



Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

VERORDNUNGSFORUM 32
AKTUALISIERTE, 4. AUFLAGE, JULI 2023

Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg



Liebe Leserin, liebe Leser,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

fünf Jahre sind in Wissenschaft und Forschung eine lange Zeit. Deshalb wird es Zeit für eine Neuauflage unseres zuletzt 2018 aktualisierten Ordnungsforums zu Schwangerschaft und Stillzeit. Das ist ein spannendes Thema.

Neu aufgenommen haben wir ein Kapitel zu Impfungen mit konkreten Empfehlungen, welche zu welchem Zeitpunkt für Frauen sinnvoll und unproblematisch sind. Bei den Analgetika haben wir beispielsweise einen Abschnitt zu Opioiden im Allgemeinen ergänzt. Im Kapitel Antiasthmatika und Anti-allergika finden Sie u. a. Hinweise zu Budesonid, Prednisolon und weiteren Wirkstoffen.

Mein Dank gilt den Autoren Prof. Mörike, PD Dr. Dathe, Nadia Maaß sowie dem Redaktionsteam. Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen
Ihr

Dr. med. Karsten Braun, LL.M.
Vorstandsvorsitzender der KVBW

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 Vorbemerkung

- 4 Grundregeln der Teratologie

- 6 Beratung von Patientinnen

- 8 Beratungsdienste für Vertragsärzte der KVBW

- 9 Ausgewählte Arzneimittel
 - 9 _ Analgetika
 - 13 _ Antiasthmatika und Antiallergika
 - 15 _ Antibiotika
 - 16 _ Antidepressiva
 - 18 _ Antiemetika
 - 20 _ Antiepileptika
 - 22 _ Methylphenidat
 - 23 _ Raucherentwöhnungsmittel
 - 24 _ Impfungen

- 26 Rechtliche Aspekte der Verordnung in der Schwangerschaft

- 27 Literatur
 - 27 _ Bücher
 - 27 _ Übersichtsarbeiten und Buchkapitel

VORBEMERKUNG

Diese Sonderausgabe des Verordnungsforums richtet sich an die Ärzteschaft und soll sie bei der Beratung von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, bereits schwanger sind oder stillen und die einer akuten oder chronischen Medikation bedürfen, unterstützen. Es soll in der alltäglichen Praxis bei Verordnungen helfen und schnelle Orientierung bieten, doch kann es die individuelle Beratung nicht ersetzen. Auch ersetzt es keine Grundlagenrecherche, ein Abgleich mit der aktuellen Datenlage bleibt obligat.

Darüber hinaus finden sich Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen der Arzneimittel in der Fachinformation des jeweiligen Fertigarzneimittels.

Aufgrund der komprimierten Inhalte und Informationen dieser Broschüre kann hier kein Anspruch auf die Vollständigkeit der Angaben zur Literatur/Quellen gestellt werden; die Referenzen wurden exemplarisch ausgewählt.



GRUNDREGELN DER TERATOLOGIE

Unter dem Begriff Teratogenität werden alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung zusammengefasst, die zu Fehlbildungen oder bleibenden funktionellen Anomalien des Kindes führen [1].

Sechs Grundregeln der Teratologie (Principles of Teratology) [2] hat James Wilson im Jahr 1977 formuliert, die nach wie vor aktuell sind:

1. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen hängt vom Genotyp der Frucht und von der Art seiner Wechselwirkung mit Umweltfaktoren ab.
2. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen ist nach Entwicklungsstadium zur Expositionszeit unterschiedlich.
3. Teratogene Agenzien wirken in spezifischer Weise (Mechanismen) auf in Entwicklung befindliche Zellen und Gewebe, indem sie eine abnormale Embryogenese initiieren (Pathogenese).
4. Die Manifestationen einer abnormalen Entwicklung sind Tod, Fehlbildung, Wachstumsretardierung und Funktionsstörung.
5. Der Zugang ungünstiger Umwelteinflüsse auf sich entwickelnde Gewebe hängt von der Art der Einflüsse ab (Agens).
6. Manifestationen abweichender Entwicklung nehmen in Abhängigkeit von der Dosis zu und können im Extremfall zum letalen Verlauf führen.

Diese Prinzipien sind nach wie vor aktuell.

Der zweiten Grundregel, der Abhängigkeit der Empfindlichkeit vom Entwicklungsstadium, kommt besondere Bedeutung zu. Üblicherweise werden folgende Entwicklungsstadien unterschieden [1]:

1. Präimplantationsphase: Die ersten beiden Wochen nach Konzeption sind durch das „Alles-oder-nichts“-Prinzip gekennzeichnet, das heißt erfolgte Schäden werden entweder repariert oder die Frucht wird abgestoßen. Das Fehlbildungsrisiko in dieser Phase wird für geringgehalten.
2. Phase der Organogenese (Tag 15 bis 56 post conceptionem): In dieser Zeit ist die Sensibilität gegenüber exogenen Noxen am größten und es werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst.
3. Fetalperiode (ab Tag 56): In dieser Zeit nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen ab. Gleichzeitig können auch hier schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Beispiele sind Intelligenzdefekte durch Alkohol, die Entwicklung einer Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer und Sartane oder Zahnverfärbungen unter Tetracyclinen [3].

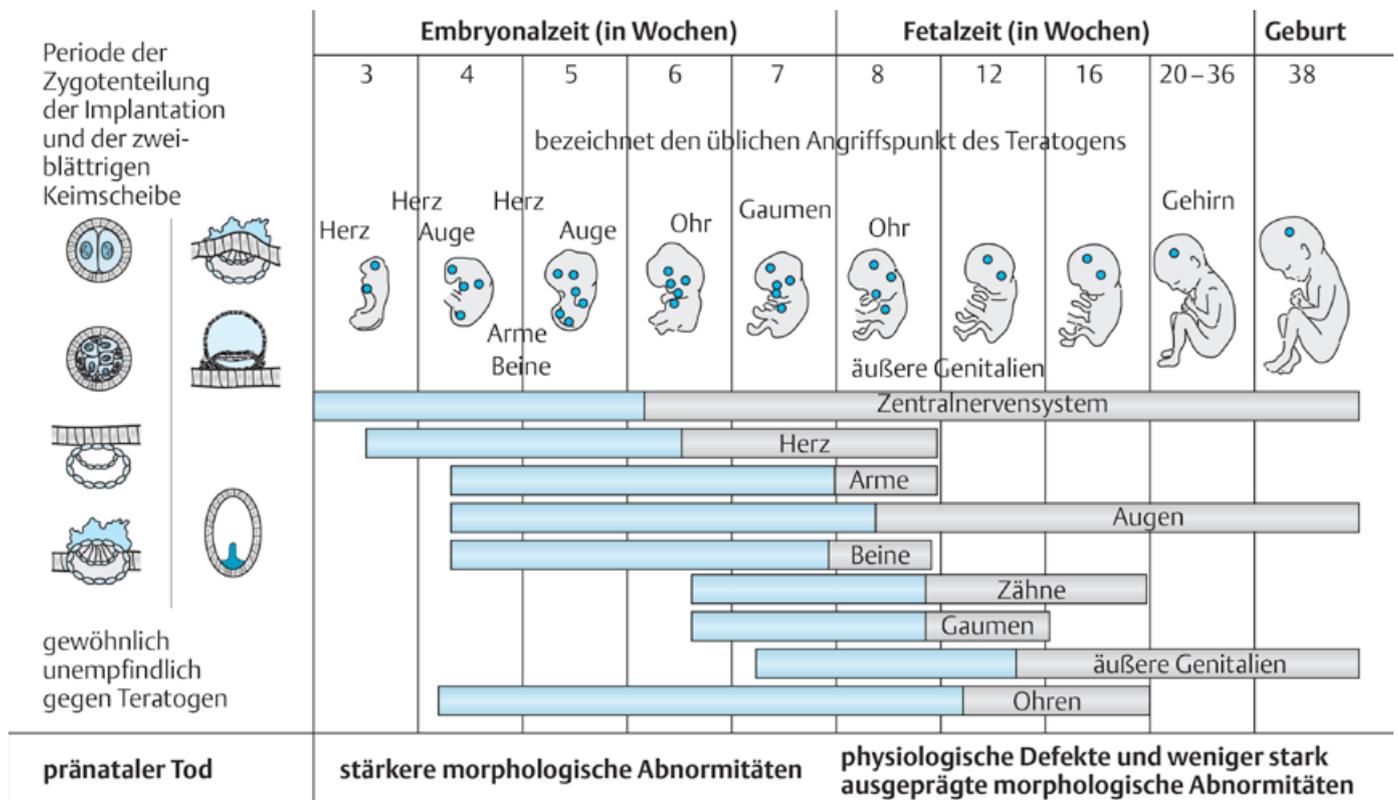
[1] Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M, Diener HC (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 2., überarb. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 675–89

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

[3] Dathe K, Schaefer C: Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(46): 783–90

[4] Rath W, Friese K: Erkrankungen in der Schwangerschaft. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.

Abbildung. Schematische Darstellung der Entwicklungsperioden, in denen der menschliche Embryo / Fetus durch Teratogene gefährdet ist [4]. Hellblaue Felder bezeichnen Perioden hoher Gefährdung, hellgraue Felder solche weniger starker Empfindlichkeit.



BERATUNG VON PATIENTINNEN

Eine Arzneimittelbehandlung während der Schwangerschaft ist keine Ausnahme, das Gegenteil ist der Fall [1, 2]. Und trotzdem besteht oftmals bei der betreuenden Ärzteschaft als auch bei den Patientinnen Unsicherheit. Entsprechend groß ist der Informationsbedarf [3].

Grundsätzlich gilt, dass jede Arzneimittelbehandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfordert und nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien umfassend zu berücksichtigen sind. Eine medikamentöse Behandlung ist allerdings in vielen Situationen notwendig. Für die meisten Indikationen gibt es ausreichend erprobte Arzneimittel. Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit in der Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch findet man in einschlägiger Fachliteratur und in spezialisierten Beratungseinrichtungen. Informationen in den Produktinformationen (Beipackzetteln), in der Roten Liste oder Fachinformationen hingegen sind häufig zu allgemein gehalten und im klinischen Kontext nicht zielführend.

Die Erkenntnisse zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft haben in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen. Sie begründen sich vor allem auf Beobachtungsdaten, da aus ethischen Gründen randomisierte Studien bei Schwangeren in der Regel nicht durchgeführt werden. Viele Medikamente, hierunter vor allem die neueren oder selten bei jungen Frauen angewendeten, sind bezüglich ihrer Sicherheit in der Schwangerschaft noch unzureichend untersucht.

Auch Einzelfallberichte, Fallserien und Fall-Kontroll-Studien können informativ sein, da sie Assoziationen aufdecken und Hypothesen generieren können. Kausalzusammenhänge zu sichern oder auszuschließen, vermögen sie aus methodischen Gründen nicht; insbesondere wegen ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen (Bias). Untersuchungen zu Häufigkeiten von auffälligen Schwangerschaften und Schwangerschaftsoutcomes, vor allem denen mit niedriger Prävalenz, erfordern hohe Fallzahlen, um eine fundierte Einschätzung zu generieren. Vor diesem Hintergrund ist der Bedarf an Beobachtungsstudien, Fallbeobachtungen und Auswertung von Registerdaten weiterhin sehr groß.



In der Beratung gibt es im Wesentlichen zwei unterschiedliche Situationen:

- a. Eine Frau benötigt aufgrund einer chronischen Erkrankung eine Arzneimitteltherapie und möchte schwanger werden.
- b. Eine Frau hat – meist in Unkenntnis einer bereits vorliegenden Frühschwangerschaft – ein Arzneimittel verwendet und ist besorgt, ob es ihrem Kind geschadet hat und wie weiter verfahren werden soll.

In der Beratung **stillender Frauen** zu Arzneimitteln ist der Informationsbedarf ebenfalls groß. Die Datenbasis ist insgesamt oftmals gering und prospektive Studien liegen kaum vor. Formal unzureichend ist der Kenntnisstand zur Langzeitverträglichkeit von Arzneimitteln, die den Säugling über die Brustmilch erreichen [4]. Allerdings gibt es, bis auf Ausnahmen, kaum besorgniserregende Fallberichte zu Langzeitschäden aufgrund von Arzneimitteln in der Muttermilch.

Aus der Konzentration eines Arzneimittels in der Milch und dem vom Säugling aufgenommenen Milchvolumen kann die absolute Substanzmenge, die ein Säugling pro Mahlzeit oder pro Tag aufnimmt, errechnet werden. Die Überlegungen bzgl. des Arzneimitteltransfers zum Säugling werden in einem Standardwerk [4] detailliert erläutert. Die meisten Arzneimittel finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der für den Säugling weit unter der therapeutischen Dosis des jeweiligen Arzneimittels liegt. Bei Daueranwendung kann es allerdings infolge Anreicherung zu Symptomen beim Säugling kommen [5, 6].

Als grundsätzlich problematisch sind folgende Arzneimittel in der Stillzeit anzusehen: Zytostatika, Radionuklide, Opioide (außer Einzeldosen), eine Kombinationstherapie mit mehreren Psychopharmaka oder Antiepileptika (insbesondere bei Kombinationen mit Lamotrigin, Benzodiazepinen oder Lithium), iodhaltige Kontrastmittel und großflächige iodhaltige Desinfektion [4]. Ist eine solche Behandlung unverzichtbar, ist im Einzelfall zu entscheiden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss.

Bei den unzureichend untersuchten Substanzen bedarf es einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, die individuell in Anbetracht der Anamnese, der Erkrankung, des voraussichtlichen Therapieerfolges, der Therapiedauer und therapeutischer Alternativen getroffen werden sollte.

- [1] Berard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B et al., The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS ONE* 2019; 14(7): e0219095
- [2] Haas DM, Marsh DJ, Dang DT et al.: Prescription And Other Medication Use In Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131(5): 789–98
- [3] Dathe K, Schaefer C: Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(46): 783–90
- [4] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012
- [5] Liporace J, Kao A, D'Abreu A: Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004; 5(1): 102–5
- [6] Lam J, Matlow JN, Ross CJD, Hayden MR, Carleton BC, Madadi P. Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: the devil is in the details. *Ther Drug Monit* 2012; 34(4): 378–80

BERATUNGSDIENSTE FÜR VERTRAGSÄRZTE

Die Kooperation zwischen der KVBW mit dem Pharmakotherapie-Beratungsdienst der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen bezieht sich auf alle Bereiche der Pharmakotherapie. Etwa 30 Prozent der im Rahmen dieser langjährigen Kooperation eingegangenen Anfragen von Ärzten betreffen das Thema „Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit“. Die Anfragen werden mit Hilfe der publizierten Literatur bearbeitet und beantwortet.

Die derzeit verfügbaren Erkenntnisse zusammenzuführen, sie für Anfragen zu individuellen Situationen verfügbar zu halten und individuelle Beratungen zu ermöglichen, ist das Ziel spezialisierter Beratungsstellen mit ausgewiesener und langjähriger Expertise sowie eigener Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet. Die KVBW hat für ihre Vertragsärztinnen und -ärzte Kooperationen mit zwei Einrichtungen vereinbart.

Universitätsklinikum Tübingen **Department für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie – Abteilung Klinische Pharmakologie**

Leitung des Pharmakotherapie-Beratungsdienstes:
Prof. Dr. med. Matthias Schwab

Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen

E-Mail: arzneimittelinfo@med.uni-tuebingen.de

Charité - Universitätsmedizin Berlin **Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie – Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Virchow-Klinikum**

Leitung Embryotox: PD Dr. med. Katarina Dathe

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

www.embryotox.de

Tel: 030 450-525700

Fax: 030 450-525902

Das Berliner Zentrum informiert bei Fragen zur Medikation bei akuten oder vorbestehenden chronischen Erkrankungen während Schwangerschaft und Stillzeit. Es trifft Einschätzungen zu einer potenziellen Schädigung bei einer bereits erfolgten Exposition und nimmt Meldungen über auffällige Schwangerschaftsverläufe in Assoziation mit Arzneistoffen entgegen.

Universitäts-Frauenklinikum Ulm **Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie**

Leitung Reprotox: Dr. med. Wolfgang Paulus

Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

www.reprotox.de

Tel: 0731 500-58655

Fax: 0731 500-58656

E-Mail: paulus@reprotox.de

Die Ulmer Beratungsstelle gibt Auskunft insbesondere bei Fragen zu einer eventuellen Schädigung des Kindes durch eine in Unkenntnis einer vorliegenden Schwangerschaft erfolgten Arzneimittelverwendung.

AUSGEWÄHLTE ARZNEIMITTEL

Nachfolgend werden beispielhaft Arzneimittel für die Schwangerschaft diskutiert, die in der Beratung eine wichtige Rolle spielen. Detaillierte Informationen enthalten die am Ende zusammengestellten Bücher und Publikationen sowie die Websites der oben genannten Beratungsdienste.

Für die meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit stehen Arzneimittel der Wahl zur Verfügung [weitgehend in Anlehnung an 1-5]. Diese Mittel werden am Ende des jeweiligen Abschnitts in einer vereinfachenden Tabelle zusammengefasst. Einschränkungen und weitere Einzelheiten werden im Text genannt. Die Einzelfallbeurteilung und -beratung mit Hilfe einschlägiger, aktueller Quellen und Beratungsstellen werden durch diese Tabellen nicht ersetzt.

- [1] Dathe K, Schaefer C: Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Dtsch Ärztebl Int 2019; 116(46): 783–90
- [2] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012
- [3] Paulus W: Krank in der Schwangerschaft und Stillzeit. Welche Medikamente dürfen Sie verschreiben? MMWFortschr Med 2005; 147(16): 1–8
- [4] Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus WE: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker. 9., völlig neu bearbeitete Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2021
- [5] Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. embryotox.de Berlin: 2020. <https://www.embryotox.de/>

Analgetika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Aus dieser Gruppe ist Ibuprofen das Mittel der Wahl. Diclofenac ist ebenfalls akzeptabel. Eine Einnahme sollte nicht unkritisch über einen längeren Zeitraum erfolgen. Andere NSAR sollten nur bei strenger Indikationsprüfung verordnet werden [1].

Während des ersten und zweiten Trimenons bis zur 20. Schwangerschaftswoche können NSAR in bestimmungsgemäßer Dosierung Anwendung finden; es gibt keine bestätigten Hinweise auf Teratogenität [2-6]. Allerdings sollten sie ab der 20. Schwangerschaftswoche nur kurzzeitig und nicht mehr nach der 28. Schwangerschaftswoche

verwendet werden, weil sie sonst ein Oligohydramnion oder einen vorzeitigen Verschluss bzw. eine Verengung des Ductus arteriosus Botalli verursachen können [7, 8]. Diskutierte Auswirkungen auf die Fertilitätsentwicklung pränatal exponierter Embryonen beruhen auf experimentellen Ergebnissen und wurden bisher nicht durch klinische Beobachtungen gestützt.

Für die selektiven Cyclooxygenase-2-(COX-2-) Inhibitoren („Coxibe“) sind die Erfahrungen in der Schwangerschaft begrenzt. Sie sollen daher und auch wegen des allgemeinen Nebenwirkungsprofils nicht verwendet werden.

- [1] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al.: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016; 75(5): 795–810
- [2] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H: Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. BJOG 2013; 120(8): 948–59
- [3] Interrante JD, Ailes EC, Lind JN et al., National Birth Defects Prevention Study: Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. Ann Epidemiol 2017; 27(10): 645–53: e2
- [4] Padberg S, Ambrosi B, Hultzs S et al.: Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester – A prospective observational cohort study on pregnancy outcome [Abstract]. Reprod Toxicol 2018; 80: 147
- [5] Dathe K, Fietz A-K, Pritchard LW et al.: No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester – Evaluation of the national Embryotox cohort. Reprod Toxicol 2018; 79: 32–8
- [6] Padberg S, Tissen-Diabate T, Dathe K et al.: Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. Reprod Toxicol 2018; 77: 122–9
- [7] NSAID containing medicinal products (for systemic use) and use during pregnancy. 2022. Report No.: EMA/CMDh/642745/2022
- [8] Dathe K, Hultzs S, Pritchard LW, Schaefer C: Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75(10): 1347–53

Paracetamol

Die analgetische und antipyretische Wirkung von Paracetamol kann in allen Stadien der Schwangerschaft genutzt werden. Bei bestehender Indikation ist Paracetamol in üblicher therapeutischer Dosierung und bei kurzfristiger Anwendung neben Ibuprofen ein Mittel der Wahl.

Allerdings werden auch für Paracetamol unerwünschte Wirkungen (kontrovers) diskutiert. So wird über asthmatische Symptome im Kindesalter nach Exposition in der Schwangerschaft spekuliert [1-3], über ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis [4, 5] und Kryptorchismus [6, 7]. Dabei handelt es sich um schwach signifikante Assoziationen in einigen Studien. Eine Kausalbeziehung zur Paracetamol-Exposition kann derzeit daraus nicht abgeleitet werden und weitere Untersuchungen sind erforderlich.

Mentale bzw. Verhaltens- und Sprachentwicklungsauffälligkeiten bei Kindern werden in verschiedenen Studien im Zusammenhang mit einer Paracetamol-Einnahme der Mutter in der Schwangerschaft immer wieder diskutiert. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Paracetamol und diesen Auffälligkeiten beim Kind sind nicht auszuschließen, wengleich diese Studienergebnisse aus mehreren Gründen, insbesondere methodischer Art, kritisch betrachtet werden müssen [8-11].

Im Zusammenhang mit einer Paracetamol-Exposition am Ende der Schwangerschaft gibt es einige Fallberichte zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Fetus [12]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit über 600 im 3. Trimenon exponierten Schwangerschaften wurde über kein derartiges Ereignis berichtet [13]. Dies spricht dafür, dass ein – wenn überhaupt bestehendes Risiko – nur sehr gering ist.

Es bleibt festzuhalten, dass auch für ein rezeptfrei erhältliches Schmerzmittel wie Paracetamol immer eine klare Behandlungsindikation bestehen und die Verwendung auf ein notwendiges Dosierungsmaß und nicht länger als notwendig erfolgen soll.

- [1] Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A et al., Alspac Study Team: Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57(11): 958–63
- [2] Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA: Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol* 2010; 30(4): 508–19
- [3] Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R: Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(4): 482–9
- [4] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR: Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54(2): 84–92

- [5] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 26–31
- [6] Kristensen DM, Hass U, Lesne L et al.: Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011; 26(1): 235–44
- [7] Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM et al.: Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2010; 21(6): 779–854
- [8] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J: Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014; 168(4): 313–20
- [9] Bornehag CG, Reichenberg A, Hallerback MU et al.: Prenatal Exposure To Acetaminophen And Children's Language Development At 30 Months. *Eur Psychiatry* 2018; 51: 98–103
- [10] Alemany S, Avella-García C, Liew Z et al.: Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol* 2021; 36(10): 993–1004
- [11] Damkier P, Cleary B, Weber-Schoendorfer C et al.: Handle with care — interpretation, synthesis and dissemination of data on paracetamol in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(3): 191
- [12] Becquet O, Bonnet D, Ville Y, Allegaert K, Lapillonne A: Paracetamol/ Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics* 2018; 142(1): e20174021
- [13] Dathe K, Frank J, Padberg S et al.: Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG* 2019; 126(13): 1560–7

Metamizol

Zu diesem Pyrazolonderivat liegen inzwischen etliche Studienauswertungen vor. Diese bieten insgesamt keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [1, 2]. In einer Fall-Kontroll-Studie aus Brasilien wurde eine Assoziation zwischen Metamizol-Einnahme während der Schwangerschaft und dem Auftreten von Wilms-Tumoren bei Kindern berichtet [3]. Eine Kausalbeziehung kann daraus nicht abgeleitet werden. Bezüglich eines Leukämie-Risikos im frühen Kindesalter nach Metamizol-Exposition in der Schwangerschaft gibt es widersprüchliche Ergebnisse, die sehr zurückhaltend interpretiert werden sollten, da sie auf sehr kleinen Fallzahlen beruhen und nicht als nennenswertes individuelles Erkrankungsrisiko zu werten sind.

Auf die Verwendung von Metamizol sollte in der Schwangerschaft möglichst verzichtet werden, auch aufgrund des allgemeinen Nebenwirkungsprofils. Ein vorzeitiger Schluss des Ductus arteriosus Botalli ist nicht auszuschließen, so dass eine Einnahme im letzten Trimenon zu vermeiden ist. Des Weiteren ist die Entwicklung eines Oligohydramnions bei Einnahme im 2./3. Trimenon möglich.

- [1] Dathe K, Padberg S, Hultzsch S et al.: Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(10): 1197–204
- [2] Bar-Oz B, Clementi M, Di Gianonio E et al.: Metamizol (dipyrone, opalgin) in pregnancy, is it safe? a prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119(2): 176–9
- [3] Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1996; 7(5): 533–5

Codein

Die analgetische Wirkung von Codein beruht vor allem auf seiner Metabolisierung zu Morphin. Genetische Varianten des CYP2D6 (Cytochrom-P450-Enzym 2D6) können die analgetische Wirkung von Codein abschwächen bzw. verstärken [1]. Der inzwischen sehr hohe Erfahrungsumfang zur Anwendung dieses Morphinderivates in der Schwangerschaft deutet insgesamt auf kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko hin [2], wobei einige Studien über erhöhte Risiken für spezifische Fehlbildungen berichteten [u. a. 3]. Die Studien weisen Limitationen auf, wie u. a. geringe Fallzahlen oder möglicher Recall-Bias.

Wie auch bei anderen Opioiden, kann es bei der Verwendung von Codein unter der Geburt zur neonatalen Atemdepression und nach einer länger dauernden Therapie auch zu Entzugsserscheinungen kommen. Bei einer Abhängigkeit sollte ein akuter Opiat-Entzug in der Schwangerschaft vermieden werden.

Eine kurzfristige Anwendung als Analgetikum in der Schwangerschaft ist in allen Phasen der Schwangerschaft – außer für die sub partu-Situation – vertretbar, wenn Ibuprofen (Näheres zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe oben – unter Ibuprofen) oder Paracetamol alleine

nicht ausreichend wirken. Eine länger dauernde Gabe von Codein ist außergewöhnlichen Indikationen vorbehalten und unterliegt einer strengen Indikationsstellung. Auch als Antitussivum ist Codein, wenn indiziert, kurzfristig erlaubt.

In Bezug auf die Einnahme von Codein in der Stillzeit wird ein Fallbericht kontrovers diskutiert, nach dem es nach der Geburt bei mehrtägiger Codein-Anwendung einer Mutter mit Ultrarapid-Metabolizer-Genotyp für CYP2D6 zu einer tödlich verlaufenden Morphin-Intoxikation des Neugeborenen über die Muttermilch kam [4, 5]. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass selbst bei ultraschnellem Metabolismus Einzeldosen von Codein gut verträglich sind [u. a. 6].

Zusammenfassend kann Codein in der Stillzeit bei zwingender Indikation analgetisch oder antitussiv in Einzeldosen verwendet werden. Auf ausgeprägte mütterliche Nebenwirkungen sollte geachtet werden, da sie auf einen schnelleren Metabolismus zu Morphin hinweisen können. Bei Kindern mit Apnoeigung ist besondere Vorsicht geboten. Als Antitussivum sollte alternativ Dextromethorphan in Erwägung gezogen werden. Auch hier ist nur eine kurzzeitige Anwendung wegen möglicher atemdepressiver Wirkung akzeptabel.

- [1] Dean L, Kane M: Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ (Hrsg.). *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2021
- [2] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H: Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(12): 1253–61
- [3] Fishman B, Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Levy A: Pregnancy outcome following opioid exposure: A cohort study. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219061
- [4] Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368(9536): 704
- [5] Zipursky J, Juurlink DN: The Implausibility of Neonatal Opioid Toxicity from Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108(5): 964–70
- [6] Juurlink DN, Gomes T, Guttman A et al.: Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(5): 390–5

Morphin

Morphin gehört zu den stärksten Schmerzmitteln und besitzt ein hohes Abhängigkeitspotential. Ein akuter Opiat-Entzug kann dramatische Folgen haben und sollte daher vermieden werden. Zu dem seit Langem eingeführten Arzneimittel gibt es kaum systematische Untersuchungen zum Schwangerschaftsoutcome; Hinweise auf Teratogenität fehlen aber bisher. Berichtet wurden verminderte fetale Atembewegungen [1] und Verengungen der fetalen A. cerebri media und der Umbilikalarterien nach mehrwöchiger intra-venöser Anwendung [2].

Beim Neugeborenen sind eine Atemdepression und/oder Entzugerscheinungen, die auch verzögert auftreten können (bis zu 72 h postpartal) nach längerfristiger Einnahme oder Einnahme sub partu möglich. Morphin sollte nur nach strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft verwendet werden. Alternativ kann unter den Opioidanalgetika Tramadol (Näheres zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe unter Tramadol) in Betracht gezogen werden.

Der Einsatz von Morphin in der Stillzeit ist ausschließlich besonderen Situationen vorbehalten und sollte nur zurückhaltend eingesetzt werden. Es ist auf ausgeprägte mütterliche Nebenwirkungen zu achten; diese können auf einen verstärkten Übergang über die Muttermilch hinweisen. Bei Kindern mit Apnoeigung ist wegen des atemdepressiven Potentials besondere Vorsicht geboten.

[1] Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JF et al.: Fetal response to maternally administered morphine. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(2): 424–30

[2] Collins LR, Hall RW, Dajani NK, Wendel PJ, Lowery CL, Kay HH: Prolonged morphine exposure in utero causes fetal and placental vasoconstriction: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(6): 417–21

Tramadol

Zu Tramadol liegen knapp 200 beschriebene Schwangerschaften aus einer prospektiven Kohortenstudie und einer Fallserie vor [u. a. 1]. Es liegen bisher keine eindeutigen Hinweise auf ein teratogenes Risiko vor. Diskutiert wird ein leicht erhöhtes Risiko für Herzfehler und

Klumpfuß in einer Registerstudie [2]. Insgesamt wird das individuelle Risiko für Herzfehler oder andere Fehlbildungen aufgrund der langen Markteinführung und guten Erfahrungen mit anderen Opioiden in der Schwangerschaft als gering eingeschätzt.

In äquianalgetischen Dosierungen wirkt Tramadol zwar weniger stark atemdepressorisch als Morphin, dennoch sind auch hier Atemdepression und Entzugssymptome beim Neugeborenen beschrieben [u. a. 3]. Tramadol kann nach strenger Indikationsstellung in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden.

In der Stillzeit ist der Einsatz in Einzeldosen akzeptabel; besondere Vorsicht ist bei Kindern mit Apnoeigung geboten. Ein Fallbericht beschreibt ein nach zweimaliger Intoxikation verstorbenes gestilltes Kind, dessen Mutter eine Tramadol-Abhängigkeit angab [4]. Die Autoren diskutierten auch andere mögliche Ursachen des Versterbens des Kindes.

[1] Gouraud A, Beyens MN, Boyer M et al.: First trimester exposure to tramadol: a prospective comparative study. *Société Française de Pharmacologie et de thérapeutique* 2010; 24(Suppl 1): 90

[2] Källén B, Borg N, Reis M: The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6(10): 1221–86

[3] Hartenstein S, Proquitté H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC: Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *J Perinat Med* 2010; 38(6): 695–6

[4] Hussien R: Tramadol Intoxication in an 8-Months-Old Infant through Breastfeeding: A Case Report. *Journal Clin Toxicol* 2017; 7(1)

Opioid-Analgetika im Allgemeinen

Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika sollte möglichst vermieden werden. Bei Anwendung kurz vor oder bis zur Geburt oder bei Substanzabusus soll eine Entbindung in einem perinatologischen Zentrum erfolgen. Ein akuter Opiat-Entzug ist in der Schwangerschaft unbedingt zu meiden; bei einer Dosisreduktion sollten Entzugssymptome unbedingt vermieden werden.

Symptome beim Neugeborenen können bis zu 72 Stunden verzögert auftreten. Ein höheres Risiko für den plötzlichen Kindstod (SIDS) oder Verhaltensauffälligkeiten werden bei längerfristig pränatal Opiat-exponierten Kindern diskutiert.

Beim Stillen sind Einzeldosen bei guter Beobachtung des Säuglings akzeptabel. Besondere Vorsicht ist bei Kindern mit Apnoe-Neigung geboten. Ibuprofen und Paracetamol sind für die analgetische Therapie vorzuziehen.

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Analgetika

- Paracetamol (Mittel der Wahl); gesamte Schwangerschaft;
- Ibuprofen (Mittel der Wahl) nur bis zur 28. SSW; in der 20 bis 28. SSW nur kurzfristige Einnahme; ab der 28. SSW kontraindiziert;
- bei Bedarf kurzfristiger Einsatz von Opioidanalgetika (z. B. Tramadol oder Codein), cave: vor der Entbindung, sub partu und in der Stillzeit;
- In der Stillzeit gehören Ibuprofen und Paracetamol zu den Mitteln der Wahl. Opioid-Analgetika sollten in der Stillzeit möglichst nur in Einzeldosen und nur kurzfristig (max. 2 Tage) angewendet werden. Bei Kindern mit Apnoe-Neigung ist besondere Vorsicht geboten. Unter diesen Voraussetzungen und bei guter Beobachtung des gestillten Kindes ist eine Therapie möglich, wenn z. B. Ibuprofen und/oder Paracetamol nicht ausreichend wirksam sind.

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

Antiasthmatica und Antiallergika

Für viele Arzneimittel zur Behandlung allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale gibt es keine relevanten Sicherheitsbedenken für die Schwangerschaft. Für Patientinnen gibt es zum Thema der medikamentösen Behandlung von Asthma und Allergien in der Schwangerschaft Informationen und Flyer; beispielsweise von der Deutschen Atemwegliga, der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma oder anderen vom Bundesministerium für Gesundheit unterstützten Informationsdiensten.

Unter dem Begriff der Allergie wird eine Vielzahl verschiedenster Erkrankungen zusammengefasst, deren Therapie einer individuellen Überprüfung, idealerweise noch vor der Schwangerschaft, bedarf. Im Vordergrund steht hier die Rhinitis allergica (Heuschnupfen).

Zur Therapie des Heuschnupfens sollten die für die Anwendung in der Schwangerschaft am besten untersuchten H1-Antihistaminika **Loratadin** und **Cetirizin** bevorzugt werden. Der hohe Erfahrungsumfang ergibt keine Hinweise für ein teratogenes Risiko [1, 2].

Clemastin ist als Antihistaminikum der 1. Generation gut untersucht und ebenfalls in der gesamten Schwangerschaft akzeptabel, allerdings besteht ein sedierender Effekt [2]. Auch für den Mastzellstabilisator **Cromoglicinsäure** hat sich in lokaler und oraler Anwendung bisher kein Anhalt für ein teratogenes Risiko ergeben [3].

Topisches Glucocorticoid der Wahl ist **Budesonid**. Bei einem sehr hohen Erfahrungsumfang ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf Teratogenität [4]. Die indikationsgerechte Anwendung ist in der gesamten Schwangerschaft akzeptabel. Ferner ist die lokale Anwendung von **Azelastin** und **Levocabastin** trotz weniger Daten akzeptabel, da die Resorption sehr gering ist und relevante systemische Spiegel nicht zu erwarten sind.

Systemisches Glucocorticoid der Wahl ist **Prednisolon**. Es besitzt nur eine geringe mineralocorticoide Wirkung und wird in der Plazenta enzymatisch deaktiviert, so dass vergleichsweise nur wenig Prednisolon den Fetus erreicht. Bei einem sehr hohen Erfahrungsumfang zeigen sich keine Hinweise für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Bezüglich des Risikos für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG) gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Ein geringes Risiko für LKG kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn eine Exposition zwischen der 8. und 11. Schwangerschaftswoche erfolgt. Eine der größeren Fall-Kontrollstudien, eine Auswertung der „National Birth Defect Prevention Study“, konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für LKG ermitteln [5].

Zum Management des Asthma bronchiale betont die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (NVL), dass die

Reduktion bzw. das Absetzen der Medikation das Risiko der Verschlechterung der Asthmakontrolle birgt. Die daraus resultierende Gefahr für den Schwangerschaftsverlauf wird als schwerwiegender eingeschätzt als die, die von den potentiellen unerwünschten Wirkungen der Medikamente ausgeht [6]. Nach derzeitigem Kenntnisstand können die üblicherweise eingesetzten Asthma-Medikamente in der Schwangerschaft weiter angewendet werden [7].

Inhalative Corticosteroide (ICS) gelten als sicher in der gesamten Schwangerschaft und können indikationsgerecht auch als Langzeittherapie bei allen Stufen des Asthmas eingesetzt werden. Die Risiken schweren, unkontrollierten Asthmas legen nahe, dass orale Corticosteroide, wenn sie indiziert sind, beim Management des schweren Asthmas auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollten [8]. Bei der inhalativen Therapie sollten gut untersuchte Substanzen wie **Budesonid**, **Beclometason** oder **Fluticason** [5, 9] bevorzugt werden; orales Glucocorticoid der Wahl ist Prednisolon (s. o.).

Auch die **inhalativen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten** können in der gesamten Schwangerschaft nach Asthmastufenplan angewandt werden. In vereinzelt beschriebenen Risiken für unterschiedliche Fehlbildungen wurden nicht eindeutig der Medikation zugeschrieben. Gut untersuchte Substanzen sollten nach Möglichkeit bevorzugt werden; z.B. als kurzwirksames Sympathomimetikum das **Salbutamol** oder als langwirksames das **Formoterol** (zusammen mit einem inhalierbaren Corticosteroid). An den möglicherweise wehenhemmenden Effekt, fetale Tachykardien oder veränderte Kohlenhydrattoleranz des Fetus sollte vor allem am Ende der Schwangerschaft gedacht werden.

Muss es zum Einsatz eines **inhalativen Anticholinergikums** kommen, um das Asthma gut zu kontrollieren, ist **Ipratropiumbromid** akzeptabel in der Schwangerschaft. Im Tierversuch gibt es keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen [10]. Humane Daten gibt es nur wenige, allerdings gibt es bei längerer Markterfahrung bisher keine negativen Berichte bei Anwendung in der Schwangerschaft. Ipratropiumbromid kann leitlinienkonform in begründeten Fällen zusätzlich oder alternativ zu den kurz wirksamen Beta-2-Agonisten

(SABA) nach Stufenschema zur Bronchodilatation in der Schwangerschaft verwendet werden [6].

Zum **Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast** ist die Datenlage zur Anwendung in der Schwangerschaft nur gering. Tierversuche geben keinen Anlass zur Besorgnis. Bisherige humane Daten [u. a. 11] bieten keinen konkreten Anhalt für Teratogenität. Montelukast sollte leitlinienkonform nach medikamentösem Stufenschema nur in begründeten Einzelfällen in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Bei der Anwendung von **Theophyllin** am Menschen wurden keine embryotoxischen Effekte beobachtet, obwohl es im Tierversuch in hohen Konzentrationen teratogen wirkte. Ferner wurden kindliche Nebenwirkungen beschrieben, bis hin zu schweren Apnoen [12].

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie hat Theophyllin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite, des Nebenwirkungspotentials und der verfügbaren Alternativen keinen Stellenwert mehr in der Behandlung des Asthmas; und ist somit nicht mehr Teil des Stufenschemas [6]. In besonderen Situationen kann es im Rahmen einer individualisierten Therapie bei guter Überwachung zum Einsatz kommen.

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antiasthmatika und Antiallergika

- bei Allergie: Loratadin, Cetirizin;
lokale Anwendung: Cromoglicinsäure;
- bei Asthma: inhalierbare kurz wirksame Beta2-Sympathomimetika (z. B. Salbutamol);
ICS (z. B. Budesonid);
inhalierbare langwirksame Sympathomimetika (z. B. Formoterol) zusammen mit einem ICS;
- bei Notwendigkeit, systemisches Glukokortikoid der Wahl: Prednisolon;

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

- [1] Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G: The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(5): 392–9
- [2] Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA: Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1667–98
- [3] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (Hrsg.): *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2011
- [4] Hviid A, Mölgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183(7): 796–804
- [5] Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C et al.: Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res (Part A)* 2014; 100(6): 499–506
- [6] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung. AWMF-Registernummer: nvl - 002 (Stand: 07.09.2020). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002> [Zugriff am: 24.11.2022]
- [7] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung: *Asthma – Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt*. 2020
- [8] Dombrowski M, Schatz M: Asthma in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(2): 301–10
- [9] Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ: Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 3(5): 772-9.e3
- [10] Schatz M: The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 145–52
- [11] Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A et al.: The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)* 2022; 62(4): 161–8
- [12] Horowitz DA, Jablonski W, Mehta KA: Apnea Associated With Theophylline Withdrawal in a Term Neonate. *JAMA Pediatrics* 1982; 136(1): 73–4

Antibiotika

Wenn bakterielle Infektionen der Mutter unbehandelt bleiben, dann kann das zu schwerwiegenden Folgen mit Auswirkungen auf die Schwangerschaft führen. Deshalb sollten mütterliche Infektionen, sofern indiziert, auch antibiotisch behandelt werden.

Beta-Lactam-Antibiotika sind Mittel der ersten Wahl. Alternativ können auch Makrolide eingesetzt werden. Bestimmte Situationen wie bakterielle Resistenzen, Unverträglichkeiten oder auch lebensbedrohliche Infektionen können aber auch die Behandlung mit weniger gut erprobten Antibiotika erforderlich machen. In den meisten Fällen überwiegen die Vorteile der Behandlung

mit einem Antibiotikum die möglichen Risiken für das Ungeborene [1].

Beta-Lactam-Antibiotika

In der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika sind Penicilline und Cephalosporine am besten untersucht [1]. Es haben sich keine relevanten Hinweise auf Teratogenität ergeben.

Die Anwendung von Penicillinen und Cephalosporinen ist in der gesamten Schwangerschaft möglich. Wenn für die klinische Situation geeignet, sollten länger eingeführte Substanzen bevorzugt werden. Auch für die Stillzeit sind Penicilline und Cephalosporine Mittel der Wahl.

Makrolid-Antibiotika

Makrolid-Antibiotika können in der Schwangerschaft indikationsgerecht gegeben werden, wenn Penicilline und Cephalosporine nicht wirksam sind. Erythromycin(succinat) ist das für die Schwangerschaft am besten untersuchte Mittel dieser Gruppe.

Einige Studien beschreiben ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Einnahme von Makrolid-Antibiotika., u. a. für Herzfehlbildungen, so beispielsweise eine populationsbezogene Verschreibungsstudie aus England [2]. Eine Auswertung des schwedischen Geburtsregisters diskutiert ebenso einen Zusammenhang zwischen kardiovaskuläre Fehlbildungen und Erythromycin [3]. Im Gegensatz dazu gibt es mehrere Studien, die oben genannte Assoziationen nicht gefunden haben und keine erhöhten Risiken beobachten konnten. Die größte Studie hierunter umfasst über 13.000 Schwangere mit Exposition im 1. Trimenon [4].

Ein kontrovers diskutierter Verdacht eines Zusammenhangs mit hypertropher Pylorusstenose gilt als spekulativ. Da im Zusammenhang mit einer Erythromycinbehandlung beim Neugeborenen erhöhte Risiken für Pylorusstenosen beobachtet wurden, wird ein möglicher Zusammenhang ebenfalls für eine Exposition in der Spätschwangerschaft diskutiert. Die bisherigen Daten hierzu sprechen allerdings gegen ein relevantes Risiko [1, 5].

Zusammengefasst spricht die Mehrheit der Studien mit Makrolid-exponierten Schwangerschaften gegen ein nennenswertes Risiko dieser Arzneimittelgruppe. Für die Stillzeit wird ebenfalls über einen Zusammenhang zwischen einer Exposition über die Muttermilch und einer kindlichen Pylorusstenose diskutiert [5], ist aber nicht erwiesen. Makrolide können in der Stillzeit indikationsgerecht eingesetzt werden.

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antibiotika

- Penicilline und Cephalosporine;
Alternativ: Makrolidantibiotika

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

- [1] Padberg S: Anti-infective Agents. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK (Hrsg.): Drugs during pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment. 3. Auflage. New York: Elsevier/Academic Press; 2015. S. 116–77
- [2] Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, Li L: Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2020; 368: m331
- [3] Källén B, Danielsson BR: Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(3): 355–60
- [4] Damkier P, Brønnicke LMS, Korch-Frandsen JFB, Broe A: In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(6): 648.e1–e15
- [5] Lund M, Pasternak B, Davidsen RB et al.: Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ* 2014; 348: g1908

Antidepressiva

Schwere psychische Krisen können den Schwangerschaftsverlauf gefährden. Eine psychotherapeutische oder medikamentöse Behandlung sollte daher auch im Interesse des werdenden Kindes in Betracht gezogen werden, wenn eine konkrete Indikation besteht. Bei allen psychiatrischen Erkrankungen sollte die Schwangerschaft sorgfältig gynäkologisch und psychiatrisch begleitet werden.

Nicht selten setzen Frauen ihre Medikamente nach Feststellung einer Schwangerschaft abrupt ab, aus Furcht vor einer teratogenen Schädigung. Da sich zumindest von den länger eingeführten Antidepressiva keines als eindeutig teratogen beim Menschen erwiesen hat, kann jedoch eine bewährte und notwendige Therapie mit einem gut erprobten Antidepressivum auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden, um den Schwangerschaftsverlauf gefährdende Krisen zu vermeiden. Manche Antidepressiva werden in der Schwangerschaft schneller abgebaut oder ausgeschieden, so dass die Wirkspiegel bei gleichbleibender Dosis sinken können bzw. eine Dosisanpassung notwendig werden kann.

Bei allen zentralwirksamen Medikamenten kann es zu Anpassungsstörungen beim Neugeborenen kommen [1]. Die Entbindung sollte deshalb in einem Perinatalzentrum geplant werden, um das Neugeborene bestmöglich versorgen zu können.

Verschiedene Studien haben einen eventuellen Zusammenhang zwischen intrauteriner Exposition mit Antidepressiva und kindlichen Auffälligkeiten im Langzeitverlauf untersucht. Ein kausaler Zusammenhang, z. B. mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) oder mit Autismus-Spektrum-Störungen, kann anhand der bisherigen Studienergebnisse weder eindeutig widerlegt noch nachgewiesen werden. Unter anderem liegt dies daran, dass es häufig nicht möglich ist, den Einfluss von familiären, genetischen und Umwelt-/Lebensstil-Faktoren umfassend zu berücksichtigen. Je mehr diese Risikofaktoren in Studien zusätzlich einbezogen werden, desto geringer sind in der Regel die errechneten Risiken für die SSRI-Exposition [2]. Häufig wird kein Risiko mehr nachgewiesen, wenn die pränatal exponierten Kinder z. B. mit ihren nicht-exponierten Geschwistern verglichen werden, wie in der methodisch aufwändigen Registerstudie von Suarez et al. [3]. Dies kann darauf hindeuten, dass eher familiär-genetische sowie Lebensstilfaktoren für erhöhte Risiken im Bereich kindlicher Neuroentwicklungsstörungen verantwortlich sind – und weniger die intrauterine Exposition mit Antidepressiva.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die SSRI gehören zu den für die Schwangerschaft am besten untersuchten Substanzgruppen: Mehr als 100.000 Schwangerschaftsverläufe wurden in der wissenschaftlichen Literatur in der Gesamtheit ausgewertet [4-6]. Ein nennenswert erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko scheint nicht zu bestehen. Bei einer medikamentösen Neueinstellung vor oder während einer Schwangerschaft sind bevorzugt Sertralin und Citalopram, ggf. auch Escitalopram einzusetzen.

Insbesondere für Paroxetin und Fluoxetin wird allerdings ein gering erhöhtes Risiko für spezielle Herzfehlbildungen diskutiert [5]. Bei einer auf Fluoxetin oder Paroxetin stabil eingestellten Patientin sollte deshalb im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung geprüft werden, ob eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum in Frage kommt.

Diskutiert wird zudem, ob nach maternaler Einnahme von SSRI die Risiken u. a. für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) sowie bei zeitlicher Nähe zum Entbindungszeitpunkt für postpartale Blutungen der Mutter diskret erhöht sind. Auch hier sind die Zusammenhänge letztlich ungeklärt und die potenziellen Risiken als gering einzuschätzen [7-10].

Unter Monotherapie mit einem gut erprobten SSRI kann gestillt werden, wenn gewährleistet ist, dass das Stillkind zuverlässig betreut und beobachtet wird, und dass bei neu auftretenden, nicht anderweitig erklärbaren Symptomen die kinderärztliche Praxis aufgesucht wird [11, 12]. Unter Fluoxetin ist das volle Stillen aufgrund der sehr langen Halbwertszeit und der vergleichsweise hohen relativen Dosis allerdings kritischer zu beurteilen. Sertralin sollte bei einer medikamentösen Neueinstellung in der Stillzeit bevorzugt eingesetzt werden, ebenfalls gut geeignet sind Citalopram oder Escitalopram.

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Für Venlafaxin zeigt sich basierend auf einem sehr hohen Erfahrungsumfang kein Hinweis auf Teratogenität. Selbiges gilt bei einem hohen Erfahrungsumfang auch für Duloxetin [13-15]. Bei stabiler Einstellung mit Venlafaxin oder Duloxetin kann diese Medikation auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden. Bei einer medikamentösen Neueinstellung sollten die Mittel der Wahl Sertralin oder Citalopram in Betracht gezogen werden.

Stillen ist bei Monotherapie mit Venlafaxin oder Duloxetin akzeptabel, wenn gewährleistet ist, dass das Stillkind zuverlässig betreut und beobachtet wird, und dass bei neu auftretenden, nicht anderweitig erklärbaren Symptomen die kinderärztliche Praxis aufgesucht wird.

Sedierende Antidepressiva

Falls ein sedierender Effekt beim Antidepressivum gewünscht ist, sind Amitriptylin und Mirtazapin gut untersuchte therapeutische Optionen.

Amitriptylin zählt zu den trizyklischen Antidepressiva und weist bei einem inzwischen hohen Erfahrungsumfang keine Hinweise für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko auf [6]. Für alle anderen trizyklischen Antidepressiva ist die ausgewertete Datenbasis bei Anwendung in der Schwangerschaft kleiner. Insgesamt gibt es aber auch hier keine Hinweise auf eine relevante Embryotoxizität. Unter den tetrazyklischen Antidepressiva ist Mirtazapin gut untersucht. Es wirkt antidepressiv, antiemetisch, schlafanstoßend und auch sedierend. Der hohe Erfahrungsumfang zu Mirtazapin [13, 16] bietet keinen Anhalt für Teratogenität.

Unter Monotherapie mit Amitriptylin oder Mirtazapin kann bei guter Beobachtung des Säuglings gestillt werden. Es sei an dieser Stelle kurz erwähnt, dass das Stillen unter dem trizyklischen Antidepressivum Doxepin kritisch beurteilt werden sollte, da wiederholt schwerwiegende Symptome beim Säugling berichtet wurden [17].

- [1] Viguera AC, McElheny SA, Caplin PS et al.: Risk of Poor Neonatal Adaptation Syndrome Among Infants Exposed to Second-Generation Atypical Antipsychotics Compared to Antidepressants: Results From the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. *J Clin Psychiatry* 2023; 84(1)
- [2] Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X: Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018; 16(1): 6
- [3] Suarez EA, Bateman BT, Hernández-Díaz S et al.: Association of Antidepressant Use During Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *JAMA Intern Med* 2022; 182(11): 1149–60
- [4] Furu K, Kieler H, Haglund B et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015; 350: h1798
- [5] Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA, National Birth Defects Prevention Study: Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015; 351: h3190
- [6] Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J et al.: Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2397–407
- [7] Munk-Olsen T, Bergink V, Rommel A-S, Momen N, Liu X: Association of Persistent Pulmonary Hypertension in Infants With the Timing and Type of Antidepressants In Utero. *JAMA Netw Open* 2021; 4(12): e2136639
- [8] Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H: Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(1): 143–8
- [9] Heller HM, Ravelli ACJ, Bruning AHL et al.: Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: a matched cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 166
- [10] Skalkidou A, Sundström-Poromaa I, Wikman A, Hesselman S, Wikström AK, Elenis E: SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden. *BJOG* 2020; 127(11): 1366–73
- [11] Orsolini L, Bellantuono C: Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30(1): 4–20
- [12] LactMed Drugs and Lactation Database Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- [13] Källén B, Borg N, Reis M: The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6(10): 1221–86
- [14] Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG: The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30(3): 143–51
- [15] Lassen D, Ennis ZN, Damkier P: First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118(1): 32–6
- [16] Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A et al.: Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35(3): 250–9
- [17] Matheson I, Pande H, Alertsen AR: Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985; 326(8464): 1124

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antidepressiva

- Sertralin, Citalopram und Amitriptylin
- In der Stillzeit wird eine gute Beobachtung des gestillten Kindes vorausgesetzt

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

Antiemetika

Rund 50 % aller Schwangeren leiden an Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft, rund 25 % an Übelkeit. Die Symptome können über das erste Trimenon hinaus andauern; bei den meisten verschwinden sie bis zur 20. Schwangerschaftswoche.

Wenn allgemeine, nicht medikamentöse Maßnahmen nicht hinreichend wirksam sind, gelten Meclozin (nur über eine Auslandsapotheke erhältlich) und Doxylamin (kombiniert mit Pyridoxin) als Mittel der Wahl. Alternativ können neben Pyridoxin (Vitamin B6), auch Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Pyridoxin, Ondansetron oder Metoclopramid zum Einsatz kommen, allerdings mit nachfolgend aufgeführten Einschränkungen.

Meclozin und Doxylamin

Bei langer Markterfahrung und mehreren großen epidemiologischen Studien, u.a. einer schwedischen Registerstudie mit mehreren tausend Schwangerschaftsverläufen, zeigt sich keine teratogene Wirkung von Meclozin [1]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 fand keine Hinweise für erhöhte Risiken von Fehlbildungen, Spontanaborten, Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht für Meclozin und Doxylamin [2]. Mehrere Studien zur Doxylaminanwendung zeigten keine teratogene Risikoerhöhung, wobei allerdings eine kanadische Beobachtungsstudie ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Doxylamin zeigte [3]. Hier sind die Ergebnisse vor dem Hintergrund des Studiendesigns kritisch hinterfragt worden [4].

Meclozin kann in der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden und ist Mittel der Wahl zur Therapie der Hyperemesis gravidarum. In Deutschland gibt es derzeit kein zugelassenes Fertigarzneimittel, es kann jedoch von Apotheken auf Privatverordnung aus dem europäischen Ausland importiert werden. Weil bei Importarzneimitteln die Herstellerhaftung entfällt, sind auch bei einer Privatverordnung haftungsrechtliche Aspekte zu beachten.

Doxylamin wird meist in Kombination mit Pyridoxin eingesetzt und ist in Deutschland in dieser Kombination für diese Indikation seit 2019 zugelassen. Doxylamin kann zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden.

Diphenhydramin und Dimenhydrinat

Die lange Markterfahrung und der sehr hohe Erfahrungsumfang der Antihistaminika im Allgemeinen und speziell auch zu Diphenhydramin und Dimenhydrinat [2] geben keine Hinweise auf Teratogenität. Eine kontraktionsfördernde Wirkung auf die Uterusmuskulatur der Spätschwangerschaft wurde zwar beschrieben; dennoch zeigen sich insgesamt keine Hinweise auf eine vermehrte Frühgeburtlichkeit oder andere vorgeburtliche Komplikationen.

Fallberichte bzgl. Diphenhydramin beschreiben fetale Tachykardien nach i.v.-Gabe [5]. Auch werden Anpassungsstörungen und Entzugssymptome des Neugeborenen nach mütterlicher Dauertherapie berichtet [6].

Eine vorübergehende Anwendung beider Substanzen in der Schwangerschaft ist akzeptabel. Bei frühgeburtlichen Bestrebungen sollten sie im 3. Trimenon gemieden werden. Diphenhydramin soll nicht mit sedierenden Substanzen kombiniert werden. Sollte im Ausnahmefall eine i.v.-Gabe notwendig sein, muss die fetale Versorgung kontrolliert werden.

Ondansetron

Aus der Gruppe der Serotonin-Rezeptor-Antagonisten liegen für Ondansetron die meisten Informationen zur Schwangerschaft vor. Vermehrt diskutiert wurde das insbesondere in einer Studie identifizierte gering erhöhte Risiko für isolierte Gaumenspalten [7]. Das Risiko wurde in einer zweiten, darauffolgenden Studie derselben Arbeitsgruppe nicht bestätigt [8]. Bei einem insgesamt sehr hohen Erfahrungsumfang zeigten sich zusammenfassend kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [9] oder Spontanabortrisiko [10]. Dies wird auch durch neuere Studien untermauert [11, 12].

Dennoch gaben die Diskussionen zum erhöhten Risiko für orale Spaltbildungen Anlass zu einem Rote-Hand-Brief zu Ondansetron mit Warnhinweis [13]. Jedoch erscheint ein teratogenes Risiko speziell für orale Spaltbildung bei kritischer Betrachtung der Studienlage keineswegs bestätigt. Ferner kann eine Überschätzung der Risiken eine inadäquate oder unterlassene Therapie zur Folge haben und somit die Schwangere und auch das Ungeborene gefährden.

Ondansetron ist als Reservemittel bei Versagen der Mittel der Wahl anzusehen [14, 15].

Metoclopramid

Eine Studie von Registerdaten aus Dänemark mit mehreren Tausend im ersten Trimenon Metoclopramid-exponierten Schwangerschaften hat keinen Anhalt für kindliche Schäden ergeben [16]. Auch eine neuere Metaanalyse, die insgesamt 6 Studien inkludierte, fand keine Hinweise für eine teratogene Wirkung [17]. Eine Studie wies eine signifikant höhere Rate von Frühgeburten gegenüber der Kontrollgruppe nach, wobei ein Zusammenhang nach einer Exposition im 1. Trimenon fraglich erscheint. Die Rate grobstruktureller Fehlbildungen, Spontanaborten oder niedrigem Geburtsgewicht war in dieser multinationalen Studie nicht erhöht [18].

Im Jahr 2014 sprach das BfArM aufgrund möglicher schwerer neurologischer Nebenwirkungen wie akuten extrapyramidalen Symptomen und irreversiblen tardiven Dyskinesien einen Widerruf der Zulassung für bestimmte

Metoclopramid-haltige Arzneimittel aus. Nach der erneuten Zulassung erfolgte eine Anwendungsbeschränkung: Maximale Tagesdosis für Erwachsene sind 30 mg oder 0,5 mg/kg; maximale empfohlene Behandlungsdauer 5 Tage.

Bei Versagen der Mittel der Wahl kann Metoclopramid zur Behandlung der Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen in der Schwangerschaft verwendet werden. Allerdings sollte es nur so kurz wie möglich zum Einsatz kommen, da mit der Dauer der Behandlung das Risiko für tardive Dyskinesien steigt. Ondansetron sollte deshalb alternativ zur Behandlung einer mit den Primärtherapeutika nicht therapierbaren ausgeprägten Symptomatik in Betracht gezogen werden.

- [1] Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B: Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 899–906
- [2] Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G: The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017; 40(2): 121–32
- [3] Béraud A, Sheehy O, Gorgui J, Zhao J-P, Soares de Moura C, Bernatsky S: New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol* 2019; 116: 39–48
- [4] Panchaud A, Cleary B, Weber-Schoendorfer C et al.: The risk of questioning the safety of drugs considered safe in pregnancy at the era of big data: the everlasting case of doxylamine. *J Clin Epidemiol* 2022; 152: 125–6
- [5] Abernathy A, Alsina L, Greer J, Egerman R: Transient Fetal Tachycardia After Intravenous Diphenhydramine Administration. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2): 374–6
- [6] Miller AA: Diphenhydramine toxicity in a newborn: a case report. *J Perinatol* 2000; 20(6): 390–1
- [7] Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L et al.: Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA* 2018; 320(23): 2429–37
- [8] Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L et al.: Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA* 2020; 323(4): 372–4
- [9] Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D: Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2019; 86: 1–13
- [10] Pasternak B, Svanström H, Hviid A: Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 814–23
- [11] Sakran R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O: Pregnancy outcome following in-utero exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2021; 99: 9–14
- [12] Dormuth CR, Winquist B, Fisher A et al.: Comparison of Pregnancy Outcomes of Patients Treated With Ondansetron vs Alternative Antiemetic Medications in a Multinational, Population-Based Cohort. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e215329

- [13] BfArM und Zulassungsinhaber: Rote-Hand-Brief zu Ondansetron: Erhöhtes Risiko orofazialer Fehlbildungen bei der Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Oktober 2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-ondansetron.html>
- [14] Schaefer C: Ondansetron und die Krux der Risikokommunikation zu Arzneimitteln bei Schwangeren. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2020; 47(1-2)
- [15] Schaefer C: Entwarnung für Ondansetron. Metaanalyse zum Off-label-Einsatz bei Schwangerschaftsübelkeit. *DAZ* 2021; 38: 30
- [16] Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A: Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* 2013; 310(15): 1601–11
- [17] Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W: Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2021; 16(9): e0257584
- [18] Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R et al.: Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002; 19(6): 311–6

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antiemetika

- Doxylamin (mit Pyridoxin), Meclozin, Dimenhydrinat

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

Antiepileptika

Lamotrigin und Levetiracetam sind aufgrund ihres hohen Erfahrungsumfanges in Monotherapie Antiepileptika der Wahl während der Schwangerschaft. Einige Autorinnen und Autoren diskutieren ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko, wenn zum Zeitpunkt der Konzeption hohe Lamotrigin-Dosierungen eingenommen werden [1, 2]. Insgesamt haben sich keine Hinweise auf eine relevante, wirkstoffspezifische Teratogenität ergeben. Wie bei Levetiracetam, ist auch bei Lamotrigin im Laufe der Schwangerschaft in der Regel eine Aufdosierung notwendig, um der während der Schwangerschaft erhöhten Clearance entgegenzuwirken.

Verschiedene Studien zu Pregabalin, welches u.a. als Zusatztherapie bei Epilepsie eingesetzt wird, haben heterogene Ergebnisse erbracht. Während eine kleine multi-

zentrische Kohortenstudie ein leicht erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen diskutiert [3], ergibt eine US-amerikanische Registerstudie keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [4]. Eine auf Versichertendaten basierende Studie diskutiert (basierend auf vier Fällen) ein höheres Risiko für Aortenisthmusstenosen, zieht aber auch andere mögliche Ursachen für dieses Signal in Erwägung [5].

Insgesamt lässt sich bei inzwischen sehr hohem Erfahrungsumfang kein deutlich erhöhtes Fehlbildungsrisiko feststellen; ein diskret erhöhtes Risiko kann allerdings aufgrund der bisherigen Daten nicht ausgeschlossen werden. Sowohl die Fortsetzung der Pregabalin-Medikation als auch eine medikamentöse Neueinstellung sollte aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage kritisch geprüft werden.

Unter den Antiepileptika sind Wirkstoffe mit teratogener Wirkung bekannt. Valproinsäure ist ein gesichertes Teratogen: Die Exposition im ersten Trimenon erhöht das Risiko für große Fehlbildungen um das Zwei- bis Dreifache, das Risiko für die Entstehung einer Spina bifida sogar um etwa das Zwölffache [6]. Ein Rote-Hand-Brief warnt vor schwerwiegenden Entwicklungsstörungen (in bis zu 30-40 % der Fälle) und angeborenen Fehlbildungen (in circa 10 % der Fälle) bei Valproat-exponierten Kindern [7]. Auch für andere Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Topiramate) ist ein teratogenes Potential erwiesen.

Die Datenlage zu neueren Antiepileptika (z. B. Felbamat, Lacosamid, Sultiam, Tiagabin, Vigabatrin und Zonisamid) ist unzureichend. Kleinere Fallserien und Fallberichte zur Einnahme von Zonisamid während der Schwangerschaft haben das Auftreten verschiedener großer Fehlbildungen bei pränatal exponierten Kindern beschrieben (oft bei Polytherapie mit anderen Antiepileptika), aber auch Schwangerschaftsverläufe mit unauffälligen Kindern.

Die Metabolisierung und Ausscheidung einiger Antiepileptika kann sich bei Absetzen der hormonellen Kontrazeption und während der Schwangerschaft (veränderte Clearance) in individuell unterschiedlichem Ausmaß ändern. Mit Plasmaspiegeluntersuchungen sollten diese Änderungen erfasst werden und die Dosis im Kinderwunsch, während der Schwangerschaft und nach der

Entbindung entsprechend angepasst werden. Dies betrifft unter anderem Lamotrigin und Levetiracetam. Empfehlungen für die perikonzeptionelle Folsäure- und für die Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen sollten beachtet werden.

Eine mögliche Beeinflussung der neurologischen und kognitiven Entwicklung der Kinder nach In-utero-Exposition mit Antiepileptika wird seit längerer Zeit diskutiert. Eine Assoziation zwischen Valproinsäure-Exposition während der Schwangerschaft und erhöhten Risiken für kindliche Intelligenzdefizite, Autismus-Spektrum-Störungen und ADHS wurden nachgewiesen [8, 9].

Eine Exposition mit Lamotrigin oder Levetiracetam in Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit diesen beiden Antiepileptika scheint das Risiko für neurokognitive Störungen nicht zu erhöhen [8, 9].

In der Betreuung von Epilepsie-Patientinnen, die schwanger werden könnten, oder Patientinnen mit konkretem Kinderwunsch, kommt der interdisziplinären Zusammenarbeit (Gynäkologie, Neurologie, Hausarzt) unter Einbeziehung weiterer Informationsstellen wie einer Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie hohe Bedeutung zu. Nach Exposition mit Antiepileptika im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalldiagnostik zur Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung empfohlen werden.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für Anpassungsstörungen des Neugeborenen sollte die Entbindung in einem Perinatalzentrum erfolgen.

Stillen unter Levetiracetam erscheint bei Monotherapie und guter Beobachtung des Kindes akzeptabel. Bei anders nicht zu erklärenden neu auftretenden Symptomen beim Säugling sollte die Wirkstoffkonzentration in dessen Blut bestimmt werden.

Stillen unter Lamotrigin-Monotherapie ist nur bedingt akzeptabel. Mit der Muttermilch können erhebliche Mengen zum Säugling übergehen [10, S. 354]. Zwar sind die meisten Kinder klinisch unauffällig, allerdings wurden vorübergehende Laborveränderungen (erhöhte Leberenzyme, Thrombozytose) bei einigen Stillkindern beschrieben. Ein Fallbericht

diskutiert außerdem den kausalen Zusammenhang zwischen einer schweren Atemstörung bei einem 16 Tage alten Stillkind und einer Lamotrigin-Plasmakonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich [11]. Aus diesem Grund ist zu empfehlen, nach etwa zwei bis drei Wochen die Lamotrigin-Plasmakonzentration beim gestillten Kind zu bestimmen.

- [1] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al., EURAP study group: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 609–17
- [2] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al., EURAP Study Group: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 530–8
- [3] Winterfeld U, Merlob P, Baud D et al.: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016; 86(24): 2251–7
- [4] Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF et al.: Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology* 2017; 88(21): 2020–5
- [5] Blotière P-O, Raguideau F, Weill A et al.: Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019; 93(2): e167–80
- [6] Jentink J, Loane MA, Dolk H et al., EUROCAT Antiepileptic Study Working Group: Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362(23): 2185–93
- [7] BfArM, EMA und Zulassungsinhaber: Rote-Hand-Brief: Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen. Dezember 2014. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html>
- [8] Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen MK et al.: Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol* 2022; 79(7): 672–81
- [9] Wiggs KK, Rickert ME, Suján AC et al.: Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology* 2020; 95(24): e3232–40
- [10] Hale TW, Krutsch K: *Hale's Medications & Mothers' Milk*, 2021. 19. Auflage. New York, NY: Springer Publishing Company; 2020
- [11] Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Smabrekke L, Vorren S: Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; 43(11): 1893–7

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antiepileptika

- Schwangerschaft: Levetiracetam und Lamotrigin
- Stillen ist bei Monotherapie mit Levetiracetam und guter Beobachtung akzeptabel. Stillen unter Lamotrigin ist nur bedingt akzeptabel

Zu Einschränkungen und Erläuterungen siehe Text und Quellen.

Methylphenidat

Der Erfahrungsumfang zu Methylphenidat aus verschiedenen Studien ist inzwischen sehr hoch; insgesamt gibt es keinen konkreten Hinweis auf Teratogenität. Bei insgesamt nicht erhöhtem Gesamtfehlbildungsrisiko wird in verschiedenen Studien ein gering erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen diskutiert [1, 2]. Bei Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschallfeindiagnostik empfohlen werden.

Diskrete Auswirkungen in Bezug auf Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit werden diskutiert; eine indizierte Therapie sollte deswegen nicht abgesetzt werden [3]. Bei Einnahme bis zur Geburt können innerhalb der ersten Lebensstage beim Neugeborenen Anpassungsstörungen auftreten. Die Entbindung sollte daher in einer Klinik mit Neonatologie erfolgen.

Eine Neueinstellung oder eine Therapiefortsetzung in der Schwangerschaft sollte kritisch überprüft werden.

Zur Stillzeit ist die Datenlage unzureichend. Einige Fallberichte deuten auf einen nur niedrigen Übergang des Wirkstoffs über die Muttermilch hin. Eine Gewichtsabnahme eines unter Methylphenidat gestillten Kindes wurde beschrieben, das nach Absetzen der mütterlichen Medikation wieder regulär an Gewicht zunahm. Bei anderen, teilweise nicht voll-gestillten Kindern wurden keine klinischen Auffälligkeiten berichtet. Bei Monotherapie und guter



Beobachtung des Kindes ist Stillen unter Vorbehalt akzeptabel. Es sollte besonders auf eine gute Gewichtszunahme des Säuglings geachtet werden.

- [1] Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB et al.: Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2): 167–75
- [2] Kolding L, Ehrenstein V, Pedersen L et al.: Associations Between ADHD Medication Use in Pregnancy and Severe Malformations Based on Prenatal and Postnatal Diagnoses: A Danish Registry-Based Study. *J Clin Psychiatry* 2021; 82(1): 20m134585
- [3] Cohen JM, Hernández-Díaz S, Bateman BT et al.: Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017; 130(6): 1192–201

Raucherentwöhnungsmittel

Die Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ (2021) verweist im Rahmen der Schwangerschaft hauptsächlich auf psychosoziale Interventionen [1]. Innerhalb der medizinischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung sollen rauchenden Schwangeren weitere Maßnahmen, wie z. B. Intensivberatung, Verhaltensmodifikation, Motivationsstrategien und qualitätsgesicherte, digitale Interventionen zur Erreichung des Rauchstopps angeboten werden. Ferner sollten weitere Anreize zum Rauchstopp geschaffen werden, wie z. B. durch ein positives Feedback

über den Gesundheitszustand des Kindes im Rahmen der gynäkologischen Schwangerschaftsvorsorge. In gut begründeten Ausnahmefällen kann eine Pharmakotherapie mit Nikotinersatztherapeutika nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter gynäkologischer Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn alle nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden.

Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vareniclin und Bupropion im Rahmen der Raucherentwöhnung während der Schwangerschaft reichen die bislang verfügbaren Daten (auch bzgl. einer Einschätzung eines möglichen therapeutischen Vorteils) nicht aus, um eine fundierte Empfehlung zu geben [2-4]. Bei Vareniclin sind aufgrund des Wirkmechanismus ähnliche Effekte wie durch Nikotinkonsum anzunehmen.

- [1] Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht): S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung – Langfassung. AWMF-Nummer: 076 - 006 (Stand: 01.01.2021) [Zugriff am: 20.01.2023]
- [2] Richardson JL, Stephens S, Yates LM et al.: Pregnancy outcomes after maternal varenicline use; analysis of surveillance data collected by the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2017; 67: 26–34
- [3] Turner E, Jones M, Vaz LR, Coleman T: Systematic Review and Meta-Analysis to Assess the Safety of Bupropion and Varenicline in Pregnancy. *Nicotine Tob Res* 2019; 21(8): 1001–10
- [4] Pedersen L, Petronis KR, Norgaard M et al.: Risk of adverse birth outcomes after maternal varenicline use: A population-based observational study in Denmark and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(1): 94–102

Impfungen

Eine mütterliche Impfung schützt die Mutter und das Kind vor den Risiken von Infektionserkrankungen. Frauen mit Kinderwunsch sollten bereits vor einer geplanten Schwangerschaft ihren Impfstatus überprüfen und rechtzeitig fehlende Impfungen durchführen lassen. Dazu gehören insbesondere Impfungen gegen Masern, Röteln, Windpocken und gegenwärtig COVID-19.

Bisher hat sich für keinen Impfstoff ein relevantes entwicklungstoxisches Risiko für das ungeborene Kind gezeigt. Allerdings ist der Erfahrungsumfang für die einzelnen Impfstoffe sehr unterschiedlich. Totimpfstoffe (inaktivierte Impfstoffe) gelten als unbedenklich in der Schwangerschaft. Eine Impfung im 1. Trimenon wird in der Regel jedoch nicht empfohlen, auch da es in diesem Zeitraum häufig zu Spontanaborten kommt und diese ggf. irrtümlich mit einer erfolgten Impfung in Zusammenhang

gebracht werden könnten. Jedoch kann bei nicht gegebenem Impfschutz in der individuellen Betrachtung eine Impfung auch im 1. Trimenon sinnvoll sein. Aus eher theoretischen Überlegungen sind Lebendimpfstoffe (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken) in der Schwangerschaft kontraindiziert. Nach erfolgter Impfung sollte eine Schwangerschaft für einen Monat vermieden werden. Bisherige Erfahrungen sprechen auch bei Lebendimpfstoffen gegen ein relevantes Risiko für das ungeborene Kind, sodass eine versehentliche Impfung mit Lebendimpfstoffen kurz vor oder in der Frühschwangerschaft keine größere Besorgnis auslösen sollte.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt einige Impfungen ausdrücklich für die Schwangerschaft. Die Influenza-Impfung ist für alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon (bei mütterlichen Vorerkrankungen bereits im 1. Trimenon) empfohlen, da es in der Schwangerschaft zu schweren Grippeverläufen kommen kann.



Es liegen aussagefähige Daten vor, die belegen, dass an COVID-19 erkrankte Schwangere ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Daher erfolgt die Impfung gegen COVID-19 optimalerweise bereits vor der Schwangerschaft. Erfahrungen zur Impfung gegen COVID-19 in der Schwangerschaft liegen hauptsächlich zu mRNA-Impfstoffen vor. Die Wirksamkeit zur Reduktion von schweren Verläufen wurde beschrieben. Bisherige Studien liefern keine Hinweise für schädigende Effekte für das ungeborene Kind oder den Schwangerschaftsverlauf [1-3]. Bei unzureichendem Impfstatus empfiehlt die STIKO gegenwärtig die Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty ab dem 2. Trimenon; hier sind im Verlauf die aktuellen STIKO-Empfehlungen zu berücksichtigen.

Eine Pertussis-Impfung in der Schwangerschaft schützt insbesondere das Kind. Keuchhusten kann besonders im frühen Säuglingsalter zu schweren Erkrankungsverläufen und Hospitalisierung führen. Die maternale Immunisierung ist eine sichere und wirksame Strategie, dem Neugeborenen durch die vertikale Übertragung mütterlicher Antikörper während der Schwangerschaft einen passiven Immunschutz vor lebensbedrohlichen Infektionen zu vermitteln, bis es eine eigene adaptive Immunität aufbauen kann [4]. Der Transfer bzw. Transport von IgG-Antikörpern über die Plazenta beginnt bereits in der 13. Schwangerschaftswoche und nimmt im Laufe der Schwangerschaft kontinuierlich zu; der Großteil des IgG wird vom Feten in der letzten vier Wochen erworben [4, 5]. Eine britische Kohortenstudie zeigte eine Effektivität von 91 % in den ersten drei Lebensmonaten bei Säuglingen, wenn die mütterliche Impfung mehr als 1 Woche vor der Entbindung erfolgte [6]. Jeder Schwangeren wird – unabhängig vom Impfstatus – empfohlen, sich ab der 28. Schwangerschaftswoche gegen Pertussis (in Kombinationspräparaten) impfen zu lassen. Die beste Schutzwirkung für den Säugling wird bei einer Impfung im frühen 3. Trimenon erreicht. Ist eine Frühgeburt wahrscheinlich, dann sollte die Impfung bereits im 2. Trimenon erfolgen. Auch enge Haushaltskontaktpersonen sollten, sofern in den letzten 10 Jahren keine Pertussis-Impfung stattgefunden hat, spätestens 4 Wochen vor der Geburt geimpft werden.

Zusätzlich zu den oben genannten von der STIKO in der Schwangerschaft empfohlenen Impfungen kann es sein, dass bei unzureichendem Impfstatus und entsprechender individueller Situation eine Impfung indiziert ist. So empfiehlt die STIKO nach Kontakt mit Tetanus oder Hepatitis B eine Impfung, wenn sie notwendig ist. Da die Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Hepatitis B als sicher für die Schwangerschaft gelten, können sie auch bei unzureichendem Impfschutz und Risikogruppen geimpft werden.

Mit Ausnahme der Gelbfieber-Impfung können alle von der STIKO empfohlenen Impfungen bei der stillenden Mutter erfolgen. Dies gilt für Tot- und Lebendimpfstoffe.

- [1] Kalafat E, Heath P, Prasad S, O'Brien P, Khalil A: COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(2): 136–47
- [2] Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR et al.: Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021; 384(24): 2273–82
- [3] Fu W, Sivajohan B, McClymont E et al.: Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 156(3): 406–17
- [4] Röhl-Mathieu M, Kunstein A, Liese J, Mertens T, Wojcinski M: Vaccination in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(15): 262–8
- [5] Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M: Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod* 1999; 4(2): 81–9
- [6] Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S et al.: Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clin Infect Dis* 2016; 63(Suppl 4): S236–43

RECHTLICHE ASPEKTE DER VERORDNUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der vom Hersteller verfassten Fachinformation sind die zugelassenen Indikationen des jeweiligen Arzneimittels zu finden. Die Zulassung für Schwangere und stillende Mütter wird im Allgemeinen nicht explizit genannt.

Eine Off-Label-Behandlung bei Schwangeren und Stillenden ist in der Verordnungspraxis oft nicht zu umgehen, weil es fast keine Produkte ohne Warnhinweis gibt [1, 2]. Bei der Therapie ist es wichtig, dass bei der Auswahl eines akzeptablen Arzneimittels im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das Medikament herausgefunden wird, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente für ein Schädigungspotential vorliegen [3]. Die Patientin muss selbstverständlich über den Widerspruch zwischen Produktinformation und Therapieentscheidung aufgeklärt werden.

- [1] Dathe K, Schaefer C: Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Dtsch Ärztebl Int 2019; 116(46): 783–90
- [2] Maaß N, Dathe K: Rationale Arzneimitteltherapie Off-Label-Einsatz von Medikamenten in der Schwangerschaft. Gynäkologie und Geburtshilfe 2021; 26(3): 36–9
- [3] Schaefer C: Off-label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. Frauenarzt 2007; 48(1): 20–5

LITERATUR

Bücher/Websites

- [1] Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie: embryotox.de. Berlin: 2020. <https://www.embryotox.de/>
- [2] LactMed Drugs and Lactation Database Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- [3] Briggs GG, Freeman RK, Tower CV et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation. 12. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2021
- [4] Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus WE: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker. 9., völlig neu bearbeitete Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2021
- [5] Hale TW, Krutch K: Hale's Medications & Mothers' Milk, 2021. 19. Auflage. New York, NY: Springer Publishing Company; 2020
- [6] Paulus WE, Lauritzen C: Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. 22. Auflage. Balingen: Spitta-Verlag; 2014
- [7] Rohde A, Dorsch V, Schaefer C: Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015
- [8] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012
- [9] Schaefer C, Peters P, Miller RK: Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 3. Auflage. London: Elsevier/ Academic Press; 2015

Neuere Übersichtsarbeiten und Buchkapitel

- [1] Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit. Arzneimitteltherapie 2012; 30(12): 383–90
- [2] Dathe K, Schaefer C: Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Dtsch Ärztebl Int 2019; 116(46): 783–90
- [3] Kittel-Schneider S, Onken M: Psychische Erkrankung und Schwangerschaft. In: Voderholzer U, Hohagen F (Hrsg.). Therapie psychischer Erkrankungen. 17. Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2022. S. 619–231
- [4] Schaefer C: Managing a patient exposed to a teratogenic drug at different stages of pregnancy. In: Schreiber K, Chakravarty E, Østensen M (Hrsg.). Practical management of the pregnant patient with rheumatic disease. Oxford, UK: Oxford University Press; 2021. S. 85–92

Glossar der Abkürzungen

ACE	angiotensin-converting enzyme
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COX-2-Inhibitoren	Cyclooxygenase-2-Inhibitoren
CYP2D6	Cytochrom-P450-Enzym 2D6
ICS	inhalatives Corticosteroid
LKG-Spalte	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
SABA	Short-Acting Beta2-Agonist
SIDS	sudden infant death syndrome
SNRI	selective serotonin-noradrenalin-reuptake inhibitor
SSRI	selective serotonin-reuptake inhibitor
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Informationen und Empfehlungen wurden von den Autorinnen und Autoren und der Redaktion mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft.

Der Leser und die Leserin sind aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Über die Anwendung im Einzelfall entscheidet der behandelnde Arzt bzw. Ärztin eigenverantwortlich.

Verordnungsmanagement
Ihre Ansprechpartner in der KVBW

Fragen zum Thema Einzelverordnungen

Arzneimittel 0711 7875-3663
verordnungsberatung@kvbawue.de

Impfungen 0711 7875-3690
verordnungsberatung@kvbawue.de

Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges 0711 7875-3669
verordnungsberatung@kvbawue.de

Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf 0711 7875-3660
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Fragen zum Thema Wirtschaftlichkeitsprüfung 0711 7875-3630
pruefverfahren@kvbawue.de

Impressum

Verordnungsforum 32
Juli 2023, 4. Auflage

Herausgeber **KVBW**
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Karsten Braun (verantwortlich)
Dr. med. Richard Fux
Gabriele Kiunke
Karen Schmidt
Monica Sørum-Kleffmann
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Michael Viapiano

Text Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie
PD Dr. med. Katarina Dathe, Nadia Maaß,
Charité Universitätsmedizin Berlin, Pharmakovigilanz- und
Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Erscheinungstermin 1. Auflage 2015

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Bildnachweise 1: Fotolia Nr. 43860684, 2: KVBW,
3: iStock Nr. 1174586092, 6: iStock Nr. 841956208
23: iStock Nr. 1301030704, 24: iStock Nr. 1237988430

Auflage 22.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274