

# Risiken kennen und sicher behandeln – Aktuelles zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft

125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 06.05.2019

**Christof Schaefer**

Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

# Arzneimittelsicherheit Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikokommunikation

# Arzneimittel in der Schwangerschaft

- Es gibt keine Plazentabarriere
- Fast jedes Arzneimittel erreicht den Embryo/Fetus, d.h. „Mitbehandlung“ eines gesunden Zweitpatienten
- Teratogene Effekte erst mit Latenz nachweisbar, daher oft irreversibel.
- Folgebelastungen pränataler UAW länger als in jeder anderen Lebensphase
- >40% aller Schwangerschaften entstehen ungeplant
- mit Feststellung der Schwangerschaft befindet sich der Embryo bereits in der vulnerabelsten Phase seines Lebens

# Arzneimittel im gebärfähigen Alter

Im Fokus der Arzneimittelsicherheit Schwangerschaft stehen also

- nicht nur die ca. 1,2% aktuell Schwangeren, sondern
- ca. 25% der Bevölkerung

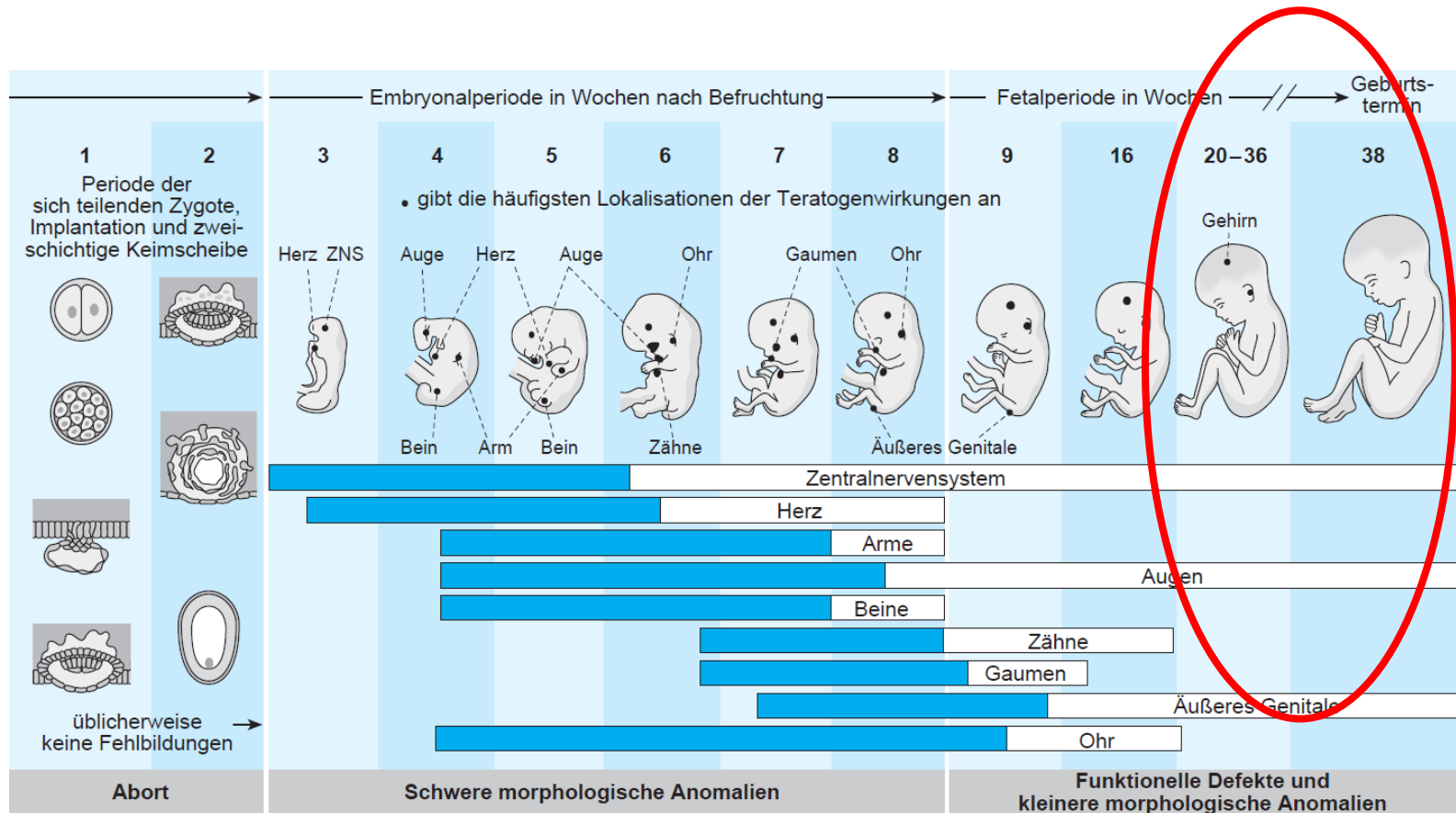
# Relevante Teratogene beim Menschen

- Thalidomid
- Retinoide, z.B. Isotretinoin
- Mycophenolat
  
- Valproinsäure u.a. AED
- Cumarin-Derivate
- MTX u.a. Zytostatika

10fach erhöhtes  
Risiko für große  
Fehlbildungen

2-3fach erhöhtes  
Risiko für große  
Fehlbildungen

# ...es gibt noch mehr Teratogene - und es gibt fetotoxische Arzneimittel

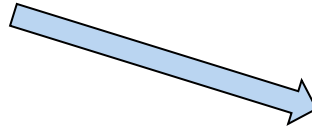


# Arzneimittelsicherheit Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikokommunikation

# Wo suche ich nach Informationen?

- Beipackzettel?
- Rote Liste?
- Fachinformation?
- Risikokategorien?



Sweden	USA	Australia	Germany
Category A	Category A	Category A	Group 1
			Group 2
			Group 3
Category B	Category B	Category B1	Group 4
Category B1		Category B2	Group 5
Category B2			
Category B3	Category C	Category B3	Group 6
Category C	Category D	Category C	Group 7
			Group 8
		Category D	Group 9
			Group 10
Category D	Category X	Category X	Group 11

Lindfors master thesis, 2014

**Problem:**

**Diese Medien erlauben meist keine Spezifizierung von Risiko bzw. Sicherheit**



# Datenlage Citalopram

- Hinsichtlich AMTS Schwangerschaft gehören die SSRI mit mehreren 100.000 Schwangerschaften zu den am besten untersuchten AM.
- Speziell für Citalopram und Sertralin ist die Sicherheit am besten belegt.
- Bei Paroxetin und Fluoxetin ist ein geringes Risiko für Herzseptumdefekte nicht auszuschließen.

# Fachinformation, Beispiel Citalopram

Cipramil®

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Schwangerschaft*

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten reproduktionstoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Citalopram sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

# AM-Info relevant in 3 verschiedenen Situationen

## Emotionale Besetzung

eher entspannt

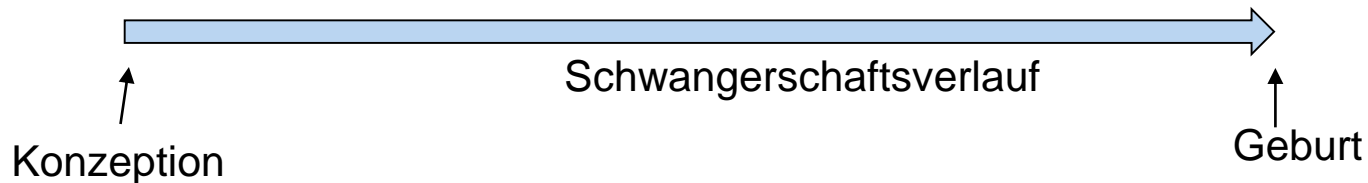
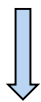
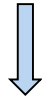
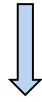
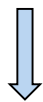
Angst

Schuldgefühl, Ärger

Planung Schwangerschaft  
und/oder Medikation

Pränatale Exposition  
bereits erfolgt

Kausale Bewertung  
Medikation → Outcome



# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikokommunikation

# Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

## weniger problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

## potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

## *Embryopathie*

- Ohren
  - Mikrotie, Ohrmuschel deformiert/fehlend, Fehlen des Gehörganges
- Zentralnervensystem
  - Hydrocephalus, Mikrocephalus, Optikushypoplasie
- Herz - Kreislauf
  - Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose
- Gaumenspalte, Mikrognathie

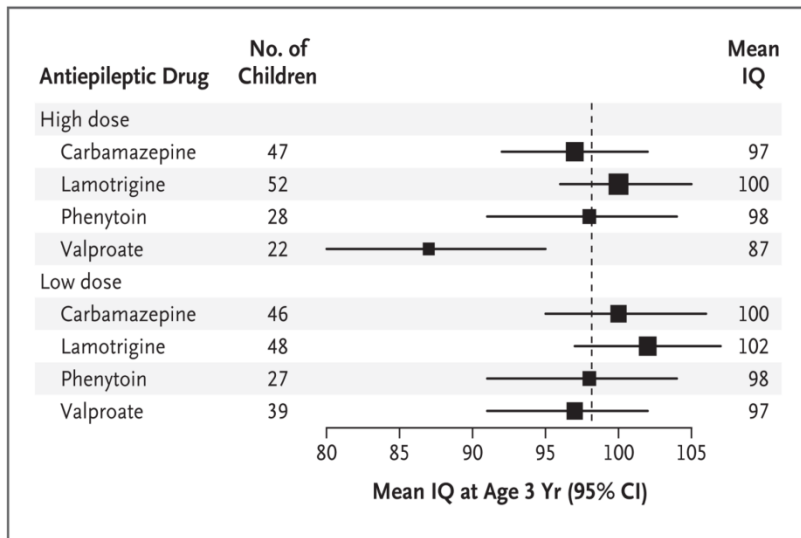


Lee, Yonsei Med J 2009

# Valproinsäure

Valproinsäure ist der einzige Wirkstoff, bei dem ein bis zum 12fachen erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bekannt ist; außerdem:

- Herz-, Extremitäten- und andere Fehlbildungen  
(z.B. Jentink NEJM 2010)
- reduzierter IQ



(Meador NEJM 2009)

# Valproinsäure



EMA (2014): Keine Erstlinienpräparat mehr bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter

Dezember 2014

- Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.
- Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.



# Valproatverordnungen bei Frauen im gebärfähigen Alter (2015 Abrechnungsdaten 4 KK)

Indikation	Gesamtzahl N = 7.972	%
Epilepsie	5.333	66,9
Bipolare Störung	1.085	13,6
Migräne/Kopfschmerzen	450	5,6
Schizoaffektive Störung	341	4,3
Andere psychische Störungen	708	8,9
Keine dieser Indikationen	55	0,7

33,1%!

Wentzell, Bundesgesundheitsbl 2018

# ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) in der 2. Schwangerschaftshälfte

bewirken Perfusionsminderung der fetalen Nieren

- **Erstes Leitsymptom: Oligo/Anhydramnion!**
- Kontrakturen großer Gelenke
- Schädelkalottenhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Anurie nach der Geburt

# ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) im 1. Trimenon

- keine Evidenz für embryotoxische/teratogene Effekte
- daher ggf. Fortsetzung der Therapie bis Schwangerschaft eintritt, d.h. sorgfältige Zyklusbeobachtung

# Antihypertensiva - Mittel der Wahl

- $\alpha$ -Methyldopa
- Metoprolol

Reserve:      ggf. andere Betablocker  
Nifedipin  
Dihydralazin  
Urapidil

# Antihypertensive Therapie zu Beginn der Schwangerschaft bei 1152 Frauen mit chronischer Hypertonie



SSW: Schwangerschaftswoche

Einführung

Methoden

Ergebnisse

Diskussion

Hoeltzenbein Sachbericht 2018

# Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol\*
- Ibuprofen, (Diclofenac), aber nur bis Woche 28!

## Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

\*kontroverse Diskussion: mentale Entwicklungsstörungen, Asthma, Hodenhochstand beim Kind nach wochenlanger Einnahme in der Schwangerschaft?

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

## Results

The sibling-control analysis revealed that children exposed to prenatal paracetamol for more than 28 days had poorer gross motor development [ $\beta$  0.24, 95% confidence interval (CI) 0.12–0.51], communication ( $\beta$  0.20, 95% CI 0.01–0.39), externalizing behaviour ( $\beta$  0.28, 95% CI 0.15–0.42), internalizing behaviour ( $\beta$  0.14, 95% CI 0.01–0.28), and higher activity levels ( $\beta$  0.24, 95% CI 0.11–0.38). Children exposed prenatally to short-term use of paracetamol (1–27 days) also had poorer gross motor outcomes ( $\beta$  0.10, 95% CI 0.02–0.19), but the effects were smaller than with long-term use. Ibuprofen exposure was not associated with neurodevelopmental outcomes.

## Conclusion

Children exposed to long-term use of paracetamol during pregnancy had substantially adverse developmental outcomes at 3 years of age.

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

- UK-Bristol Mutter-Kind-Kohorte (ALSPAC) 1991-92
- 7.796 Mütter einbezogen
- Datenerhebung zu Paracetamol bei 18 und 32 SSW und mit 61 Monaten
- Indikationen und Therapiedauer nicht erfragt
- Strengths and Difficulties-Erhebung (SDQ) durch Eltern mit 7 Jahren



# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

**eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates**

SDQ Domain <sup>a</sup>	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3188)	Partner's Postnatal Use <sup>c</sup> (n = 3183)	Partner's Postnatal Use <sup>d</sup> (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores $\geq 17$ )	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores $\geq 5$ )	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores $\geq 4$ )	<u>1.31 (1.03 - 1.67)</u>	<u>1.40 (1.08 - 1.82)</u>	1.60 (1.09 - 2.35)	1.58 (1.08 - 2.33)
Hyperactivity symptoms (scores $\geq 7$ )	1.18 (0.95 - 1.46)	<u>1.28 (1.02 - 1.60)</u>	1.40 (1.01 - 1.95)	1.42 (1.02 - 1.99)
Peer problems (scores $\geq 4$ )	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores $\leq 6$ )	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

**eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates**

SDQ Domain <sup>a</sup>	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3188)	Partner's Postnatal Use <sup>c</sup> (n = 3183)	Partner's Postnatal Use <sup>d</sup> (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores $\geq 17$ )	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores $\geq 5$ )	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores $\geq 4$ )	1.31 (1.03 - 1.67)	1.40 (1.08 - 1.82)	<u>1.60 (1.09 - 2.35)</u>	<u>1.58 (1.08 - 2.33)</u>
Hyperactivity symptoms (scores $\geq 7$ )	1.18 (0.95 - 1.46)	1.28 (1.02 - 1.60)	<u>1.40 (1.01 - 1.95)</u>	<u>1.42 (1.02 - 1.99)</u>
Peer problems (scores $\geq 4$ )	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores $\leq 6$ )	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

# Paracetamol und Sprachentwicklung

Association between APAP use during pregnancy and language delay at 30 months of age ( $N=754$ ).

	Adjusted odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	
	Girls ( $N=366$ )	Boys ( $N=388$ )
Any pills		
Any vs. no pills	4.64 (1.02–21.05)	0.89 (0.47–1.66)
Number of pills		
0	REF	REF
1–3	4.62 (0.87–24.64)	1.10 (0.51–2.36)
4–6	3.45 (0.56–21.42)	0.84 (0.35–2.06)
>6	<b>5.92</b> <b>(1.10–31.94)</b>	<b>0.68</b> <b>(0.27–1.72)</b>

<sup>a</sup> Adjusted for mother's education (completed university vs. less education), mother's weight at enrollment (kg), mother's smoking at enrollment, and week of enrollment.

# Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol\*
- Ibuprofen\*, nur bis Woche 28

## Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

**\*aber** keine unkritische (länger dauernde) Einnahme

Indikation	Mittel der Wahl (Auswahl)
Allergie	Loratadin, Cetirizin
Antibiose	Penicilline, Cephalosporine, Macrolide, Fosfomycin
Asthma	gemäß Therapiestufenplan (SABA, ICS, LABA)
Bipolare Störung	Quetiapin, Lamotrigin, Lithium
Chron. entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin, Sulfasalazin, Glucokortikoide, Azathioprin, Ciclosporin
Epilepsie	Lamotrigin, Levetiracetam
Glaukom	Timolol, Dorzolamid, Brinzolamid
Migräne	Sumatriptan
Rheumatoide Arthritis	Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Prednisolon
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schlafstörungen	Diphenhydramin, Amitriptylin
Übelkeit	(Meclozin), Doxylamin, Dimenhydrinat, Metoclopramid

# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikokommunikation

# Basisrisiken

## Grobstrukturelle Fehlbildungen 2-4%

Herz, Gefäße	0,9%
Urogenitalsystem	0,8%
Magendarmtrakt	0,7%
Skelett	0,5%

## Kleinere Fehlbildungen 5-?%

Spontanaborte 15%

# Risikocharakterisierung in 3 verschiedenen Situationen

## Emotionale Besetzung

eher entspannt

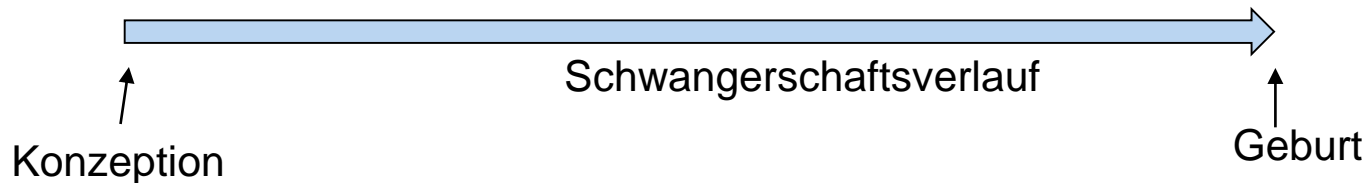
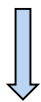
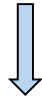
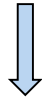
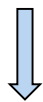
Angst

Schuldgefühl, Ärger

Planung Schwangerschaft  
und/oder Medikation

Pränatale Exposition  
bereits erfolgt

Kausale Bewertung  
Medikation → Outcome





# Risikocharakterisierung gemäß klinischer Situation

Klinische Situation	Paroxetin, RR=1.5 für kardiale Defekte; Prävalenz 100/10.000
Wenn 10.000 Frauen das Medikament im 1. Trimenon einnehmen, erkranken an einem Herzfehler	50 Kinder zusätzlich
Wenn eine Schwangere im 1. Trimenon exponiert war, beträgt das Risiko für einen Herzfehler	1,5% statt 1,0%
Hat ein Kind nach Exposition im 1. Trimenon einen Herzfehler, ist die Wahrscheinlichkeit für eine kausale Assoziation	1:2

## Arzneimittel

Informationen

## Erkrankungen

Informationen

## Beratung

Fragebogen

## UAW

Meldungen

## Das Institut

Embryotox

## Hinweise

Zur Nutzung der Seite



# Herzlich Willkommen

Wir sind das Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, ein mit öffentlichen Geldern gefördertes Institut. Seit 1988 bieten wir unabhängige Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit an. Im Oktober 2008 wurde unser Internetportal eröffnet. Sie finden bei uns derzeit Informationen zu mehr als 400 **Arzneimitteln**. Die Angaben beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Daten, stimmen aber nicht immer mit den Informationen überein, die Sie in den Fachinformationen, auf dem Beipackzettel und in der Roten Liste finden (Off-label-Use). Sie können sich auf dieser Webseite auch über einige häufige **Erkrankungen** und deren Behandlung in der Schwangerschaft informieren.

Natürlich beraten wir Sie auch individuell, wenn Sie dies wünschen. Die **Beratung** ist für Sie kostenlos.

Beim ersten Besuch unseres Internetportals beachten Sie bitte unbedingt unsere **Hinweise, Haftungseinschränkung**

## Fragebogen zur aktuellen Schwangerschaft

Bitte benutzen Sie den Fragebogen „Aktuelle Schwangerschaft“, wenn es bei einer bestehenden Schwangerschaft um Medikamente, Erkrankungen oder um eine Impfung geht. Mit einem Sternchen \* gekennzeichnete Felder sind Pflichtfelder und müssen ausgefüllt werden.

Sie können den Fragebogen direkt online ausfüllen, vor dem Abschicken Ihre Eingaben überprüfen und ggf. korrigieren sowie für Ihre Unterlagen ausdrucken. Alternativ können Sie den Fragebogen [herunterladen](#) ausdrucken, ausfüllen und uns per [Fax](#) oder [Post](#) zuschicken.

Ihre Daten werden mit einer gesicherten Verbindung übertragen und vertraulich behandelt.  
[Hier finden Sie Angaben zum Datenschutz.](#)

Ich brauche eine Beratung für \*

meine Partnerin/Angehörige/eine Freundin ▾

### Anfragende Person

Anrede *	Titel
Vorname *	Nachname *
Straße *	Nr. *
PLZ *	Ort *
Vorwahl + Telefonnummer *	Deutschland
	E-Mail-Adresse *

### Schwangere Person

Vorname *	Nachname *
Geburtsdatum (z.B. 05.07.1985) *	
Aktuelle Schwangerschaftswoche *	Errechneter Geburtstermin
Schwangerschaft festgestellt am	

1.

Kontakt

2.

Medikamente

3.

Aktuelle Schwangerschaft

4.

Weitere Angaben

5.

Abschluss

# Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Behandlungsprinzipien – Leitlinien – Peripartales Management

Anke Rohde  
Valenka Dorsch  
Christof Schaefer

4., vollständig überarbeitete  
und erweiterte Auflage



 Thieme

4. Auflage 2016



8. Auflage 2012

Third Edition

# Drugs During Pregnancy and Lactation

## Treatment Options and Risk Assessment



3. Auflage 2015

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

# Zusammenfassung

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Arzneimittel.
- Produktinformationen erlauben meist weder eine vergleichende Risikobewertung bei Therapieplanung noch eine individuelle Risikospezifizierung nach (ungeplanter) Exposition.
- Signifikante Ergebnisse einzelner Studien sind kein Kausalitätsbeweis. Risikoabschätzung vor dem Hintergrund aller verfügbarer Daten.
- Nach „inadäquater“ Exposition sorgfältige Spezifizierung des Risikos. Unkritisches Absetzen ggf. riskant für Mutter und Kind.
- Nicht nur bei Schwangeren sondern **im gesamten reproduktionsfähigen Alter** etablierte Mittel bevorzugen.
- Überwachung der AMTS Schwangerschaft kontinuierlich und Hersteller-unabhängig.