

Aktuelle Aspekte zum Arzneimiteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit

Christof Schaefer und Corinna Weber-Schoendorfer, Berlin*

Die meisten akuten und chronischen Erkrankungen sprechen weder gegen das Austragen einer Schwangerschaft noch rechtfertigt es eine Schwangerschaft oder Stillen, dass der Schwangeren eine notwendige Behandlung vorenthalten wird. Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen, sollte bei jeder Therapie bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter von einer möglichen Gravidität ausgegangen werden und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugt werden. Für die meisten Erkrankungen gibt es Medikamente, bei denen die klinischen Erfahrungen gegen nennenswerte entwicklungstoxische Risiken sprechen. Doch auch sie sind nicht selten mit Warnhinweisen versehen, die vor einem Einsatz bei Schwangeren warnen. Dieser Artikel skizziert den aktuellen Kenntnisstand zu potenziell problematischen Medikamenten, wie Antihypertensiva, Antiepileptika, Psychopharmaka, Cumarin-Antikoagulanzen, Retinoide, spezielle Antibiotika und immunmodulatorische Substanzen und gibt Therapieempfehlungen zu häufigen Erkrankungen.

Arzneimitteltherapie 2012;30:383–90.

Risikoabschätzung nach Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft

Medikamente in der Schwangerschaft verunsichern Apotheker- und Ärzteschaft sowie Schwangere gleichermaßen. Informationssuche in adäquaten Medien und eine kritische Interpretation von Studienergebnissen helfen, bisher häufig beobachtete Fehlentscheidungen zu vermeiden. Hierzu zählen Fehlverordnungen, schlechte Compliance und Überreaktionen nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel bis hin zum ungerechtfertigten Abbruch einer Schwangerschaft. Dabei gibt es für die meisten Erkrankungen akzeptable Arzneimittel und selten Anlass, das Austragen einer Schwangerschaft wegen Medikamenten infrage zu stellen. Das für alle Schwangere geltende Basisrisiko von etwa 3% grobstruktureller, bei Geburt erkennbarer Fehlbildungen ist bei einer Monotherapie mit den heute bekannten Teratogenen (Tab. 1 und Kasten) um den Faktor 2 bis 3 erhöht – mit Ausnahme des deutlich riskanteren Thalidomids, der Retinoide und möglicherweise des Mycophenolats. Dieser Artikel soll den aktuellen Stand der Diskussion zu einigen wichtigen Medikamentengruppen vermitteln.

Teratogenität

Äußerlich durch chemische oder physikalische Einwirkungen verursachte Organentwicklungsstörungen des Embryos

Fetotoxizität

Toxische Einwirkungen auf das ungeborene Kind jenseits des 1. Trimenons

Schwangerschaft – was sagen Rote Liste und Beipackzettel?

Risikoklassifikationen und kurz gefasste Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit in der Roten Liste oder auf Packungsbeilagen sind häufig nicht aktuell bzw. zu allgemein und daher irreführend. So bedeutet der Hinweis „Schwangerschaft: kontraindiziert“ in dem einen Fall eine ernstzunehmende Warnung vor einem entwicklungstoxischen Risiko, im anderen Fall jedoch lediglich, dass die vorliegenden Erfahrungen als nicht ausreichend angesehen werden. Dieses Problem gibt es auch in anderen Ländern, beispielsweise im Zusammenhang mit der FDA-Klassifizierung in den USA [21].

Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat 2008 eine neue Richtlinie zur Schwangerschaft herausgegeben, die zu einer restriktiveren Verwendung des Terminus „kontraindiziert“ auffordert und empfiehlt, diesen möglichst nicht zu verwenden, wenn keine therapeutisch wirksamen Alternativen ohne Gegenanzeige verfügbar sind [13].

Off-Label-Use

Praxisrealität ist, dass Schwangere behandelt und gegebenenfalls krankheitsbedingte Auswirkungen auf den

* Modifizierter Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2012;33:347–54.

Priv.-Doz. Dr. med. Christof Schaefer, Dr. med. Corinna Weber-Schoendorfer, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10, 14050 Berlin, E-Mail: christof.schaefer@charite.de

Glossar

- Anophthalmie:** Fehlen eines oder beider Augen
- Aplasia cutis:** Heterogene Gruppe von Erkrankungen mit angeborenen, umschriebenen Hautdefekten, die i. d. R. narbig epithelisieren; die Mehrzahl der Läsionen befindet sich an der Kopfhaut
- Choanalatresie:** Angeborener, membranöser oder knöcherner Verschluss der posterioren, paarigen Öffnungen der Nasenhöhle (Choanen), der ein- oder beidseitig sein kann
- Cutis laxa:** Abnorm überdehnbare, unelastische Haut, die sich nach Abheben nicht retrahiert
- Ebsteinomalie:** Kongenitale Fehlbildung der Trikuspidalklappe, die mit einer Deformierung und Verlagerung der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel einhergeht. Ein aufgedehntes Foramen ovale (in ca. 75 % der Fälle) bzw. ein Vorhof-Scheidewand-Defekt (in ca. 5 % der Fälle) führt zu einem Kurzschluss des strömenden Blutes von der rechten zur linken Herzseite (Rechts-Links-Shunt) unter Umgehung der Lunge. Durch die Fehlbildung der Trikuspidalklappe pendelt das Blut zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer, da hier ein dichter Verschluss nicht möglich ist.
- Floppy-Infant-Syndrom:** Beim Neugeborenen bestehende Muskelschwäche mit Atemdepression, Trinkschwäche, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie
- Hydrozephalus:** Sog. Wasserkopf; Erweiterung der Liquorräume
- Mikrognathie:** *Syn.* Brachygnathie; sog. Vogelgesicht; meist angeborene extreme Kleinheit des Unterkiefers
- Mikrophthalmie:** Angeborene, unübliche Kleinheit oder auch nur rudimentäre Ausbildung eines oder beider Augäpfel
- Möbius-Sequenz:** *Syn.* Möbius-Syndrom; angeborenes Syndrom, das sich in erster Linie durch bleibende Lähmungen im Gesicht äußert
- Oligohydramnion:** Mangel an Fruchtwasser (<400 ml); als Folge werden Lungenhypoplasie und Kontrakturen der großen Gelenke beobachtet
- Spina bifida:** Spaltbildungen im hinteren oder vorderen Teil der Wirbelsäule, meist dorsal im Lumbal- oder Sakralbereich als Folge einer Entwicklungsstörung im Mutterleib

Embryo verhindert werden müssen. Nicht selten ist dies nur mit Medikamenten möglich, die für Schwangere in der Fachinformation als „kontraindiziert“ gekennzeichnet sind, was dann einem sogenannten Off-Label-Use entspricht. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln 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 [23]. Bei der Auswahl eines akzeptablen Arzneimittels muss im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung dasjenige Medikament gefunden werden, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente vorliegen.

Informationsquellen

Aktuelle Daten zur Verträglichkeit von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich in Fachbüchern (z.B. [26]) und deutschen sowie amerikanischen Datenbanken [z.B. 34, 35, 36]. Therapieempfehlungen und vergleichende Risikobewertungen finden sich allerdings nur im oben genannten Fachbuch [26] und der embryotox-Datenbank [34]. Außerdem kann man sich direkt an spezialisierte Beratungseinrichtungen, beispielsweise an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin, wenden.

Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Für die meisten im reproduktionsfähigen Alter vorkommenden Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapieoptionen (Tab. 2).

Hypertoniebehandlung

Die Therapie der arteriellen Hypertonie von Schwangeren unterscheidet sich erheblich von der Nichtschwangerer. In der Schwangerschaft geht es darum, das Risiko für mütterliche Komplikationen zu senken und für eine ungestörte fetale Entwicklung zu sorgen. 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; auch Beta-Rezeptorenblocker können gegeben werden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind fetotoxisch und können bei Anwendung im zweiten und dritten Trimenon über eine Hypotonie und Einschränkung der Nierenperfusion beim Feten zu einer ischämisch bedingten tubulären Nierendysgenese führen (Tab. 3). Infolgedessen wurden Oligohydramnion, dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen, Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte, Lungenhypoplasie und Gelenkkontrakturen beobachtet [22]. Etwa ein Drittel der nach der 20. Schwangerschaftswoche mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten therapierten Frauen entwickelt ein Oligohydramnion, das erste sichtbare Zeichen einer durch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verursachten Fetopathie. Nach Anwendung im ersten Trimenon wurden keine substanziellen Hinweise auf Teratogenität von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten beobachtet.

Antiepileptika

Die klassischen Antiepileptika Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon und Phenytoin haben sich als teratogen erwiesen (Primidon wird zu Phenobarbital metabolisiert) [26]. Nach den Aussagen der bisher vorliegenden Studien 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 Carbamazepin

Tab. 1. Die wichtigsten Arzneimittel, deren teratogenes Potenzial erwiesen ist oder wiederholt diskutiert wurde

Eine Monotherapie mit einem der unten genannten Medikamente führt keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im ersten Trimenon liegt das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen, mit Ausnahme des Thalidomid und der Retinoide, unter 10%. Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos angesehen werden, denn zu den meisten Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten vor.

Substanz	(Leit-)Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe
Unzweifelhaft starke Teratogene, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bis zum 10-Fachen	
Retinoide (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr-, ZNS-, Herz-, Skelettfehlbildungen
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Mycophenolatmofetil	Ohren, Gaumen
Gesicherte Teratogene, soweit untersucht, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos 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
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
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 (> 25 000 I. E. Retinol/Tag)	Wie Retinoide
Als sogenannte „schwache Teratogene“ (Risiko ≤ 1 : 1 000 exponierter Feten) werden diskutiert:	
Glucocorticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Lithium	Herz (Ebsteinanomalie, sehr selten)
Thiamazol/Carbimazol	Choanalatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte

und Valproinsäure ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, das heißt, jedes 75. bis 100. exponierte Kind ist (von einer Spina bifida) betroffen. Die ebenfalls beobachtete Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie fasst man unter dem Begriff des Antiepileptika-Syndroms 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. Die mit Ausnahme von Lamotrigin (mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften) noch recht spärlich vorliegenden klinischen Verlaufsbeobachtungen zu den neueren Antiepileptika lassen bei Monotherapie bisher keine erhebliche Teratogenität erkennen.

Psychopharmaka

Im Gegensatz zu den Antiepileptika birgt nach heutigem Wissen 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 zunehmende 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.

Bei insgesamt über 100 000 ausgewerteten Schwangerschaften unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ließen sich teratogene Effekte nicht eindeutig nachweisen, obwohl in einigen Publikationen eine leichte Zunahme beispielsweise von Herzseptumdefekten oder anderer, eher seltener Anomalien beobachtet wurde [12]. Die bei etwa jedem dritten Kind, dessen Mutter bis zur Geburt behandelt wurde, auftretenden Anpassungsstörungen wurden zunächst als Entzugssymptomatik interpretiert, könnten aber auch Zeichen einer direkten Serotoninintoxizität sein [33]. Ob als extreme Ausdrucksform dieser Toxizität der sehr seltene persistierende pulmonale Hypertonus des Neugeborenen zu zählen ist, wird derzeit noch diskutiert. Bei einer Neueinstellung sollten die am besten untersuchten Arzneimittel 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.

Unter den heute bei der neuroleptischen Therapie bevorzugten Atypika liegen zu Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon jeweils die Ergebnisse von einigen hundert ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen vor, die bisher nicht auf teratogene Effekte hinweisen.

Bei Lithium ist das teratogene Potenzial geringer als früher angenommen. Die in diesem Zusammenhang beobachtete Ebsteinanomalie des Herzens kommt offenbar nur bei etwa

Tab. 2. Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit (spezielle Einschränkungen und weitere Alternativen im Text beachten!)

Indikation	Arzneistoff
Allergien	Loratadin Clemastin
Asthma bronchiale	Inhalierbare Glucocorticoide, z. B. Budesonid, Inhalierbare Beta-2-Sympathomimetika, kurz wirksame: z. B. Salbutamol, lang wirksame: Formoterol (nur zusammen mit einem inhalierbaren Glucocorticoide)
Bakterielle Infektionen	Penicilline Cephalosporine (Reserve: Makrolide)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin Olsalazin Sulfasalazin Budesonid oral/rektal Prednisolon Azathioprin
Depression	Sertralin, Citalopram Amitriptylin, Imipramin und Nortriptylin
Gastritis	Antazida, z. B. Magaldrat Bewährte H ₂ -Rezeptorantagonisten wie Ranitidin Omeprazol
Glaukom	Timolol Dorzolamid Brinzolamid
Hustendämpfung	Dextromethorphan, jeweils nur Einzeldosen Codein, jeweils nur Einzeldosen
Hypertonie	α-Methyldopa Metoprolol Reserve: Nifedipin, Dihydralazin, nach dem 1. Trimenon auch Urapidil
Krätze (Skabies)	Permethrin Reserve: Benzylbenzoat, Crothamiton
Läuse	Dimeticon Kokosöl, Spülungen mit Essigwasser und Auskämmen
Migräne	Siehe „Schmerzen“ und ggf. auch Sumatriptan
Mukolytika	Acetylcystein Ambroxol
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schlafstörungen	Diphenhydramin Einzeldosen von Diazepam, Lorazepam, Zolpidem
Schmerzen	Paracetamol, ggf. in Einzeldosen auch mit Codein Ibuprofen, Diclofenac (nur bis SSW 28) ggf. Tramadol
Übelkeit/Hyperemesis	Meclozin Doxylamin Dimenhydrinat Metoclopramid
Wurmerkrankung	Pyruviumembonat Mebendazol Niclosamid (kritische Prüfung im 1. Trimenon)

einem von 1 000 im ersten Trimenon exponierten Feten vor. Postpartal muss auf toxische Symptome beim Kind geachtet und insbesondere eine Hypothyreose ausgeschlossen werden.

Ob Benzodiazepine, zwischen Woche 9 und 12 eingenommen, tatsächlich Mundspaltbildungen verursachen, wird nach wie vor diskutiert. Wenn überhaupt, ist nur jedes 1 000. in diesem Zeitraum exponierte Kind betroffen, was einer Verdopplung der Spontaninzidenz entspricht. Benzodiazepine sollten kritisch eingesetzt werden, eine langfristige Therapie ist zu vermeiden. Bis zur Geburt exponierte Kinder können erhebliche Anpassungsstörungen durchmachen unter anderem mit Atemdepression, Temperaturregulationsstörungen und Muskelschlaffheit.

Cumarin-Antikoagulantien

Eine hypoplastische Nase, vorzeitige Epiphysenverkalkung, Skeletthypoplasien, 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 Acenocoumarol- und Warfarin-exponierten Schwangerschaften ergibt eine Cumarin-Embryopathie-Rate von rund 6% [29]. In der bisher größten prospektiven Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulant (vorwiegend Phenprocoumon und Acenocoumarol) behandelt wurde, fanden sich nur zwei Cumarin-Embryopathien auf 354 Lebendgeborene. Spontanaborte kamen zweimal häufiger vor als erwartet. Eine Cumarin-Embryopathie wurde bisher nur beobachtet, wenn länger als bis zur achten Schwangerschaftswoche (nach der letzten Monatsblutung) behandelt wurde [25].

Retinoide

Die Retinoide Isotretinoin und Acitretin, die bei Akne bzw. Psoriasis angewendet werden, müssen heute als die stärksten Teratogene nach Thalidomid angesehen werden. Obwohl auch in Deutschland ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm mit detaillierten Informationen für Ärztinnen, Ärzte und Patientinnen, reglementierter Verschreibung und Empfehlung von zwei kontrazeptiven Maßnahmen gleichzeitig bis zu vier Wochen nach Absetzen einer Isotretinoin-Einnahme etabliert ist, kommt es immer wieder zu Schwangerschaften unter der Therapie.

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, zum Teil auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen [1]. Wird bei Isotretinoin die vierwöchige Frist zwischen Therapieende und Konzeption deutlich unterschritten oder gar in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt,

Tab. 3. Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos 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 bzw. vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	Fetale Hypoxie
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioidoide (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetracycline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der (Milch-)Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

muss insbesondere im letztgenannten Fall mit einer Schädigungswahrscheinlichkeit von bis zu 30% gerechnet werden. Bei Acitretin gegen Psoriasis mit seinem Metaboliten Etretinat muss wegen der wesentlich längeren biologischen Halbwertszeit bis zu mehreren Monaten eine Frist von zwei Jahren zwischen Therapieende und Schwangerschaft eingehalten werden.

Antibiotika

Abgesehen von ototoxischen Auswirkungen systemisch verabreichter Aminoglykoside und (Milch-)Zahnverfärbungen durch Tetracycline nach der 15. Schwangerschaftswoche gibt es bei den hinreichend untersuchten Antibiotika keine Hinweise auf erhebliche entwicklungstoxische Schäden durch vorgeburtliche Exposition. Dies gilt auch für Gyrasehemmerstoffe, denen gelegentlich mit Verweis auf tierexperimentelle Ergebnisse eine teratogene Wirkung unterstellt wird. Die unter anderem bei Beaglehunden beobachteten Schäden an Knorpelstrukturen traten bei postnataler Exposition auf. Beim Menschen liegen vor allem Erfahrungen zur Anwendung von Ciprofloxacin und Norfloxacin vor. Diese lassen bisher weder ein teratogenes Risiko beim Menschen erkennen [3, 24], noch gibt es Hinweise auf Störungen der Knorpel- bzw. Skelettentwicklung nach vorgeburtlicher Exposition.

Immunsuppressiva/Rheumatherapeutika

Aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten und -erfolge werden mehr Frauen als früher unter immunsuppressiver Medikation schwanger. Die Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft, gerade bei den Biologika, sind aber häufig unzureichend. Bei der Beurteilung des fetalen „Outcomes“ nach immunmodulatorischer Therapie muss die mütterliche Grunderkrankung mit ihrer Krankheitsaktivität und -ausprägung als möglicher negativer Kofaktor mit bedacht werden.

Glucocorticoide

Glucocorticoide sind die ältesten und in der Schwangerschaft am breitesten erprobten antiinflammatorischen Arzneimittel. Prednison und Prednisolon zeichnen sich durch einen geringen diaplazentaren Übergang aus und haben kein nennenswertes Fehlbildungspotenzial [16] – auch wenn ein minimal erhöhtes Gaumenspaltenrisiko im Zeitraum zwischen der 8. und 11. Schwangerschaftswoche bei Tagesdosen über 10 bis 15 mg Prednison nicht ausgeschlossen werden kann [6]. Eine langandauernde Therapie in der Fetalperiode kann zu einem niedrigeren Geburtsgewicht beitragen und zu vorübergehender Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen führen.

Azathioprin und Ciclosporin

Zu Azathioprin und Ciclosporin liegen ausreichende Erfahrungen während der gesamten Zeit der Schwangerschaft vor, da sie zum großen Teil von organtransplantierten Frauen gewonnen wurden. Publierte Fallserien und Studien zu jeweils mehr als 1 000 Schwangeren haben kein teratogenes Risiko gezeigt (z. B. [15]). Nach Langzeitanwendung wurden ein niedrigeres Geburtsgewicht, höhere Frühgeburtenrate und andere Schwangerschaftskomplikationen vermehrt beobachtet, wobei Komedikation und (schwere) mütterliche Erkrankung mit berücksichtigt werden müssen.

Methotrexat („low-dose“)

Methotrexat als Folsäureanalogon und Antimetabolit hat ein teratogenes Potenzial mit einem charakteristischen Muster an (variablen) Fehlbildungen [14]. Die meisten Methotrexat-Embryopathien sind nach fehlgeschlagenem Abortversuch (mit oder ohne Misoprostol) beobachtet worden. Unterhalb einer wöchentlichen Dosis von 10 mg Methotrexat wurde kein teratogenes Risiko beschrieben und bei darüber liegenden antirheumatischen Dosierungen bisher kein erhebliches. Allerdings liegen fünf Fallberichte

zu einer Methotrexat-Embryopathie nach Therapie rheumatischer Erkrankungen vor, wobei in drei dieser Fälle die Dosierung nicht der üblichen entsprach (z.B. 5 mg/Tag für 14 Tage; bei [9]). In einer prospektiven Studie aus Frankreich mit 28 Schwangerschaftsverläufen ist keine Methotrexat-Embryopathie aufgetreten. Zusammengefasst stellt eine „versehentliche“ Exposition in antirheumatischer Dosierung kein erhebliches Fehlbildungsrisiko dar. Die Therapie sollte jedoch umgehend umgestellt und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Die teilweise geäußerte Empfehlung, Methotrexat drei Monate vor der Konzeption abzusetzen, entspringt eher theoretischen Erwägungen und kann mit den bisherigen Daten nicht begründet werden.

Mycophenolat

Die selektiven Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure sind teratogen und können zu einem Fehlbildungssyndrom führen, für das die Kombination aus Anomalien des äußeren Ohrs und Mundspaltbildungen charakteristisch ist. Die Erfahrungen stammen aus Transplantationsregistern, aus etwa 20 retrospektiven Fallberichten und einer Studie mit 57 prospektiven Schwangerschaftsverläufen, die den teratogenen Charakter bestätigte und den Verdacht auf ein hohes Spontanabortrisiko nahelegte [17]. Mycophenolat sollte vor der Schwangerschaft ab- bzw. umgesetzt werden. Nach versehentlicher Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha-Inhibitoren

Sowohl Infliximab und Adalimumab als auch Etanercept sind TNF- α -Inhibitoren. TNF- α spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des fetalen Immunsystems. Ein teratogenes Risiko hat sich jedoch bisher weder bei den etwa 300 ausgewerteten Schwangerschaften unter Infliximab (z.B. [11]) noch bei den etwa 140 unter Adalimumab (z.B. [10, 20, 32]) gezeigt, wobei ein relevanter plazentarer Transfer im ersten Trimenon aufgrund der großen molaren Masse unwahrscheinlich erscheint. In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es dagegen bei beiden monoklonalen Antikörpern aufgrund eines aktiven Prozesses zu einem zunehmenden Wirkstoffübergang, so dass sogar therapeutische Konzentrationen beim Neugeborenen erreicht werden können [30, 32]. Klinische Auswirkungen auf das Kind wurden bisher nur in Einzelfällen beschrieben: Bei einem langfristig intrauterin Infliximab-exponierten, gesund geborenen Jungen, der im Alter von drei Monaten eine BCG-Impfung erhielt, kam es zu einer disseminierten BCG-Infektion, die schließlich zum Tod des Kindes führte (BCG: Bacillus Calmette Guérin; Impfstoff gegen Tuberkulose) [8]. Eine Therapie mit Adalimumab oder Infliximab in der fortgeschrittenen Schwangerschaft sollte wohl begründeten Indikationen vorbehalten sein.

Auch anhand der mehr als 300 Schwangerschaftsverläufe unter Etanercept ließ sich bislang kein Fehlbildungsmuster erkennen [18, 19, 27, 31]. Etanercept ist nur in geringem Ausmaß plazentagängig (z.B. [4]); negative Auswirkungen auf Neugeborene wurden bei den bislang weniger als 20 Verläufen mit Exposition in der späten Schwanger-

schaft nicht beschrieben (z.B. [28]). Bei einer Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte Etanercept möglichst ab- bzw. umgesetzt werden und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

Leflunomid

Leflunomid ist im Tierversuch schon bei Serumkonzentrationen teratogen, die therapeutischen Werten beim Menschen entsprechen. Beschrieben wurden Skelettfehlbildungen, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie und Hydrozephalus. Allerdings zeigten sich gleichzeitig toxische Effekte bei den Muttertieren, so dass der teratogene Charakter der Schädigung kontrovers diskutiert wird. Die Erfahrungen beim Menschen beruhen auf etwa 100 Schwangerschaftsverläufen, aus denen sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben haben [7]. Bei versehentlicher Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte die Behandlung umgestellt und, wie vom Hersteller empfohlen, eine Auswaschtherapie durchgeführt werden.

Antineoplastische Therapie

Eine zurückliegende Polychemotherapie führt nicht zu einer signifikant erhöhten Fehlbildungsrate bei den später entstehenden Schwangerschaften. Maligne Erkrankungen während der Schwangerschaft sind selten, entsprechend gering sind auch die Erfahrungen. Da Frauen in den westlichen Industrienationen inzwischen später schwanger werden, steigt auch der Anteil der Brustkrebserkrankungen während der Schwangerschaft. Die publizierten Erfahrungen zur antineoplastischen Therapie im zweiten und dritten Trimenon sind hier vergleichsweise umfangreich und zeigen, dass die lange etablierten Chemotherapeutika im Allgemeinen vom Feten überraschend gut vertragen werden [2, 5]. Als allgemeine Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie muss mit einem geringeren Geburtsgewicht (<10. Perzentile) und Neutropenie des Neugeborenen gerechnet werden.

Stillzeit

Die meisten Medikamente finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der für den Säugling weit unter der therapeutischen Dosis des jeweiligen Arzneimittels liegt. 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 Präparats 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. Insbesondere bei einer Langzeittherapie muss auf Symptome beim Säugling geachtet werden. Grundsätzlich problematisch sind folgende Medikamente in der Stillzeit: 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 muss im Einzelfall ent-

schieden werden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss. Im Übrigen muss ebenso wie bei einer Therapie in der Schwangerschaft das für die jeweilige Behandlungsindikation am besten in der Stillzeit erprobte Mittel anhand einschlägiger Literatur (z. B. [26]) ausgewählt werden.

Fazit

Für die weitaus meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend erprobte Medikamente. Die Auswahl muss sorgfältig mithilfe qualifizierter Literatur (z. B. [26]) nach Konsultation einschlägiger Informationsdatenbanken (z. B. [34]) oder Beratungszentren 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 ungeplante Schwangerschaft eingerechnet zu sein. Nach Einnahme eines suspekten oder für Schwangere oder Stillende kontraindizierten Arzneimittels ergibt sich keineswegs zwangsläufig ein nennenswertes individuelles Schädigungsrisiko. Allerdings sollte im Fall einer Exposition im ersten Trimenon eine weiterführende Ultraschalluntersuchung empfohlen werden; Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelvenenpunktion helfen hier nicht weiter (z. B. [26]).

Update on drug therapy during pregnancy and lactation

Most acute and chronic diseases do not require termination of a pregnancy nor is pregnancy or breastfeeding a reason to withhold necessary drug therapy. As many pregnancies are unplanned, any drug treatment during reproductive age should consider the occurrence of a pregnancy. Wherever possible, only medicinal drugs with sufficient documentation in pregnant women not indicating developmental toxicity should be chosen. There are acceptable drugs for the majority of diseases, although many of them are labeled as contraindicated during pregnancy. This article provides an overview on prenatal risks of antihypertensives, antiepileptics, psychopharmaceuticals, coumarin derivatives, retinoids, selected antibiotics and immunomodulating drugs and provides treatment recommendations for the most common diseases.

Key words: Pregnancy, teratogen, fetotoxicity, breastfeeding, drug therapy, risk assessment

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Adams J, Lammer EJ. Relationship between dysmorphology and neuropsychological functions in children exposed to isotretinoin (in utero). In: Fujii T, Boer GJ (Hrsg.). *Functional neuroteratology of short term exposure to drugs*. Tokyo: Teiko University Press, 1991:159–68.
- Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast* 2011;20:1–6.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, et al. The safety of quinolones – a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75–8.
- Berthelsen BG, Fjeldsø-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology [Oxford]* 2010;49:2225–7.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585. e1–7; discussion 683–4, e1–7.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, et al. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1494–503.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, et al. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603–5.
- Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramírez A, Acosta-León J, et al. Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1741–6.
- Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, Kostaki M, et al. Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:738–9.
- Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;32:93–7.
- Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010;30:249–60.
- EMA (European Medicines Agency), Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*. London, 2008.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533–9.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:696–701.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93–101.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Ornoy A, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *AJMG* 2012 [accepted].
- Hultsch S, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Pregnancy outcomes after exposure to etanercept. *Reprod Toxicol* 2011;31:260.
- Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcome in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Presented at the American College of Rheumatology [ACR] in San Francisco, CA, October 2008: www.otispregnancy.org/autoimmune-studies-s13049.
- Johnson DL, Luo Y, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: An update on the autoimmune diseases in pregnancy project. Poster presented at the American College of Rheumatology in Chicago, IL, November 2011. *Arthritis Rheum* 2011;63:S730–1874.
- Kweder SL. Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A* 2008;82:605–9.
- Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, et al. Angiotensin-II-receptor-1-antagonist fetopathy: Risk assessment, critical time period, and vena cava thrombosis as a possible new feature. [manuscript submitted].
- Schaefer C. Off-label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. *Der Frauenarzt* 2007;48:20–5.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services [ENTIS]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83–9.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemostasis* 2006;95:949–57.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. München: Urban & Fischer, 2012.
- Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, Praino E, et al. Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:93–5.
- Umeda N, Ito S, Hayashi T, Goto D, et al. A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. *Intern Med* 2010;49:187–9.
- 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;66:127–40.
- Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255–8.
- Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, et al. BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823–6.

32. Weber-Schoendorfer C, Fritzsche J, Schaefer C. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab or infliximab. The experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;31:267-8.
33. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368-75.
34. <http://www.embryotox.de/> (Zugriff am 8.3.2012)
35. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?lactb.htm> (Zugriff am 22.11.2012)
36. www.reprotox.org (Zugriff am 22.11.2012)