



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 13.12.2017 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2017/385-2 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 26.02.2018 bis 25.02.2019.

# Medikamentöse Therapie bei Schwangerschaft oder Kinderwunsch

## Zertifizierte Fortbildung

von Dr. med. A. Kayser und C. Schaefer

### Hintergrund

Viele Patientinnen, aber auch deren behandelnde Ärzte sind verunsichert, wenn es um die Pharmakotherapie in der Schwangerschaft geht. Nicht selten führen Fehlinformationen

- > zum Vorenthalten einer Therapie,
- > zu schlechter Compliance,
- > zu Überreaktionen nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel bis hin zum Abbruch einer gewünschten Schwangerschaft oder auch
- > zur Verordnung unzureichend erprobter Mittel.

Dabei gibt es für die meisten akuten und chronischen Erkrankungen ausreichend sichere Arzneimittel (Tab. 1). Aktuelle Da-

ten zur Verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch finden sich in Fachbüchern (z. B. [1, 2]) und Internetdatenbanken sowie in spezialisierten Beratungseinrichtungen (z. B. [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)).

Auch Schwangere müssen behandelt werden, gegebenenfalls sind krankheitsbedingte Auswirkungen auf den Embryo zu verhindern. Nicht selten geht das nur mit Medikamenten, die für Schwangere als „kontraindiziert“ gelten. Eine dennoch erfolgte Verordnung entspricht einem „off label use“. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann **nicht** rechtswidrig, wenn das Medikament mit Gegenanzeige Schwangerschaft nach dem



**Tab. 1: Arzneimittel der Wahl in der Schwangerschaft**

| Indikation                                 | Wirkstoff   |
|--|---|
| Allergien                                  | Loratadin<br>Clemasti   |
| Asthma                                     | inhalierbare Kortikosteroide, z. B. Budesoni<br>inhalierbare $\beta_2$ -Sympathomimetika, kurz<br>wirksame: z. B. Salbutamol, lang wirksame: Formoterol<br>(nur zusammen mit einem<br>inhalierbaren Kortikosteroid) |
| bakterielle Infektionen                    | Penicilline<br>Cephalosporine<br>Makrolide  |
| chronisch-entzündliche<br>Darmerkrankungen | Mesalazin<br>Olsalazin<br>Sulfasalazin<br>Budesonid oral/rektal<br>Prednisolon<br>Azathioprin   |
| Depression                                 | Sertralin, Citalopram<br>Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin  |
| Gastritis                                  | Antazida, z. B. Magaldrat<br>H2-Blocker wie Ranitidin<br>Omeprazol  |
| Glaukom                                    | Timolol<br>Dorzolamid<br>Brinzolamid  |
| Hustendämpfung                             | Dextromethorphan<br>Codein, jeweils nur Einzeldosen   |
| Hypertonie                                 | Methyldopa<br>Metoprolol<br>Reserve: Nifedipin, Dihydralazin, nach dem ersten<br>Trimenon auch Urapidil   |
| Krätze (Skabies)                           | Permethrin<br>Reserve: Benzylbenzoat, Crotamiton  |
| Läuse                                      | Dimeticon<br>Kokosöl, Spülungen mit Essigwasser und Auskämmen   |
| Migräne                                    | siehe Schmerzen und ggf. auch Sumatriptan   |
| Mukolytika                                 | Acetylcystein<br>Ambroxol   |
| Refluxösophagitis                          | Omeprazol   |
| Schlafstörungen                            | Diphenhydramin<br>Einzeldosen von Diazepam, Lorazepam,<br>Zolpidem  |
| Schmerzen                                  | Paracetamol, ggf. in Einzeldosen auch mit Codein<br>Ibuprofen, Diclofenac (nur bis Woche 28)<br>ggf. Tramadol (s. Text)   |
| Übelkeit/Hyperemesis                       | Meclozin<br>Doxylamin<br>Dimenhydrinat<br>Metoclopramid   |
| Würmerkrankung                             | Pyviniumberbonat<br>Mebendazol<br>Niclosamid (kritische Prüfung im ersten Trimenon)   |

Risikobewertung bestätigt werden. Das heißt, es muss überprüft werden, ob kein anderes wirksames, sicherer erscheinendes Medikament zu Verfügung steht und eine Nichtbehandlung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter wäre. Unterstützung bei diesem Prozess bieten spezialisierte Beratungseinrichtungen.

Von 100 Kindern werden drei bis sechs mit großen oder kleineren Fehlbildungen geboren; man spricht hier vom Hintergrund- oder Basisrisiko. Nach Schätzungen machen chemische und physikalische Ursachen, wozu auch die mütterliche Pharmakotherapie gehört, zwei bis vier Prozent aller angeborenen Entwicklungsstörungen aus. Im Vergleich dazu sind chromosomale Anomalien für drei bis zehn Prozent aller Entwicklungsstörungen verantwortlich. Nach wie vor werden mehr Kinder durch mütterlichen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft geschädigt als durch teratogene Medikamente. Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Mittel als beim Menschen teratogen erwiesen (Tab. 2).

Eine Monotherapie mit einem der in Tabelle 2 genannten Medikamente führt keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im ersten Trimenon liegt das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen, mit Ausnahme von Thalidomid, Retinoiden und Mycophenolat, unter zehn Prozent. Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher während der Organogenese angesehen werden. Zu den meisten Arzneimitteln liegen keine aus-

reichenden Daten beim Menschen vor. Auch nach dem ersten Trimenon können Medikamente dem Fetus schaden und Symptome beim Neugeborenen verursachen. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 3.

aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und wenn eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht. Die Unbedenklichkeit muss im Sinne einer vergleichenden

**Tab. 2: Die wichtigsten Arzneimittel, deren teratogenes Potenzial erwiesen ist**

| Wirkstoff   | (Leit-) Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe                                      |
|---|---|
| Unzweifelhaft starke Teratogene, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bis zum 10-Fachen                                 |   |
| Retinoide, systemisch (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)   | Ohr-, ZNS-, Herz-, Skelettfehlbildungen   |
| Thalidomid  | Extremitätenfehlbildungen   |
| Mycophenolat  | Ohren, Gaumen   |
| Gesicherte Teratogene, soweit untersucht, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bei Monotherapie bis zum 2- bis 3-Fachen |   |
| Androgene   | Maskulinisierung  |
| Antimetaboliten   | multiple Fehlbildungen  |
| Carbamazepin  | Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts |
| Cumarinderivate   | Nase, Extremitäten  |
| Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)  | Möbius-Sequenz, Extremitäten  |
| Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)  | Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts               |
| Phenytoin   | Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts               |
| Topiramate  | Gaumenspalten, Hypospadien  |
| Valproinsäure   | Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts |
| Vitamin A (>25.000 IE Retinol/Tag)  | wie Retinoide   |
| Als sog. schwache Teratogene (Risiko $\leq 1:100$ exponierte Feten) werden diskutiert                               |   |
| Glukokortikosteroide (systemisch)   | Gaumenspalten   |
| Lithium   | Herz (Ebstein-Anomalie, sehr selten)  |
| Methimazol/Thiamazol/Carbimazol   | Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis                               |
| Penicillamin  | Cutis laxa  |
| Trimethoprim/Cotrimoxazol   | Neuralrohrdefekte   |

Eine Exposition im zweiten und dritten Trimenon führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Tabelle 3 erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; auch andere, hier nicht genannte Arzneimittel können unter Umständen zu neonatalen Symptomen führen. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszeitraum.

**Medikamente Analgetika**

In den letzten Jahren wurde in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen einer mehrwöchigen Paracetamol-Einnahme in der Schwangerschaft und hy-

perkinetischen Verhaltensstörungen, Hodenhochstand und Asthma beim Kind beobachtet. Diese Ergebnisse wurden allerdings kontrovers diskutiert. Letztendlich gilt Paracetamol nach wie vor als Mittel der ersten Wahl und kann in der gesamten Schwangerschaft in üblichen Dosen verwendet werden. Allerdings sollte es nicht unkritisch wochenlang eingenommen werden. Ibuprofen als am besten untersuchtes nicht steroidales Antiphlogistikum ist bis zur 28. Schwangerschaftswoche (SSW) ebenfalls Analgetikum der Wahl. Die häufig praktizierte niedrig dosierte Therapie mit Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von rezidivierenden Spontanaborten, Plazentainsuffizienz sowie Präeklampsie ist in allen drei Trimenen unproblematisch. Sollte eine Opioidgabe bis zur Geburt erforderlich sein, muss mit Anpassungsstörungen beim Neugeborenen gerechnet werden. Auch der Einsatz von Opioiden unter der Geburt sollte unter diesem Aspekt nicht leichtfertig erfolgen.

**Antibiotika**

Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft sind Penicilline, Cephalosporine und Makrolide. Mit ihnen lassen sich die meisten bakteriellen Infektionen erfolgreich behandeln. Unter Berücksichti-

**Tab. 3: Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel**

| Wirkstoff  | (Leit-) Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe                     |
|--|--|
| ACE-Hemmstoffe                                   | Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie |
| Aminoglykoside (parenteral)                      | Innenohr und Nieren  |
| Androgene  | Maskulinisierung   |
| Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten             | Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Kontrakturen, Schädelhypoplasie       |
| Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu) | Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-infant-Syndrom               |
| Cumarinderivate                                  | Hirnblutung  |
| Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)            | fetale Hypoxie   |
| Immunsuppressiva                                 | Knochenmarksdepression   |
| Radiojod (in therapeutischer Dosis)              | Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie                                   |
| Lithium  | Floppy-infant-Syndrom, Hypothyreose                                    |
| Opioide/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu) | Entzugssymptome  |

© Thomas\_EyeDesign / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodell)





**Tab. 3 (Forts.): Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel**

| Wirkstoff                                     | (Leit-) Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe               |
|---|--|
| Psychopharmaka                                | Anpassungsstörungen, bei selektiven SSRI serotonerge Symptomatik |
| Tetrazykline (nach 15. Schwangerschaftswoche) | Gelbfärbung der Zähne  |
| Zytostatika                                   | Knochenmarksdepression   |

gung des nicht völlig auszuschließenden Risikos von Neuralrohrdefekten um die sechste Schwangerschaftswoche kann auch die Kombination Cotrimoxazol/Trimethoprim verwendet werden. Tetrazykline können nach der 15. SSW zu Zahnverfärbungen führen. Systemisch verabreichte Aminoglykoside können beim Kind ototoxisch wirken. Bei anderen Antibiotika wurden bisher keine gravierenden embryo- oder fetotoxischen Effekte beobachtet. Dies gilt auch für die Fluorchinolone, wie eine kürzlich publizierte große Beobachtungsstudie, die nahezu 1000 Schwangere mit Exposition im ersten Trimester einschloss, für die länger eingeführten Mittel dieser Gruppe nachwies [ 3].

**Antihypertensiva**

Die Therapie der arteriellen Hypertonie schwangerer Patientinnen unterscheidet sich erheblich von derjenigen nicht schwangerer Frauen. Nach Einschätzung nationaler und internationaler gynäkologischer Fachgesellschaften [ 4, 5] ist Methyldopa Mittel der ersten Wahl, gefolgt von Nifedipin und Betablockern – am besten untersucht ist Metoprolol. Eine suffiziente Blutdruckeinstellung mit einer dieser Substanzen sollte bereits bei Kinderwunsch erfolgen. Bei Präeklampsien, die Mutter und Fetus mehr gefährden, haben sich Nifedipin oral, Urapidil i. v. und mit Einschränkungen Dihydralazin/Hydralazin i. v. bewährt.

**Betablocker**

Bei allen Rezeptor-Blockern muss mit neonatalen Auswirkungen wie Herzfrequenzabnahme und Hypoglykämie gerechnet werden, wenn die Behandlung bis zur Geburt durchgeführt wurde. Diskutiert werden auch ein geringeres Geburtsgewicht und seltene Atemstörungen beim Neugeborenen.

**Diuretika**

Diuretika gehören nicht zur Standardtherapie bei Schwangerschaftshochdruck oder -ödemen. Ihre Anwendung ist speziellen Indikationen vorbehalten. Wenn eine Therapie unumgänglich ist, ist Hydrochlorothiazid Mittel der Wahl. Auch Furosemid kann zur Behandlung der Herz- oder Niereninsuffizienz gegeben werden. Diuretika können das Plasmavolumen herabsetzen, was eine uterine Minderperfusion zur Folge haben und die transplazentare Versorgung des Fetus beeinträchtigen kann.

**ACE-Hemmer und Sartane**

Angiotensin-converting-enzyme (ACE)- Hemmstoffe und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) sind fetotoxisch. Bei Anwendung im zweiten und dritten Trimenon können sie über Hypotonie und eine damit einhergehende Einschränkung der fetalen Nierenperfusion zu einer tubulären Nierendysgenese führen. Infolgedessen wurden folgende Störungen beobachtet:

- > Oligo- bis Anhydramnion,
- > dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen,
- > Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte,
- > Gelenkkontrakturen,
- > selten auch eine Lungenhypoplasie.

Etwa ein Drittel der nach der 20. SSW mit einem Sartan behandelten Frauen entwickelt ein Oligohydramnion, das erste sichtbare Zeichen einer Sartanfetopathie [ 6]. Nach Anwendung im ersten Trimenon wurden bisher keine substanzialen Hinweise auf eine Teratogenität von ACE-Hemmern oder Sartanen gefunden.

**Cumarinantikoagulanzen**

Eine hypoplastische Nase, vorzeitige Epiphysenverkalkung, Skeletthypoplasien, Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung, eine intrauterine Wachstumshemmung und mentale Entwicklungsretardierung können Folge einer pränatalen Cumarinexposition sein. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen gegen Ende der Schwangerschaft oder unter der Geburt.

Eine zusammenfassende Auswertung von 979 Schwangerschaften, die vorwiegend mit Acenocoumarol (nicht auf dem deutschen Markt) und Warfarin exponiert waren, ergab eine Cumarinembryopathierate von rund sechs Prozent [ 7].

In der bisher größten prospektiven Kohortenstudie mit 666 Frauen, die in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulan behandelt wurden (vorwiegend Phenprocoumon und Acenocoumarol), fanden sich nur zwei Cumarinembryopathien auf 354 Lebendgeborene. Die Spontanabortrate war auf das Doppelte erhöht. Eine Cumarinembryopathie wurde bisher nur beobachtet, wenn die Behandlung länger als bis zur achten SSW post menstruationem erfolgte [ 8].

**Medikamente bei chronischen Erkrankungen**

Aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten werden Frauen mit chronischen Erkrankungen des rheumatischen und autoimmunen Formenkreises häufiger schwanger als früher.

**Prednison/Prednisolon**

Angiotensin-converting-enzyme(ACE) Kortikosteroide sind die in der Schwangerschaft am besten erprobten antiinflammatorischen Substanzen. Sie zeichnen sich durch einen geringen plazentaren Übergang aus und haben kein nennenswertes Fehlbildungspotenzial [ 9] – auch wenn ein minimal erhöhtes Gaumenspaltenrisiko im Zeitraum zwischen der achten und elften SSW bei Tagesdosen über 15 mg Prednison nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Dauertherapie in der Fetalperiode kann zu intrauteriner Wachstumsretardierung führen und beim Neugeborenen Hypoglykämien und Elektrolytstörungen zur Folge haben. Eine Substitutionstherapie bei endokrinen Erkrankungen sowie die pränatale Lungenreifeförderung sind, wenn indiziert, uneingeschränkt möglich.

**Azathioprin**

Zu Azathioprin liegen Erfahrungen mit mehr als 2000 Schwangeren vor. Ein teratogenes Potenzial hat sich nicht gezeigt. Nach Langzeitanwendung wurden gelegentlich ein zu niedriges Geburtsgewicht, eine höhere Frühgeburtenrate und andere Schwangerschaftskomplikationen beobachtet, wobei hier auch die bei diesen Schwangeren vorliegende schwere chronische Grunderkrankung berücksichtigt werden muss.

**Methotrexat**

Methotrexat (MTX) gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten und wird für unterschiedlichste Indikationen eingesetzt. Es ist lange bekannt, dass MTX ein teratogenes Potenzial besitzt, das sich mit einem variablen Muster von Fehlbildungen manifestiert. Die klassische MTX-Embryopathie, unter anderem mit fazialen Dysmorphien, Ossifikationsdefekten und Schädelanomalien, Kleinwuchs und Gliedmaßenanomalien, ist bisher vor allem nach fehlgeschlagenen Abortversuchen beobachtet worden. Unter der üblichen antirheumatischen Therapie von wöchentlich 7,5 bis 25 mg wurde

in einer prospektiven Kohortenstudie [ 10] mit 324 exponierten Schwangeren keine typische MTX-Embryopathie gesehen. Allerdings zeigten sich eine deutlich erhöhte Spontanabortrate und eine leichte Erhöhung des Gesamtfehlbildungsrisikos.

Eine Therapie mit MTX sollte bereits bei Kinderwunsch auf eine besser geeignete antirheumatische Therapie umgestellt werden. Bei versehentlicher Exposition in eine ungeplante Schwangerschaft hinein muss die Therapie sofort beendet

und eine weiterführende Ultraschalldiagnostik angeboten werden. Die dringende Notwendigkeit der immer wieder empfohlenen dreimonatigen Therapiepause vor einer Konzeption lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht begründen.

**Mycophenolat**

Mycophenolatmofetil ist teratogen und kann zu einem Fehlbildungssyndrom führen, für das folgende Anomalien typisch sind: Mikrotie und Anomalie des äußeren Gehörgangs, Mundspaltbildungen und Kolobome. Aber auch Herzfehlbildungen sind beschrieben. Das Spontanabortrisiko ist deutlich erhöht [ 11].

**Leflunomid**

Im Tierversuch hat sich Leflunomid als teratogen erwiesen. Beobachtet wurden Skelettfehlbildungen, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie und Hydrozephalus. Derartige Auffälligkeiten konnten bei den über 100 exponierten Schwangeren bisher nicht nachgewiesen werden [ 12, 13]. Dennoch sollte eine Leflunomidtherapie möglichst bereits bei Kinderwunsch beendet bzw. bei Feststellung einer ungeplanten Schwangerschaft sofort abgesetzt werden. Wegen der langen Halbwertszeit kann im Einzelfall eine Auswaschtherapie mit Colestyramin in Erwägung gezogen werden.

**TNF- $\alpha$ -Inhibitoren**

Bei den TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)--Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Infliximab wurden bisher keine spezifischen Fehlbildungen beim Menschen beobachtet. In einer aktuellen multizentrischen Studie wurden Daten zu 495 Schwangeren mit Exposition im ersten Trimester ausgewertet. Es ergab sich eine gering erhöhte Gesamtfehlbildungsrate [ 14]. Im ersten Trimenon ist mit keinem nennenswerten Übergang dieser sehr großen Moleküle zu rechnen. In der zweiten Schwangerschaftshälfte wurde aber ein aktiver Transport beobachtet, der Auswirkungen auf die (immunologische) Entwicklung des Kindes haben könnte. Dies demonstriert eindrücklich der Fall eines pränatal exponierten Kindes, das nach einer Bacillus-Calmette-Guérin(BCG)-Impfung im Alter von drei Monaten an einer disseminierten BCG-Infektion verstarb [ 15].

© Daniela / stock.adobe.com (Symbolbild mit Fotomodel)



## Retinoide

Die Retinoide Isotretinoin und Acitretin gegen Akne und Psoriasis sind die am stärksten teratogen wirksamen Arzneimittel seit Thalidomid. Ihre systemische Anwendung in der Schwangerschaft erhöht das Spontanabortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoidsyndrom mit

- > Fehlanlage der Ohren, einschließlich Agenesie oder Stenose des Gehörgangs,
- > Störungen der Gesichts- und Gaumenbildung,
- > Mikrognathie,
- > kardiovaskulären Defekten.

Ferner sind Entwicklungsstörungen im Bereich des Thymus und des zentralen Nervensystems beschrieben, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen. Intelligenzdefizite wurden ebenfalls beschrieben, zum Teil auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen. Wird für Isotretinoin die empfohlene Vier Wochen-Frist zwischen Therapieende und Konzeption deutlich unterschritten oder gar eine Behandlung bis in die Frühschwangerschaft fortgeführt, muss mit einer Schädigungswahrscheinlichkeit von bis zu 30 Prozent gerechnet werden, insbesondere im letztgenannten Fall. Aus diesem Grund gibt es ein strenges Schwangerschaftsverhütungsprogramm, wonach eine Patientin durch monatliche Schwangerschaftstests nachweisen muss, dass sie konsequent verhütet (empfohlen werden zwei sich ergänzende Methoden; [ 16]). Erst dann kann eine Verordnung für 30 Tage abgegeben werden, die innerhalb einer Frist von sieben Tagen eingelöst werden muss.

Das gegen Psoriasis eingesetzte Acitretin und der dazugehörige Metabolit Etretinat haben eine wesentlich längere biologische Halbwertszeit von mehreren Monaten, was einen zeitlichen Abstand von zwei Jahren zwischen Therapieende und Schwangerschaft erforderlich macht.

## Antiepileptika

### Klassische Antiepileptika

Die klassischen Antiepileptika Valproinsäure, Carbamazepin, Phenytoin und Phenytoin haben sich als teratogen erwie-

sen [ 2]. Fasst man die bisher vorliegenden Studien zusammen, muss man bei einer Monotherapie durchschnittlich mit einer Verdopplung des Fehlbildungsrisikos rechnen. Bei Valproinsäure ist das Risiko am höchsten. Dies gilt erst recht für hohe Dosen deutlich über 1000 mg/Tag.

Im Vordergrund stehen Fehlbildungen des Herzens, der Harnwege, des Skeletts, Mundspaltbildungen und bei Valproinsäure ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, das heißt, etwa jedes 75. exponierte Kind ist von einer Spina bifida betroffen. Die ebenfalls beobachtete Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie fasst man unter dem Begriff Antiepileptikasyndrom zusammen. In mehreren Studien wurden kognitive Entwicklungsstörungen sowie ein erhöhtes Risiko von Störungen des autistischen Formenkreises nach intrauteriner Exposition mit Valproinsäure diskutiert [ 17]. Bei Frauen im fertilen Alter bzw. bei Kinderwunsch muss der Nutzen der Behandlung sehr sorgfältig gegen die geschilderten Risiken abgewogen werden.

### Neuere Antiepileptika

Mehrere Tausend ausgewertete Schwangerschaften unter Lamotrigin lassen bei Monotherapie bisher keine Teratogenität erkennen. Auch Levetiracetam scheint bei Monotherapie nicht mit einem signifikanten Fehlbildungsrisiko assoziiert zu sein. Die Daten zu Gabapentin und Pregabalin reichen für eine abschließende Beurteilung noch nicht aus. Bei Topiramaten gibt es Hinweise auf Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Hypospadien.

### Psychopharmaka

Nach heutigem Wissen birgt, mit Ausnahme von Lithium, keines der klassischen Psychopharmaka ein nennenswertes teratogenes Potenzial. Allerdings ist der Erfahrungsumfang recht unterschiedlich. Bei allen Psychopharmaka muss mit mehr oder weniger ausgeprägten zentralnervösen, respiratorischen und gastrointestinalen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen gerechnet werden, wenn die Mutter bis zur Geburt behandelt wird. Dies gilt insbesondere für Lithium und die Benzodiazepine, die ein Floppy-infant-Syndrom zur Folge haben können. Die zunehmend verbreitete Anwendung von Antiepileptika zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen sollte, mit Ausnahme vom gut untersuchten Lamotrigin, sehr kritisch geprüft werden. Dies gilt insbesondere für Valproinsäure (s.oben).

### SSRI

Bei insgesamt mehreren Hunderttausend ausgewerteten Schwangerschaften unter selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) ließen sich teratogene Effekte nicht eindeutig nachweisen. Allerdings wurde in einigen Studien eine leichte Zunahme von Herzseptumdefekten oder anderen, eher seltenen Anomalien beobachtet, insbesondere im Zusammenhang mit Paroxetin und Fluoxetin [18]. In den letzten Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen einer mütterlichen SSRI-Einnahme in der zweiten Schwanger-

schaftshälfte und einem persistierenden pulmonalen Hochdruck beim Neugeborenen diskutiert, möglicherweise als Ausdruck einer direkten Serotoninintoxizität. Ebenso kontrovers werden neuere Vermutungen diskutiert, dass SSRI autistische Symptome beim Kind begünstigen.

Bei einer Neueinstellung sollten die am besten untersuchten Mittel Sertralin und Citalopram bevorzugt werden. Patientinnen, die unter Therapie mit einem anderen SSRI stabil sind, sollten diese Medikation unverändert fortsetzen, um keine für Mutter und Kind bedrohlichen Krisen zu provozieren.

### Atypische Neuroleptika

Heute werden in der antipsychotischen Therapie atypische Neuroleptika bevorzugt. Zu Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Clozapin liegen jeweils die Ergebnisse von einigen Hundert ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen vor, die bisher nicht auf Teratogenität hinweisen, allerdings können auch diese Mittel zu postnatalen Anpassungsstörungen führen [ 19]. Bei Lithium ist das teratogene Potenzial geringer als früher angenommen. Die in diesem Zusammenhang beobachtete Ebstein-Anomalie mit Fehlanlage der Herzklappen kommt offenbar nur bei etwa einem von 1000 im ersten Trimenon exponierten Feten vor. Postpartal muss auf toxische Symptome beim Kind geachtet und insbesondere eine Hypothyreose ausgeschlossen werden.

### Benzodiazepine

Ob Benzodiazepine, zwischen achter und elfter SSW eingenommen, tatsächlich Mundspaltbildungen verursachen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Benzodiazepine sollten nur nach kritischer Prüfung eingesetzt werden, eine langfristige Therapie ist zu vermeiden. Bis zur Geburt exponierte Kinder können erhebliche Anpassungsstörungen durchmachen mit Atemdepression, Temperaturregulationsstörungen und Muskelhypotonie.

## Fazit

- > Für fast alle Behandlungsindikationen lassen sich Arzneimittel finden, deren Einsatz auch in der Schwangerschaft vertretbar ist.
- > Es ist immer von Vorteil, wenn eine Patientin die bevorstehende Planung einer Schwangerschaft dem behandelnden Arzt mitteilt. Die Medikamentenauswahl muss dann sorgfältig anhand hierfür qualifizierter Literatur oder nach Konsultation eines Beratungszentrums erfolgen.
- > Neue, unzureichend untersuchte Medikamente sind möglichst ebenso zu meiden wie nachweislich entwicklungsstoxische Substanzen.
- > Die Einnahme eines für Schwangere kontraindizierten Mittels stellt keineswegs zwangsläufig eine Risikosituation dar.
- > Der Abbruch einer erwünschten und intakten Schwangerschaft ist extrem selten aus Gründen einer Arzneitherapie erforderlich und darf nicht vorschnell aus vermeintlichen Haftungsgründen empfohlen werden.

### Korrespondierender Autor:

Dr. med. A. Kayser  
Kontakt: Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité – Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin, Deutschland angela.kayser@charite.de

### Erstpublikation:

Gynäkologische Endokrinologie 1 / 2007  
DOI 10.1007/s10304-016-0102-2:

### Literatur:

1. Acog (2013) <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy> Accessed 28.07.2016
2. Awmf (2016) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html> Accessed 21.07.2016
3. Bfarm (2005) Leitfaden für Ärzte und Apotheker, [http://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Servicefunktionssuche\\_Formular.html?resultsPerPage=15&templateQueryString=isotretinoin&sortOrder=score+desc%2C+dateOfIssue\\_dt+desc&doctype=publication](http://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Servicefunktionssuche_Formular.html?resultsPerPage=15&templateQueryString=isotretinoin&sortOrder=score+desc%2C+dateOfIssue_dt+desc&doctype=publication) Accessed 28.06.2016
4. Bfarm (2014) Rote-Hand-Brief, [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI\\_rhb/\\_functions/RI\\_rhb\\_Filtersuche\\_Formular.html?resourceId=3495938&input\\_3872330&pageLocale=de&oneOfTheseWords=&versionNr\\_str=valproat&dateOfIssue\\_dt=&submit=Filtern](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/_functions/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html?resourceId=3495938&input_3872330&pageLocale=de&oneOfTheseWords=&versionNr_str=valproat&dateOfIssue_dt=&submit=Filtern) Accessed 28.06.2016
5. Briggs GG (2015) Drugs in Pregnancy and Lactation. Wolters Kluwer Health, Philadelphia
6. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK et al. (2010) Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. Arthritis Rheum 62:1494-1503
7. Cheent K, Nolan J, Shariq S et al. (2010) Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 4:603-605
8. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F et al. (2013) Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. J Clin Psychopharmacol 33:453-462
9. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T et al. (2012) Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A 158A:588-596
10. Myles N, Newall H, Ward H et al. (2013) Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. Aust N Z J Psychiatry 47:1002-1012
11. Oppermann M, Padberg S, Kayser A et al. (2013) Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy--risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. Br J Clin Pharmacol 75:822-830
12. Padberg S, Wacker E, Meister R et al. (2014) Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 58:4392-4398
13. Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. (2006) Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemostasis 95:949-957
14. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K et al. (2012) Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Elsevier GmbH Urban & Fischer
15. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C et al. (2014) Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 100:499-506
16. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ et al. (2002) Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. Teratology 66:127-140
17. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E et al. (2014) Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol 66:1101-1110
18. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E et al. (2015) Pregnancy outcome after TNF- inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicenter cohort study. Br J Clin Pharmacol 80:727-739
19. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C (2016) Pregnancy outcomes in women who have taken leflunomide before or during pregnancy - a prospective case series. In, Reprod Toxicol, p 186

### INTERESSENKONFLIKT

A. Kayser und C. Schaefer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.



# CME-Fragebogen

## Medikamentöse Therapie bei Schwangerschaft oder Kinderwunsch

**Welche Substanzgruppe gehört nach Thalidomid heute zu den stärksten Teratogenen?**

- Lithium
- Zytostatika
- Retinoide

**Welches Antiepileptikum sollte möglichst im gebärfähigen Alter, also bei potenziell Schwangeren vermieden werden?**

- Carbamazepin
- Valproinsäure
- Lamotrigin

**Das Hintergrund- oder Basisrisiko für große oder kleinere bei der Geburt sichtbare Fehlbildungen liegt bei ...**

- 1–3 %
- 3–6 %
- 6–8 %

**Womit muss nach mütterlicher Langzeittherapie mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern beim Neugeborenen nicht gerechnet werden?**

- zu niedriges Geburtsgewicht für das Schwangerschaftsalter (small-for gestational-age)
- Bradykardie in den ersten Lebenstagen
- cerebrale Krämpfe

**Welche der folgenden Aussagen ist falsch?**

- Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Mittel als teratogen erwiesen.
- Zu den meisten Arzneimitteln mit teratogenen Effekten liegen ausreichende Daten beim Menschen vor.
- Es werden weniger Kinder im Mutterleib durch teratogene Medikamente geschädigt als durch mütterlichen Alkoholkonsum.

**Finden Sie die richtige Aussage.**

- Der Einsatz von Opioiden in der Schwangerschaft ist unter Umständen möglich.
- Der Einsatz der Kombination Cotrimoxazol/Trimethoprim in der Schwangerschaft ist kontraindiziert.
- Als am besten untersuchtes Antihypertonikum in der Schwangerschaft gilt Methyl dopa.

**Beenden Sie den folgenden Satz richtig. Die in der Schwangerschaft am besten erprobten Substanzen mit Wirkungen auf das Immunsystem sind ...**

- Antimetabolite wie Azathioprin.
- Kortikosteroide wie Prednisolon.
- TNF-alpha-Inhibitoren wie Adalimumab.

**Welche Aussage zum Einsatz von Psychopharmaka in der Schwangerschaft stimmt nicht?**

- Bei einer Neueinstellung sollten die am besten untersuchten Mittel Sertralin und Citalopram bevorzugt werden.
- Kontrovers werden neuere Vermutungen diskutiert, dass SSRI autistische Symptome beim Kind begünstigen.
- Dass Benzodiazepine, zwischen achter und elfter SSW eingenommen, Mundspaltbildungen verursachen, gilt als erwiesen.

**In der antipsychotischen Therapie von Schwangeren werden heute atypische Neuroleptika bevorzugt. Welche der folgenden Substanzen gehört nicht dazu?**

- Thioridazin
- Olanzapin
- Risperidon

**Diuretika gehören nicht zur Standardtherapie bei Schwangerschaftshochdruck oder -ödemen. Lässt sich eine Therapie mit ihnen nicht umgehen, ist welcher Wirkstoff Mittel der Wahl?**

- Spironolacton
- Hydrochlorothiazid
- Chlorthalidon