

## Medikamente in der Schwangerschaft

# Welche Substanzen sind notwendig und sicher?

**Die Verschreibung und die Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft sowie damit verbundene Risiken sind auch für betreuende (Haus-)Ärzte Herausforderungen von besonderer Relevanz. Im Rahmen der Basler Fortbildungsveranstaltung Update Refresher Allgemeine Innere Medizin des Forums für medizinische Fortbildung (FOMF) sprach Prof. Dr. Olav Lapaire von der Frauenklinik Basel über Indikationen, Nebenwirkungen und Gefahren sowie Vorsichtsmassnahmen bei der Pharmakotherapie von werdenden Müttern und von Frauen mit Kinderwunsch.**

Durchschnittlich werden im Laufe einer Schwangerschaft von den werdenden Müttern etwa drei bis acht verschiedene Wirkstoffe (1) aus einer breiten Palette möglicher Indikationen (z.B. Diabetes, rheumatoide Arthritis, Schilddrüsenerkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, Asthma, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Thrombose, Epilepsie, psychische und Suchterkrankungen oder auch fetale Entwicklungsstörungen [2]) eingenommen.

Eine französische Studie (3) wies nach, dass jeweils mehr als der Hälfte der 1000 untersuchten Frauen im Verlauf ihrer Schwangerschaft Eisen-, Magen-/Darm-, gynäkologische, respiratorische, kardiovaskuläre oder dermatologische Präparate, Schmerzmittel, Folsäure, Antibiotika oder Mineralstoffe rezeptiert wurden. Auch die Zahlen der Verordnungen von gynäkologischen Antiinfektiva/Antiseptika, Vitaminen, Rheumamitteln oder Psycho-/Neuropharmaka lagen im höheren dreistelligen Bereich. Etwa 1,6 Prozent der Frauen wurden Präparate der FDA-(Food and Drug Administration-) Kategorie X «fetale Risiken überwiegen Nutzen», verschrieben, und lediglich 1 Prozent der Schwangeren erhielt überhaupt kein Rezept.

Zu den Ursachen für die verbreitete Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft zählt etwa der Umstand, dass viele Schwangerschaften ungeplant sind (in den USA ca. 50%) oder vermehrt ältere Frauen (mit vorbestehenden Dauertherapien) und Problempatientinnen (z.B. nach Organtransplantation, mit Autoimmunerkrankungen etc.) betreffen.

### Pharmakokinetik und Teratogenität

Die Gefahren, die von diesen Medikamenten für Mutter und Kind ausgehen können, steigen aufgrund der Tatsache, dass die Pharmakokinetik der eingenommenen Substanzen während der Schwangerschaft durch viele intrinsische Faktoren, die deren Absorption, Verteilung, Metabolismus und renale Ausscheidung betreffen, deutlich verändert ist. Darüber hinaus können mit Schwangeren in der Regel keine kontrollierten Arzneimittelstudien durchgeführt werden, und tierexperimentell erhobene Daten sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Zudem liegen über toxische Effekte in der Schwangerschaft nur für einige wenige Substanzen (z.B. Retinoide) Belege vor.

Bei etwa 3 bis 6 Prozent aller Schwangerschaften kommt es zu Fehlbildungen beim Neugeborenen. In mehr als der Hälfte

der Fälle ist die Ursache nicht bekannt, der Rest wird auf Infektionen, Krankheiten der Mutter, genetische Erkrankungen, Toxine oder eben auf Medikamente (1–5% aller Malformationen) zurückgeführt.

Die teratogene Potenz eines Wirkstoffs lässt sich meist nicht aus dessen chemischer Struktur ableiten; eventuell können auch Metabolite ausschlaggebend sein. Hier können sichere Erkenntnisse nur über Studien am Menschen gewonnen werden. Entscheidend für die Teratogenität eines Stoffes ist letztlich auch die Frage, ob und inwieweit er den Embryo im mütterlichen Organismus überhaupt erreichen kann. Hierzu muss die Substanz die plazentare Barriere überwinden (Transporter, Zytochrom-P450-System, Molekulargewicht <1000kD, aktiver/erleichterter Transport und Diffusion, lipophile Moleküle > polare Moleküle) oder ihre Konzentration allenfalls einen bestimmten Schwellenwert überschreiten. Auch der Zeitpunkt der Exposition ist wichtig für die Risikobeurteilung, wobei grundsätzlich davon auszugehen ist, dass die verursachten Anomalien und Defekte beim Embryo beziehungsweise beim Fetus umso schwerwiegender sind, je früher in der Schwangerschaft die teratogene Substanz wirken konnte.

### Häufige Indikationen für Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

Für die in der Schwangerschaft häufigsten und behandlungsbedürftigen Indikationen stellte Lapaire die Pharmaka der ersten Wahl mit ihren möglichen Alternativen vor und gab Hinweise, welche besonderen Risiken und Vorsichtsmassnahmen jeweils zu beachten sind (Tabelle).

#### Eisenmangel

Eisenpräparate zählen zu den meistverschriebenen Medikamenten während der Schwangerschaft. Gemäss Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegt der tägliche Eisenbedarf von erwachsenen, nicht schwangeren Frauen mit etwa 15 mg bereits höher als bei gleichaltrigen Männern (10 mg); bei werdenden Müttern steigt er durch die Versorgung und Entwicklung des Fetus nochmals auf das Doppelte an. Im Verlauf der Schwangerschaft entsteht so inklusive des Blutverlusts bei der Geburt eine negative Eisenbilanz mit einem Nettoverlust von bis zu 1000 mg Eisen (30% des Ge-

Tabelle:

**Arzneimittel in der Schwangerschaft** (nach [1])

Krankheit	Arzneistoffe der 1. Wahl	Alternativen	Kommentar
Akne	<i>Topisch:</i> Benzoylperoxid, Erythromycin, Clindamycin	Erythromycin systemisch	Keine systemischen Retinoide!
Allergische Rhinitis	<i>Topisch:</i> Steroide, Sympathomimetika <i>Systemisch:</i> Antihistaminika		
Obstipation	Laktulose, Magnesium		
Husten	Dextromethorphan, Codein		
Depression	Tri-/tetrazyklische AD, Citalopram	Fluoxetin	Fluoxetin hat lange Halbwertszeit
Manie/bipolare Psychose	Lithium, Chlorpromazin, Haloperidol, Olanzapin	Lamotrigin	Lithium: Herzecho im 1. Trimenon
Diabetes	Humaninsulin		
Spannungskopfschmerzen	Paracetamol	ASS, NSAR	ASS, NSAR nicht im 3. Trimenon
Migräne	Paracetamol, ASS, Codein, Metoclopramid	Sumatriptan; Betablocker zur Prophylaxe	Kein Ergotamin wegen Ergotismus!
Hypertonie	Betablocker, Labetalol, Kalziumantagonisten	Methyldopa, Hydralazin, Prazosin	Keine ACE-Hemmer oder ARB!
Hyperthyreose	Propylthiouracil	Nicht selektive Betablocker	Kein radioaktives Iod
Nausea, Erbrechen	Doxylamin/Pyridoxin, Meclizin, Cyclizin; Metoclopramid	Chlorpromazin	
Reflux, GI-Ulzera	Antazida; Ranitidin; Pantoprazol, Esomeprazol	Sucralfat	
Pruritus	<i>Topisch:</i> Antihistaminika, Steroide <i>Systemisch:</i> Meclizin, Cyclizin	<i>Topisch:</i> Lokalanästhetika	
Thrombophlebitis, TVT	Heparin (fraktioniert oder nicht fraktioniert)	Keine Coumarine!	
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine	Cotrimoxazol, Erythromycin	Keine Tetrazykline oder Fluorochinolone!

AD: Antidepressiva, ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: nicht steroidale Antirheumatika, ACE: «angiotensin-converting enzyme», ARB: Angiotensinrezeptorblocker, GI: gastrointestinal, TVT: tiefe Beinvenenthrombose

samteisens im Körper) (4). Dieser erhöhte Eisenbedarf lässt sich meist kaum allein über die Ernährung decken, sodass es zu einer Eisenmangelanämie kommt.

Bei Schwangeren besteht definitionsgemäss bei Ferritinkonzentrationen unterhalb von 30 µg/l ein Eisenmangel; beträgt zusätzlich die Hämoglobin-(Hb-)Konzentration weniger als 110 g/l, liegt eine Eisenmangelanämie vor (5, 6). Deren Risiken aufseiten der Mutter umfassen

- ▲ erhöhtes Infektionsrisiko
- ▲ kardiovaskuläre Belastung
- ▲ Anämiesymptome (Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Erschöpfung, Depression)
- ▲ verminderte Blutreserven bei der Geburt und dadurch erhöhtes Risiko von Fremdblutgabe
- ▲ verlängerte Hospitalisationsdauer
- ▲ verminderte Milchproduktion im Wochenbett.

Für den Fetus geht eine mütterliche Eisenmangelanämie mit folgenden Risiken einher:

- ▲ erhöhte Frühgeburtsrate
- ▲ Wachstumsretardierung
- ▲ ungünstige Beeinflussung der Plazentaentwicklung
- ▲ intrauteriner Fruchttod (IUFT)
- ▲ verminderter neonataler Eisenspeicher.

Die Therapie der Eisenmangelanämie besteht in der Supplementation mit Eisenpräparaten, wobei gemäss Expertenbrief der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG [5]) bei Hb-Werten zwischen 90 und 105 g/l oder Ferritinwerten < 30 µg/l im 1. Trimenon die orale Gabe von zweiwertigem (160–200 mg/Tag, nüchtern) oder dreiwertigem Eisen (100–200 mg/Tag, nicht nüchtern, weniger Nebenwirkungen) empfohlen wird. Bei schwerer Anämie (Hb < 90 g/l, fehlendem Anstieg nach 2 Wochen um 10 g/l), welche eine rasche Therapie erfordert, ist ab dem 2. Trimenon die intravenöse Supplementation mit Eisencarboxymaltose bis zu Hb-Zielwerten von > 105 g/l indiziert. Im Extremfall einer akuten maternalen oder fetalen Eisenmangelsymptomatik ist eine Bluttransfusion in Erwägung zu ziehen.

**Epilepsie**

Die Epilepsie gilt mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1 Prozent als häufigstes neurologisches Leiden während der Schwangerschaft. Das Risiko für fetale Fehlbildungen ist bei epilepsiekranken Frauen leicht erhöht und wird durch die Einnahme von Antiepileptika (Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und insbesondere Valproat) weiter gesteigert, vor allem wenn diese in Kombination verabreicht werden (7). Frauen, die

unter Epilepsie leiden, wird bereits präkonzeptionell zur Supplementation von Folsäure (4–5 mg/Tag bis ca. 12. SSW) geraten, da bei Frauen, die Antiepileptika einnehmen, meist sehr niedrige Folsäurespiegel vorliegen. Ein Mangel an Folsäure erhöht ebenfalls das Fehlbildungsrisiko.

Epileptikerinnen mit Kinderwunsch sollten präkonzeptionell fachübergreifend (Neurologe, Anästhesist, Geburtshelfer) beraten und grundsätzlich mit den tiefstmöglichen Antiepileptikadosen behandelt werden. Bei Einnahme von Antiepileptika mit Vitamin-K-antagonistischer Wirkung sollte die Schwangere zur Prophylaxe von Blutungskomplikationen beim Fetus Vitamin K erhalten und zusätzlich beim Neugeborenen eine intramuskuläre Vitamin-K-Gabe erfolgen.

### Hypertonie

Die Einnahme von ACE-(angiotensin-converting enzyme-) Inhibitoren zur Blutdrucksenkung galt bei schwangeren Frauen lange Zeit nur im 2. oder 3. Trimenon als kontraindiziert. Doch auch eine bereits im 1. Trimenon bestehende Exposition ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Malformationen bei den Neugeborenen assoziiert, wie eine 2006 publizierte epidemiologische Studie belegen konnte (8). Als perorale Antihypertensiva der ersten Wahl in der Schwangerschaft empfahl der Referent Methyldopa (3-mal 250 [bis max. 1000] mg/Tag) oder die ähnlich wirksamen und sicheren Betablocker Metoprolol (50–100 [max. 200] mg/Tag) sowie Labetolol (3- bis 4-mal 100 [bis max. 2400] mg/Tag) oder Nifedipin (2-mal 20 [bis max. 180] mg/Tag). Betablocker sind allerdings in der Lage, die Plazentabarriere zu passieren, und können zu fetalen und neonatalen Bradykardien sowie zu neonatalen Hypoglykämien führen. Des Weiteren ist die Einnahme des  $\beta_1$ -selektiven Betablockers Atenolol im 1. und 2. Trimenon mit niedrigem Geburtsgewicht und niedriger plazentarer Masse assoziiert (9).

### Depression

Bei schwangeren Frauen besteht sowohl vor als auch nach der Geburt ein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen. Mit einer Prävalenz von 18,4 Prozent in der Schwangerschaft und von 19,2 Prozent in der frühen Mutterschaft ist die Depression die häufigste psychische Störung im Zeitraum vor, während und nach der Niederkunft. Etwa 10 Prozent der Schwangeren werden mit Antidepressiva behandelt. Bei Frauen, welche diese Medikamente während der Schwangerschaft absetzen, treten die depressiven Symptome häufiger wieder auf als bei Nichtschwangeren (10).

Sowohl selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als auch Non-SSRI sind mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und Schädigungen für das Neugeborene (Frühgeburt, tiefes Geburtsgewicht, Fehlbildungen) in Verbindung gebracht worden, wobei sich in einer 2007 veröffentlichten umfangreichen Fallkontrollstudie (11) für eine SSRI-Exposition im Zeitraum von einem Monat vor bis drei Monate nach Kontrazeption keine signifikanten Assoziationen mit kongenitalen Herzfehlern oder den meisten anderen Fehlbildungen zeigten. Auch eine 2014 erschienene Kohortenstudie (12) konnte keine wesentliche Steigerung des Risikos von kardialen Fehlbildungen bei Kindern von Frauen nachweisen, deren Mütter im 1. Trimenon Antidepressiva eingenommen hatten. Die Autoren einer umfangreichen Metaanalyse aus dem Jahr 2014 (13) geben zum Einsatz von Antidepressiva in der Schwangerschaft die folgenden Empfehlungen:

- ▲ Antidepressiva nicht absetzen, neu aufgetretene Depressionen behandeln
- ▲ zyklische Antidepressiva (gesamte Schwangerschaft): allenfalls leicht erhöhtes Risiko für Malformationen; anticholinerge Effekte möglicherweise für Schwangere unangenehm
- ▲ SSRI/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) (1. Trimenon): uneinheitliche Ergebnisse zu Kraniosynostose, Omphalozele, Anenzephalie; kardial sicher, Paroxetin potenziell unsicher
- ▲ SSRI/SNRI (2./3. Trimenon): allenfalls leicht erhöhtes Risiko für tiefes Geburtsgewicht und Frühgeburten; potenzielle Assoziation mit persistierender pulmonalerarterieller Hypertonie (SSRI im letzten Trimenon aber nicht absetzen)
- ▲ SSRI eher bevorzugen, aber Paroxetin vermeiden; für SNRI wenig Daten, trizyklische Antidepressiva sind Ausweichpräparate.

### Auch in der Stillzeit ist Vorsicht geboten

Während der Stillzeit sollte auf alle nicht dringend indizierten Therapien verzichtet werden. Falls Arzneimittel eingesetzt werden müssen, sind möglichst tiefe Dosierungen und lediglich gut dokumentierte Substanzen mit kurzer Halbwertszeit und möglichst ohne Metabolite zu wählen. Des Weiteren sollte die Medikamenteneinnahme zeitlich mit den Stillphasen abgestimmt werden, sodass die Spitzenkonzentrationen nicht während der Trinkphase erreicht werden (14).

### Problem Off-Label-Use

Der Off-Label-Gebrauch, also der Einsatz von Arzneimitteln in Indikationen oder Dosierungen, für die keine Zulassung besteht, ist ein Phänomen, welches neben der Pädiatrie oder Onkologie auch im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe, und hier speziell bei schwangeren Patientinnen, weitverbreitet ist. Viele Hersteller von Arzneimitteln scheuen häufig die hohen Hürden, die für eine Zulassung ihrer Präparate für den Einsatz bei Schwangeren überwunden werden müssten, sowie die potenziellen weitreichenden juristischen Konsequenzen, die sich ergeben, falls im Nachhinein doch Nebenwirkungen festgestellt werden (15).

Ein Beispiel für einen solchen Off-Label-Use ist der Einsatz von Misoprostol bei Schwangeren, sei es zur Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod, zum Priming am Termin, zur Therapie bei postpartaler Hämorrhagie oder als Uterotonikum zur Beendigung einer Schwangerschaft im 1. und

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Vorteile der Fortführung einer indizierten Medikation während der Schwangerschaft und der Stillperiode überwiegen in der Regel die Risiken.
- ▶ Pränatale Beurteilung und Beratung sollten bei vorbestehender Medikation erfolgen.
- ▶ Der Bezug aktueller Daten der jeweiligen Medikamente sollte für die individuelle Beratung erfolgen.

### Informationsquellen online

- ▲ [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)  
(european network teratology information services)
- ▲ [www.motherisk.org/women/drugs.jsp](http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp)
- ▲ [www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov)
- ▲ [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com)
- ▲ [www.sickkids.com](http://www.sickkids.com)
- ▲ [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)
- ▲ [www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch) (Swiss Teratology Information Services)

2. Trimenon. Hierbei besteht, falls der beabsichtigte Abort misslingt, ein grosses Risiko, dass die Neugeborenen ein sogenanntes Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese mit Hypomimie, Saug-/Schluckproblemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an den Gliedmassen) entwickeln (16). ▲

#### Ralf Behrens

Quelle: Vortrag von Prof. Dr. med. Olav Lapaire, Frauenklinik, Universitätsspital Basel: «Medikamente in der Schwangerschaft», Forum für medizinische Fortbildung (FOMF), Allgemeine Innere Medizin Update Refresher, Basel, 1. Februar 2019.

#### Referenzen:

1. Koren G et al.: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1128–1137.
2. Al-Enazy S et al.: Placental control of drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 116: 63–72.

3. Lacroix I et al.: Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356(9243): 1735–1736.
4. Milman N: Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much! *J Pregnancy* 2012; 2012: 514345.
5. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): Expertenbrief No 48: Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal. [https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/3\\_Fachinformationen/1\\_Expertenbriefe/De/48\\_Eisenmangelanaemie\\_ersetzt\\_No\\_22.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/48_Eisenmangelanaemie_ersetzt_No_22.pdf)
6. van den Broek NR et al.: Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103(3): 817–824.
7. Meador KJ et al., NEAD Study Group: In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67(3): 407–412.
8. Cooper WO et al.: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2443–2451.
9. Tabacova S et al.: Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(3): 181–192.
10. Toh S et al.: Antidepressant use during pregnancy and the risk of preterm delivery and fetal growth restriction. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(6): 555–560.
11. Alwan S et al., National Birth Defects Prevention Study: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26): 2684–2692.
12. Huybrechts KF et al.: Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2397–2407.
13. Yonkers KA et al.: Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 369–392.
14. Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343(2): 118–126.
15. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): Expertenbrief No 23: Off-Label-Use von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe. [https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/3\\_Fachinformationen/1\\_Expertenbriefe/De/23\\_Off\\_Label\\_use\\_2007\\_D.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/23_Off_Label_use_2007_D.pdf)
16. Pastuszek AL et al.: Use of misoprostol during pregnancy and Möbius-syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338(26): 1881–1885.