Aciclovir

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-3H-purin-6-one
Summenformel: $C_8H_{11}N_2O_3$
Molekulargewicht: 255.2 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Virustatikum / Nukleosid-Analogon

Wirkungsweise

Aciclovir (ACV) hemmt die Vermehrung von Herpes simplex-Viren (HSV) und Herpes Varizella-Zoster-Viren (VZV; „chickenpox“). Die Wirkstärke nimmt bei den genannten Viren in folgender Reihenfolge ab: HSV Typ 1 > HSV Typ 2 > VZV. Die durch HSV oder VZV codierte Thymidinkinase wandelt Aciclovir zu Aciclovirphosphat um. Durch zelleigene Enzyme erfolgt anschliessend eine Umwandlung zunächst zu Diphosphat und danach zu Aciclovir-Triphosphat. Dieses interferiert mit der viralen DNA-Polymerase, was zum Kettenabbruch und somit zur Inhibition der viralen DNA-Replikation führt [1,2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Bei oraler Applikation von Aciclovir werden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach 1.5-2 Std. (t_{max}) erreicht. Nach Mehrfachdosen stellen sich Gleichgewichtskonzentrationen innert 1-2 Tagen ein. Die Bioverfügbarkeit nach p.o. Applikation beträgt 15-30% und scheint mit steigender Dosis abzunehmen. Bei topischer Anwendung ist die systemische Absorption gering (≥0.1%) [1,2]. *Distribution:* Aciclovir weist eine geringe Plasmaproteinbindung von 3-33% auf. Im Gleichgewicht beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen 48-50l/1.73m^2. *Metabolismus:* Etwa 8.5-14% der verabreichten Aciclovir-Dosis werden zu 9-Carboxymethoxymethylguanin metabolisiert, welches pharmakologisch inaktiv ist [2]. *Elimination:* Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt nach i.v. Applikation bei 3.67 ± 1.85 Std. und nach p.o. Applikation bei 2.78 ± 1.38 Std. [3]. Aciclovir und dessen Metabolit 9-Carboxymethoxymethylguanin werden renal eliminiert. Da die renale Aciclovir-Clearance mehr als das Dreifache der glomerulären Filtration beträgt, wird von einer aktiven tubulären Sekretion ausgegangen [1,2,4].

Schwangerschaft

Im humanen in vitro Plazentaperfusionsmodell wurde nach Perfusion von therapeutischen Aciclovir Konzentrationen eine Transferrate von 30% (maternal zu fetal und fetal zu maternal) der frei diffundierenden Substanz Antipyrin gefunden [5]. In einer Kinetikstudie (USA 1991) erhielten Frauen ab der 38. SSW dreimal täglich p.o. 200mg (n=7) oder 400mg (n=8) ACV. Die ACV-Kinetik war vergleichbar mit der von nicht-schwangeren Erwachsenen. Bei Geburt war die ACV-Konzentration im Nabelschnurplasma tiefer (Dosierung 3x200 mg/Tag: 0.46-2.23µg/ml; Dosierung 3x400 mg/Tag: 0-3.36µg/ml) als im mütterlichen Plasma (0.65-3.51µg/ml bzw. 0.5-4.1µg/ml). Nach einer Dosierung von 3x200 mg/Tag betrug der Quotient aus den ACV-Konzentrationen im mütterlichen Plasma und im Nabelschnurplasma 1.3 ± 0.3; die ACV Konzentration in der Amnionflüssigkeit war 3-6 Mal höher (1.87-15.5µg/ml) als die im Nabelschnurplasma. Die Kumulation in der Amnionflüssigkeit entstand wahrscheinlich durch die ACV-Ausscheidung im fetalen Urin. Bei den Neugeborenen wurden 12 Std. bis 3 Tage nach der letzten mütterlichen Dosis (Dosierung 3x200 mg/Tag) 7-140µg/ml ACV im Urin gefunden [6]. In einer weiteren Kinetikstudie zeigten Kimberlin et al. 1998 bei 10 Frauen, die ab der 36. SSW 3x400mg/Tag ACV

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

p.o. erhalten hatten, ähnliche Ergebnisse: Bei Geburt (n=4) war die ACV-Konzentration in der Amnionflüssigkeit höher (1.3 ± 0.6 µg/ml; n=4) und im Plasma aus der Nabelschnurvene tiefer (0.12 ± 0.10 µg/ml) als im mütterlichen Plasma (0.20 ± 0.3µg/ml). Der Quotient aus den ACV-Konzentrationen im mütterlichen Plasma und im Nabelschnurplasma betrug ebenfalls 1.3 [7].

Stillzeit, gestillte Neugeborene, gestillte Kinder

Es gibt wenige Fallbeispiele mit stillenden Frauen. Diese zeigen, dass Aciclovir in der Muttermilch höhere Konzentrationen erreichen kann als im mütterlichen Plasma. Bei einem Fallbeispiel (1987) bekam eine Stillende (4 Mo p.p.) 5x 200mg/Tag ACV (p.o.). Am 4. Tag der ACV-Einnahme wurden Proben von mütterlichem Plasma und Milch direkt vor der ersten morgendlichen Einnahme (ca. 9 Std. nach der letzten Dosis am Vortag), 0.5 Std., 1.5 Std., 2 Std. und 3 Std. nach der Einnahme abgenommen. Nach 1.5 Std. wurde im mütterlichen Plasma die höchste Konzentration gemessen, sie betrug 0.95 µg/ml. In der ersten Milchprobe (vor Einnahme) betrug die ACV-Konzentration 0.74 µg/ml; in den weiteren Milchproben sank sie auf ein Minimum von 0.43 µg/ml (nach 0.5 Std.) bzw. stieg auf 1.30 µg/ml (nach 3.2 Std.) an. Die berechneten Milch-Plasma-Quotienten lagen zwischen 0.6 und 4.1. Das Kind (4 Monate alt) wurde zuletzt direkt vor der ersten morgendlichen Dosis gestillt; 1.5 Std. später wurde dessen Urin während 2 Std. gesammelt; darin betrug die ACV-Konzentration 1.08 µg/ml [8]. In einem 1988 publizierten Fallbeispiel mit gleicher Dosierung wie im oben genannten Fall wurden ähnliche Werte gefunden (Milch/Plasma-Quotient im Mittel 3.24) [9]. Bei einer stillenden Frau (Kanada 1994) mit einer Dosierung von 5x 800mg ACV p.o. /Tag über 7 Tage wurden Werte in der Muttermilch (je nach Zeit der Probengewinnung) bis knapp 6 µg/ml gemessen [10]. Ein 1995 publiziertes Fallbeispiel berücksichtigte auch die Bestimmung in Proben nach Ende der Therapie: Eine Stillende erhielt 3x300mg/Tag Aciclovir als i.v. Kurzinfusion über 5 Tage. Die Milch wurde während der Therapie und während 5 Tagen danach abgepumpt. Nach der letzten Dosis wurden Proben von mütterlichen Plasma und Muttermilch alle 6 Stunden zur Bestimmung der ACV Konzentrationen abgenommen. Bei der 1. Messung konnten in der Milch 7.3 µg/ml und im Plasma 6.5 µg/ml ACV nachgewiesen werden. Nach 40 Std. war im mütterlichen Plasma kein ACV mehr nachweisbar, in der Milch wurde ACV jedoch bis 88 Std. nach der letzten Dosis gefunden. Der berechnete Milch/Plasma-Quotient betrug im Mittel über die Periode mit messbaren Werten 2.25 [11].

Neugeborene (0-3 Monate) haben im Vergleich zu Erwachsenen eine verlängerte Halbwertszeit (bei einer Dosis von 5mg/kg: 4.0 ± 1.6 Std.; bei 10mg/kg: 4.1 ± 1.5 Std., bei 15mg/kg: 3.2 ± 0.7 Std.) und eine tiefere Ganzkörper-Clearance (105-122ml/min/1.73m^2; ca. 1/3 der Clearance für Erwachsene). Ab einem Alter von 12 Monaten ist die Halbwertszeit ähnlich wie bei Erwachsenen [1,2].

Anwendung

Aciclovir wird bei Infektionen durch Herpes simplex-Viren (HSV Typ 1 und 2) und Herpes Varizella-Zoster-Viren (VZV) eingesetzt.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

- **HSV:** Eine antivirale Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit wird generell empfohlen. Begründung: Das Risiko einer neonatalen Infektion scheint erhöht zu sein, wenn die Herpes simplex Infektion im 3. Trimenon auftritt und maternale IgG Antikörper noch nicht in ausreichender Menge gebildet und transplazentar zum Kind gelangt sind. Eine Infektion im ersten Trimenon ist mit einer erhöhten Spontanabortrate verbunden [12]. Die Anwendung bei postherpetischer Neuralgie

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

wird diskutiert, ein positiver Effekt konnte jedoch noch nicht sicher belegt werden [1,2,3].

- **VZV:** Eine antivirale Therapie wird nur bei extensivem Hautbefall, hohem Fieber, starken Schmerzen und Herpes zoster ophthalmicus empfohlen [13]. Eine orale Therapie mit Aciclovir ist nur bei Schwangeren, welche keine Immunoglobuline erhalten oder ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben, vorgesehen; eine i.v. Gabe ist nur bei Verlauf mit Komplikationen vorgesehen [14].

Dosierung
HSV Therapie
Primärinfektion in der Schwangerschaft:

- Bis 36.0 SSW: 5x200mg/Tag (Alternative ab 2. Trimenon: Valaciclovir 2x500mg/Tag) während 10 Tagen.
- Ab 36.0 SSW: Nur Valaciclovir 2x 250 mg/Tag während 10 Tagen [15].
- Immunsupprimierte oder disseminierter Herpes: 3x400mg/Tag mind. 14 Tage, evtl. i.v. 5mg/kg KG alle 8 Std. für 2-7 Tage, dann p.o. (Alternative: Valaciclovir 2x1g/Tag 14 Tage) [16].

Rezidiv in der Schwangerschaft:

- Bis 36.0 SSW: 5x200mg/Tag (Alternative ab 2. Trimenon: Valaciclovir 2x500mg/Tag) während 5 Tagen.
- Ab 36.0 SSW: Nur Valaciclovir 2x 250 mg/Tag während 5 Tagen [15].
- Falls >1 Infekt in SS, Suppressionstherapie diskutieren: Ab 36+0 SSW mit 3x400mg/Tag oder 4x200mg/Tag (Alternative: Valaciclovir 2x250mg oder 1x500mg/Tag) bis Geburt [17]. Die Suppressionstherapie reduziert das Risiko für ein klinisch relevantes Herpes genitalis Rezidiv am Termin sowie die Zahl der Sectiones wegen rez. Herpesinfektion [18,19].
- Immunsupprimierte: 3x400mg/Tag (Alternative: Valaciclovir 2x1g/Tag) für mind. 14 Tage. Evtl. Dauersuppressionstherapie mit 2-3x400-800mg/Tag (Alternative: Valaciclovir 2x500mg/Tag) [20].

Stillzeit:

- Systemisch analog Schwangerschaft

VZV Therapie
Schwangerschaft und Stillzeit:

- Oral: 5x800mg/Tag innerhalb 72 Std. nach Auftreten der Symptome für 7-10 Tage oder i.v. 10-20mg/kg KG alle 8 Std. für 5-10 Tage bei schweren Komplikationen wie z.B. Pneumonie [21].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch

- Häufige Nebenwirkungen sind Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Pruritus und Hautausschläge. Bei der i.v. Applikation können eine Phlebitis und ein Anstieg von Leberenzymen, Blutharnstoff und Kreatinin auftreten.
- Seltenere Nebenwirkungen sind Dyspnoe, Somnolenz, Tremor und Konvulsionen [1,2].

Schwangerschaft
Embryo/Fetus
Teratogenität

- Das von GlaxoSmithKline (GSK) geführte, internationale Schwangerschaftsregister (1984-98) schloss prospektiv 756 Schwangerschaften

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

mit systemischer ACV-Exposition im 1. Trimenon, 197 im 2. Trimenon und 291 im 3.Trimenon ein. Bei Kindern mit mütterlicher Exposition im 1.Trimenon kam es zu 19 Geburtsdefekten (3.2%, 95% CI: 2.0-5.0). Bei einer Exposition im 2.Trimenon traten 2 Geburtsdefekte auf und im 3.Trimenon n=7. Kein Geburtsdefekt trat gehäuft auf [22].

- Eine retrospektive Studie aus Dänemark verknüpfte Verschreibungen von Aciclovir an Schwangere (1990-2001) mit den entsprechenden Daten des dänischen Geburtenregisters. Frauen, die 30 Tage präkonzeptionell oder während der Schwangerschaft eine Verordnung für eine systemische (73 Fälle) oder topische (906 Fälle) ACV-Therapie erhielten, wurden mit einer Kontrollgruppe ohne ACV-Verschreibung (62‘685 Frauen) verglichen. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Fehlbildungen und systemischer ACV Therapie (adjusted OR = 0.69, 95% CI: 0.17-2.82) oder topischer ACV Therapie (adjusted OR = 0.84, 95% CI: 0.51-1.39). Eine ACV-Exposition war bei topischer Applikation nicht mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert (adjusted OR = 0.48, 95% CI: 0.21-1.07); bei systemischer Exposition waren die Daten hingegen nicht konklusiv (adjusted OR = 2.03, 95% CI: 0.50-8.35) [23].
- Eine weitere retrospektive Kohortenstudie aus Dänemark (1996-2008) verglich anhand des dänischen Verschreibungs- und Geburtenregisters 1561 Schwangere mit einer Verordnung für eine systemische ACV-Therapie im 1. Trimenon mit einer Kohorte von 835‘991 Schwangeren ohne ACV-Verordnung. Dabei wurden in der ACV-Gruppe n=32 Kinder mit einer „major malformation“ detektiert (= 2.0%, adjusted OR = 0.82, 95% CI: 0.57-1.17). Ebenfalls analysiert wurde eine Kohorte mit 2850 Schwangeren, die im 1. Trimenon eine Verordnung für eine topische ACV-Therapie erhielten (Vergleichskohorte ohne ACV-Verordnung 834945 Schwangere). Dort gab es in der ACV-Gruppe 65 Kinder mit einer „major malformation“ (= 2.3%, adjusted OR = 0.97, 95% CI: 0.76-1.25). In beiden ACV-Gruppen waren die Fehlbildungen nicht häufiger als in den Vergleichsgruppen und es gab keinen spezifischen Geburtsdefekt, der gehäuft auftrat [24].

Abort-/Frühgeburtsrisiko

- Im GSK Schwangerschaftsregister (1984-98) kam es in der Gruppe mit ACV im 1. Trimenon (n=756) zu 77 Spontanaborten (0 mit ACV im 2.Trimenon und 2 im 3.Trimenon) [22].
- In der retrospektiven Studie aus Dänemark (1990-2001) war das Risiko für eine Frühgeburt weder nach systemischer (adjusted OR = 1.04, 95% CI: 0.38-2.85) noch topischer ACV-Exposition erhöht (adjusted OR = 0.95, 95% CI: 0.70-1.28). Betreffend ACV-Exposition und Risiko für einen Spontanabort waren die Daten nicht konklusiv; allerdings war das Risiko erhöht, wenn die systemische ACV-Exposition im 1. Schwangerschaftsmonat stattfand (adjusted OR = 2.16, 95% CI: 0.60-7.80) [23].

Neugeborene

- Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (USA/Kanada 1993-2000) schloss 162 Schwangere mit Genitalherpes in der Vorgeschichte ein; 84 Frauen erhielten ab der 36. SSW 3x 400mg/Tag ACV p.o., 78 Frauen ein Placebo. Die Kinder der beiden Gruppen (ACV vs. Placebo) unterschieden sich bzgl. ihrer Morbidität kaum: Geburtsgewicht 3662g vs. 3554g, Inanspruchnahme neonataler Intensivpflege je 3 Kinder in beiden Gruppen, 5-min Apgar Score < 7 n=2 vs. 0, Kinder mit neonatalen Komplikationen n=10 vs. 12, bestätigte Sepsis-Fälle n=0 vs. 1 und Verdachtsfälle von Sepsis: n=2 vs. 4. Keines der Kinder hatte eine HSV-Infektion. In der ACV-Gruppe kam es zu einer Totgeburt (vs. n=0 bei Placebo), deren Ursache nicht geklärt werden konnte [25].

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

- Die Neugeborenen aus der amerikanischen Kinetikstudie an Schwangeren von 1991 zeigten keine postnatalen Komplikationen (ausser einem Kind mit verspätetem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli); sie hatten alle einen Apgar Score ≥ 8 bei 1 und 5 Min. Urinanalyse, Blutbild, ALAT, ASAT, Bilirubin, Kreatinin und Blutharnstoff waren normal. Bei einem Follow-up nach 6 Monaten zeigte keines der Kinder eine Auffälligkeit [6].

Stillzeit/Gestillte Kinder

Bei den zwei gestillten Kindern aus den Fallbeispielen im Abschnitt „Pharmakokinetik“ von 1987 (4 Monate alt) und 1994 (7 Monate alt) wurden keine Auffälligkeiten beobachtet [8,10].

Interaktionen

- Bei gleichzeitiger Anwendung mit Probenecid, Cimetidin oder Mycophenolat-Mofetil kommt es aufgrund einer Konkurrenzierung bei der aktiven tubulären Sekretion zu einem Anstieg der Wirkstoffkonzentrationen [1,2,4].

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff [1].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** “Acyclovir is considered compatible with breast-feeding” [26].
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** “If a primary **HSV** outbreak is diagnosed in pregnancy, oral antiviral treatment may be administered to help reduce the duration and severity of symptoms and viral shedding. Antiviral agents commonly used to treat HSV infections are acyclovir (Zovirax), famciclovir (Famvir), and valacyclovir (Valtrex)” [16].
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** “Pregnant women who develop **chickenpox** should be treated with oral acyclovir to minimise maternal symptoms; if pneumonia develops, they should be treated with intravenous acyclovir” [27].
- **Australasian Society of Infectious diseases** “Oral acyclovir prophylaxis should be considered for susceptible pregnant women exposed to **VZV** who did not receive Zoster immunoglobuline (ZIG) or have risk factors for severe disease. Intravenous acyclovir should be given to pregnant women who develop complicated varicella at any stage of pregnancy” [14].
- **Royal College of Obstericians and Gynaecologists (RCOG):** First episode of **genital herpes**: “The use of acyclovir is associated with a reduction in the duration and severity of symptoms and a decrease in the duration of viral shedding. Acyclovir is well tolerated in pregnancy and dose adjustment is not necessary. Safety data from 1234 pregnancies reported to the acyclovir in the Pregnancy Registry have not shown evidence of teratogenicity “(siehe Ref. [19, 20] in dieser Monographie). “Although these data are reassuring, the number of pregnancies evaluated was insufficient to draw definite conclusions and acyclovir is not licensed for use in pregnancy. Treatment with oral acyclovir for 5 days at a dose of either 200 mg five times daily or 400 mg three times daily should be considered for women with severe symptoms. Disseminated HSV infection is an indication for intravenous acyclovir” [28].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** “Management of maternal primary **HSV** infection: Treatment with antivirals,

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

including the first trimester of pregnancy, may be appropriate if maternal symptoms are severe. There are enough data to support the safety of acyclovir throughout pregnancy, particularly when there are compelling reasons for maternal treatment". "Women with known recurrent genital HSV infection should be offered acyclovir or valacyclovir suppression at 36 weeks' gestation to decrease the risk of clinical lesions and viral shedding at the time of delivery and therefore decrease the need for Caesarean section [29].

- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** "Women with significant (e.g., pneumonitis) **varicella** infection in pregnancy should be treated with oral antiviral agents (e.g., acyclovir 800mg 5 times daily)". "….Intravenous acyclovir can be considered for severe complications in pregnancy" [21].

Fachorganisationen

- **CDC: Centers for Disease Control and Prevention:** Verschiedene Dosierungsvorschläge bei H. genitalis (siehe Dosierung) 20].
- **Food and Drug Administration (FDA):** Pregnancy category B [26].
- **Organisation of Teratology Information Specialists (Otis)**: Schwangerschaft: Keine Erhöhung der Fehlbildungsrate; in der Stillzeit kein Problem [30].
- **Swiss Herpes Management Forum:** "Pregnant women with a first clinical episode or a recurrence may be treated with acyclovir or valacyclovir at the recommended dosages. An excess risk for the fetus has not been associated with these treatments" [15].

Nicht verfügbar: DGGG, OeGG

Empfehlung der SAPP

Aciclovir gehört zur Standardtherapie einer Infektion mit Herpes simplex-Viren (HSV Typ 1 und 2) und Herpes Varizella-Zoster-Viren (VZV) auch in der Schwangerschaft; bisherige Daten haben kein erhöhtes Risiko für eine kindliche Fehlbildung, erniedrigtes Geburtsgewicht oder neonatale Adaptationsstörungen gezeigt.

Für die Stillzeit liegen kaum Daten vor; aufgrund der an einzelnen Fällen bestimmten Milch/Plasma Quotienten > 1 und der Halbwertszeit beim Kind, die im ersten Lebensjahr gegenüber Erwachsenen verlängert ist, muss mit messbaren Konzentrationen im Blut des gestillten Kindes gerechnet werden; deren klinische Auswirkungen sind jedoch nicht beurteilbar. Alle Anwendungen von Aciclovir in Schwangerschaft und Stillzeit erfolgen im off-label.

Literatur

Guidelines

[14] Australasian Society for Infectious Diseases: Heuchan AM, Isaacs D. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. Med J Aust. 2001;174:288-92

[15] Swiss Herpes Management Forum: Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. Swiss Med Wkly. 2004;134:205-14.

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

[16] ACOG: ACOG Practice Bulletin No. 82: Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;109:1489-98.
[20] CDC: Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-11):1-94. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm
[21] SOGC: Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. SOGC Clinical practice guidline No 274, March 2012. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:287–92. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui274CPG1203E.pdf
[26] AAP, FDA: Acyclovir pregnancy and breastfeeding warnings. http://www.drugs.com/pregnancy/acyclovir.html.
[27] ACOG: ACOG Guidelines. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists, Number 20, September 2000. http://www.fifthdisease.org/cmsFiles/acog_guidelines.pdf
[28] RCOG: Management of genital herpes in pregnancy 2007. Green-top Guideline No. 30 September 2007.
http://www.neonatalformulary.com/pdfs/uk_guidelines/ACYCLOVIR-RCOG_Green_Top30-genital_herpes.pdf
[29] SOGC: Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. SOGC Clinical practice Guideline No 208, June 2008. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:514–9
http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui208CPg0806.pdf
[30] Otis: http://www.otispregnancy.org/files/acyclovir.pdf Acyclovir (Zovirax®) / Valacyclovir (Valtrex®) and pregnancy.

Cochrane Database Review
[18] Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD004946

Metaanalysen/Systematische Reviews
[13] Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007;44 Suppl 1:S1-24
[19] Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. Obstet Gynecol 2003;102:1396-403.

RCT
[17] Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, Shen R, Cowan F, Mindel A. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:275.
[25] Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, Corey L. A double-blind,randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2003;188:836-43.

Clinical Trials (nicht verblindet, nicht Placebo-kontrolliert)
[4] De Bony F, Tod M, Bidault R, On NT, Ponser J, Rolan P. Multiple interactions of cimetidine and probenecid with valacyclovir and its metabolite acyclovir. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:458-63.

Epidemiologische Untersuchungen
[22] Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, Andrews EB. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70:201-7.
[23] Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sørensen HT. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. Scand J Infect Dis 2003;35:255-9.

Kohortenstudie
[24] Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010;304:859-66.

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Fallbeispiele
[8] Lau JR, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure. Obstet Gynecol 1987;69:468-71.
[9] Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N, Spruance S. Acyclovir in human breast milk. Am J Obstet Gynecol 1988;158:586-8.
[10] Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. Ann Pharmacother 1994;28:585-7.
[11] Bork K, Benes P. Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum. J Am Acad Dermatol 1995;32:1053-5.

In vitro Studien
[5] Henderson GI, Hu ZQ, Johnson RF, Perez AB, Yang Y, Schenker S. Acyclovir transport by the human placenta. J Lab Clin Med 1992;120:885-92.

Pharmakokinetik
[2] Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. Clin Pharmacokinet 1983;8:187-201.
[3] Acosta EP, Balfour Jr, HH. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2771-4.
[6] Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, Corey L, Unadkat JD, Hensleigh PA, Arvin AM, Prober CG, Connor JD. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. Am J Obstet Gynecol 1991;164:569-76.
[7] Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ, Andrews WW, Hauth JC, Lakeman F, Miller G. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998;179:846-51.

Review
[12] Straface G, Selmin A, Zanardo V, De Santis M, Ercoli A, Scambia G. Herpes simplex virus infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 2012;2012:385697

Fachinformation
[1] Arzneimittelkompendium der Schweiz: http://www.compendium.ch

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.