Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

VERORDNUNGSFORUM 32
JANUAR 2015

Alles Gute.
KVBW
Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3 Vorwort
4 Vorbemerkung

4 Grundregeln der Teratologie

6 Beratung von Patientinnen zum Thema „Arzneimittelverwendung in Schwangerschaft und Stillzeit“

7 Beratungsdienste für Vertragsärzte der KVBW zum Thema „Arzneimittelverwendung in Schwangerschaft und Stillzeit“

8 Ausgewählte Arzneimittel
8 _ Analgetika
10 _ Antiasthmatika und Antiallergika
12 _ Antibiotika
12 _ Antidepressiva
15 _ Antiemetika
16 _ Antiepileptika
17 _ Methylphenidat
18 _ Raucherentwöhnungsmittel

19 Rechtliche Aspekte der Verordnung in der Schwangerschaft

19 Literatur
19 _ Bücher
19 _ Übersichtsarbeiten und Buchkapitel

Vorwort

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

mit diesem Verordnungsforum wollen wir Ihnen eine praktische Hilfe für den Praxisalltag in übersichtlicher Form zur Verfügung stellen: Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit.

Immer wieder werden wir in unseren Beratungsgesprächen mit der Frage konfrontiert: Kann ich ein bestimmtes Arzneimittel einer schwangeren oder stillenden Frau verordnen? Was muss ich dabei beachten? Wer kann mir kurzfristig meine Fragen beantworten?

So gut wie kein Arzneimittel ist für die Versorgung von Schwangeren oder stillenden Müttern zugelassen. Meist wird eine Kontraindikation in der Schwangerschaft genannt. Doch die werdende oder stillende Mutter muss behandelt und versorgt werden, das Kind darf nicht geschädigt werden. Diese Fragen sind für die Patientinnen, aber auch für Sie, die behandelnden Ärztinnen und Ärzte mit großer Unsicherheit verbunden. Hier wollen wir helfen!

Unter der Federführung von Professor Dr. Klaus Mörike, dem Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen, und der Mitarbeit von Dr. Christof Schaefer vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité in Berlin sowie Dr. Wolfgang Paulus vom Institut für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg ist dieses Kompendium entstanden. Die Ansprechpartner aller drei Institutionen stehen auch für Ihre Fragen zur Verfügung – schnell und aktuell. Die genauen Kontaktdaten finden Sie auf Seite 7. Darüber hinaus helfen Ihnen selbstverständlich gerne unsere KVBW-Fachberater. Ihre Kontaktdaten finden Sie – wie gewohnt – am Ende des Heftes.

Ich hoffe, dass Ihnen das vorliegende Kompendium eine nachhaltige Hilfe bei der Frage „Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit“ ist. Gern nehmen wir Ihre Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge auf, schreiben Sie uns doch einfach: verordnungsforum@kvbawue.de

Herzlichst

Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstandes

VORBEMERKUNG

Diese Sonderausgabe des Verordnungsforums richtet sich an Ärzte und soll sie bei der Beratung von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, bereits schwanger sind oder stillen und die einer akuten oder chronischen Medikation bedürfen, unterstützen. Es soll in der alltäglichen Praxis bei Verordnungen helfen und schnelle Orientierung bieten, doch kann es die individuelle Beratung nicht ersetzen. Auch ersetzt es keine Grundlagenrecherche, ein Abgleich mit der aktuellen Datenlage bleibt obligat.

Darüber hinaus finden sich Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen der Arzneimittel in der Fachinformation des jeweiligen Fertigarzneimittels.

GRUNDREGELN DER TERATOLOGIE

Unter dem Begriff Teratogenität werden alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung zusammengefasst, die zu Fehlbildungen oder bleibenden funktionellen Anomalien des Kindes führen [1].

Sechs Grundregeln der Teratologie (Principles of Teratology) [2] hat James Wilson im Jahr 1977 formuliert:

1. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen hängt vom Genotyp der Frucht und von der Art seiner Wechselwirkung mit Umweltfaktoren ab.

2. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen ist nach Entwicklungsstadium zur Expositionszeit unterschiedlich.

3. Teratogene Agenzien wirken in spezifischer Weise (Mechanismen) auf in Entwicklung befindliche Zellen und Gewebe, indem sie eine abnormale Embryogenese initiieren (Pathogenese).

4. Die Manifestationen einer abnormalen Entwicklung sind Tod, Fehlbildung, Wachstumsretardierung und Funktionsstörung.

5. Der Zugang ungünstiger Umwelteinflüsse auf sich entwickelnde Gewebe hängt von der Art der Einflüsse ab (Agens).

6. Manifestationen abweichender Entwicklung nehmen in Abhängigkeit von der Dosis zu und können im Extremfall zum letalen Verlauf führen.

Diese Prinzipien sind nach wie vor aktuell.

Der zweiten Grundregel, der Abhängigkeit der Empfindlichkeit vom Entwicklungsstadium, kommt besondere Bedeutung zu. Üblicherweise werden folgende Entwicklungsstadien unterschieden [1]:

1. Präimplantationsphase: Die ersten beiden Wochen nach Konzeption sind durch das „Alles-oder-nichts"-Prinzip gekennzeichnet, das heißt erfolgte Schäden werden entweder repariert oder die Frucht wird abgestoßen. Das Fehlbildungsrisiko in dieser Phase wird für gering gehalten.

2. Phase der Organogenese (Tag 15 bis 56 post conceptionem): In dieser Zeit ist die Sensibilität gegenüber exogenen Noxen am größten und es werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst.

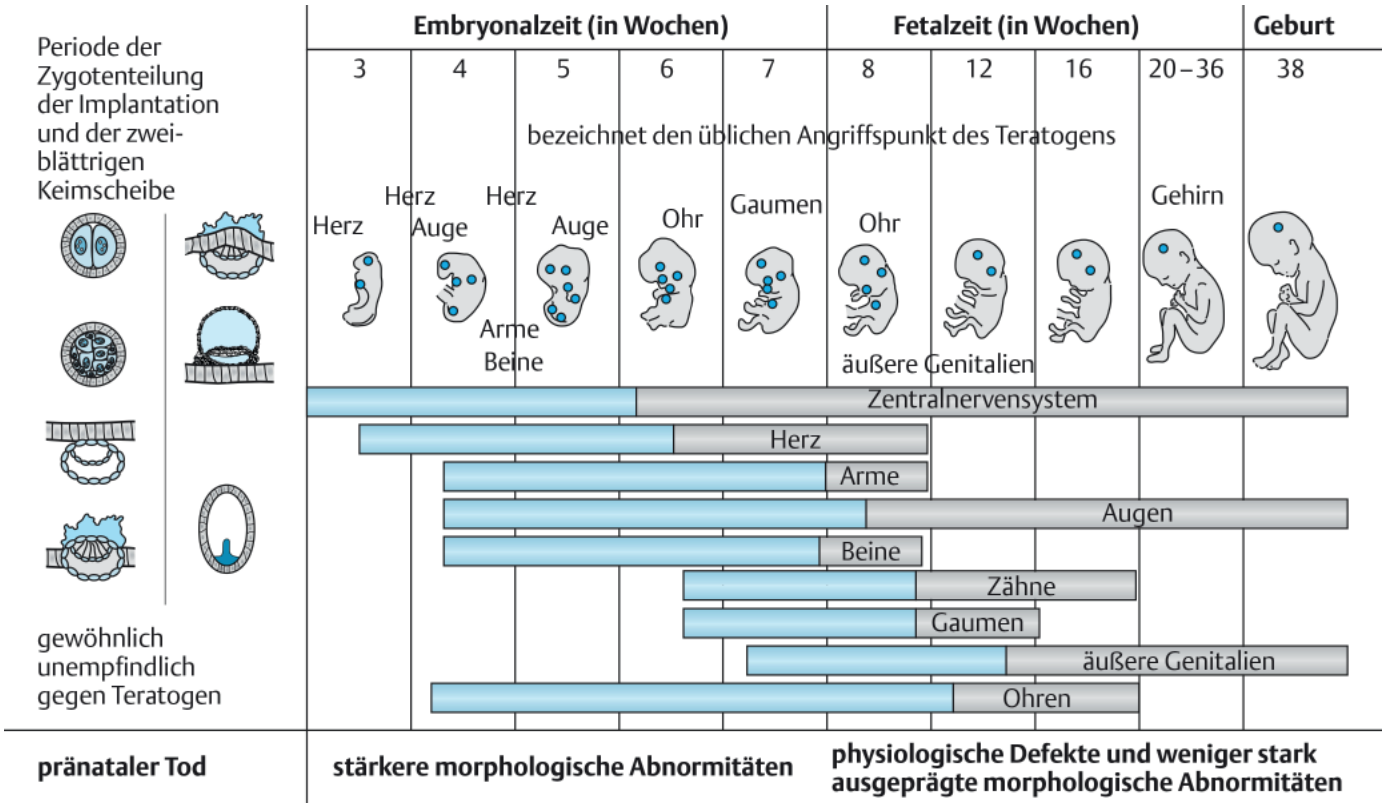
3. Fetalperiode (ab Tag 56): In dieser Zeit nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen ab. Gleichzeitig können auch hier schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Beispiele sind Intelligenzdefekte durch Alkohol, die Entwicklung einer Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer und Sartane oder Zahnverfärbungen unter Tetracyclinen [1].

[1] Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 2. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011

[2] Friedman JM: The principles of teratology: are they still true? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010; 88(10): 766-8

[3] Rath W: Erkrankungen in der Schwangerschaft. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009: S. 11

Schematische Darstellung der Entwicklungsperioden, in denen der menschliche Embryo / Fetus durch Teratogene gefährdet ist [3]. Hellblaue Felder bezeichnen Perioden hoher Gefährdung, hellgraue Felder solche weniger starker Empfindlichkeit.



BERATUNG VON PATIENTINNEN

Zur Frage, ob und welche Arzneimittel in der Schwangerschaft verwendet werden können, besteht oft Unsicherheit – bei Laien ebenso wie bei beratenden Ärzten. Entsprechend groß ist der Informationsbedarf.

Die Erkenntnisse zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft haben in den letzten Jahrzehnten zwar ständig zugenommen, sind aber für viele Medikamente immer noch unzureichend bezüglich der definitiven Beurteilung ihrer Sicherheit. Dieser Mangel betrifft neue Arzneimittel in noch höherem Maße als altbekannte, da für letztere die Erfahrung im Laufe der Jahre oft gewachsen ist.

Randomisierte Studien, wie sie für die Zulassung neuer Arzneimittel hinsichtlich ihrer Wirksamkeit erwartet werden, liegen für Schwangere aus ethischen Gründen nicht vor. Darüber hinaus stellt die Arzeimittelsicherheit meist nicht den primären Zielparameter randomisierter Studien dar. Gleichwohl nimmt die Zahl von Studien bei Schwangeren unter Medikation zu [1].

Auch Einzelfallberichte, Fallserien und Fall-Kontroll-Studien können informativ sein, da sie Assoziationen aufdecken und Hypothesen generieren können. Kausalzusammenhänge zu sichern oder auszuschließen, vermögen sie aus methodischen Gründen, insbesondere wegen ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen (Bias), nicht. Untersuchungen zu Häufigkeiten, vor allem mit niedriger Prävalenz, erfordern hohe Fallzahlen. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen ist der Bedarf an Fallbeobachtungen und Registerdaten sehr groß.

In der Beratung gibt es im Wesentlichen zwei unterschiedliche Situationen:

a. Eine Frau benötigt aufgrund einer chronischen Erkrankung eine Arzneimitteltherapie und möchte schwanger werden.
b. Eine Frau hat – meist in Unkenntnis einer bereits vorliegenden Frühschwangerschaft – ein Arzneimittel verwendet und ist besorgt, ob es ihrem Kind geschadet hat und wie weiter verfahren werden soll.

In der Beratung **stillender Frauen** zur Arzneimittelverwendung ist der Informationsbedarf ebenfalls groß. Prospektive Studien liegen kaum vor. Auch der Kenntnisstand zur Langzeitverträglichkeit von Arzneimitteln, die den Säugling über die Brustmilch erreichen, ist mangelhaft [2].

Aus der Konzentration eines Arzneimittels in der Milch und dem vom Säugling aufgenommenen Milchvolumen kann die absolute Substanzmenge, die ein Säugling pro Mahlzeit oder pro Tag aufnimmt, errechnet werden. Diese Überlegungen zum Arzneimitteltransfer zum Säugling werden in einem Standardwerk [2] detailliert erläutert. Die meisten Arzneimittel finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der für den Säugling weit unter der therapeutischen Dosis des jeweiligen Arzneimittels liegt. Bei Daueranwendung kann es allerdings infolge Anreicherung zu Symptomen beim Säugling kommen [3].

Als grundsätzlich problematisch sind folgende Arzneimittel in der Stillzeit anzusehen: Zytostatika, Radionuklide, Opioide (außer Einzeldosen), eine Kombinationstherapie mit mehreren Psychopharmaka oder Antiepileptika (insbesondere bei Kombinationen mit Lamotrigin, Benzodiazepinen oder Lithium), iodhaltige Kontrastmittel und großflächige iodhaltige Desinfektion [2]. Ist eine solche Behandlung unverzichtbar, ist im Einzelfall zu entscheiden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss.

[1] Endicott S, Haas DM: The current state of therapeutic drug trials in pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2012; 92(2): 149-50
[2] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer (Elsevier); 2012
[3] Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit. Arzneimitteltherapie 2012; 30(12): 383-90

BERATUNGSDIENSTE FÜR VERTRAGSÄRZTE

Die Kooperation zwischen der KVBW mit dem Pharmakotherapie-Beratungsdienst der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen bezieht sich auf alle Bereiche der Pharmakotherapie. Etwa 30 Prozent der im Rahmen dieser langjährigen Kooperation eingegangenen Anfragen von Ärzten betreffen das Thema „Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit". Die Anfragen werden mit Hilfe der publizierten Literatur bearbeitet und beantwortet.

Die derzeit verfügbaren Erkenntnisse zusammenzuführen, sie für Anfragen zu individuellen Situationen verfügbar zu halten und individuelle Beratungen zu ermöglichen, ist das Ziel spezialisierter Beratungsstellen mit ausgewiesener und langjähriger Expertise sowie eigener Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet. Die KVBW hat für ihre Vertragsärzte Kooperationen mit zwei Einrichtungen vereinbart, die auch schon im Verordnungsforum 25 (Februar 2013) vorgestellt wurden.

Universitätsklinikum Tübingen
Department für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie – Abteilung Klinische Pharmakologie

Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen
Leitung des Pharmakotherapie-Beratungsdienstes:
Prof. Dr. med. Klaus Mörike

Tel: 07071 29-74923
(Anrufbeantworter, Beratungsdienst)
Fax: 07071 29-5035
arzneimittelinfo@med.uni-tuebingen.de

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie – Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie – Centrum für Therapieforschung

Spandauer Damm 130, Haus 10, 14050 Berlin
Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. Christof Schaefer

www.embryotox.de
Tel: 030 30308-111 (Beratung)
Fax: 030 30308-122
christof.schaefer@charite.de

Das Berliner Zentrum informiert insbesondere bei Fragen zur Medikation vorbestehender bekannter chronischer Erkrankungen während Schwangerschaft und Stillzeit.

Krankenhaus St. Elisabeth (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm)
Institut für Reproduktionstoxikologie

Elisabethenstr. 17, 88212 Ravensburg
Leitung: Dr. med. Wolfgang E. Paulus

www.reprotox.de
Tel: 0751 872799
Fax: 0751 872798
E-Mail: paulus@reprotox.de

Das Ravensburger Institut gibt Auskunft insbesondere bei Fragen zu einer eventuellen Schädigung des Kindes durch eine in Unkenntnis einer vorliegenden Schwangerschaft erfolgten Arzneimittelverwendung.

AUSGEWÄHLTE ARZNEIMITTEL

Nachfolgend werden beispielhaft Arzneimittel für die Schwangerschaft diskutiert, die in der Beratung eine wichtige Rolle spielen. Detaillierte Informationen enthalten die am Ende zusammengestellten Bücher und Übersichtsarbeiten sowie die Websites der oben genannten Beratungsdienste.

Für die meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit stehen Arzneimittel der Wahl zur Verfügung [weitgehend in Anlehnung an 1 und 2]. Diese Mittel werden am Ende des jeweiligen Abschnitts in einer **vereinfachenden Tabelle** zusammengefasst. Einschränkungen und weitere Einzelheiten werden im Text genannt. Die Einzelfallbetrachtung und -beratung mit Hilfe einschlägiger, aktueller Quellen und Beratungsstellen werden durch diese Tabellen nicht ersetzt.

[1] Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit. Arzneimitteltherapie 2012; 30(12): 383-90

[2] Paulus W: Krank in der Schwangerschaft und Stillzeit. Welche Medikamente dürfen Sie verschreiben? MMW Fortschr Med 2005; 147(16): 1-8

Analgetika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) [1] wie Ibuprofen oder Diclofenac

- sind während des ersten und zweiten Trimenons in bestimmungsgemäßer Anwendung insgesamt offenbar sicher; es gibt keine Hinweise auf Teratogenität.
- sollten nach der 28. Schwangerschaftswoche nicht verwendet werden, weil sie sonst einen vorzeitigen Schluss des Ductus arteriosus verursachen können.

Für die selektiven Cyclooxygenase-2-(COX-2-)Inhibitoren („Coxibe“) sind die Erfahrungen in der Schwangerschaft unzureichend. Sie sollen daher gemieden werden.

[1] Bermas BL: Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. Curr Opin Rheumatol 2014; 26(3): 334-40

Paracetamol

Die analgetische und antipyretische Wirkung von Paracetamol kann in allen Stadien der Schwangerschaft genutzt werden. In üblicher therapeutischer Dosierung und kurzfristiger Anwendung ist es sicher.

Allerdings sind auch für Paracetamol unerwünschte Wirkungen (kontrovers) diskutiert worden. So wird über asthmatische Symptome im Kindesalter nach Exposition in der Schwangerschaft spekuliert [1-4], über ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis [5, 6], Kryptorchismus [7, 8] und ADHS-ähliches Verhalten [9]. Dabei handelt es sich um schwach signifikante Assoziationen in einigen Studien. Eine Kausalbeziehung zur Paracetamol-Exposition kann derzeit daraus nicht abgeleitet werden; weitere Studien sind erforderlich. Wegen dieser Befunde sollte der unkritische, länger dauernde Gebrauch vermieden werden.

[1] Shaheen S O, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ, Golding J, and the ALSPAC Study Team: Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. Thorax 2002; 57: 958-63

[2] Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA: Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. Reprod Toxicol 2010; 30: 508-19

[3] Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R: Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2011; 41: 482-9

[4] Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ: Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. Int J Epidemiol 2010; 39: 790-4

[5] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ: Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996; 54: 84-92

[6] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol 2002; 155: 26-31

[7] Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppari J, Jensen TK, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellemann C, Main KM, Jégou B, Leffers H: Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum Reprod 2011; 26: 235-44

[8] Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, Henriksen TB, Olsen J: Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. Epidemiology 2010; 21: 779-85

[9] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J: Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr 2014; 168(4): 313-20

Metamizol

Zu diesem Pyrazolonderivat sind die Erfahrungen in der Schwangerschaft nicht ausreichend. In einer Fall-Kontroll-Studie aus Brasilien wurde eine Assoziation zwischen Metamizol-Einnahme während der Schwangerschaft und dem Auftreten von Wilms-Tumoren bei den Kindern gefunden [1]. Eine Kausalbeziehung wurde daraus nicht abgeleitet.

Ein vorzeitiger Schluss des Ductus arteriosus (Botalli) ist nicht auszuschließen, so dass eine Einnahme im letzten Trimenon vermieden werden sollte.

Eine Fall-Kontroll-Studie ergab ein Signal für angeborene Zwerchfelldefekte bei Neugeborenen nach oraler Metamizol-Behandlung im zweiten und dritten Schwangerschaftsmonat. Dieses Signal ist möglicherweise zufallsbedingt und bedarf weiterer Untersuchungen [2].

[1] Sharpe CR, Franco EL: Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology 1996; 7: 533-5

[2] Bánhidy F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE: A population-based case-control teratologic study of oral dipyrone treatment during pregnancy. Drug Safety 2007; 30: 59-70

Codein

In norwegischen Register-Daten wurden keine Auswirkungen einer Codein-Verwendung auf Schwangerschaftsverlauf und Fehlbildungsrate gefunden [1].

Bei der Verwendung unter der Geburt kann Codein – wie auch andere Opioide – Atemdepression verursachen. Es existieren Fallberichte über ein Entzugssyndrom bei Neugeborenen, deren Mütter in den Wochen vor der Entbindung hohe Codein-Dosen eingenommen hatten [2].

Es gibt Befunde, die dafür sprechen, dass während der Schwangerschaft die Aktivität des polymorphen Enzyms CYP2D6 zunimmt [3]. Keine Untersuchungen liegen bislang zu der Frage vor, welche Implikationen dies für die Codein-Anwendung und -Dosierung während der Schwangerschaft haben könnte. Wichtig ist diese Frage insofern, als Codein zu etwa 10 Prozent der Dosis zu Morphin metabolisiert wird, wobei CYP2D6 das für diese Umwandlung wesentliche Enzym ist [4].

In diesem Zusammenhang ist ein Fallbericht bemerkenswert, nach dem es nach der Geburt bei einem Ultrarapid-Metabolizer-Genotyp der Mutter für CYP2D6 unter mehrtägiger Codein-Verwendung zu einer Morphin-Intoxikation des Neugeborenen über die Brustmilch kam, die tödlich verlief [5].

Zusammengefasst darf Codein als Analgetikum in der Schwangerschaft – außer für die Sub-partu-Situation – verwendet werden, wenn Paracetamol allein nicht ausreicht. Auch als Antitussivum ist Codein, wenn indiziert, erlaubt. In der Stillzeit soll Codein nur in Einzeldosen verwendet werden.

[1] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H: Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(12): 1253-61

[2] Khan K, Chang J: Neonatal abstinence syndrome due to codeine. Arch Dis Child 1997; 76: F59-60

[3] Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A: Induction of CYP2D6 in pregnancy. Clin Pharmacol Ther 1997; 62(4): 400-7

[4] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther 2014; 95(4): 376-82

[5] Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368: 704

Morphin

Berichte über einen Zusammenhang zwischen Morphin und einer erhöhten Fehlbildungsrate liegen nicht vor. Beim Neugeborenen ist eine Atemdepression möglich.

Tramadol

Es liegen keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko vor. Formal gesehen ist die Datenlage für dieses Opioid allerdings unzureichend.

Über ein Entzugssyndrom beim Neugeborenen nach mütterlicher Tramadol-Anwendung wurde berichtet [1].

[1] Hartenstein S, Proquitté H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC: Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. J Perinat Med 2010; 38(6): 695-6

Arzneimittel-gruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Analgetika	Paracetamol (1. Wahl); Ibuprofen (1. Wahl) nur bis zur 28. Woche, maximale Tagesdosis 1600 mg; bei Bedarf kurzfristiger Einsatz von Opioidanalgetika (z. B. Tramadol oder Codein, cave: vor der Entbindung, sub partu und speziell Codein in der Stillzeit); in der Stillzeit gehören Ibuprofen bis maximal 1600 mg/d und Paracetamol zu den Mitteln der Wahl. Opioid-Analgetika sollten in der Stillzeit möglichst nur in Einzeldosen bzw. für maximal 2-3 Tage angewendet werden. Bei Kindern mit Apnoe-Neigung ist besondere Vorsicht geboten. Unter diesen Voraussetzungen ist die Gabe von Morphin, Hydromorphon oder Tramadol möglich, wenn Ibuprofen und/oder Paracetamol nicht ausreichen.

Antiasthmatika und Antiallergika

Für viele Mittel zur Behandlung allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale gibt es keine relevanten Sicherheitsbedenken für die Schwangerschaft. Das Thema der medikamentösen Behandlung von Asthma und Allergien in der Schwangerschaft wird in einer hilfreichen Übersichtsarbeit [1] behandelt.

Unter den H_1-Antihistaminika sind für die Anwendung in der Schwangerschaft Loratadin, Cetirizin oder Clemastin am besten untersucht und sollten bevorzugt werden [2].

Zum Management des Asthma bronchiale betont die „Nationale Versorgungsleitlinie Asthma", dass bei einer guten Kontrolle des Asthmas während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs kein relevantes Risiko mütterlicher oder fetaler Komplikationen besteht und im Allgemeinen die zur Behandlung eines Asthmas eingesetzten Medikamente in der Schwangerschaft sicher sind [3]. Bei der inhalativen Verwendung bleibt die systemische Dosis zu niedrig, um eine Gefährdung des Embryos oder Fetus zu bewirken.

Inhalative Corticosteroide gelten als sicher bezüglich der fetalen Entwicklung [4]. Die Risiken schweren, unkontrollierten Asthmas legen nahe, dass orale Corticosteroide, wenn sie indiziert sind, beim Management des schweren Asthmas auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollten [5].

Zu inhalativen Beta-2-Adenozeptoren-Agonisten erläutert die „Nationale Versorgungsleitlinie Asthma" [3], dass sie in der Schwangerschaft wie gewohnt einzusetzen sind.

Auch zu Ipratropiumbromid, einem inhalativen Anticholinergikum, gibt es keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen.

[1] Helbling A: Allergie und Asthma: Welche Medikamente können in der Schwangerschaft rezeptiert werden? Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 551-7

[2] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer (Elsevier); 2012

[3] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung, 2. Aufl., Version 5, 2009, zuletzt geändert: August 2013. www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma (Zugriff: 18.03.2014); DOI: 10.6101/AZQ/000163. www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf.org, www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2013-09.pdf

[4] Worth H: Asthma und Schwangerschaft. Pneumologe 2013; 10: 409-17
[5] Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M for the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-80

Cromoglicinsäure

Aus den bisherigen Berichten hat sich kein Anhalt für ein teratogenes Risiko ergeben [1].

[1] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. 9th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011

Cetirizin

Cetirizin gehört zu den in der Schwangerschaft gut untersuchten Antihistaminika. Hinweise auf ein teratogenes Risiko liegen nicht vor [1].

[1] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer (Elsevier); 2012

Fexofenadin

Studien, die eine Bewertung über den Einsatz der Substanz während der Schwangerschaft erlauben würden, liegen nicht vor.

Loratadin

Loratadin ist mit vielen tausend Schwangerschaften das am besten untersuchte nicht sedierende Antihistaminikum. Hinweise auf ein teratogenes Risiko liegen nicht vor [1].

[1] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. München; 8. Aufl.; Urban & Fischer (Elsevier); 2012

Montelukast

Tierversuche geben keinen Anlass zur Besorgnis. Ausreichende Erfahrungen bei Schwangeren liegen bislang nicht vor. Zur allgemeinen Anwendung in der Schwangerschaft können Leukotrien-Antagonisten nicht empfohlen werden. Dennoch können sie im Einzelfall bei Patientinnen mit hartnäckigem Asthma in Betracht gezogen werden, wenn sie vor der Schwangerschaft zu einem günstigen Therapieerfolg geführt haben [1, 2].

[1] Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M for the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-80
[2] Schembri S, Schatz M, Dombrowski MP: Asthma in pregnancy. N Engl J Med 2009; 361(5): 535-6

Theophyllin

Die Anwendung von Theophyllin in der Schwangerschaft ist etabliert und gilt als sicher. Wegen der Nebenwirkungen, die ungeachtet einer Schwangerschaft für Theophyllin bekannt sind, hat es jedoch den Charakter eines Ausweichpräparats [1].

[1] Helbling A: Allergie und Asthma: Welche Medikamente können in der Schwangerschaft rezeptiert werden? Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 551-7

Arzneimittelgruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Antiasthmatika und Antiallergika	Cromoglicinsäure, Loratadin, Clemastin; inhalative Glukokortikoide (z. B. Budesonid); systemische Glukokortikoide (Prednisolon) bei Notwendigkeit, inhalative Beta-2-Sympathomimetika (z. B. Salbutamol, Fenoterol).

Antibiotika

Betalactam-Antibiotika

Zur Behandlung bakterieller Infektionen in der Schwangerschaft sind Betalactam-Antibiotika die Mittel der ersten Wahl. Altbekannte Wirkstoffe sollten bevorzugt werden.

Unter den Betalactam-Antibiotika sind die Penicilline die am besten untersuchte Gruppe von Antibiotika und gehören zu den Antibiotika der ersten Wahl in der Schwangerschaft [1]. Hinweise auf Teratogenität haben sich nicht ergeben. Die Anwendung der Penicilline ist in der Schwangerschaft möglich.

Die Clearance von Betalactam-Antibiotika und Betalactamase-Inhibitoren kann in der Schwangerschaft erhöht sein [1].

Cephalosporine gehören wie die Penicilline zu den Antibiotika der ersten Wahl in der Schwangerschaft und Stillzeit [1].

[1] Padberg S: Anti-infective Agents. In: Schaefer C, Peters PWJ, Miller R (eds). Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. 3rd ed. New York: Academic Press/Elsevier; 2015. S. 116-77

Makrolid-Antibiotika

Makrolid-Antibiotika können in der Schwangerschaft gegeben werden. Erythromycin(succinat) ist das für die Schwangerschaft am besten untersuchte Mittel dieser Gruppe. Ein Verdacht auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften beim Menschen hat sich bislang nicht ergeben. Ein kontrovers diskutierter Verdacht eines Zusammenhangs mit hypertropher Pylorusstenose gilt als spekulativ [1, 2].

Für die Stillzeit gehören Makrolide neben Penicillinen und Cephalosporinen zu den Mitteln der Wahl.

[1] Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, De Santis M, Merlob P, Stahl B, Eleftheriou G, Maňáková E, Hubičková-Heringová L, Youngster I, Berkovitch M: The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. Drug Saf 2012; 35(7): 589-98

[2] Padberg S. Anti-infective Agents., In: Schaefer C, Peters PWJ, Miller R (eds). Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. 3rd ed. New York: Academic Press/Elsevier; 2015. S. 116-77

Arzneimittelgruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Antibiotika	Penicilline und Cephalosporine, Reserve: Makrolidantibiotika

Antidepressiva

Von den **trizyklischen** Antidepressiva wurden Amitriptylin und Nortriptylin am besten untersucht, und es liegen viele Einzelfallbeschreibungen und einige kleine Serien vor. Hieraus ergaben sich keine Hinweise auf Embryotoxizität. Für alle anderen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva ist die Datenbasis kleiner. Insgesamt gibt es aber keine Hinweise auf Embryotoxizität für die trizyklischen Antidepressiva.

In der Stillzeit soll Doxepin gemieden werden, da wiederholt Symptome beim Säugling berichtet wurden.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Ein nennenswertes teratogenes Risiko scheint nicht zu bestehen. Jedoch soll Paroxetin in der Schwangerschaft gemieden werden, denn für Paroxetin-Exposition im ersten Trimenon wurde eine Assoziation mit kardialen Fehlbildungen beschrieben [1, 2]. Dies sollte für Paroxetin auch in der Stillzeit im Hinblick auf eine gegebenenfalls nachfolgende Schwangerschaft bedacht werden.

Eine Zunahme des Risikos einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) wird für SSRI kontrovers diskutiert [3-6]. Das absolute Risiko einer PPNH bleibt niedrig.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer einer SSRI-Exposition während der Schwangerschaft mit

niedrigerem Geburtsgewicht, Respiratory Distress und reduzierter Schwangerschaftslänge wurde in einer Studie gefunden. Die Schwere der mütterlichen Erkrankung erklärte teilweise diese Ergebnisse [7]. Die Entscheidung, ob eine SSRI-Behandlung während der Schwangerschaft begonnen oder beendet werden soll, sollte auf individueller Basis getroffen werden [7].

Dass SSRI die Risiken von niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt, Fruchttod und neonatalen Krampfanfällen erhöhen können, war das Ergebnis einer Kohortenstudie [8]. Keine signifikante Assoziation zwischen SSRI-Verwendung und dem Risiko für Totgeburt, Neugeborenenmortalität oder postneonataler Mortalität bei Einlingsgeburten wurde gefunden [9].

Eine Datenbankanalyse ergab eine Assoziation zwischen der Verwendung von Antidepressiva (incl. SSRIs, SNRIs und Trizyklika) in zeitlicher Nähe zum Entbindungstermin und einem 1,4- bis 1,9-fach erhöhten Risiko für postpartale Blutungen [10]. Dagegen wurde in einer älteren Untersuchung kein erhöhtes Risiko postpartaler Blutungen für SSRI gefunden [11].

Möglicherweise ist die Verwendung von Antidepressiva mit einem erhöhten Risiko schwangerschaftsinduzierter Hypertonie assoziiert [12]. Eine Datenbankanalyse ergab ein erhöhtes Risiko (etwa 1,5-fach) für Präeklampsie bei Schwangeren, die im zweiten Trimenon oder in der ersten Hälfte des dritten Trimenons Antidepressiva vom Typ der SNRIs oder Trizyklika verwendeten [13].

Bei einer Gruppe von Neugeborenen, die in utero zum Zeitpunkt der Entbindung gegenüber SSRI oder Venlafaxin exponiert waren, waren häufig (in mehr als der Hälfte) vorübergehende Symptome zentralnervöser oder respiratorischer Art zu beobachten. Diese traten am ersten Lebenstag auf; die Dauer betrug im Median drei Tage [14].

Für eine Autismus-Spektrum-Störung nach SSRI-Exposition in der Schwangerschaft wurde in Geburtsregisterdaten kein erhöhtes Risiko gefunden (adjustierte Rate Ratio 1,20; 95 %-Konfidenzintervall 0,90-1,61) [15]. Eine Fall-Kontroll-Studie [16] ergab eine solche Assoziation. Eine Vorgeschichte mütterlicher Depression war mit einem erhöhten Risiko einer Autismus-Spektrum-Störung bei den Nachkommen assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,49; 95 %-Konfidenzintervall 1,08-2,08). Diese Assoziation war auf die Frauen mit Antidepressiva-Verwendung beschränkt (3,34; 95 %-Konfidenzintervall 1,50-7,47; p=0,003), ungeachtet dessen, ob sie mit SSRIs oder Trizyklika behandelt wurden. Ob diese Assoziation auf einer Kausalbeziehung beruht oder das Risiko aufgrund mütterlicher Grunderkrankung (schwere Depression) widerspiegelt, bedarf weiterer Forschung. Wird jedoch eine Kausalität angenommen, ist ein signifikanter Beitrag des Antidepressiva-Gebrauchs während der Schwangerschaft zum starken Anstieg des Risikos für Autismus-Spektrum-Störungen unwahrscheinlich und erklärt weniger als 1 % der Fälle [16].

Eine retrospektive Analyse der Elektrokardiogramme von 52 Neugeborenen mit vorgeburtlicher SSRI-Exposition ergab im Vergleich zu Kontrollen ein längeres QTc-Intervall; fünf dieser exponierten Neugeborenen hatten ein deutlich verlängertes QTc-Intervall (>460 ms) [17]. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Fluoxetin ist ungünstig, besonders auch für die Stillzeit. Die Eliminationshalbwertszeit ist lang.

Wegen der insgesamt geringen Erfahrung und des Risikos hypertensiver Effekte sollten die **MAO-Hemmer** Moclobemid und Tranylcypromin in der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

Für **Venlafaxin** scheint auf der Basis von über 2.000 Schwangerschaften kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko zu bestehen. Nach mütterlicher Behandlung mit Venlafaxin in der sensiblen Phase der Organdifferenzierung (erstes Trimenon) beobachtete man im schwedischen Schwangerschaftsregister unter 505 Neugeborenen keine Zunahme angeborener Anomalien [18]. Jedoch wurde Venlafaxin – ähnlich wie SSRIs – mit Spontanaborten, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburten, neonatalem Serotonin-Syndrom und Entzugssymptomen (inklusive neonatalen Krampfanfällen) in Verbindung gebracht [19].

[1] Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D: First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2007; 80: 18-27

[2] Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G: Paroxetine and congenital malformations: Meta-analysis and consideration of potential confounding factors. Clin Ther 2007; 29, 918-26

[3] Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2006; 354: 579-87

[4] Mills JL: Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy. N Engl J Med 2006; 354: 636-8

[5] Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE: Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 348: f6932

[6] Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdóttir U, Zoega H, Haglund B: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2012; 344: d8012

[7] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C: Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. Br J Psychiatry 2008; 192: 338-43

[8] Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M: Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstetr Gynecol 2006; 194: 961-6

[9] Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Nielsen RB, Zoega H, Valdimarsdóttir U: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. JAMA 2013; 309(1): 48-54

[10] Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, Mogun H, Setoguchi S: Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. BMJ 2013; 347: f4877

[11] Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN: The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 230-4

[12] De Vera MA, Bérard A: Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. Br J Clin Pharmacol 2012; 74(2): 362-9

[13] Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, Williams PL, Mogun H, Setoguchi S, Hernández-Díaz S: Antidepressant use and risk for preeclampsia. Epidemiology 2013; 24(5): 682-91

[14] Ferreira E, Carceller AM, Agogué C, Martin BZ, St-André M, Francoeur D, Bérard A: Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. Pediatrics 2007; 119: 52-9

[15] Hviid A, Melbye M, Pasternak B: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. N Engl J Med 2013; 369(25): 2406-15

[16] Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C: Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ 2013; 346: f2059

[17] Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, Merlob P, Ito S, Koren G, Finkelstein Y: Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. Pediatrics 2008; 122, e710-5

[18] Lennestål R, Källén B: Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(6): 607-13

[19] Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavinge SV, Brochu J, Chambers C, Mastroiacovo P, Addis A, Matsui D, Schuler L, Einarson TR, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: A multicenter prospective controlled study. Am J Psychiatry 2001; 158: 1728-30

Arzneimittelgruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Antidepressiva	Schwangerschaft: Sertralin, Citalopram, Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin. Stillzeit: Bei einer Neueinstellung sind Sertralin und Amitriptylin Antidepressiva der ersten Wahl.

Antiemetika

Ältere Antihistaminika wie Dimenhydrinat, Diphenhydramin und Doxylamin werden zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft eingesetzt [1-3]. Dimenhydrinat und Diphenhydramin sollen allerdings nicht bei drohender Frühgeburt verwendet werden, da diesen unterstellt wird, Wehen zu fördern. Auch Ingwerpräparate können, falls ausreichend wirksam, verwendet werden. Metoclopramid kann ebenfalls eingesetzt werden.

Gleichwohl sollte mit Sorgfalt entschieden werden, ob die Anwendung dieser Wirkstoffe in der Schwangerschaft wirklich begründet ist oder inwieweit nichtmedikamentöse Maßnahmen ausreichen.

Ondansetron sollte nicht als First-Line-Antiemetikum in der Schwangerschaft angesehen werden.

Für Aprepitant, Betahistin, Cinnarizin, Domperidon, Flunarizin und Sulpirid fehlen hinreichende Daten zur Sicherheit in der Schwangerschaft, und diese Mittel sollten daher nicht angewandt werden. Ingwer wird kontrovers beurteilt.

[1] Mylonas I, Gingelmaier A, Kainer F: Erbrechen in der Schwangerschaft. Dt Ärztebl 2007; 104: A1821-6

[2] Jarvis S, Nelson-Piercy C: Management of nausea and vomiting in pregnancy. BMJ 2011; 342: d3606. Correction: BMJ 2011; 342: d4018

[3] Magee LA, Mazzotta P, Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S256-61

Metoclopramid

Eine größere Studie aus Dänemark zur Metoclopramid-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft hat keinen Anhalt für kindliche Schäden ergeben [1]. Eine große israelische Kohortenstudie, die 3.458 Geburten mit Metoclopramid-Exposition im ersten Trimenon umfasste, ergab im Vergleich zur Nichtexposition kein signifikant erhöhtes Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt oder perinatale Sterblichkeit [2]. Eine signifikant höhere Rate von Frühgeburten (8,1 %) gegenüber einer Kontrollgruppe (2,4 %) wurde von anderen Autoren gefunden; die Rate grobstruktureller Fehlbildungen war in dieser multinationalen Studie gleich [3]. Eine Analyse von Verschreibungsdaten mit Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Verschreibungen in der Schwangerschaft ergab keine signifikanten Unterschiede für Geburtsgewicht, Häufigkeit von Missbildungen oder Frühgeburt [4].

Einen definierten Stellenwert hat Metoclopramid in einem kanadischen Behandlungsalgorithmus für Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft: Wenn Vitamin B6, auch in Kombination mit Doxylamin, nicht ausreichend wirksam ist, wird zunächst Dimenhydrinat versucht. Als nächste Alternativen werden gleichberechtigt Metoclopramid, Ondansetron, Prochlorperazin oder Promethazin genannt [5].

Bei Dimenhydrinat in der Stillzeit wurden gelegentlich leichte Unruhe, Sedierung oder Trinkschwäche beim Säugling beschrieben.

[1] Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A: Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA 2013; 310(15): 1601-11

[2] Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A: The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009; 360(24): 2528-35

[3] Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Merlob P, Arnon J, Stahl B, Magee L, Moretti M, Ornoy A: Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. Am J Perinatol 2002; 19: 311-6

[4] Sørensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J, and the Euromap study group: Birth outcome following maternal use of metoclopramide. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 264-8

[5] Koren G, Levichek Z: The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: Perceived versus true risk. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S248-52

Ondansetron

Aus der Gruppe der Serotonin-Antagonisten liegen für Ondansetron die meisten Informationen zur Schwangerschaft vor. Aus Fallberichten [z. B. 1, 2] ergaben sich keine

Hinweise auf Probleme. In einer Untersuchung bei einer Gruppe von 175 Schwangeren mit Ondansetron-Exposition fand sich keine erhöhte Rate grobstruktureller Fehlbildungen im Vergleich zu Kontrollgruppen (Exposition gegenüber anderen Antiemetika oder Exposition gegenüber Nicht-Teratogenen) [3]. Keine Assoziation zwischen der Verwendung von Ondansetron und erhöhten Fehlbildungsraten wurde in einer dänischen Untersuchung gefunden [4]. In einem Kongressbeitrag – ebenfalls zu dänischen Registerdaten – wurde dagegen über ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen berichtet [5]. Vor diesem Hintergrund wird dazu geraten, Ondansetron derzeit nicht als First-Line-Antiemetikum bei Schwangerschaftsübelkeit anzusehen [5]. Auch sind mögliche schwangerschaftsunabhängige Risiken (z. B. QT-Verlängerung, Serotonin-Syndrom) zu bedenken.

[1] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. 9th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011

[2] Siu SSN, Yip SK, Cheung CW, Lau TK: Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105: 73-4

[3] Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G: The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 2004; 111(9): 940-3

[4] Pasternak B, Svanström H, Hviid A: Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. N Engl J Med 2013; 368(9): 814-23. Erratum in N Engl J Med 2013; 368(22): 2146

[5] Koren G: Scary science: Ondansetron safety in pregnancy - two opposing results from the same Danish registry. Ther Drug Monit 2014 Jan 9. [Epub ahead of print]

Arzneimittelgruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Antiemetika	Dimenhydrinat, Doxylamin, Metoclopramid

Antiepileptika

Valproinsäure ist ein bekanntes Teratogen. Auch für andere klassische Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) sind schädliche Wirkungen in der Schwangerschaft beschrieben [1].

Das zu einigen neueren Antiepileptika bislang verfügbare Datenmaterial zur Sicherheit in der Schwangerschaft ist weniger umfangreich, mit Ausnahme von Lamotrigin und Levetiracetam, zu denen insgesamt keine ernsthaften Verdachtsmomente bezüglich Teratogenität vorliegen. Für andere neuere Antiepileptika (z. B. Felbamat, Lacosamid, Pregabalin, Sultiam, Tiagabin, Vigabatrin) ist die Erfahrung unzureichend und erlaubt derzeit keine Empfehlungen. Bei manchen Wirkstoffen (z. B. Topiramat, Zonisamid) sind zudem Befunde aufgetreten, die zu Bedenken Anlass geben und weitere Untersuchungen erfordern.

Die Frage nach der Beeinflussung der neurologischen und kognitiven Entwicklung der Kinder nach In-utero-Antiepileptika-Exposition wird seit Langem diskutiert. Valproinsäure ist offenbar ungünstiger als andere Antiepileptika [2-4]. Eine Assoziation zwischen Valproinsäure-Exposition während der Schwangerschaft und signifikant reduzierter Intelligenz der Kinder [5] bzw. signifikant erhöhtem Risiko für Autismus-Spektrum-Störung und kindlichen Autismus wurden beschrieben [6]. Ein kürzlich erschienener Rote-Hand-Brief hat das Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30-40% der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in circa 10% der Fälle) bestätigt [7].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften einiger Antiepileptika können sich während der Schwangerschaft in individuell unterschiedlichem Ausmaß ändern. Mit Plasmaspiegeluntersuchungen können diese Änderungen erfasst werden. Daraus ergeben sich Änderungen des Dosisbedarfs während der Schwangerschaft sowie in umgekehrter Richtung nach der Entbindung. Dies betrifft unter anderem Lamotrigin und Levetiracetam.

Empfehlungen für die perikonzeptionelle Folsäure- und für die Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen sollten beachtet werden.

In der Betreuung von Epilepsie-Patientinnen, die schwanger werden können oder wollen, kommt der interdisziplinären Zusammenarbeit (Gynäkologie, Neurologie, Hausarzt) unter Einbeziehung einer Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie hohe Bedeutung zu. Die Aufnahme der Schwangeren in ein entsprechendes Register ist wichtig.

Lamotrigin ist für die Stillzeit nur bedingt akzeptabel. Mit der Muttermilch können erhebliche Mengen zum Säugling übergehen [8].

Arzneimittelgruppe	**Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit** (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Antiepileptika	Schwangerschaft: Möglichst niedrig dosierte Monotherapie im ersten Trimenon unter Folsäuresubstitution (v. a. bei Carbamazepin) mit erprobten Substanzen (bei Primidon, Phenobarbital und Phenytoin peripartale Vitamin-K-Gabe) unter Meidung von Valproinsäure (weist die höchste Teratogenität auf). Eventuell Lamotrigin. Stillen ist bei Monotherapie akzeptabel. Bei Lamotrigin in der Stillzeit ggf. Spiegelkontrolle beim Kind.

[1] Tomson T, Battino D: Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2012; 11(9): 803-13

[2] Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group: Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. Neurology 2005; 64: 949-54

[3] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennel PB, Privitera M, Loring DW, for the NEAD Study Group; Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360: 1597-605

[4] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013; 12(3): 244-52

[5] Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G: Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. Drug Saf 2010; 33(1): 73-9

[6] Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013; 309(16): 1696-703

[7] Rote-Hand-Brief. Arzneimittel, die Valproat und –verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen. Dezember 2014. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141212.pdf (Zugriff 07.01.2015)

[8] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer (Elsevier); 2012

Methylphenidat

Für eine Risikoabschätzung für die Anwendung in der Schwangerschaft liegen zu wenige Daten vor [1]. Methylphenidat sollte in der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

Übersichten von 180 beziehungsweise 222 Schwangerschaften mit Methylphenidat-Exposition im ersten Trimenon ergaben kein substanziell erhöhtes Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen [2, 3].

Für die Stillzeit existieren keine Angaben zu Langzeitauswirkungen auf die Kinder.

[1] Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJ: Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(1): 96-101

[2] Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, Aagaard L, Damkier P: First trimester in utero exposure to methylphenidate. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2013; 112(2): 73-6

[3] Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, Løkkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, Damkier P: First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. J Clin Psychiatry 2014; 75(1): e88-93

Raucherentwöhnungsmittel

Der Nutzen einer überwachten **Nicotin-Ersatztherapie** in der Schwangerschaft scheint gegenüber den Risiken einer Fortsetzung des Rauchens zu überwiegen, zumindest bei starken Raucherinnen. Nicotin-Ersatztherapie ist die einzige Pharmakotherapie zur Beendigung des Rauchens, zu der randomisierte klinische Studien in der Schwangerschaft durchgeführt wurden [1]. Unzureichend ist die Datenlage für die Entscheidung, ob die Nicotin-Ersatztherapie zur Förderung der Beendigung des Rauchens in der Schwangerschaft wirksam und sicher ist [1]. Enttäuschend bezüglich der Effektivität waren die Ergebnisse einer randomisierten placebokontrollierten Studie bei über 1.000 schwangeren Raucherinnen in England. Die Zugabe eines Nicotin-Pflasters (15 mg pro 16 Stunden) zu verhaltenstherapeutischer Unterstützung ergab keinen signifikanten Anstieg der Rate von Abstinenz bis zur Entbindung. Die Raten ungünstiger Schwangerschafts- und Geburtsausgänge waren in beiden Gruppen ähnlich. Niedrige Compliance-Raten schränkten die Beurteilbarkeit der Sicherheit jedoch deutlich ein [2].

Bei Verwendung von Nicotin-Pflastern der Stärke 21 mg in der Stillzeit befanden sich die Nicotin-Brustmilchkonzentrationen im ähnlichen Bereich wie bei Raucherinnen, die im Mittel 17 Zigaretten konsumieren; bei Pflastern geringerer Stärke waren sie entsprechend niedriger [3].

Vorrangige Bedeutung haben verhaltenstherapeutische Maßnahmen bei der Raucherentwöhnung Schwangerer. Von Interesse ist ferner, dass gesetzgeberische Maßnahmen zur Rauchfreiheit mit einem deutlichem Rückgang von Frühgeburten assoziiert waren [4].

Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vareniclin [5, 6] und Bupropion in der Raucherentwöhnung Schwangerer und Stillender reichen die bislang verfügbaren Daten nicht aus, und eine entsprechende Empfehlung kann nicht gegeben werden.

[1] Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J: Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD010078

[2] Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, Lewis S; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team: A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. N Engl J Med 2012; 366(9): 808-18

[3] Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M, Kristensen JH, Kohan R, Hackett LP: Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. Clin Pharmacol Ther 2003; 74(6): 516-24

[4] Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A: Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 383(9928): 1549-60

[5] Harrison-Woolrych M, Paterson H, Tan M: Exposure to the smoking cessation medicine varenicline during pregnancy: a prospective nationwide cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22(10): 1086-92

[6] Kaplan YC, Olgac Dündar N, Kasap B, Karadas B: Pregnancy outcome after varenicline exposure in the first trimester. Case Rep Obstet Gynecol 2014; 2014: 263981

RECHTLICHE ASPEKTE DER VERORDNUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der vom Hersteller verfassten Fachinformation sind die zugelassenen Indikationen des jeweiligen Arzneimittels zu finden. Die Zulassung für Schwangere und stillende Mütter wird im Allgemeinen nicht explizit genannt. Der Hinweis „kontraindiziert in der Schwangerschaft" oder „Schwangerschaft" im Absatz „Gegenanzeigen" zeigt jedoch an, dass eine dennoch durchgeführte Behandlung einem Off-Label-Use entspricht.

Eine Therapie bei Schwangeren ist häufig nur off label möglich, weil für viele Erkrankungen keine Medikamente ohne den Vermerk „Gegenanzeige: Schwangerschaft" verfügbar sind. Nicht nur bei Hinweisen auf Teratogenität, sondern auch bei unzureichender Datenlage oder sogar trotz ausreichender Erprobung werden „Kontraindikationen" gegen die Behandlung Schwangerer festgelegt.

Weitere Informationen zu dem Thema finden Sie auf den Webseiten des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie www.embryotox.de und des Instituts für Reproduktionstoxikologie www.reprotox.de (siehe Seite 7).

Bei der Therapie Schwangerer ist es wichtig, dass bei der Auswahl eines akzeptablen Arzneimittels im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das Medikament herausgefunden wird, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente für ein Schädigungspotential vorliegen [1].

[1] Schaefer C. Off-Label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. Frauenarzt 2007; 48: 20-5

LITERATUR

Bücher

- Schaefer C, Peters P, Miller RKM: Drugs during pregnancy and lactation, 3. Aufl.; London: Elsevier/Academic Press; 2015
- Paulus WE, Lauritzen C: Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. 22. Aufl.; Balingen: Spitta-Verlag; 2014
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München: Urban & Fischer (Elsevier); 2012
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. 9. Aufl.; Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011
- Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker. 7. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009

Übersichtsarbeiten und Buchkapitel

- Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit. Arzneimitteltherapie 2012; 30(12): 383-90
- Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 2. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011
- Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. Internist 2009; 50: 455-66
- Paulus W: Krank in der Schwangerschaft und Stillzeit. Welche Medikamente dürfen Sie verschreiben? MMW Fortschr Med 2005; 147(16): 1-8

Glossar der Abkürzungen

ACE	angiotensin-converting enzyme
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
COX-2	Cyclooxygenase 2
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Verordnungsmanagement
Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Fragen zum Thema Einzelverordnungen

Susanne Maurer	0621 3379-1700
Angelika Mayer	0761 884-4230
Martina Mildenberger	07121 917-2147
Ute Seene	0721 5961-1205
Diana Siegle	07121 917-2257
Dr. Richard Fux	07121 917-2141
Claudia Speier	0721 5961-1275
Dr. Reinhild Trapp	0721 5961-1370
Carina Wink	0721 5691-1210
Impfhotline	0721 7875-3663
Heilmittelhotline	0721 7875-3669

Sie erreichen uns auch per E-Mail:
arzneimittelberatung@kvbawue.de

Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf

SSB Infoline	0711 7875-3660
Beate Bechtold	
Stephanie Brosch	
Bettina Kemmler	
Heidrun Single	
Brigitte Weiss	

Sie erreichen uns auch per E-Mail:
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Fragen zu Verordnungsstatistiken

Katrin Oswald	0711 7875-3114

Impressum

Verordnungsforum 32
Januar 2015

Herausgeber
KVBW
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt
verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion
Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Swantje Middeldorff
Ute Noack
Karen Schmidt
Monica Sørum-Kleffmann
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Text
Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Erscheinungstermin
Januar 2015

Gestaltung und Realisation
Uwe Schönthaler

Auflage
22.000

Anmerkung
Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.
Die Begriffe „Arzt“ und „Therapeut“ im Text stehen immer sowohl für die männliche als auch die weibliche Berufsbezeichnung.

KVBW
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274