



Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Grundregeln der Teratologie

Die sechs Grundregeln der Teratologie

Ausgewählte Arzneimittel

Für die meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit stehen Arzneimittel der Wahl zur Verfügung.

Rechtliche Aspekte der Verordnung in der Schwangerschaft

In der vom Hersteller verfassten Fachinformation sind die zugelassenen Indikationen des jeweiligen Arzneimittels zu finden.



Impressum

Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit Ein Serviceheft der KVH

Kassenärztliche Vereinigung Hamburg
Köperschaft des öffentlichen Rechts
www.kvhh.de

V.i.S.d.P.: Walter Plassmann

Redaktion: Abteilung Öffentlichkeitsarbeit

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

Gestaltung: Melanie Vollmert, Kassenärztliche Vereinigung Hamburg

Bilder: Fotolia.com ©: dianamcluckie, Photographee.eu, Mopic, Monkey Business, BillionPhotos.com, Konstantin Yuganov, S.Kobold, Tobif82, Marco2811

Mit freundlicher Nachdruckgenehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg.

Stand: April 2015

Anmerkung:

Die Begriffe „Arzt“ und „Therapeut“ im Text stehen immer sowohl für die männliche als auch für die weibliche Berufsbezeichnung.

Vorbemerkung

Dieses Serviceheft 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.

Inhalt

Vorwort	5
Grundregeln der Teratologie	6
Ausgewählte Arzneimittel	8
Analgetika	8
Paracetamol	8
Metamizol	9
Codein	10
Morphin	11
Tramadol	11
Antiasthmatika und Antiallergika	12
Cromoglicinsäure	12
Cetirizin	13
Fexofenadin	13
Loratadin	13
Montelukast	13
Theophyllin	13
Antibiotika	14
Betalactam-Antibiotika	14
Makrolid-Antibiotika	14
Antidepressiva	15
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	15
Antiemetika	19
Metoclopramid	19
Ondansetron	20
Antiepileptika	22
Methylphenidat	24
Raucherentwöhnungsmittel	25
Rechtliche Aspekte der Verordnung in der Schwangerschaft	26

Vorwort



Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

vielleicht stehen auch Sie von Zeit zu Zeit vor der Frage: 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 – und das Kind darf unter keinen Umständen geschädigt werden. Was also tun? Wie also vorgehen? Diese Fragen sind für die Patientinnen, aber auch für Sie, die behandelnden Ärzte, nicht selten mit großer Unsicherheit verbunden.

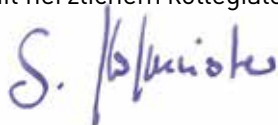
Hier wollen wir gern mit dem vorliegenden Kompendium helfen!

Unser Dank gilt der KV Baden-Württemberg und ihrem Vorsitzenden Dr. Norbert Metke, der die Idee zu diesem Ratgeber hatte und uns die Erlaubnis erteilt hat, ihn auch unseren Mitgliedern zur Verfügung zu stellen.

Entstanden ist das Heft unter der Federführung von Professor Dr. Klaus Mörike, dem Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen, und in Zusammenarbeit mit Dr. Christof Schaefer vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Berliner Charité, und Dr. Wolfgang Paulus vom Institut für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg erstellt hat.

Darüber hinaus helfen Ihnen gern auch unsere Fachberater der KV Hamburg, die Sie unter der Tel. 040 – 22 802 -571/-572 erreichen.

Mit herzlichem kollegialen Gruß



Dr. med. Stephan Hofmeister
Stellv. Vorsitzender des Vorstands

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.

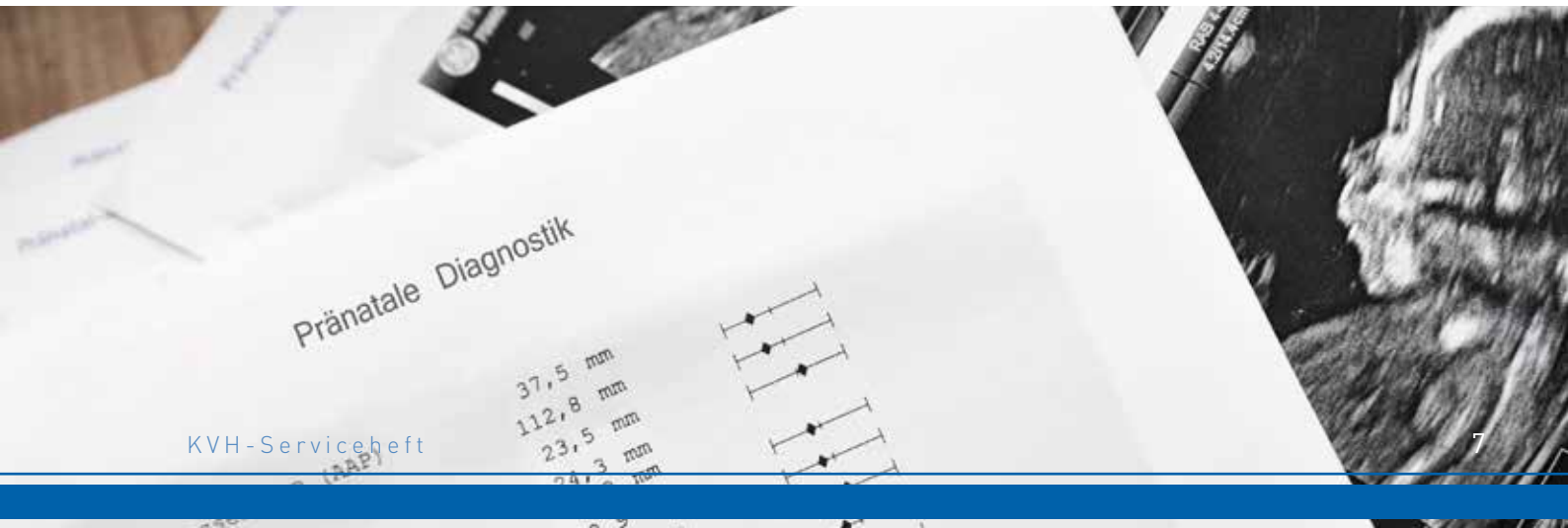
[1] Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 2. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011

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

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



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.

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 zusammenge-

fasst. 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 Arzneimittel Einsatz 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.

Sie 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-ähnliches 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 SO, 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 (Bottalli) 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 dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996; 7: 533-5

[2] Bánhidly F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE: A population-based case-control teratologic study of oral dipyron 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, nachdem 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

Arzneimittelgruppe	Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit (zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen)
Analgetika	<p>Paracetamol (1. Wahl);</p> <p>Ibuprofen (1. Wahl) nur bis zur 28. Woche, maximale Tagesdosis 1600 mg;</p> <p>bei Bedarf kurzfristiger Einsatz von Opioidanalgetika (z. B. Tramadol oder Codein, cave: vor der Entbindung, sub partu und speziell Codein in der Stillzeit);</p> <p>in der Stillzeit gehören Ibuprofen bis maximal 1600 mg/d und Paracetamol zu den Mitteln der Wahl. Opioidanalgetika 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.</p>

Antiasthmatica 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 H1-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 PPHN bleibt niedrig.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer einer SSRI-Exposition während der Schwanger-

erschaft 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 Fehlbildungsri-

siko zu bestehen. Nach mütterlicher Behandlung mit Venlafaxin in der sensiblen Phase der Organ-differenzierung (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 Obstet 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, Juurink 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 pre-eclampsia. *Epidemiology* 2013; 24(5): 682-91

[14] Ferreira E, Carceller AM, Agogue 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, Juurink 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] Lenestål 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, Ekbohm A, Baron J, and the Euomap 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.

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].

[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 Man-

chester 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, Pennell 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, Grønberg 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/Arzneittelsicherheit/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

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



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 substanziiell 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 (15mg 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 deutlichen 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 Dünder 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 Ver-

merk „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.

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

Praxisberatung - Ihre Ansprechpartner in der KVH

Bei Fragen zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln können Sie sich an die Fachberater der Abteilung „Praxisberatung“ wenden. Sie erreichen die Fachabteilung telefonisch unter 22802-571/-572 (Sekretariat) per E-Mail unter praxisberatung@kvvh.de und per Fax unter 22802-420

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

KVH *Kassenärztliche
Vereinigung
Hamburg*

*Wir arbeiten
für Ihre Gesundheit*