				Erhaltung 3 mg/kg KG	1 alle 2 Wochen	-
Entecavir	<ul style="list-style-type: none"> • chronische HBV-Infektion 	p. o.	ab 2 Jahre	0,5 mg/kg KG	1	-
				siehe Kap. 79.3.5	1	-
Famciclovir ¹	<ul style="list-style-type: none"> • HSV 	p. o.	Kinder 1–12 Jahre	0,375–0,75 g	3	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zoster 	p. o.	Jugendliche, Erwachsene	0,75–1,5 g	3	-
Foscarnet ¹	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • HSV • VZV 	i. v.	Kinder 1–12 Jahre, Jugendliche, Erwachsene	180 mg/kg KG; nach 14d: 80–120 mg/kg KG	3	-
Ganciclovir ¹	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatische kongenitale CMV-Infektion • CMV-Retinitis • CMV-Infektion bei Hochrisikopatienten 	i. v.	Kinder, Jugendliche	10 mg/kg KG; Erhaltungsdosis: 5 mg/kg KG	2	-
			Erwachsene	5 mg/kg KG	1	-
Interferon alpha 2b	<ul style="list-style-type: none"> • chronische HBV-Infektion • chronische HCV-Infektion 	s. c.	1–18 Jahre ≥ 3 Jahre	siehe Kap. 79.3.5	3 ED/Woche	-
Lamivudin	<ul style="list-style-type: none"> • chronische HBV-Infektion 	p. o.	> 2 Jahre	3 mg/kg KG, siehe Kap. 79.3.5; gilt als obsolet wegen hoher Resistenzrate	1	100 mg

Tab. 10.1 Fortsetzung

Chemotherapeutikum	Indikation	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Zahl der Einzeldosen (ED) in 24 h	maximale Tagesdosis
Oseltamivir ²	<ul style="list-style-type: none"> Influenza A Influenza B 	p. o.	Säuglinge	2–3 mg/kg KG	2	-
			Kinder < 15 kg KG	60 mg	2	-
			Kinder 15–23 kg KG	90 mg	2	-
			Kinder 24–40 kg KG	120 mg	2	-
			Kinder > 40 kg KG, Jugendliche, Erwachsene	150 mg	2	-
pegyliertes Interferon alfa-2a	chronische HBV-Infektion	s. c.	> 18 Jahre	siehe Kap. 79.3.5	1 ED/Woche	-
	chronische HCV-Infektion	s. c.	≥ 5 Jahre	siehe Kap. 79.4.5	1 ED/Woche	-
pegyliertes Interferon alfa-2b	chronische HCV-Infektion	s. c.	> 3 Jahre	siehe Kap. 79.4.5	1 ED/Woche	-
Ribavirin	chronische HCV-Infektion	p. o.	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	siehe Kap. 79.4.5	2	-
Sofosbuvir	chronische HCV-Infektion	p. o.	> 14 Jahre	siehe Kap. 79.4.5	1	-
Tenofovir	chronische HBV-Infektion	p. o.	> 12 Jahre	245 mg, siehe Kap. 79.3.5	1	-
Valaciclovir ¹	<ul style="list-style-type: none"> Varizellen Zoster 	p. o.	Jugendliche, Erwachsene	3 g	3	-
Valganciclovir ¹	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatische konnatale CMV-Infektion CMV-Retinitis CMV-Infektion bei Hochrisikopatienten 	p. o.	ab Geburt	32 mg/kg KG	2	off-label
Zanamivir	<ul style="list-style-type: none"> Influenza A Influenza B 	inhalativ	Kinder ab 5 Jahre, Jugendliche, Erwachsene	20 mg	2	-

CMV: Zytomegalievirus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HSV: Herpes-simplex-Virus

¹ nicht zugelassen für Kinder; Dosierungsangaben gelten unter Vorbehalt

² zugelassen für Kinder ab 1 Jahr

11 Antiinfektiva beim Stillen

11.1 Risiko-Nutzen-Abwägung

Stillen ist die natürliche und optimale Ernährungsform für Säuglinge, die zudem eine große Bedeutung für die Mutter-Kind-Bindung hat. Unbehandelte Infektionen während der Stillzeit können sowohl die Mutter als auch das Kind gefährden.

Es stellt sich bei stillenden Müttern häufig die Frage, ob die in diesem Falle eingesetzten Antiinfektiva in die Muttermilch übergehen bzw. eine direkte Wirkung auf das Kind zu befürchten ist. Diese Gefahr ist im Allgemeinen gering, wobei differenziert die verschiedenen Einflussfaktoren berücksichtigt werden sollten, u. a. Verabreichungsart des Antiinfektivums (parenteral, enteral), Pharmakokinetik (Plasmakonzentration im mütterlichen Blut, Molekülgröße, Verteilungsvolumen in der Muttermilch), potenzielle enterale Absorptionsrate des Kindes und reifebedingte Besonderheiten von Darm, Leber und Nieren. Mit einer adäquaten Risiko-Nutzen-Kommunikation lassen sich Therapieabbrüche und unnötiges Abstillen vermeiden.

Folgende Aussagen können allgemein getroffen werden:

- Antibiotika können dann an eine stillende Mutter verabreicht werden, wenn sie auch für Neugeborene therapeutisch eingesetzt werden.
- Die Muttermilchkonzentrationen von Antibiotika sind in der Mehrzahl der Wirkstoffe klinisch nicht relevant (< 1 % der auf das Körpergewicht bezogenen therapeutischen Dosis).
- In der Stillzeit sind Tetracyclin und Chloramphenicol kontraindiziert. Fluorchinolone, Erythromycin (intravenös), Ethambutol, Isoniazid (intravenös), Metronidazol und Sulfonamide sollten nur bei zwingender Indikation und fehlenden Alternativen eingesetzt werden, da sie nachweislich in nennenswerter Menge in die Milch übertreten. Zudem besteht ein Risiko für hämolytische Krisen bei Kindern mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, wenn die Mutter entsprechende Medikamente einnimmt (Nitrofurantoin, Chinolone, Cotrimoxazol).

- Es besteht bei allen Antiinfektiva die potenzielle (theoretische) Gefahr für eine gestörte Etablierung der Darmbesiedlung (Mikrobiom) inkl. Besiedlung mit *Candida spp.*, Resistenzenentwicklung bzw. Sensibilisierung von disponierten Kindern. Die Datenlage ist jedoch unzureichend, um in Anbetracht des generell protektiven Effekts des Stillens eine Beendigung der Muttermilchernährung zu empfehlen.
- Die stillende Mutter kann ggf. durch vorübergehendes Abpumpen und Verwerfen einiger Brustmilchportionen potenzielle Risiken minimieren.

11.2 Auswahl der Antiinfektiva

Generell sollte sich die Auswahl der Antiinfektiva daran orientieren, für welche Wirkstoffe zuverlässige Daten bzw. ausreichende Erfahrung bei stillenden Müttern vorliegen. Eine Monotherapie ist – wenn möglich – zu präferieren. Als Therapeutika der 1. Wahl gelten bei bakteriellen Infektionen Betalaktam-Antibiotika, z. B. Penicillin, Amoxicillin ± Betalaktamase-Hemmer bzw. Oralcephalosporine. Eine Orientierungshilfe bietet die Rote Liste mit Hinweisen zu Arzneimitteln in der Laktationszeit (La), wobei eine restriktive Eingruppierung der Bedenklichkeit in La 1 bis La 5 erfolgt. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse sind jedoch zumeist nur bei medizinisch-wissenschaftlichen Abteilungen von Pharmafirmen bzw. weiterführenden Plattformen wie www.embryotox.de erhältlich. ► Tab. 11.1 fasst die verfügbaren Daten zu einzelnen Antiinfektiva einschließlich Risikoabwägung zum Einsatz in der Stillzeit zusammen.



Koordinator:

C. Härtel

Mitarbeiter:

R. Berner

Tab. 11.1 Antinfektiva in der Stillzeit.

Medikament	Therapie beim Stillen	Bemerkungen
Aciclovir	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • Konzentration in Muttermilch 2- bis 4-fach höher als im Plasma bei systemischer Anwendung • toxische Symptome nicht beobachtet • lokale Anwendung unbedenklich
Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> • geringer Übertritt in Muttermilch • geringe enterale Resorption • keine Assoziation zu Hörstörung (Gentamicin) • wenige Daten zu Amikacin, keine toxischen Effekte zu erwarten.
Amphotericin B	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> • geringer Übertritt in Muttermilch • geringe enterale Resorption • wenige Daten zur liposomalen Verabreichungsform
Aztreonam	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> • Reserveantibiotikum • kritischer Einsatz
Carbapeneme (Meropenem, Ertapenem, Imipenem ± Cilastatin)	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • Reserveantibiotika • kritischer Einsatz • nur sehr eingeschränkte Daten • Konzentration in Muttermilch < 1 % der i. v. verabreichten Dosis
Cephalosporine (Cefuroxim, Cefalexin, Cefaclor, Cefepim, Ceftriaxon)	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> • geringer Übertritt in Muttermilch • Ceftriaxon: lange Halbwertszeit (hohe Konzentration – nachhaltiger Effekt auf Etablierung des kindlichen Mikrobioms)
Chloramphenicol	kontraindiziert	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Muttermilchkonzentrationen • toxische Wirkung möglich
Chloroquin	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Übertritt in Muttermilch • potenzielle Knochenmarktoxizität
Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	Vorsicht (Einsatz nur, wenn keine andere Option)	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Übertritt in Muttermilch • theoretische Schädigung der Gelenkknorpel • Zahnverfärbung • Phototoxizität • Fallbericht einer pseudomembranösen Kolitis bei 2 Monate altem Säugling • Abstillen nach individueller Abwägung zumeist nicht erforderlich (Ciprofloxacin am besten erprobt)
Clindamycin	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • reversible hämorrhagische Enteritis bei Säugling beschrieben • als Reserveantibiotikum erlaubt, wenn Betalaktam-Antibiotikaeinsatz nicht möglich
Ethambutol	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • Milchübertritt möglich • kindliche Makuladegeneration beschrieben • Reservetuberkulostatikum
Fluconazol	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> • Milchübertritt möglich • toxische Wirkungen nicht beschrieben
Isoniazid	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • p. o. erlaubt (Tuberkulostatikum der 1. Wahl) • i. v. kontraindiziert • hohe Muttermilchkonzentrationen • Hepatotoxizität möglich
Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Josamycin, Roxithromycin)	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> • Erythromycin i. v. kontraindiziert, da hohe Muttermilchkonzentrationen, Risiko Cholestase; • Erythromycin oral möglich – widersprüchliche Daten zur Assoziation mit Pylorusstenose • Azithromycin: hohe Muttermilchkonzentration, lange Halbwertszeit (Einfluss auf Mikrobiom), bislang keine toxischen Wirkungen beschrieben

Tab. 11.1 Fortsetzung

Medikament	Therapie beim Stillen	Bemerkungen
Mebendazol	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> hohe Muttermilchkonzentrationen Abpumpen und Verwerfen der Muttermilch bis 48 h nach der letzten Gabe empfohlen
Metronidazol	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> hohe Muttermilchkonzentrationen widersprüchliche Angaben Schädigung nicht bekannt
Nitrofurantoin	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> signifikante Muttermilchkonzentrationen G6-PDH-Mangel des Neugeborenen – potenzieller Auslöser hämolytischer Krisen erlaubt jenseits Neugeborenenalter
Penicilline, Amoxicillin ± Betalaktamase-Hemmer	Präparate der 1. Wahl	<ul style="list-style-type: none"> geringe Muttermilchkonzentrationen
Pyrazinamid	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> Übertritt in Muttermilch möglich Schädigung unbekannt
Pyrimethamin	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> hohe Muttermilchkonzentrationen Schädigung unbekannt.
Rifampicin	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> färbt Muttermilch gelb Leberfunktion beachten Tuberkulostatikum 1. Wahl
Sulfonamide einschl. Cotrimoxazol	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> verdrängen Bilirubin aus Eiweißbindung besondere Vorsicht bei Frühgeborenen und kranken Neugeborenen von American Academy of Pediatrics wegen First-Line-Therapie bei <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie als kompatibel für Stillzeit eingestuft
Tetrazykline (Doxycyclin, Tetrazyklin, Tigezyklin)	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> Tetrazyklin: hohe Muttermilchkonzentration, toxisches Potenzial (kontraindiziert während Stillzeit) Doxycyclin: geringe Muttermilchkonzentrationen, Gelbfärbung der Zähne nicht zu erwarten; als Reserveantibiotikum möglich Tigezyklin: signifikante Muttermilchkonzentration, wenige Daten, Empfehlung wie bei Tetrazyklin
Trimethoprim	erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> zur Therapie der Harnwegsinfektion Milchübertritt möglich Schädigung des Säuglings nicht beobachtet
Teicoplanin/Vancomycin	Vorsicht	<ul style="list-style-type: none"> vernachlässigbare enterale Resorption bei i. v. Gaben hohe Muttermilchkonzentrationen Schädigungen nicht beschrieben

11.3 Weiterführende Informationen

Embryotox: www.embryotox.de