

# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Praktikumsbegleitender Unterricht - Apothekerkammer  
Thüringen 18.01.2023

**Dr. rer. medic. Eleanor Hüttel**

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

## Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

### **1. Besondere Aspekte**

2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen
3. Erkenntnisgewinn und Methodik/ Vorstellung Embryotox
4. Mittel der Wahl
5. Stillzeit
6. Informationsmedien

**Tab. 1.4:** Veränderungen der Arzneimittelkinetik in der Schwangerschaft (nach Loebstein 1997).

### Absorption

gastrointestinale Motilität	↓
Lungenfunktion	↑
Hautdurchblutung	↑

### Verteilung

Plasmavolumen	↑
Körperwasser	↑
Plasmaproteine	↓
Fettmasse	↑

Wenige Medikamente erfordern

Dosisanpassung, z.B. Lamotrigin u.a. AED, Lithium, L-Thyroxin.

### Metabolismus

Leberaktivität	↑ ↓
----------------	-----

**Achtung** erneute Rückanpassung nach Geburt

### Exkretion

glomeruläre Filtration	↑
------------------------	---

## Was ist anders?

- Mitbehandlung eines gesunden „Zweitpatienten“
- Spezielle Pharmakokinetik (3-Kompartiment-Modell)
- Spezielle Pharmakodynamik
- Einwirkungen während Organogenese
- Nebenwirkungen schwer messbar
- Verborgene/latente Nebenwirkungen fördern Angst und Fehlentscheidungen
- Randomisierte Studien an schwangeren Patientinnen sind aus ethischen Gründen nicht vertretbar

## Kinetik der Plazenta

- fast alle Medikamente erreichen auf der fetalen Seite der Plazenta zwischen 20 und 80% der mütterlichen Konzentration
- nur der nicht-proteingebundene Anteil eines Arzneimittels kann die Plazenta überwinden

## Warum Beratung?

- Prävention exogen verursachter Fehlbildungen/  
Einnahme riskanter Medikamente
- Vermeidung von Abbrüchen gewollter und intakter Schwangerschaften aufgrund von Risikoüberschätzung
- Vermeidung eines unnötigen vorzeitigen Abstillens
- Vermeidung von Therapieverweigerung (Compliance!)
- Vermeidung unnötiger (invasiver) Diagnostik

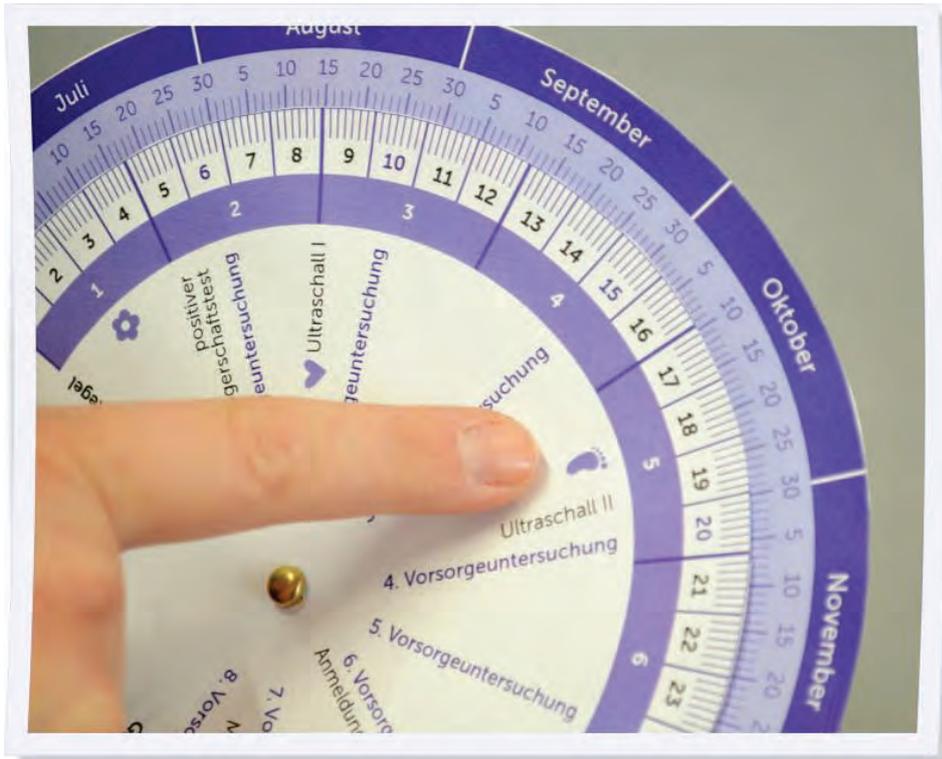
## Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte
- 2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen**
3. Erkenntnisgewinn und Methodik/ Vorstellung Embryotox
4. Mittel der Wahl
5. Stillzeit
6. Informationsmedien

## Verlauf einer normalen Schwangerschaft

- Dauer 40 Wochen (37+0 bis 42 Wochen) nach der letzten Regel (p.m.)
- Konzeption Schwangerschaftswoche (SSW) 2+0
- Urin-Schwangerschaftstest positiv etwa ab SSW 4+0 (durch Blutabnahme  $\beta$ -HCG-Anstieg schon früher nachweisbar)
- Im Ultraschall embryonale Herzaktionen ab etwa SSW 6

# Bestimmung Gestationsalter



## Teratogenität und Fetotoxizität Definitionen

1. Trimenon SSW 0-12      Embryonalzeit

Organogenese = Entwicklung der Organe

Schäden → teratogene Wirkungen

2. Trimenon SSW 13-27      Fetalzeit

3. Trimenon SSW 28-40+

Histogenese = Entwicklung der Gewebe (Wachstum)

Schäden → fetotoxische Wirkungen

# Stadien während der Schwangerschaft

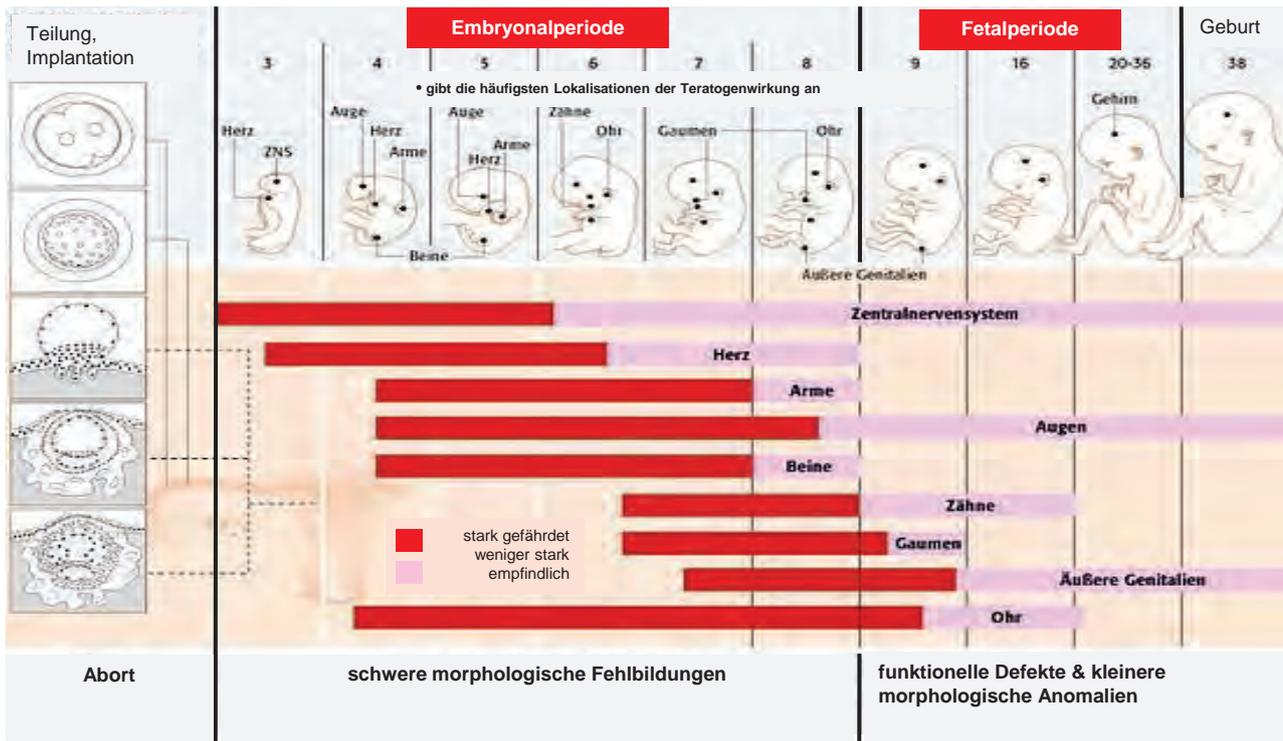
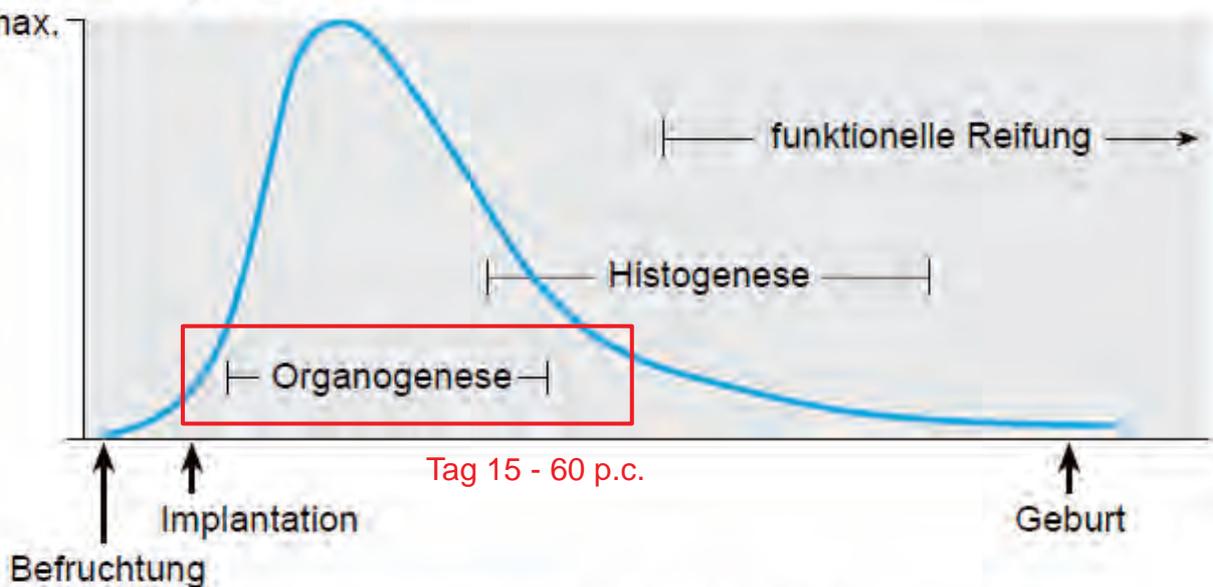


Abb.: PZ 14/2010

## Änderung der embryonalen Empfindlichkeit gegenüber toxischen Einflüssen im Verlauf der Schwangerschaft

Grad der Empfindlichkeit

max.



gesamte pränatale Entwicklung

## Auswirkungen vorgeburtlicher Entwicklungsschädigung

- Fruchttod, Spontanabort
- Fehlbildung
- Wachstumshemmung (IUGR, Mikrozephalie)
- Frühgeburt
- Funktionsstörungen (z.B. ZNS, Niere)
- Transplazentare Karzinogenese (Diethylstilbestrol)

## Teratogenität/ Embryotoxizität

### Definition:

.....die Fähigkeit von chem. Substanzen (z.B. Thalidomid, Retinoide, Alkohol), physik. Faktoren (z.B. ionisierende Strahlung) oder biolog. Noxen (z.B. Viren), kongenitale Fehlbildungen zu verursachen.

Unter „embryotoxisch“ wird die Summe aller mittelbaren und unmittelbaren Wirkungen auf den Embryo verstanden, die Fehlbildungen, andere bleibende Schäden oder Tod verursachen können.

# Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen

Ätiologie	Prozentualer Anteil
monogenetische Erkrankungen	8–20%
chromosomale Anomalien	3–10%
anatomische Faktoren: Uterusanomalien, Zwillingsgraviditäten	bis 3%
chemische und physikalische Ursachen: <b>Arzneistoffe</b> , Hyperthermie, ionisierende Strahlung, ...	2–4%
mütterliche Erkrankungen: nicht normoglykämischer Diabetes mellitus, Hypothyreose, Röteln, Toxoplasmose, ...	bis 3%
polygenetische Ursachen: Kombination endogener und exogener Faktoren	bis 49%
unbekannte Ursachen	33–70%

in Anlehnung an Rösch 2003, Schardein 2000, Enders 1991, Wilson 1977

## Basisrisiko für jede Schwangerschaft

Abortrisiko bei Feststellung Schwangerschaft

15%

Grobstrukturelle Fehlbildungen

ca. 4-5%

(Herzfehlbildungen 0,8%)

# Was ist das am weitesten verbreitete Teratogen beim Menschen?



**Alkohol!!!**

## Alkohol

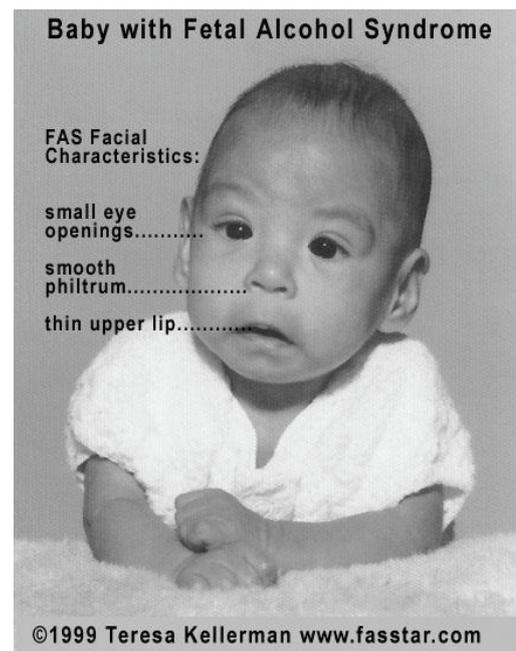
Allein in Deutschland

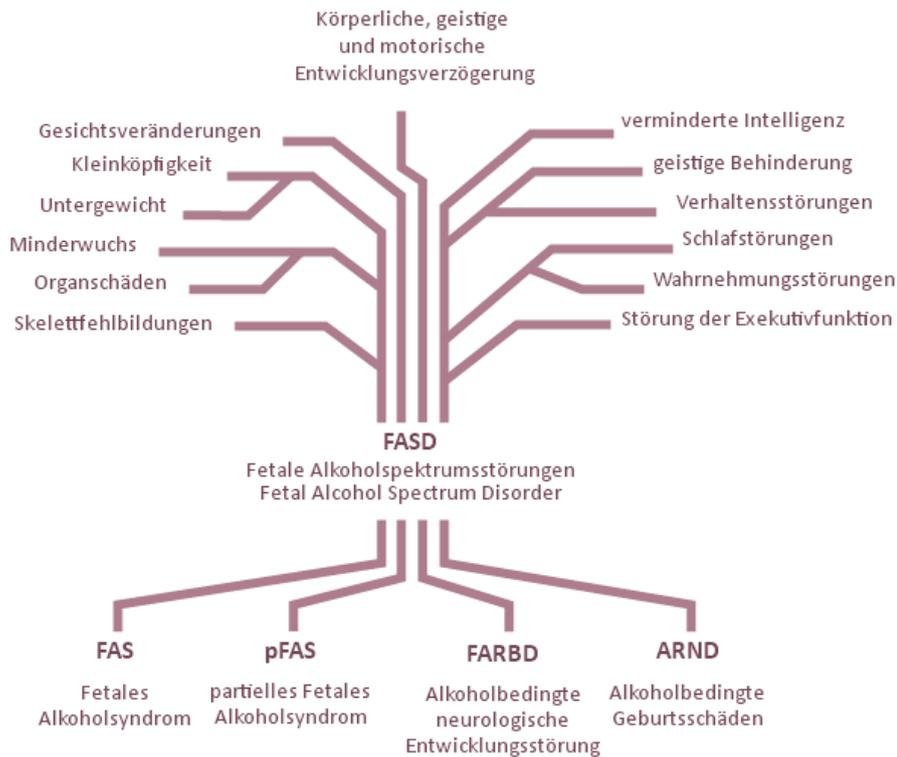
-> **10.000 Kinder** mit alkoholbedingten Schäden /Jahr

• ca. 2.000 Kinder Vollbild des fetalem Alkoholsyndrom (FAS):

Mikrozephalie, Gesichtsdysmorphie, Lippen-Gaumenspalte, Herz- und Nierenfehlbildungen etc.

+ Verhaltensstörungen, fehlender Alltags- und Sozialkompetenz bis zu kognitiven Defiziten





Quelle: <http://www.mein-kind-will-keinen-alkohol.de/fas.php>

## FAS ist laut WHO die häufigste Ursache geistiger Behinderung in der westlichen Welt!



Infomaterialien: <https://www.bzga.de/infomaterialien/alkoholpraevention/alkohol-kenn-dein-limit-erwachsene/>

# Relevante **teratogene** Medikamente beim Menschen

- Thalidomid/Contergan
- Retinoide, z.B. Isotretinoin
- Mycophenolatmofetil?

10faches  
Risiko

MTX (je nach Dosis)

- Antiepileptika, insbes. Valproat
- Vitamin K-Antagonisten
- Zytostatika (versehentlich in Frühgravidität)

2-3  
faches  
Risiko  
oder  
weniger

## Thalidomid

- Galt als gut verträgliches Sedativum
- Thalidomid-Embryopathie (Widukind Lenz):
  - Reduktionsdefekte der Extremitäten
  - Hämangiome des Gesichts
  - Ösophagus-/Duodenalatresie
  - Nierenagenesie
  - Herzfehlbildungen
  - Ohrenfehlbildungen



- Beginn der Teratologie als eigenständiger Wissenschaft

## Retinoide

- Isotretinoin (z.B. Roaccutan®) gegen Akne
- Acitretin bei Psoriasis
- Alitretinoin (z.B. Toctino®) bei schwerem chron. Handekzem
- Tretinoin bei Promyelozyten-Leukämie

**Stärkste Teratogene nach Thalidomid!**

### Fehlbildungen bei Retinoiden



Ohren, Gehörgänge, Innenohr  
Gaumen  
Herz  
Thymus  
ZNS (Hydrocephalus)  
Augen  
mentale Entwicklungsretardierung

## Halbwertszeiten einiger Retinoide

- Isotretinoin 29 (–168) Std.

- Acitretin  Etretinat 80–120 Tage

## Schwangerschaftsverhütungsprogramm I

- Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind.
- Die Patientinnen müssen eine Schwangerschaft mindestens einen Monat lang vor, während und mindestens einen Monat nach der Behandlung, vorzugsweise mit **2** komplementären Methoden der **Empfängnisverhütung**, verhindern.
- Die Patientinnen müssen in o.a. Zeiträumen ärztlich überwachte **Schwangerschaftstests** vornehmen lassen. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren.

# Schwangerschaftsverhütungsprogramm II

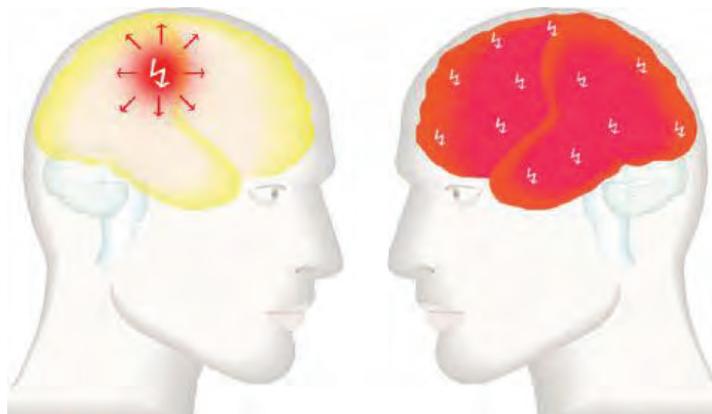
## Abgabekontrolle, Anweisungen für den Apotheker

Bei der Abgabe von Isotretinoin ist Folgendes zu beachten:



1. **Abgabe von Isotretinoin** an Patientinnen nur **innerhalb von sechs Tagen** ab auf dem Rezept vermerkten Ausstellungsdatum. Rezepte, die mehr als sieben Tage nach dem Ausstellungsdatum vorgelegt werden, werden als ungültig betrachtet und müssen vom Verordner neu ausgestellt werden (dies erfordert das Durchführen eines neuen Schwangerschaftstests).
2. **Abgabe** von Isotretinoin an Frauen im gebärfähigen Alter nur für einen **30-Tage-Vorrat**.
3. Nicht akzeptabel sind:
  - Telefonische, gefaxte und Computer-generierte Bestellungen für Isotretinoin
  - Mehrfacheinlösungen desselben Rezepts
  - Abgabe von unverkäuflichen Mustern

## Epilepsie und Schwangerschaft



0,3 – 0,5% aller Schwangeren  
leiden unter einer Epilepsie

## Antiepileptika allgemein

- Einsatz nicht nur in der Epilepsitherapie sondern auch im **psychiatrischen** Bereich wegen manisch-depressiver Symptomatik oder in der Neurologie bei **chronischen Schmerzzuständen**
- Epilepsie selbst scheint, von schwersten Formen mit zahlreichen Grand-mal-Anfällen abgesehen, die vorgeburtliche Entwicklung nicht zu beeinträchtigen
- Behandlungsnotwendigkeit in Schwangerschaft/Stillzeit

## Antiepileptika-Therapie in der Ss allgemein

- **Lamotrigin** ist AE mit der umfangreichsten Erfahrungen in der Schwangerschaft (Mittel der Wahl), **Levetiracetam** 2. Wahl
- Antiepileptische Kombinationstherapie riskanter als Monotherapie
- Stabile Einstellung durch regelmäßige Spiegelkontrollen ggfs. Dosisanpassungen
- Möglichst keine Anwendung bei psychiatrischen Indikationen
- Klinikentbindung möglichst mit Neonatologie empfohlen

# Antiepileptika

## Klassische AE

*Carbamazepin* ( $\approx 1000^*$ )

Ethosuximid

Phenobarbital/Primidon

Phenytoin

*Valproinsäure* ( $>3000^*$ )

## Neuere AE

Felbamat

Gabapentin

*Lamotrigin* ( $>3000^*$ )

*Levetiracetam* (800\*)

*Oxcarbazepin* (800\*)

Pregabalin

Tiagabin

*Topiramat* (700\*)

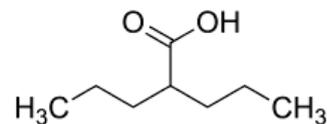
Vigabatrin

Zonisamid

\* Größenordnung ausgewerteter Schwangerschaften mit Monotherapie

*Blau/Kursiv*: am häufigsten eingesetzte Antiepileptika

## Valproinsäure



- Valproinsäure am riskantesten **teratogen + fetotoxisch**
- in Monotherapie Gesamtfehlbildungsrisiko ca. 10%,  
in Kombination mit einem weiteren Antiepileptikum bis 30%
- Neuralrohrdefekte, Herz-, Extremitäten-, Harnwegsfehlbildungen,  
Spaltbildungen
- Mentale Entwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie  
Hinweise auf autismusartige Symptome
- Aktueller Roter Hand Brief (Dezember 2014)



**FAZIT: Ab Pubertät Valproat bei Mädchen unbedingt meiden.**

## Weitere bekannte teratogene Antiepileptika

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin  
(max. 2faches Hintergrundrisiko + mentale Entwicklungsstörungen)
- Oxcarbazepin, Gabapentin, Pregabalin,  
Topiramamat diskutiert

Keine ausreichenden Erfahrungen zu vielen anderen Substanzen:  
Esclicarbazepin, Ethosuximid, Lacosamid, Pregabalin etc.

### Epilepsie und Verhütung

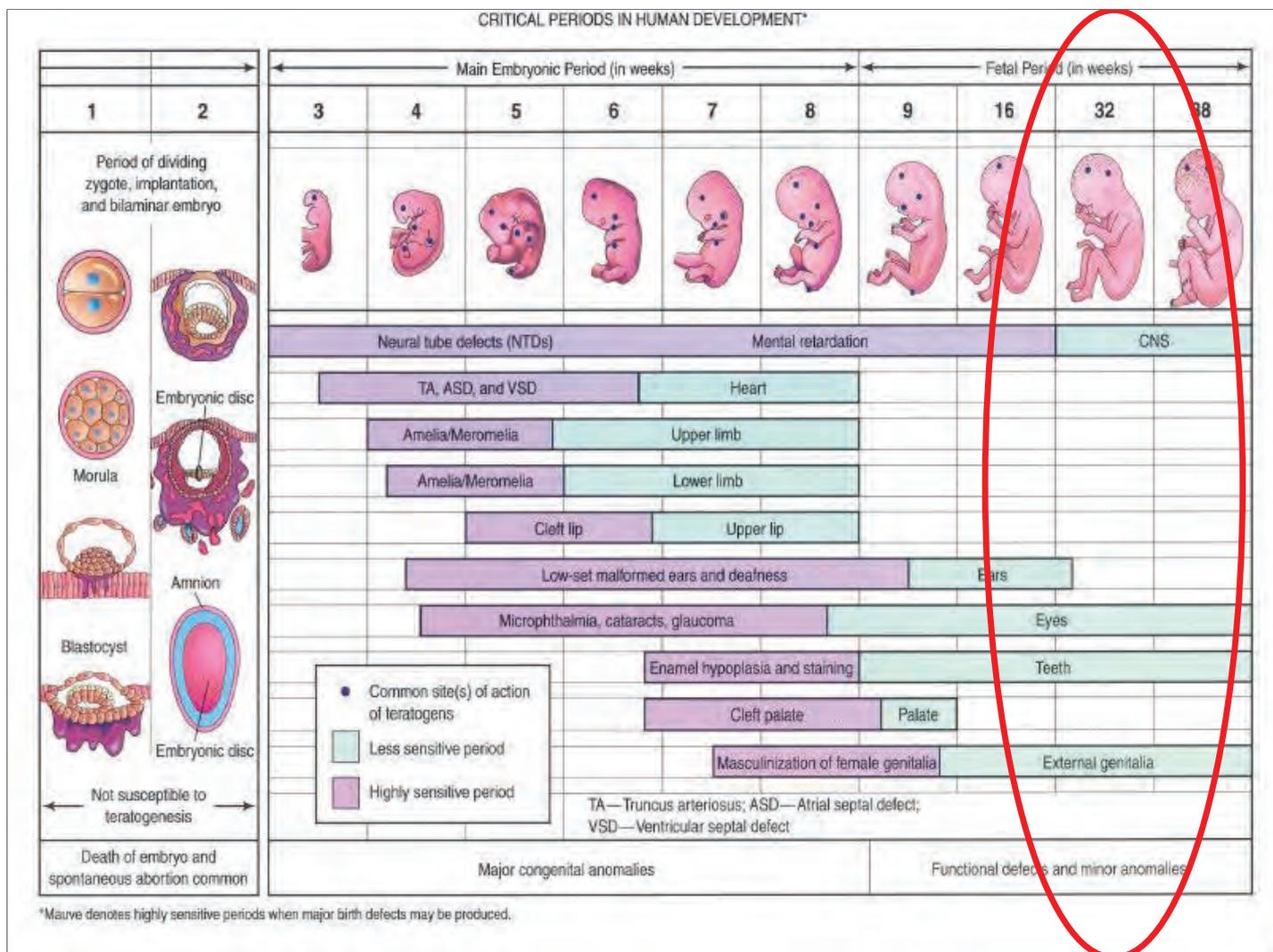
[https://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/4037/4037/1063/kontrazeptionbeiepilepsie.pdf](https://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/4037/4037/1063/kontrazeptionbeiepilepsie.pdf)

### Epilepsie und Kinderwunsch

[http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Kliniken/Neurologie/PDF\\_Archiv/Abt\\_+Epileptologie/kinderwunsch\\_erfahrungsberichte-port-10011-p-15142.pdf](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Kliniken/Neurologie/PDF_Archiv/Abt_+Epileptologie/kinderwunsch_erfahrungsberichte-port-10011-p-15142.pdf)

# Fetotoxizität

Unter „fetotoxisch“ wird die Summe aller mittelbaren und unmittelbaren Arzneimittelwirkungen auf den Fetus verstanden. Diese können vorübergehend (z. B. Elektrolytstörungen durch Diuretika) oder bleibend (z. B. Zahnverfärbung durch Tetracycline) sein. Als mittelbare Störung ist z. B. eine Minderdurchblutung der Plazenta anzusehen.



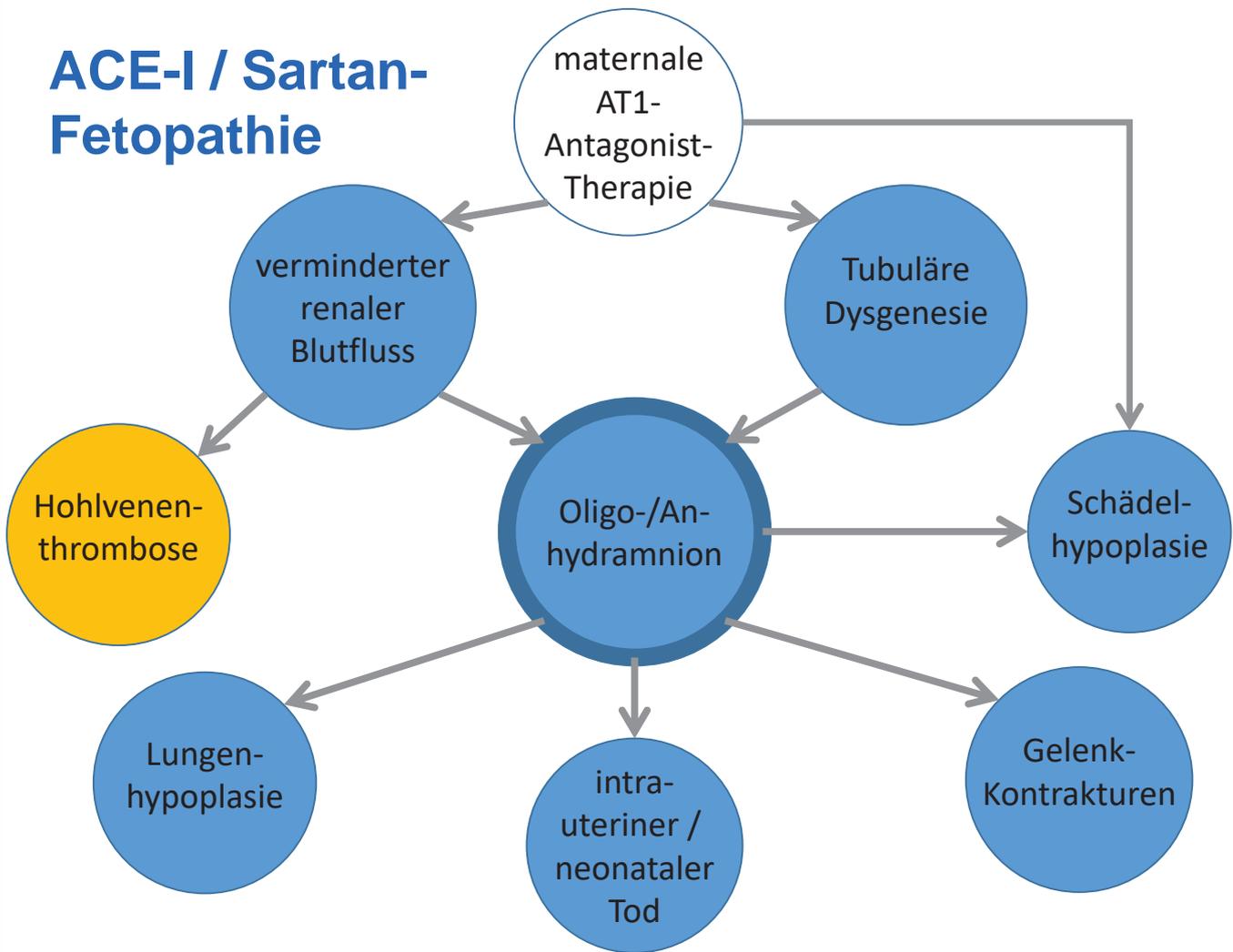
# Fetotoxische Arzneistoffe beim Menschen

- (Alkohol)
- ACE-Hemmer, Sartane
- Aminoglykoside (system.)
- Androgene
- Benzodiazepine
- Cumarine
- Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)
  
- Lithium
- Monoklonale Antikörper, z.B. Trastuzumab
- NSAR
- Opioide/Opiate
- Psychopharmaka (SSRI)?
- Tetracycline (nach Woche 15)
- Zytostatika

## ACE-Hemmer und Sartane in der 2. Schwangerschaftshälfte

- Oligo-/ Anhydramnion
- Kontraktoren großer Gelenke
- Schädelhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Thrombose der Vena Cava
- Anurie nach der Geburt, renale Insuffizienz, teilweise dialysepflichtig

## ACE-I / Sartan- Fetopathie



## Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen
- 3. Erkenntnisgewinn und Methodik/Embryotox**
4. Mittel der Wahl/ Fallbeispiele
5. Stillzeit
6. Informationsmedien

## Woher kommen Risikoerkenntnisse?

### *Vor Zulassung:*

- Tierexperimentelle Daten
- Klinische Studien mit zufällig erfassten Schwangeren

### *Nach Zulassung:*

- Kasuistiken
- Prospektive Observationsstudien (Embryotoxzentren)
- Retrospektive Observationsstudien (Fall-Kontroll-Studien mit Daten aus Geburts- und Fehlbildungsregistern)
- spez. Register, z.B. zur Epilepsiebehandlung
- Gesundheitsdatenbanken (Verschreibungs- bzw. Rezept-Einlösestudien)

## Institut PVZ Embryonaltoxikologie

- öffentlich gefördert und unabhängig (gegründet vor 30 Jahren)
- Gründungsmitglied des European Network of Teratology Information Services (ENTIS)

### Multidisziplinäres Team

- Ärzte  
z. B. Gynäkologie & Geburtshilfe, Pädiatrie, Humangenetik, Anästhesie, Innere Medizin
- Apotheker

Zusammenarbeit mit der Beuth Hochschule für Technik Berlin  
(Biometrie und Statistik)

- 1988 als Teil des Giftnotrufzentrums Berlin gegründet (Christof Schaefer)
- Seit 2004 Förderung durch das BfArM (Pharmakovigilanzzentrum)
- Bis Ende 2011 Teil des BBGes
- Seit 2012 Charité, Klinische Pharmakologie und Toxikologie
- Unabhängig, mit öffentlichen Geldern gefördert
- Gründungsmitglied des European Network of Teratology Information Services (ENTIS), 1990
- Kooperation mit der Beuth Hochschule Berlin (Biometrie, Statistik)

## Hauptschwerpunkte von Embryotox Berlin

Beratung &  
Follow-up

Prospektive  
Kohortenstudien  
& Fallberichte

Pharmakovigilanz  
UAW-  
Berichterstattung

Webseite  
[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

# Institut PVZ Embryonaltoxikologie

## 1. Beratung

- Kostenloses Beratungsangebot
- Risikokommunikation zu **Medikamenten**, diagnostischen Verfahren, Chemikalien u.a. in Schwangerschaft und Stillzeit

## 2. Pharmakovigilanz

- Prospektive Beobachtungsstudien
- Auffinden von teratogenen Signalen
- Retrospektive Kausalitätsbeurteilungen

## Beratungszahlen 2019

**14.217**

Die 5 häufigsten Gründe für eine Anfrage:

Psychiatrische Erkrankungen	$n = 3188$ (25,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	$n = 2006$ (16,1 %)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	$n = 1040$ (8,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$n = 917$ (7,4 %)
Erkrankungen des Nervensystems	$n = 884$ (7,1 %)

## Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen
3. Erkenntnisgewinn und Methodik
- 4. Mittel der Wahl/ Fallbeispiele**
5. Stillzeit
6. Informationsmedien

## Off label use

Behandeln trotz

**Gegenanzeige Schwangerschaft**



## Off label use

- „Kontraindiziert“ => irreführend (eventuell Hinweise auf entwicklungstoxisches Risiko oder nicht ausreichende Erfahrungen)
- Patientin aufklären über Nutzen und mögliche Risiken
- für die meisten Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapien

## Off label use

Nach deutscher Rechtsprechung ist ein die Zulassung überschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann nicht rechtswidrig, wenn das für Schwangere nicht zugelassene Medikament 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, d.h. es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint, und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter.

## Antiemetika



Emesis gravidarum  
Hyperemesis gravidarum

Nichtmedikamentöse Maßnahmen:

- Umstellen der Ernährungsgewohnheiten auf mehrere kleine Mahlzeiten am Tag
- meiden unangenehmer Gerüche

Hohes Beratungspotenzial, da 50-75% aller Schwangeren an Übelkeit leiden

## Antiemetika I

**Meclozin** (z.B. *Agyrax*®, *Postafen*®)  
- Antihistaminikum (1.Gen.)



- Erfahrungen zu bislang etwa 18.000 Ss
- 4 placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit
- seit 2007 (im Rahmen der Nachzulassungen) aus kommerziellen Gründen nicht mehr in Deutschland vertrieben jedoch aus europäischen Nachbarländern zu beziehen
- in D verschreibungspflichtig, europ. Ausland verschreibungsfrei

## Antiemetika II

- *Dimenhydrinat, Diphenhydramin* hoher Erf.-umfang  
-> aber wehenfördernder Effekt diskutiert, aber nicht bestätigt!
- *Doxylamin, Pyridoxin* hoher Erf.-umfang  
(USA/Kanada MdW; in D verschreibungspfl. Präparate Cariban/Xonvea)
- *Ingwer* mittlerer Erf.-umfang

## Verschreibungspflichtige Antiemetika

- MCP (Roter Hand Brief Frühjahr 2014 – Einnahmedauer verkürzt)
- Phenothiazine (z. B. Promethazin)
- Ondansetron (Rote Handbrief Juli 2019)
- Mirtazapin
  
- Event. Protonenpumpenhemmer
- Medikamentöse Behandlung *Helicobacter pylori*

# Ondansetron – Aktuelle Diskussion

- Rote Handbrief (Oktober 2019)

Ondansetron: Erhöhtes Risiko orofazialer Fehlbildungen bei der Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft



[JAMA](#). 2018 Dec 18;320(23):2429-2437. doi: 10.1001/jama.2018.18307.

## Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring.

Huybrechts KF<sup>1</sup>, Hernández-Díaz S<sup>2</sup>, Straub L<sup>1</sup>, Gray KJ<sup>3</sup>, Zhu Y<sup>1</sup>, Paterno E<sup>1</sup>, Desai RJ<sup>1</sup>, Mogun H<sup>1</sup>, Bateman BT<sup>1,4</sup>.

Erfahrungsumfang: SEHR HOCH

### 1. Trimenon

In mehr als 168.000 ausgewerteten Schwangerschaften mit Einnahme von Ondansetron im 1. Trimenon wurde keine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate beobachtet. Das Spontanabortrisiko war ebenfalls nicht erhöht, allerdings wurde es nicht in allen Studien untersucht. Die meisten Daten stammen aus Verschreibungsstudien aus den USA und aus Registerstudien aus Dänemark und Schweden. Ein gering erhöhtes Risiko für Ventrikelseptum-Defekte wurde diskutiert, konnte aber von der größten Studie aus den USA nicht bestätigt werden. Die Autor\*innen dieser Studie dagegen fanden ein gering erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Sie berichten über drei zusätzlich betroffene Kinder auf 10.000 Ondansetron-exponierte Schwangerschaften, d.h. **vierzehn statt elf Kinder von 10.000** wären betroffen. Vorgängerstudien zu dieser Fragestellung sowie die neueste und zugleich zweitgrößte Studie aus den USA hatten keine solche Assoziation gezeigt. Siehe auch [Aktuelles](#).

## Schwachwirksame Analgetika

- Paracetamol (ggf. mit Coffein/Codein, ausreichend dosieren)
- Ibuprofen (**bis Schwangerschaftswoche 28**)



# Ductus arteriosus botalli

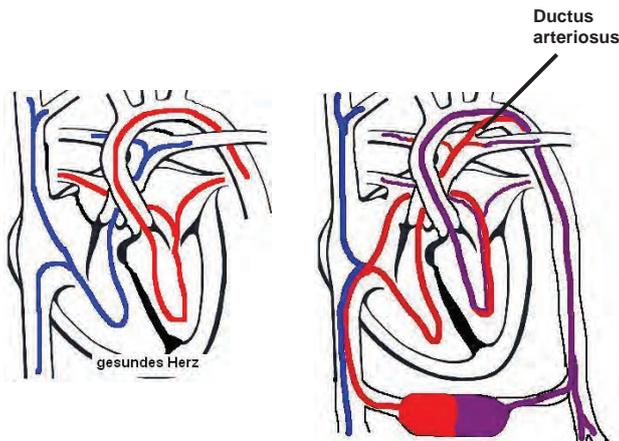


Abb.: www.kinderkardiologie-bs.de

**Keine NSAR  
nach SSW 28!  
oral + lokal**

- physiologische Verbindung zwischen Lungenarterie und Aorta im fetalen Kreislauf, Verschluss in den ersten Lebenstagen
  - **vorzeitiger Verschluss durch NSAR/COX-2-Hemmer** aufgrund des Prostaglandin-Antagonismus
- > PPHN, persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen  
-> Störung der Nierenfunktion  
-> NEC, nekrotisierende Enterokolitis

**! Aktuelle Diskussion:  
Anwendungsbeschränkung ab SSW 20**

## Migräne



### Therapie der leichten Migräneattacke in der Schwangerschaft

Prokinetisches Antiemetikum bei Attackenbeginn: Metoclopramid, Analgetikum nach 15 min: Paracetamol während der ganzen Schwangerschaft, bis SSW 28 auch Ibuprofen, Diclofenac, (Naproxen) und ASS

### Therapie der schweren Migräneattacke in der Schwangerschaft

Sumatriptan; die anderen Triptane nur bei Versagen oder Unverträglichkeit

### Migräneprophylaxe während der Schwangerschaft

Metoprolol, Propranolol, (Flunarizin), Acetylsalicylsäure bis SSW 28, Magnesium oral, Amitriptylin, (bis SSW 28 auch Naproxen), Bisoprolol

## Starkwirksame Analgetika

### Opioide:

- bisher kein Opioid teratogen
- Abhängigkeit des Neugeborenen möglich:  
Atemdepression und Entzugssymptome  
postpartal

MdW:        Tramadol, Tilidin  
              Buprenorphin  
              Morphin

## Narkotika



- keine Hinweise, dass unkompliziert verlaufende Narkosen beim Menschen zu pränatalen Entwicklungsstörungen führen
- weder die üblichen Injektions- noch die Inhalationsnarkotika besitzen nach heutigem Wissensstand teratogene Eigenschaften

„Narkosevorfälle“ bei der Mutter (Beeinträchtigungen der Atmung und des Kreislaufs, verstärkte Kontraktionen des Uterus oder maligne Hyperthermie) können den Feten schädigen

# Antibiotika

- Penicilline
- Cephalosporine
- Makrolide (Erythromycin etc.)

Reserve: Metronidazol  
Gyrasehemmer  
Cotrimoxazol

Fieber  $>38,5^{\circ}\text{C}$  senken!

- möglichst Antibiogramm erstellen



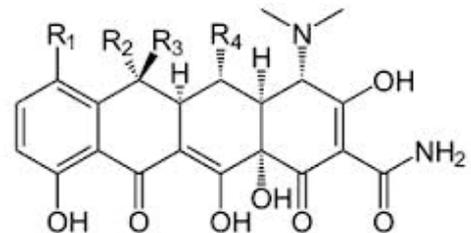
## Tetracycline

- kontraindiziert ab SSW 16

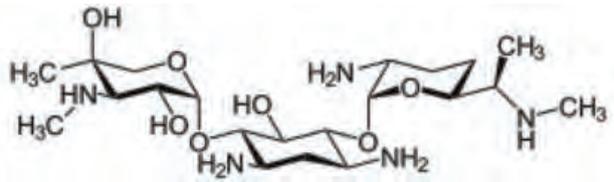
-> Anlagerung an  $\text{Ca}^{2+}$  in Zahnanlagen und Knochen



Gelbfärbung der Zähne, Schmelzdefekte mit erhöhter Kariesanfälligkeit, Wachstumshemmung der langen Röhrenknochen, insbesondere der Fibula, ferner Katarakte durch Einlagerung in die Linse diskutiert



## Aminoglykoside



**Parenteral:** oto- und nephrotoxische NW

-> nur bei vital bedrohlichen Infektionen einsetzen

nach lokaler und oraler Applikation praktisch nicht resorbiert (bisher auch keine Hinweise auf unerwünschte Effekte), deshalb beide Therapieformen bei entsprechender Indikation während der gesamten Schwangerschaft zulässig

## Antihypertensiva - Mittel der Wahl

- Methyldopa
- Metoprolol

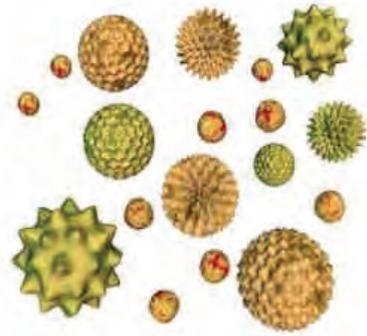
Reserve: ggf. andere Betablocker  
Nifedipin, Dihydralazin

- Diuretika nur in Ausnahmefällen!



**Kontraindiziert sind ACE-Hemmer und Sartane!**

## Antiallergika



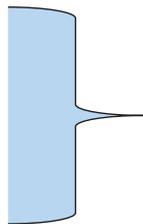
## Orale Antiallergika

- Loratadin – am besten untersucht > 5.000 Ss **MdW**
- Cetirizin – ca. 1.300 Ss **MdW**
- Clemastin – ca.1200 Ss; sedierend deshalb bei regelmäßiger Einnahme im 3. Trim. Anpassungsstörungen beim Neugeborenen theoretischmöglich **(MdW)**
- Dimetinden – keine systemat. Daten trotz häufiger Anwendung; sedierend

## Lokale Antiallergika

Cromoglicinsäure ca. 600 Ss

Azelastin keine publizierte Studien, (oral unbedingt besser untersuchte Substanzen bevorzugen)



Aufgrund geringer Resorption bei lokaler Anwendung keine embryo-oder fetotoxischen Effekte zu erwarten

Levocabastin keine publizierte Studien

## Antiasthmatika

entsprechend  
Asthmaschweregrad



ausreichende  
Dosierung!

- kurzwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika: Salbutamol, Reproterol
- langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika: Formoterol, Salmeterol
- inhalierbare Glucocorticoide (Budesonid)
- systemische Glucocorticoide (Prednisolon)
- ggf. Theophyllin, Ipratropiumbromid

**-> wichtig gute und stabile Einstellung!**

## Erkältungskrankheiten



- ausreichend Trinken, Inhalieren
- abschwellende Nasentropfen (Oxymetazolin, Xylometazolin)
- ggf. Paracetamol
- ggf. N-Acetylcystein, Ambroxol

Fieber  $>38,5^{\circ}\text{C}$  senken!



## Gastritis/Reflux

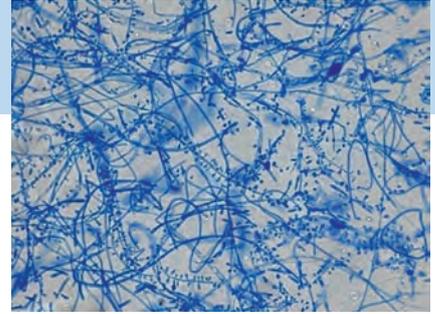
- Antacida wie Magaldrat, Sucralfat, Alginate, Carbonate

- auf therapeutische Dosierungen achten!  
(Hypercalciämie, Alkalose)

- H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist: Ranitidin
- Protonenpumpenhemmer: Omeprazol, Pantoprazol



## Mykosen



Mdw: - Clotrimazol  
- Miconazol  
- Nystatin

-> unzureichende Datenlage zu Amorolfin, Ciclopirox und Terbinafin

## Schlafstörungen



1. Nichtmedikamentöse Maßnahmen u.a. Entspannungsmethoden und Strategien zur Schlafhygiene

2. Schlafmittel: Diphenhydramin, Doxylamin, Baldrian

Dauermedikation mit Schlafmitteln ist wegen der Abhängigkeitsgefahr nicht nur in der Schwangerschaft kontraindiziert.

## Lokaltherapeutika

Generell kein erhebliches Risiko beobachtet, aber:

- *Desinfizienzien*: kein Jod
- *Glucocorticoide*: kurzfristige / kleinflächige Anwendung
- *Hals- und Rachentherapeutika*: kein Flurbiprofen, Benzydamin nach SSW 28 (NSAIDs), kein Benzocain vorgeburtlich (Methhämoglobinämie)

## Lokaltherapeutika

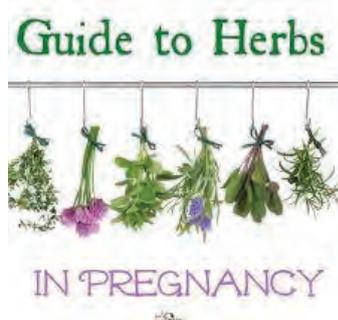
- *Kopfläuse*: Dimeticon, Kokosöl (Reserve: Pyrethrumextrakt)
- *Wurmerkrankungen*: (Mebendazol), Pyrviniumembonat

# Vitamine, Mineralien, Spurenelemente

- ausgewogene Ernährung wichtig für Schwangere und für die Kindsentwicklung (keine vegane Ernährung)
- **Folsäure** (800µg) zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten (bereits bei Kinderwunsch und im 1. Trimenon)
- **Jodid** (200–300µg)
- andere???



## Herbs and pregnancy



## Gründe für die Beliebtheit der Phytopharmaka

- natürlich = sicher
- Einnahme nicht nur um Krankheiten zu heilen, sondern auch als Nahrungsergänzung oder um „gesund“ zu bleiben
- Empfehlungen von Hebammen, Familie oder Freunden

**-> Phytopharmaka ≠ harmlos (UAWs, WW, Gifte)**

**-> nur unzureichende Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft; mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind häufig nicht einmal untersucht**

## Tees:

- **Apothekenqualität!** (Prüfungen auf Rückstände der pflanzlichen Drogen wie z.B. mikrobielle Reinheitsanforderungen, Schwermetallbelastungen bzw. Kontamination mit Pflanzenschutzmitteln)
- als Therapeutika nicht exzessiv trinken
- „Kräutertees“ zum Durstlöschen ohne Einschränkung



## Homöopathika:



- Potenzierungen größer D3 und C1 akzeptabel

(keine nennenswerten Mengen toxikologisch relevanter Inhaltsstoffe mehr)

- Verschreibungspflichtige Homöopathika meiden
- Nichtalkoholische Zubereitungen bevorzugen

## Nicht anwenden!

- **Uterusstimulierende Arzneipflanzen:** z.B. *Frauenwurz*, *Traubensilberkerze*, *Angelikawurzel*, *Hirtentäschel*
- **Estrogenartige Arzneipflanzen:** z.B. Mönchspfeffer  
-> ovarielle Hyperstimulation => Spontanabort????
- **Pyrrolizidinalkaloidhaltige Arzneipflanzen:** *Pestwurz*, *Beinwell*, *Huflattich*, *Borretsch* -> venöse Verschlusskrankheit und Leberschädigung
- **Campher** -> theoretisch abortauslösend, oral möglichst nicht im 1. Trimenon
- **Glycyrrhizin** -> *Starklakritze* max. 100mg/Tag -> Abbau von Cortisol gehemmt dadurch erhöhter fetaler Cortisolspiegel; Wirkung auf den Mineralstoffwechsel führt zu Erhöhung des Blutdrucks, Ödemen, Muskelschwäche und Hypokaliämie; lokaler Anstieg des Prostaglandinspiegels im Uterus bewirkt vorzeitige Wehen; verminderte Gedächtnisleistung, verminderte verbale und räumlich-visuelle Fähigkeiten sowie Aufmerksamkeitsdefizite diskutiert

# Phytopharmaka Beratungshilfe

- Herkunft der Arzneidrogen bzw. Zubereitungen kritisch bewerten (Pestizide, Schwermetalle etc.)
- Zulassungsstatus des pflanzlichen Arzneimittels und Wirksamkeit beachten (Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit)
- Nichtalkoholische Zubereitungen bevorzugen
- Keine Arzneidrogen bzw. Zubereitungen verwenden, die den Uterus stimulieren können (z.B. Frauenwurz, Traubensilberkerze, Angelikawurzel, Hirtentäschel)
- Pyrrolizidinalkaloidhaltige Arzneidrogen oder Zubereitungen meiden (akut und/oder chronisch toxisch, mutagen, karzinogen und teratogen)

## Mechanismen paternaler Toxizität



### Direkte toxische Wirkung:

- Medikamentenexposition durch die Samenflüssigkeit

### Einflüsse auf das paternale Genom oder epigenetische Veränderungen:

- Chromosomenaberrationen
- Keimzellmutationen
- Induktion einer genomischen Keimbahninstabilität
- Suppression der Keimzellapoptose
- Wechselwirkungen mit genomischem Imprinting
- Veränderungen der Genexpression

## Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

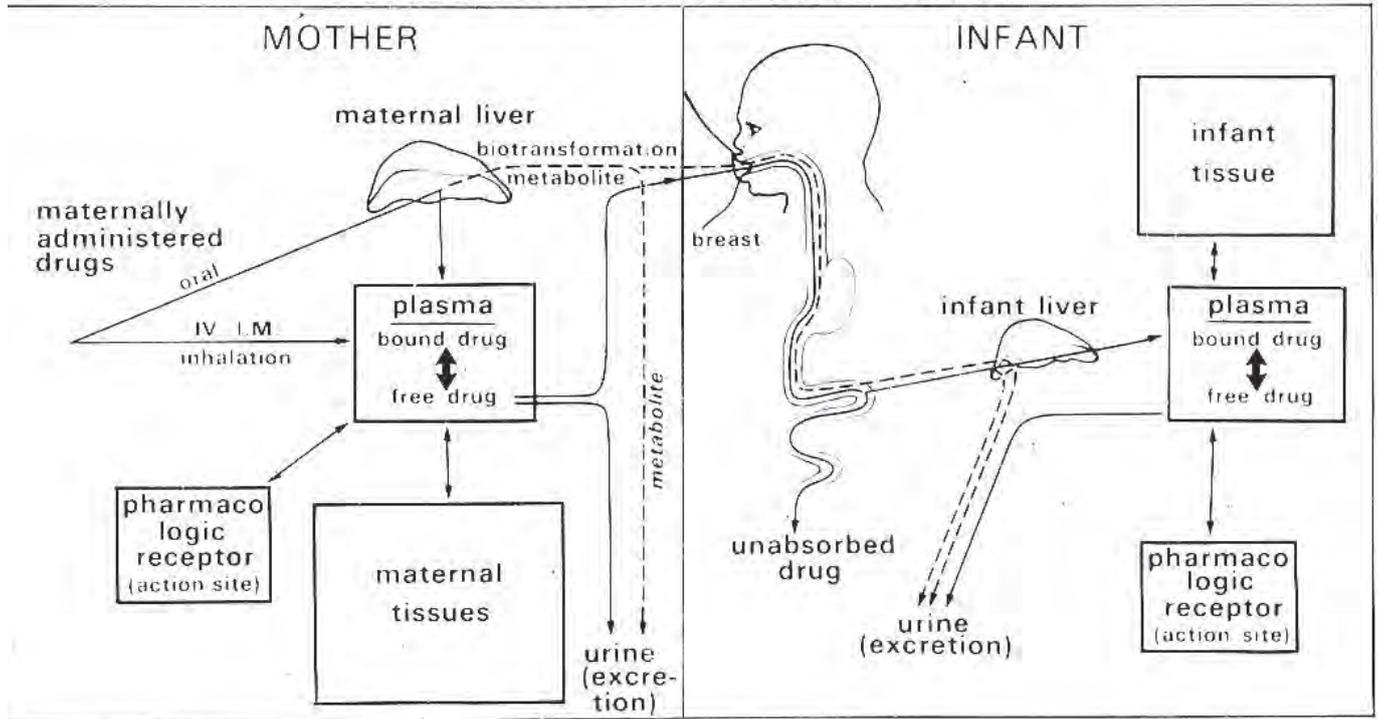
1. Besondere Aspekte
2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen
3. Erkenntnisgewinn und Methodik
4. Mittel der Wahl/ Fallbeispiele
- 5. Stillzeit**
6. Informationsmedien

## Medikamente und Stillen

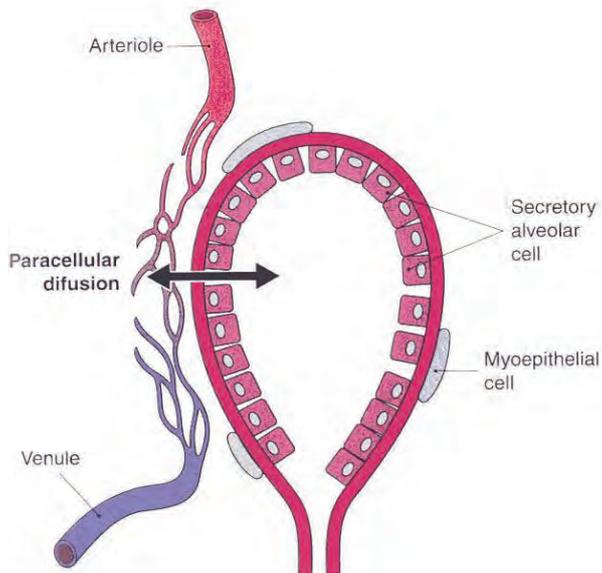


Die meisten Medikamente erscheinen in der Milch.  
Die Frage ist nur, in welcher Menge.

# Maternal infant unit



## Übergang in die Muttermilch I



Relative Durchlässigkeit der alveolären Struktur der Brustdrüse für Proteine, Immunglobuline und Medikamente.

Die noch geringen Kolostrummengen erlauben aber keinen nennenswerten Arzneimitteltransfer.

# Übergang in die Muttermilch II

## Geringer Übergang in die Muttermilch bei Medikamenten mit:

- hoher Plasmaeiweißbindung (>85%)
- hohem Molekulargewicht (>>200 D)
- geringer Fettlöslichkeit
- saurer Reaktion

Hilfreich hier Info aus Fachinfo zu Punkt 5.2 Pharmakokinetik

Nur der nicht- proteingebundene Anteil eines Arzneimittels kann die Milch erreichen.



## Relative Dosis

- % der gewichtsbezogenen Tagesdosis der Mutter, die ein voll gestilltes Kind pro kg seines Körpergewichts erhält
- wenig bedenklich, wenn 1–3%

$$\text{relative Dosis (\%)} = \left[ \frac{\text{Dosis via Muttermilch / kg}}{\text{Dosis der Mutter / kg}} \right] \times 100$$

## Vorsicht bei :



- Frühgeborenen
- Neonatalzeit
- kranken Kinder
- hohen Dosen
- Langzeitbehandlung
- Mehrfachtherapie

## Symptome beim Säugling unter Therapie der Mutter

**Koren G et al. Lancet 2006**

Unter 2x täglich 60 mg **Codein** mit 1000 mg Paracetamol wegen Episiotomieschmerzen Somnolenz bei der Mutter. Daher Halbierung der Dosis ab Tag 2. Der reifgeborene Säugling zeigte intermittierend Trinkschwierigkeiten und Lethargie ab Tag 7. Am 12. Lebenstag graues Hautkolorit und abnehmende Trinkmenge, am 13. Lebenstag verstorben, post mortem 70 ng/ml Morphin (aktiver Metabolit des Codein) im Blut. In der Milch 87 ng/ml am Tag 10.

Hintergrund: Familiärer Polymorphismus des Enzyms CYP2D6 mit der Folge eines extensiven bzw. ultraschnellen Metabolismus von Codein zu Morphin bei Mutter und Kind.

## Arzneimittel in der Stillzeit

- **Falsch:**

Primär Arzneiverordnung → „Nicht Stillen“

- **Richtig:**

Primär Stillen! → Auswahl akzeptabler Arzneimittel

### Häufige Therapien der Mutter

=> keine Stilleinschränkung

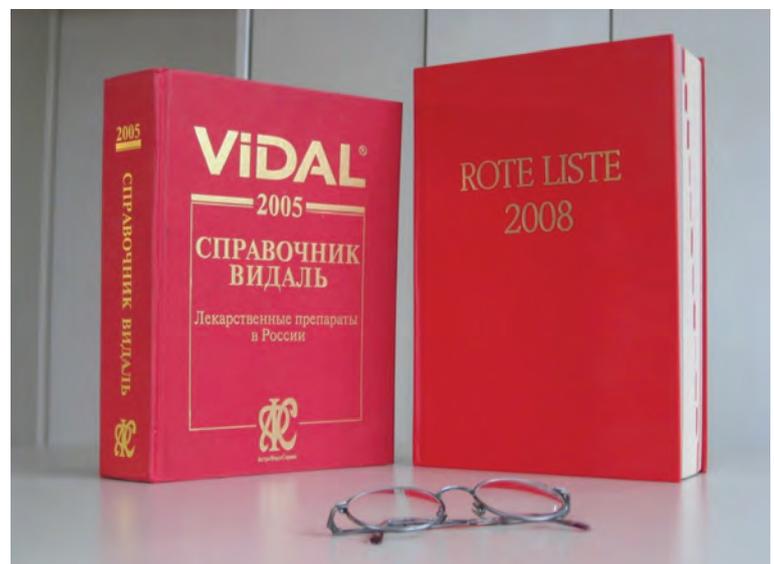
- **Antibiotische Behandlung:** eventuell Durchfall beim Säugling
- **Schmerztherapie** mit Ibuprofen/Paracetamol/Triptan (übliche Einzeldosen)
- **Nasenspray/ Antiallergische Behandlung**

# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene und potentielle Fetotoxine beim Menschen
3. Erkenntnisgewinn und Methodik
4. Mittel der Wahl/ Fallbeispiele
5. Stillen
- 6. Informationsmedien**

Erlauben keine exakte Abschätzung des Risikos  
in der Schwangerschaft:

- Beipackzettel/ Fachinfo
- Rote/Gelbe Liste





C. Schaefer  
H. Spielmann  
K. Vetter  
C. Weber-Schöndorfer

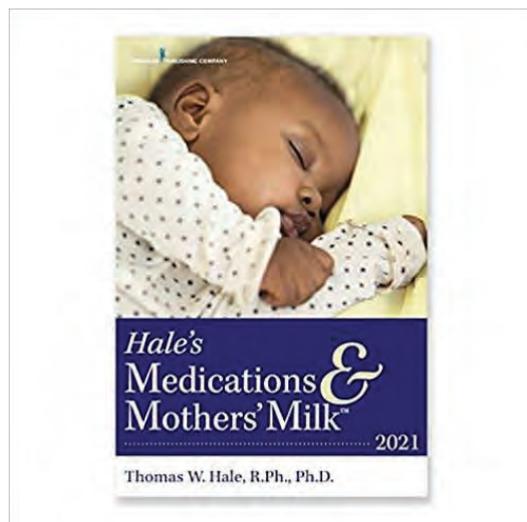
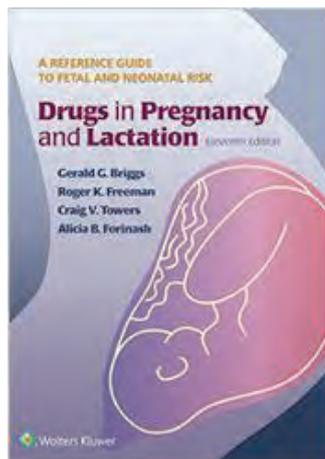


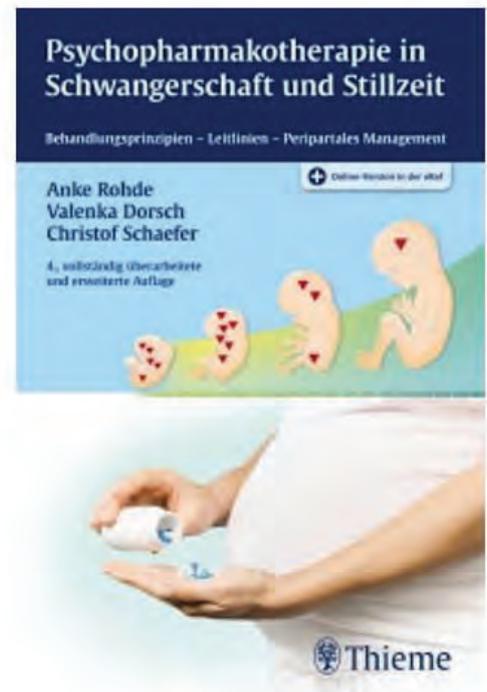
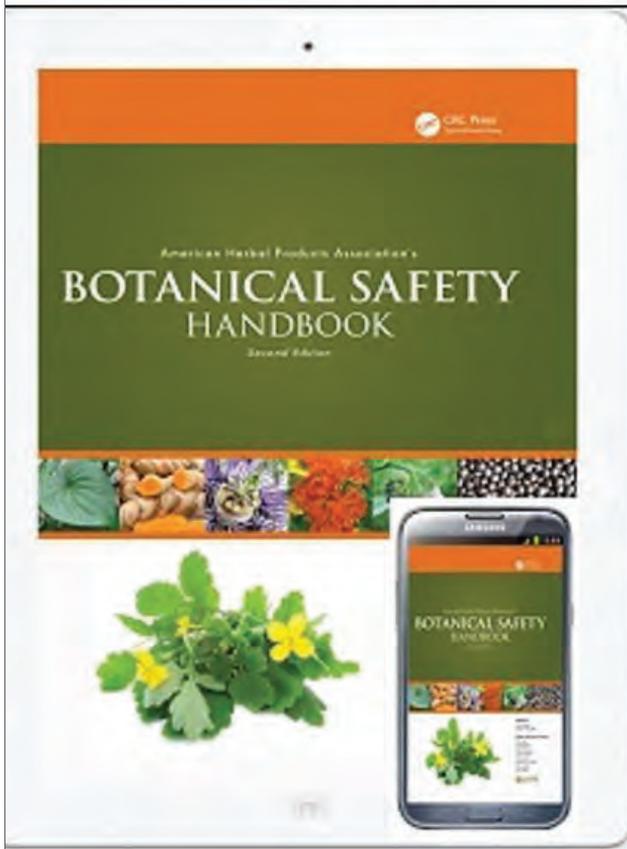
# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

8. Auflage

URBAN & FISCHER

8. Auflage 2012





## Datenbanken/Quellen im Netz:

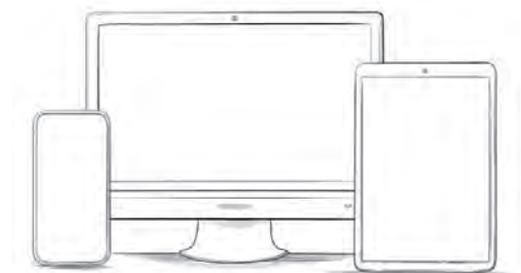
[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

<https://mothertobaby.org/>

## Stillen:

LactMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

E lactancia <https://www.e-lactancia.org/>



## Zusammenfassung I

- Auch 50 Jahre nach Contergan: Wirksame Medikamente sind potenziell riskant – aber keines hat uns wieder so überrascht.
- Sorgfältige quantifizierende Risikobewertung, keine Schwarz-Weiß-Darstellung.
- Selbst nach suspekter Medikation ist das individuelle Risiko meist gering (Ausnahme z.B. Thalidomid, Retinoide).

## Zusammenfassung II

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Medikamente, diese lassen sich aber nicht anhand Beipackzettel oder Roter Liste finden.
- Neue Medikamente sind nicht sicherer als bewährte - und oft auch nicht besser, daher sollten nicht nur bei Schwangeren sondern **im reproduktionsfähigen Alter** erprobte Mittel bevorzugt werden, da die Hälfte aller Schwangerschaften ungeplant entsteht.
- Selbst nach suspekter Medikation ist das individuelle Risiko meist gering (Ausnahme z.B. Thalidomid, Retinoide)

# Kontaktmöglichkeiten

Telefon: 030 **450-525700**  
Fax: 030 **450-7525920**  
Mail: [embryotox@charite.de](mailto:embryotox@charite.de)  
Homepage: [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

Beratung während der Sprechzeiten

Montag–Freitag: 09.00–12.00 Uhr  
13.30–16.00 Uhr (außer Mittwoch)

**Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!**