

Medikamentöse Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit – aktueller Kenntnisstand und Empfehlungen

Christof Schaefer

Mod. nach Erstpublikation in *Kliniker* 2014; 43: 412–418

Einleitung

Für die meisten akuten und chronischen Erkrankungen gibt es hinreichend erprobte Medikamente, die ohne erhebliche Risiken auch in Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden können. Allerdings ist ein Off-Label-Use in der Schwangerschaft nicht ungewöhnlich. Dieser Artikel skizziert den aktuellen Kenntnisstand zu Analgetika, Antibiotika, Antihypertensiva, Cumarin-Antikoagulantien, immunmodulatorischen Substanzen/Rheumatherapeutika, Retinoiden, Antiepileptika und Psychopharmaka und gibt Empfehlungen zu akzeptablen Medikamenten.

Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen, sollte jede Therapie bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter von einer möglichen Gravidität ausgehen und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugt werden.

Risikoabschätzung von Medikamenten in der Schwangerschaft

Die Pharmakotherapie Schwangerer ist ein heikles Thema, dem Beipackzettel und Rote Liste nicht gerecht werden können. Nicht selten führen Fehlinformationen zum Vorenthalten einer Therapie, schlechter Compliance, zu Überreaktionen nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel bis hin zum Abbruch einer

Schwangerschaft oder auch zur Verordnung unzureichend erprobter Mittel. Dabei gibt es für die meisten akuten und chronischen Erkrankungen ausreichend sichere Arzneimittel (Tab. 1). Aktuelle Daten zur Verträglichkeit von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich in Fachbüchern (z. B. [1]) und Internetdatenbanken sowie spezialisierten Beratungseinrichtungen (z. B. www.embryotox.de).

Off-Label-Use

Auch Schwangere müssen behandelt und gegebenenfalls krankheitsbedingte Auswirkungen auf den Embryo verhindert werden. Nicht selten geht das nur mit Medikamenten, die für Schwangere „kontraindiziert“ sind. Dies entspricht dann einem Off-Label-Use. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann nicht rechtswidrig, wenn das Medikament mit Gegenanzeige Schwangerschaft nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht. Die Unbedenklichkeit ist relativ zu verstehen, das heißt, es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint, und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter [1].

Medikamente in der Schwangerschaft

Analgetika

Paracetamol kann in der gesamten Schwangerschaft in üblichen Dosen verwendet werden, Ibuprofen als am besten untersuchtes nichtsteroidales Antirheumatikum bis Woche 28. Letztlich hat sich keines der verbreiteten Analgetika als teratogen erwiesen. Doch müssen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen erwartet werden, wenn Opioide bis zur Geburt genommen wurden.

In den letzten Jahren wurden einige Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen mehrwöchiger Paracetamol-Einnahme in der Schwangerschaft und Entwicklungsauffälligkeiten beim Kind diskutierten, wie z. B. hyperkinetische Störungen, Hodenhochstand und Asthma [2]. Dergleichen war bei diesem alten Schmerzmittel bisher nicht beobachtet worden. Abgesehen davon, dass die Methodik einiger dieser Studien problematisch ist und andere Einflussgrößen unzureichend kontrolliert wurden, gibt es keine wirklich plausiblen Vorstellungen über den Wirkmechanismus dieser z. T. multifaktoriell bedingten Auffälligkeiten. Bei den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie z. B. Ibuprofen und Diclofenac, ist der prostaglandin antagonistische Effekt hingegen erwiesen mit Auswirkungen auf den fetalen Kreislauf (vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus) und die Nieren bei Gabe im 3. Trimenon. Daher

Tabelle 1

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit.

Indikation	Arzneimittel der Wahl
Allergien	<ul style="list-style-type: none"> ■ Loratadin ■ Clemastin
Asthma	<ul style="list-style-type: none"> ■ inhalierbare Kortikosteroide (ICS), z. B. Budesonid, ■ inhalierbare β-2-Sympathikomimetika, kurz wirksame: z. B. Salbutamol, lang wirksame: Formoterol (nur zusammen mit einem ICS)
bakterielle Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Penicilline ■ Cephalosporine ■ Makrolide
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mesalazin ■ Olsalazin ■ Sulfasalazin ■ Budesonid oral/rektal ■ Prednisolon ■ Azathioprin
Depression	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sertralin, Citalopram ■ Amitriptylin, Imipramin und Nortriptylin
Gastritis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antazida, z. B. Magaldrat ■ bewährte H₂-Blocker wie Ranitidin ■ Omeprazol
Glaukom	<ul style="list-style-type: none"> ■ Timolol ■ Dorzolamid ■ Brinzolamid
Hustendämpfung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dextromethorphan ■ Codein, jeweils nur Einzeldosen
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> ■ α-Methyldopa ■ Metoprolol ■ Reserve: Nifedipin, Dihydralazin, nach dem 1. Trimenon auch Urapidil
Krätze (Skabies)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Permethrin ■ Reserve: Benzylbenzoat, Crotamiton
Läuse	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dimeticon ■ Kokosöl, Spülungen mit Essigwasser und Auskämmen
Migräne	<ul style="list-style-type: none"> ■ siehe Schmerzen und ggf. auch Sumatriptan
Mukolytika	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acetylcystein, Ambroxol
Refluxösophagitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Omeprazol
Schlafstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diphenhydramin ■ Einzeldosen von Diazepam, Lorazepam, Zolpidem
Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Paracetamol, ggf. in Einzeldosen auch mit Codein ■ Ibuprofen, Diclofenac (nur bis Woche 28) ■ ggf. Tramadol (siehe Text)
Übelkeit/Hyperemesis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Meclozin ■ Doxylamin ■ Dimenhydrinat ■ Metoclopramid
Wurmerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pyrviniumembonat ■ Mebendazol ■ Niclosamid (kritische Prüfung im 1. Trimenon)

gibt es insbesondere im 3. Trimenon bei leichten und mittelstarken Schmerzen keine medikamentöse Alternative zu Paracetamol. Im 1. und 2. Trimenon kann Schwangeren primär Ibuprofen als am besten untersuchtes NSAR empfohlen werden.

Antibiotika

Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft sind Penicilline, Cephalosporine und Makrolide. Unter Berücksichtigung des nicht völlig auszuschließenden Risikos für Neuralrohrdefekte bei Exposition um Woche 6 können auch Cotrimoxacol/Trimethoprim verwendet werden. Tetrazykline können nach der 15. Schwangerschaftswoche zu Zahnverfärbungen führen. Aminoglykoside, systemisch verabreicht, können ototoxisch beim Kind wirken. Bei anderen Antibiotika wurden bisher keine gravierenden embryo- oder fetotoxischen Effekte bestätigt. Dies gilt auch für Fluorchinolone, denen gelegentlich mit Verweis auf tierexperimentelle Ergebnisse eine teratogene Wirkung unterstellt wird, wie eine kürzlich publizierte große Beobachtungsstudie mit nahezu 1000 exponierten Schwangeren für die länger eingeführten Mittel dieser Gruppe nachwies [3].

Antihypertensive Behandlung

Die Therapie der arteriellen Hypertonie von Schwangeren unterscheidet sich erheblich von derjenigen Nichtschwangerer. In der Schwangerschaft geht es darum, das Risiko für mütterliche Komplikationen zu senken und für eine ungestörte fetale Entwicklung zu sorgen.

Nach wie vor gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft. Infrage kommen in erster Linie Methyldopa, aber auch Metoprolol und Nifedipin. Bei den Mutter und Fetus mehr gefährdenden, durch Präeklampsie bedingten Hochdruckformen haben sich

Nifedipin oral, Urapidil i. v. und mit Einschränkung Dihydralazin/Hydralazin i. v. bewährt.

Betablocker. Bei allen β -Rezeptoren-Blockern muss mit perinatalen Auswirkungen wie Herzfrequenzabnahme und Hypoglykämie gerechnet werden, wenn bis zur Geburt behandelt wurde. Diskutiert werden auch ein geringeres Geburtsgewicht und selten Atemstörungen beim Neugeborenen.

Diuretika. Diuretika gehören nicht zur Standardtherapie bei Schwangerschaftshochdruck und -ödemen. Ihre Anwendung ist speziellen Indikationen vorbehalten. Mittel der Wahl ist in einem solchen Fall Hydrochlorothiazid. Auch Furosemid kann zur Behandlung von Herz- oder Niereninsuffizienz gegeben werden. Diuretika können das Plasmavolumen herabsetzen. Die daraus resultierende Minderperfusion der Plazenta beeinträchtigt die intrauterine Versorgung zusätzlich.

ACE-Hemmer und Sartane. ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (sog. Sartane) sind fetotoxisch und können bei Anwendung im 2. und 3. Trimenon über eine Hypotonie und Einschränkung der Nierenperfusion beim Feten zu einer tubulären Nierendysgenese führen. Infolgedessen wurden Oligohydramnion, dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen, Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte, Gelenkkontrakturen und selten auch eine Lungenhypoplasie beobachtet. Etwa $\frac{1}{3}$ der nach der 20. Schwangerschaftswoche mit einem Sartan therapierten Frauen entwickelt ein Oligohydramnion, das erste sichtbare Zeichen einer Sartan-Fetopathie [4]. Nach Anwendung im 1. Trimenon wurden bisher keine substanziellen Hinweise auf Teratogenität von ACE-Hemmstoffen oder Sartanen beobachtet.

Cumarin-Antikoagulanzen

Eine hypoplastische Nase, vorzeitige Epiphysenverkalkung, Skeletthyoplasien, Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung, intrauterine Wachstumshemmung und mentale Entwicklungsretardierung können Folge einer pränatalen Cumarin-Exposition sein. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen unter der Geburt. Eine zusammenfassende Auswertung von 979 vorwiegend mit Acenocoumarol und Warfarin exponierten Schwangerschaften ergibt eine Cumarin-Embryopathierate von rund 6% [5]. In der bisher größten prospektiven Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulans (vorwiegend Phenprocoumon und Acenocoumarol) behandelt wurde, fanden sich nur 2 Cumarin-Embryopathien auf 354 Lebendgeborene. Spontanaborte kamen 2-mal häufiger vor als erwartet. Eine Cumarin-Embryopathie wurde bisher nur beobachtet, wenn länger als bis zur 8. Schwangerschaftswoche (nach letzter Regel) behandelt wurde [6].

Immunmodulatorische Medikamente/Rheumatherapeutika

Aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten werden mehr Frauen als früher unter immunsuppressiver Medikation schwanger.

Prednison/Prednisolon. Kortikosteroide sind die in der Schwangerschaft am besten erprobten antiinflammatorischen Mittel. Prednison und Prednisolon zeichnen sich durch einen geringen plazentaren Übergang aus und haben kein nennenswertes Fehlbildungspotenzial [7] – auch wenn ein minimal erhöhtes Gaumenspaltenrisiko im Zeitraum zwischen 8 und 11 Schwangerschaftswochen bei Tagesdosen über 15 mg Prednison nicht ausgeschlossen werden kann. Eine lang andauernde Therapie in der Fetalperiode kann zu einem niedrigeren Geburtsgewicht beitragen und zu vorübergehender Hypoglykämie,

Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen führen.

Azathioprin. Zu Azathioprin (AZA) liegen Erfahrungen an mehr als 1000 Schwangeren – zum großen Teil an organtransplantierten Frauen – vor, die kein teratogenes Risiko gezeigt haben. Nach Langzeitanwendung wurden gelegentlich ein niedrigeres Geburtsgewicht, höhere Frühgeburtenrate und andere Schwangerschaftskomplikationen beobachtet, wobei Dosis, Komedikation und (schwere) mütterliche Erkrankung mit berücksichtigt werden müssen.

Methotrexat. Methotrexat (MTX) als Folsäureanalogon und Antimetabolit hat ein teratogenes Potenzial mit einem charakteristischen Muster an (variablen) Fehlbildungen. Die meisten MTX-Embryopathien sind nach fehlgeschlagenem Abortversuch (mit oder ohne Misoprostol) beobachtet worden. Unter der üblichen antirheumatischen Dosis von wöchentlich 10–30 mg können laut einer neueren großen multizentrischen Studie neben einer erhöhten Spontanabortrate teratogene Effekte nicht ausgeschlossen werden, das Risiko bei Anwendung in eine (ungeplante) Schwangerschaft hinein stellt aber offenbar ein nur geringes Fehlbildungsrisiko dar [8]. Die Therapie sollte jedoch umgehend umgestellt und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Die teilweise geäußerte Empfehlung, MTX 3 Monate vor der Konzeption abzusetzen, entspringt eher theoretischen Erwägungen und kann mit den bisherigen Daten nicht begründet werden.

Mycophenolat. Mycophenolat (MMF) ist teratogen und kann zu einem Fehlbildungssyndrom führen, für das die Kombination aus Anomalien des äußeren Ohres und Mundspaltbildungen charakteristisch ist. Auch Spontanaborte treten häufiger auf [9].

Leflunomid. Im Gegensatz zum Tierversuch, wo unter Leflunomid Skelettfehlbildungen, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie und Hydrozephalus beobachtet

wurden, haben die über 100 Schwangerschaftsverläufe beim Menschen bisher keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben [10].

TNF- α -Hemmer. Bei den Tumornekrosefaktor-(TNF-) α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Etanercept wurden bisher keine spezifischen Fehlbildungen beim Menschen beobachtet. Eine neuere multizentrische Studie findet jedoch eine insgesamt erhöhte Fehlbildungsrate [11]. Mehr als im 1. Trimenon ist in der 2. Schwangerschaftshälfte ein plazentarer Übergang nachgewiesen, der potenziell Auswirkungen auf die (immunologische) Entwicklung des Kindes haben könnte, wie eine tödlich verlaufende BCG-Infektion nach BCG-Impfung nahelegte.

Retinoide

Die Retinoide Isotretinoin und Acitretin gegen Akne bzw. Psoriasis müssen heute als die stärksten Teratogene nach Thalidomid angesehen werden. Obwohl auch in Deutschland ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm etabliert ist mit detaillierten Informationen für Ärzte und Patientinnen, reglementierter Verschreibung und Empfehlungen für 2 kontrazeptive Maßnahmen gleichzeitig und bis zu 4 Wochen nach Absetzen einer Isotretinoin-Einnahme anzuwenden, kommt es immer wieder zu Schwangerschaften unter der Therapie [12].

Die Anwendung von Retinoiden in der Schwangerschaft erhöht das Spontanabortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoidsyndrom: Fehlanlage der Ohren einschließlich Agenesie oder Stenose des Gehörgangs, Störungen der Gesichts- und Gaumenbildung, Mikrognathie, kardiovaskuläre Defekte und Entwicklungsstörungen im Bereich des Thymus und des Zentralnervensystems, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen. Intelligenzdefizite wurden ebenfalls beschrieben, z. T. auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildun-

gen. Wird bei Isotretinoin die 4-Wochen-Frist zwischen Therapieende und Konzeption deutlich unterschritten oder gar in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, muss insbesondere im letztgenannten Fall mit einer Schädigungswahrscheinlichkeit von bis zu 30% gerechnet werden.

Cave. Bei Acitretin gegen Psoriasis mit seinem Metaboliten Etretinat muss wegen der wesentlich längeren biologischen Halbwertszeit bis zu mehreren Monaten eine Frist von 2 Jahren zwischen Therapieende und Schwangerschaft eingehalten werden.

Antiepileptika

Klassische Antiepileptika. Die klassischen Antiepileptika Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital/Primidon und Phenytoin haben sich als teratogen erwiesen (Übersicht in [1]). Die bisher vorliegenden Studien zusammenfassend, muss man bei einer Monotherapie durchschnittlich mit einer Verdopplung der Fehlbildungshäufigkeit rechnen. Bei Valproinsäure ist das Risiko am höchsten. Dies gilt erst recht für eine Kombinationstherapie. Im Vordergrund stehen Fehlbildungen des Herzens, der Harnwege, des Skeletts, Mundspaltbildungen und bei Valproinsäure ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, d. h. jedes 75. bis 100. exponierte Kind ist (von einer Spina bifida) betroffen. Die ebenfalls beobachtete Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie fasst man unter dem Begriff des Antiepileptikasyndroms zusammen. In mehreren Studien wurden kognitive Entwicklungsstörungen nach intrauteriner Exposition mit Valproinsäure erörtert.

Die Epilepsie selbst sowie unkomplizierte Krampfanfälle während der Schwangerschaft scheinen entgegen früherer Ansichten keine nennenswerte teratogene Wirkung zu entfalten.

Neuere Antiepileptika. Die mit Ausnahme von Lamotrigin (mit mehreren tausend

ausgewerteten Schwangerschaften) noch weniger umfangreichen Erfahrungen zu den neueren Antiepileptika lassen bei Monotherapie bisher keine erhebliche Teratogenität erkennen. Das gilt insbesondere auch für Levetiracetam. Bei Topiram gibt es allerdings Hinweise auf Gaumenspalten.

Psychopharmaka

Nach heutigem Wissen birgt, mit Ausnahme des Lithiums, 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 in besonderem Maße für Lithium und Benzodiazepine. Die zunehmend verbreitete Anwendung von Antiepileptika zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen sollte – mit Ausnahme vom gut untersuchten Lamotrigin – sehr kritisch geprüft werden, wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann. Dies gilt insbesondere für Valproinsäure (siehe unter Antiepileptika).

SSRI. Bei insgesamt über 100 000 ausgewerteten Schwangerschaften unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffen (SSRI) ließen sich teratogene Effekte nicht eindeutig nachweisen, obwohl einige Publikationen eine leichte Zunahme, z. B. von Herzseptumdefekten oder anderen, eher seltenen Anomalien beobachteten [13]. Die bei etwa jedem 3. Kind, dessen Mutter bis zur Geburt behandelt wurde, auftretenden Anpassungsstörungen wurden zunächst als Entzugssymptomatik interpretiert, könnten aber auch Zeichen direkter Serotonin-Toxizität sein. Ob als extreme Ausdrucksform dieser Toxizität der sehr seltene persistierende pulmonale Hypertonus des Neugeborenen zu zählen ist, wird noch kontrovers diskutiert, ebenso neuere Vermutungen, ob

SSRI in der Schwangerschaft autistische Symptome begünstigen.

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

Atypische Neuroleptika. Unter den heute bei der antipsychotischen Therapie bevorzugten atypischen Neuroleptika liegen zu Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Clozapin jeweils die Ergebnisse von einigen Hundert ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen vor, die bisher nicht auf Teratogenität hinweisen, allerdings kann es zu postnatalen Anpassungsstörungen kommen [14].

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 1 von 1000 im 1. Trimenon exponierten Feten vor. Postpartal muss auf toxische Symptome beim Kind geachtet und insbesondere eine Hypothyreose ausgeschlossen werden.

Benzodiazepine. Ob Benzodiazepine, zwischen Woche 8 und 11 eingenommen, tatsächlich Mundspaltbildungen verursachen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Wenn überhaupt, ist nur jedes 1000. in diesem Zeitraum exponierte Kind betroffen, was einer Verdopplung des Basisrisikos entspricht. Benzodiazepine sollten dennoch nur kritisch eingesetzt werden, eine langfristige Therapie ist zu vermeiden. Bis zur Geburt exponierte Kinder können erhebliche Anpassungsstörungen durchmachen mit Atemdepression, Temperaturregulationsstörungen und Muskelschlaffheit.

Tabelle 2

Die wichtigsten Arzneimittel, deren teratogenes Potenzial erwiesen ist oder wiederholt diskutiert wurde. Eine Monotherapie mit einem der u. g. Medikamente führt keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im 1. Trimenon liegt das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen unter 10% – mit Ausnahme von Thalidomid, Retinoiden und Mycophenolat. Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher angesehen werden, denn zu den meisten Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten beim Menschen vor.

Wirkstoff	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
Unzweifelhaft starke Teratogene, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bis zum 10-Fachen	
Retinoide (Acetritin, Etreinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr-, ZNS-, Herz-, Skelettfehlbildungen
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Mycophenolatmofetil	Ohren, Gaumen
Gesicherte Teratogene, soweit untersucht, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bei Monotherapie bis zum 2- bis 3-Fachen	
Androgene	Maskulinisierung
Antimetabolite	multiple Fehlbildungen
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (> 25000 IE Retinol/Tag)	wie Retinoide
Als sogenannte „schwache Teratogene“ (Risiko ≤ 1 : 100 exponierter Feten) werden diskutiert:	
Glukokortikoide (systemisch)	Gaumenspalten
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie)
Methimazol/Thiamazol/Carbimazol	Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Cotrimoxazol	Neuralrohrdefekte

Medikamente in der Stillzeit

Die meisten Medikamente finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der weit unter der therapeutischen Säuglingsdosis liegt [1]. Sehr selten werden toxische Mengen gemessen. Unter Dauermedikation können jedoch scheinbar zu vernachlässigende Konzentrationen aufgrund der verlängerten Halbwertszeit beim jungen Säugling durch Anreicherung zu Symptomen führen. Daher muss die wiederholte Gabe eines Arzneimittels grundsätzlich kritischer betrachtet werden als eine Einzeldosis. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene sind gefährdeter, weil sowohl die Ausscheidung als auch die Funktionstüchtigkeit von Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke noch nicht voll entwickelt sind.

Grundsätzlich problematisch in der Stillzeit sind:

- Zytostatika
- Radionuklide
- Opioide (außer Einzeldosen)
- eine Kombinationstherapie mit mehreren Psychopharmaka oder Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationen mit Lamotrigin, Benzodiazepinen oder Lithium.

Bei Unabweisbarkeit einer solchen Anwendung mit mehreren zentral wirksamen Medikamenten muss im Einzelfall entschieden werden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss [1]. Bei jeder Langzeittherapie der Mutter muss auf Symptome beim Säugling geachtet werden.

Codein. Codein ist ein Beispiel für weit verbreitete ZNS-aktive Medikamente, die im Einzelfall zu dramatischen Folgen führen können: Ein voll gestilltes, reifes und gesundes Neugeborenes, dessen Mutter zur Analgesie eine Kombination von Codein und Paracetamol einnahm, zeigte erste lethargische Symptome am 7. Lebenstag und verstarb am 13. Tag [15]. In der Familie wurde dann ein nicht seltener

Polymorphismus des P450-2D6-Enzyms diagnostiziert, der eine ultraschnelle Stoffwechsellung von Codein zu Morphin bewirkte. Infolgedessen nahm das Neugeborene toxische Morphindosen via Muttermilch auf. Eine kanadische Studie mit 238 Mutter-Kind-Paaren, die „Ultrarapid-Metabolizer“ mit einschloss, zeigte, dass die Sedierung gestillter Säuglinge in erster Linie von der mütterlichen Therapiedauer abhängt. Wenn diese auf 4 Tage begrenzt wird und die Kinder gut beobachtet wer-

den, erscheint eine Codein-Therapie nach wie vor akzeptabel, wenn Paracetamol und Ibuprofen nicht ausreichend wirksam sind.

Fazit

Für die weitaus meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend erprobte Medikamente. Die Auswahl muss sorgfältig mithilfe qualifi-

Tabelle 3

Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher angesehen werden. Eine Exposition führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszeitraum.

Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	fetale Hypoxie
Immunsuppressiva	Knochenmarksdepression
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioide/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetrazykline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

zierter Literatur (z. B. [1]) oder nach Konsultation einschlägiger Informationsdatenbanken oder Beratungszentren (www.embryotox.de) erfolgen. Neue, unzureichend untersuchte Medikamente sind ebenso zu meiden wie nachweislich entwicklungstoxische Substanzen. Bei der Therapieplanung sollten im gesamten reproduktionsfähigen Alter der Frau hinsichtlich Wirksamkeit und vorgeburtlicher Verträglichkeit bewährte Mittel bevorzugt werden, um auf eine häufig ungeplante Schwangerschaft eingerichtet zu sein. Nach Einnahme eines suspekten oder für Schwangere kontraindizierten Mittels ergibt sich keineswegs immer ein hohes individuelles Schädigungsrisiko (Tab. 2, 3). Allerdings sollte im Falle einer Exposition im 1. Trimenon eine weiterführende Ultraschalluntersuchung empfohlen werden; Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelvenenpunktion helfen hier nicht weiter.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut
für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Spandauer Damm 130, Haus 10
14050 Berlin
E-Mail: christof.schaefer@charite.de

Literatur

- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. München: Urban & Fischer; 2012
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 313–120
- Padberg S, Wacker E, Meister R et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to fluoroquinolones: an observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4392–4398
- Oppermann M, Padberg S, Kayser A et al. Angiotensin-II-receptor 1 antagonist fetopathy – risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 822–830
- van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66: 127–140
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949–957
- Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100: 499–506
- Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E et al. Pregnancy outcome after rheumatologic methotrexate (MTX) treatment prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1101–1110
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012; 158: 588–696
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK et al.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1494–1503
- Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; on behalf of the network of French pharmacovigilance centers, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson J et al. Increased risk of birth defects after TNF- α inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. *Birth Defects Research A* 2014; 100: 523
- Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 221–227
- Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 1002–1012
- Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 453–462
- Koren G, Cairns J, Chitayat D et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704–704