



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

2 Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

2.1	Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika, Myotonolytika und Gichttherapeutika	40	2.3	Antiasthmatika und Hustenmittel	76
2.1.1	Paracetamol	40	2.3.1	Selektiv wirkende β_2 -Sympathomimetika	77
2.1.2	Acetylsalicylsäure	41	2.3.2	Inhalierbare Corticosteroide (ICS)	78
2.1.3	Pyrazolon- und Phenylbutazonverbindungen	44	2.3.3	Theophyllin	79
2.1.4	Analgetische Mischpräparate und Arthrosemittel	45	2.3.4	Antileukotriene	79
2.1.5	Opioid-Analgetika allgemein	46	2.3.5	Mastzell-Inhibitoren	80
2.1.6	Morphin, Hydromorphon	46	2.3.6	Anticholinergika	81
2.1.7	Pethidin und Meptazinol	47	2.3.7	Omalizumab und Roflumilast	81
2.1.8	Codein und Oxycodon	48	2.3.8	Expektoranzien und Mukolytika	81
2.1.9	Fentanyl, Alfentanil, Remifentanyl und Sufentanil	49	2.3.9	Antitussiva	82
2.1.10	Andere Narkoanalgetika und zentral wirksame Analgetika	51	2.3.10	Unspezifisch wirkende Sympathomimetika	83
2.1.11	Naloxon	52	2.4	Antiemetika und Emesis/Hyperemesis gravidarum	85
2.1.12	Klassische nichtsteroidale Säureantiphlogistika/Antirheumatika (NSAR)	53	2.4.1	Nichtmedikamentöse Therapien	86
2.1.13	Selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren	56	2.4.2	Klassische sedierende Antihistaminika	86
2.1.14	Migränebehandlung	57	2.4.3	Pyridoxin und Ingwer	88
2.1.15	Myotonolytika und andere Analgetika	61	2.4.4	Dopamin-Antagonisten: Metoclopramid und Domperidon	88
2.1.16	Gicht-Intervallbehandlung	62	2.4.5	Phenothiazine	89
2.1.17	Gicht-Anfallsbehandlung, Colchicin	63	2.4.6	Serotonin-Antagonisten	90
2.2	Antiallergika und Hyposensibilisierung	72	2.4.7	Andere Antiemetika	90
2.2.1	Antihistaminika (H ₁ -Blocker)	72	2.5	Magen-Darm-Mittel, Lipidsenker und Spasmolytika	93
2.2.2	Hyposensibilisierung	74	2.5.1	Antacida	93
2.2.3	C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Mangel	74	2.5.2	Sucralfat und Pirenzepin	94
			2.5.3	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	94
			2.5.4	Protonenpumpen-Inhibitoren	95
			2.5.5	Bismutsalze	95

2.5.6	Helicobacter-pylori-Therapie	95	2.6.19	Echinocandine	135
2.5.7	Digestiva und Karminativa	96	2.6.20	Flucytosin	136
2.5.8	Atropin und anticholinerge Spasmolytika	96	2.6.21	Griseofulvin	136
2.5.9	Cholinergika	97	2.6.22	Terbinafin	136
2.5.10	Obstipation in der Schwangerschaft	98	2.6.23	Antimykotika zur lokalen Therapie	137
2.5.11	Antidiarrhoika	100	2.6.24	Anthelminthika (Wurmmittel)	137
2.5.12	Mittel gegen chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen	101	2.6.25	Herpesmittel	140
2.5.13	Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure	102	2.6.26	Virustatika zur Hepatistherapie	141
2.5.14	Lipidsenker	103	2.6.27	Virustatika bei Influenza	142
2.5.15	Appetitzügler, Abmagerungs-mittel und Adipositas	106	2.6.28	HIV-Therapie und Prophylaxe	143
2.6	Antiinfektiva	110	2.6.29	Übersicht zu antiretroviralen Medikamenten	144
2.6.1	Penicilline und β -Lactamase-Inhibitoren	110	2.6.30	Nukleosid- und Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	145
2.6.2	Cephalosporine	111	2.6.31	Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	148
2.6.3	Carbapeneme und Monobactame	112	2.6.32	Protease-Inhibitoren	149
2.6.4	Erythromycin und andere Makrolide	112	2.6.33	Entry-Inhibitoren	151
2.6.5	Clindamycin und Lincomycin	114	2.6.34	Integrase-Inhibitoren	151
2.6.6	Tetracycline	114	2.6.35	Hyperthermie	151
2.6.7	Sulfonamide und Trimethoprim	115	2.6.36	Fernreisen und Langstreckenflüge	152
2.6.8	Gyrase-Hemmer	117	2.7	Impfstoffe und Immunglobuline	165
2.6.9	Nitrofurane und Harnwegstherapeutika	118	2.7.1	Cholera-Impfung	166
2.6.10	Nitroimidazole	119	2.7.2	Diphtherie- und Tetanus-Impfung	166
2.6.11	Aminoglykoside	119	2.7.3	Frühsommer-Meningo-Enzephalitis(FSME)-Impfung	166
2.6.12	Glyko- und Polypeptid-Antibiotika	120	2.7.4	Gelbfieber-Impfung	167
2.6.13	Andere Antibiotika	121	2.7.5	Grippe-(Influenza-) Impfung	167
2.6.14	Tuberkulosemittel	123	2.7.6	Haemophilus-Influenza-B (HIB)-Impfung	169
2.6.15	Lokalantibiotika	126	2.7.7	Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung	169
2.6.16	Malariamittel	127			
2.6.17	Azol-Derivate	133			
2.6.18	Amphotericin B	135			

2.7.8	HPV-Impfung	170	2.9	Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika und Volumenersatzmittel	209
2.7.9	Masern- und Mumps-Impfung	170	2.9.1	Indikationen zur Antikoagulation	209
2.7.10	Meningokokken-Impfung	171	2.9.2	Heparine und Danaparoid	210
2.7.11	Pertussis-Impfung	171	2.9.3	Protamin	212
2.7.12	Pneumokokken-Impfung	171	2.9.4	Thrombin-Inhibitoren	212
2.7.13	Poliomyelitis-Impfung	172	2.9.5	Faktor-Xa-Inhibitoren	213
2.7.14	Röteln-Impfung	172	2.9.6	Thrombozytenaggregationshemmer	214
2.7.15	Tollwut-Impfung	173	2.9.7	Vitamin-K-Antagonisten	215
2.7.16	Typhus-Impfung	173	2.9.8	Vitamin K	219
2.7.17	Varizellen-(Windpocken-) Impfung	174	2.9.9	Fibrinolyse	219
2.7.18	Immunglobuline	174	2.9.10	Antihämorrhagika	221
2.8	Herz- und Kreislaufmittel	177	2.9.11	Volumenersatzmittel und Rheologica	222
2.8.1	Arterielle Hypertonie und Schwangerschaft	178	2.10	Epilepsie und anti-epileptische Medikation	227
2.8.2	α -Methyl dopa	179	2.10.1	Antiepileptische Therapie	227
2.8.3	β -Rezeptoren-Blocker	180	2.10.2	Antiepileptika und Kontrazeptiva	228
2.8.4	Calcium-Antagonisten	182	2.10.3	Epilepsie und Fertilität	229
2.8.5	ACE-Hemmstoffe (ACEI)	183	2.10.4	Krampfhäufigkeit in der Schwangerschaft	229
2.8.6	Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (ARB; sog. Sartane)	185	2.10.5	Fehlbildungsrisiko	230
2.8.7	Dihydralazin	186	2.10.6	Typische Fehlbildungen und andere Anomalien	231
2.8.8	Peripher wirksame Antiadrenergika	187	2.10.7	Schwangerschaftskomplikationen	232
2.8.9	Zentral wirksame Antiadrenergika	188	2.10.8	Mentale Entwicklungsstörungen	232
2.8.10	Sonstige Antihypertensiva	188	2.10.9	„Schädigungsmechanismen“	232
2.8.11	Pulmonale Hypertonie und Schwangerschaft	190	2.10.10	Folsäure und Antiepileptika	233
2.8.12	Hypotonie und Antihypotonika	192	2.10.11	Vitamin K und Antiepileptika	234
2.8.13	Adrenerge Substanzen	192	2.10.12	Wirkt die Epilepsie teratogen?	234
2.8.14	Herzglykoside	193	2.10.13	Carbamazepin	235
2.8.15	Antiarrhythmische Therapie	193			
2.8.16	Koronartherapeutika	198			
2.8.17	Durchblutungsmittel	199			
2.8.18	Diuretika	200			

2.10.14	Clobazam und Clonazepam	238	2.11.10	Benzodiazepine	298
2.10.15	Eslicarbazepin	238	2.11.11	Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon	301
2.10.16	Ethosuximid und andere Succinimide	239	2.11.12	Andere Anxiolytika und Hypnotika	302
2.10.17	Felbamat	239	2.11.13	Psychoanaleptika	304
2.10.18	Gabapentin	240	2.11.14	Parkinsonmittel	305
2.10.19	Lacosamid	241	2.12	Immunmodulatoren und Therapie rheumatischer Erkrankungen	314
2.10.20	Lamotrigin	241	2.12.1	Immunmodulatoren allgemein	314
2.10.21	Levetiracetam	243	2.12.2	Azathioprin	315
2.10.22	Oxcarbazepin	243	2.12.3	Selektive Immunsuppressiva	316
2.10.23	Phenobarbital und Primidon	245	2.12.4	Monoklonale Antikörper (Mabs) und andere Biologika	319
2.10.24	Phenytoin	247	2.12.5	Interferone	324
2.10.25	Pregabalin	249	2.12.6	Sonstige Immunstimulanzien	326
2.10.26	Rufinamid	249	2.12.7	Multiple Sklerose	327
2.10.27	Sultiam	250	2.12.8	Transplantation	329
2.10.28	Tiagabin	250	2.12.9	Therapie rheumatischer Erkrankungen	329
2.10.29	Topiramate	250	2.12.10	Therapie des Morbus Wilson u.a.	334
2.10.30	Valnoctamid	252	2.13	Antineoplastische Mittel	342
2.10.31	Valproinsäure	252	2.13.1	Maligne Erkrankungen und Schwangerschaft	342
2.10.32	Vigabatrין	257	2.13.2	Brustkrebs	344
2.10.33	Zonisamid	258	2.13.3	Vinca-Alkaloide und Analoga	345
2.11	Psychopharmaka	266	2.13.4	Podophyllotoxin-Derivat	346
2.11.1	Psychische Erkrankungen und Schwangerschaft	266	2.13.5	Nitroseharnstoff-Alkylanzien	346
2.11.2	Antidepressive Behandlung	267	2.13.6	Stickstofflost-analoge Alkylanzien	347
2.11.3	Erfahrungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffen (SSRI)	268	2.13.7	Andere Alkylanzien	348
2.11.4	Erfahrungen mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva	272	2.13.8	Zytotoxische Anthracyclin-Antibiotika	348
2.11.5	Spezielle Antidepressiva in der Schwangerschaft	273	2.13.9	Andere zytotoxische Antibiotika	351
2.11.6	Neuroleptische Behandlung	284			
2.11.7	Spezielle Neuroleptika	287			
2.11.8	Lithium und andere antimanische Mittel	296			
2.11.9	Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa allgemein	298			

2.13.10	Folsäure-analoge Anti-metaboliten (Folsäure-Antagonisten)	351	2.15.3	Prolactin-Antagonisten/ Dopamin-Agonisten	387
2.13.11	Purin-analoge Anti-metaboliten (Purin-Antagonisten)	353	2.15.4	Hypophysenhinterlappen-Hormone	388
2.13.12	Pyrimidin-analoge Anti-metaboliten (Pyrimidin-Antagonisten)	354	2.15.5	Schilddrüsenfunktion und Iodversorgung in der Schwangerschaft	388
2.13.13	Andere Zytostatika	355	2.15.6	Hypothyreose, Triiodthyronin (T ₃) und Thyroxin (T ₄)	389
2.13.14	Monoklonale Antikörper	356	2.15.7	Hyperthyreose und Thyreostatika	390
2.13.15	Platinverbindungen	357	2.15.8	Glucocorticoide	393
2.13.16	Thalidomid und Lenalidomid	358	2.15.9	Diabetes mellitus und Schwangerschaft	397
2.13.17	Sonstige antineoplastische Mittel	359	2.15.10	Insulin	399
2.13.18	Antineoplastisch wirkende Enzyme und Antikörper	362	2.15.11	Orale Antidiabetika (OAD)	401
2.13.19	Endokrin wirkende antineoplastische Mittel	362	2.15.12	Estrogene	403
2.13.20	Pflanzliche Zytostatika	363	2.15.13	Gestagene	404
2.14	Uteruskontraktionsmittel, Tokolytika und lokale Kontrazeptiva	372	2.15.14	Duogynon®	406
2.14.1	Prostaglandine	372	2.15.15	Diethylstilbestrol	407
2.14.2	Oxytocin und Oxytocin-Agonisten	375	2.15.16	Androgene und Anabolika	408
2.14.3	Mutterkornalkaloide	376	2.15.17	Cyproteron und Danazol	408
2.14.4	Tokolytika allgemein	376	2.15.18	Mifepriston (RU486)	409
2.14.5	β ₂ -Sympathomimetika	376	2.15.19	Clomifen	410
2.14.6	Calcium-Antagonisten	377	2.15.20	Erythropoietin	411
2.14.7	Magnesium	378	2.16	Narkotika, Lokalanästhetika und Muskelrelaxanzien	420
2.14.8	Prostaglandin-Antagonisten	378	2.16.1	Halogenierte Inhalationsnarkotika	421
2.14.9	Oxytocin-Antagonisten	379	2.16.2	Ether (Diethylether)	422
2.14.10	Andere Tokolytika	380	2.16.3	Lachgas	423
2.14.11	Spermizide Kontrazeptiva	380	2.16.4	Xenon	423
2.14.12	Intrauterinpressare	380	2.16.5	Inhalationsnarkotika, berufliche Exposition	423
2.15	Hormone	384	2.16.6	Injektionsnarkotika	424
2.15.1	Hypothalamus-Releasing-Hormone	384	2.16.7	Lokalanästhetika	426
2.15.2	Hypophysenvorderlappen-Hormone	386	2.16.8	Muskelrelaxanzien	429
			2.17	Dermatika und Lokaltherapeutika	434
			2.17.1	Schwangerschaftstypische Veränderungen an der Haut	434

2.17.2	Antiseptika und Desinfizienzien	435	2.18.7	Nicotinsäure und Pantothensäure	463
2.17.3	Glucocorticoide und nichtsteroidale Antiphlogistika	437	2.18.8	Nicotinamid	463
2.17.4	Adstringenzen	438	2.18.9	Panthenol	463
2.17.5	Antipruriginosa und ätherische Öle	438	2.18.10	Vitamine C (Ascorbinsäure) und E (Tocopherol)	463
2.17.6	Steinkohlenteer- und Schieferölpräparate	439	2.18.11	Vitamin D und seine Derivate	464
2.17.7	Lokale Immunmodulatoren zur Therapie des atopischen Ekzems	439	2.18.12	Biotin	468
2.17.8	Keratolytika	440	2.18.13	Vitamin K	468
2.17.9	Retinoide zur Akne- und Psoriasistherapie	441	2.18.14	Multivitaminpräparate und Spurenelemente	468
2.17.10	Photochemotherapie und Fumarsäurepräparate	445	2.18.15	Eisen	468
2.17.11	Warzentherapeutika	446	2.18.16	Calcium	470
2.17.12	Lithium	446	2.18.17	Fluorid	471
2.17.13	Läusetherapeutika	447	2.18.18	Behandlung der Osteoporose	471
2.17.14	Antiskabiosa	448	2.18.19	Anderer Calcium- und Knochenstoffwechsel-Regulatoren	475
2.17.15	Venentherapeutika	448	2.18.20	Iodid	476
2.17.16	Antihidrotika	448	2.18.21	Fischöl (Omega-3-Fettsäuren)	476
2.17.17	Eflonithin, Finasterid und Minoxidil	449	2.19	Phytotherapeutika	482
2.17.18	Repellents	450	2.19.1	Phytopharmaka allgemein	483
2.17.19	Kosmetika	450	2.19.2	Teedrogen	484
2.17.20	Augen-, Nasen- und Ohrentropfen	451	2.19.3	Spezielle Phytopharmaka	484
2.17.21	Hämorrhoidenmittel	453	2.19.4	Pflanzliche Karminativa	493
2.17.22	Vaginaltherapeutika	453	2.19.5	Anderer Phytopharmaka und Kombinationspräparate	493
2.18	Vitamine, Mineralien und Calcium-/Knochenstoffwechsel-Regulatoren	457	2.19.6	Pyrolizidinalkaloide	493
2.18.1	Vitamin A (Retinol)	457	2.19.7	Homöopathika	494
2.18.2	Vitamin B ₁ (Thiamin)	459	2.20	Diagnostika	497
2.18.3	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	459	2.20.1	Bildgebende Diagnostik	497
2.18.4	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	459	2.20.2	Kontrastmittel	501
2.18.5	Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin)	460	2.20.3	Radioaktive Isotope	503
2.18.6	Folsäure	460	2.20.4	Stabile Isotope	506
			2.20.5	Farbstoffe	506
			2.20.6	Anderer Diagnostika	507

2.21	Genussmittel und Drogen	510	2.22.6	Pilze	547
2.21.1	Alkohol	510	2.22.7	Andere pflanzliche Gifte	548
2.21.2	Coffein und weitere Methylxanthine	513	2.22.8	Bakterielle Endotoxine	548
2.21.3	Tabak und Nicotinersatztherapie	515	2.23	Industriechemikalien und Umweltbelastungen	552
2.21.4	Drogen allgemein	520	2.23.1	Schadstoffe im Umfeld der Schwangeren	552
2.21.5	Amphetamine	520	2.23.2	Quecksilber (▶ Kap. 4.18.2)	553
2.21.6	Kokain	522	2.23.3	Blei (▶ Kap. 4.18.3)	555
2.21.7	Cannabis	524	2.23.4	Persistierende halogenierte Kohlenwasserstoffe	556
2.21.8	Halluzinogene	525	2.23.5	Organische Lösungsmittel	559
2.21.9	Sedativ wirksame Drogen	526	2.23.6	Weitere Schadstoffe	560
2.21.10	Schnüffelstoffe	529	2.23.7	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) von Industriechemikalien	561
2.22	Vergiftungen und Toxine	538	2.23.8	Umweltbedingte Strahlenexposition	570
2.22.1	Schwangerschaftsverlauf nach Vergiftungen	538	2.23.9	Elektromagnetische Felder	570
2.22.2	Behandlung von Vergiftungen in der Schwangerschaft	538			
2.22.3	Chemikalien	539			
2.22.4	Arzneimittel	542			
2.22.5	Tierische Gifte	546			

2.1 Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika, Myotonolytika und Gichttherapeutika

2.1.1 Paracetamol

Pharmakologie

Paracetamol (z.B. ben-u-ron®) wirkt analgetisch und antipyretisch und ist gut verträglich. In therapeutischer Dosis hemmt es die Prostaglandinsynthese nicht. Der analgetische und antipyretische Wirkmechanismus von Paracetamol ist bisher nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale (über einen Angriffspunkt im Bereich des Hypothalamus vermittelte) und periphere Wirkung ist jedoch wahrscheinlich. Paracetamol ist plazentagängig.

Toxikologie

Immer wieder wurde aufgrund einzelner Fallberichte ein teratogenes Potenzial beim Menschen vermutet, das sich jedoch nicht bestätigt hat. Auch in den vergangenen Jahren wurden toxische Wirkungen auf das Ungeborene diskutiert.

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien thematisieren die Einnahme von Paracetamol und anderen schwachen Analgetika (Acetylsalicylsäure = ASS, Ibuprofen) in der Schwangerschaft und vermehrtes Auftreten von Hodenhochstand (Kryptorchismus). Die Studie von Kristensen et al. (2010), die einen dänischen und einen finnischen Teil umfasst, fand eine signifikante Assoziation lediglich, wenn mehrere schwache Analgetika eingenommen wurden. Bei Paracetamol gab es diese Assoziation nur bei telefonisch interviewten dänischen Müttern, die im 1. und 2. Trimenon das Mittel länger als 2 Wochen eingenommen hatten [Odds-Ratio (OR) 2,78 (1,13–6,84)]. Es waren insgesamt 8 Kinder betroffen. Bei der größeren Gruppe der mit Fragebogen interviewten dänischen Mütter fanden sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, auch nicht bei der Gruppe in Finnland. Eine weitere, wesentlich größere dänische Studie zu Analgetika und Kryptorchismus (Jensen et al. 2010) findet bei ASS und Ibuprofen keine und bei Paracetamol nur eine sehr schwache Assoziation nach einer mehr als 4-wöchigen Behandlung.

Cleves et al. (2004) fanden keinen Zusammenhang zwischen mütterlicher Paracetamoleinnahme und Ventrikelseptumdefekten. Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie verglich die Fehlbildungsrate von 5.440 Kindern, die intrauterin Paracetamol (Monopräparate) exponiert waren, mit 2.059 Kindern nichtbehandelter Frauen und fand keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme und angeborenen Fehlbildungen (Feldkamp et al. 2010). Wenn Paracetamol zur Fiebersenkung oder bei Infekten eingenommen wurde, ergab sich sogar ein vermindertes Risiko für Neuralrohrdefekte, Anotie/Mikrotie, Gaumenspalten und Gastrochisis (Feldkamp et al. 2010).

Nach allen vorliegenden Daten gibt es beim Menschen nach Behandlung mit Paracetamol keine ernsthaften Hinweise auf Teratogenität (s. auch Scialli 2010a).

Insgesamt acht Studien untersuchen, ob eine Paracetamoleinnahme in der Früh-(Rebordosa et al. 2008; Bakkeheim et al. 2011) oder Spätschwangerschaft (z.B. Shaheen et al. 2010; Kang et al. 2009; Koniman et al. 2007; Shaheen et al. 2005; Shaheen et al. 2002) mit einem erhöhten Risiko für Asthma bronchiale im Vorschulalter assoziiert ist. Dabei wurde nur in einigen Untersuchungen die Diagnose eines Asthma bronchiale durch einen Arzt gestellt oder der serologische Nachweis einer Atopie

geführt (z.B. Kang et al. 2009; Rebordosa et al. 2008; Koniman et al. 2007; Shaheen et al. 2005). Eine der Studien, die die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale zur Voraussetzung nahm, kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Paracetamol das Risiko für Asthma bronchiale in der Kindheit senkt und nicht erhöht (Kang et al. 2009). Ein Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme in der Schwangerschaft und kindlichem Asthma ist bisher weder biologisch plausibel erklärt (Scialli 2010b) noch durch Studien hinreichend belegt.

Paracetamol war mit Frühgeburtlichkeit bei präeklampsischen Schwangeren schwach assoziiert (Rebordosa et al. 2009) sowie in derselben Kohorte mit Präeklampsie selbst (Rebordosa et al. 2010). Ein kausaler Zusammenhang ist damit aber nicht bewiesen. Letztlich können die Frühgeburten auch Folge der Präeklampsie sein. In einer weiteren Studie wurde keine Assoziation zwischen der Einnahme von Paracetamol, ASS oder NSAR während der Schwangerschaft und dem Risiko für Leukämien (AML, ALL) im Kindesalter gesehen (Ognjanovic et al. 2011).

Zur Überdosis bei Suizidversuchen ▶ Kapitel 2.22.4.

Zur Kombination mit Codein ▶ Kapitel 2.1.4.

Empfehlung für die Praxis

Paracetamol ist das Analgetikum und Antipyretikum der Wahl. Es kann in jeder Phase der Schwangerschaft innerhalb des üblichen Dosisbereichs eingesetzt werden.

2.1.2 Acetylsalicylsäure

Pharmakologie

Acetylsalicylsäure (ASS; z.B. Aspirin®, ASS ratiopharm®) hemmt dosisabhängig die Synthese sowohl von Thromboxan A₂ als auch von Prostaglandinen und Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Daraus ergeben sich unterschiedliche Behandlungsindikationen. Bei niedriger Dosis bis etwa 300 mg/Tag kommt es über die Acetylierung der Cyclooxygenase (COX) zu einer irreversiblen Hemmung der Thromboxan A₂-Synthese mit Verminderung der Thrombozytenaggregation. Die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung bei Einzeldosen ab 500 mg beruht auf der irreversiblen Hemmung von COX-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite im antiphlogistischen Bereich (Tagesdosen von 3.000 mg und darüber) wurde Acetylsalicylsäure als Antirheumatikum durch die klassischen, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) verdrängt.

Salicylate werden nach oraler Gabe rasch resorbiert und gelangen leicht über die Plazenta zum Feten. Die Metabolisierung durch Kopplung an Glucuronsäure in der Leber und die renale Elimination erfolgen bei Fet und Neugeborenem nur langsam wegen der noch verminderten Enzymaktivität und der geringen glomerulären Filtrationsrate.

Nutzen einer Low-Dose-Therapie

Niedrig dosiert mit 80–300 mg/Tag wird Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer zur Thrombembolieprophylaxe eingesetzt und in manchen Fällen zur Prävention einer Präeklampsie verordnet. Außerdem diskutiert man den Nutzen niedriger Dosen zur Prävention von Abortneigung und anderen Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit Anti-Kardiolipin- oder Anti-Phospholipid-

Antikörpern mit oder ohne systemischen Lupus erythematoses (Backos et al. 1999). Untersuchungen zur Wirksamkeit einer solchen Behandlung mit ASS hatten keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt.

In einer prospektiven Studie und in einer Metaanalyse wurde keine Verringerung der Abortrate durch ASS im Vergleich zu Placebo festgestellt (Kozer et al. 2003, 2002a; Laskin et al. 1997). Laskin et al. (1997) beobachteten ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburten, während in einer Metaanalyse ein signifikant geringeres Risiko für Frühgeburten gesehen wurde (Kozer et al. 2003, 2002a). Eine weitere Studie beschreibt ein erhöhtes Abortrisiko nach Einnahme von ASS zum Zeitpunkt der Konzeption (Li et al. 2003), es fehlen jedoch Angaben zur Dosis. Die Anzahl der ASS-exponierten Schwangeren (22 von 1.055) – unter ihnen die Gruppe, die einen Abort erlitt (5 von 22) – war so gering, dass diese Studie sehr zurückhaltend zu bewerten ist, auch wenn die Rolle der Prostaglandine bei der Implantation den postulierten Effekt erklären könnte.

In einer neuen prospektiv randomisierten Studie, in der etwa 300 Frauen mit wiederholten Spontanaborten ungeklärter Ursache entweder ASS plus Nadroparin, ASS allein oder Placebo erhielten, wurde weder durch ASS noch durch die Kombination mit Nadroparin die Rate an Lebendgeborenen gegenüber der Placebogruppe erhöht (Kaandorp et al. 2010b).

Viele Untersuchungen haben sich auch mit dem Nutzen einer Low-Dose-Behandlung zur Prävention einer Plazentationsstörung beschäftigt. Die Ergebnisse der Collaborative Low-Dose Aspirin in Pregnancy Study (CLASP 1994) wurden in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (Bujold et al. 2010) bestätigt: Eine vor der 16. SSW begonnene Low-Dose-ASS-Behandlung bei Risikoschwangeren ging mit einem signifikant verminderten Auftreten von Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsverzögerung (IUGR) einher. Überdies war bei diesen Schwangeren die Wahrscheinlichkeit für schwere Präeklampsie, Schwangerschaftshypertonus und Frühgeburten geringer (Bujold et al. 2010). Bei anderen Schwangeren ließ sich der Nutzen einer solchen Behandlung – auch wenn sie vor SSW 20 gestartet wurde – nicht eindeutig belegen (Heyborne 2000; Knight et al. 2000; Cartis et al. 1998; Golding 1998; Rotchell et al. 1998). Dies gilt auch für die Therapie bei bereits bestehender Präeklampsie.

Toxikologie

Salicylate können bei einigen Tierpezies in hoher Dosis Fehlbildungen erzeugen. Einige Untersucher haben in z.T. sehr kleinen Fall-Kontroll-Studien auch beim Menschen teratogene Effekte postuliert, beispielsweise ein erhöhtes Gastroschisisrisiko als Disruptionsfolge im Bereich der embryonalen A. omphalomesenterica (z.B. Werler et al. 2002; Martinez-Frias et al. 1997). Die gleiche Arbeitsgruppe beobachtete in einer aktuelleren Arbeit keinen Zusammenhang zwischen perikonzeptioneller ASS-Einnahme und Gastroschisis (Werler 2009a). Bei teilweise sehr kleinen Fallzahlen berichten jedoch andere Autoren über eine signifikante Assoziation zwischen mütterlicher ASS-Einnahme und Gastroschisis (Draper et al. 2008) oder über Extremitätenreduktionsdefekte, die dem Amnionband-Syndrom entsprechen (Werler 2009b) bzw. über eine Holoprosenzephalie (Miller et al. 2010). Nicht signifikant war der Zusammenhang zwischen perikonzeptioneller ASS-Einnahme und Katarakt bei Neugeborenen (Prakalapakorn et al. 2010). Eine dänische Arbeitsgruppe berichtete darüber hinaus über vermehrtes Auftreten von Kryptorchismus

bei dänischen Jungen und der Anwendung schwach wirksamer Analgetika, u.a. ASS im zweiten Trimenon (Kristensen et al. 2010). Allerdings bestand dieser Zusammenhang lediglich, wenn mehrere schwache Analgetika eingenommen wurden. Kryptorchismus wurde jedoch weder bei den finnischen Jungen derselben Studie noch bei dänischen Kindern in einer weiteren Untersuchung beobachtet (Jensen et al. 2010). Eine weitere Untersuchung fand keine Assoziation zwischen der Einnahme von Paracetamol, ASS oder NSAR während der Schwangerschaft und dem Risiko für Leukämien (AML, ALL) im Kindesalter (Ognjanovic et al. 2011).

In einer retrospektiven Studie zu renalen Anomalien gaben in der Fallgruppe mehr Mütter eine ASS-Einnahme im 1. Trimenon an. Daraus wurde ein leicht erhöhtes Risiko für Nierenfehlbildungen abgeleitet (Abe et al. 2003). Die geringe Fallzahl lässt das Ergebnis fraglich erscheinen. Eine retrospektive Untersuchung mit Daten des schwedischen Geburtsregisters fand keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Fehlbildungen und der ASS-Einnahme in der Schwangerschaft (Källén und Olausson 2003). Auch in vielen anderen Publikationen wurden keine entwicklungstoxischen Effekte beim Menschen beobachtet (z.B. Kozer et al. 2002a, b).

Nach der bisherigen Datenlage lässt sich zusammenfassend feststellen, dass keine ernsthaften Hinweise auf teratogene Effekte von ASS vorliegen.

Zur Überdosis bei Suizidversuchen ▶ Kapitel 2.22.4.

Low-Dose-ASS

Bei Frühgeborenen vor der vollendeten 33. SSW wurde kein negativer Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung bis zum Alter von 5 Jahren gefunden, wenn die Mütter während der Schwangerschaft aufgrund verschiedener Erkrankungen wie Präeklampsie, fetaler Wachstumsretardierung oder chronischen Hypertonus und renalen Autoimmunerkrankungen u.a. mit Low-Dose-ASS behandelt wurden (Marret et al. 2010). Überraschenderweise beschreiben die Autoren dagegen einen neuroprotektiven Effekt einer Low-Dose-ASS-Behandlung, denn exponierte Kinder zeigten weniger Verhaltensauffälligkeiten und waren seltener hyperaktiv.

Auch eine frühere große Studie fand keine Beeinträchtigung der frühkindlichen Intelligenzentwicklung nach ASS-Anwendung in den ersten 20 SSW; genaue Angaben zur Exposition fehlen jedoch (Klebanoff und Betendes 1988).

Präpartalphase

Da Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese die Kontraktilität des Uterus vermindern, können Salicylate die Dauer der Schwangerschaft und den Geburtsvorgang durch Herabsetzung der Wehentätigkeit verlängern. Früher hat man deshalb Salicylate zur Tokolyse benutzt. Unter der Geburt wurde außerdem ein erhöhter mütterlicher Blutverlust nach Salicylateinnahme beobachtet.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann etwa ab SSW 28 zu einer Verengung bzw. einem verfrühten Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. Dieser zeit- und dosisabhängige Effekt wurde zuerst unter Indometacintherapie dokumentiert (▶ Kap. 2.1.12), ist aber unter ASS ebenso möglich.

Die Low-Dose-ASS-Behandlung bewirkt keinen vorzeitigen Schluss des Ductus arteriosus und beeinträchtigt offenbar weder die Gesundheit der Mutter noch die fetale oder neonatale Gerinnung (z.B. Vetter 1995; CLASP 1994).

Empfehlung für die Praxis

ASS ist in der Schwangerschaft Analgetikum und Antipyretikum der 2. Wahl. Paracetamol ist vorzuziehen. Salicylate sollten im letzten Drittel der Schwangerschaft nicht regelmäßig in analgetischer/antiphlogistischer Dosis angewendet werden. Für die längerfristige antiphlogistische Behandlung sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie z.B. Ibuprofen zu bevorzugen (cave Ductus-arteriosus-Verschluss ab 28–30 SSW!). Wird im letzten Trimenon dennoch regelmäßig mit ASS in hoher Dosierung behandelt, muss der fetale Ductus arteriosus dopplersonografisch kontrolliert werden. Ferner ist zu bedenken, dass insbesondere bei Frühgeborenen schon eine analgetische Einzeldosis von 500 mg die Blutungsbereitschaft des Feten unter der Geburt erhöhen kann. Eine Low-Dose-Behandlung mit ASS kann bei entsprechender Indikation uneingeschränkt durchgeführt werden.

2.1.3 Pyrazolon- und Phenylbutazonverbindungen**Pyrazolonverbindungen**

Metamizol (Dipyrone) (z.B. Novalgin[®], Novaminsulfon[®]), *Phenazon* (z.B. Migräne-Kranit[®]) und *Propyphenazon* (z.B. DEMEX[®]) haben als Analgetika und Antipyretika wegen unerwünschter Wirkungen auf die Hämatopoese an Bedeutung verloren und werden durch Schmerzmittel mit besserer Wirksamkeit und günstigerem Nebenwirkungsprofil verdrängt. Pyrazolon- und Phenylbutazonverbindungen besitzen eine Prostaglandin-antagonistische Wirkung, die im 3. Trimenon zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Feten führen kann. Dabei steigt die Empfindlichkeit des Ductus arteriosus mit zunehmendem Schwangerschaftsalter an.

In zwei Fallberichten wird die Entwicklung eines Oligohydramnions unter hoch dosierter Behandlung der Schwangeren mit *Metamizol* kurz vor Ende der Schwangerschaft beschrieben (Weintraub und Mankuta 2006; Catalan et al. 1995). In dem von Weintraub dargestellten Fall kam es zudem zu einer reversiblen Restriktion des Ductus arteriosus Botalli.

Eine brasilianische Studie berichtet über einen von anderen Autoren bisher nicht bestätigten Zusammenhang zwischen mütterlicher Metamizoleinnahme und dem vermehrten Auftreten von Wilms-Tumoren bei den Kindern (Sharpe und Franco 1996). Weiterhin hatte in zwei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien bei Kindern mit akuter Leukämie im Alter von < 18 bzw. < 21 Monaten ein höherer Anteil der Mütter in der Schwangerschaft Metamizol eingenommen als in der gesunden Kontrollgruppe (Alexander et al. 2001). Auch wenn das Risiko in der Folgearbeit von Pombo-de-Oliveira und Koifman (2006) schwach signifikant war, messen die Autoren dem Ergebnis keine klinische Bedeutung zu. Geringe Fallzahl, unbekannt(e)r Expositions-dauer und -zeitpunkt beschränken die Aussagekraft der Studie zusätzlich.

Im Übrigen gibt es keine Hinweise auf embryotoxische Eigenschaften beim Menschen. Eine prospektive Untersuchung von 108 im 1. Trimenon mit Metamizol behandelten Schwangeren fand im Vergleich zur Kontrolle kein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen (Bar-Oz et al. 2005). Daten einer brasilianischen epidemiologischen Studie sprechen ebenfalls gegen ein teratogenes Risiko; auch ein Zusammenhang zwischen einer Metamizoleinnahme während der Schwangerschaft und dem Auftreten von intrauterinem Fruchttod, Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht wurde nicht beobachtet (da Silva Dal Pizzol et al. 2009).

Propyphenazon wirkt im Tierversuch (Ratten) nicht teratogen; zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es keine ausreichenden Daten. Auch zu *Phenazon* liegen keine hinreichenden Erfahrungen vor, da es während der Schwangerschaft selten verwendet wird.

Phenylbutazon

Phenylbutazon (z.B. Ambene®) ist ein schwaches Analgetikum und Antipyretikum, das über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese stark antiphlogistisch wirkt. Phenylbutazon wurde vor allem bei Morbus Bechterew und rheumatoider Arthritis (RA) verwendet. Allerdings wird es aufgrund seines ungünstigen allgemeinen Nebenwirkungsprofils mit Flüssigkeitsretention, starker Kumulation (die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 50 und 100 h) und der Möglichkeit von Blutbildungsstörungen in der Schwangerschaft selten verwendet.

Im Tierversuch wirkt Phenylbutazon teratogen. Zur Beurteilung embryotoxischer Effekte beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, ein erhebliches teratogenes Potenzial erscheint jedoch unwahrscheinlich. Durch seinen Prostaglandin-Antagonismus kann Phenylbutazon ebenso wie ASS und andere NSAR einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli verursachen, wenn im letzten Trimenon behandelt wird (Überblick in Briggs et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Auf den Einsatz von Pyrazolon- und Phenylbutazonverbindungen sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden. Analgetikum der Wahl ist Paracetamol, in bestimmten Fällen auch in Kombination mit Codein. Nach heutiger Kenntnislage ergibt sich aus einer Exposition im 1. Trimenon kein Grund für einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Zusätzliche Untersuchungen wie dopplersonografische Kontrollen des Ductus arteriosus sollten vorgesehen werden, wenn mit diesen Medikamenten nach SSW 30 behandelt wurde.

2.1.4 Analgetische Mischpräparate und Arthrosemittel

Analgetische Mischpräparate

Analgetische Mischpräparate sollten grundsätzlich nicht eingenommen werden. Konkrete Hinweise auf embryotoxische Wirkungen beim Menschen gibt es zwar nicht, die Unwägbarkeit des toxischen Risikos steigt aber mit der Zahl der Inhaltsstoffe. Außerdem genügen die meisten Kombinationspräparate nicht den Anforderungen einer rationalen Arzneytherapie und verteuern die Behandlung (zu chininhaltigen Kombinationspräparaten ► Kap. 2.6.16). Eine Ausnahme bildet in begründeten Fällen die Kombination von Paracetamol plus Codein (z.B. talvosilen®).

Arthrosemittel

Ademetionin (Gumbaral®), *Hyaluronsäure*präparate (z.B. Hyaject®), *Oxaceprol* (AHP 200®) und *Glucosamin* (Dona®) werden vor allem bei Arthrose unter der Vorstellung eingesetzt, dass sie in den Knorpelstoffwechsel eingreifen und damit die Erkrankung verlangsamen oder sogar stoppen können. Die genannten Substanzen werden nach der Osteoarthritis Research Society International (OARSI) aufgrund ihres langsam einsetzenden Wirkungseintritts als Slow Acting Drugs in Osteoarthritis (SADOA) bezeichnet (Steinmeyer und Kontinen 2006). Diese SADOA werden

weiter in die rein symptomatisch wirkenden Arzneistoffe (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA) sowie die krankheitsmodifizierenden Substanzen (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOAD) mit oder ohne symptomlindernde Eigenschaften (Steinmeyer und Kontinen 2006) unterteilt. Für alle vier genannten Wirkstoffgruppen fehlt bislang ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis auch im Sinne der Eignung als SYSADOA oder DMOAD (Arzneimittelkommission 2008). Für *Ademetionin*, *Hyaluronsäure* und *Oxaceprol* liegen zudem keine Daten zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft vor.

Bei 34 Schwangeren mit *Glucosamin*therapie, die zur Schmerzlinderung bei RA und Gonarthrose eingesetzt wurde, waren nach Anwendung im 1. Trimenon keine grobstrukturellen Fehlbildungen nachweisbar (Sivojelezova et al. 2005). Ein Neugeborenes wies eine Inguinalhernie auf.

Die äußerliche Behandlung von Gelenkschmerzen mit Kombinationspräparaten aus *Nonivamid* und *Nicoboxil* oder anderen *Nicotinaten* (z.B. Finalgon[®], Rubriment[®]) ist zwar nicht systematisch für die Schwangerschaft untersucht, ein entwicklungsstoxisches Risiko ist beim bestimmungsgemäßen Gebrauch jedoch kaum zu erwarten.

2.1.5 Opioid-Analgetika allgemein

Opiate sind zentral wirksame, starke Analgetika, die in ihrer Wirkung mit Morphin, dem Hauptalkaloid des Opiums, vergleichbar sind und ebenfalls zur Abhängigkeit und beim Neugeborenen zu Atemdepression und Entzugssymptomen führen können. Bei den Opiaten unterscheidet man reine Agonisten (Endorphine, Morphin und therapeutisch ähnliche Opiate) von reinen Antagonisten wie *Naloxon* und Stoffen, die sowohl agonistische als auch antagonistische Eigenschaften besitzen (z.B. Pentazocin).

Hinsichtlich des toxischen Potenzials in der Schwangerschaft ist die kurzfristige therapeutische Gabe von Opiaten, z.B. in der Perinatalphase, anders zu bewerten als der Opiatabusus (► Kap. 2.21.9). Keines der bisherigen Opioid-Analgetika hat sich als teratogen erwiesen.

Körpereigene Endorphine reagieren spezifisch mit Opiatrezeptoren und können Morphinwirkungen auslösen.

2.1.6 Morphin, Hydromorphon

Morphin und Hydromorphon wirken in hohen Dosen im Tierversuch teratogen. Systematische Untersuchungen zur Teratogenität von *Morphin* (z.B. Capros[®]) oder *Hydromorphon* (z.B. Journista[®]) liegen nicht vor, es gibt jedoch bislang keine Hinweise, dass diese seit vielen Jahren verwendeten Substanzen Fehlbildungen beim Menschen verursachen.

Die einmalige intramuskuläre Applikation von 10–15 mg Morphin zur Analgesie bei Fetalblutentnahmen im 3. Trimenon führte in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie (10 Fälle vs. 6 Kontrollen) zu einer Reduzierung der fetalen Atembewegungen bei insgesamt nicht reduzierten Kindsbewegungen. Es wurde ein fetal-mütterlicher Plasmaquotient von 0,6 ermittelt (Kopecky et al. 2000).

Ein Fallbericht mit intrathekaler *Morphin*-Langzeitbehandlung wegen chronischer Schmerzen beschreibt ein gesundes Neugeborenes mit normalen Apgar-Werten, ohne Entzugssymptomatik und mit normaler Entwicklung bis zum Alter von 18 Mo-

naten (Oberlander et al. 2000). In einer weiteren Kasuistik wird eine Vasokonstriktion in der A. umbilicalis und der A. cerebri media in SSW 27 nach langfristiger Gabe von Morphin wegen starker Schmerzen beschrieben. Auch die fetalen Herztöne waren auffällig (eingeschränkte Variabilität und Auftreten von Dezelerationen). Die Doppler-Indizes und das fetale biophysikalische Profil normalisierten sich nach Umstellung auf Fentanyl (Collins et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

Bei strenger Indikationsstellung können Morphin und Hydromorphon in der Schwangerschaft verwendet werden. Ein akuter Opiatentzug bei der Mutter ist möglichst zu vermeiden. Bei Verabreichung von Morphin und Hydromorphon kurz vor der Entbindung muss mit einer Atemdepression, bei länger dauernder Anwendung oder Missbrauch auch mit schweren Entzugsserscheinungen beim Neugeborenen gerechnet werden. In diesen Fällen sollte die Entbindung in einem perinatalogischen Zentrum erfolgen.

2.1.7 Pethidin und Meptazinol

Pethidin (Dolantin®) wurde wegen seiner unübertroffenen spasmoanalgetischen Wirkung unter der Geburt lange Zeit als Analgetikum der Wahl angesehen. Es verlängert weder den Geburtsvorgang, noch vermindert es die Wehenstärke.

Auch die Stärke von Nachblutungen und die Rückbildung der Gebärmutter im Wochenbett werden nicht ungünstig beeinflusst. Pethidin kann im Feten höhere Konzentrationen als im mütterlichen Serum erreichen. Beim Neugeborenen wird Pethidin aufgrund der verminderten Stoffwechselleistung nur langsam abgebaut und hat eine verlängerte Halbwertszeit (bis 18 h gegenüber 3–4 h beim Erwachsenen, aktiver Metabolit Norpethidin 29–85 h).

Beim Vergleich der Wirksamkeit von Pethidin und *Meptazinol* (Meptid®) unter der Geburt fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Eine Studie beschreibt eine etwas bessere Analgesie unter Meptazinol (Nicholas und Robson 1982). In einer weiteren randomisierten Studie und einer Cochrane-Metaanalyse fand sich kein Unterschied in der Wirksamkeit beider Substanzen (Elbourne und Wiseman 2000; Morrison et al. 1987). Hingegen wurde eine bessere Verträglichkeit von Pethidin im Vergleich zu Meptazinol beschrieben.

Toxikologie

Zur Anwendung von Pethidin im 1. Trimenon liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Bisherige Erfahrungen (z.B. Heinonen et al. 1977) sprechen jedoch gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

Pethidin gehört zu den am besten untersuchten Spasmoanalgetika für die Geburtsphase.

Spätestens seit den 1980er-Jahren ist bekannt, dass Pethidin nicht nur nach hohen, sondern auch nach niedrigen Dosen zu einer metabolischen Azidose beim Neugeborenen führen kann. Eine placebokontrollierte Studie mit insgesamt 383 Frauen fand, dass Azidosen (pH < 7,12) in der Pethidin-Gruppe stärker ausgeprägt waren und die höchste Inzidenz hatten, wenn es 5 h vor der Entbindung gegeben worden war (Sosa et al. 2006).

Bei Neugeborenen können nach Anwendung von Pethidin unter der Geburt Atemdepression und Adaptationsstörungen mit neurophysiologischen Auffälligkeiten auftreten, die über die ersten Lebenstage hinausreichen. Auch der atemdepressive

Effekt hängt vor allem vom Zeitintervall zwischen Injektion und Entbindung und von der Reife des Kindes ab. Frühgeborene sind gefährdeter. Die Atemdepression ist am stärksten, wenn Pethidin wiederholt und innerhalb von 3–5 h vor Entbindung gegeben wurde, am geringsten nach Gabe während der letzten Stunde vor Geburt (1Reynolds 12010). Alle durch Pethidin hervorgerufenen Effekte können durch die intramuskuläre Gabe von Naloxon antagonisiert werden.

Empfehlung für die Praxis

Die Spasmoanalgetika Pethidin und Meptazinol können bei kritischer Indikationsprüfung unter der Geburt eingesetzt werden. Bei Frühgeburten sind sie relativ kontraindiziert. Eine Anwendung im 1. Trimenon ist bei entsprechender Indikation akzeptabel.

2.1.8 Codein und Oxycodon

Pharmakologie

Codein (Codicaps®, Codipront®) ist ein Morphinderivat mit geringerer analgetischer und sedierender Wirkung als Morphin. Da Codein über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 zu Morphin metabolisiert wird, können Inhibitoren dieses Enzyms zu einer Wirkungsabschwächung oder sogar -aufhebung von Codein führen. Beispielfhaft sollen hier Fluoxetin und Citalopram genannt werden. Daneben gibt es zwischen Codein und vielen anderen Arzneistoffen wirkungsverstärkende Wechselwirkungen, die bei der Rezeptierung von Codein unbedingt beachtet werden müssen. Codein wird allein, vorwiegend als Antitussivum, oder in analgetischen Kombinationspräparaten mit Paracetamol und ASS angeboten. Da Codein abhängig machen kann, gibt es Schwangere, die einen Abusus mit täglich 300–600 (bis zu 2.000) mg betreiben oder Codein als Ersatzdroge für Heroin erhalten.

Oxycodon ist ein natürliches Opiumalkaloid mit Affinität zu κ -, μ - und δ -Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antagonistische Komponente. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Oxycodon ist plazentagängig und bei starken bis sehr starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können, indiziert.

Toxikologie

In den 1970er-Jahren gab es einige Veröffentlichungen, die der Behandlung mit *Codein* Fehlbildungen der Atemwege, Veränderungen am Herz-Kreislauf-System sowie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten anlasteren. Dieser Verdacht bestätigte sich später nicht (Übersicht in Briggs et al. 2011). In einer retrospektiven Untersuchung von 141 Kindern mit kardialen Fehlbildungen wurde keine Assoziation mit mütterlicher Codeineinnahme im 1. Trimenon gesehen (Shaw et al. 1992). Eine weitere retrospektive Studie fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neuralrohrdefekten bei 538 Feten bzw. Kindern und einer Codein-Exposition im 1. Trimenon (Shaw et al. 1998).

Eine Untersuchung von Kindern, die an einem Neuroblastom erkrankten, fand im Gegensatz zu gesunden Kontrollen einen höheren Anteil an mütterlicher Codein-Medikation in Schwangerschaft oder Stillzeit (Cook et al. 2004). Ein ursächlicher Zusammenhang sollte u.a. aufgrund der kleinen Fallzahl sehr zurückhaltend bewertet werden.

Etwa 100 ausgewertete Schwangerschaften mit *Oxycodon*therapie (OXYGESIC®) im 1. Trimenon erbrachten keine Hinweise auf Teratogenität (Schick et al. 1996); weitere systematische Untersuchungen zu Oxycodon liegen nicht vor.

Eine Therapie bis zum Geburtstermin kann – wie bei allen Opiat-Abkömmlingen – beim Neugeborenen zur Atemdepression führen und ein Abusus auch zu Entzugssymptomen (► Kap. 2.21.9).

Empfehlung für die Praxis

Codein darf bei Schwangeren als Analgetikum (in Kombinationspräparaten mit Paracetamol) eingesetzt werden. Bei quälendem, trockenem Husten und Versagen physikalischer Maßnahmen kann es kurzfristig als Antitussivum verwendet werden (► Kap. 2.3.9). In jedem Fall sind mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und das Suchtpotenzial zu bedenken. Bei strenger Indikationsstellung ist auch Oxycodon akzeptabel. In Abhängigkeit von Dosis, Zeitpunkt und Dauer der Anwendung sind Atemdepression und Entzugerscheinungen beim Neugeborenen möglich. Eine länger dauernde Gabe ist außergewöhnlichen Indikationen vorbehalten. Zur Substitution bei Heroinabhängigkeit ► Kapitel 2.21.9

2.1.9 Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil und Sufentanil

Fentanyl (z.B. Fentanyl-Janssen®) ist ein synthetisches Opioid, das als potentes Schmerzmittel bei chronischen Schmerzzuständen, die nur mit Opioiden behandelt werden können und einer längeren Therapie bedürfen, und außerdem in der Anästhesie als Narkoanalgetikum eingesetzt wird. Es kann intravenös, epidural, oral und transdermal verwendet werden. Fentanyl ist auch in der Frühschwangerschaft plazentagängig. Im Tierversuch wirkt es nicht teratogen. Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität beim Menschen gibt es bisher nicht, systematische Studien zur Anwendung in der Frühschwangerschaft fehlen jedoch. Die Erfahrungen beschränken sich auf einige Dutzend dokumentierte Schwangerschaftsverläufe.

Fentanyl wird auch in der Geburtshilfe häufig eingesetzt. Hier wird es intravenös oder epidural appliziert. In der Nabelschnur finden sich 30–50% der mütterlichen Plasmakonzentration. Bei ausreichendem zeitlichem Abstand zur Entbindung scheint das Risiko einer neonatalen Atemdepression gering zu sein. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fanden sich bei den Kindern von 137 mit Fentanyl behandelten Müttern keine Unterschiede bei Atemdepression, Apgar-Score, Naloxon-Bedarf sowie verschiedenen neurologischen Parametern bis zu 24 h nach Geburt (Rayburn et al. 1989). Die letzte Fentanyl-Dosis wurde in dieser Untersuchung im Durchschnitt 112 min vor der Entbindung gegeben. Andere Untersucher beobachteten, dass eine patientenkontrollierte Analgesie mit Fentanyl i.v. unter der Geburt gleich gut verträglich für das Neugeborene ist wie eine Epiduralanästhesie (Nikkola et al. 1997).

Zwei Fallberichte beschreiben die Anwendung von Fentanyl-Pflastern während der gesamten Schwangerschaft. Im ersten Fall betrug die transdermale Dosis 125 µg/h. Das gesunde, reifgeborene Kind wies normale Apgar-Werte auf. Nach 24 h entwickelte sich jedoch eine leichte Entzugssymptomatik mit Übererregbarkeit und Schreiattacken, die nach vier Tagen ohne Therapie rückläufig war. Die kindlichen Blutkonzentrationen wiesen unmittelbar nach der Geburt ein Drittel der mütterlichen Werte auf und einen Tag nach Entbindung nur noch 9% (Regan et al. 2000). Im zweiten Fall wurde eine transdermale Dosis von 25 µg/h wegen chronischer Schmerzen bei SLE und Fibromyalgie angewandt. Der reifgeborene Junge zeigte keine Entzugssymptome, bis zum Alter von 8 Monaten entwickelte er sich unauffällig (Einarson et al. 2009).

Eine weitere Kasuistik beschreibt die Entwicklung einer Thoraxwandrigidität bei einem Frühgeborenen unmittelbar postpartal, nachdem die Mutter vor der Entbindung per Sectio caesarea hoch dosiertes (20 µg/kg/h) Fentanyl i.v. erhalten hatte (Eventov-Friedman et al. 2010). Die Behandlung des zunächst intubierten und beatmeten Mädchens erfolgte mit Naloxon, woraufhin sich die Symptome rasch besserten, sodass am 2. Lebenstag extubiert werden konnte. Neuromuskuläre Nebenwirkungen von Fentanyl wie tonisch-klonische Bewegungen, Laryngospasmus und Thoraxwandrigidität traten in einer Fallserie bei einigen von 89 behandelten Neugeborenen auf (Fahnenstich et al. 2000); der zugrunde liegende Mechanismus ist bisher ungeklärt.

Mehrere Veröffentlichungen beschreiben die intravenöse und epidurale Anwendung von *Alfentanil* (Rapifen®) in der Geburtshilfe (z.B. Gin et al. 2000). Die Verträglichkeit für das Neugeborene scheint der des Fentanyls zu gleichen. In einer Untersuchung, in der Fentanyl und Alfentanil bei der PCA (Patient-Controlled Analgesia) in der Eröffnungsperiode verglichen wurden, fand sich kein Unterschied bezüglich der Apgar-Scores und anderer kindlicher Parameter bei etwas besserer Analgesie in der Fentanyl-Gruppe (Morley-Forster 2000). Ein Untersucher ermittelte geringe neuromuskuläre Funktionsabweichungen in den ersten 30 min nach Geburt, in der Nabelschnur betrug die Konzentration ca. 30% der mütterlichen Werte (Gepts et al. 1986).

In einigen neueren Studien wurde das ultrakurz wirksame *Remifentanil* (Ultiva®) zur Schmerzreduktion unter der Geburt eingesetzt. Nebenwirkungen bei der Mutter (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression oder Juckreiz) führten häufig zu Therapieabbrüchen. Wegen möglicher Nebenwirkungen beim Neugeborenen (z.B. Atemdepression) sollte *Remifentanil* nur bei klarer mütterlicher Indikation gegeben werden und wenn die Voraussetzungen zur adäquaten Behandlung/Reanimation des Neonaten bestehen (Ngan Kee et al. 2006).

Sufentanil (Sufenta®) wird (zusammen mit Lokalanästhetika) häufig als analgetisches Adjuvans bei der Epiduralanästhesie unter der Geburt verwendet. Diese Kombination hat nach bisherigen Untersuchungen keinen negativen Einfluss auf den Apgar-Score und führt allenfalls zu leichten Anpassungsstörungen bei den Neugeborenen innerhalb der ersten 24 h (z.B. Eriksson et al. 2003). Typische mütterliche Nebenwirkungen sind Juckreiz (Coleman et al. 2008) und Zitterigkeit. Die Anwendung von Sufentanil zur Analgesie bei 351 Frauen unter der Geburt ergab eine deutlich geringere Rate an Hypotonien als bei anderen Analgesieverfahren, aber signifikant mehr Schwankungen der fetalen Herzfrequenz bzw. häufiger auftretende fetale Bradykardien (van de Velde et al. 2001).

Berichte über teratogene Effekte liegen weder für *Alfentanil* noch für *Remifentanil* oder *Sufentanil* vor. Für eine endgültige Bewertung des teratogenen Risikos reichen die vorliegenden Daten jedoch nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Bei strenger Indikationsstellung dürfen Fentanyl und, mit Einschränkungen, auch die anderen Präparate in jeder Phase der Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei Verabreichung kurz vor der Entbindung muss wie bei allen Analgetika vom Opiattyp mit einer Atemdepression beim Neugeborenen gerechnet werden. Bei rückenmarknahen Analgesieverfahren sind Auswirkungen auf den Kreislauf der Mutter (Hypotonie) zu bedenken.

2.1.10 Andere Narkoanalgetika und zentral wirksame Analgetika

Pentazocin (Fortral®) ist ein Opioid-Analgetikum mit schwacher antagonistischer Wirkung. Es wurde 2006 in Deutschland, Österreich und der Schweiz vom Markt genommen. In den USA (Handelsname: Talwin®) wurde es vor allem in den 1980er-Jahren in Kombination mit dem Antihistaminikum *Tripelennamin* unter dem Namen *T's and Blues* (Tabletten in blauer Farbe) als intravenös injizierbare Heroin-Ersatzdroge gehandelt. Tierexperimentell erwies sich diese Kombination als nicht teratogen, intrauterine Wachstumsverzögerung und Verhaltensauffälligkeiten traten jedoch gehäuft auf. Vergleichbare Effekte haben sich auch beim Menschen nach Gebrauch dieser Droge gezeigt. Opiattypische Entzugssymptome beim Neugeborenen wurden ebenfalls beobachtet. Pentazocin kann den Uterustonos erhöhen (Übersicht in Briggs et al. 2011).

Auch *Tilidin* (in Valoron N®), ein stark wirksames Analgetikum aus der Gruppe der Opiode, das in Kombination mit dem Opioid-Antagonisten *Naloxon* verwendet wird, hat sich in der Geburtshilfe gegenüber Pethidin nicht durchsetzen können. Es liegen keine Hinweise auf Embryotoxizität vor, systematische Untersuchungen zur Anwendung von Tilidin im 1. Trimenon fehlen jedoch.

Tramadol (z.B. Tramal®) ist in Deutschland eines der am meisten verschriebenen Opioidanalgetika. Seine analgetische Wirkung entspricht der von Codein und liegt damit bei einem Zehntel der Wirkstärke des Morphins. Tramadol wird auch missbräuchlich verwendet.

Tierversuche sprechen gegen eine Embryotoxizität. Über teratogene Effekte beim Menschen wurde im Zusammenhang mit Tramadol nicht berichtet, systematische Studien fehlen jedoch. Im Vergleich zu Morphin zeigt Tramadol in äquianalgetischen Dosen eine weniger starke atemdepressive Wirkung bei Neugeborenen. Neonatale Entzugssymptome nach hoch dosierter Langzeiteinnahme von Tramadol in der Schwangerschaft wurden in mehreren Kasuistiken beschrieben (z.B. O'Mara et al. 2010). Ein Frühgeborenes, dessen Mutter während der Schwangerschaft täglich 600–800 mg Tramadol eingenommen hatte, zeigte ab dem 3. Lebenstag Zitterigkeit, Myoklonien und erhöhte Erregbarkeit. Nach Ausschluss einer perinatalen Infektion wurde es erfolgreich mit Clonidin behandelt. Andere Autoren beschreiben den Einsatz von Opium-Tinktur (Willaschek et al. 2009), Diazepam oder Phenobarbital (Barsotti et al. 2003) bei Entzugerscheinungen, die auch verzögert auftreten und eine länger dauernde Behandlung erfordern können.

Nach neueren Untersuchungen erwies sich Tramadol bei der Anwendung unter der Geburt im Hinblick sowohl auf Schmerzreduktion als auch auf mütterliche Nebenwirkungen dem Pethidin als unterlegen (z.B. Keskin et al. 2003). In einer Cochrane-Metaanalyse fand sich kein Unterschied in der Wirksamkeit beider Substanzen (Elbourne und Wiseman 2000). Eine weitere Untersuchung, die bei 160 Frauen die i.m. Gabe von 50 mg Pethidin und 100 mg Tramadol vergleicht, berichtet über eine weniger zufriedenstellende Schmerzlinderung unter Tramadol bei geringeren mütterlichen Nebenwirkungen und gleichen Apgar-Scores der Neugeborenen (Khooshideh und Shahriari 2009).

Über Embryotoxizität wurde bisher auch nicht nach Behandlung mit dem in der Drogensatztherapie erprobten *Buprenorphin* (Temgesic®, ▶ Kap. 2.21.9), mit *Flupirtin* (Katadolon®), *Meptazinol* (Meptid®), *Nalbuphin* (Nalpain®) und *Piritramid* (Dipidolor®) berichtet. Systematische Untersuchungen zur Teratogenität fehlen jedoch.

Seit 2010 steht mit *Tapentadol* (Palexia®) ein neues Opioid für die Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen zur Verfügung. Tapentadol wirkt wie Tramadol über einen dualen Mechanismus. Es greift agonistisch an μ -Opioidrezeptoren (MOR) an und hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor, NRI). Tapentadol zeigte nach Herstellerangaben in präklinischen Untersuchungen keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser und subkutaner Exposition. Zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es bisher keine Erfahrungen.

Eine Sonderstellung nimmt *Ziconotid* (Prialt®) ein, das nicht den Opioiden zuzuordnen ist und nicht mit Opiatrezeptoren interagiert. Seit 2006 ist es zur Behandlung von starken chronischen Schmerzen bei Erwachsenen, die eine intrathekale (i.th.) Analgesie benötigen, auf dem Markt. Es handelt sich um einen Giftstoff aus der marinen Kegelschnecke (*Conus magus*), der als synthetisches Analogon eines ω -Conopeptids an spannungsabhängigen Calciumkanälen vom N-Typ (NCCB) wirkt. Diese NCCB-Kanäle, die in bestimmten neuronalen Zellen und in höchster Dichte im Hinterhorn des Rückenmarks vorkommen, regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern, die an der spinalen Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Tierexperimentell war Ziconotid bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die dem 100-fachen der humanen Plasmaspiegel entsprachen, nicht teratogen. Daten zur Embryo- oder Fetotoxizität beim Menschen sowie zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen bisher nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Bei entsprechender Indikation kann mit erprobten Vertretern aus dieser Arzneigruppe wie Tramadol oder auch Buprenorphin in der Schwangerschaft behandelt werden. Alle morphinähnlichen Opiate können abhängig von Behandlungsintervall und Dosis zur Atemdepression beim Neugeborenen und zu Entzugserscheinungen führen. Dies gilt insbesondere für die Substitution nach Drogenabusus (► Kap. 2.21.9). Neonatale Entzugserscheinungen können ebenso wie beim Heroin ggf. erst verzögert einsetzen. Als Schmerzmittel sollten Paracetamol (ggf. mit Codein) oder (bis SSW 30) Ibuprofen bevorzugt werden. Nach Anwendung der neuen Substanzen Ziconotid und Tapentadol im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalldiagnostik angeboten werden.

2.1.11 Naloxon

Naloxon (z.B. Naloxon-hamel®) ist als spezifischer Opioid-Antagonist mit kompetitiver Wirkung an den Opioidrezeptoren in der Lage, die atemdepressorische Wirkung von Opiaten aufzuheben. Es verdrängt durch seine hohe Affinität zu den Rezeptorbindungsstellen sowohl Opioid-Agonisten als auch partielle Antagonisten wie Pentazocin. Bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Opiatabusus betrieben haben, kann es zur Aufhebung der Atemdepression und anderer zentralnervöser Dämpfungszustände verwendet werden, was aber auch zum Auftreten eines akuten Entzugssyndroms beim Neugeborenen führen kann und eine sorgfältige Überwachung erfordert (► Kap. 2.1.8).

Ein teratogenes Potenzial wurde beim Menschen bisher nicht beschrieben.

Empfehlung für die Praxis

Naloxon darf bei entsprechender Indikation und Möglichkeit zur Überwachung der Vitalfunktionen eingesetzt werden.

2.1.12 Klassische nichtsteroidale Säureantiphlogistika/ Antirheumatika (NSAR)

Pharmakologie

Zu dieser Arzneimittelgruppe gehören *Acemetacin* (Rantudil[®]), *Dexketoprofen* (Sympal[®]), *Diclofenac* (z.B. Diclac[®], Voltaren[®]), *Etofenamat* (z.B. Rheumon[®]), *Flufenaminsäure* (Mobilat[®] Intens), *Flurbiprofen* (Dobrofen[®], Ocuflur[®]), *Ibuprofen* (z.B. Dolgit[®]), *Dexibuprofen* (Deltaran[®]), *Indometacin* (z.B. Indo-CT[®]), *Ketoprofen* (Alrheumon[®]), *Ketorolac* (z.B. Argun[®]), *Lornoxicam* (Telos[®]), *Mefenaminsäure*, *Meloxicam* (Melox[®]), *Nabumeton* (Relifex[®]), *Naproxen* (z.B. Proxen[®]), *Piroxicam* (Feldene[®]), *Proglumetacin* (Protaxon[®]) und *Tiaprofensäure* (Surgam[®]).

Die antiphlogistische Wirkung dieser großen Arzneimittelgruppe beruht auf der Synthesehemmung der Prostaglandine, die beim Entzündungsvorgang ausgeschüttet werden. *Meloxicam* hemmt vorwiegend, aber nicht selektiv die Cyclooxygenase-2 (COX-2). *Ibuprofen* und *Indometacin* sind die am besten untersuchten NSAR. Als Indiz für wirksame Konzentrationen von *Diclofenac* beim Feten mögen die Ergebnisse von Siu et al. (2000) gelten: Vor einem Schwangerschaftsabbruch zwischen SSW 8 und 12 erhielten 30 Frauen zweimal 50 mg, das in fetalen Gewebeproben in ähnlichen Konzentrationen wie im mütterlichen Blut nachweisbar war. Bei zweimal 500 mg *Naproxen* erreichten die Konzentrationen in fetalen Gewebeproben dagegen durchschnittlich nur $\frac{1}{10}$ der mütterlichen Blutspiegel. Ein leicht steigender plazeranter Transfer war bei *Naproxen* mit fortschreitender Schwangerschaft nachweisbar.

Zur Tokolyse mit NSAR ▶ Kapitel 2.14.8

Toxikologie

Hinweise auf Teratogenität beim Menschen liegen zu dieser Medikamentengruppe nicht vor. Eine retrospektive Analyse mit Daten des schwedischen Geburtsregisters zu 2.557 Lebendgeborenen mit mütterlicher NSAR-Einnahme im 1. Trimenon diskutiert bei nicht erhöhtem Gesamtfehlbildungsrisiko eine leicht erhöhte Rate an kardiovaskulären Defekten ohne Spezifizierung der Arzneisubstanzen (Ericson und Källén 2001). Bisher nicht bestätigt wurde, dass die längerfristige Einnahme einiger NSAR durch Verzögerung der Ovulation zu unrupturierten luteinisierten Follikeln (sog. LUF-Syndrom) führt und damit in Einzelfällen zu Fertilitätsstörungen bei der Frau beiträgt, was beispielsweise bei Patientinnen, die wegen chronischer Schmerzen oder bei rheumatoiden Erkrankungen mit NSAR therapiert werden, von Bedeutung sein kann (z.B. Killick 1987).

Zu *Ibuprofen* gibt es zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen, in denen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen wurde (z.B. Burdan 2004); lediglich zwei Studien zeigten eine erhöhte Rate an seltenen Mittelliniendefekten, z.B. Gastroschisis (Cappon et al. 2003; Cook et al. 2003). Für *Dexibuprofen* (z.B. Deltaran[®]), dem pharmakologisch aktiven (S)-Enantiomer des Racemats *Ibuprofen*, liegen keine dokumentierten Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Bisher unbestätigt blieb das in zwei Fall-Kontroll-Studien beobachtete leicht erhöhte Risiko für kardiovaskuläre (vor allem Septum-)Defekte (z.B. Ofori et al. 2006) und für Aborte (z.B. Li et al. 2003). Dies gilt auch für den kürzlich behaupteten Zusammenhang zwischen einer Ibuprofeneinnahme am Ende des 1. oder zu Beginn des 2. Trimenons und dem Auftreten von Kryptorchismus (Jensen et al. 2010). Diese Ergebnisse beruhen auf kleinen Fallzahlen und die Methodik der Untersuchungen ist kritisch zu bewerten. In einer weiteren Analyse von Daten der National Birth

Defects Prevention Study, die zwischen 1997 und 2003 geborene Kinder mit Gastroschisis ($n = 485$) und Omphalozele ($n = 168$) untersuchte, fand sich im Vergleich zu den fast 5.000 gesunden Kontrollkindern ein mäßig erhöhtes Risiko für Gastroschisis bei Neugeborenen, deren Mütter im 1. Trimenon neben dem Konsum von Alkohol und Nicotin auch *Ibuprofen* eingenommen hatten (Mac Bird et al. 2009). Das Risiko für eine Omphalozele war durch *Ibuprofen* nicht signifikant erhöht.

Zusammengefasst ergeben die bis heute beim Menschen vorliegenden Daten keine ernsthaften Hinweise auf Teratogenität.

Systematische Studien zur Anwendung von *Indometacin* im 1. Trimenon liegen nicht vor. In Tierversuchen wurde bei Verabreichung hoher Dosen das Auftreten von Skelettdefekten bei Mäusen und Ratten beobachtet (Kusanagi et al. 1977). Zum fraglich erhöhten Abortrisiko gilt dasselbe wie für *Ibuprofen*.

Obwohl *Diclofenac* als ein für das 1. Trimenon geeignetes NSAR betrachtet wird, gibt es nur wenige systematische Daten zur Anwendung in der Frühschwangerschaft. Cassina et al. (2010) fanden in einer prospektiven multizentrischen Studie bei 145 Frauen, die *Diclofenac* im 1. Trimenon eingenommen hatten, weder ein signifikant erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko noch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Anomalien.

Für *Naproxen* im 1. Trimenon wurde in retrospektiven Analysen der Daten des schwedischen Geburtenregisters ein leicht erhöhtes Risiko für Spaltbildungen bei nicht erhöhtem Gesamtfehlbildungsrisiko (Ericson und Källén 2001) und ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen (Källén und Olausson 2003) beobachtet. Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes mit beidseitigen Lippen- und Gaumenspalten, Hypertelorismus, breiter Nasenwurzel, tiefem Ohransatz sowie asymmetrischem Fehlen von Endphalangen beider Füße nach mütterlicher Therapie mit Bisoprolol, *Naproxen* und Sumatriptan bis SSW 5 (Kajantie und Somer 2004). Der Expositionszeitraum spricht jedoch gegen einen ursächlichen Zusammenhang.

Auswirkungen von NSAR auf den Kreislauf und andere Organsysteme beim Feten

Im letzten Drittel der Schwangerschaft können NSAR zum vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus (DA) Botalli beim Feten führen. Eine Mekoniumanalyse bei Neugeborenen zur Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen NSAR und persistierendem pulmonalem Hypertonus (PPHN) fand bei Neugeborenen mit PPHN mehr als doppelt so häufig NSAR im Mekonium (*Ibuprofen*, *Naproxen*, *Indometacin* sowie *ASS*) wie bei gesunden Kindern (Alano et al. 2001).

Je reifer der Fet, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich sein DA unter der antiphlogistischen Therapie schließt (Rasanen 1995). Schon von SSW 27 an wurde dieser Effekt beobachtet (Bivins et al. 1993). Vor SSW 32 soll der fetale Kreislauf nur in 5–10% der Fälle ansprechen, mit 32 Wochen in 50% und ab SSW 34 in fast 100% der Fälle (Moise 1993; Moise et al. 1988).

Dani et al. (2008) untersuchten den Erfolg der therapeutischen Anwendung von *Ibuprofen* bei Frühgeborenen zur Unterstützung des Duktusverschlusses. Acht (24%) von 34 untersuchten Frühgeborenen der 23.–27. SSW zeigten bereits ohne Intervention nach der Geburt einen spontanen Duktusverschluss. Bei 17 (50%) Kindern war der DA nach einem Therapieversuch mit 10 mg/kg *Ibuprofen*, gefolgt von 5 mg/kg nach 24 und 48 h verschlossen, 9 Kinder (26%) zeigten kein Ansprechen. Bei Kindern, die zwischen SSW 23 und 25 geboren wurden, ist die Wahrscheinlichkeit auf einen spontanen Duktusverschluss geringer, und es besteht ein höheres Ri-

siko für eine Therapieunempfindlichkeit. Aus einem bereits intrauterin erfolgten, vorzeitigen Duktusverschluss kann sich ein pulmonaler Hypertonus beim Neugeborenen entwickeln; hierzu gibt es mehrere Kasuistiken (z.B. Ishida et al. 2011; Mersal et al. 2007; Siu und Lee 2004). Bisher einmalig wurde über eine reversible Konstriktion des fetalen DA nach zweimaliger *topischer* Anwendung von Diclofenac berichtet (Torloni et al. 2006). Bei der 33-jährigen II-Gravida wurde in der 35. SSW eine Konstriktion des fetalen DA festgestellt, nachdem sie sich wegen Schmerzen im Schulter-Nacken-Bereich mit einem Diclofenac-Gel (in Kombination mit einem Methylsalicylat, L-Menthol und Campher enthaltenden Schmerzpflaster) behandelt hatte. Sowohl die Verengung des DA als auch eine Trikuspidalinsuffizienz waren 5 Tage nach Absetzen der Therapie echokardiografisch rückgängig. Das 4 Wochen später geborene Kind war klinisch gesund, der Echobefund unauffällig. In einem weiteren Fall mit zweimal täglich 220 mg *Naproxen* innerhalb der letzten 4 Tage vor Entbindung entwickelte ein reifgeborenes Kind 2 h nach Geburt einen pulmonalen Hypertonus bei Rechtsherzhypertrophie und geschlossenem Ductus arteriosus. Die Symptomatik normalisierte sich unter Sauerstofftherapie bis zum 2. Lebenstag. Nach 5 Monaten war das Kind klinisch gesund, bei leichter echokardiografisch noch nachweisbarer Rechtsherzhypertrophie (Talati et al. 2000).

Es kann allerdings auch länger dauern, bis sich die fetalen echokardiografischen Parameter normalisiert haben (Gudmundsson 2006). Neben anderen Faktoren wird eine Hypoxie als prädisponierender Faktor für den vorzeitigen Verschluss des DA angesehen (z.B. Shehata et al. 2006). Es wird über zwei monozygote Zwillingspaare mit feto-fetalem Transfusionsyndrom (FFTS) und Duktusverschluss beim Donor sowie unbeeinflussten Kreislaufverhältnissen beim Akzeptor nach In-utero-Exposition mit Indometacin berichtet. Grund für die Therapie war im ersten Fall ein Polyhydramnion, im zweiten Fall die Tokolyse mit Indometacin. In beiden Fällen wurde der Donor totgeboren, die histologische Untersuchung ergab jeweils einen vollkommen verschlossenen DA (Shehata et al. 2006).

Eine weitere Indikation für den Einsatz von NSAR ergibt sich aus dem sehr seltenen akuten rezidivierenden Polyhydramnion mit einer Inzidenz von 1:20.000 bis 1:12.000 Schwangerschaften, dessen Pathogenese nicht endgültig geklärt ist und das mit einer sehr schlechten perinatalen Prognose verbunden ist. De Santis et al. (2000) stellten die Hypothese auf, dass das akute Polyhydramnion u.a. mit einer Dysfunktion der choralen Prolactinrezeptoren einhergeht. Diese Annahme ist bisher nicht durch größere klinische Studien belegt. Zumindest gibt es mehrere Einzelfallbeschreibungen, in denen *Indometacin*, *Diclofenac* oder *Sulindac* (in Deutschland nicht zugelassen) z.T. in Kombination mit seriellen Amniozentesen zur Therapie dieser seltenen Erkrankung angewandt wurden (Suzumori et al. 2009; Jayagopal et al. 2007; Rode et al. 2007). In allen Fällen wurden gesunde Kinder geboren, die bis zum Alter von einem Jahr nachverfolgt werden konnten (Suzumori et al. 2009).

Die fetale und neonatale Nierenfunktion kann bis zur Anurie gehemmt werden, wenn im letzten Drittel der Schwangerschaft mit einem NSAR behandelt wurde. Dieser Effekt wird auf eine Minderperfusion der Niere und einen Anstieg des zirkulierenden Vasopressins zurückgeführt (van der Heijden et al. 1994; Walker et al. 1994), was durch eine Schwangere bestätigt wird, die 1.100 mg/Tag *Naproxen* wegen ungeklärter Myalgie während des 2. Trimenons eingenommen hatte (Koklu et al. 2006). Nach deutlicher Verminderung der Fruchtwassermenge ab SSW 27 und Entwicklung eines Oligohydramnions wurde in SSW 34 ein Mädchen mit renaler tubulärer Dysgenese geboren, die auf eine verminderte renale Durchblutung nach

Naproxen zurückgeführt wurde. Ebenfalls durch Minderperfusion beim Feten werden die bei Neugeborenen nach pränataler NSAR-Exposition beobachteten Fälle von nekrotisierender Enterokolitis (NEC) erklärt (z.B. Ojala et al. 2000; Major et al. 1994; ▶ Kap. 2.14.8). Nierenfunktionsstörungen und NEC traten auch bei Neugeborenen auf, bei denen man den persistierenden Ductus arteriosus nach der Geburt mit *Indometacin* verschließen wollte.

Es ist anzunehmen, dass die beschriebenen Organstörungen beim Feten nach Gabe aller NSAR auftreten können. So wurden Duktusverschlüsse beispielsweise auch nach *Ketoprofen* und *Nifluminsäure* beschrieben (Radi et al. 1999; Llanas et al. 1996).

Für das vorwiegend als COX-2-Inhibitor wirkende, in Deutschland nicht mehr zugelassene *Nimesulid* liegen Berichte über dialysepflichtiges Nierenversagen beim Kind nach Behandlung der Mutter in der Spätschwangerschaft (Balasubramaniam 2000; Peruzzi et al. 1999) wie auch über eine chronische Nierenschädigung (Magnani et al. 2004) sowie die Entwicklung eines Oligohydramnions (Holmes und Stone 2000; Prefumo et al. 2008) vor. Auch in einer prospektiven Studie (Sawdy et al. 2004) mit Nimesulidtherapie wegen vorzeitiger Wehen wurde bei der Hälfte der 44 behandelten Frauen ein nach Therapieende reversibles Oligohydramnion beschrieben (Sawdy et al. 2004). Paladini et al. (2005) beschreiben 10 Fälle mit Verschluss des DA beim Neugeborenen nach Einnahme von maximal 2 analgetischen Einzeldosen Nimesulid kurz vor der Geburt (Paladini et al. 2005).

Andere Untersucher fanden keine Nebenwirkungen beim Neugeborenen nach Tokolyse mit *Sulindac* (in Deutschland nicht mehr auf dem Markt) bei 10 Schwangeren (Sawdy et al. 2003). Die geringe Plazentagängigkeit seines aktiven (Sulfid-)Metaboliten wird als Grund dafür angenommen, dass keine Veränderungen auf den fetalen Kreislauf dopplersonografisch feststellbar sind (z.B. Jayagopal et al. 2007). Sulindac konnte aber die Fruchtwassermenge erheblich reduzieren und damit den Amniotic Fluid Index (AFI) um 40% senken (wie in einer retrospektiven Analyse von 20 erfolgreich behandelten monoamnioten Geminipaa- ren beschrieben wurde; Pasquini et al. 2006).

Eine weitere Studie fand keine Assoziation zwischen der Einnahme von Paracetamol, ASS oder NSAR während der Schwangerschaft und dem Risiko für Leukämien (AML, ALL) im Kindesalter (Ognjanovic et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Gut erprobte NSAR dürfen als Analgetika oder zur antiphlogistischen Therapie in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft verwendet werden. Ibuprofen ist nach Paracetamol das Analgetikum der Wahl und bis SSW 28 das Antiphlogistikum der 1. Wahl. Auch die Anwendung von Diclofenac ist möglich. Etwa ab Beginn des 3. Trimenons sind diese Mittel zu meiden. Bei dennoch erfolgter Behandlung in der Spätschwangerschaft ist es ratsam, den fetalen Kreislauf sonografisch auf Veränderungen der Hämodynamik im Ductus arteriosus zu kontrollieren und ein Oligohydramnion auszuschließen. Zur Tokolyse mit Prostaglandin-Antagonisten ▶ Kapitel 2.14.8.

2.1.13 Selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Inhibitoren

Pharmakologie

Von dieser Stoffgruppe erwartete man aufgrund ihrer selektiven Hemmung der für Entzündungsprozesse entscheidenden Typ-2-Cyclooxygenase (COX-2) im Ver-

gleich zu den NSAR eine deutlich bessere Verträglichkeit. Man erhoffte sich ein geringeres Nebenwirkungsrisiko im Hinblick auf Gastrointestinal- und Nierenschäden, die bei den klassischen NSAR durch unspezifische Hemmung der Typ-1-Cyclooxygenase verursacht werden. Zu den derzeit in Deutschland zugelassenen COX-2-Inhibitoren zählen *Celecoxib* (Celebrex®), *Etoricoxib* (Arcoxia®) und *Parecoxib* (Dynastat®) mit HWZ von 8–22 h. *Rofecoxib* (VIOXX®) und *Valdecoxib* (Bextra®) wurden 2004 bzw. 2005 wegen des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Hautreaktionen (Valdecoxib) vom Markt genommen. Daran schloss sich im November 2007 die Marktrücknahme von *Lumiracoxib* wegen des Risikos einer schweren Leberschädigung an. Wegen möglicher kardialer und gastrointestinaler Nebenwirkungen sollten „Coxibe“ in der Schwangerschaft nicht zum Einsatz kommen. Für Vorteile der COX-2-Inhibitoren bei Schwangeren gegenüber den klassischen NSAR gibt es keine Belege.

Celecoxib ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen, chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). In höherer Dosierung wird es als Onsenal® zur Reduzierung der Anzahl von adenomatösen Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) verwendet.

Toxikologie

Es liegen kaum Daten zur Anwendung der COX-2-Inhibitoren in der Schwangerschaft vor. Tierversuche weisen auf eine Beeinträchtigung der Embryonalentwicklung, nicht jedoch auf eine spezifische Teratogenität hin (Takahashi et al. 2001). Eine kleine randomisierte Studie fand keine Unterschiede beim tokolytischen Effekt zwischen *Celecoxib* und *Indometacin*. Im Gegensatz zu *Indometacin* waren unter *Celecoxib* kein partieller vorzeitiger Verschluss des DA und auch keine Verminderung der Amnionflüssigkeit nachweisbar (Stika et al. 2002). Für eine endgültige Aussage sind die Fallzahlen zu gering. Man kann davon ausgehen, dass die bei den klassischen NSAR und ASS beschriebenen fetotoxischen Wirkungen in der Spätschwangerschaft auch bei den COX-2-Inhibitoren zu erwarten sind.

Auch für COX-2-Inhibitoren wurde diskutiert, ob ähnlich wie bei einigen NSAR die längerfristige Einnahme zum Auftreten des sog. LUF-Syndroms (unrupturierte luteinisierte Follikel) und damit zu einer herabgesetzten Fertilität bei der Frau führen kann. Für *Rofecoxib* wurde dieser Effekt in einer kleinen randomisierten Studie beobachtet (Pall et al. 2001).

Insgesamt erlauben die vorliegenden Daten zu COX-2-Inhibitoren in der Schwangerschaft keine differenzierte Risikobewertung.

Empfehlung für die Praxis

Selektive COX-2-Inhibitoren sind wegen mangelnder Erfahrungen, ihres allgemeinen Nebenwirkungsspektrums und nicht belegter Vorteile gegenüber klassischen NSAR in der Schwangerschaft zu meiden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.1.14 Migränebehandlung

Migräne betrifft etwa 25% der Frauen im Alter von 18–49 Jahren (Brandes 2008). Da es gerade bei schwereren Verlaufsformen der Migräne nicht immer zu einer Bes-

serung während der Schwangerschaft kommt, besteht die Herausforderung für die behandelnden Ärzte darin, eine geeignete Therapie für die schwangere Migränepatientin zu erarbeiten. Immerhin berichten etwa 50–80% der Patientinnen über eine Reduktion der Migräneattacken in der Schwangerschaft (Sances et al. 2003).

Auf nichtmedikamentöse Therapieformen der Migräne wie Akupunktur, das Erlernen von Entspannungstechniken, Biofeedback oder kognitive Verhaltenstherapie, die besonders prophylaktisch von Nutzen sein können, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Für eine Intervallprophylaxe der Migräne wird auch eine Änderung der Ernährung und Lebensführung (z.B. regelmäßiger und ausreichender Schlaf) empfohlen.

Man unterscheidet zwischen der Behandlung einer Migräneattacke und der medikamentösen Migräneprophylaxe, die bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder neurologischen Ausfällen empfohlen wird.

Pathophysiologisch verläuft die Attacke in 3 Phasen:

- *Prodromalstadium* mit Vasokonstriktion der Gefäße der betroffenen Hirnhälfte,
- *Schmerzstadium* mit Vasodilatation,
- *Ödemstadium*, das mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität einhergeht und lange anhalten kann.

Zur medikamentösen Therapie gibt es unterschiedliche Ansätze. Die im Folgenden angeführten Mittel werden z.T. an anderer Stelle in diesem Buch detailliert erörtert.

Außerhalb der Schwangerschaft wird gemäß den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Therapie der Migräne“ (2008) auch die Anwendung einiger Antikonvulsiva (► Kap. 2.10) für die Migräneprophylaxe und -therapie befürwortet. Während der Schwangerschaft sollten diese Arzneistoffe in der Migränebehandlung gemieden werden. Ebenfalls nicht empfohlen wird die Behandlung gastrointestinaler Begleitsymptome mit Domperidon (► Kap. 2.4) in der Schwangerschaft. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (Sartane), die auch außerhalb der Schwangerschaft aufgrund ihrer nicht eindeutig belegten Wirksamkeit bei der Migräneprophylaxe nur zurückhaltend eingesetzt werden, sind im 1. Trimenon relativ, im 2. und 3. Trimenon absolut kontraindiziert (► Kap. 2.8).

Im Folgenden werden die für die Schwangerschaft in unterschiedlichem Maße geeigneten Medikamente vorgestellt und kurz besprochen. Natürlich sind auch nicht-medikamentöse Verfahren wie Akupunktur und Akupressur sowie die Umstellung von Lebensstil und Ernährung in Erwägung zu ziehen.

Therapie der leichten Migräneattacke in der Schwangerschaft

Prokinetisches Antiemetikum bei Attackenbeginn: Metoclopramid, Analgetikum nach 15 min: Paracetamol während der ganzen Schwangerschaft, bis SSW 30 auch Ibuprofen, Diclofenac, (Naproxen) und ASS.

Therapie der schweren Migräneattacke in der Schwangerschaft

Sumatriptan; die anderen Triptane sollten nur bei Versagen oder Unverträglichkeit von Sumatriptan genommen werden.

Migräneprophylaxe während der Schwangerschaft

Metoprolol, Propranolol (► Kap. 2.8.3), (Flunarizin), Acetylsalicylsäure bis SSW 30, Magnesium oral, Amitriptylin, (bis SSW 30 auch Naproxen), Bisoprolol (► Kap. 2.8.3).

Analgetika

Paracetamol (z.B. ben-u-ron[®], Enelfa[®]) (▶ Kap. 2.1.1) reicht zur Migränetherapie allein oft nicht aus. Eine Kombination mit *Coffein* oder *Codein* (z.B. Prontopyrin[®] plus, talvosilen[®]) kann hilfreich sein. *Acetylsalicylsäure* (▶ Kap. 2.1.2) und Antiphlogistika wie *Ibuprofen* (▶ Kap. 2.1.12) können ab dem 3. Trimenon den fetalen Ductus arteriosus vorzeitig verengen. ASS beeinträchtigt außerdem die Blutgerinnung. Dies ist besonders bei drohender Frühgeburt von Bedeutung.

Antiemetika und Prokinetika

Das Antiemetikum *Metoclopramid* (Kap. 2.4.4) wirkt gegen die begleitende Übelkeit und begünstigt die Resorption der Analgetika durch Beschleunigung der Magenpassage.

Triptane (selektive Serotonin-Agonisten)

Sumatriptan (z.B. Imigran[®]) – ein selektiver Agonist des 5-HT₁-Rezeptors – ist bei schweren Migräneattacken indiziert und wirkt über eine Vasokonstriktion überwiegend an den kranialen Blutgefäßen.

Insgesamt mehr als 4.000 Schwangerschaften wurden vom Hersteller und im Rahmen von Studien prospektiv ausgewertet. Bei Exposition vorwiegend im 1. Trimenon ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial beim Menschen (z.B. Källén et al. 2011; Cunnington et al. 2009; Reiff-Eldridge et al. 2000). Auch die Auswertung des norwegischen Geburtenregisters zur Anwendung von Triptanen bei 1.387 Schwangeren im 1. Trimenon fand keine Erhöhung der Fehlbildungsrate. Dabei wurde in etwa 50% *Sumatriptan* angewandt. Etwa 240 Frauen verwendeten *Zolmitriptan* (z.B. AscoTop[®]) und 179 *Eletriptan* (z.B. Relpax[®]) im 1. Trimenon. Nach Therapie im 2. und/oder 3. Trimenon wurde ein gering erhöhtes Risiko für das Auftreten eines atonischen Uterus (OR 1,4) und für einen Blutverlust > 500 ml beobachtet (Nezvalová-Henriksen et al. 2010), was in anderen Arbeiten bisher nicht bestätigt wurde.

Zu *Rizatriptan* (Maxalt[®]) gibt es insgesamt weit mehr als 500 dokumentierte Schwangerschaftsverläufe, u.a. 55 Fälle aus dem Schwangerschaftsregister des Herstellers (Merck 2009) und etwa 300 Fälle des schwedischen Geburtenregisters (Källén et al. 2011). Im norwegischen Geburtenregister fanden sich zu Rizatriptan 328 im 1. und 253 im 2. und/oder im 3. Trimenon exponierte Frauen (Nezvalová-Henriksen et al. 2010). Ein teratogenes Risiko ist bisher nicht erkennbar.

Zu *Naratriptan* (Naramig[®]) wurden mehr als 100 im 1. Trimenon exponierte Schwangerschaften dokumentiert, auch hier ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Källén et al. 2011; Nezvalová-Henriksen et al. 2010; Cunnington et al. 2009). Tierexperimentell wurden Skelett- und Gefäßanomalien bei Plasmakonzentrationen beobachtet, welche die therapeutisch empfohlenen um das 2,5-fache überschritten.

Zu *Almotriptan* (Almogran[®]) und *Frovatriptan* (Allegro[®]) liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die meisten Erfahrungen für die Anwendung in der Schwangerschaft gibt es zu *Sumatriptan*. Auch wenn zu einigen Triptanen noch keine endgültige Bewertung möglich ist, ist nach den bisherigen Daten kein erhebliches Risiko von dieser Wirkstoffgruppe zu erwarten.

Ergotamin-Abkömmlinge

Das gefäßtonisierende *Dihydroergotaminmesilat* (z.B. DET-MS[®], Dihydergot[®]) ist ein hydriertes Derivat des Mutterkornalkaloids Ergotamin, das als partieller Agonist am adrenergen α -Rezeptor im therapeutischen Dosisbereich vorwiegend α -adrenerge Wirkungen ausübt. *Dihydroergotamin* (DHE) galt früher wegen seiner Verwandtschaft zu Ergotamin in der Schwangerschaft als absolut kontraindiziert. Aufgrund der Hydrierung kann DHE jedoch Biomembranen schlecht überwinden und wird nach oraler Gabe nur zu etwa 30% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Wirkungspfel ist nach 1–3 h erreicht. Durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus sind nur 2% systemisch verfügbar.

DHE ist in manchen Fällen hilfreich, darf aber in den letzten Wochen vor der Geburt nur oral und bei Wehenbereitschaft wegen seines vasokonstriktiven Effekts überhaupt nicht verabreicht werden. Nach oraler Anwendung in therapeutischer Dosis sind embryotoxische Effekte kaum zu erwarten. Allerdings gibt es nur wenige Studiendaten. Eine Auswertung des schwedischen Geburtenregisters fand bei 135 im 1. Trimenon mit DHE behandelten Schwangeren kein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen (Källén et al. 2011). Dieses Ergebnis wurde von einer kanadischen Studie mit 53 DHE-exponierten Schwangeren bestätigt (Bérard et al. 2011). Ein Risiko ist jedoch bei Überdosis und parenteraler Behandlung nicht auszuschließen.

Nichthydrierte Ergotalkaloide wie *Ergotamin tartrat* (z.B. Ergo-Kranit[®] akut) sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften theoretisch eher als DHE in der Lage, Uteruskontraktionen und eine Perfusionsstörung der Plazenta zu verursachen, mit der Folge einer Fruchtschädigung oder eines Fruchttods (Übersicht in Briggs et al. 2011). Allerdings wurden bisher nur Einzelfälle von Fehlbildungen (Disruptionsanomalien) und Totgeburten beobachtet (Hughes und Goldstein 1988; eigene Beobachtungen). Ältere epidemiologische Studien zeigten bisher keinen eindeutigen Anstieg der Gesamtfehlbildungsrate (z.B. Raymond 1995).

Bei nicht erhöhter Gesamtfehlbildungsrate wurde in einer Fall-Kontroll-Studie, die 9.460 Kinder mit kongenitalen Anomalien einbezog, eine Assoziation zwischen der Einnahme von Ergotaminen und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten gesehen, wobei die Ergotamin-Exposition nur in drei Fällen im 1. Trimenon stattgefunden hatte (Czeizel 1989). In einer daraufhin durchgeführten Studie an 1.202 Kindern mit Neuralrohrdefekten (NTD) hatten die Mütter von 5 an NTD erkrankten Kindern Ergotamin im 1. Trimenon eingenommen (Medveczky et al. 2004), jedoch keine von ihnen im sensiblen 2. Gestationsmonat.

Es gibt 2 Fallberichte mit einer Möbius-Sequenz (Entwicklungsstörung der Hirnnerven) nach Exposition in der Frühschwangerschaft (Smets et al. 2003; Graf und Shephard 1997). Demgegenüber stehen etwa 500 Schwangerschaftsverläufe mit Ergotamin-Exposition im 1. Trimenon ohne erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Källén et al. 2011). In einer weiteren Untersuchung auf Grundlage des ungarischen Geburtenregisters beobachteten Bánhidý et al. (2007) ein signifikant häufigeres Auftreten von vermindertem Geburtsgewicht und/oder Frühgeburt bei Kindern, deren Mütter mit Ergotaminen behandelt worden waren, besonders wenn die Therapie nach dem 2. Trimenon erfolgte, was durch die vasokonstriktive Wirkung der Ergotamine mit folgender Minderperfusion der Plazenta erklärt wird.

Källén et al. (2011) fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburten nach jeglicher medikamentöser Migränebehandlung im 2. oder 3. Trimenon, sowie für Präeklampsie nach Behandlung im 1. Trimenon – wahrscheinlich Zufallsergebnisse infolge multiplen Testens.

Andere Migränemittel

Flunarizin (z.B. Nalil-N®) (▶ 2.8.17) ist ein Calcium-Antagonist mit antihistaminergen Eigenschaften, der bisher unzureichend untersucht ist (Weber-Schoendorfer et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Die zur Prophylaxe und Therapie der Migräne auch in der Schwangerschaft akzeptablen Arzneistoffe sind zu Beginn dieses Abschnitts in einer Übersicht zusammengestellt. Da Paracetamol allein häufig nicht ausreicht, können Kombinationen von Paracetamol mit Codein bei Beachtung des Suchtpotenzials für die Mutter und des atemdepressiven Effekts beim Neugeborenen unter der Geburt in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden. Ibuprofen gehört etwa bis SSW 30 auch zu den Arzneistoffen der 1. Wahl. Zur Behandlung der schweren Migräneattacke kommt vor allem Sumatriptan in Frage. Metoclopramid kann gegen die begleitende Übelkeit in allen Phasen der Schwangerschaft eingenommen werden.

Mit Ausnahme der späteren Schwangerschaft bzw. bei Wehenbereitschaft wird auch Dihydroergotamin p.o. als akzeptabel angesehen. Kontraindiziert in den letzten Schwangerschaftswochen ist die parenterale Gabe von Ergotalkaloiden und insbesondere jede Ergotalkaloidanwendung bei wehenbereitem Uterus. Nach versehentlicher Injektion von Ergotamin-Abkömmlingen im letzten Trimenon sollten Auswirkungen auf Wehentätigkeit und fetales Befinden kardiotoxikografisch ausgeschlossen werden.

Mittel der 1. Wahl zur Migräneprophylaxe sind β -Rezeptoren-Blocker, insbesondere Metoprolol.

Wurde ein von uns nicht empfohlenes Mittel genommen, erfordert dies weder invasive Diagnostik noch einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16).

2.1.15 Myotonolytika und andere Analgetika

Zur Behandlung von Muskelverspannungen werden *Baclofen* (z.B. Lioresal®), *Clostridium botulinum Toxin* (z.B. BOTOX®, ▶ 2.16.8), *Dantrolen* (z.B. Dantamarin®), *Methocarbamol* (Ortoton®), *Orphenadrin* (Norflex®), *Pridinol* (z.B. Myoson®), *Tetrazepam* (z.B. Musaril®), *Tizanidin* (Sirdalud®) und *Tolperison* (z.B. Mydocalm®) angeboten. Für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wird vom Hersteller auch *Pregabalin* (Lyrica®) beworben (▶ 2.10.25).

Baclofen ist ein Derivat der γ -Aminobuttersäure (GABA) und wirkt als spezifischer Agonist an GABA-Rezeptoren vorwiegend zentral. Zur intrathekalen Anwendung von Baclofen über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft wegen spastischer Lähmung, z.B. aufgrund einer Zerebralparese oder bedingt durch multiple Sklerose, gibt es bisher Berichte über 6 Schwangerschaften (z.B. Ali Sakr Esa et al. 2009; Dalton 2008). In 2 Fällen wurde die Baclofen-Pumpe erst während der Schwangerschaft implantiert. Alle Kinder waren gesund und wiesen keine Entzugssymptomatik auf (Roberts et al. 2003; Munoz und Marco 2000). Zur Baclofentherapie p.o. über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft gibt es 2 Kasuistiken (Dosis 20–80 mg/Tag). Neugeborene wiesen keine Fehlbildungen, aber eines Entzugssymptome auf. Diese äußerten sich in Krampfanfällen am 7. Lebenstag (Ratnayaka et al. 2001). Bei dem anderen Neugeborenen wurden kurz nach der Entbindung Übererregbarkeit und Atembeschwerden beschrieben (Moran et al. 2004). Falls eine Behandlung mit Baclofen notwendig ist, sollte deshalb die intrathekale Gabe vorgezogen werden, da für diese Applikationsform 20- bis 100-mal niedrigere Wirkstoffdosen benötigt werden (Moran et al. 2004).

Zur Anwendung von *Dantrolen* im 1. Trimenon gibt es keine Erfahrungen. Lediglich bei Frauen, die als „genetisch empfindlich“ für die Entwicklung einer malignen Hyperthermie galten, wurde es gelegentlich unter der Geburt verwendet. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten über die maternale und fetale Toxizität wird *Dantrolen* heute sehr zurückhaltend eingesetzt (Weingarten et al. 1987; Durham et al. 1984). Stattdessen wird versucht, in der Anästhesie auf Substanzen zu verzichten, die das Auftreten einer malignen Hyperthermie begünstigen können.

Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft liegen zu keinem dieser teilweise recht alten und therapeutisch überholten Mittel vor.

Empfehlung für die Praxis

Abgesehen von der Notfallbehandlung mit *Dantrolen* bei maligner Hyperthermie ist die Anwendung von Myotonolytika in der Schwangerschaft Ausnahmesituationen vorbehalten. Physiotherapeutische Maßnahmen und Antiphlogistika/Antirheumatika sind vorzuziehen. Falls erforderlich, kann kurzzeitig die spannungslösende Wirkung des gut untersuchten *Diazepam* genutzt werden. Eine Sonderstellung nimmt *Baclofen* (intrathekal) ein, das auch außerhalb der Schwangerschaft ausschließlich bei schwerer, mit Standardtherapie nicht beherrschbarer chronischer Spastizität indiziert ist, z.B. infolge von multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarks oder bei zerebraler Genese.

2.1.16 Gicht-Intervallbehandlung

Gicht ist auf eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut und in den Geweben zurückzuführen. Bei der Therapie unterscheidet man die Intervallbehandlung mit Urikosurika und Allopurinol von der des akuten Anfalls mit Colchicin und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR). Gicht tritt selten vor der Menopause auf. Bei Frauen im gebärfähigen Alter spielt die Therapie der Gicht daher nur eine untergeordnete Rolle; eine Hyperurikämie kann aber auch bei Tumoren spontan (selten) oder durch eine aggressive Chemotherapie hervorgerufen werden. Wenn es durch rasche Tumorzellzerstörung zu mitunter lebensbedrohlichen metabolischen Komplikationen kommt, spricht man vom Tumorlysesyndrom.

Die zur Intervalltherapie der Gicht eingesetzten Urikosurika *Benzbromaron* (z.B. *Benzbromaron AL*®) und *Probenecid* (z.B. *Probenecid Weimer*®) fördern über die Hemmung der renal-tubulären Reabsorption von Harnsäure deren Ausscheidung.

Allopurinol (z.B. *Zyloric*®) ist ein Urikostatikum, das zusammen mit seinem Hauptmetaboliten Oxipurinol über die Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase eine Senkung der Harnsäurekonzentration im Blut bewirkt.

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels. Da *Allopurinol* strukturell diesen Nukleinsäuren ähnlich ist, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass das Arzneimittel oder seine Metaboliten in Nukleinsäuren des Embryos eingebaut werden. Bisher wurden jedoch durch In-vitro- und In-vivo-Versuche keine Hinweise auf Kanzerogenität oder Mutagenität erbracht. Im Tierversuch erwies sich *Allopurinol* bei Kaninchen und Ratten als nicht teratogen, bei Mäusen wurden u.a. vermehrt Gaumenspalten beobachtet (Fujii und Nishimura 1972). Erfahrungen beim Menschen beschränken sich auf wenige dokumentierte Schwangerschaften (z.B. Brown 2001). Ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes mit multiplen Fehlbildungen, nachdem die Mutter die gesamte Schwangerschaft hindurch *Allopurinol* eingenommen hatte (Kozenko et al. 2011). Bei Anwendung im 3. Trimenon wurden keine Auffälligkeiten bei den Neugeborenen beobachtet

(Gülmezoglu et al. 1997). Zurzeit wird in einer niederländischen prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie untersucht, ob sich durch antenatal intravenös verabreichtes Allopurinol bei vermuteter fetaler Hypoxie das Auftreten einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie beim Neugeborenen, die zur infantilen Zerebralparese führen kann, verhindern lässt (Kaandorp et al. 2010a).

Probenecid ist plazentagängig und hat sich als gut verträglich für Mutter und Kind erwiesen (Übersicht in Briggs et al. 2011). Da *Probenecid* weder analgetische noch antiphlogistische Wirkungen hat, ist es beim akuten Gichtanfall wirkungslos.

Seit 2010 ist als neues Urikostatikum *Febuxostat* (Adenuric®) zugelassen, das als 2-Aryl-Thiazol-Derivat selektiv die Xanthinoxidase hemmt und damit den gleichen Wirkmechanismus hat wie Allopurinol. Für *Febuxostat* liegen noch keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Ebenfalls zu den neueren Arzneistoffen gehört *Rasburicase* (Fasturtec®), ein rekombinantes Uratoxidase-Enzym zur Behandlung und Prophylaxe der Hyperurikämie. Das Urikolytikum katalysiert die enzymatische Oxidation von Harnsäure zu Allantoin, einer wasserlöslichen Substanz, die leicht über die Nieren ausgeschieden wird. *Rasburicase* wird bei durch hämatologische Tumoren (Lymphome, Leukämie) bedingter Hyperurikämie eingesetzt, wo es nach bisherigen Daten sehr viel schneller wirkt als Allopurinol. Formal gesehen gehört es zu den Zytostatika. Zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es bisher keine Erfahrungen.

Empfehlung für die Praxis

Probenecid ist in der Schwangerschaft das Mittel der Wahl, um eine komplikationslose Harnsäureelimination zu erreichen. Allopurinol ist relativ kontraindiziert, da mit *Probenecid* ein erwiesenermaßen sicheres Arzneimittel als therapeutische Alternative zur Verfügung steht. Eine Verabreichung von Allopurinol oder einem der anderen genannten Arzneistoffe im 1. Trimenon ist jedoch kein Grund, die Schwangerschaft abzubrechen (▶ Kap. 1.16). Die Behandlung sollte aber umgestellt und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.1.17 Gicht-Anfallsbehandlung, Colchicin

Neben den nichtsteroidalen Säureantiphlogistika (NSAR) wie *Ibuprofen* ist *Colchicin* das klassische Mittel für den akuten Gichtanfall. *Colchicin*, Presssaft aus frischen Herbstzeitlosenblüten (*Colchicum-Dispert*®, *Colchysat*® Bürger), passiert die Plazenta, besitzt als Mitosehemmstoff mutagene und genotoxische Eigenschaften und wirkt tierexperimentell in verschiedenen Spezies embryotoxisch. Bei Patienten, die mit *Colchicin* behandelt wurden, sind mutagene Effekte an den Lymphozyten beschrieben worden.

Colchicin ist die einzige wirksame Behandlung zur Vorbeugung von Attacken beim familiären Mittelmeerfieber (FMF) und bei der sich bei FMF-Patienten chronisch entwickelnden Amyloidose der Niere.

Interessant ist, dass das Abortrisiko bei unbehandelten Frauen mit FMF in einigen Untersuchungen als fast doppelt so hoch beschrieben wurde wie bei Patientinnen mit *Colchicin*therapie (Rabinovitch et al. 1992). In einer neuen israelischen Arbeit, die den Schwangerschaftsausgang von 179 Schwangerschaften mit FMF und *Colchicin*therapie mit 197 Schwangerschaften mit FMF, aber ohne *Colchicin*therapie

und 312 Kontrollen (Schwangerschaften von gesunden Frauen) vergleicht, fanden die Untersucher hinsichtlich der Rate an Frühaborten, Spätaborten und kongenitalen Fehlbildungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (Ben-Chetrit et al. 2010). Es wurde hingegen ein leichter Trend in Richtung eines besseren Schwangerschaftsausgangs für die Schwangerschaften unter Colchicinbehandlung gesehen, der jedoch nicht signifikant war. Immerhin lassen sich durch Colchicin die FMF-Anfälle (Fieber, Peritonitis) verhindern, was für die betroffenen Schwangeren mit einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität einhergeht.

Teratogene Schäden wurden auch nach länger dauernder Behandlung des FMF mit *Colchicin* nicht beobachtet. Eine große israelische Studie, die offenbar früher veröffentlichte Arbeiten (Barkei 2000; Rabinovitch et al. 1992) einschließt, umfasst 628 Schwangerschaften mit Colchicin-Exposition der Mutter und 236, bei denen der Vater behandelt wurde. Insgesamt wurden 777 Lebendgeborene registriert (Berkensadt et al. 2005). Wie bereits in älteren Arbeiten beschrieben, fand sich bei nicht erhöhter Gesamtfehlbildungsrate ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der Häufigkeit chromosomaler Anomalien (6 Aneuploidien, davon u.a. 2 Trisomien 21, 1 Turner-Syndrom, 1 Klinefelter-Syndrom sowie eine balancierte Y-Chromosom-Translokation bei mütterlicher Erkrankung). Auch Diav-Citrin et al. (2010) kommen in einer prospektiven Beobachtungsstudie von 238 Colchicin-exponierten Schwangerschaften (97% Exposition im 1. Trimenon) und 964 Kontrollen zu dem Ergebnis, dass Colchicin weder zu einer erhöhten Fehlbildungsrate noch zu einer Häufung genetischer Anomalien führt. Allerdings wurden in der Colchicin-Gruppe eine signifikant geringere Schwangerschaftsdauer, häufigere Frühgeburten und geringeres Geburtsgewicht beobachtet. Frühgeburten scheinen bei Frauen mit FMF häufiger aufzutreten, unabhängig davon, ob sie medikamentös therapiert wurden oder nicht (Ofir et al. 2008).

Nach wie vor hält die Diskussion über die Notwendigkeit einer Amniozentese bei mütterlicher Colchicintherapie an. Ein leicht erhöhtes Risiko für Chromosomenaberrationen und Aneuploidien wurde immer wieder diskutiert, war aber bisher nicht eindeutig belegbar. Ben-Chetrit et al. (2010) vertreten in einer neuen Publikation zu dieser Frage die Auffassung, dass eine Colchicin-Exposition allein keine Rechtfertigung für eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie darstellt. Vielmehr sollte die Entscheidung zu einer invasiven Diagnostik unter Einbeziehung aller die Schwangerschaft betreffenden Risikofaktoren und unter Berücksichtigung des mit der invasiven Diagnostik einhergehenden Risikos individuell getroffen werden.

Paternale Exposition Eine Arbeit beschäftigt sich explizit mit dem Risiko der väterlichen Erkrankung an FMF und dem Risiko einer Therapie des Vaters mit Colchicin zum Zeitpunkt der Befruchtung. Bei 222 Schwangerschaften von 60 Frauen mit erkrankten Männern (53 der 60 Männer nahmen Colchicin) wurden keine chromosomalen Anomalien gefunden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war weder ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen noch eines für Aborte nachweisbar (Ben-Chetrit et al. 2004).

Auch *Phenylbutazon* (z.B. Ambene®) wird zur Therapie des akuten Gichtanfalls eingesetzt. Hämatoxisches Potenzial, flüssigkeitsretinierende Wirkung und die lange Eliminations-HWZ von 50–100 h sind ungünstige Eigenschaften während der Schwangerschaft (► Kap. 2.1.3).

Empfehlung für die Praxis

Ibuprofen ist bis zur 30. SSW das Medikament der Wahl bei einem in der Schwangerschaft seltenen Gichtanfall. Mittel der 2. Wahl sind Colchicin und Phenylbutazon. Beim familiä-

ren Mittelmeerfieber ist eine Dauerbehandlung mit Colchicin auch während der Schwangerschaft erforderlich. Eine Colchicintherapie im 1. Trimenon ist kein Grund für einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschall-diagnostik sollte zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Eine primäre Chromosomenuntersuchung wird derzeit nicht empfohlen; sie kann nach Durchführung der nichtinvasiven Diagnostik im Zweifelsfall erwogen werden.

Literatur

- Abe K, Honein MA, Moore CA: Maternal febrile illness, medication use, and risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 911–8.
- Alano MA, Ngougma E, Osrea EM, et al.: Analysis of antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519–23.
- Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al.: Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542–6.
- Ali Sakr Esa W, Toma I, Tetzlaff JE, et al.: Epidural analgesia in labor for a woman with an intrathecal baclofen pump. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18(1): 64–6.
- Backos M, et al.: Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low-dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 102–7.
- Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, et al.: Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2011; 100(1): 90–6.
- Balasubramaniam J: Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000; 355: 575.
- Bánhidý F, Acs N, Puhó E, et al.: Ergotamine treatment during pregnancy and a higher rate of low birthweight and preterm birth. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(4): 510–6.
- Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, et al.: Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 176–9.
- Barsotti CE, Mycyk MB, Reyes J: Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am J Emerg Med* 2003; 21(1): 87–8.
- Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, et al.: The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 549–52.
- Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, et al.: Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(2): 143–8.
- Bérard A, Sheehy O, Kori S: Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A* 2011; 91: 352.
- Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, et al.: Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine – treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1513–6.
- Bivins HA Jr, Newman RB, Fyfe DA, et al.: Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1065–70.
- Brandes JL: Headache related to pregnancy: management of migraine and migraine headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10(1): 12–9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 2011.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al.: Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1): 402–14.
- Burdan F: Developmental toxicity evaluation of ibuprofen and tolmetin administered in triple daily doses to Wistar CRL:(WI)WUBR rats. *Birth Defects Res B* 2004; 71: 321–30.

- Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME: Relationship between cyclooxygenase (COX) 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B* 2003; 68: 47–56.
- Cassina M, De Santis M, Cesari E, et al.: First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010; 30(3): 401–4.
- Catalan JL, Santonja J, Martinze L, et al.: [Oligoamnios associated with the use of magnesium dipyrono.] *Med Clin (Barc)* 1995; 104(14): 541–3.
- Cartis S, Sibai B, Hauth J, et al.: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701–8.
- CLASP Collaborative Group: CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619–29.
- Cleves MA, Savell VH, Raj S, et al.: Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 10713.
- Coleman L, Carvalho B, Lipman S, et al.: Accidental intrathecal sufentanil overdose during combined spinal-epidural analgesia for labor. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18(1): 78–80.
- Collins LR, Hall RW, Dajani NK, et al.: Prolonged morphine exposure in utero causes fetal and placental vasoconstriction: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 417–21.
- Cook JC, Jacobson CF, Gao F, et al.: Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68: 5–26.
- Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et al.: Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 721–31.
- Cunnington M, Ephross S, Churchill P: The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache* 2009; 49(10): 1414–22.
- Czeizel A: Teratogenicity of ergotamine. *J Med Genet* 1989; 26: 69–71.
- Dalton CM, Keenan E, Jarrett L, et al.: The safety of baclofen in pregnancy: intrathecal therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(4): 571–2.
- Dani C, Bertini G, Corsini I, et al.: The fate of ductus arteriosus in infants at 23–27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1176–80.
- Da Silva Dal Pizzol T, Schüler-Faccini L, Mengue SS, et al.: Dipyrono use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(3): 293–7.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al.: Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 144.e1–6.
- De Santis M, Cavaliere AF, Noia G, et al.: Acute recurrent polyhydramnios and amniotic prolactin. *Prenat Diagn* 2000; 20(4): 347–8.
- Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al.: Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol* 2008; 167(4): 485–91.
- Durham JA, et al.: Hepatotoxicological evaluation of dantrolene sodium. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7: 23–40.
- Einarson A, Bozzo P, Taguchi N: Use of a fentanyl patch throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(1): 20.
- Elbourne D, Wiseman RA: Types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001237/2000.
- Ericson A, Källén BAJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 371–5.
- Eriksson SL, Blomberg I, Olofsson C: Single-shot intrathecal sufentanil with bupivacaine in late labour – analgesic quality and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(2): 131–5.
- Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwell ES: Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration. *J Perinatol* 2010; 30(2): 149–50.

- Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, et al.: Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000; 28(3): 836–9.
- Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, et al.: Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2010; 115(1): 109–15.
- Fiore M, Shields KE, Santanello N, et al.: Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalgia* 2005; 25: 685–8.
- Fujii T, Nishimura H: Comparison of teratogenic action of substances related to purine metabolism in mouse embryos. *Jpn J Pharmacol* 1972; 22: 201–6.
- Gepts E, et al: Pharmacokinetics and placental transfer of intravenous and epidural alfentanil in parturient women. *Anesth Analg* 1986; 65: 1155–60.
- Gin T, Fraunzca F, Ngan-Kee WD, et al.: Alfentanil given immediately before the induction of anaesthesia for elective cesarean delivery. *Anaesth Analg* 2000; 90: 1167–72.
- Golding J: A randomized trial of low-dose aspirin for primiparae in pregnancy: the Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 293–8.
- Graf WD, Shephard TH: Uterine contraction in the development of Möbius syndrome. *J Child Neurol* 1997; 12: 225–6.
- Gudmundsson S: It can take 10 days for the right fetal ventricle to recover after a temporary closure of the ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 349–51.
- Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM: Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 689–96.
- Heinonen OP, et al.: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group 1977, pp. 287–95.
- Heyborne KD: Pre-eclampsia prevention, lessons from the low-dose aspirin therapy trials. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 523–8.
- Holmes RP, Stone PR: Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstet Gynaecol* 2000; 96: 810–1.
- Hughes HE, Goldstein DA: Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta-blockers and caffeine. *J Med Genetics* 1988; 25: 3396–9.
- Ishida H, Inamura N, Kawazu Y, et al.: Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis* 2011; 6(1): 51–6.
- Jayagopal N, Sinha D, Bhatti NR: Use of sulindac in polyhydramnios. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(8): 850.
- Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al.: Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; 21: 779–85.
- Kaandorp JJ, Benders MJ, Rademaker CM, et al.: Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010 [a]; 10: 8.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al.: Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010 [b]; 362(17): 1586–96.
- Källén B, Lygner PE: Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001; 41: 351–6.
- Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden. *Drug Saf* 2011;34(8):691-703.
- Källén BAJ, Olausson PO: Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 255–61.
- Kajantie E, Somer M: Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes. *Clin Dysmorphol* 2004; 13: 195–6.
- Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, et al.: Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1295–306.
- Keskin HL, Keskin EA, Avsar AF, et al.: Pethidin versus tramadol for pain relief during labour. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 11–6.

- Khooshideh M, Shahriari A: A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(1): 59–63.
- Killick S, Elstein M: Pharmacological production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1987; 47: 773–7.
- Klebanoff MA, Betendes HW: Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988; 37: 249–55.
- Knight M, Duley L, Henderson Smart DJ, et al.: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 000492.
- Koklu E, Gurgoze M, Akgun H, et al.: Renal tubular dysgenesis with atypical histology and in-utero exposure to naproxen sodium. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(3): 241–5.
- Koniman R, Chan YH, Tan TN, et al.: A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 128–34.
- Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR, et al.: Fetal response to maternally administered morphine. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 424–30.
- Kozenko M, Grynspan D, Oluyomi-Obi T et al. Potential teratogenic effects of allopurinol: A case report. *Am J Med Genet A* 2011;155: 2247-52.
- Kozer E, Costei A, Boskovic R, et al.: The safety and effects of aspirin consumption on pregnancy outcomes: a metaanalysis. *Teratology* 2002 [a]; 65: 308.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al.: Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002 [b]; 187: 1623–30.
- Kozer E, Costei A, Boskovic R, et al.: Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Birth Defects Res B* 2003; 68: 70–84.
- Kristensen DM, Hass U, Lesné 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.
- Kusanagi T, et al.: Teratogenic effects of non-steroidal anti-inflammatory agents in mice. *Cong Anom* 1977; 17: 177–85.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al.: Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148–53.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme 2008, S. 654 ff.
- Li DK, Liu L, Odouli R: Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1–5.
- Llanas B, Cavert MH, Apere H, et al.: Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure. Value of plasma determination. *Arch Pediatr* 1996; 3: 248–53.
- Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, et al.: Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg* 2009; 44(8): 1546–51.
- Magnani C, Moretti S, Ammenti A: Neonatal chronic failure associated with maternal ingestion of nimesulide as analgesic. *Eur J Obstet Gynaecol* 2004; 116: 244–5.
- Major CA, Lewis DF, Harding JA, et al.: Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 102–6.
- Marret S, Marchand L, Kaminski M, et al. for the EPIPAGE Study Group: Prenatal low-dose aspirin and neurobehavioral outcomes of children born very preterm. *Pediatrics* 2010; 125(1): e29–34.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L: Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997; 56: 241–3.
- Medveczky E, Puho E, Czeizel EA: The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 443–55.
- Mersal A, Attili I, Alkhotani A: Severe neonatal pulmonary hypertension secondary to antenatal maternal diclofenac ingestion reversed by inhaled nitricoxide and oral sildenafil. *Ann Saudi Med* 2007; 27(6): 448–9.

- Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, et al. for the National Birth Defects Prevention Study: Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C(1): 62–72.
- Moise KJ Jr: Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1350–53.
- Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, et al.: Indomethacin in the treatment of premature labor, effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327–31.
- Moran LR, Almeida PG, Worden S, et al.: Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2004; 114: 267–9.
- Morley-Forster PK, Reid DW, Vandenberghe H: A comparison of patient-controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia. *Can J Anaesth* 2000; 47(2): 113–9.
- Morrison CE, Dutton D, Howie H, et al.: Pethidine compared with meptazinol during labour. *Anaesth* 1987; 42: 7–14.
- Munoz FC, Marco DG: Pregnancy outcome in a woman exposed to continuous intrathecal baclofen infusion. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 956.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al.: Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology* 2006; 104(1): 14–20.
- Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H: Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010; 50(4): 563–75.
- Nicholas ADG, Robson PJ: Double-blind comparison of meptazinol and pethidine in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 318–22.
- Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO, et al.: Intravenous fentanyl PCA during labour. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1248–55.
- Oberlander TF, Robeson P, Ward V, et al.: Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact* 2000; 16: 137–42.
- Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, et al.: Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2): 115–8.
- Ofori B, Oraichi D, Blais L, et al.: Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006; 77: 268–79.
- Ognjanovic S, Blair C, Spector LG, et al.: Analgesic use during pregnancy and risk of infant leukaemia: a Children's Oncology Group study. *Br J Cancer* 2011; 104(3): 532–6.
- Ojala R, Ikonen S, Tammela O: Perinatal indomethacin treatment and neo-natal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 153–5.
- O'Mara K, Gal P, Davanzo C: Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term, high-dose maternal use of tramadol. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1342–4.
- Paladini D, Marasini M, Volpe P: Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2005; 25: 357–61.
- Pall M, Fridén BE, Brännström M: Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323–8.
- Pasquini L, Wimalasundera RC, Fichera A, et al.: High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 681–7.
- Prakalapakorn SG, Rasmussen SA, Lambert SR, et al. for the National Birth Defects Prevention Study: Assessment of risk factors for infantile cataracts using a case-control study: National Birth Defects Prevention Study, 2000–2004. *Ophthalmology* 2010; 117(8): 1500–5.
- Peruzzi L, Gianoglio B, et al.: Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type I selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354: 1615.

- Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S: Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2336–41.
- Prefumo F, Marasini M, de Biasio P, et al.: Acute premature constriction of the ductus arteriosus after maternal self-medication with nimesulide. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24(1): 35–8.
- Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al.: Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reproduct Immunol* 1992; 28: 245–6.
- Radi S, Broux F, Noblet C, et al.: Dangi du Nifluril® pendant la grossesse: un cas d'insuffisance rénale chronique début anténatal. *Arch Pediatr* 1999; 6: 338–9.
- Ratnayaka BDM, Dhaliwal H, Watkin S: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. *BMJ* 2001; 323: 85.
- Rayburn W, Rathke A, Leuschen MP, et al.: Fentanyl-citrate analgesia during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 202–6.
- Raymond GV: Teratogen update-ergot and ergotamine. *Teratology* 1995; 51: 344–7.
- Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, et al.: Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 583–590.
- Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, et al.: Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3): 706–14.
- Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, et al.: Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(5): 371–8.
- Regan J, Chambers F, Gorman W, et al.: Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 570–2.
- Reiff-Eldridge R, Heffner C, Ephross S, et al.: Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159–63.
- Reynolds F: The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(3): 289–302.
- Roberts AG, Graves CR, Konrad PE, et al.: Intrathecal baclofen pump implantation during pregnancy. *Neurology* 2003; 61: 1156.
- Rode L, Bundgaard A, Skibsted L, et al.: Acute recurrent polyhydramnios: a combination of amniocenteses and NSAID may be curative rather than palliative. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(3): 186–9.
- Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, et al.: Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 286–92.
- Sances G, Granella F, Nappi R, et al.: Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
- Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, et al.: A double-blind randomized study of fetal side effects during and after short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1046–51.
- Sawdy RJ, Groom KM, Bennett PR: Experience of the use of nimesulide, a cyclo-oxygenase-2 selective prostaglandin synthesis inhibitor, in the prevention of preterm labour in 44 high-risk cases. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 226–9.
- Schick B, Hom M, Tolosa J, et al.: Preliminary analysis of first trimester exposure to oxycodone and hydrocodone. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 162.
- Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, et al.: A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010 [a]; 30(4): 495–507.
- Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, et al.: Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol* 2010 [b]; 30(4): 508–19.
- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al.: Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958–63.

- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al.: Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 18–25.
- Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, et al.: Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *Int J Epidemiol* 2010; 39(3): 790–4.
- Sharpe CR, Franco EL: Use of dipyrrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996; 7: 533–5.
- Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, et al.: Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(5): 757–60.
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, et al.: Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57(1): 1–7.
- Shehata BM, Bare JB, Denton TD, et al.: Premature closure of the ductus arteriosus: variable response among monozygotic twins after in utero exposure to indomethacin. *Fetal Pediatr Pathol* 2006; 25(3): 151–7.
- Siu KL, Lee WH: Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 152–3.
- Siu SSN, Yeung JHK, Lau TK: A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2423–5.
- Sivojelezova A, Einarson A, Koren G: A prospective cohort study evaluating pregnancy outcomes and risk perceptions of pregnant women following glucosamine use during pregnancy (OTIS abstract session). *Birth Defects Res A* 2005; 73: 395.
- Smets K, Zecic A, Willems J: Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: additional clinical observation. *J Child Neurol* 2004; 19: 398.
- Sosa CG, Buekens P, Hughes JM, et al.: Effect of pethidine administered during the first stage of labor on the acid-base status at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129(2): 135–9.
- Steinmeyer J, Kontinen YT: Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58(2):168–211.
- Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, et al.: A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 653–60.
- Suzumori N, Hattori Y, Kaneko S, et al.: Cytomegalovirus-associated acute hydramnios treated by amniocentesis and maternal indomethacin. *Congenit Anom (Kyoto)* 2009; 49(4): 274–5.
- Takahashi Y, Yasuoka K, Kawamura K, et al.: Is maternally administered selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor nephrotoxic in fetal rats? *Pediatr Res* 2001; 49(4 Pt 2 Suppl): 451A.
- Talati AJ, Salim MA, Korones SB: Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinat* 2000; 17: 69–71.
- Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, et al.: Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(2): 227–9.
- Van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, et al.: Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 617–23.
- Van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E: Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. *Reg Anaesth Pain Med* 2001; 26: 257–62.
- Vetter K: Wo sind die Indikationen der Low-dose-Aspirintherapie heute? *Perinat Med* 1995; 7: 51–3.
- Walker MPR, Moore TR, Brace RA: Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney: a mechanism of oliguria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1234–41.
- Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al.: The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 24–30.
- Weingarten AE, et al.: Postpartum uterine atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987; 66: 269–70.

- Weintraub A, Mankuta D: Dipyrrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 722–3.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 26–31.
- Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, et al. for the National Birth Defects Prevention Study: Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A* 2009 [a]; 149A(7): 1399–406.
- Werler MM, Bosco JL, Shapira SK for the National Birth Defects Prevention Study: Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 [b]; 85(1): 52–7.
- Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R: Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(4): 429–30.

2.2 Antiallergika und Hyposensibilisierung

Sowohl Antihistaminika als auch Glucocorticoide haben sich bei der Behandlung allergischer Symptome in der Schwangerschaft als nicht toxisch erwiesen. Einige Antihistaminika werden auch erfolgreich bei Hyperemesis gravidarum (► Kap. 2.4) und als Schlafmittel (► Kap. 2.11) eingesetzt.

Zu Glucocorticoiden ► Kapitel 2.3.2 und ► Kapitel 2.15.8.

2.2.1 Antihistaminika (H1-Blocker)

Pharmakologie

Antihistaminika hemmen die Wirkung von Histamin an den Histaminrezeptoren kompetitiv. Die Freisetzung von Histamin erregt einerseits die an der glatten Muskulatur vieler Organe vorkommenden H1-Rezeptoren und führt über die in der Magenschleimhaut lokalisierten H2-Rezeptoren zu einer Steigerung der Magensekretion. Für die antiallergische Therapie ist die Hemmung der H1-Rezeptoren entscheidend.

H1-Antihistaminika werden oral gut resorbiert, in der Leber oxidativ metabolisiert und nur in Spuren unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Die älteren, heute noch in der Allergologie verwendeten Wirkstoffe haben eine geringe und teilweise erwünschte sedierende Wirkung. Zu dieser Gruppe gehören *Azelastin* (z.B. Allergodil®), *Clemastin* (Tavegil®), *Cyproheptadin* (Peritol®), *Dexchlorpheniramin* (Polaronil®), *Dimetinden* (Fenistil®), *Hydroxyzin* (Atarax®), *Mizolastin* (z.B. Mizollen®) und *Tripolidin* (in Rhinopront® Kombi). Zu *Meclozin*, *Dimenhydrinat*, *Diphenhydramin* und *Doxylamin* ► Kapitel 2.4.2 (Antiemetika und Hyperemesis).

Zu den neueren, praktisch nicht sedierenden Antihistaminika gehören *Cetirizin* (z.B. Zyrtec®), *Desloratadin* (AERIUS®), *Ebastin* (Ebastel®), *Fexofenadin* (Telfast®), *Levocetirizin* (XUSAL®), *Loratadin* (z.B. Lisino®) und *Terfenadin* (Terfenadin AL®). *Rupatadin* (Rupafin®) wurde 2008 zugelassen, *Bilastin* (Bitosen®) im Dezember 2010.

Astemizol und *Terfenadin* haben mit 20–26 h (Astemizol-Metaboliten über 9 Tage!) nicht nur sehr lange Halbwertszeiten, sondern auch gravierende kardiotoxische Nebenwirkungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen. In den meisten Ländern wurden Astemizol (u.a. in Deutschland) und Terfenadin (nicht in Deutschland) deshalb vom Markt genommen. Fexofenadin ist der pharmakologisch aktive Metabolit von Terfenadin. Zur lokalen Anwendung stehen folgende Antihistaminika zur

Verfügung: *Bamipin* (Soventol® Gel), *Chlorphenoxamin* (Systral® Creme), *Levocabastin* (z.B. Livocab® Augentropfen) sowie die neueren Substanzen *Epinastin* (Relstat® Augentropfen) und *Olopatadin* (Opatanol® Augentropfen).

Chlorphenamin findet sich nur in Erkältungsarzneimitteln (in Grippostad® C).

Toxikologie

Lange Markterfahrung und z.T. umfangreiche Untersuchungen haben weder für die sedierenden noch für die erprobten nichtsedierenden Antihistaminika den früher geäußerten Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen bestätigt (Källén 2002; Übersicht in Schardein 2000; Lione und Scialli 1996).

Bei 1.230 Schwangeren, die *Clemastin* zumindest in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten, traten Fehlbildungen nicht vermehrt auf (Källén 2002).

Cyproheptadin (Peritol®) hat tierexperimentell eine diabetogene Wirkung auf die Inselzellen des fetalen Pankreas. Hinweise auf vergleichbare Wirkungen beim Menschen gibt es bisher nicht. Im schwedischen Geburtsregister finden sich bei 8 Fällen nach Behandlung mit Cyproheptadin im 1. Trimenon keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung (Källén 2002).

Zur Therapie mit *Hydroxyzin* liegen Erfahrungen mit mehr als 80 Schwangerschaften ohne Auffälligkeiten beim Neugeborenen vor (z.B. Diav-Citrin et al. 2003; Einarson et al. 1997). In einem Fallbericht zur anxiolytischen Therapie mit täglich 150 mg Hydroxyzin am Ende der Schwangerschaft entwickelte das in SSW 39 geborene Kind 4 h nach Geburt tonisch-klonische Anfälle. Die Plasmakonzentration 6 h postpartum war identisch mit den mütterlichen Werten. Die Anfälle wurden als Entzugssymptomatik gewertet. Nach 6 Monaten war die neurologische Entwicklung des Kindes normal (Serreau et al. 2005).

In einer älteren Untersuchung wurde beobachtet, dass sich nach Anwendung von Antihistaminika in den letzten beiden Schwangerschaftswochen die Häufigkeit der retrolentalen Fibroplasie bei Frühgeborenen verdoppelte (Zierler und Purohit 1986). Andere Untersucher konnten diesen Effekt nicht bestätigen.

Cetirizin, ein Metabolit von Hydroxyzin, gehört zu den gut untersuchten neueren Antihistaminika mit Anwendungserfahrungen aus etwa 1.300 Schwangerschaften (z.B. Weber-Schoendorfer und Schaefer 2008; Källén 2002), aus denen sich kein teratogenes Risiko ableiten ließ.

Loratadin ist das nichtsedierende Antihistaminikum, für das die meisten Erfahrungen in der Schwangerschaft vorliegen. Der zwischenzeitliche Verdacht, es könnte Hypospadien induzieren, hat sich nicht bestätigt. Mit mehr als 5.000 in verschiedenen Studien systematisch nachverfolgten Schwangerschaften ist es heute das Antihistaminikum der 1. Wahl für Schwangere (z.B. Schwarz et al. 2008; Källén und Olausson 2006).

Bei *Terfenadin* ließ sich bei den Kindern von mehr als 1.000 Schwangeren ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachweisen (Diav-Citrin et al. 2003; Källén 2002).

Die Erfahrungen zur Anwendung von *Ebastin*, *Desloratadin*, *Fexofenadin* und *Levocetirizin* in der Schwangerschaft sind begrenzt und beruhen auf einigen wenigen, maximal 50 dokumentierten Verläufen. Keine publizierten Erfahrungen liegen zu *Rupatadin* und den lokalen Antihistaminika *Epinastin* und *Olopatadin* vor. Die dermale und in der Regel kleinflächige Anwendung von *Bamipin* oder *Chlorphenoxamin* kann als sicher angesehen werden. Negative Auswirkungen einer antiallergischen lokalen Behandlung (Auge/Nase) wurden weder für *Azelastin* noch für *Levocabastin* berichtet.

Systemische Antihistaminika, besonders die sedierenden, können bei einer Behandlung bis zur Geburt zu Zitterigkeit und Diarrhö (Lione und Scialli 1996) führen.

Empfehlung für die Praxis

In der Schwangerschaft können H₁-Antihistaminika zur Behandlung allergischer Erkrankungen eingesetzt werden. Loratadin und Cetirizin sollten als die am besten erprobten Antihistaminika bevorzugt werden. Wenn ein sedierender Effekt gewünscht ist, kann z.B. auch Clemastin eingesetzt werden.

2.2.2 Hyposensibilisierung

Bei der Hyposensibilisierung appliziert man einschleichend und kontinuierlich ansteigend Dosen des Allergens subkutan oder oral. Das Immunsystem bildet daraufhin blockierende Antikörper, die das Allergen binden sollen, noch bevor es mit sensibilisierten Mastzellen reagieren kann. Kommt es nach Abschluss der Behandlung zu einer Exposition mit dem Allergen, ist die Histamin-Ausschüttung der Mastzellen deutlich verringert und damit die allergische Reaktion schwächer. Die Hyposensibilisierung hat sich bei Heuschnupfen und Insektenstichallergien gut bewährt; bei ausgeprägtem Asthma ist sie weniger erfolgreich.

Spezifische embryo- oder fetotoxische Effekte sind nicht zu erwarten (Metzger et al. 1978). Eine seltene anaphylaktische Reaktion kann jedoch den Embryo/Feten mittelbar schädigen (Luciano et al. 1997).

Empfehlung für die Praxis

Eine vor Eintritt der Schwangerschaft begonnene Hyposensibilisierung kann bei guter Verträglichkeit fortgesetzt werden. Auf Dosissteigerungen sollte wegen möglicher Unverträglichkeiten verzichtet werden. Eine Hyposensibilisierung sollte aus demselben Grund nicht während der Schwangerschaft begonnen werden, es sei denn, die Situation, z.B. bedrohliche Reaktionen auf Insektenstiche, erfordert diese Therapie.

2.2.3 C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel

Ein C1-Esterase-Inhibitor-(C1-INH)-Mangel ist durch das Auftreten von subkutanen oder submukosalen Schwellungen im Bereich der Haut, des Respirations- und des Gastrointestinaltrakts gekennzeichnet. Es gibt angeborene autosomal-dominant vererbte und erworbene, häufig durch monoklonale B-Zell-Erkrankungen bzw. C1-INH-Autoantikörper verursachte Angioödem. Als Auslöser für Angioödem kommen entzündliche Foci (z.B. *Helicobacter-pylori*-assoziierte Gastritis), Traumen (auch z.B. zahnärztliche Eingriffe) oder Medikamente (z.B. ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika, estrogenhaltige Kontrazeptiva) in Betracht (Gompels et al. 2005). C1-INH ist wichtig für die Kontrolle der vaskulären Permeabilität und spielt in der initialen Aktivierungsphase des Komplementsystems eine bedeutende Rolle. In einer deutschen Studie mit 35 Schwangerschaften bei 22 Frauen mit hereditärem Angioödem wurden in 83% der Fälle vermehrte Angioödemanfalle während der Schwangerschaft beobachtet; allerdings handelte es sich überwiegend um Patientinnen mit schwerem Krankheitsverlauf (Martinez-Saguer et al. 2010).

Zur Langzeitprophylaxe, die nur bei einem Teil der Betroffenen notwendig ist, kommen *Danazol*, das in der Schwangerschaft kontraindiziert ist (► Kap. 2.15.17),

und *Tranexamsäure* (► Kap. 2.9.10) in Frage, die nach Abwägung von Risiken und Nutzen gegeben werden darf (s. auch britisches Konsensdokument, Gompels et al. 2005). Bei Schwangeren mit schweren Verläufen können auch regelmäßige C1-INH-Konzentrat-Infusionen notwendig sein. Zur kurzfristigen Prophylaxe, z.B. vor einem Zahnarztbesuch, und beim akuten Angioödem kommt außer Tranexamsäure C1-INH-Konzentrat in Betracht, das in Deutschland als Berinert® erhältlich ist. Fallserien (z.B. Martinez-Saguer et al. 2010) und Fallberichte zeugen von der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie während der Schwangerschaft und vor der Entbindung.

Conestat alfa (RUCONEST®) ist ein Ende 2010 zugelassenes rekombinantes Analogon des humanen C1-Esterase-Inhibitors, das aus der Milch transgener Kaninchen gewonnen wird.

Empfehlung für die Praxis

Behandlung der Wahl in der Schwangerschaft bei C1-INH-Mangel ist das C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat.

.....

Literatur

- Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: A prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1239–43.
- Einarson A, Bailey B, Jung G, et al.: Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al.: C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(3): 379–94. Review. Erratum in: *Clin Exp Immunol* 2005; 141(1): 189–90.
- Källén B: Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 11: 146–52.
- Källén B, Olausson PO: No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *Int J Med Sci* 2006; 3(3): 106–7.
- Lione A, Scialli AR: The developmental toxicity of the H1 histamine antagonists. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 247–55.
- Luciano R, Zuppa AA, Maragliano G, et al.: Fetal encephalopathy after maternal anaphylaxis. Case report. *Biol Neonat* 1997; 71: 190–3.
- Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al.: Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 131.e1–7.
- Metzger WJ, Turner E, Patterson R: The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 268–74.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker 2000.
- Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, et al.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31(9): 775–88.
- Serreau R, Komihla M, Blanc F, et al.: Neonatal seizures with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 573–4.
- Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26(1): 19–23.
- Zierler S, Purohit D: Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 192–6.

2.3 Antiasthmatika und Hustenmittel

Weltweit sind 4–12% der Schwangeren von Asthma bronchiale betroffen, das auch in der Schwangerschaft ausreichend therapiert werden muss, um neben dem Wohlergehen der Mutter eine ausreichende Oxygenierung im fetoplazentaren Bereich zu gewährleisten. Schweres, unzureichend therapiertes Asthma ist mit einem höheren Risiko für Frühgeburtlichkeit (z.B. Bakhireva 2008a), geringerem Geburtsgewicht (z.B. Breton et al. 2009; Murphy et al. 2006) oder Small for Gestational Age (SGA) (z.B. Firoozi et al. 2010), Präeklampsie (z.B. Rudra et al. 2006) und weiteren Komplikationen (z.B. Enriquez et al. 2007) assoziiert. Ein leicht erhöhtes Risiko für einige Fehlbildungen wird ebenso diskutiert (z.B. Blais et al. 2010) wie die Frage, ob das Geschlecht des Kindes den Asthmaverlauf während der Schwangerschaft beeinflussen kann. Hierzu gibt es widersprüchliche Ergebnisse (z.B. Bakhireva 2008b; Baidergenova et al. 2006).

Die bisherige Einteilung des Asthmas anhand von Symptomen in vier Schweregrade (intermittierend, geringgradig persistierend, mittelgradig persistierend und schwergradig persistierend) ist nur für Patienten ohne Asthmamedikation sinnvoll. Sie berücksichtigt nicht das Ansprechen auf eine Therapie und ist deshalb für Therapieanpassungen im Verlauf der Erkrankung nicht geeignet. Drei Grade der Asthmakontrolle werden definiert:

- kontrolliertes Asthma
- teilweise kontrolliertes Asthma
- unkontrolliertes Asthma

Tab. 2.1 Definition der Grade der Asthmakontrolle bei Erwachsenen, modifiziert nach Versorgungsleitlinien Asthma 2010 (4 von 6 Kriterien aufgeführt)

Kriterium	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma (1–2 Kriterien innerhalb 1 Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2 × pro Woche	> 2 × pro Woche	3 oder mehr Kriterien für „teilweise kontrolliertes Asthma“ innerhalb von 1 Woche erfüllt
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche Symptome	nein	ja	
Bedarfsmedikation nötig	≤ 2 × pro Woche	> 2 × pro Woche	

Das Ziel der Therapie besteht darin, weitestgehende Symptommfreiheit („kontrolliertes Asthma“) mit der geringstmöglichen Anzahl von Antiasthmatika in der niedrigstmöglichen Dosis zu erreichen. Außerhalb der Schwangerschaft wird empfohlen, nach einer mindestens 3-monatigen Krankheitsstabilität eine Therapiereduktion zu prüfen. Dies sollte jedoch bei Schwangeren äußerst kritisch gehandhabt werden (Schatz und Dombrowski 2009). Schwangere mit Langzeitmedikation sollten sich monatlich bei ihrem Hausarzt oder Pulmonologen vorstellen. Bei einer Asthma-Exazerbation und bei nicht gut kontrolliertem Asthma wird ein Arztbesuch alle 1–2 Wochen empfohlen/erforderlich (Schatz und Dombrowski 2009).

Pharmakotherapie und nichtmedikamentöse Maßnahmen (z.B. Rauchstopp und Gewichtsreduktion) sind die Bausteine der Asthmatherapie. Der Asthmastufenplan für Erwachsene, der im Wesentlichen (s. einzelne Medikamentengruppen) auch für Schwangere gilt, beginnt zunächst mit einem inhalativ rasch wirksamen β₂-

Sympathomimetikum (engl. *short-acting beta agonists*, SABA) als Bedarfsmedikation. Wenn diese Therapie nicht ausreicht, kommen niedrig dosierte inhalative Corticoide (ICS) als Langzeitmedikation hinzu. In der dritten Therapiestufe sollten ICS mittelhoch dosiert werden. Die nächste Stufe sieht ein ICS im mittleren bis hohen Dosisbereich und ein langwirksames β_2 -Sympathomimetikum vor. Zusätzlich können Theophyllin und/oder Montelukast notwendig werden. Bei Versagen dieser Arzneistoffe sollten orales Prednisolon und weitere Medikamente eingesetzt werden (Versorgungsleitlinien Asthma 2010). Andere Therapieoptionen spielen in der ambulanten Asthmatherapie des Erwachsenen eine untergeordnete Rolle; sie werden dennoch kurz vorgestellt.

2.3.1 Selektiv wirkende β_2 -Sympathomimetika

β_2 -Sympathomimetika führen zu einem Erschlaffen der glatten Muskulatur an Gefäßen (Vasodilatation), Bronchien (Bronchodilatation) und Uterus (▶ Kap. 2.14.5) sowie zum Anstieg der Konzentration von Glucose, Fettsäuren und Ketonkörpern im Blut. Eine ausschließlich β_2 -sympathomimetisch wirkende Substanz gibt es nicht; die hier aufgeführten Arzneimittel sind vorwiegend β_2 -sympathomimetisch aktiv.

Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit, des raschen Wirkungseintritts und ihres geringeren Nebenwirkungsprofils sollten selektiv inhalativ wirksame β_2 -Sympathomimetika als Bedarfsmedikamente gewählt werden. Zurzeit stehen in Deutschland folgende Monosubstanzen mit kurzer Wirkdauer (SABA) zur Verfügung: *Fenoterol* (Berotec® N), *Salbutamol* (z.B. Sultanol®) und *Terbutalin* (z.B. Aerodur® Turbohaler®). Reproterol ist inhalativ nur als Kombinationspräparat verfügbar. Ungefähr 10% der inhalierbaren SABA gelangen direkt zu den Bronchien, der Rest wird verschluckt und über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen (Martel et al. 2007).

Am besten ist Salbutamol (engl. *Albuterol*) hinsichtlich der Anwendung in der Schwangerschaft untersucht (z.B. Schatz und Dombrowski 2004; Bakhireva et al. 2004); es war in den meisten Studien gut verträglich. Eine Fall-Kontroll-Studie mit 4.593 asthmatischen Schwangeren fand sogar einen protektiven Effekt von SABA bei der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (Martel et al. 2007).

Allerdings gibt es auch gegenteilige Ergebnisse. Retrospektive Fall-Kontroll-Studien z.B. fanden eine Assoziation zu Gastroschisis (Lin et al. 2008) und zu Herzdefekten (Lin et al. 2009). Auch in einer anderen Publikation wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiale Defekte beschrieben (Källén und Olausson 2007). Die wichtigsten Einwände gegen diese Studien sind die Vernachlässigung der Krankheitsschwere als mitbestimmendem Faktor und die späte Erhebung von Expositionszeiten und Substanzen.

Zu den langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (engl. *long-acting beta agonists*, LABA), die ausschließlich in Kombination mit inhalativen Corticoiden gegeben werden sollen, zählen *Formoterol* (Foradil® P), das einen raschen Wirkungseintritt hat, *Salmeterol* (acromax® Diskus®) und das neue *Indacaterol* (z.B. Onbrez® Breezhaler®). Die Erfahrungen damit sind weitaus geringer; allerdings ist anzunehmen, dass sie sich in der Verträglichkeit nicht von den SABA unterscheiden.

Die orale oder parenterale Anwendung von β_2 -Sympathomimetika ist besonderen Situationen vorbehalten. Auf dem Markt sind zurzeit Salbutamol (Salbubronch® Elixier), Terbutalin (z.B. Bricanyl-Duriles®), *Bambuterol* (Bambe®), *Talobuterol* (Brelomax®), *Reproterol* (Bronchospasmin®) und *Clenbuterol* (Spiropent®).

Alle Sympathomimetika können in entsprechend hoher Dosis nicht nur bei der Mutter, sondern auch beim Feten eine Tachykardie oder andere Rhythmusstörungen verursachen und die Kohlenhydrattoleranz beeinträchtigen. Letzteres ist besonders bei einer diabetogenen Stoffwechsellage der Schwangeren zu berücksichtigen.

Zu Indacaterol liegen noch keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor, und für Bambuterol, Clenbuterol und Tulobuterol sind sie unzureichend. Allerdings gibt es bei diesen Wirkstoffen keine Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen.

Empfehlung für die Praxis

Sympathomimetika gehören auch in der Schwangerschaft zur Asthmatherapie. Die inhalative Therapie mit dem gut untersuchten kurzwirksamen Salbutamol als Bedarfsmedikation und, soweit es die Schwere der Erkrankung erforderlich macht, die Gabe von Formoterol als langwirksame Substanz (zusammen mit einem ICS) ist die Therapie der Wahl in der Schwangerschaft. Dabei sind die Therapiestufen der Versorgungsleitlinien zu Asthma (s. oben) zu beachten. Am Ende der Schwangerschaft müssen Wehenhemmung und β_2 -spezifische Effekte beim Feten bedacht werden (s. oben).

2.3.2 Inhalierbare Corticosteroide (ICS)

Inhalierbare Corticosteroide (ICS) gehören zu jeder Asthma-Langzeittherapie und sollten in der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden.

ICS wirken antiinflammatorisch, antiallergisch und immunsuppressiv und haben einen günstigen Effekt auf die Ansprechbarkeit der β -Rezeptoren an den Bronchien. Zur Verfügung stehen das sehr gut in der Schwangerschaft untersuchte *Budesonid* (Pulmicort®) sowie folgende halogenierte ICS: *Beclometason* (z.B. Ventolair®), *Fluticason* (z.B. atemur®), *Mometason* (z.B. Asmanex®) und *Ciclesonid* (Alvesco®).

Theoretische Bedenken gegen die Anwendung von ICS in der Schwangerschaft beruhen auf Ergebnissen einiger Untersuchungen bei systemischer Anwendung (► Kap. 2.15.8). Studien zur Anwendung von ICS bei vielen tausend Schwangeren konnten diese Zweifel beseitigen (z.B. Breton et al. 2010; Rahimi et al. 2006; Martel et al. 2005; Bakhireva et al. 2004), auch wenn eine neuere Studie bei den Kindern von Frauen, die > 1.000 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ICS (Beclometason-Äquivalent) inhalierten, ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko feststellte. Dies verwundert nicht, da schweres Asthma, systemische Corticoide und weitere ungünstige Faktoren bei diesen Patientinnen weitaus häufiger vertreten waren (Blais et al. 2009). Dass hohe ICS-Dosierungen vermehrt zu frühgeborenen Kindern führen können, wie eine nur als Abstract vorliegende Studie feststellte, erscheint biologisch nicht plausibel (Cossette et al. 2011). In einer anderen Untersuchung wurde kein Einfluss der mütterlichen ICS-Dosis auf das kindliche Geburtsgewicht ermittelt. Nur wenn die Frau mit einem Mädchen ($n = 38$) schwanger war, wurde ein inhibitorischer Effekt der ICS-Behandlung auf den mütterlichen Cortisol-Regelkreis beobachtet (Hodyl et al. 2011). Dies muss in weiteren Studien geprüft werden.

Zu *Budesonid* liegen die meisten Erfahrungen vor (z.B. Norjavaara und de Verdier 2003), gefolgt von *Beclometason* und *Fluticason*. Bisher gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass *Mometason* oder *Ciclesonid*, die beide kaum untersucht sind, zu anderen Ergebnissen führen.

Bei schwerem Asthma oder zur Therapie des Asthmaanfalls dürfen Glucocorticoide auch systemisch appliziert werden (► Kap. 2.15.8).

Empfehlung für die Praxis

ICS sind gemäß den Asthma-Leitlinien auch in der Schwangerschaft Mittel der Wahl für die Langzeittherapie, wobei besser untersuchte Substanzen wie Budesonid zu bevorzugen sind.

2.3.3 Theophyllin

Theophyllin wirkt stark bronchodilatatorisch. Außer *Theophyllin* (z.B. Afonilum[®], Euphylong[®]) wird das verwandte *Aminophyllin* (z.B. Aminophyllin[®]) angeboten.

Die Plasmakonzentration von Theophyllin korreliert gut mit der Bronchodilatation, aber auch mit unerwünschten Wirkungen. Bei mäßiggradiger Obstruktion wirkt Theophyllin weniger bronchodilatatorisch als β_2 -Sympathomimetika.

Theophyllin wirkt am Herzen gering positiv inotrop und stimuliert verschiedene Abschnitte des Zentralnervensystems. Es steigert die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO₂ und verursacht auf diese Weise eine Zunahme der Atemfrequenz und -tiefe. Diesen Effekt nutzt man zur Behandlung der Apnoeigung bei Frühgeborenen. Die Halbwertszeit (HWZ) bei Frühgeborenen ist auf mehr als 24 h verlängert. Negative Auswirkungen von Theophyllin auf die spätere kindliche Entwicklung wurden hierbei nicht beobachtet.

Theophyllin ist plazentagängig. Aufgrund abnehmender Proteinbindung und Clearance während der Schwangerschaft kann trotz Zunahme des Verteilungsvolumens eine Dosisreduktion notwendig werden, um Nebenwirkungen bei Mutter und Kind zu vermeiden. Mütterliche Serumkonzentrationen von 8–12 µg/ml sollten therapeutisch nicht überschritten werden.

Toxikologie

Obwohl Theophyllin im Tierversuch in hohen Konzentrationen teratogen wirkt, wurden beim Menschen keine embryotoxischen Effekte beobachtet (Überblick bei Briggs et al. 2011). Nennenswerte Unterschiede hinsichtlich der Geburtsparameter wurden zwischen inhalierbaren β_2 -Sympathomimetika, inhalativen Corticoiden und Theophyllin nicht festgestellt. Nur bei den Schwangeren selbst war die Nebenwirkungsrate unter Theophyllin höher (Dombrowski et al. 2004; Schatz und Dombrowski 2004). Beschrieben sind vor allem Zitterigkeit, Tachykardie und Erbrechen.

Auch intrauterin bis zur Geburt exponierte Neugeborene können diese Symptome aufweisen, sodass Schwangere mit möglichst niedrigen Dosen behandelt werden sollten. Neugeborene müssen auf Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Wird bis zum Ende der Schwangerschaft mit Theophyllin behandelt, kann es zur Wehenhemmung kommen.

Empfehlung für die Praxis

Theophyllin darf in der gesamten Schwangerschaft bei Asthma angewendet werden. Dabei sind die Therapiestufen der Versorgungsleitlinien zu Asthma (s. oben) zu beachten. Die niedrigste therapeutisch wirksame Serumkonzentration sollte angestrebt werden, um Nebenwirkungen bei Mutter und Neugeborenem zu minimieren.

2.3.4 Antileukotriene

Montelukast (Singulair[®]) ist der einzige in Deutschland zugelassene Leukotrienrezeptor-Antagonist.

Der Hersteller Merck (USA) hat ein Schwangerschaftsregister eingerichtet, in dem bisher ca. 200 Schwangerschaften mit Exposition im 1. Trimenon erfasst sind. Bei 8 Kindern traten Fehlbildungen auf, darunter 2 Extremitätenfehlbildungen (Merck 2009). Aufgrund einiger weiterer Meldungen warnte die FDA: *“During worldwide marketing experience, congenital limb defects have been rarely reported in the offspring of women being treated with SINGULAIR during pregnancy”* (FDA zu Montelukast 2009).

Eine Studie mit Daten des schwedischen Geburtsregisters fand keine Erhöhung der Fehlbildungsrate (Källén und Olausson 2007). Auch eine prospektive Studie in den USA beobachtete weder nach Montelukast- (n = 72) noch nach *Zafirlukast*-Exposition (n = 22), verglichen mit SABA-Exposition und den Kindern gesunder Frauen, ein teratogenes Risiko (Bakhireva et al. 2007). Dies bestätigte eine kanadische Studie mit 166 im 1. Trimenon exponierten Schwangerschaften. Da nur über ein Kind mit Fehlbildungen in der Fallgruppe berichtet wurde und keines in den beiden Kontrollgruppen, erscheint die Datenqualität zweifelhaft (Sarkar et al. 2009). Bei beiden Studien wurde ein moderat niedrigeres Geburtsgewicht in der Montelukast-Gruppe beobachtet, das mit der Schwere der mütterlichen Erkrankungen begründet wurde.

Empfehlung für die Praxis

Montelukast kann dann in der Schwangerschaft verordnet werden, wenn erprobte Arzneimittel nicht zum gewünschten Therapieerfolg geführt haben. Dabei sind die Therapiestufen der Versorgungsleitlinien zu Asthma (s. oben) zu beachten. Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen vorgeburtlichen Entwicklung angeboten werden.

2.3.5 Mastzell-Inhibitoren

Durch regelmäßige Zufuhr von *Cromoglicinsäure* bzw. *Natriumcromoglicat* (z.B. DNCG Mundipharma®, Intal®) verlieren die Mastzellen des Bindegewebes ihre Fähigkeit, das in ihnen gespeicherte Histamin freizusetzen. Da Histamin zur Bronchialverengung führt, wird Cromoglicinsäure (DNCG) zur vorbeugenden Behandlung asthmatischer (allergischer) Beschwerden verwendet. Einen direkten bronchodilatatorischen Effekt besitzt Cromoglicinsäure nicht, und es ist zur Behandlung eines Asthmaanfalls unwirksam. Etwa 5–10% einer Dosis erreichen die Alveolen, der Rest wird verschluckt, und nur 1% davon wird im Darm resorbiert. Die Wirkung tritt erst nach 3–5 Tagen ein. Wegen geringer Wirksamkeit hat es in der Asthmatherapie an Bedeutung verloren.

Cromoglicinsäure ist auch zur Therapie allergischer Beschwerden der Nase, des Auges und bei Nahrungsmittelallergien zugelassen.

Cromoglicinsäure wirkt nicht embryotoxisch, wie sich bei einer großen Zahl behandelter Schwangerer bestätigt hat (Überblick bei Briggs et al. 2011).

Ketotifen (z.B. Zaditen®) ist bezüglich seiner pränatalen Verträglichkeit nicht ausreichend untersucht. Hinweise auf embryotoxische Wirkungen beim Menschen liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Cromoglicinsäure kann zur Prävention eines allergisch bedingten Asthmas auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Ketotifen gehört nicht zur Standardtherapie bei Asthma, eine dennoch erfolgte Anwendung erfordert aber keine Konsequenzen.

2.3.6 Anticholinergika

Ipratropiumbromid (z.B. Atrovent®) und *Tiotropiumbromid* (Spiriva®) sind als anticholinerg wirksame Substanzen in der Lage, eine vollständige pulmonale Vagolyse zu bewirken. Ihre bronchodilatatorische Aktivität kann $\frac{1}{3}$ der Aktivität von β_2 -Sympathomimetika erreichen. Tierexperimentell gibt es keinen Anhalt für teratogene Eigenschaften. Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft. Ipratropium hat eine längere Markterfahrung.

Empfehlung für die Praxis

Ipratropiumbromid darf in der Schwangerschaft zur Bronchodilatation verwendet werden, wenn die Mittel der Wahl (SABA, ICS, LABA) nicht ausreichend wirksam sind.

2.3.7 Omalizumab und Roflumilast

Omalizumab (Xolair®) ist ein monoklonaler IgG1- κ -Antikörper, der an den IgE-Rezeptor bindet und bei schwerem allergischem Asthma nach Ausschöpfung konventioneller Arzneimittel eingesetzt werden kann. Schwere anaphylaktische Reaktionen sind gefürchtet. Der Hersteller beschreibt einen diaplazentaren Übergang. Erfahrungen in der Schwangerschaft gibt es noch nicht.

Der Phosphodiesterase-Hemmstoff vom Typ 4, *Roflumilast* (Daxas®), wird bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt, wirkt antiinflammatorisch und hat keine bronchodilatatorische Wirkung. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Die hier genannten Substanzen sind nicht Mittel der Wahl in der Schwangerschaft. Sie sollten nur nach Ausschöpfung der konventionellen Therapie eingesetzt werden.

2.3.8 Expektoranzen und Mukolytika

Expektoranzen und Mukolytika wie z.B. *Acetylcystein* (ACC; z.B. Fluimucil®), *Ambroxol* (z.B. Mucosolvan®) und *Bromhexin* (z.B. Bisolvon®) können in der Schwangerschaft nach bisherigen Erfahrungen ohne erkennbares teratogenes Risiko eingesetzt werden. Das gilt auch für hohe Dosen von *N*-Acetylcystein als Antidot bei Paracetamol-Intoxikation (► Kap. 2.22.2).

Zu *Carbocystein* (Transbronchin®), *Guaiifenesin* (z.B. Fagusan®) sowie zu ätherischen Ölen wie z.B. *Cineol* (Soledum®) und diversen Phytopharmaka wie *Efeublättertrockenextrakt* (Prospan®), *Thymian* (Aspecton® DS), *Spitzwegerich* (tetesept®) und *Eibischwurzel* (Phytohustil®) liegen ebenfalls keine Hinweise auf teratogene Wirkungen beim Menschen vor; andererseits fehlen Studien zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft (► Kap. 2.19).

Therapeutisch obsolet und in der Schwangerschaft kontraindiziert ist eine Behandlung mit Kalium iodatum als Expektorans. Es wurden therapeutische Einzeldosen von 250–500 mg Iod eingenommen. Dies ist nicht zu verwechseln mit der für Schwangere empfohlenen Iod-Substitution von 200 $\mu\text{g}/\text{Tag}$.

Empfehlung für die Praxis

Falls Inhalationsbehandlung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr ungenügend wirken, können auch in der Schwangerschaft die erprobten Expektoranzien und Mukolytika eingesetzt werden. Kalium iodatum ist kontraindiziert.

2.3.9 Antitussiva

Codein (Methylmorphin; z.B. Codicaps[®], Tussoret[®]) ist ein Morphin-Derivat mit stark hemmender Wirkung auf das Hustenzentrum. Die antitussive Wirkung wird von keinem anderen Arzneimittel übertroffen. Wegen seiner analgetischen Eigenschaft ist Codein auch Bestandteil von Schmerzmitteln (ausführliche Besprechung ▶ Kap. 2.1.8). Es ist nicht teratogen. Eine längere und hoch dosierte Einnahme kann, wenn sie bis zur Geburt durchgeführt wird, Atemdepression und opiattypische Entzugssymptome beim Neugeborenen verursachen (▶ Kap. 2.21.9).

Das Opioid *Dihydrocodein (Paracodin[®] N)* ist schlechter untersucht, aber ähnlich wie Codein zu bewerten.

Auch wenn *Dextromethorphan (z.B. Silomat[®] DMP)* zu den Opiumalkaloid-Derivaten gehört, besitzt es in therapeutischen Dosen keine analgetische oder atemdepressive Wirkung und hat nur ein schwaches Abhängigkeits- und Suchtpotenzial. Der antitussive Effekt ist dem von Codein vergleichbar. Ausgehend von tierexperimentellen Befunden wurde Dextromethorphan Ende der 1990er-Jahre ein teratogenes Potenzial unterstellt. Aufgrund der Erfahrungen mit über 500 Schwangerschaften hat sich dieser Verdacht für den Menschen nicht bestätigt (z.B. Martinez-Frias und Rodriguez-Pinilla 2001).

Die folgenden Arzneistoffe sind hinsichtlich pränataler Risiken beim Menschen unzureichend untersucht, wobei sich bisher kein Hinweis auf Teratogenität ergeben hat. *Noscapin (z.B. Capval[®])* ist ein Hauptalkaloid des Opiums. Es wirkt antitussiv, aber nicht schmerzstillend, wobei die Wirkung schwächer ausgeprägt ist als beim Codein. Im Gegensatz zu Morphin wirkt Noscapin schwach atemanregend und bronchodilatatorisch. Atemanregend wirkt auch *Benproperin (Tussafug[®])*, das den Hustenreiz im afferenten Teil des Reflexbogens hemmt. *Pentoxyverin (Sedotussin[®])* ist ein nichtnarkotisches zentral wirkendes Antitussivum. *Levodropropizin (Quimbo[®])* wirkt vorwiegend peripher antitussiv.

Empfehlung für die Praxis

Bei quälendem trockenem Husten und Versagen physikalischer Maßnahmen kann Codein kurzfristig als Antitussivum verwendet werden. Es darf bei Schwangeren auch als Analgetikum (in Kombination mit Paracetamol) eingesetzt werden. In jedem Fall müssen mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und das Suchtpotenzial bedacht werden. In Abhängigkeit von Dosis, Zeitpunkt und Dauer der Anwendung sind Atemdepression und Entzugserscheinungen beim Neugeborenen möglich.

Auch Dextromethorphan kann als Antitussivum eingesetzt werden, Dihydrocodein ist vermutlich akzeptabel. Die anderen erwähnten Arzneistoffe sollten primär nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

2.3.10 Unspezifisch wirkende Sympathomimetika

Orciprenalin und Adrenalin (Epinephrin)

Orciprenalin (Alupent®) ist als Injektion beim Status asthmaticus zugelassen. Es ist ein nichtselektives β -Sympathomimetikum, das vermehrt unerwünschte Wirkungen auslöst. Hinweise auf spezifische embryo- oder fetotoxische Wirkungen liegen nicht vor.

Katecholamine wie *Adrenalin* (*Epinephrin*; z.B. Suprarenin®) sind Notfallsituationen auch in der Schwangerschaft vorbehalten. Adrenalin kann i.v. oder endotracheal appliziert bzw. inhalativ als Aerosol gegeben werden (z.B. InfectoKrupp Inhal). Nach oraler Gabe ist es unwirksam, weil es im Magen-Darm-Trakt inaktiviert wird. Katecholamine sind plazentagängig, sie werden dort aber teilweise enzymatisch inaktiviert.

Wegen der HWZ von nur 1–4 min und der kurzen Anwendungsdauer sind Auswirkungen auf das Ungeborene unwahrscheinlich. Bei systemischer Anwendung kann eine Beeinträchtigung der Plazentadurchblutung nicht generell ausgeschlossen werden.

Unbedenklich sind dagegen die beim Zahnarzt verwendeten Lokalanästhetika in Kombination mit Epinephrin (z.B. Ultracain®).

Empfehlung für die Praxis

Orciprenalin und Adrenalin sind vitalen Indikationen vorbehalten. Eine Exposition rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalldiagnostik kann erwogen werden. Die einigen Lokalanästhetika beigefügten Mengen Epinephrin sind als unbedenklich anzusehen.

Andere Sympathomimetika

Der älteste Bronchodilatator *Ephedrin* spielt therapeutisch keine Rolle mehr; es gibt ihn nur noch in einem Erkältungskombinationspräparat (WICK MediNait® Erkältungssirup für die Nacht). Ephedrin hat sowohl α - als auch β -sympathomimetische Eigenschaften.

Pseudoephedrin (Aspirin® Complex, Reactine® duo, Rhinopront® Kombi) und *Phenylephrin* (Neosynephrin-POS® 5%/-10% Augentropfen oder z.B. Doregrippin®) besitzen α -agonistische Aktivität.

Alle drei Sympathomimetika wirken vasokonstriktiv. In prospektiven Studien haben sie sich nicht als teratogen erwiesen. In einigen retrospektiven Fall-Kontroll-Studien wurde eine Assoziation zwischen Disruptionsfehlbildungen wie Gastroschisis, intestinaler Atresie und hemifazialer Mikrosomie und systemischer Anwendung von Pseudoephedrin beobachtet (Werler 2006). Auch bei anderen Sympathomimetika wurde in einzelnen Studien eine Assoziation zu bestimmten Fehlbildungen gesehen. Sollte sich dies als kausal bestätigen, ist das individuelle Risiko dennoch aufgrund des seltenen Vorkommens dieser Defekte als gering einzuschätzen.

Empfehlung für die Praxis

Kombinationspräparate mit Ephedrin, Pseudoephedrin und Phenylephrin sollen nicht genommen werden. Nach (versehentlicher) systemischer Exposition im 1. Trimenon kann – auch abhängig von der Dauer der Einnahme – eine weiterführende Ultraschall-diagnostik erwogen werden.

.....

Literatur

- Baibergenova A, Thabane L, Akhtar-Danesh N, et al.: Is fetal gender associated with emergency department visits for asthma during pregnancy? *J Asthma* 2006; 43(4): 293–9.
- Bakhireva LN, Jones KL, Johnson DL, et al.: Pregnancy outcome among women who have asthma and use asthma medications. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 418–29.
- Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 618–25.
- Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, et al.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 [a]; 101(2): 137–43.
- Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, et al.; OTIS Collaborative Research Group: Fetal sex and maternal asthma control in pregnancy. *J Asthma* 2008 [b]; 45(5): 403–7.
- Blais L, Beaulieu MF, Lemièrre C, et al.: High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1229–34.
- Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, et al.: Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(4): 216–22.
- Breton MC, Beaulieu MF, Lemièrre C, et al.: Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009; 64(2): 101–6.
- Breton MC, Beaulieu MF, Lemièrre C, et al.: Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4): 772–7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Cossette B, Forget A, Beaulieu M-F, et al.: Use of inhaled corticosteroids or long-acting β_2 -agonists and the risk of preterm birth and low-birth weight among pregnant women with asthma. *Birth Defects Res A* 2011; 91: 353.
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R: Randomized trial of inhaled beclomethason dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 737–44.
- Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al.: Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 625–30.
- FDA zu Montelukast 2009: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_021409s028lbl.pdf
- Firoozi F, Lemièrre C, Ducharme FM, et al.: Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Respir Med* 2010; 104(9): 1278–87.
- Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, et al.: Fetal glucocorticoid-regulated pathways are not affected by inhaled corticosteroid use for asthma during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 716–22.
- Källén B, Otterblad Olausson P: Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infant. *Eur J Clin Pharm* 2007; 63(4): 383–8.
- Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, et al.; National Birth Defects Prevention Study: Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol* 2008; 168(1): 73–9.
- Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, et al.: Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(2): 161–8.
- Martel MJ, Rey E, Beaulieu MF, et al.: Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy – induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 230–3.

- Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al.: Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 576–82.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E: Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. *Teratology* 2001; 63: 38–41.
- Merck Research Laboratories: Eleventh Annual Report on exposure during pregnancy from the Merck Pregnancy Registry for SINGULAIR (montelukast sodium) covering the period from U.S. approval (February 20, 1998) through July 31, 2009. Merck Research Labs, West Point, PA. www.merckpregnancyregistries.com.
- Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG: Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61(2): 169–76.
- Norjavaara E, de Verdier MG: Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111; 4: 736–42.
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M: Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(8): 447–52.
- Rudra CB, Williams MA, Frederick IO, et al.: Maternal asthma and risk of preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Med* 2006; 51(2): 94–100.
- Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al.: Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(12): 1259–64.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al.: The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040–5.
- Schatz M, Dombrowski MP: Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1862–9. Review.
- Versorgungsleitlinien Asthma November 2010, Version 1.2 www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf
- Werler MM: Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76(6): 445–52.

2.4 Antiemetika und Emesis/Hyperemesis gravidarum

Morgendliche Übelkeit und Erbrechen gehören zu den unangenehmen Begleitscheinungen vieler Schwangerschaften. Man schätzt, dass 50–70% aller Schwangeren in den ersten Wochen unter morgendlicher Übelkeit und die Hälfte von ihnen zusätzlich unter Erbrechen (Emesis gravidarum) leiden. Bei $\frac{2}{3}$ der betroffenen Schwangeren verschwinden die Symptome nach dem 1. Trimenon und bei über 90% nach 20 Schwangerschaftswochen.

Nur in sehr seltenen Fällen (0,3–2%) ist das Erbrechen so stark, dass ein Klinikaufenthalt wegen Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, Gewichtsverlust von > 5% und Ketonurie erforderlich ist (Hyperemesis gravidarum) (z.B. Niebyl 2010).

Als Ursache der Emesis/Hyperemesis gravidarum werden verschiedene Faktoren diskutiert: hohe hCG- und Prostaglandinspiegel in der Schwangerschaft, ein relaxierter unterer Ösophagus sphinkter, Vitamin-B₆-Mangel, eine *Helicobacter-pylori*-Infektion als Mitursache sowie eine gesteigerte Geruchsempfindlichkeit.

Verschreibungspraxis und auch Verschreibungshäufigkeit von Antiemetika unterscheiden sich international. In Deutschland gibt es diesbezüglich große regionale Unterschiede. Außerdem erhalten jüngere Frauen und solche mit niedrigerem Sozialstatus häufiger Antiemetika wegen Schwangerschaftsübelkeit (Markl et al. 2007). Anders als in den USA und Kanada fehlen in Deutschland Leitlinien zur Therapie

von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft (Niebyl 2010), und es gibt kein Medikament, das für diese Indikation ausdrücklich zugelassen ist.

Als Medikamente stehen klassische sedierende Antihistaminika wie z.B. Dimenhydrinat, Doxylamin, Meclozin, ferner Vitamin B₆, Ingwer und das Prokinetikum Metoclopramid zur Verfügung.

Für die Therapie der Hyperemesis ist die Datenlage zur Wirksamkeit unzureichend (Jewell und Young 2003): Phenothiazine, insbesondere Promethazin, der Serotonin-Antagonist Ondansetron, auch Corticosteroide, besonders Methylprednisolon (▶ Kap. 2.15.8), ACTH (▶ Kap. 2.15.2) und Diazepam (▶ 2.11.10) werden angewendet. Mirtazapin (▶ Kap. 2.11.5) soll wirksam sein, ist aber hinsichtlich dieser spezifischen Wirkung nicht systematisch untersucht. Eher abwegig erscheint dagegen eine Therapie mit Gabapentin (Guttuso et al. 2010), zumal seine Anwendung besonders im 1. Trimenon nicht ausreichend untersucht ist und dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft als nicht sicher gilt (▶ Kap. 2.10.18).

2.4.1 Nichtmedikamentöse Therapien

Schwangeren, die an Übelkeit und Erbrechen leiden, sollte empfohlen werden, z.B. Gerüche, bestimmte Speisen oder andere Faktoren zu meiden, die auslösend für die Symptome zu sein scheinen. Auch kann es hilfreich sein, öfter kleine Mahlzeiten einzunehmen und sich nach dem Essen z.B. nicht hinzulegen. In anderen Fällen kann es helfen, vor dem Aufstehen eine Kleinigkeit zu essen, z.B. trockene Kekse oder Weißbrot.

Akupressur oder *Akupunktur* wird in vielen Fällen als hilfreich empfunden. Die Ergebnisse verschiedener Studien ergeben beim Vergleich mit Scheinakupunktur, Diät oder Empfehlungen zum Lebensstil im Hinblick auf die Wirksamkeit ein widersprüchliches Bild (Jewell und Young 2009).

2.4.2 Klassische sedierende Antihistaminika

Die Wirksamkeit bei Übelkeit in der Frühschwangerschaft ist für Meclozin und Doxylamin und weniger deutlich für Dimenhydrinat nachgewiesen (Jewell 2003).

Dimenhydrinat und Diphenhydramin

Dimenhydrinat (z.B. Vomex A[®]) ist ein Salz aus dem Antihistaminikum *Diphenhydramin* und 8-*Chlorthephyllin*. Bei Gabe in der Frühschwangerschaft zeigten sie keine embryotoxischen Wirkungen (Mazotta und Magee 2000; Seto et al. 1997; Lione und Scialli 1996). Dies wurde durch eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie bestätigt (Czeizel und Vargha 2005). In einer schwedischen prospektiven Studie mit ca. 150 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren wurde eine Fehlbildungsrate von 1,1% gefunden (Asker et al. 2005). Aufgrund seiner sedierenden Wirkung wird *Diphenhydramin* als Beruhigungsmittel und bei Schlafstörungen eingesetzt. Dimenhydrinat hat ebenso wie Diphenhydramin einen wehenfördernden Effekt, der in den 1950er- und 1960er-Jahren unter der Geburt genutzt wurde (Broussard und Richter 1998). Dies wurde durch eine Kasuistik in Erinnerung gerufen, die Uteruskontraktionen nach Überdosis in SSW 26 beschreibt (Brost et al. 1996).

Doxylamin

Lenotan[®] und Bendectin[®] waren Mischpräparate aus *Doxylaminsuccinat*, Vitamin B₆ (Pyridoxin) und dem Anticholinergikum *Dicycloverin*, die weltweit etwa 20 Jah-

re lang bei mehreren Millionen Schwangeren mit Emesis und Hyperemesis gravidarum eingesetzt wurden. In den Jahren 1977/78 wurde in den USA und England ein Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Medikamente und dem gehäuftem Auftreten unterschiedlicher Fehlbildungen an Extremitäten, Skelett und Magen-Darm-Trakt vermutet (Donnai und Harris 1978; Smithells und Shepard 1978), der sich in ausführlichen prospektiven und retrospektiven Studien jedoch nicht bestätigen ließ (Zusammenfassung in Brent 1995; McKeigue et al. 1994). Aufgrund der Kritik von Verbraucherverbänden im In- und Ausland wurde Lenotan® 1984 auch in der Bundesrepublik Deutschland vom Markt genommen. Vor einigen Jahren wurde das Risiko nochmals bewertet; dabei gab es definitiv keinen Anhalt für einen teratogenen Effekt (Brent 2003; Kutcher et al. 2003). Auch eine Therapie mit höherer Dosierung hat nach einer vergleichenden Studie keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft (Atanackovic et al. 2001).

In Deutschland wird Doxylamin heute als Monosubstanz in Schlafmitteln (z.B. Sedaplus®) angeboten. In Kanada ist es wieder das wichtigste Mittel bei Schwangerschaftsübelkeit. Um eine erneute Zulassung in den USA zu erwirken, wurde eine kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, in der ein Kombinationspräparat aus 10 mg Doxylamin plus 10 mg Pyridoxin (2 bis max. 4 Tabletten täglich) (n = 131) gegen ein Placebo (n = 125) getestet wurde (Koren 2010). Pyridoxin und Doxylamin waren dem Placebo erwartungsgemäß überlegen.

Eine vergleichende Untersuchung zur neurophysiologischen Entwicklung von Kindern im Alter von 3–7 Jahren fand keine Unterschiede zwischen den intrauterin Doxylamin/Pyridoxin-Exponierten (n = 45) und 45 Kindern, deren Mütter zwar an Schwangerschaftsübelkeit litten, aber nichts eingenommen hatten, sowie einer dritten Gruppe (n = 29) ohne Übelkeit und Erbrechen (Nulman et al. 2009).

Meclozin

Meclozin (z.B. Postadoxin®) ist ein Antihistaminikum mit anticholinergem Wirkung, das die Erregbarkeit von Labyrinth und Kleinhirn vermindert und zentral sowohl dämpfend als auch erregend wirkt. Es wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Meclozin verteilt sich rasch im Körper und erreicht auch den Embryo. Obwohl seine Halbwertszeit mit 3 h angegeben wird, hält die Wirkung bis zu 24 h an. In einer Doppelblindstudie wurde schon 1962 die Wirksamkeit von Meclozin bei Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft bestätigt (Diggory und Tomkinson 1962). Inzwischen liegen vier placebokontrollierte Studien zu Meclozin vor, welche die hohe Wirksamkeit bei Emesis/Hyperemesis belegen (a-t 2009).

Obwohl Meclozin im Tierversuch bei Ratten teratogen wirkt, haben mehrere Studien mit großer Fallzahl keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben (Källén und Mottet 2003; Seto et al. 1997; Lione und Scialli 1996; Heinonen et al. 1977). In einer schwedischen Studie fanden sich bei mehr als 18.000 im 1. Trimenon mit Meclozin und bei mehr als 1.200 mit dem Antihistaminikum *Cyclizin* behandelten Schwangeren keine erhöhten Fehlbildungsraten (Asker et al. 2005). Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat deshalb nach zwischenzeitlichem Widerruf Meclozin 1979 wieder zur Therapie in der Schwangerschaft zugelassen.

Empfehlung für die Praxis

Meclozin ist als altbewährtes und gut untersuchtes Medikament Mittel der Wahl bei Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft, doch leider wird es seit 2007 in

Deutschland nicht mehr angeboten. Es ist nur noch über Auslandsapotheken erhältlich. Doxylamin ist in Deutschland nicht für Schwangerschaftserbrechen zugelassen, kann aber aufgrund internationaler Erfahrungen – zusammen mit Pyridoxin oder alleine – als Mittel der Wahl betrachtet werden. Dimenhydrinat und Diphenhydramin sind mögliche Alternativen, die allerdings nicht bei drohender Frühgeburt und nicht in den letzten 4 Wochen vor Entbindung eingesetzt werden sollten.

2.4.3 Pyridoxin und Ingwer

Pyridoxin (Vitamin B₆) als alleinige Substanz verringert die Übelkeit. Die Ergebnisse zum Erbrechen waren unterschiedlich. In einer täglichen Dosis von 30 mg zeigte sich kein Effekt, wohl aber bei einer Dosis von 75 mg (Jewell und Young 2003). Eine randomisierte placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pyridoxin bei Hyperemesis. Einer Kohorte aus 47 Schwangeren wurden zusätzlich zu Metoclopramid und i.v. Rehydrierung 3 × 20 mg Pyridoxin pro Tag verabreicht, während die andere Gruppe (n = 45) nur Metoclopramid und i.v. Rehydrierung erhielt. Die Pyridoxin-Gruppe schnitt in dieser Studie nicht besser ab (Tan et al. 2009).

Aufgrund der langjährigen Erfahrungen in Nordamerika mit Kombinationspräparaten, bestehend aus Doxylamin und Pyridoxin, weiß man, dass es keinen Anhalt für Teratogenität gibt.

Auch *Ingwer*, ein altes Hausmittel gegen Übelkeit, hat sich in verschiedenen Studien als wirksam und sicher erwiesen. Bei Schwangerschaftserbrechen wird meist 1 g/Tag eingenommen – eine Menge, die in asiatischen Ländern täglich als Gewürz eingesetzt oder überschritten wird (nach a-t 2009) (► Kap. 2.19.3).

Empfehlung für die Praxis

Pyridoxin und Ingwer dürfen bei Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen eingesetzt werden.

2.4.4 Dopamin-Antagonisten: Metoclopramid und Domperidon

Metoclopramid (z.B. Paspertin®) blockiert Dopaminrezeptoren und regt die Peristaltik des oberen Gastrointestinaltrakts an. Es besitzt deshalb einen zentralen antiemetischen Effekt durch Beeinflussung der Area postrema und fördert, ebenfalls über einen zentralen Angriffspunkt, die Entleerung des Magens. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen extrapyramidale Symptome. Metoclopramid wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht den Feten rasch.

Metoclopramid (MCP) wurde bezüglich seiner Wirkung bei Schwangerschaftserbrechen vergleichsweise wenig untersucht. Dennoch wird es in vielen Ländern zu diesem Zweck benutzt (Bsat et al. 2003; Einarson et al. 1998). In einer neueren randomisierten Doppelblindstudie wurde bei Schwangeren mit Hyperemesis Promethazin i.v. (25 mg alle 8 h) im Vergleich zu MCP i.v. (10 mg alle 8 h) getestet. Die therapeutische Wirksamkeit bei 73 bzw. 76 Patientinnen war vergleichbar, das Nebenwirkungsprofil für die Schwangeren war bei MCP günstiger (Tan et al. 2010). Eine retrospektive Kohortenstudie verglich 130 Schwangere mit Hyperemesis, die MCP und Diphenhydramin i.v. erhielten, mit einer historischen Gruppe von 99 Schwangeren, die Droperidol und Diphenhydramin i.v. bekommen hat-

ten. Das neue Protokoll mit MCP und Diphenhydramin reduzierte das Erbrechen effektiver und führte zu weniger mütterlichen Nebenwirkungen. Übelkeit und Dauer des Krankenhausaufenthalts etc. waren bei beiden Gruppen gleich (Lacasse et al. 2009).

Drei Studien mit 3.458 bzw. 884 und 175 Schwangeren, die im 1. Trimenon mit MCP behandelt wurden, fanden keine gehäuften Auffälligkeiten bei den intrauterin exponierten Kindern (Matok et al. 2009; Asker et al. 2005; Berkovitch et al. 2002). Dies traf auch auf eine Untersuchung zu, die auf Verordnungsprotokollen und Geburtenregisterdaten basierte (Sørensen et al. 2000). Pränatal exponierte Kinder, die bis zum Alter von 4 Jahren untersucht wurden, entwickelten sich normal (Martynshin und Arkhengelskii 1981).

Domperidon (z.B. Motilium®) steht zwar nicht im Verdacht, teratogen zu sein, Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft fehlen aber ebenso wie solche zur Wirksamkeit bei Emesis oder Hyperemesis gravidarum. Auf die i.v. Anwendung sollte verzichtet werden, da sie mit schweren Herzrhythmusstörungen assoziiert sein kann.

Obwohl MCP und Domperidon die Prolactin-Sekretion stimulieren, wurden weder bei den Müttern noch bei den Feten unerwünschte Wirkungen registriert. Fetales Prolactin wird nicht in erhöhtem Maß freigesetzt.

Empfehlung für die Praxis

Metoclopramid zählt zu den Mitteln der Wahl bei Übelkeit und Erbrechen und ist speziell bei begleitendem gastroösophagealem Reflux, vor allem in der 2. Hälfte der Schwangerschaft, wirksam. Auf Domperidon sollte verzichtet werden.

2.4.5 Phenothiazine

Phenothiazine wirken hemmend auf das Brechzentrum. Die dämpfende und distanzierende Wirkung kann bei Hyperemesis erwünscht sein. *Promethazin* (z.B. Atosil®) ist die aus dieser Gruppe am häufigsten angewendete und für Hyperemesis am besten untersuchte Substanz. Während eine Literaturrecherche Phenothiazine als wirksam beschreibt (Mazotta und Magee 2000), liegt nach einer Auswertung der Cochrane Collaboration insofern kein Wirksamkeitsbeweis vor, als es bisher keine placebokontrollierte Studie gibt (Jewell und Young 2003).

Langjährige Erfahrungen haben weder bei Promethazin (z.B. Asker et al. 2005) noch bei anderen Phenothiazinen teratogene Wirkungen offenbart.

Thiethylperazin wird vor allem in der Schweiz und in Osteuropa als Antiemetikum genutzt, ohne dass sich bisher Hinweise auf Risiken für den Feten ergaben (Einarson et al. 1998). Czeizel und Vargha (2003) fanden in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie ebenfalls kein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko, allerdings deutet sich ein schwacher Zusammenhang zwischen Thiethylperazin und dem vermehrten Auftreten von Lippen-Gaumen-Spalten bei intrauterin exponierten Kindern an (s. auch Puhó et al. 2007). Dagegen wurde in einer schwedischen Studie bei 137 im 1. Trimenon exponierten Kindern eine unauffällige Fehlbildungsrate von 1,1% festgestellt (Asker et al. 2005).

Mit Nebenwirkungen wie Extrapyramidalsymptomatik muss bei Phenothiazinen gerechnet werden, wenn bis zur Geburt behandelt wurde. Solche Symptome sind meist nicht therapiepflichtig. Zu anderen Phenothiazinen ► Kapitel 2.11.7.

Empfehlung für die Praxis

Bei Hyperemesis ist Promethazin aus der Gruppe der Phenothiazine das Mittel der Wahl. Allerdings sollten zunächst sedierende Antihistaminika, insbesondere Meclizolizin, versucht werden (Näheres s. dort) oder auch Metoclopramid.

2.4.6 Serotonin-Antagonisten

Dolasetron (Anemet®), *Granisetron* (Kevatril®), *Ondansetron* (Zofran®) und *Palonosetron* (Aloxi®) sind *Serotonin-5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten*, die in der Onkologie bei Erbrechen nach Strahlentherapie oder Zytostatikabehandlung Anwendung finden.

Ondansetron ist plazentagängig (Siu et al. 2006) und wird auch bei Hyperemesis gravidarum eingesetzt. In zwei Vergleichsstudien zeigte sich *Ondansetron* nicht überlegen: In einer Studie wurde *Ondansetron* (n = 15) mit Promethazin (n = 15) verglichen (a-t 2009), in der anderen *Ondansetron* s.c. (n = 521) mit Metoclopramid s.c. (n = 355) (Klauser et al. 2011). Fallberichte beschreiben die erfolgreiche i.v. Anwendung nach Versagen anderer Arzneimittel bei schwerer Hyperemesis gravidarum von SSW 6–30. Die Neugeborenen waren unauffällig (Siu et al. 2002; World 1993; Guikontes et al. 1992). In einer prospektiven Studie wurden 176 mit *Ondansetron* behandelte Schwangere mit zwei unterschiedlichen Kontrollgruppen verglichen (Einarson et al. 2004). Kontrollgruppe 1 umfasste Schwangere mit anderen Antiemetika, vorwiegend Doxylamin plus Pyridoxin oder Metoclopramid, Phenothiazinen oder Ingwer. Kontrollgruppe 2 litt nicht an Übelkeit und nahm keine oder harmlose, gut untersuchte Medikamente ein. Hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs und des Befindens der Neugeborenen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Empfehlung für die Praxis

Serotonin-Antagonisten sollen nur bei Versagen besser untersuchter Antiemetika und schwerer Symptomatik eingesetzt werden. In einem solchen Fall ist *Ondansetron* der bevorzugte Vertreter dieser Gruppe. Eine weiterführende Ultraschalldiagnostik sollte angeboten werden, wenn ein anderer Serotonin-Antagonist als *Ondansetron* verwendet wurde.

2.4.7 Andere Antiemetika

Alizaprid (Vergentan®) ist ein hauptsächlich vor einer zytostatischen oder Strahlentherapie angewendetes Prokinetikum, dessen antiemetische Wirkung auf einer Blockade dopaminergere Rezeptoren im Brechzentrum beruht. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Das trifft auch auf *Aprepitant* (Emend®) und *Fosaprepitant* (IVEMEND®), ein Prodrug von Aprepitant, zu. Bei beiden handelt es sich um neue, in der Tumorthherapie eingesetzte Antiemetika, die zu den Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten gehören.

Der therapeutische Nutzen von *Glucocorticoiden* (► Kap. 2.15.8) bei Hyperemesis wird widersprüchlich gesehen. Eine Untersuchung sieht Vorteile einer kurzzeitigen oralen Behandlung mit *Methylprednisolon* gegenüber Promethazin bei Hyperemesis gravidarum (Safari et al. 1998). Yost et al. (2003) verglichen den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung der Neugeborenen an zwei Gruppen von stationären

Patientinnen. Alle 112 Frauen erhielten i.v. Rehydrierung, Promethazin und Metoclopramid; eine Hälfte bekam 250 mg Methylprednisolon i.v. und anschließend eine absteigende Dosierung p.o., während die andere Hälfte als Kontrollgruppe ein Placebo erhielt. Zwischen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede. In einer anderen prospektiven Doppelblindstudie wurde jeweils 20 Schwangeren mit intensivpflichtiger Hyperemesis entweder 300 mg Hydrocortison täglich i.v. verabreicht (nach 3 Tagen Dosisreduktion) oder alternativ 10 mg Metoclopramid 3-mal täglich i.v. appliziert. Den Frauen der Hydrocortison-Gruppe ging es signifikant besser (Bondok 2006).

Zur Wirksamkeit bei Emesis bzw. Hyperemesis gravidarum liegen bei Mirtazapin (Remergil®) und Droperidol lediglich Fallberichte vor (z.B. Schwarzer et al. 2008). Zur Sicherheit dieser Medikamente ▶ Kap. 2.11.5 und ▶ Kap. 2.11.7.

Empfehlung für die Praxis

Die in diesem Abschnitt besprochenen Antiemetika sollten nur bei Versagen der in den vorangehenden Abschnitten empfohlenen Substanzen angewendet werden.

Literatur

- (a-t) Arznei-telegramm 2009; 40: 87–89.
- Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B: Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 899–906.
- Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al.: The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 842–5.
- 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: 311–6.
- Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, et al.: Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med* 2006; 34(11): 2781–3.
- Brent RL: Bendectin. Review of the medical literature of a comprehensively studied human non-teratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995; 59: 337–49.
- Brent R: Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 79–87.
- Brost BC, Scardo JA, Newman RB: Diphenhydramine overdose during pregnancy: Lessons from the past. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1376–7.
- Broussard CN, Richter JE: Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 123–51.
- Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE: Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol* 2003; 23: 531–5.
- Czeizel AE, Vargha P: Case-control study of teratogenic potential of thiethylperazine, an anti-emetic drug. *BJOG* 2003; 110: 497–9.
- Czeizel AE, Vargha P: A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 113–8.
- Diggory PLC, Tomkinson JS: Nausea and vomiting in pregnancy. A trial of metoclopramide dihydrochloride with and without pyridoxine. *Lancet* 1962; 2: 370–92.
- Donnai D, Harris K: Unusual fetal malformations after antiemetics in early pregnancy. *BMJ* 1978; 1: 691–2.
- Einarson A, Koren G, Bergman U: Nausea and vomiting in pregnancy: A comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 1–3.
- Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al.: The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111: 940–3.
- Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J: Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992; 340: 1223.

- Guttuso T Jr, Robinson LK, Amankwah KS: Gabapentin use in Hyperemesis gravidarum: a pilot study. *Early Hum Dev* 2010; 86: 65–6.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton/USA: Publishing Sciences Group 1977.
- Jewell D, Young G: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000145.
- Jewell D, Young G: WITHDRAWN: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD000145.
- Källén B, Mottet I: Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 665–9.
- Klauser CK, Fox NS, Istwan N, et al.: Treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol* 2011 Jun 10 [Epub ahead of print].
- Kutcher JS, Engle A, Firth J, et al.: Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 88–97.
- Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, et al.: Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(1): 43–9.
- Lione A, Scialli A: The developmental toxicity of the H1 histamine antagonists. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 247–55.
- Markl GE, Strunz-Lehner C, Egen-Lappe V, et al.: Prescribing patterns of anti-emetic drugs during pregnancy in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 461–7.
- Martynshin Mla, Arkhangel'skii AE: Experience with metoclopramide therapy in early pregnancy toxicosis. *Akush Ginekol* 1981; 57: 44–5.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al.: The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2528–35.
- Mazotta P, Magee LA: A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781–800.
- McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, et al.: Bendectin and birth defects: A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994; 50: 27–37.
- Niebyl JR: Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363: 1544–50.
- Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al.: Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and dicyclanil. *J Pediatr* 2009; 155: 45–50, 50.e1–2.
- Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, et al.: Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44(2): 194–202.
- Safari H, Fasset MJ, Souter IC, et al.: The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: A randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921–4.
- Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A. Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:67–9.
- Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119–24.
- Siu SS, Yip SK, Cheung CW, et al.: Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 73–4.
- Siu SS, Chan MT, Lau TK: Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 419–23.
- Smithells RW, Shepard S: Fetal malformation after debendox in early pregnancy. *BMJ* 1978; 1: 1055–6.
- Sørensen HT, Nielsen GL, Christensen K, et al.: Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 264–8.
- Tan PC, Yow CM, Omar SZ: A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67(3): 151–7.

Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, et al.: Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5): 975–81.

World MJ: Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1993; 341: 185.

Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1250–4.

2.5 Magen-Darm-Mittel, Lipidsenker und Spasmolytika

2.5.1 Antacida

Zu den chemisch definierten Antacida, die als Monotherapeutika zurzeit auf dem Markt sind, gehören: *Natriumhydrogencarbonat* (Alkala T[®]), *Aluminiumphosphat* (z.B. Phosphalugel[®]), *Calciumcarbonat* und *Carbaldrat* (Kompensan[®]), dessen Wirkung *Aluminiumhydroxid* gleicht. Letzteres gibt es nur noch in Kombinationspräparaten.

Fixe Kombinationen aus aluminium- und magnesiumhaltigen Antacida sind *Hydrotalcit* (z.B. Talcid[®]), *Magaldrat* (z.B. Riopan[®]) und *Almasilat* (z.B. Simagel[®]).

Darüber hinaus gibt es unterschiedlich zusammengesetzte Kombinationspräparate, z.B. aus *Calciumcarbonat* und Magnesiumsalzen (z.B. Rennie[®]), aus einer aluminiumhaltigen Substanz wie *Algeldrat*, kombiniert mit Magnesiumsalzen (z.B. Aludrox[®], Maalox[®]), aus alginensäurehaltigen Kombinationen (z.B. Gaviscon[®] Advance) oder auch Kombinationen mit Süßholzwurzel (z.B. Liquirit[®], rabro N[®]) (► Kap. 2.19.3).

Aluminiumhydroxid und *Aluminiumphosphat* neutralisieren die Salzsäure des Magens unter Bildung von Aluminiumchlorid. Eine Resorption von bis zu 20% einer oral gegebenen Aluminiumdosis ist möglich. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren. Im Tierversuch ist nachgewiesen, dass resorbierte Aluminiumsalze auch den Feten erreichen. Obwohl gelegentlich diskutiert wird, dass aus Antacida resorbiertes Aluminium zu funktionellen Störungen im Zentralnervensystem und in den Nieren des Feten führen könnte, haben sich dafür klinisch bisher keine Hinweise ergeben.

Alginsäure oder *Alginat* führt in Anwesenheit von Magensäure zu einem viskösen Gel, das auf dem Mageninhalt „schwimmt“, wie eine mechanische Barriere wirkt und damit den gastroösophagealen Reflux reduziert. Eine Studie mit 150 Schwangeren belegt Wirksamkeit und Sicherheit im 2./3. Trimenon (Lindow et al. 2003).

Calciumcarbonat neutralisiert die Salzsäure unter Bildung von Calciumchlorid, Kohlendioxid und Wasser. Etwa 15–30% der oral aufgenommenen Dosis werden resorbiert. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion besteht nach Einnahme von calciumcarbonathaltigen Präparaten in therapeutischer Dosierung keine Gefahr einer Hypercalcämie. Exzessive Calciumzufuhr aus Antacida, evtl. kombiniert mit Mineralstoffpräparaten und täglichem nennenswertem Milchkonsum, kann bei Schwangeren zu dem seltenen Milch-Alkali-Syndrom führen (z.B. Ennen und Magann 2006; Gordon 2005), sodass nicht mehr als 1,5 g elementares Calcium (entsprechend 3,75 g Calciumcarbonat) täglich eingenommen werden sollte.

Aus *Hydrotalcit* werden pH-abhängig Magnesium- und Aluminiumionen intragasal freigesetzt.

Natriumhydrogencarbonat kann zu einer metabolischen Alkalose führen.

Bei keinem der genannten Antacida gibt es einen Anhalt für Teratogenität.

Empfehlung für die Praxis

Antacida können in der gesamten Schwangerschaft angewendet werden. Fixe Kombinationen aus Aluminium- und Magnesiumsalzen sowie Kombinationspräparate sollten bevorzugt werden, wobei auf die Einhaltung therapeutischer Dosierungen zu achten ist.

2.5.2 Sucralfat und Pirenzepin

Bei *Sucralfat* (z.B. *Ulcogant*®) handelt es sich um eine wasserunlösliche Aluminium-Saccharose-Verbindung. Sucralfat haftet auf der Oberfläche von Ulzera, wirkt auf diese Weise schleimhautprotektiv und wird praktisch nicht resorbiert.

Pirenzepin (*Gastrozepin*®) ist ein vermutlich selektiv am Magen wirkendes Anticholinergikum, ein sog. M₁-Rezeptoren-Blocker, der muskarinische Acetylcholinrezeptoren blockiert. Es wird zu etwa 25% resorbiert. Bisherige Erfahrungen zur Behandlung Schwangerer erlauben keine differenzierte Risikobewertung, jedoch haben sich auch keine Hinweise auf eine spezifische teratogene Wirkung ergeben.

Empfehlung für die Praxis

Sucralfat kann in der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden. Pirenzepin sollte dagegen nicht verordnet werden.

2.5.3 H₂-Rezeptor-Antagonisten

Cimetidin, *Famotidin* (z.B. *Pepdul*®) und *Ranitidin* (z.B. *Zantic*®) fördern die Heilung von Magen- und Duodenalulzera durch Blockierung der Histamin-H₂-Rezeptoren in der Magenschleimhaut, über welche die Sekretion der Salzsäure induziert wird.

Cimetidin zeigte experimentell bei einigen Spezies schwache antiandrogene Effekte. Allerdings gibt es bisher keine Berichte über Geschlechtsdifferenzierungsstörungen bei Kindern, die intrauterin exponiert waren. Nach *Ranitidin*anwendung im 1. Trimenon wurde in einem Fallbericht aus der Türkei ein erheblicher Transaminasenanstieg bei der Schwangeren beobachtet, der sich nach Absetzen des Medikaments zurückbildete (Kantarçeken et al. 2006).

Die inzwischen vorliegenden Studien zu *Ranitidin* mit ca. 1.700, zu *Famotidin* mit fast 1.000 und *Cimetidin* mit etwa 800 im 1. Trimenon Exponierten sprechen gegen ein teratogenes Potenzial beim Menschen (Matok et al. 2010; Garbis et al. 2005; Ruigomez et al. 1999; Källén 1998; Magee et al. 1996). Anzahl und Muster der Fehlbildungen waren gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe nicht auffällig. Auch Frühgeburten und intrauterine Wachstumsretardierung traten nicht häufiger auf. *Nizatidin* und *Roxatidin* sind bisher unverdächtig, aber mit jeweils 15 publizierten Schwangerschaften (Garbis et al. 2005) unzureichend untersucht.

Umfangreiche Erfahrungen gibt es auch zur Behandlung in der Spätschwangerschaft: Zur Senkung des Aspirationsrisikos bei Sectio caesarea verabreichtes *Ranitidin* oder *Cimetidin* werden von Mutter und Fet in der Regel gut toleriert.

Empfehlung für die Praxis

In der Schwangerschaft dürfen H₂-Rezeptor-Antagonisten verordnet werden. *Ranitidin* als die am besten untersuchte Substanz sollte bevorzugt werden.

2.5.4 Protonenpumpen-Inhibitoren

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) wie *Omeprazol* (z.B. Antra MUPS®), *Esomeprazol* (Nexium®), einem Isomer des Omeprazols, *Lansoprazol* (Agopton®), *Pantoprazol* (Pantozol®, Rifun®) und *Rabeprazol* (Pariet®) blockieren das für die Säuresekretion im Magen wichtige Enzym H^+/K^+ -ATPase.

Inzwischen wurden zu dieser Medikamentengruppe etwa 6.000 Schwangere in verschiedenen Studien mit Exposition im 1. Trimenon dokumentiert (z.B. Pasternak und Hviid 2010; Diav-Citrin et al. 2005; Källén 2001, 1998). *Omeprazol* ist mit Abstand der am besten untersuchte Protonenpumpen-Blocker, gefolgt von *Pantoprazol*, *Lansoprazol* und *Esomeprazol*, zu denen jeweils Erfahrungen mit 500–1.000 Schwangerschaften vorliegen. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde in keiner der Studien gefunden, auch andere pränatale Schäden sind bisher nicht beschrieben. Dass Frühgeburten nach PPI-Einnahme häufiger vorkommen, wie eine nur als Abstract vorliegende Studie feststellte, erscheint biologisch wenig plausibel (Colvin et al. 2011). Unzureichend untersucht ist *Rabeprazol*. Bisher gibt es keine Hinweise auf fetotoxische Effekte.

Eine Studie, die verschiedene schwedische Register miteinander verknüpfte und auswertete, fand eine Assoziation zwischen intrauteriner Exposition mit säurehemmenden Medikamenten und kindlichem Asthma. Statt mit der normalen Prävalenz von 3,7% trat kindliches Asthma bei den Exponierten in 5,6% der Fälle auf. Eingenommene Medikamente waren PPI, H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Medikamente zur *Helicobacter*therapie, Sucralfat; Antacida waren nicht eingeschlossen, da sie frei verkäuflich sind (Dehlink et al. 2009). Bisher gibt es keine weiteren Studien, die diese Assoziation bestätigen.

Empfehlung für die Praxis

Protonenpumpen-Inhibitoren dürfen in der Schwangerschaft verordnet werden. Omeprazol ist Mittel der Wahl innerhalb dieser Gruppe.

2.5.5 Bismutsalze

Mit der Entdeckung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Magen- und Darmulzera und einer Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* erlebten die Bismut- oder Wismutsalze, die früher als unspezifische Antidiarrhoika angewendet wurden, zunächst eine Renaissance. Bismutverbindungen wirken antimikrobiell gegen *Helicobacter pylori*. Verfügbar ist nur noch *basisches Bismutnitrat* (z.B. Angass® S), bei dem eine Nitritbildung möglich ist. Bisherige Erfahrungen zur Behandlung Schwangerer erlauben keine differenzierte Risikobewertung. Hinweise auf eine spezifische teratogene Wirkung beim Menschen haben sich bislang nicht ergeben.

Empfehlung für die Praxis

Bismutsalze sind in der Schwangerschaft relativ kontraindiziert.

2.5.6 Helicobacter-pylori-Therapie

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Behandlung von *Helicobacter pylori* das Therapiekonzept bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren und atrophischer Gastritis grundlegend verändert. Die sog. Tripeltherapie mit Eradikationsquoten

von mehr als 90% ist Standard. Nach der Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF Helicobacter 2008) sollte als Erstlinientherapie das sog. italienische Regime, bestehend aus einem PPI, Clarithromycin und Metronidazol, bevorzugt werden, da es besser verträglich ist als das französische Regime (PPI, Clarithromycin, Amoxicillin). Dies gilt so lange, wie die primäre Resistenzrate von *H. pylori* gegen Metronidazol in Deutschland unter 30% (Datenlage des deutschen Resinet-Programms) liegt. Dieser Leitlinie kann auch in der Schwangerschaft gefolgt werden, obwohl Amoxicillin und nicht Metronidazol zu den Antibiotika der 1. Wahl (► Kap. 2.6) gehört.

Die Auswahl des Eradikationsschemas zur Zweitlinientherapie muss die in der Erstlinientherapie eingesetzten Antibiotika sowie die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzinduktion und individuelle Intoleranzen der Patientin berücksichtigen.

Empfehlung für die Praxis

Eine *Helicobacter-pylori*-Therapie darf in der Schwangerschaft mit den oben erwähnten Substanzen durchgeführt werden. Omeprazol ist der PPI der 1. Wahl.

2.5.7 Digestiva und Karminativa

Verdauungsbeschwerden können vielfältige Ursachen haben. Bei mangelnder Säureproduktion im Magen wird eine Kombination aus Citronensäure und *Pepsin-Proteinase* (z.B. Pepzitrat®) angeboten.

Wirkstoffe wie *Pankreatin* mit Lipasen, Amylasen und Proteasen, z.B. *Trypsin* und *Chymotrypsin*, die meist aus dem Pankreas von Schweinen gewonnen werden (z.B. Kreon®), werden zur Behandlung von Störungen der exokrinen Pankreasfunktion und bei Mukoviszidose eingesetzt. *Tilactase* (TilactaMed®), aus *Aspergillus oryzae* gewonnene Lactase, wird bei Lactoseintoleranz angewendet. Weder Pankreatin noch Lactase werden vom Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Simeticon (z.B. sab simplex® Suspension, Lefax®), die aktive Form von *Dimeticon* (z.B. sab simplex® Kautabletten), entschäumt das für den Meteorismus ursächliche Gas-Flüssigkeits-Gemisch und erleichtert damit den Weitertransport des Darminhalts. Es wird nicht resorbiert und ist in der Schwangerschaft gut verträglich.

Empfehlung für die Praxis

Die erwähnten Digestiva inklusive der Karminativa können in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.5.8 Atropin und anticholinerge Spasmolytika

Atropin (z.B. Dysurga®) ist ein klassisches Parasympatholytikum, das die muskarinartige Wirkung des Acetylcholins aufhebt, indem es dieses am Rezeptor verdrängt. Atropin erreicht im Feten nach wenigen Minuten Konzentrationen, die denen der Mutter entsprechen (Kivado und Saari-Roski 1977). Die kindliche Herzfrequenz kann nach systemischer Applikation ansteigen. Es wird z.B. als Spasmolytikum, zur Prämedikation, als Sekretionshemmer, als Antidot und als Mydriatikum eingesetzt.

Atropinartige Belladonna-Alkaloide und ihre quaternären Ammonium-Derivate bzw. deren synthetische Analoga werden bei verschiedenen Indikationen angewendet. Der

Wirkmechanismus dieser Parasympatholytika entspricht dem des Atropins. Bei systemischer Applikation sind atropinartige Wirkungen beim Feten nicht auszuschließen.

Butylscopolamin ist das am weitesten verbreitete Spasmolytikum (z.B. Buscopan®). Oral eingenommen wird es schlecht resorbiert. In zwei Kasuistiken wird beschrieben, wie nach i.v. Applikation von Butylscopolamin eklampische Krampfanfälle bei zwei Schwangeren auftraten, die an Präeklampsie litten (Kobayashi et al. 2002).

Methanthelinium (Vagantin®) ist u.a. für übermäßiges Schwitzen, Reizblase, Reizmagen und Reizkolon zugelassen.

Systematische Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität dieser Mittel und verwandter Spasmolytika wie *Darifenacin* (Emselex®), *Fesoterodin* (TOVIAZ®), *Glycopyrroniumbromid* (Robinul®), *Hymecromon* (z.B. Cholspasmin®), *Mebeverin* (z.B. Duspatal®), *Oxybutynin* (z.B. Dridase®), *Propiverin* (z.B. Mictonorm®), *Tolterodin* (Detrusitol®), *Trospiumchlorid* (z.B. Spasmex®), *Flavoxat* (Spasuret®) und *Solifenacin* (Vesikur®) liegen nicht vor.

Bisher wurden aber spezifische embryotoxische Effekte beim Menschen bei Anwendung der genannten Belladonna-Alkaloide nicht beobachtet. Auch die Anwendung unter der Geburt wird, soweit dokumentiert (z.B. für das Anticholinergikum *Valethambromid*, Butylscopolamin und *Glycopyrronium*) offenbar gut vom Feten vertragen (Raghavan 2008; Samuels et al. 2007; Ure et al. 1999).

Empfehlung für die Praxis

Anticholinergika, auch Atropin, können bei strenger Indikationsstellung in der gesamten Schwangerschaft angewendet werden. Bei systemischer Applikation sind funktionelle Auswirkungen, z.B. auf die Herzfrequenz des Feten, zu bedenken. Butylscopolamin ist das Spasmolytikum der Wahl in dieser Arzneigruppe. Bei bestimmten Arten der Blaseninkontinenz erscheint auch das ebenfalls weit verbreitete Oxybutynin akzeptabel. Die diagnostische Anwendung eines Mydriatikums ist unproblematisch. Eine Diarrhö sollte nicht routinemäßig mit Anticholinergika behandelt werden.

2.5.9 Cholinergika

In den vergangenen 30 Jahren sind zahlreiche Fallberichte zur Therapie mit Cholinesterase-Hemmstoffen wie *Pyridostigmin* (z.B. Mestinon®) und *Neostigmin* (Neostig®) in der Schwangerschaft erschienen. Beide sind plazentagängig. Insbesondere Pyridostigmin wurde meist zur Behandlung der Autoimmunerkrankung *Myasthenia gravis* eingesetzt. Nach diesen Erfahrungen besitzen Cholinergika beim Menschen kein teratogenes Potenzial. Auch die mehr als 35 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufe mit Pyridostigminanwendung aus der Datenbank unseres Instituts bestätigen dies.

Myasthenische Symptome beim Neugeborenen sind auf diaplazentar übergegangene mütterliche Autoantikörper und nicht auf die Medikation zurückzuführen.

Für die Cholinergika *Anetholtrithion* zur Behandlung von Mundtrockenheit (Mucinol®), *Bethanechol* (Myocholine-Glenwood®), *Carbachol* (Isopto®-Carbachol Augentropfen), *Distigmin* (Ubretid®) und das Antidot *Physostigmin* (Anticholium®) liegen keine ausreichenden Daten in der Schwangerschaft vor. Doch auch bei ihnen sind teratogene Schäden wenig wahrscheinlich, insbesondere bei den relativ weit verbreiteten Substanzen Carbachol, Distigmin und Physostigmin.

Kein Cholinergikum, sondern ein Kaliumkanal-Blocker ist *3,4-Diaminopyridin*, das als *Amifampridin* (Firdapse®) beim Lambert-Eaton-myasthenischen Syndrom

zugelassen ist. In den wenigen bisher publizierten Fallberichten zur Anwendung in der Schwangerschaft war es gut verträglich (z.B. Pelufo-Pellicer et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Neostigmin, Pyridostigmin, Distigmin, Carbachol und Physostigmin dürfen indikationsgerecht verwendet werden. Wurde ein anderes Medikament dieser Gruppe im 1. Trimenon appliziert, kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.5.10 Obstipation in der Schwangerschaft

Unter Obstipation versteht man die seltene Entleerung eines zu harten Stuhls, wobei Darmentleerungen nur alle 3 Tage durchaus noch normal sein können. Bis zu 40% aller Schwangeren klagen im Verlauf der Schwangerschaft über Symptome einer Obstipation. Die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft führen zur Muskelrelaxation der glatten Muskulatur des Darms und dadurch zu einer verlängerten gastrointestinalen Transitzeit. Auch die gesteigerte Resorption von Wasser und Elektrolyten in der Schwangerschaft begünstigt eine Obstipation. Als weitere Ursachen kommen veränderte Nahrungsgewohnheiten und verminderte körperliche Aktivität in der Schwangerschaft in Frage.

Therapeutisch sollte zunächst versucht werden, eine Besserung durch ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (ca. 2 l/Tag) und vermehrte körperliche Bewegung zu erzielen. Nur wenn der Erfolg ausbleibt, kann es erforderlich sein, Abführmittel einzusetzen, um die Passagegeschwindigkeit des Darminhalts zu erhöhen.

Der Gewöhnung an diese Mittel und dem sich daraus entwickelnden Abusus mit überhöhten Dosen muss entgegengewirkt werden, weil Wasserverluste, Elektrolytstörungen und in der fortgeschrittenen Schwangerschaft auch Uteruskontraktionen den Feten gefährden können.

Füll- und Quellstoffe

Nichtresorbierbare Stoffe, die unter Wasseraufnahme eine Volumenvergrößerung erfahren, lösen eine gesteigerte Darmperistaltik aus. Zu dieser Gruppe der Laxanzien gehören Nahrungsmittel mit hohem Cellulosegehalt wie *Leinsamen*, *Weizenkleie* und *Weizenkeime* sowie *Agar-Agar*, *Guargummi* und *Carboxymethylcellulose* bzw. *Methylcellulose* und *indische Flohsamenschalen* (*Plantago ovata*) (z.B. Mucofalk®, Metamucil®). Sie gelten alle als sicher in der Schwangerschaft.

Osmotische Abführmittel

Lactulose (z.B. Bifiteral®), ein schwer spaltbares Disaccharid mit osmotischer Wirkung, wird weit verbreitet angewendet und ist bei moderatem Gebrauch gut verträglich. Die schlecht resorbierbaren Zuckeralkohole *Sorbitol* (in Microklist® Rektallösung) und *Mannitol* wirken, oral oder rektal angewendet, ähnlich, sind aber nicht so gut erprobt und stehen kaum noch als Abführmittel zur Verfügung.

Macrogol (z.B. Laxofalk®) hat ein hohes Molekulargewicht und wirkt über eine Zunahme des flüssigen Darminhalts abführend. Es wird enteral nicht resorbiert und ist sehr gut verträglich.

Salinische Abführmittel wie *Natriumsulfat* (Glaubersalz), *Magnesiumsulfat*, sog. „Bittersalz“ (F.X. Passage® SL Pulver) haben an Bedeutung verloren. Auch sie wirken osmotisch. Generell können Magnesiumsalze die Wehen hemmen, nach oraler

Zufuhr als Laxans ist dieser Effekt jedoch kaum nachzuweisen. Magnesiumsulfat ist vor allem bei Schwangeren mit Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen kontraindiziert, da bei ihnen die Resorption von Magnesiumionen eine zusätzliche Belastung bedeuten kann. Bei Natriumsulfat im normalen Dosisbereich ist die Resorption von Natriumionen zu vernachlässigen.

Triarylmethane

Die Triarylmethan-Derivate *Bisacodyl* (z.B. Dulcolax®) und *Natriumpicosulfat* (z.B. Agiolax® Pico) wirken durch Stimulierung der Dickdarmperistaltik laxierend. Bisacodyl wird nur zu 5% resorbiert. Eine teratogene oder spezifisch fetotoxische Wirkung wurde bei keiner der beiden Substanzen beobachtet.

Anthrachinon-Derivate

Anthrachinon-Derivate mit laxierender Wirkung kommen in einer Reihe von Pflanzen vor: *Sennesblätter* oder *-früchte* (z.B. Ramend®), *Rhabarberwurzel*, *Faulbaumrinde*, *Cascararinde* (Legapas®) und *Aloe* (z.B. Kräuterlax®) (► Kap. 2.19.3). Die abführende Wirkung wird durch direkte Stimulierung der Muskulatur des Dickdarms ausgelöst. Anthrachinon-Derivate liegen als Glykoside vor. Nach Abspaltung des Zuckeranteils im Darm werden sie teilweise resorbiert und mit dem Harn ausgeschieden (Verfärbung!). Anthrachinon-Derivate sind offenbar nicht teratogen. Eine stimulierende Wirkung an der Uterusmuskulatur ist diskutiert worden, ebenso das Risiko des Mekoniumabgangs beim Feten durch direkte Wirkung des Aloe-Wirkstoffs *Aloin*. Anthrachinon-Derivate sind deshalb während der Schwangerschaft zu meiden.

Rizinusöl

Aus *Oleum Ricini* bzw. Rizinusöl (Laxopol®) wird durch Lipasen im Dünndarm Ricinolsäure freigesetzt. Diese ruft durch Reizung der Darmschleimhaut eine laxierende Wirkung hervor. Rizinusöl ist ein drastisch wirkendes Abführmittel, das für eine länger dauernde Therapie nicht geeignet ist. Beim Menschen wurden keine spezifischen embryotoxischen Effekte beobachtet. Manche Autoren warnen vor einem möglichen wehenauslösenden Effekt. Im Rahmen einer „natürlichen“ Geburtseinleitung wurde es, gemischt z.B. mit Orangensaft, angewendet.

Die einmalige Anwendung von Rizinusöl in der Schwangerschaft ist, falls wirklich indiziert, vertretbar. Im letzten Trimenon sollte Rizinusöl wegen möglicher Wehenförderung jedoch nicht genommen werden.

Gleitmittel

Paraffinum subliquidum (Obstinol®M) hemmt die intestinale Resorption fettlöslicher Vitamine (z.B. von Vitamin K) und kann damit die fetale Entwicklung beeinträchtigen. Die Tatsache, dass geringe Mengen resorbiert werden und zu granulomatösen Reaktionen führen können, sowie das Risiko pulmonaler Schäden nach Aspiration (Lipoidpneumonie) schränken den therapeutischen Wert von dickflüssigem Paraffin generell ein. In der Schwangerschaft ist es kontraindiziert.

Docusat (in Norgalax® Rektalgel) ist ein anionisches Detergens, das ebenfalls die Gleitfähigkeit des Darminhalts im Kolon erhöht. Es beeinträchtigt die Funktion der Darmschleimhaut und führt zur vermehrten Resorption anderer Arzneimittel. Auch wurde ein Neugeborenes mit klinisch manifester Hypomagnesiämie nach mütterli-

cher hoch dosierter Docusatanwendung beschrieben (Schindler 1984). Bonapace und Fisher (1998) fanden kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Anwendung in der Schwangerschaft. Docusat ist nur in Kombination mit Glycerol erhältlich.

Glycerol (z.B. Glycilax[®]) zur rektalen Anwendung ist auch für Säuglinge zugelassen. Glycerol ist ein dreiwertiger Alkohol, der den Defäkationsreiz steigert. Ein osmotischer Effekt führt zur Wassersekretion ins Darmlumen, die einen weicheren Stuhl zur Folge hat.

Glycerol ist als Monosubstanz unbedenklich und sollte der Kombination mit Docusat vorgezogen werden.

Andere Mittel gegen Obstipation

Zu Methylnaltrexonium (RELISTOR[®]), das als subkutane Injektion bei durch Opiode bedingter Obstipation zugelassen ist, und zu Prucaloprid (RESOLOR[®]), einem selektiven Serotoninrezeptor-Agonisten, liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Falls eine Umstellung auf ballaststoffreiche Kost nicht ausreichend wirkt, können Füll- und Quellstoffe eingesetzt werden. Lactulose und Macrogol sind nach den Füll- und Quellstoffen die Abführmittel der Wahl in der Schwangerschaft. Nach Versagen dieser Substanzen kommt die kurzfristige Anwendung von Bisacodyl in Frage. Glycerol rektal kann, wenn es indiziert ist, ebenfalls angewendet werden.

Akzeptabel sind Natriumpicosulfat, Glaubersalz und rektal Mannitol und Sorbitol. Zurückhaltung ist bei Docusat und Bittersalz geboten.

Nicht angewendet werden sollten Anthrachinon-Derivate, Paraffinum und möglichst auch Rizinusöl.

2.5.11 Antidiarrhoika

Bei akuter Diarrhö steht auch in der Schwangerschaft die symptomatische Therapie mit Flüssigkeitsersatz und Aufrechterhaltung des Elektrolythaushalts im Vordergrund. Verlaufen infektiöse Enteritiden invasiv (blutige Stühle, hohes Fieber), so ist eine diagnostische Abklärung erforderlich.

Loperamid (z.B. Imodium[®]) ist ein Agonist an peripheren Opioidrezeptoren. Es wird nur zu geringen Teilen resorbiert. In einer prospektiven Untersuchung an 105 Schwangeren mit Loperamidbehandlung, davon 89 im 1. Trimenon, zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Effekte. Auffällig war lediglich das gegenüber einer Kontrollgruppe um durchschnittlich 200 g niedrigere Geburtsgewicht der Kinder, deren Mütter durchgehend behandelt worden waren (Einarson et al. 2000). Eine Auswertung der Daten des schwedischen Geburtsregisters mit 638 Loperamid-exponierten Schwangeren, findet zwar ein etwas erhöhtes Fehlbildungsrisiko, der Autor räumt aber selbst ein, dass Expositionszeitraum, Dosis und Dauer der Anwendung nicht oder nur teilweise bekannt waren. Das statistisch erhöhte Risiko für Hypospadien, Placenta praevia, hohes Geburtsgewicht und Schnittentbindungen wird als Zufallsbefund nach Multitesting erklärt (Källén et al. 2008).

Racecadotril (Tiorfan[®]) ist ein Prodrug von Tiorphan, das über die Hemmung einer Zellmembran-Peptidase antisekretorisch im Darm wirkt. Es liegen noch keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Zu *Tannin* bzw. *Tanninalbumat* (z.B. Tannalbin®), das keine nennenswerte enterale Resorption aufweist, gibt es keine Hinweise auf spezifische embryotoxische Wirkungen, aber auch kaum dokumentierte Erfahrungen.

Medizinische Kohle, *Apfelpektin* u.Ä. stellen kein Risiko für die Schwangerschaft dar. *Etacridinlactat* oral (Metifex®) wirkt hauptsächlich lokal im Darm und wird fast gar nicht resorbiert; es hat adstringierende, antibakterielle Eigenschaften und einen gewissen krampflösenden Effekt. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit erscheint ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko unwahrscheinlich.

Empfehlung für die Praxis

Nur selten erfordert eine akute Diarrhö eine Behandlung, die über diätetische Maßnahmen hinausgeht. Kohle und Apfelpektin sind sicher. Falls darüber hinaus eine medikamentöse Hemmung der Darmmotilität tatsächlich indiziert ist, kann Loperamid – möglichst nach dem 1. Trimenon – gewählt werden. Tanninalbumat und Ethacridinlactat oral sind vermutlich unbedenklich.

2.5.12 Mittel gegen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa* sind die wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease, IBD). Eine Schwangerschaft verläuft im Allgemeinen günstig, wenn vor bzw. zur Konzeption eine klinische Remission vorliegt. Die aktive Erkrankung erhöht das Risiko für Spontanaborte, Frühgeburten, niedrigeres Geburtsgewicht und perinatale Komplikationen. Schübe müssen selbstverständlich auch während der Schwangerschaft behandelt werden. Angesichts des Verhältnisses von Nutzen und Risiken wird eine remissionserhaltende Therapie derzeit nicht generell für alle Patienten empfohlen, sondern muss anhand des individuellen Verlaufs vom behandelnden Gastroenterologen festgelegt werden (AWMF Morbus Crohn 2008). Dies gilt natürlich auch für eine Therapie in der Remissionsphase während einer ungeplant entstandenen Schwangerschaft.

Als Medikamente stehen zur Verfügung:

- Corticoide, z.B. rektales oder orales Budesonid oder systemisches Prednisolon (▶ Kap. 2.15.8)
- Sulfonamide, 5-Aminosalicylsäure(5-ASA)-Präparate (s. unten)
- das immunsuppressive Azathioprin/6-Mercaptopurin/Thioguanin (▶ Kap. 2.12.2)
- Biologika wie Infliximab und Adalimumab (▶ Kap. 2.12.4)
- Low-Dose-MTX (▶ Kap. 2.12.9)
- als Reservemittel sind selektive Immunsuppressiva (▶ Kap. 2.12.3) anzusehen.

Die für besondere Situationen in Frage kommenden Antibiotika Metronidazol und Ciprofloxacin dürfen auch in der Schwangerschaft verordnet werden (▶ Kap. 2.6). Omeprazol ist der PPI der 1. Wahl (▶ Kap. 2.5.4). *Probiotika* z.B. aus *Escherichia coli*-Stämmen (z.B. Mutaflor®) sind zwar nicht untersucht, können aber als sicher betrachtet werden, da sie nicht resorbiert werden.

Salazosulfapyridin bzw. *Sulfasalazin* (Azulfidine®, Colo-Pleon®), ein Kombinationsprodukt aus einem Sulfonamid-Anteil und 5-ASA, galt lange Zeit als das Mittel der Wahl bei *Colitis ulcerosa*. Die Bedenken, der Sulfonamid-Anteil könne – pränatal verabreicht – einen Kernikerus beim Neugeborenen begünstigen, sind theoretisch verständlich, in der Praxis aber nicht von Bedeutung.

Da in den meisten Fällen der antiphlogistisch wirkende Anteil des Sulfasalazins, 5-ASA, bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen allein ebenso wirksam ist, wird diese als Monosubstanz *Mesalazin* angeboten (z.B. Claversal®, Salofalk®).

Olsalazin (Dipentum®) zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa ist ein Doppelmolekül aus zwei Mesalazin-Anteilen. Die Verträglichkeit für den Embryo ist analog zu Mesalazin zu bewerten.

Balsalazid wird im Kolon zu 5-ASA metabolisiert.

Sulfasalazin und Mesalazin sind gut untersucht. Zu Olsalazin und Balsalazid liegen weitaus weniger Daten vor. Vielfältige Erfahrungen belegen die gute Verträglichkeit von Sulfasalazin und Mesalazin für Mutter und Fet während der gesamten Schwangerschaft. Untersuchungen an 157, 165 bzw. 123 Schwangeren (Nørgård et al. 2007; Diav-Citrin et al. 1998; Marteau et al. 1998) fanden kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Eine Metaanalyse mit Einschluss von 7 Studien zur Verträglichkeit der 5-ASA-Substanzen Sulfasalazin, Mesalazin, Balsalazid und Olsalazin umfasste 642 exponierte Schwangerschaften im Vergleich zu 1.158 an IBD erkrankten Schwangeren ohne Medikation und fand kein statistisch signifikantes Fehlbildungsrisiko. Spontanaborte, Frühgeburten und geringes Geburtsgewicht traten nicht gehäuft auf (Rahimi et al. 2008).

Nierenfunktionsstörungen wurden bei einem Neugeborenen beobachtet, dessen Mutter vom 3. bis 5. Monat täglich 2–4 g Mesalazin eingenommen hatte (Colombel et al. 1994). Der von den Autoren als Ursache erwogene Prostaglandin-Antagonismus von 5-ASA wird von anderen in Frage gestellt. Obwohl bei oraler Anwendung von Mesalazin bis zu 50% resorbiert werden, gelangen nur geringe Mengen über die Plazenta zum Feten. Dies könnte auch erklären, dass bisher keine Auswirkungen auf den fetalen Ductus arteriosus im Sinne eines vorzeitigen Verschlusses bei Behandlung nach SSW 30 beobachtet wurden. Andererseits werden in einer Publikation gleiche Mesalazinkonzentrationen im mütterlichen und im Nabelschnurblut beschrieben (Christensen et al. 1994).

Paternale Exposition Sulfasalazin kann zu einer reversiblen Reduktion von Spermienanzahl und -motilität führen (z.B. Toovey et al. 1981; Toth 1979).

Empfehlung für die Praxis

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen müssen ihrem Aktivitätsgrad entsprechend auch in der Schwangerschaft behandelt werden. Mesalazin ist sicher und muss so hoch dosiert werden wie therapeutisch erforderlich. Auch Olsalazin kann verschrieben werden. Sulfasalazin kommt insbesondere bei extraintestinalen Manifestationen in Frage. Corticoide können in der Schwangerschaft sowohl als rektales/orales Budesonid als auch systemisch, z.B. als Prednisolon, verwendet werden. Sollte Azathioprin erforderlich sein, kann es auch in der Schwangerschaft eingenommen werden. Gleiches gilt für 6-Mercaptopurin und eingeschränkter für 6-Thioguanin. Infliximab und Adalimumab sollten refraktären Verläufen vorbehalten sein und ihr Einsatz insbesondere in der 2. Schwangerschaftshälfte wegen des guten diaplazentaren Übergangs kritisch hinterfragt werden. Methotrexat und Mycophenolatmofetil sind kontraindiziert.

2.5.13 Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure

Die Entstehung von Cholesteringallensteinen wird in der Schwangerschaft wahrscheinlich durch eine verminderte Kontraktilität der Gallenblase begünstigt. Keinen

Einfluss auf die Steinbildung soll hingegen die ebenfalls beobachtete Erhöhung der Cholesterinkonzentration in der Gallenflüssigkeit haben (Braverman et al. 1980).

Zur Auflösung cholesterinhaltiger Gallensteine werden bei Patienten mit funktionsfähiger Gallenblase die natürlicherweise vorkommenden Gallensäuren bzw. deren Metaboliten eingesetzt. *Chenodesoxycholsäure* (z.B. XENBLOX®) und *Ursodesoxycholsäure* (z.B. Ursofalk®) bzw. eine Kombination aus beiden Wirkstoffen (z.B. Lithofalk®) können durch Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse von Cholesterin zu Gallensäuren die Auflösung von Gallensteinen bewirken.

Ursodesoxycholsäure (UDC) wirkt bei hepatozellulären Schäden, die durch Gallensäuren induziert sind, also vor allem bei cholestatischen Erkrankungen wie der primär biliären Zirrhose. Aufgrund der symptomatischen Wirkung ist eine Dauerbehandlung erforderlich.

Aussagefähige Untersuchungen zur Anwendung bei Schwangeren gibt es für UDC in der 2. Schwangerschaftshälfte, vor allem zur gut wirksamen Behandlung bei Schwangerschaftscholestase (z.B. Binder et al. 2006; Roncaglia et al. 2004), die mit Juckreiz, Ikterus sowie erhöhter alkalischer Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) einhergeht.

Eine vergleichende Untersuchung an 84 Schwangeren mit Schwangerschaftscholestase, die entweder UDC oder Colestyramin einnahmen, zeigte deutliche Vorteile für die Anwendung von UDC. Der Juckreiz wurde dadurch effektiver behandelt, es kam zu weniger Frühgeburten, und die Leberwerte wurden deutlicher gesenkt (Kondrackiene et al. 2005). Intrauterine Todesfälle im Rahmen einer Schwangerschaftscholestase können durch UDC verhindert werden.

Über embryotoxische Schäden durch Gallensäurebehandlung wurde bisher nicht berichtet. In unserer Datenbank liegen 55 Schwangerschaften mit UDC-Exposition im 1. Trimenon vor. Fehlbildungen wurden nicht beobachtet. Publiziert wurden bislang 4 Fälle mit Exposition im 1. Trimenon, die mit gesunden Kindern einhergingen (Zamah et al. 2008; Korkut et al. 2005). Für die tierexperimentell beobachteten Fehlbildungen und Leberschäden nach Gabe dieser Mittel gibt es bislang kein Korrelat beim Menschen.

Empfehlung für die Praxis

Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure sind während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate zu meiden. Falls eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte das Medikament möglichst abgesetzt werden. Eine Ausnahme stellt z.B. die primäre biliäre Zirrhose dar, die, wenn erforderlich, auch durchgängig mit UDC behandelt werden darf. Eine Schwangerschaftscholestase kann mit UDC therapiert werden. Nach einer Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen vorgeburtlichen Entwicklung angeboten werden.

2.5.14 Lipidsenker

Clofibrinsäure-Derivate und -Analoge

Fibrate stellen in der Behandlung der Hypercholesterinämie ein überholtes Therapiekonzept dar. Der Nutzen der Statine ist besser belegt. Auch wegen vermuteter Kanzerogenität, wegen der Hepatotoxizität und immunogener Reaktionen ist die Fibrattherapie inzwischen in den Hintergrund gerückt. Aufgrund der verminderten

Glucuronidkonjugation beim Feten ist bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft eine Kumulation möglich.

Bezafibrat (z.B. Lipox[®] Bezafibrat), *Etofibrat* (Lipo-Merz[®]), Fenofibrat (z.B. Cil[®]) und Gemfibrozil (Gevilon[®]) sind pharmakologisch und toxikologisch ähnlich zu beurteilen wie das vom Markt genommene *Clofibrat*.

Gemfibrozil (z.B. Gevilon[®]) eignet sich (als Reservetherapeutikum) zur Behandlung massiver Hypertriglyzeridämien und kombinierter Hypertriglyzerid- und Hypercholesterinämien, vor allem bei hohem Risiko für eine Pankreatitis. Eine Schwangere, die eine Pankreatitis bei massiver Hyperlipidämie entwickelt hatte, wurde erfolgreich mit *Fenofibrat* (SSW 32–35) behandelt und gebar einen gesunden Jungen (Whitten 2011).

Die Erfahrungen mit den hier genannten Mitteln in der Schwangerschaft reichen für eine Risikobewertung nicht aus. Hinweise auf ein nennenswertes teratogenes Potenzial beim Menschen gibt es jedoch bisher nicht.

Empfehlung für die Praxis

Die genannten Mittel sollten in der Schwangerschaft in der Regel nicht verordnet werden.

Cholesterinsynthese-Enzymhemmer (sog. Statine)

Atorvastatin (Sortis[®]), *Fluvastatin* (z.B. Local[®]), *Lovastatin* (z.B. Mevinacor[®]), *Pravastatin* (z.B. Pravabeta[®]), *Rosuvastatin* (CRESTOR[®]), *Simvastatin* (z.B. Zocor[®]) und das 2011 zugelassene *Pitavastatin* (Livazo[®]) sind Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase, das für die Cholesterinbiosynthese unerlässlich ist. *Cerivastatin* (Lipobay[®]) wurde 2001 vom Markt genommen, da es zu schweren Rhabdomyolysen mit z.T. tödlichem Ausgang führte.

Der günstige Effekt der Statine in der Sekundärprävention, also bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, ist unumstritten. Weniger eindeutig ist die Studienlage zu ihrem Einsatz in der Primärprävention. Auch die Ergebnisse einer neuen Metaanalyse fanden keine Reduktion der Letalität durch Statine bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Ray et al. 2010).

Theoretische Bedenken gegen die Anwendung dieser Arzneigruppe in der Schwangerschaft bestehen wegen der Bedeutung einer ungestörten Cholesterinsynthese. Es wird diskutiert, ob einige in Verbindung mit Simvastatin (und anderen Statinen) beschriebene Fehlbildungen, z.B. Holoprosenzephalie, andere ZNS-Fehlbildungen und Extremitätenfehlbildungen (Edison und Muenke 2004), möglicherweise mit einem fehlerhaften Sonic-Hedgehog-Signalweg im Zusammenhang stehen. Die Bindung von Cholesterin an das Sonic-Hedgehog-Protein ist für eine ungestörte Embryonalentwicklung erforderlich. Außerdem wird vermutet, dass die Statine die Embryonal- und Fetalentwicklung durch eine Verminderung der Cholesterinbiosynthese in utero beeinflussen können.

Abgesehen von der Auswertung von 70 retrospektiven Fallberichten der US-amerikanischen Federal Drug Administration (FDA) (Edison und Muenke 2004), in der ZNS- und Extremitätenanomalien (s. oben) als mögliche Gefahr diskutiert wurden, was andere Autoren anzweifeln (Gibb und Scialli 2005), ließ sich bisher kein entwicklungstoxisches Risiko erkennen.

Die positiven Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft beziehen sich auf mehr als 600 exponierte Frauen. Ein Hersteller berichtet über 225 prospektiv

erfasste Schwangerschaften, in denen Simvastatin oder Lovastatin eingenommen wurde. Auch retrospektive Fallberichte wurden ausgewertet (Pollack et al. 2005). Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde hier ebenso wenig beobachtet wie bei zwei prospektiven Studien mit 64 (Taguchi et al. 2008) und 249 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren (Winterfeld et al. 2010). Eine Studie mit Registerdaten von 64 Statin-exponierten Schwangerschaften (Ofori et al. 2007) fand kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu einer Fibrat-Gruppe und einer Kontrollgruppe mit Erkrankten ohne Medikation. Kein Fehlbildungsmuster erbrachte eine Auswertung der National Birth Defect Prevention Study und der Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (Petersen et al. 2008). Dabei handelt es sich um Kinder mit Fehlbildungen, von denen 13 bzw. 9 intrauterin Statin-exponiert waren, aber keines eine Holo-prosenzephalie, eine andere ZNS- oder Extremitätenfehlbildung aufwies.

Die Erhebungsweisen der verschiedenen Untersuchungen und ihre relativ geringen Fallzahlen erlauben noch keine verlässliche Risikoeinschätzung. Die Daten begründen aber keinen Verdacht auf Teratogenität beim Menschen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte zudem die oftmals erhebliche Komorbidität der Mutter berücksichtigt werden, z.B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie oder Präeklampsie.

Empfehlung für die Praxis

Statine zur Primärprävention sollten möglichst bei Planung einer Schwangerschaft bzw. spätestens nach Feststellung einer (ungeplanten) Schwangerschaft abgesetzt werden, da der therapeutische Nutzen bisher nicht bewiesen ist und Nachteile für die Mutter durch eine Unterbrechung der Therapie für den Zeitraum der Schwangerschaft nicht zu erwarten sind. Allerdings sollte bei Frauen mit erblichen Fettstoffwechselerkrankungen eine individuelle Entscheidung nach Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden. Wurden Statine zur Sekundärprophylaxe nach einem kardiovaskulären Ereignis verordnet, können sie auch in der Schwangerschaft weiter eingenommen werden, wenn dies erforderlich erscheint. Dabei sind erprobte Mittel wie Simvastatin vorzuziehen. Nach Statin-Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

Colestyramin

Colestyramin (z.B. Quantalan®) ist ein Anionenaustauscherharz, das aus dem Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert wird. Es bindet Gallensäuren und bildet mit diesen einen unlöslichen Komplex, der mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Dies führt zu einer Reduktion des Cholesterins und der LD(Low-Density)-Lipoproteine im Serum. Colestyramin wird bei Schwangerschaftscholestase gegen den Juckreiz eingesetzt. Die bessere Wirksamkeit spricht allerdings eher für Ursodesoxycholsäure (Kondrackiene et al. 2005).

Die bisher vorliegenden Fallberichte zu Colestyramin zeigten keine Hinweise auf Teratogenität (Landon et al. 1987). Dafür spricht auch die Herstellerempfehlung, nach einer versehentlichen Leflunomidtherapie in die Schwangerschaft hinein eine Auswaschtherapie mit 3 × täglich 8 g Colestyramin über 11 Tage durchzuführen. In der bisher größten prospektiven Studie zur Verträglichkeit von Leflunomid im 1. Trimenon hatten 61 Schwangere Colestyramin erhalten (Chambers et al. 2010). Offensichtlich war es über die kurze Zeit gut verträglich.

Ein Risiko ergibt sich allerdings für den Feten daraus, dass Colestyramin neben Gallensäuren auch andere lipophile Substanzen wie z.B. fettlösliche Vitamine und Medikamente bindet. Zwei Kasuistiken beschreiben schwere Hirnblutungen beim Feten und diskutieren einen Vitamin-K-Mangel durch die Colestyraminbehandlung der Mutter (Sadler et al. 1995 und eigene Daten).

Colesevelam (Cholestagel®) ist ein neuer Gallensäuren-Komplexbildner, der nicht resorbiert wird. Dies spricht gegen ein teratogenes Risiko.

Empfehlung für die Praxis

Colestyramin darf bei Schwangerschaftscholestase, falls Ursodesoxycholsäure nicht in Frage kommt, eingesetzt werden. Wenn unbedingt erforderlich, kann Colestyramin auch zur Senkung eines hohen Lipidspiegels eingesetzt werden. Bei jeder längerfristigen Therapie ist auf die ausreichende Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen zu achten, die zeitlich versetzt zum Medikament eingenommen werden müssen. Eine Auswaschtherapie nach Leflunomideinnahme kann durchgeführt werden.

Sonstige Lipidsenker

Die Wirkungsweise von *Nicotinsäure* (Niaspan®), einem wasserlöslichen B-Vitamin zur Senkung des Lipidspiegels, ist nicht ganz geklärt. Nicotinsäure löst häufig einen Flush aus. Um diese Nebenwirkung abzufangen, wurde ein Kombinationspräparat, bestehend aus Laropiprant und Nicotinsäure (Tredaptive®), auf den Markt gebracht. *Laropiprant* ist ein Typ-1-Prostaglandin-D₂-Rezeptor-Antagonist mit eigenem Nebenwirkungsprofil. Ob diese Therapie einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte hat, wurde bisher nicht getestet.

Ezetimib (Ezetrol® und in Inegy®) hemmt selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin aus Nahrung und Galle. Es kann zusammen mit Statinen angewendet werden, wenn diese allein nicht wirksam genug sind. Diskutiert wird, ob es unter der Kombination beider Cholesterinsenker zu einer erhöhten Inzidenz von Myopathien und Hepatitiden mit Transaminasenerhöhungen kommt. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Fischöl (z.B. Ametol®) enthält die Omega-3-Fettsäuren Icosapent und Doconexent, die zur Senkung des Triglyceridspiegels führen sollen. Die Wirkungsweise ist unklar und die Wirksamkeit im Hinblick auf eine Senkung gefäßbedingter Komplikationen nicht belegt.

Empfehlung für die Praxis

Fischöl-Präparate können aufgrund fehlender Wirksamkeitsbelege nicht empfohlen werden. Die anderen hier erwähnten Lipidsenker sollten auch aufgrund fehlender Sicherheitsdaten in der Schwangerschaft nicht verordnet werden.

2.5.15 Appetitzügler, Abmagerungsmittel und Adipositas

Amfepramon (Synonym: *Diethylpropion*; z.B. Regenon®), *Norpseudoephedrin* bzw. *Cathin* (Antiadipositem X-112 T®) und *Phenylpropanolamin* (Recatol® mono) sind Sympathomimetika und gehören zu den Appetitzüglern.

Die meisten Anorektika wurden europaweit, *Dexfenfluramin* auch weltweit wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen.

Bedenken gegen Appetitzügler in der Schwangerschaft wurden aufgrund experimenteller Ergebnisse und im Zusammenhang mit Einzelfallberichten wiederholt geäußert. Es wird auf ein den Amphetaminen ähnliches perfusionsminderndes Potenzial hingewiesen, das theoretisch zu Disruptionsfehlbildungen führen kann. Andere Autoren diskutieren Störungen der Temperaturregulation oder die im Zuge der Gewichtsabnahme auftretende azidotische oder ketotische Stoffwechsellage als Ursachen für embryotoxische Schäden, z.B. Neuralrohrdefekte (Robert 1992). Eine Studie des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) mit 168 vornehmlich *Dexfenfluramin*-exponierten Schwangerschaften erbrachte keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften der Appetitzügler (Vial et al. 1992).

Die Zulassung für den Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmstoff *Sibutramin* ruht seit 2010, da diese dem Amphetamin strukturell ähnliche Substanz ein negatives Risiko-Nutzen-Profil (vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und kaum Gewichtsreduktion) aufwies. Aus einer Fallserie mit 52 Schwangeren (de Santis et al. 2006) und Publikationen über 10 bzw. 2 Schwangerschaften (z.B. Einarson et al. 2004; Kardioglu et al. 2004) mit Anwendung im 1. Trimenon ließ sich kein spezifisches Risiko ableiten.

Orlistat (Xenical®), ein Lipase-Hemmer, ist ein Abmagerungsmittel, das aus dem Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert wird, sodass teratogene Effekte unwahrscheinlich erscheinen. Ein Fallbericht mit Exposition bis zur 8. SSW und der Geburt eines gesunden reifen Mädchens liegt vor (Kalyoncu et al. 2005).

Adipositas nimmt sowohl in Deutschland als auch weltweit zu und tritt auch bei Jüngeren zunehmend auf. Es wird geschätzt, dass 50% aller Frauen in Deutschland übergewichtig (BMI > 26 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m²) sind, und ca. 1% haben eine krank machende Adipositas (morbid obesity: BMI ≥ 40 kg/m²) (Briese et al. 2010). Nach einer Erhebung aus den Jahren 2007/2008 in den USA sind dort 34% der Frauen in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen adipös (BMI ≥ 30 kg/m²), und 18,9% haben einen BMI ≥ 35 kg/m². Die Tendenz ist steigend (Carmichael et al. 2010).

Je nach Ausprägung der Adipositas besteht ein ca. 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, während die Assoziation zu anderen Fehlbildungen nicht eindeutig ist. Herzfehlbildungen, Mundspaltbildungen, anorektale Atresien, Hydrozephalus und Extremitätendefekte treten einer Metaanalyse zufolge zwischen 1,2- und 1,7-mal häufiger auf (nach Carmichael et al. 2010).

Bei adipösen Frauen steigt mit dem BMI auch die Rate an Schwangerschaftskomplikationen, z.B. Hypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, fetale und neonatale Makrosomie, Schnittentbindungen, Schulterdystokien, fetale Hypoxien und Neugeboreneninfektionen. Derartige Probleme wurden auch bei adipösen Schwangeren ohne diabetische Stoffwechsellage beobachtet (z.B. HAPO Study Cooperative Research Group 2010; American Dietetic Association 2009 und o.g. Quellen).

Empfehlung für die Praxis

Appetitzügler sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die versehentliche Einnahme rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Nach länger dauernder Einnahme während der Schwangerschaft sowie nach erheblicher Gewichtsabnahme in der Frühschwangerschaft sollte durch weiterführende Ultraschalluntersuchung die morphologische Entwicklung insbesondere des Neuralrohrs kontrolliert werden. Adipöse Frauen benötigen eine gute Schwangerschaftsbetreuung.

.....

Literatur

- American Dietetic Association; American Society of Nutrition, Siega-Riz AM, King JC: Position of the American Dietetic Association and American Society for Nutrition: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(5): 918–27.
- AWMF Helicobacter 2008 (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001_S3_Helicobacter_pylori_und_gastroduodenale_Ulkuskrankheit_12-2008_12-2013.pdf)
- AWMF Morbus Crohn 2008 (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004_S3_Diagnostik_und_Therapie_des_Morbus_Crohn_leitlinientext_06-2008_12-2012.pdf)
- Bailey B, Addis A, Lee A, et al.: Cisapride use during human pregnancy: a prospective, controlled multicenter study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1848–52.
- Binder T, Salaj P, Zima T, et al.: Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34: 383–91.
- Bonapace ES Jr, Fisher RS: Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 197–211.
- Braverman DZ, Johnson ML, Jern E: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980; 302: 362–4.
- Briese V, Voigt M, Hermanussen M, et al.: Morbid obesity: pregnancy risks, birth risks and status of the newborn. *Homo* 2010; 61(1): 64–72.
- Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM: Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 804–10.
- Cedergren M, Källén B: Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2005; 42: 367–71.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. and the Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62(5): 1494–503.
- Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH: Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 399–402.
- Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al.: Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994; 344: 620–1.
- Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, et al.: Dispensing patterns and pregnancy outcomes in women dispensed proton pump inhibitors during pregnancy. *Birth Defects Res A* 2011; 91: 334 (Abstract).
- Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al.: First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 246–53.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al.: Early first-trimester sibutramine exposure: pregnancy outcome and neonatal follow-up. *Drug Saf* 2006; 29(3): 255–9.
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, et al.: The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23–8.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al.: The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269–75.
- Edison RJ, Muenke M: Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Gen* 2004; 131A: 287–98.
- Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al.: Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185–7.
- Einarson A, Bonari L, Sarkar M, et al.: Exposure to sibutramine during pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 112.
- Ennen CS, Magann EF: Milk-alkali syndrome presenting as acute renal insufficiency during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (3 Pt 2): 785–6.

- Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, et al.: Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 453–8.
- Gibb H, Scialli AR: Statin drugs and congenital anomalies. *Am J Med Gen* 2005; 135 A: 230–1.
- HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117(5): 575–84.
- Källén BAJ: Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 877–81.
- Källén BAJ: Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 63–8.
- Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P: Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* 2008; 97: 541–5.
- Kalyoncu NI, Yaris F, Kadioglu M, et al.: Pregnancy outcome following exposure to orlistat, ramipril, glimepiride in a woman with metabolic syndrome. *Saudi Med J* 2005; 26(3): 497–9.
- Kantarçeken B, Cetinkaya A, Bülbüloğlu E, et al.: Severe liver enzyme elevation due to single-dose ranitidine in a pregnant woman. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(3): 242–3.
- Kardioglu M, Ulku C, Yaris F, et al.: Sibutramine use in pregnancy: report of two cases. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 545–6.
- Kivado I, Saari-Roski S: Placental transmission of atropine at full term pregnancy. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1017–21.
- Kobayashi T, Sugimura M, Tokunaga N, et al.: Anticholinergics induce eclamptic seizures. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 511–4.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L: Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901.
- Korkut E, Kisacik B, Akcan Y, et al.: Two successive pregnancies after ursodeoxycholic acid therapy in a previously infertile woman with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 761–3.
- Landon MB, Soloway RD, Freedman LJ, et al.: Primary sclerosing cholangitis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 457.
- Lindow SW, Regnell P, Sykes J, et al.: An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 175–9.
- Magee LA, Inocencio G, Kamboj L, et al.: Safety of first trimester exposure to histamine H2-blockers. A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1145–9.
- Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al.: Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101–8.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al.: The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 81–7.
- Nørgård B, Pedersen L, Czeizel AE, et al.: Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(7): 1406–13.
- Ofori B, Rey E, Bérard A: Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 496–509.
- Pasternak B, Hviid A: Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114–23.
- Peluffo-Pellicer A, Monte-Boquet E, Romá-Sánchez E, et al.: Fetal exposure to 3,4-diaminopyridine in a pregnant woman with congenital myasthenia syndrome. *Ann Pharmacother* 2006; 40(4): 762–6.
- Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 15;146A(20):2701–5.

- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, et al.: Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 888–96.
- Raghavan R: The effect of hyoscine butyl bromide on the first stage of labour in term pregnancies. *BJOG* 2008; 115(8): 1064; author reply 1064–5.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al.: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 271–5.
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1024–31.
- Robert E: Handling surveillance types of data on birth defects and exposures during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 205–9.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al.: A randomised controlled trial of urso-deoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17–21.
- Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al.: Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 476–81.
- Sadler LC, Lane M, North R: Severe fetal haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169–70.
- Samuels LA, Christie L, Roberts-Gittens B, et al.: The effect of hyoscine butyl bromide on the first stage of labour in term pregnancies. *BJOG* 2007; 114(12): 1542–6.
- Schindler AM: Isolated neonatal hypomagnesemia associated with maternal overuse of stool softener. *Lancet* 1984; 2: 822.
- Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al.: Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008; 26(2): 175–7.
- Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al.: Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981; 22: 445–51.
- Toth A: Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 1: 538–40.
- Ure D, James KS, McNeill M, et al.: Glycopyrrolate reduces nausea during spinal anaesthesia for caesarean section without affecting neonatal outcome. *Br J Anaesth* 1999; 82: 277–9.
- Vial T, Robert E, Carlier P, et al.: First-trimester in utero exposure to anorectics: a French collaborative study with special reference to dexfenfluramine. *Intern J Risk Saf Med* 1992; 3: 207–14.
- Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM: Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2 Pt 2): 517–9.
- Winterfeld U, Panchaud A, Merlob P, et al.: Pregnancy Outcome Following Maternal Exposure or Statins: A Multicenter Prospective Study. (Abstract presented at the ENTIS conference in Barcelona 2010).
- Zamah AM, El-Sayed YY, Milki AA: Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2008; 90(4): 1202.e7–10.

2.6 Antiinfektiva

2.6.1 Penicilline und β -Lactamase-Inhibitoren

Penicilline hemmen die Zellwandsynthese von Bakterien und wirken bakterizid. Zu den Penicillinen zählen *Amoxicillin*, *Ampicillin*, *Azidocillin*, *Bacampicillin*, *Benzylpenicillin* (z.B. Penicillin G), *Cloxacillin*, *Dicloxacillin*, *Fluclloxacillin* (z.B. Staphylex®), *Mezlocillin* (Baypen®), *Oxacillin*, *Phenoxymethylpenicillin* (z.B. Penicillin V, Isocillin®), *Piperacillin*, *Pivmecillinam* und *Propicillin* (Baycillin®).

Penicilline gehen ungehindert auf den Feten über und lassen sich in der Amnionflüssigkeit nachweisen. Es gibt in den vergangenen Jahrzehnten bei Tausenden von auswerteten Schwangerschaften keine Anzeichen dafür, dass die Therapie mit Penicillinen embryo- oder fetotoxisch wirkt (z.B. Cooper et al. 2009; Jepsen et al. 2003; Dencker et al. 2002; Czeizel et al. 2000a, 2001a). Lediglich eine methodisch kritisch zu beurteilende Studie diskutiert eine Assoziation von Gaumenspalten nach Amoxicillin-Exposition in der Schwangerschaft (Puhó et al. 2007). Eine Studie fand bei über 2.000 *Pivmecillinam*-exponierten Schwangeren, mehr als 500 davon im 1. Trimenon, weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch andere Auffälligkeiten beim Neugeborenen (Vinther Sriver et al. 2004). Bei Behandlung einer Syphilis mit Penicillinen können im Rahmen einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion neben Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien auch Uteruskontraktionen auftreten, die eine Beobachtung des Feten erfordern (Myles et al. 1998). Es sind keine Unterschiede der einzelnen Penicillin-Derivate in Bezug auf ihre Verträglichkeit in der Schwangerschaft bekannt.

Clavulansäure, Sulbactam (z.B. Combactam®) und *Tazobactam* sind β -Lactamase-Inhibitoren, die in Kombination mit einem Penicillin verabreicht werden. Fixe Kombinationen sind z.B. Clavulansäure plus Amoxicillin (Augmentan®), Sulbactam plus Ampicillin (Unacid®) und Tazobactam plus Piperacillin (Tazobac®). *Sultamicillin* (Unacid® PD oral) ist ein oral verfügbares Prodrug von Ampicillin und Sulbactam, das im Körper rasch in beide Komponenten gespalten wird. Soweit untersucht, passieren β -Lactamase-Inhibitoren die Plazenta und erreichen den Feten in relevanten Mengen. Fehlbildungen wurden bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen beobachtet (Berkovitch et al. 2004; Czeizel et al. 2001a).

In zwei Studien wurde der Verdacht geäußert, die pränatale Exposition mit Amoxicillin plus Clavulansäure erhöhe das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen (Grantham et al. 2002; Kenyon et al. 2001); spätere Studien konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen (Ehsanipoor et al. 2008).

Da die Clearance von Penicillinen und β -Lactamase-Inhibitoren in der Schwangerschaft erhöht ist, wird die Notwendigkeit einer Korrektur von Dosis oder Dosisintervall diskutiert (Heikkilä und Erkkola 1994). Muller et al. (2008) konnten bei 17 Frauen, die wegen vorzeitigen Blasensprungs Amoxicillin erhielten, keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachten.

Empfehlung für die Praxis

Penicilline gehören zu den Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft. Wenn es das Keimspektrum erfordert, können sie in Kombination mit Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam eingesetzt werden.

2.6.2 Cephalosporine

Cephalosporine gehören wie die Penicilline zu den β -Lactam-Antibiotika. Sie hemmen die bakterielle Zellwandsynthese und wirken bakterizid. Sie werden nach Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (2010) aufgrund ihres Wirkspektrums in 5 Gruppen eingeteilt.

Zu den Cephalosporinen der ersten Gruppe zählen *Cefaclor* (z.B. Panoral®), *Cefadroxil*, *Cefalexin* und *Cefazolin*. Zur zweiten Gruppe gehören *Cefotiam* (z.B. Spizel®), *Cefoxitin*, *Cefuroxim* (z.B. Elobact®) sowie das mit den Cephalosporinen verwandte Carbacephem *Loracarbef* (Lorafem®). In der dritten Gruppe finden sich

Cefixim (z.B. Suprax®), *Cefotaxim* (z.B. Claforan®), *Cefpodoxim* (z.B. Orelox®), *Ceftazidim* (Fortum®), *Ceftibuten* (KEIMAX®) und *Ceftriaxon* (z.B. Rocephin®). *Cefepim* (Maxipime®) ist ein Cephalosporin der Gruppe 4. Das neue Cephalosporin *Ceftarolin* wird der Gruppe 5 zugeordnet. Es ist bei schweren Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und anderen multiresistenten Problemkeimen indiziert.

Cephalosporine sind plazentagängig und in der Amnionflüssigkeit in bakteriziden Konzentrationen nachweisbar. Nach bisherigen Beobachtungen, z.B. zu *Cefuroxim* im 1. Trimenon (Berkovitch et al. 2000), verursachen Cephalosporine in therapeutischer Dosis keine teratogenen Schäden (Czeizel et al. 2001b). Eine normale körperliche und mentale Entwicklung bis zum Alter von 18 Monaten wurde bei Kindern bestätigt, deren Mütter während der Schwangerschaft mit *Cefuroxim* behandelt worden waren (Manka et al. 2000).

Empfehlung für die Praxis

Cephalosporine gehören wie die Penicilline zu den Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft. Soweit möglich, sollten länger eingeführte Cephalosporine wie z.B. Cefaclor, Cefalexin und Cefuroxim eingesetzt werden.

2.6.3 Carbapeneme und Monobactame

Carbapeneme und Monobactame hemmen, wie alle β -Lactam-Antibiotika die bakterielle Zellwandsynthese und wirken so bakterizid. Sie sind im Allgemeinen gut verträglich und haben ein sehr breites Wirkungsspektrum. Zu den Carbapenemen zählen Doripenem (Doribax®), Ertapenem (INVANZ®), Meropenem (Meronem®) und Imipenem (ZIENAM®). Imipenem ist nur in Kombination mit *Cilastin* erhältlich, das selbst keine antimikrobiellen Eigenschaften besitzt. Cilastin ist ein spezifischer Hemmstoff des Enzyms Dehydropeptidase-1 und verhindert die rasche Metabolisierung von Imipenem. *Aztreonam* (z.B. Azactam®) ist das erste klinisch angewandte Monobactam.

Soweit untersucht, passieren Carbapeneme und Monobactame die Plazenta und erreichen den Feten in relevanten Mengen (Heikkilä et al. 1992). Fehlbildungen oder andere unerwünschte Effekte sind bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen beobachtet worden, allerdings liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Insbesondere zu den neueren Carbapenemen *Doripenem* und *Ertapenem* gibt es kaum Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Aztreonam, Imipenem und Meropenem können eingesetzt werden, wenn das Keimspektrum dies erfordert. Doripenem und Ertapenem sollten nur bei fehlenden Alternativen in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.6.4 Erythromycin und andere Makrolide

Pharmakologie

Erythromycin und andere *Makrolide* hemmen die bakterielle Proteinsynthese und wirken bakteriostatisch. Makrolide werden in erster Linie zur Therapie von Infektionen mit grampositiven Keimen eingesetzt, wirken jedoch auch gegen Haemophi-

lus influenzae und intrazelluläre Erreger, wie z.B. Chlamydien. Bei Patienten mit Penicillinallergie bieten sich Makrolide als Alternative an.

Erythromycin ist das älteste Mittel dieser Gruppe. Im 3. Trimenon kann die Resorption verzögert sein. Gastrointestinale Nebenwirkungen können dann zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen mit Therapieversagen führen (Larsen et al. 1998). Beim Feten werden nur 5–20% der mütterlichen Erythromycinkonzentration erreicht. Daher ist Erythromycin bei einer Infektion des Feten oder der Eihäute nicht zuverlässig genug.

Die neueren Makrolid-Antibiotika *Azithromycin* (z.B. Zithromax®), *Clarithromycin* (z.B. Klacid®), *Josamycin* und *Roxithromycin* (z.B. Rulid®) haben ein weitgehend identisches Wirkungsspektrum wie Erythromycin, verursachen z.T. aber weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. *Spiramycin* (z.B. Rovamycine®) wird bei Toxoplasmose im 1. Trimenon verwendet.

Toxikologie

Weder zu *Erythromycin* (Czeizel et al. 1999a) noch zu *Azithromycin* (Bar-Oz et al. 2008; Sarkar et al. 2006), *Clarithromycin* (Drinkard et al. 2000; Einarson et al. 1998), *Josamycin*, *Roxithromycin* (Chun et al. 2006) oder *Spiramycin* (Czeizel et al. 2000c) gibt es bisher einen ernsthaften Verdacht auf teratogene Eigenschaften beim Menschen. Allerdings wurde anhand der Daten des schwedischen medizinischen Geburtsregisters bei 1.844 intrauterin in der Frühschwangerschaft mit Erythromycin exponierten Kindern eine gegenüber Phenoxymethylpenicillin schwach signifikante Erhöhung der Fehlbildungsrate beschrieben (Källén et al. 2005). Diese beruhte auf einer etwas höheren Zahl von Herzfehlbildungen (OR 1,84; 95%-CI 1,29 bis 2,62). Biologisch nicht plausibel ist, dass auch Pylorusstenosen geringfügig häufiger nach intrauteriner Exposition im 1. Trimenon beobachtet wurden. Der Zusammenhang einer postpartalen Erythromycinbehandlung beim Kind in den ersten beiden Lebenswochen und einer Pylorusstenose wird allerdings diskutiert (z.B. Mahon et al. 2001). Andere Studien fanden weder eine erhöhte Rate an Septumdefekten noch an sonstigen Fehlbildungen (Nordeng et al. 2010; Malm et al. 2008; Cooper et al. 2002; Louik et al. 2002). Zusammengefasst sprechen die Erfahrungen gegen ein erhöhtes embryo- oder fetotoxisches Risiko von Erythromycin.

Speziell bei *Clarithromycin* war man zunächst vorsichtig, da es tierexperimentell teratogene Wirkungen zeigte und z.B. in einigen Versuchen kardiovaskuläre Defekte bei Ratten verursachte (Übersicht in Schardein 2000).

Es gibt mehrere Berichte über lebertoxische Veränderungen bei der Mutter (z.B. Lewis 1991), wenn in der 2. Schwangerschaftshälfte mit *Erythromycinestolat* (z.B. Infectomycin®) behandelt wurde. In der 2. Behandlungswoche entwickelte sich bei den betroffenen Patientinnen ein cholestatischer Ikterus, der sich nach Absetzen der Medikation binnen weniger Wochen ohne Folgeschäden oder Zeichen fetaler Beeinträchtigung besserte.

Keine Erfahrungen in der Schwangerschaft gibt es zu dem Ketolid *Telithromycin* (Ketek®). Im Tierversuch hat sich dieses dem Erythromycin strukturell verwandte Mittel als nicht teratogen erwiesen, Verdachtsmeldungen beim Menschen liegen ebenfalls nicht vor.

Eine lokale Therapie mit Makroliden ist für den Feten unbedenklich. Wegen rascher Resistenzentwicklung und häufiger Sensibilisierung sollten sie mit Zurückhaltung eingesetzt werden.

Empfehlung für die Praxis

Makrolide dürfen, wenn das Keimspektrum es erfordert oder eine Penicillinallergie vorliegt, in der Schwangerschaft verwendet werden. Aufgrund seiner Hepatotoxizität sollte jedoch das Salz Erythromycinestolat im 2. und 3. Trimenon nicht gegeben werden. Spiramycin ist Mittel der Wahl bei Toxoplasmose im 1. Trimenon. Telithromycin sollte in der Schwangerschaft nur bei fehlenden Alternativen eingesetzt werden.

2.6.5 Clindamycin und Lincomycin

Clindamycin (z.B. Sobelin®) und *Lincomycin* gehören zur Gruppe der *Lincosamide*. Sie hemmen die bakterielle Proteinsynthese und wirken je nach Empfindlichkeit und Konzentration bakteriostatisch oder bakterizid. Nach oraler Gabe ist die Resorption fast vollständig. Im Nabelvenenblut werden 50% der mütterlichen Plasmakonzentration erreicht. Es gibt keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte bei mehreren hundert Schwangeren nach Behandlung mit Lincomycin zu verschiedenen Zeitpunkten (Czeizel et al. 2000d; Mickal und Panzer 1975). Auch zu Clindamycin liegen keine entsprechenden Hinweise vor. Die pseudomembranöse Enterokolitis ist eine gefährliche mütterliche Komplikation einer Clindamycintherapie, die auch nach vaginaler Anwendung beobachtet wurde.

Schwangerschaftskomplikationen infolge bakterieller Vaginosen lassen sich durch eine vaginale Clindamycintherapie nicht ausreichend verhüten (Joesoef et al. 1999). Andere Untersucher fanden aber eine Reduktion von Spätaborten und Frühgeburten bei pathologischem vaginalem Keimspektrum nach oraler Clindamycintherapie bei mehreren hundert Schwangeren (Ugwumadu et al. 2003).

Empfehlung für die Praxis

Clindamycin und Lincomycin sollten nur bei Versagen von Penicillinen, Cephalosporinen und Makroliden eingesetzt werden. Eine routinemäßige Clindamycin-Verordnung nach zahnärztlichen Eingriffen ist nicht begründet.

2.6.6 Tetracycline**Pharmakologie**

Die bakteriostatische Wirkung der Tetracycline beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Diese Breitbandantibiotika, insbesondere das Tetracyclin selbst, gehen mit Calciumionen stabile Chelatbindungen ein. Die Standardsubstanz ist heute *Doxycyclin*. *Minocyclin* (z.B. Aknosan®) ist besonders lipophil und hat ein etwas breiteres Wirkungsspektrum als Doxycyclin. Die älteren Derivate wie *Oxytetracyclin* und *Tetracyclin* (z.B. Tefilin®) werden wegen der schlechteren Resorption nur noch selten eingesetzt. *Chlortetracyclin* (Aureomycin®), *Demeclocyclin* und *Meclocyclin* (Meclosorb®) werden nur lokal angewendet. *Tigecyclin* (Tygacil®) ist ein zu den Glycylcyclinen gehörendes Minocyclin-Derivat mit einem sehr breiten Wirkungsspektrum und wirkt insbesondere gegen multiresistente Erreger wie MRSA.

Toxikologie

Tetracycline gelangen über die Plazenta zum Feten. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Tetracyclinanwendung ist nach heutiger Erkenntnis nicht zu erwarten (Cooper et al. 2009; Czeizel und Rockenbauer 1997). Die in einer Fall-Kontroll-

Studie beobachtete erhöhte Fehlbildungsrate nach Oxytetracyclin (Czeizel und Rokcenbauer 2000) wurde bisher von anderen Untersuchern nicht bestätigt.

In der fetalen Mineralisierungsphase ab dem 5. Schwangerschaftsmonat können sich Tetracycline an Calciumionen in Zahnanlagen und Knochen anlagern. In den 1950er-Jahren erschienen zahlreiche Publikationen zur Gelbfärbung von Zähnen pränatal exponierter Kinder, der einzigen erwiesenen vorgeburtlichen Nebenwirkung beim Menschen. Erörtert wurden außerdem Schmelzdefekte mit erhöhter Kariesanfälligkeit, Wachstumshemmung der langen Röhrenknochen, insbesondere der Fibula, ferner Katarakte durch Einlagerung in die Linse (Überblick bei Briggs et al. 2011). Da Doxycyclin eine schwächere Affinität zu Calciumionen hat als die ältere Tetracycline, scheint das Risiko bei Doxycyclin-Exposition geringer zu sein.

Eine Verfärbung der Milchzähne ist vor SSW 16 nicht zu erwarten. Auch danach sind unter üblichen Therapieschemata bei heute gebräuchlichen Dosierungen und einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen von den bleibenden Zähnen allenfalls die ersten Molaren betroffen. Ein größeres Risiko für die beschriebenen Entwicklungsstörungen ist evtl. bei höheren Tetracyclin-Dosen im 2. und 3. Trimenon zu erwarten, wie sie z.B. zur Malariabehandlung nötig sind.

Mehrfach wurde über schwere, sogar tödlich verlaufende tetracyclinbedingte Leberschäden bei der Mutter berichtet (z.B. Lewis 1991). Betroffen waren Frauen, die in der 2. Schwangerschaftshälfte Tetracyclin erhalten hatten. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Patientinnen mit Nierenerkrankungen, deren Serumkonzentrationen deutlich oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen.

Nach einer lokalen Tetracyclintherapie in der Schwangerschaft sind bisher keine unerwünschten Effekte beobachtet worden. Wenn tatsächlich erforderlich, kann eine lokale Behandlung bei kleinflächiger Anwendung in der gesamten Schwangerschaft durchgeführt werden.

Zu *Tigecyclin* liegen aufgrund mangelnder Erfahrung keine Aussagen zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Alle Tetracycline sind ab SSW 16 kontraindiziert. Davor gelten sie als Antibiotika der 2. Wahl. Eine versehentliche Tetracyclintherapie nach SSW 16 rechtfertigt keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft (► Kap. 1.16), da schwere Defekte nicht zu erwarten sind. Zusätzliche Pränataldiagnostik ist insbesondere bei Doxycyclin oder einer lokalen Therapie nicht notwendig. Tigecyclin ist Ausnahmesituationen vorbehalten, wenn ausreichend erprobte Antibiotika nicht wirken.

2.6.7 Sulfonamide und Trimethoprim

Pharmakologie

Sulfonamide wirken durch Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese bakterio-statisch. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind *Sulfadiazin*, *Sulfadoxin*, *Sulfalen*, *Sulfamerazin*, *Sulfamethizol* und *Sulfamethoxazol*. Zur lokalen Therapie werden *Sulfadiazin-Silber* (z.B. Flammazine®) bei Verbrennungen und *Sulfacetamid* bei Augeninfektionen genutzt. Sulfonamide erreichen beim Feten 50–90% der mütterlichen Plasmakonzentration, verdrängen Bilirubin aus der Bindung an Plasmaproteine und werden wie dieses von Enzymen der Leber an Glucuronsäure gekoppelt. Aufgrund einer geringen Aktivität und einer raschen Resistenzentwicklung werden

Sulfonamide kaum noch in Monotherapie verwendet. In Kombination mit einem Folat-Antagonisten wie *Trimethoprim* oder *Pyrimethamin* (► Kap. 2.6.16) sind Sulfonamide u.a. bei Toxoplasmose bzw. Malaria indiziert. Die fixe Kombination des Sulfonamids *Sulfamethoxazol* mit Trimethoprim wird als *Co-trimoxazol* (z.B. *Cotrim®*) angeboten. Beide Kombinationspartner unterliegen keiner schwangerschaftsbedingten Clearance-Schwankung, die eine Dosisanpassung erfordern würde. Trimethoprim ist bei unkomplizierten Harnwegsinfekten durch empfindliche Keime auch bei Monotherapie gut wirksam.

Toxikologie

Bisher gibt es keinen Anhalt dafür, dass Sulfonamide, Trimethoprim und Kombinationspräparate, die diese Substanzen enthalten, ein teratogenes Potenzial beim Menschen besitzen (Nørgard et al. 2001; Czeizel 1990). Ein embryotoxisches Potenzial ist immer wieder diskutiert worden, weil Folsäure-Antagonisten im Tierversuch teratogen wirken können und sich beim Menschen die Spontaninzidenz von Neuralrohrdefekten (Spina bifida) durch Gabe von Folsäure während der Frühschwangerschaft senken lässt (► Kap. 2.18.6). Die menschliche Folsäure-Reduktase ist sehr viel weniger empfindlich gegenüber Trimethoprim als das bakterielle Enzym. Dies könnte erklären, dass teratogene Schäden durch folsäureantagonistische Antibiotika beim Menschen bisher nicht nachgewiesen wurden.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Untersuchung wird ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit Trimethoprim und anderen Folsäure-Antagonisten und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten, kardiovaskulären Fehlbildungen, Lippen-Gaumen-Spalten und Anomalien der Harnwege diskutiert. Die Autoren erörtern eine präventive Gabe von Multivitamin- und Folsäurepräparaten (Hernandez-Diaz et al. 2000). Tatsächlich erscheint der Vorschlag, Folsäure während einer Antibiotikatherapie mit den hier besprochenen Mitteln zu verabreichen, bisher nicht überzeugend begründet. Weitere Fall-Kontroll-Studien, teilweise mit deutlichen methodischen Mängeln, haben mit schwacher Signifikanz Hinweise auf kardiovaskuläre Fehlbildungen, Harnwegsanomalien, Anenzephalie und Frühgeburtlichkeit gefunden (z.B. Yang et al. 2011; Crider et al. 2009; Czeizel et al. 2001e). Nach dem aktuellen Kenntnisstand ist das Risiko einer Sulfonamidtherapie in der Schwangerschaft zu vernachlässigen.

Von den umfangreichen, eher beruhigenden Erfahrungen der Anwendung von Co-trimoxazol bei banalen Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft kann nicht auf eine generelle Sicherheit der Therapie mit einer vielfach höheren Dosis bei opportunistischen Infektionen wie *Pneumocystis-Pneumonie* im Rahmen einer HIV-Infektion geschlossen werden. Bisher wurde nach einer solchen Behandlung von Schwangeren nicht über ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko berichtet.

Zur lokalen Anwendung von Sulfonamiden in der Schwangerschaft liegen keine systematischen Untersuchungen vor.

Toxizität beim Neugeborenen

Da Sulfonamide mit Bilirubin um die Plasmaeiweißbindung konkurrieren, wird diskutiert, ob das Kernikterus-Risiko des Neugeborenen nach Sulfonamidtherapie am Ende der Schwangerschaft erhöht ist. Bei der heute üblichen Überwachung ist die Gefahr eines Kernikterus nicht real. Ein Anstieg des Bilirubins insbesondere bei Frühgeborenen ist jedoch nicht auszuschließen, wenn bis zur Geburt mit Sulfonamiden behandelt wurde.

Empfehlung für die Praxis

Sulfonamide, Trimethoprim und Co-trimoxazol sind in der gesamten Schwangerschaft Antibiotika der 2. Wahl. Im Fall der hoch dosierten Therapie einer Pneumocystis-Pneumonie mit Co-Trimoxazol im 1. Trimenon sollte aus theoretischen Erwägungen Folsäure substituiert und zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Bei drohender Frühgeburt sollten Sulfonamide mit Rücksicht auf die Bilirubinkonzentration des Neugeborenen gemieden werden. Eine kurzfristige lokale Therapie ist akzeptabel, insbesondere wenn es sich nicht um eine großflächige Anwendung handelt.

2.6.8 Gyrase-Hemmer

Die sog. Gyrase-Hemmer sind überwiegend Chinolon-Derivate und werden deswegen auch *Chinolone* oder *Fluorchinolone* genannt. Ihre bakterizide Wirkung beruht auf einer Hemmung des bakteriellen Enzyms Topoisomerase (eine sog. Gyrase), die für den Nukleinsäurestoffwechsel der Bakterien wichtig ist. Zu den Gyrase-Hemmern zählen *Ciprofloxacin* (z.B. Ciprobay®), *Enoxacin* (Enoxor®), *Levofloxacin* (z.B. Tavanic®), *Moxifloxacin* (z.B. Avalox®), *Norfloxacin* (z.B. BARAZAN®), *Ofloxacin* (z.B. Tarivid®) und *Sparfloxacin*. *Lomefloxacin* (Okacin® Augentropfen) und *Nadifloxacin* (Nadixa® Creme) werden zur lokalen Therapie eingesetzt.

Gyrase-Hemmer gelangen über die Plazenta zum Feten. Unter Moxifloxacin wurden durchschnittlich knapp 8% der mütterlichen Serumkonzentration in der Amnionflüssigkeit gemessen, bei Levofloxacin etwa 16% (Ozyüncü et al. 2010).

Schwere, irreversible Gelenkknorpelschäden wurden bei jungen Hunden beobachtet, die nach der Geburt mit Gyrase-Hemmern behandelt wurden (Gough et al. 1992). Solche Veränderungen wurden bei präpartal exponierten Kindern bisher nicht beschrieben. Eine Vielzahl von Publikationen erbrachte weder Hinweise auf Gelenkknorpelschäden noch auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Bar-Oz et al. 2009; Cooper et al. 2009; Larsen et al. 2001; Loebstein et al. 1998; Schaefer et al. 1996; Berkovitch et al. 1994).

Pipemidsäure (Deblaston®) und *Nalidixinsäure* gehören zu den älteren Gyrase-Hemmern. Gegenüber anderen Standardantibiotika haben sich diese Mittel jedoch nicht durchsetzen können. Hinweise auf teratogene Effekte liegen nicht vor. Allerdings wurde in einer retrospektiven Studie mit den Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters ein möglicherweise zufälliger Zusammenhang zwischen Pylorusstenose und der Behandlung mit Nalidixinsäure in der Spätschwangerschaft diskutiert. Das Fehlbildungsrisiko war insgesamt nicht erhöht (Czeizel et al. 2001d). Eine weitere Publikation zu Nalidixinsäure berichtet über den Anstieg des intrakraniellen Drucks beim Feten (Übersicht in Schardein 2000).

Nach lokaler Therapie mit Gyrase-Hemmern in der Schwangerschaft wurden bisher keine unerwünschten Effekte beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Gyrase-Hemmer sind in der Schwangerschaft Antibiotika der 2. Wahl. In wohl begründeten Fällen, in denen besser erprobte Antibiotika nicht wirksam sind, können Gyrase-Hemmer eingesetzt werden, für die ausreichende Erfahrungen vorliegen, z.B. Norfloxacin oder Ciprofloxacin. Eine lokale Therapie mit Gyrase-Hemmern ist in der gesamten Schwangerschaft vertretbar.

2.6.9 Nitrofurane und Harnwegstherapeutika

Nitrofurantoin (z.B. Furadantin®) ist ein Chemotherapeutikum, das bei therapieresistenten Harnwegsinfekten und zur Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender Harnwegsinfekte eingesetzt wird. Es wirkt vorwiegend bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen auch bakterizid. Der Wirkmechanismus von Nitrofurantoin ist im Einzelnen bisher noch nicht geklärt. Nach oraler Gabe werden nur in den ableitenden Harnwegen therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht.

Nitrofurantoin wirkt beim Menschen nicht teratogen (Czeizel et al. 2001c; Ben-David et al. 1994), auch wenn einige Studien, teilweise mit methodischen Mängeln, schwach signifikante Hinweise auf Fehlbildungen ergaben, ohne dass ein typisches Muster erkennbar war (Crider et al. 2009; Källén und Olausson 2005). Da Nitrofurantoin die Aktivität der Glutathion-Reduktase reduziert, wird immer wieder diskutiert, ob eine intrauterine Exposition zur Hämolyse beim Feten führen kann. Bruel et al. (2000) berichteten von einem reifen Neugeborenen mit hämolytischer Anämie, dessen Mutter im letzten Schwangerschaftsmonat Nitrofurantoin eingenommen hatte. Ein relevantes Risiko ist, zusammenfassend, nicht anzunehmen.

Ein Fallbericht beschreibt eine Schwangere, die nach Nitrofurantoin-Exposition in der 36. SSW eine akute toxische Hepatitis entwickelte (Aksamija et al. 2009). Ein weiterer Fall nach Exposition in der 33. SSW wurde als nitrofurantoininduzierte Pneumonitis der Schwangeren gedeutet (Mohamed et al. 2007). Da es besser untersuchte und verträglichere Antibiotika für die Schwangerschaft gibt, muss jeder Einsatz von Nitrofurantoin in der Schwangerschaft kritisch geprüft werden.

Das Nitrofuran-Derivat *Nifuroxazid* (Pentofuryl®) wird zur Therapie bei Diarrhö eingesetzt. Es gibt weder Belege zur Wirksamkeit noch dokumentierte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Zur lokalen Therapie stehen die Nitrofurane *Furazolidon*, *Nitrofurantoin* (FURACIN®-SOL) und *Nifuratel* (Inimur®) zur Verfügung. Bisher gibt es keinen Anhalt für ein embryo- oder fetotoxisches Risiko bei lokaler Anwendung. Der Einsatz von lokalen Nitrofuranen insbesondere als Vaginaltherapeutika ist jedoch auch außerhalb einer Schwangerschaft umstritten und kritisch zu prüfen.

Methenamin (Urotractan®) ist ein Harnwegstherapeutikum, aus dem im Urin das antiseptisch wirksame *Formaldehyd* freigesetzt wird. Methenaminmandelat wurde bei chronischen Harnwegsinfektionen mit *E. coli* und unproblematischen Erregern eingesetzt. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Mittels sind umstritten. Embryo- oder fetotoxische Effekte wurden nicht beschrieben.

Zu dem Hydroxychinolin-Derivat *Nitroxolin* (z.B. Nilox®) gibt es keine Erfahrungen in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Nitrofurantoin sollte nur zur Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen angewendet werden, wenn für die Schwangerschaft primär empfohlene Antibiotika nicht indiziert sind. Am Ende der Schwangerschaft sollte es möglichst gemieden werden. Auf die Anwendung von Nifuroxazid, Methenamin, Nitroxolin und lokalen Nitrofuranen sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden.

2.6.10 Nitroimidazole

Nitroimidazole haben eine gute bakterizide Wirkung gegen Anaerobier und Protozoen. Sie werden in Metaboliten umgewandelt, die intrazellulär die bakterielle DNA-Synthese beeinträchtigen. Der Hauptvertreter der Nitroimidazole ist *Metronidazol* (z.B. Arilin[®], Clont[®]), das bei drohender Frühgeburt durch bakterielle Vaginosen von einigen Autoren empfohlen wird (Joeseof et al. 1999). Andere konnten keine Besserung der Frühgeburtsraten feststellen (Shennan et al. 2006; Andrews et al. 2003; Klebanoff et al. 2001).

Nach oraler und intravenöser Gabe erreicht Metronidazol im embryonalen Organismus häufig höhere Konzentrationen als in der Mutter. Auch nach vaginaler Applikation gelangen relevante Mengen zum Feten. Nach oraler Einnahme von Metronidazol wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen schwangere und nichtschwangeren Frauen festgestellt (Wang et al. 2011).

Metronidazol besitzt, wie alle Nitroimidazole, ein experimentell ermitteltes mutagenes und kanzerogenes Potenzial (Übersicht in Dobias et al. 1994), das sich beim Menschen nicht gezeigt hat. Eine mehr als 20 Jahre laufende Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein erhöhtes Malignomrisiko nach Metronidazolbehandlung (Beard et al. 1988).

Auf der Grundlage von über 3.000 analysierten Schwangerschaften besitzt Metronidazol beim Menschen kein teratogenes Potenzial (z.B. Diav-Citrin et al. 2001; Czeizel und Rockenbauer 1998). Hinweise aus dem ungarischen Fehlbildungsregister auf einen Zusammenhang zwischen vaginaler Behandlung mit Metronidazol und Miconazol im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat und einem vermehrten Auftreten von Syndaktylien und Hexadaktylien haben andere Untersucher bisher nicht beobachtet (Kazy et al. 2005c).

Die zur systemischen Behandlung von Trichomonaden, Amöben und bakterieller Vaginose benutzten Mittel *Nimorazol*, *Ornidazol* und *Timidazol* sind aufgrund der spärlichen Datenlage nicht ausreichend zu bewerten. Bisher liegen keine Hinweise auf Teratogenität beim Menschen vor (Übersicht in Schardein 2000).

Empfehlung für die Praxis

Metronidazol darf bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft angewendet werden. Die orale Therapie sollte bevorzugt werden, zumal Zweifel an der Wirksamkeit der vaginalen Applikation bestehen. Die parenterale Gabe ist nur bei bedrohlichen Anaerobier-Infektionen angezeigt. Metronidazol sollte gegenüber den schlechter untersuchten Nitroimidazolen bevorzugt werden.

2.6.11 Aminoglykoside

Die Aminoglykosid-Antibiotika *Amikacin*, *Gentamicin* (z.B. Refobacin[®]), *Netilmicin*, *Paromomycin* (Humatin[®]), *Streptomycin* und *Tobramycin* (z.B. Gernebcin[®]) hemmen die Proteinsynthese und wirken insbesondere auf gramnegative Keime bakterizid. Von oral verabreichten Aminoglykosiden werden nur minimale Anteile resorbiert. Bei parenteraler Therapie sind im Feten 20–40% der mütterlichen Plasmakonzentration nachweisbar. Zur lokalen Therapie werden *Framycetin* (Leukase[®]), *Kanamycin* (z.B. Kanamytrex[®]) und *Neomycin* (z.B. Myacyn[®]-Salbe) eingesetzt.

Nach parenteraler Aminoglykosidtherapie sind auch bei nichtschwangeren Patienten oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen bekannt. Zur parenteralen Anwendung

von Kanamycin und Streptomycin in der Schwangerschaft liegen Fallberichte darüber vor, dass bei intrauterin exponierten Kindern verminderte Hörleistungen bis hin zur Taubheit beobachtet wurden (Übersicht in Briggs et al. 2011). Auch im Zusammenhang mit Gentamicin wurde ein solcher Fall beschrieben (Sanchez-Sainz-Trapaga et al. 1998). In einer Studie wurde das Hörvermögen von 39 Kindern untersucht, deren Mütter in der Schwangerschaft Gentamicin i.v. erhalten hatten. Bei allen Kindern war die Hörleistung unbeeinträchtigt, was gegen ein hohes ototoxisches Risiko bei Gabe von Gentamicin in der Schwangerschaft spricht (Kirkwood et al. 2007).

Ein Fallbericht über eine konnatale Nierendysplasie nach mütterlicher Therapie (Hulton und Kaplan 1995) beweist ebenso wenig ein klinisch relevantes Risiko beim Menschen wie ein Fall von letal verlaufener Hydronephrose bei Verdacht auf hochgradige Ureterabgangsstenose nach Gentamicintherapie in SSW 4–5 und vorangehender Ciprofloxacinbehandlung einer Harnwegsinfektion (Yaris et al. 2004).

Abgesehen von diesen Fallberichten sprechen Studien gegen ein hohes oto- oder nephrotoxisches Risiko von Gentamicin bei Fet bzw. Neugeborenem. Fehlbildungen wurden nicht vermehrt beobachtet (Übersicht in Briggs et al. 2011; Czeizel et al. 2000b).

Nach lokaler Therapie mit Aminoglykosiden in der Schwangerschaft ließen sich bisher keine unerwünschten Effekte feststellen.

Empfehlung für die Praxis

Die parenterale Aminoglykosidtherapie darf nur bei vital bedrohlichen Infektionen mit gramnegativen Problemkeimen und bei Versagen der für die Schwangerschaft primär empfohlenen Antibiotika erfolgen. Die Serumkonzentration muss während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nicht gerechtfertigt sind ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch oder invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Je nach Umfang einer parenteralen Therapie muss die Hörleistung des Kindes frühzeitig kontrolliert werden. Da Aminoglykoside nach lokaler und oraler Applikation praktisch nicht resorbiert werden, sind beide Therapieformen bei entsprechender Indikation während der gesamten Schwangerschaft zulässig.

2.6.12 Glyko- und Polypeptid-Antibiotika

Glykopeptid-Antibiotika

Die Glykopeptide *Vancomycin* (z.B. Vanco-cell®) und *Teicoplanin* (Targocid®) wirken durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese ausschließlich im grampositiven Bereich bakterizid. Sie gelten als Reserveantibiotika, die z.B. gegen MRSA und multiresistente Enterokokken eingesetzt werden. Um Resistenzen zu verhindern, sollte der Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika kritisch geprüft und möglichst auf den Einsatz bei Problemkeimen beschränkt werden. Glykopeptide werden bei oraler Gabe kaum resorbiert. Dies wird bei der Behandlung der pseudomembranösen Enterokolitis mit Vancomycin genutzt. Allerdings sollte hier wegen der Gefahr der Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken und aus Kostengründen die Therapie mit Metronidazol (► Kap. 2.6.10) als Alternative in Betracht gezogen werden.

Vancomycin passiert die Plazenta und erreicht den Feten in relevanten Mengen (Lai-prasert et al. 2007). Es gibt nur wenige Fallbeschreibungen zur Vancomycintherapie in der Schwangerschaft. Dabei wurden weder Fehlbildungen noch Nierenfunktionsstörungen oder Hörschäden bei den Neugeborenen beobachtet (Reyes et al. 1989).

Die Erfahrungen zu Teicoplanin reichen für eine Risikobewertung nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Vancomycin und Teicoplanin dürfen nur im Fall vital bedrohlicher bakterieller Infektionen verwendet werden, wobei Vancomycin zu bevorzugen ist.

Lipopeptid-Antibiotika

Daptomycin (Cubicin®) gehört zur neuen Klasse der zyklischen Lipopeptide und ist ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksam. Es wirkt durch Störung der bakteriellen Zellmembran und Proteinsynthese und ist bei komplizierten Infektionen mit Problemkeimen indiziert. Im Tierversuch passierte Daptomycin die fetoplazentare Schranke und war nicht teratogen. Zwei Kinder, deren Mütter in der 14. bzw. 27. SSW mit Daptomycin behandelt wurden, waren unauffällig (Stroup et al. 2010; Shea et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Daptomycin darf nur im Fall vital bedrohlicher bakterieller Infektionen verwendet werden.

Polypeptid-Antibiotika

Bei Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern kann das heute überwiegend lokal angewandte Polymyxin *Colistin* auch parenteral appliziert werden. Inhalativ kommt es bei Patientinnen mit Mukoviszidose zur Anwendung. Colistin wird nicht enteral resorbiert und ist bei oraler Einnahme auch zur selektiven Darmdekontamination geeignet. Polymyxine gehören zu den Polypeptid-Antibiotika, die durch Störung der Transportmechanismen in der Zellmembran bakterizid wirken. Die Polypeptid-Antibiotika *Bacitracin*, *Polymyxin B* und *Tyrothricin* (Tyrosur®) werden lokal verwendet. Zur Anwendung von Polypeptid-Antibiotika in der Schwangerschaft liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, die bisher nicht auf ein substanzielles Risiko hinweisen (Kazy et al. 2005a).

Empfehlung für die Praxis

Colistin darf parenteral nur im Fall vital bedrohlicher bakterieller Infektionen verwendet werden. Die lokale und orale Anwendung eines Polypeptid-Antibiotikums sollte ebenfalls kritisch geprüft werden.

2.6.13 Andere Antibiotika

Chloramphenicol

Chloramphenicol hat an Bedeutung verloren und ist in Deutschland nur noch zur topischen Anwendung auf dem Markt. Es wirkt bakteriostatisch und wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Wegen seiner Toxizität, insbesondere der Gefahr einer letal verlaufenden Agranulozytose, wird Chloramphenicol nur noch als Reservemittel genutzt. Bei Früh- und Neugeborenen kann es zum Grey-Syndrom führen. Auch wenn nicht der Säugling selbst, sondern seine Mutter behandelt wurde, kann Chloramphenicol beim Neugeborenen toxische Konzentrationen erreichen.

Chloramphenicol passiert die Plazenta und erreicht im Feten wirksame Konzentrationen. Bisher liegen keine fundierten Hinweise auf Fehlbildungen vor (Czeizel et al. 2000e).

Empfehlung für die Praxis

Die systemische Behandlung mit Chloramphenicol ist in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Ausnahmen bilden vital bedrohliche Infektionen der Mutter, die auf weniger toxische Antibiotika nicht ansprechen. Bei zwingend erforderlicher systemischer Behandlung vor Geburt muss auf toxische Symptome beim Neugeborenen geachtet werden. Auch eine lokale Anwendung von Chloramphenicol ist in der Schwangerschaft möglichst zu meiden.

Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum, das derzeit zur Behandlung von Infektionen mit *Clostridium difficile* erprobt wird. Aufgrund bisheriger Studienergebnisse wird eine Zulassung erwartet. Fidaxomicin wird enteral kaum resorbiert. Es liegen keinerlei Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Fidaxomicin sollte in der Schwangerschaft gemieden werden. Eine dennoch erfolgte Exposition rechtfertigt aber weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Zur Bestätigung der normalen morphologischen Entwicklung nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

Fosfomycin

Fosfomycin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, das durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese bakterizid wirkt. Intravenös wird es bei schweren Infektionen wie z.B. Osteomyelitis als Reserveantibiotikum verwendet. *Fosfomycin-Trometamol* (Monuril®) ist ein oral zu verabreichendes Salz des Fosfomyzins, das zur Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt wird. Einige Autoren empfehlen die orale Einmalgabe auch in der Schwangerschaft (z.B. Falagas et al. 2010; Bayrak et al. 2007). Diese Studien beschäftigten sich überwiegend mit der Wirksamkeit von Fosfomycin-Trometamol und nicht mit dem Risiko für das Ungeborene. Insgesamt sprechen die bisherigen Erfahrungen gegen ein teratogenes oder fetotoxisches Potenzial beim Menschen.

Empfehlung für die Praxis

Wenn für die Schwangerschaft primär empfohlene Antibiotika nicht indiziert sind, kann Fosfomycin-Trometamol zur Behandlung von Harnwegsinfekten eingesetzt werden. Die i.v. Anwendung von Fosfomycin sollte schweren bakteriellen Infektionen mit Problemerkemen vorbehalten bleiben.

Linezolid

Linezolid (ZYVOXID®) gehört zur Gruppe der Oxazolidinone, einer neuen Klasse von Antibiotika. Es wirkt durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese bakte-

riostatisch auf grampositive Erreger und wird bei multiresistenten Keimen eingesetzt. Es liegen keine Berichte zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte Linezolid nur bei schwerwiegenden Infektionen mit Problemkeimen verwendet werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann nach Exposition im 1. Trimenon erwogen werden.

Pentamidin

Mit dem bei Pneumocystis-Pneumonie wirksamen *Pentamidin* (Pentacarinat®) gibt es keine ausreichenden Erfahrungen, um das embryotoxische Potenzial beim Menschen abschätzen zu können. In der Regel kann es durch andere Antibiotika wie z.B. Co-trimoxazol (► Kap. 2.6.7) ersetzt werden.

Empfehlung für die Praxis

Pentamidin ist in der Schwangerschaft Ausnahmesituationen vorbehalten, wenn besser erprobte Antibiotika nicht wirken. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann nach Exposition im 1. Trimenon erwogen werden.

Rifaximin

Rifaximin (Xifaxan®) ist ein Antibiotikum zur Behandlung der akuten Reisediarrhö. Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft. Allerdings sprechen die geringe enterale Resorption und die unauffälligen tierexperimentellen Ergebnisse gegen ein hohes Risiko für das Ungeborene.

Empfehlung für die Praxis

Rifaximin sollte in der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Streptogramine

Streptogramine sind eine Gruppe von zyklischen Peptid-Antibiotika, die wie Makrolide und Lincosamide die bakterielle Proteinsynthese hemmen. Sie leiten sich von dem natürlich vorkommenden *Pristinamycin* ab. Die später entwickelten Derivate *Quinu-pristin* und *Dalfopristin* werden in fixer Kombination angewendet. Streptogramine sollten nur als Reserveantibiotika für hoch resistente grampositive Keime eingesetzt werden. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Streptogramine sind in der Schwangerschaft zu meiden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erwogen werden.

2.6.14 Tuberkulosemittel

Eine aktive Tuberkulose (TBC) muss auch in der Schwangerschaft behandelt werden, weil die Erkrankung nicht nur die Mutter, sondern auch den Feten gefährdet. Die Schwangerschaft verschlechtert den Verlauf einer TBC anscheinend nicht. Die Prävalenz einer kongenitalen TBC liegt bei unbehandelten Schwangeren unter 1%. Lin et al. (2010) untersuchten 761 Neugeborene von Frauen, die während der Schwanger-

schaft wegen TBC behandelt wurden. Ihre Kinder waren kleiner und hatten ein vermindertes Geburtsgewicht im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Mütter.

Die Behandlung der TBC in der Schwangerschaft sollte, sofern kein Anhalt für Medikamentenresistenz besteht, mit *Isoniazid* (+ Pyridoxin), *Rifampicin*, *Ethambutol* sowie *Pyrazinamid* (PZA) erfolgen. Der Einsatz von PZA wird in einigen Leitlinien empfohlen (z.B. WHO 2003). Die American Thoracic Society empfiehlt in ihren Leitlinien PZA aufgrund mangelnder Daten zur Teratogenität als Reservemittel für die Schwangerschaft (Blumberg et al. 2003). Wird auf PZA verzichtet, kann sich die Therapie verlängern.

Diese Standardmedikamente haben bisher keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte beim Menschen gezeigt (z.B. Bothamley 2001). Soweit untersucht, gelangen Tuberkulosemittel in relevanten Mengen zum Feten. Zunehmende Resistenzen erschweren die Therapiewahl in der Schwangerschaft. Die bisherigen Erfahrungen mit der Therapie der multiresistenten TBC sprechen gegen ein hohes Risiko der Reservemedikamente für das Ungeborene (Drobac et al. 2005; Shin et al. 2003). Streptomycin sollte allerdings aufgrund seines ototoxischen Potenzials möglichst gemieden werden.

Isoniazid

Isoniazid (INH) (z.B. ISOZID®) ist ein bewährtes bakterizid wirkendes Tuberkulostatikum, das den Nicotinsäurestoffwechsel der Mykobakterien hemmt und möglicherweise auch den Pyridoxinstoffwechsel in Säugetierzellen beeinträchtigt. In älteren Fallberichten wurden nach INH-Einnahme unterschiedliche Fehlbildungen sowie neurologische Störungen bei pränatal exponierten Kindern beschrieben. Als Ursachen wurden die INH-Einnahme, ein Pyridoxinmangel, die Komedikation und die TBC-Erkrankung selbst diskutiert (Übersicht in Briggs et al. 2011). Andere Autoren konnten kein teratogenes Risiko erkennen (Czeizel et al. 2001e; Wong und Robert 2001). Zusammengefasst sprechen die Erfahrungen gegen ein substanzielles Risiko von Isoniazid. Um einem möglichen Vitamin-B6-Mangel vorzubeugen, sollte es in der Schwangerschaft nur in Kombination mit Pyridoxin eingenommen werden.

Empfehlung für die Praxis

Isoniazid gehört zu den Tuberkulostatika der Wahl in der Schwangerschaft. Es muss in Kombination mit Pyridoxin gegeben werden.

Rifampicin

Rifampicin (z.B. EREMFAT®) wirkt durch Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase bakterizid auf verschiedene Keime, insbesondere auch auf Mykobakterien. Im Tierexperiment wurden nach Verabreichung der 5- bis 10-fachen humantherapeutischen Dosis teratogene Effekte beobachtet. Beim Menschen besteht offenbar kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Übersicht in Briggs et al. 2011). Eine Langzeittherapie der Mutter kann allerdings eine Hemmung der Vitamin-K-Synthese mit erhöhter Blutungsneigung beim Neugeborenen zur Folge haben.

Empfehlung für die Praxis

Rifampicin gehört auch in der Schwangerschaft zu den Tuberkulostatika der Wahl. Nach längerer Anwendung sollte das Neugeborene prophylaktisch eine erweiterte Vitamin-K-Prophylaxe erhalten (► Kap. 2.9.8). Für andere Infektionen wie z.B. MRSA sollte

Rifampicin nur eingesetzt werden, wenn für die Schwangerschaft primär empfohlene Antibiotika nicht indiziert sind.

Ethambutol

Ethambutol (z.B. Myambutol®) ist ein bakteriostatisch wirkendes Tuberkulostatikum. Es kann neurotoxisch wirken und z.B. eine Entzündung des Sehnervs hervorrufen. Diese Symptome wurden bei pränatal exponierten Kindern bisher ebenso wenig beobachtet wie ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Übersicht in Briggs et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Ethambutol gehört zu den Tuberkulostatika der Wahl in der Schwangerschaft.

Pyrazinamid

Pyrazinamid (z.B. PYRAFAT®) ist ein spezifisch gegen *Mycobacterium tuberculosis* wirkendes Antibiotikum. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Nicotinamid wird angenommen, dass es in den Nucleinsäurestoffwechsel der Bakterienzelle eingreift. Pyrazinamid verfügt über gute bakterizide Eigenschaften. Es liegen keine systematischen Untersuchungen zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft vor. Bisher hat sich jedoch kein Anhalt für embryo- oder fetotoxische Effekte beim Menschen ergeben (Übersicht in Schardein 2000).

Empfehlung für die Praxis

Pyrazinamid kann in der Schwangerschaft zur Therapie der TBC eingesetzt werden.

Streptomycin

Streptomycin ist ein Aminoglykosid, das parenteral zur Therapie der TBC eingesetzt wird. Es wirkt bakterizid, vor allem gegen extrazellulär proliferierende Keime und kann auch beim Feten ototoxisch wirken (► Kap. 2.6.11).

Empfehlung für die Praxis

Streptomycin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Eine dennoch erfolgte Behandlung rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Nach einer parenteralen Therapie sollten beim Kind nach der Geburt sicherheitshalber Hörschäden ausgeschlossen werden.

Andere Tuberkulosemittel

Neben den oben beschriebenen TBC-Standardtherapeutika gibt es Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten eingesetzt werden.

Über die Verträglichkeit von 4-*Aminosalicylsäure* (Pas-Fatol N) in der Schwangerschaft liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Bisher hat sich jedoch kein Anhalt für spezifische embryo- oder fetotoxische Effekte beim Menschen ergeben (Übersicht in Schardein 2000).

Dapson, das u.a. auch bei Malaria und Lepra eingesetzt wird, besitzt offenbar kein teratogenes Potenzial (Lush et al. 2000; Bhargava et al. 1996). Jedoch wurden Fälle von hämolytischer Anämie bei Müttern und Neugeborenen bekannt. Da Dapson

strukturell mit den Sulfonamiden verwandt ist, wird diskutiert, ob es ebenfalls mit Bilirubin um die Plasmaeiweißbindung konkurriert und so zu einer Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen führen kann.

Capreomycin, *Ethionamid*, *Protionamid* (z.B. *ektebin*®), *Rifabutin*, *Rifapentin*, *Thioacetazon* und *Terizidon*, ein Prodrug von *Cycloserin*, sind Reservemittel, die international bei multiresistenter TBC eingesetzt werden. Der Umfang an dokumentierten Erfahrungen in der Schwangerschaft ist begrenzt und reicht für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus. Zu weiteren Reservemitteln bei multiresistenter TBC wie Amikacin (► Kap. 2.6.11), diversen Gyrase-Hemmern (► Kap. 2.6.8) und anderen Antiinfektiva s. auch die entsprechenden Abschnitte dieses ► Kapitels.

Empfehlung für die Praxis

Die hier genannten Reservemittel sollten nur bei multiresistenter Tuberkulose eingesetzt werden, wenn die Standardtherapeutika nicht indiziert sind. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16); eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte nach Exposition im 1. Trimenon angeboten werden.

2.6.15 Lokalantibiotika

Grundsätzlich muss jede äußere antibiotische Therapie unter dem Aspekt kritisch geprüft werden, ob sich die bakterielle Infektion nicht wirkungsvoller systemisch behandeln lässt. Die Möglichkeiten einer lokalen antibiotischen Therapie werden in diesem Zusammenhang oft überschätzt. Außerdem sind Sensibilisierung und Resistenzbildung bei topischer Behandlung zu bedenken.

Fusidinsäure (z.B. *Fucidine*®) ist ein fast ausschließlich äußerlich angewandtes Antibiotikum, über dessen pränatale Verträglichkeit trotz länger zurückliegender Markteinführung keine systematischen Untersuchungen vorliegen. Es hat nur ein enges Wirkspektrum gegen grampositive Bakterien (*Staphylokokken*) und wird daher nicht für eine ungezielte Behandlung empfohlen.

Fusafungin (*Locabiosol*® S Inhalierspray) hat lokal bakteriostatische und entzündungshemmende Wirkungen und wird in Form eines Sprays zur Behandlung von Infektionen und Entzündungen des Nasen- und Rachenraums eingesetzt. Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Mupirocin (z.B. *Turixin*®) wirkt durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese vorwiegend bakteriostatisch gegen *Staphylokokken* und *Streptokokken*. Es wird insbesondere zur Elimination von MRSA als Nasensalbe angewendet. *Mupirocin* ist zwar nicht systematisch untersucht, es gibt aber auch keinen Anhalt für unerwünschte Effekte in der Schwangerschaft.

Mit *Retapamulin* (*Altargo* 1% Salbe®) steht erstmals ein Vertreter der Pleuromutiline für die Humantherapie zur Verfügung. Die Salbe ist zur Kurzzeittherapie von oberflächlichen Hautinfektionen zugelassen. *Retapamulin* wirkt über eine Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese bakteriostatisch mit Wirkungsschwerpunkt im grampositiven Bereich. Die systemische Aufnahme bei lokaler Anwendung ist gering, dennoch sollte der Einsatz in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Erfahrungen kritisch geprüft werden.

Taurolidin (*Taurolin*®) ist eine antimikrobielle Lösung, die u.a. als Spüllösung bei Peritonitis und zur Prävention von Katheterinfektionen eingesetzt wird. Es wirkt

bakterizid, wobei der Wirkmechanismus nur teilweise aufgeklärt ist. Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Zur lokalen Anwendung von Aminoglykosiden (▶ Kap. 2.6.11), Chloramphenicol (▶ Kap. 2.6.13), Gyrase-Hemmern (▶ Kap. 2.6.8), Makroliden (▶ Kap. 2.6.4), Nitrofuranen (▶ Kap. 2.6.9), Nitroimidazolen (▶ Kap. 2.6.10), Polypeptid-Antibiotika (▶ Kap. 2.6.12), Sulfonamiden (▶ Kap. 2.6.7) und Tetracyclinen (▶ Kap. 2.6.6) s. die entsprechenden ▶ Kapitel.

Empfehlung für die Praxis

Für keines der Antibiotika hat sich bei äußerlicher Anwendung bisher ein Verdacht auf teratogene Eigenschaften ergeben. Die Anwendung lokaler Antibiotika sollte aber prinzipiell kritisch geprüft werden. Systemisch unbedenkliche Antibiotika können auch für die lokale Therapie eingesetzt werden. Falls ein anderes Lokalantibiotikum wirklich zwingend indiziert ist, darf es auch in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.6.16 Malariamittel

Immer häufiger reisen auch Schwangere in tropische Länder und bitten um eine geeignete Malariaprophylaxe. Während einer Schwangerschaft steigt das Risiko, an Malaria zu erkranken, insbesondere bei Frauen ohne erworbene Teilimmunität. Eine Malariaerkrankung in der Schwangerschaft verläuft häufig komplizierter und hat eine erhöhte Mortalität. Durch eine Malaria erhöhen sich auch die Risiken für mütterliche Anämie, Fehlgeburt, Frühgeburt, vermindertes Geburtsgewicht und Säuglingssterblichkeit (Bardaji et al. 2011; Shulman und Dorman 2003).

Zunehmende Resistenzen der Erreger machen eine generelle Empfehlung unmöglich. Je nach Reiseziel muss den tropenmedizinischen Empfehlungen auch in der Schwangerschaft gefolgt werden. Besonders schwierig ist die Therapie der durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria tropica (Nathwani et al. 1992).

Als sicher in der Schwangerschaft gelten *Chloroquin*, *Proguanil* und *Clindamycin* (▶ Kap. 2.6.5). Bei komplizierter Malaria tropica ist *Chinin*, zumindest im 1. Trimenon, Mittel der Wahl. In einigen Leitlinien wird die Kombination mit Clindamycin empfohlen (WHO 2010).

Der Einsatz von *Mefloquin* wird aufgrund einer einzelnen Studie mit erhöhter Totgeburtenrate kontrovers diskutiert. Da andere Studien dieses Risiko nicht bestätigen konnten und Mefloquin ein auch in der Schwangerschaft lange bewährtes Mittel ist, kann es weiterhin zur Prophylaxe und Therapie empfohlen werden.

Reservemittel sind *Amodiaquin*, *Artemisinin-Derivate*, *Atovaquon*, *Dapson* (▶ Kap. 2.6.14), *Lumefantrin* und *Pyrimethamin* plus *Sulfadoxin*.

Doxycyclin ist ab der 16. SSW kontraindiziert (▶ Kap. 2.6.6). *Halofantrin* und *Primaquin* sollten möglichst gemieden werden. Zu den einzelnen Wirkstoffen verweisen wir auf die jeweiligen Abschnitte dieses ▶ Kapitels.

In der Schwangerschaft sind bei vielen Malariamitteln die Plasmakonzentrationen vermindert und ist die Elimination erhöht, was zu einem Therapieversagen führen kann. Deswegen sollten individuell bei jeder Patientin Dosis oder Dosisintervall geprüft werden.

Prophylaxe und Behandlung der Malaria dürfen nicht aus falscher Rücksicht auf eine bestehende Schwangerschaft verkürzt oder unterlassen werden, da diese

schwere Infektion nicht nur die Mutter, sondern auch den Feten gefährdet. Insbesondere ist zu beachten, dass die Arzneimittelprophylaxe je nach Malariamittel bis zu 4 Wochen nach Verlassen des Malariagebiets weitergeführt werden muss.

Empfehlung für die Praxis

Generell muss der beratende Arzt mit der Patientin erörtern, ob die Reise in tropische Regionen verschoben werden kann (► Kap. 2.6.36). Durch lange Kleidung, Moskitonetze und Repellents sollte versucht werden, das Expositionsrisiko zu reduzieren. Auf keinen Fall darf man wegen der Schwangerschaft auf eine medikamentöse Prophylaxe oder Therapie verzichten, da das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Nach Anwendung unzureichend untersuchter Mittel im 1. Trimenon kann zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch ist nach Gabe der beschriebenen Malariamittel nicht gerechtfertigt (► Kap. 1.16).

Amodiaquin

Amodiaquin gehört wie Chloroquin zur Gruppe der 4-Aminochinoline. Aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen wie Lebertoxizität und Agranulozytose ist es nicht zur Prophylaxe geeignet und dient als Reservemittel bei der Malariatherapie. Bisher gibt es keine Hinweise auf teratogene Effekte (Thomas et al. 2004). Allerdings sind die Erfahrungen zu Amodiaquin in der Schwangerschaft begrenzt. Insbesondere zur Behandlung in der Frühschwangerschaft liegen nur Einzelfallberichte vor. Eine Studie fand bei 450 im 2. oder 3. Trimenon mit Amodiaquin behandelten Schwangeren lediglich leichte mütterliche Nebenwirkungen. Aborte, Frühgeburten, Totgeburten oder Fehlbildungen wurden nicht vermehrt beobachtet (Tagbor et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Amodiaquin ist ein Reservemittel zur Behandlung der *Malaria tropica*.

Artemisinin-Derivate

Wegen zunehmender Resistenzen gegen *Plasmodium falciparum* werden zur Behandlung der Malaria vermehrt *Artemisinin* und seine Derivate *Artemether*, *Artemotil*, *Artesunat* und *Dihydroartemisinin* eingesetzt. Diese Wirkstoffe sind im Allgemeinen schnell wirksam und gut verträglich. Artemisinin-Derivate werden wegen ihrer kurzen Halbwertszeit (HWZ) häufig mit anderen Wirkstoffen kombiniert. Gängige Kombinationen der Artemisinin-basierten Kombinationstherapie (ACT: *artemisinin based combination therapy*) sind Artemether plus *Lumefantrin* (in *Riamet*®), Artesunat plus *Mefloquin*, Artesunat plus *Amodiaquin* und Artesunat plus *Pyrimethamin/Sulfadoxin*.

Insgesamt sind die Erfahrungen zur Anwendung von Artemisinin-Derivaten im 1. Trimenon begrenzt. In verschiedenen Studien finden sich Angaben zu etwas mehr als 100 Schwangeren, die im 1. Trimenon mit einem Artemisinin-Derivat behandelt wurden, ohne dass ein teratogenes Risiko erkennbar wurde (Clark 2009; WHO 2007). Manyando et al. (2010) fanden bei weiteren 140 Kindern, deren Mütter im 1. Trimenon mit Artemether und Lumefantrin behandelt worden waren, lediglich etwas häufiger Nabelhernien, die bei der Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten überiegend nicht mehr nachweisbar waren.

Für das 2. und 3. Trimenon gibt es zu Artemisinin-Derivaten Erfahrungen mit über 1.000 Schwangeren (Piola et al. 2010; Bounyasong 2001; Deen et al. 2001; McGrea-

dy et al. 2001; Phillips-Howard und Wood 1996). Zusammengefasst ist in diesen Studien kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, Totgeburten und Fehlbildungen erkennbar. Teilweise wurden die Artemisinin-Derivate von der Schwangeren besser vertragen oder wirkten effektiver als die Therapeutika der Vergleichsgruppe. Da die Plasmakonzentrationen von Artemether in der Schwangerschaft vermindert sind, wird die Notwendigkeit einer Korrektur von Dosis oder Dosisintervall diskutiert (Morris et al. 2011; Tarning et al. 2009).

Aufgrund dieser beruhigenden Daten empfiehlt die WHO (2010) Artemisinin-Derivate als Mittel der Wahl bei Malaria tropica im 2. und 3. Trimenon. Sie legt sich allerdings nicht auf einen Kombinationspartner für die ACT fest. In der Frühschwangerschaft werden Artemisinin-Derivate von der WHO aufgrund mangelnder Erfahrungen als Reservemittel gesehen, die der Schwangeren aber im Einzelfall nicht vorenthalten werden sollen.

Empfehlung für die Praxis

Artemisinin-Derivate können im 2. und 3. Trimenon eingesetzt werden. Im 1. Trimenon sind sie Reservemittel für die Malariatherapie.

Atovaquon

Atovaquon (Wellvone®) ist ein Breitbandantiprotozoikum, das auch bei Pneumocystis-Pneumonie eingesetzt wird. Da bei Monotherapie rasch Resistenzen entstehen, wird es zur Malariaphylaxe und -therapie mit *Proguanil* (in Malarone®) kombiniert.

Die Erfahrungen zu Atovaquon in der Schwangerschaft sind begrenzt. Insbesondere zur Behandlung in der Frühschwangerschaft liegen nur Einzelfallberichte vor. Nach Exposition im 2. und 3. Trimenon fanden sich in kleineren Studien keine Auffälligkeiten (McGready et al. 2005; Na-Bangchang et al. 2005). Die vorliegenden Daten reichen für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus, deuten aber nicht auf ein teratogenes Risiko hin. McGready et al. (2003) erörtern eine Dosisanpassung aufgrund erhöhter Clearance und verminderter Spiegel in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Atovaquon ist ein Reservemittel zur Behandlung der Malaria tropica.

Chinin

Chinin ist das älteste Malariamittel und hat eine gute und rasche schizontozide Wirkung gegen die erythrozytären Formen aller Plasmodienarten. Trotz relativ hoher Toxizität und geringer therapeutischer Breite wird es heute wieder vermehrt bei der Behandlung der Chloroquin-resistenten Malaria eingesetzt. Die Kombination mit *Clindamycin* (► Kap. 2.6.5) erhöht die Effektivität. Im Feten erreicht Chinin ähnlich hohe und damit potenziell toxische Konzentrationen wie bei der Mutter.

Nach Behandlung mit Chinin in der Schwangerschaft wurden in einzelnen Berichten Augendefekte und Taubheit bei den Kindern beschrieben. Allerdings waren dann meist deutlich höhere Dosen als heute üblich verabreicht worden. Es gibt bisher keine Hinweise auf entwicklungstoxische Risiken durch die bei Malaria üblichen Dosen von Chinin (z.B. McGready et al. 2002; Phillips-Howard und Wood 1996). Eine Weheninduktion ist bei hohen Dosen nicht auszuschließen.

Aufgrund einer erhöhten Insulinsekretion durch Chinin wurden insbesondere in der Spätschwangerschaft schwere mütterliche Hypoglykämien beobachtet. Wegen des Risikos für Hypoglykämien bevorzugt die WHO (2010) in ihren Leitlinien ab dem 2. Trimenon eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie zur Behandlung der Malaria tropica. In einer Studie, die den Chininmetabolismus von Schwangeren und Nichtschwangeren verglich, fanden sich keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede. Die Autoren schlossen daraus, dass in der Schwangerschaft keine Dosisanpassung nötig ist (Abdelrahim et al. 2007).

Getränke wie z.B. *Tonic Water* dürfen in Deutschland maximal 85 mg/l Chinin enthalten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (2005) warnt vor regelmäßigem oder exzessivem Genuss in der Schwangerschaft. Über ein Neugeborenes mit vorübergehenden Entzugserscheinungen wurde berichtet, dessen Mutter während der Schwangerschaft täglich mehr als einen Liter Tonic Water getrunken hatte.

In geringer und offenbar nicht embryotoxischer Dosis ist Chinin Bestandteil analgetischer Mischpräparate.

Empfehlung für die Praxis

Chinin gehört trotz seiner Toxizität zu den Mitteln der Wahl bei Chloroquin-resistenter Malaria tropica in der Schwangerschaft. In dieser Situation ist das potenzielle Behandlungsrisiko für den Feten weit geringer als die Gefährdung durch die schwere mütterliche Erkrankung. Auf Hypoglykämien bei der Mutter muss geachtet werden. Chinin in analgetischen Mischpräparaten sollte gemieden werden, da sie keiner rationalen Therapie entsprechen. Gleiches gilt für regelmäßigen oder exzessiven Konsum von chininhaltigen Getränken.

Chloroquin

Chloroquin (Resochin®), ein Malariamittel aus der Gruppe der 4-Aminochinoline, verfügt über eine gute und rasche schizontozide Wirkung gegen die erythrozytären Formen aller Plasmodienarten. Heute sind jedoch fast alle Erreger der schwer und potenziell letal verlaufenden Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*) resistent gegen dieses recht gut verträgliche, seit vielen Jahrzehnten gebräuchliche Medikament. Auch bei *Plasmodium vivax*, dem Erreger der weniger schwer verlaufenden Malaria tertiana, wurden Resistenzen beobachtet. Dagegen sind *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* noch überwiegend chloroquinsensibel.

In der für die Malariaphylaxe üblichen Dosierung und bei der 3-tägigen Behandlung des akuten Malariaanfalls wirkt Chloroquin weder embryo- noch fetotoxisch (McGready et al. 2002; Phillips-Howard und Wood 1996). Lee et al. (2008) fanden bei 12 Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik oder der Serumspiegel von Chloroquin.

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Chloroquin werden auch zur anti-rheumatischen Therapie genutzt (► Kap. 2.12.9).

Empfehlung für die Praxis

Chloroquin kann in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe und zur Therapie der Malaria angewendet werden, sofern eine ausreichende Wirksamkeit anzunehmen ist.

Halofantrin

Halofantrin (Halfan®) hat eine rasche schizontozide Wirkung auf die erythrozytären Formen auch solcher Plasmodien, die gegen Chloroquin und andere Malariamittel resistent sind. Halofantrin verlängert das QT-Intervall im EKG. Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen und anderen arrhythmogenen Medikamenten kann es lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen provozieren und wird deswegen nicht mehr empfohlen. Die geringen Erfahrungen in der Schwangerschaft erlauben keine differenzierte Risikobewertung.

Empfehlung für die Praxis

Halofantrin darf nur bei akut bedrohlicher *Malaria tropica* gegeben werden, die durch besser erprobte und weniger toxische Mittel therapeutisch nicht zu beherrschen ist. Bei Disposition zu kardialen Störungen muss auf andere Malariamittel zurückgegriffen werden.

Lumefantrin

Lumefantrin gehört wie Chinin, Mefloquin und Halofantrin zur Gruppe der Arylaminoalkohole. Trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Halofantrin verlängert Lumefantrin das QT-Intervall nicht signifikant. *Artemether* plus Lumefantrin (in Riamet®) ist momentan die am häufigsten eingesetzte Artemisinin-basierte Kombinationstherapie. Die Erfahrungen zur Anwendung im 1. Trimenon sind begrenzt. Für das 2. und 3. Trimenon liegen Studien mit mehreren hundert Schwangeren vor, die gegen ein substanzielles Risiko sprechen (Piola et al. 2010; McGready et al. 2008). Manyando et al. (2010) fanden bei 140 Kindern, deren Mütter im 1. Trimenon mit Artemether und Lumefantrin behandelt worden waren, lediglich etwas häufiger Nabelhernien, die bei der Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten größtenteils nicht mehr nachweisbar waren. Zusammengefasst sprechen die bisherigen Erfahrungen gegen ein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko von Lumefantrin. In der Schwangerschaft findet man geringere Plasmakonzentrationen und eine schnellere Elimination, die das Risiko von Therapieversagern erhöht (Tarning et al. 2009; McGready et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Lumefantrin darf als Reservemittel zur Behandlung der *Malaria tropica* eingesetzt werden.

Mefloquin

Mefloquin (Lariam®) hat eine gute und rasche schizontozide Wirkung gegen die erythrozytären Formen aller Plasmodienarten. Diese ist auch bei den meisten Chloroquin-resistenten Erregern noch gewährleistet.

Bisherige Erfahrungen mit über 2.000 behandelten Schwangeren, von denen mehrere hundert im 1. Trimenon exponiert waren, deuten nicht auf ein teratogenes oder fetotoxisches Potenzial beim Menschen hin (McGready et al. 2000; Schlagenhauf 1999; Phillips-Howard et al. 1998; Vanhauwere et al. 1998; Smoak et al. 1997). Allerdings fand man in einer vergleichenden Untersuchung zu 200 an Malaria erkrankten Schwangeren in Thailand nach Therapie mit Mefloquin eine signifikant höhere Totgeburtensrate als nach der Behandlung mit Chinin und anderen Malariamitteln (Nosten et al. 1999). Andere Studien konnten dies nicht bestätigen (Buonyasong 2001).

Empfehlung für die Praxis

Die Chloroquin-resistente *Malaria tropica* kann mit Mefloquin behandelt werden. Es darf auch in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe eingesetzt werden, sofern eine ausreichende Wirksamkeit anzunehmen ist.

Primaquin

Primaquin ist ein 8-Aminoquinolin-Derivat, das gut gegen die intrahepatischen Dauerformen von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* wirksam ist. Es wird zur vollständigen Erregerelimination im Anschluss an die Suppressionstherapie mit Chloroquin eingesetzt, um Rückfällen bei *Malaria tertiana* und *Malaria quartana* vorzubeugen. Untersuchungen, die eine differenzierte Risikobewertung für die Schwangerschaft erlauben, liegen nicht vor. Es gibt bisher keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial beim Menschen (Phillips-Howard und Wood 1996).

Empfehlung für die Praxis

Primaquin gehört nicht zu den Therapieoptionen in der Schwangerschaft. Eine prophylaktische Eradikation der hepatischen Dauerformen kann in der Regel auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden.

Proguanil

Proguanil (Paludrine®), ein altes Medikament zur Malariaprophylaxe aus der Gruppe der Folsäure-Antagonisten, erlebt durch das zunehmende Auftreten Chloroquin-resistenter Erreger eine Renaissance. Es wird meistens in Kombination mit dem synergistisch wirkenden Atovaquon eingesetzt. Es gibt keinerlei Anhalt für ein embryotoxisches Potenzial beim Menschen (z.B. McGready et al. 2005; Phillips-Howard und Wood 1996). McGready et al. (2003) erörtern eine Dosisanpassung aufgrund erhöhter Clearance und verminderter Blutkonzentration in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Proguanil kann in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe und zur Therapie der *Malaria* angewendet werden, sofern eine ausreichende Wirksamkeit anzunehmen ist.

Pyrimethamin/Sulfadoxin

Pyrimethamin (Daraprim®) ist ein Hemmstoff der Folsäuresynthese, der auch bei Toxoplasmose und Pneumocystis-Pneumonie eingesetzt wird. Zur Malariatherapie wird er nur in Kombination mit anderen Folsäure-Antagonisten wie z.B. dem Sulfonamid *Sulfadoxin* verwendet (► Kap. 2.6.7). Insbesondere wird diese Kombination zur intermittierenden präventiven Therapie (IPT, *intermittent preventive treatment*) in der Schwangerschaft eingesetzt. Zunehmende Resistenzen schränken die Effektivität dieses seit Jahren gebräuchlichen Wirkstoffs ein (Newman et al. 2003).

Wegen embryotoxischer Effekte im Tierversuch bestanden Vorbehalte gegen die Anwendung dieser Folsäure-Antagonisten in der Frühschwangerschaft. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko konnte beim Menschen in zahlreichen Studien nicht nachgewiesen werden (z.B. Manyando et al. 2010; Phillips-Howard und Wood 1996).

Verschiedentlich wurde eine verminderte Plasmakonzentration von Sulfadoxin in der Schwangerschaft beobachtet. Die Pyrimethaminkonzentrationen waren teilweise ebenfalls niedriger, in anderen Studien vergleichbar oder sogar höher als bei Nichtschwangeren. Aufgrund dieser inkonsistenten Datenlage lässt sich keine Empfehlung zur Dosisanpassung in der Schwangerschaft geben (Nyunt et al. 2010; Karunajeewa et al. 2009; Green et al. 2007). Bei Gabe von Pyrimethamin in der Frühschwangerschaft sollte bis zur 10. SSW gleichzeitig Folsäure eingenommen werden. Die WHO empfiehlt täglich 0,4 mg; es gibt aber auch höhere Dosierungsempfehlungen (z.B. 0,8 mg).

Empfehlung für die Praxis

Pyrimethamin kann in Kombination mit Sulfadoxin zur Malaria prophylaxe und -therapie eingesetzt werden. Bei Toxoplasmose ist es in Kombination mit einem Langzeit-Sulfonamid Mittel der Wahl, insbesondere nach dem 1. Trimenon. Bei Gabe von Pyrimethamin in der Frühschwangerschaft sollte gleichzeitig Folsäure verordnet werden.

2.6.17 Azol-Derivate

Azol-Derivate zur systemischen Therapie

Azol-Derivate sind Antimykotika, welche die Ergosterolsynthese hemmen und so die Zellmembran der Pilze schädigen. Man unterscheidet hinsichtlich ihrer chemischen Struktur Imidazol- und Triazol-Derivate. Im Tierversuch passieren Azol-Antimykotika die fetoplazentare Schranke und wirken bei hoher Dosierung teratogen. Nach einer hoch dosierten (400–800 mg/Tag) und längerfristigen Anwendung mit dem Triazol-Derivat *Fluconazol* (z.B. Diflucan®) in der Schwangerschaft wurden 6 Kinder mit multiplen Fehlbildungen beschrieben. Sie wiesen Schädel-, Skelett- und Herzfehlbildungen auf, wobei die Symptome einiger Kinder dem Antley-Bixler-Syndrom ähnelten (Lopez-Rangel und van Allen 2005; Sanchez und Moya 1998; Aleck und Bartly 1997; Pursley et al. 1996; Lee et al. 1992). Kein Anhalt für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko fand sich hingegen in prospektiven Kohortenstudien und retrospektiven Untersuchungen mit mehr als 1.500 Frauen, die in den Monaten vor oder während einer Schwangerschaft meist wegen einer Vaginalmykose niedrig dosiert, überwiegend einmalig 150 mg Fluconazol eingenommen hatten (Nørgaard et al. 2008; Jick 1999; Campomori und Bonati 1997; Mastroiacovo 1996; Inman et al. 1994). Die eingenommene Gesamtdosis in einer norwegischen Verschreibungsstudie von 1.079 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren lag zwischen 150 (74%), 300 bzw. 350 (24%) und 600 mg (2%) (Nørgaard et al. 2008).

Itraconazol (z.B. Sempera®) ist ein Triazol-Derivat mit breitem Wirkspektrum. In prospektiven Studien mit insgesamt mehreren hundert im 1. Trimenon exponierten Schwangeren gab es keine Hinweise auf Teratogenität (z.B. de Santis et al. 2009; Bar-Oz et al. 2000); dabei handelte es sich überwiegend um kurzfristige Anwendungen.

Das Imidazol-Derivat *Ketoconazol* wird wegen schlechter Verträglichkeit und geeigneter Alternativen in der Regel nicht mehr systemisch verwendet. Ketoconazol wird vereinzelt auch zur Behandlung des Cushing-Syndroms eingesetzt, da es die Steroidsynthese hemmt. Theoretisch könnte aufgrund der ebenfalls verminderten Testosteronsynthese die Geschlechtsentwicklung männlicher Feten gestört werden. Dies wurde bisher nicht beschrieben. Zwei Schwangere mit Cushingbehandlung im 2. und 3. Trimenon wurden von gesunden Kindern (1 Junge und 1 Mädchen) entbunden, die keine Nebennierenrindenanomalien aufwiesen (Berwaerts et al. 1999;

Amado et al. 1990). In einer retrospektiven Studie mit Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach systemischer Behandlung mit Ketoconazol im 1. Trimenon. Allerdings waren nur 16 Schwangere mit Ketoconazol behandelt worden (Kazy et al. 2005b).

Zu den Triazol-Antimykotika *Posaconazol* (NOXAFIL®) und *Voriconazol* (VFEND®), die bei Aspergillosen und anderen invasiven Mykosen eingesetzt werden, liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Falls eine systemische Therapie mit einem Azol-Derivat unumgänglich ist, sollten die besser untersuchten Arzneistoffe Fluconazol oder Itraconazol bevorzugt werden. Die Behandlung sollte möglichst erst nach dem 1. Trimenon erfolgen. Falls eine solche Therapie stattgefunden hat, sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Azol-Derivate zur lokalen Therapie

Zur Therapie oberflächlicher Pilzinfektionen an Haut und Schleimhaut steht eine Vielzahl von topisch anwendbaren Azol-Antimykotika zur Verfügung, die kaum resorbiert werden.

Die zuerst eingeführten Mittel dieser Gruppe *Clotrimazol* (z.B. Canesten®, Canifug®) und *Miconazol* (z.B. Daktar®) sind am besten für die Schwangerschaft untersucht. Für Clotrimazol liegen umfangreiche Untersuchungen zur Behandlung vaginaler Mykosen vor, aus denen sich kein embryotoxisches Potenzial ableiten lässt (z.B. Czeizel et al. 1999b; King 1998). Auch gibt es keinen Anhalt für eine Erhöhung der Spontanabortrate. Czeizel et al. (2004c) beobachteten eine Verringerung der Frühgeburtenrate bei lokaler Therapie von Vaginosen mit Clotrimazol. Zu Miconazol liegen Erfahrungen bei mehreren tausend Schwangeren vor (z.B. Czeizel et al. 2004b; McNellis et al. 1977). Hinweise aus dem ungarischen Fehlbildungsregister auf einen Zusammenhang zwischen vaginaler Behandlung mit Miconazol plus Metronidazol im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat und einem vermehrten Auftreten von Syndaktylien und Hexadaktylien wurden von anderen Untersuchern bisher nicht bestätigt (Kazy et al. 2005c).

Eine israelische Veröffentlichung beschreibt zwei Fälle mit schweren Skelettfehlbildungen nach Anwendung von *Bifonazol* (z.B. BIFOMYK®), die an die Fehlbildungen bei systemischer Fluconazoltherapie erinnern. Im ersten Fall wurde Bifonazol von der 6. bis 16. SSW oral eingenommen, im zweiten Fall mit 500 mg/Tag vaginal in der gesamten Schwangerschaft und deutlich über den empfohlenen Dosen (Linder et al. 2010). Bei den in Deutschland empfohlenen Dosierungen zur lokalen Therapie wurden bisher keine teratogenen Risiken beschrieben, systematische Studien fehlen allerdings.

Zur lokalen Anwendung von *Croconazol*, *Econazol* (z.B. Epi-Pevaryl®), *Fenticonazol* (z.B. Lomexin®), *Isoconazol* (in Travocort®), *Ketoconazol* (z.B. Terzolin®), *Oxiconazol*, *Sertaconazol* (z.B. Zalain®) und *Tioconazol* (Mykontral®) gibt es deutlich weniger Erfahrungen, teratogene Effekte wurden nicht beobachtet (King 1998). Für Econazol wurde dies in einer Studie mit 68 Schwangeren bestätigt (Czeizel et al. 2003b).

Empfehlung für die Praxis

Clotrimazol und Miconazol gehören zu den lokalen Antimykotika der Wahl in der Schwangerschaft. Bifonazol, Croconazol, Econazol, Fenticonazol, Isoconazol, Ketoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol und Tioconazol sind lokale Antimykotika der 2. Wahl.

2.6.18 Amphotericin B

Amphotericin B ist ein breit wirksames Antimykotikum aus der Gruppe der Polyene. Es bindet an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und führt zu Störungen der Zellwandpermeabilität. Neben der intravenösen Anwendung wird es oral und lokal eingesetzt. Bei oraler Applikation wirkt es wegen mangelnder Resorption nur lokal im Verdauungstrakt. Konventionelles Amphotericin B hat bei parenteraler Gabe eine Reihe von Nebenwirkungen, vor allem ist es nephrotoxisch. Die neueren Lipidformulierungen von Amphotericin B, z.B. liposomales Amphotericin B (AmBisome®), zeichnen sich durch eine deutlich verbesserte Pharmakokinetik und eine geringere Nephrotoxizität aus.

Amphotericin B ist plazentagängig. Bei einem Neugeborenen waren bei Geburt relevante Plasmakonzentrationen messbar, obwohl die Mutter die letzte Dosis 4 Wochen vorher erhalten hatte (Dean et al. 1994). Dies könnte an einer Anreicherung in der Plazenta oder einer verlangsamen Elimination durch die kindliche Niere liegen.

Zu Amphotericin B liegen zahlreiche Fallberichte ohne Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor (Costa et al. 2009; Ely et al. 1998; King 1998). Mehr als 10 Schwangerschaftsverläufe mit liposomalen Amphotericin B sprechen ebenfalls gegen ein embryo- oder fetotoxisches Risiko (Mueller et al. 2006; Pagliano et al. 2005; Pipitone und Gloster 2005).

Da die Resorption bei oraler und lokaler Anwendung minimal ist, erscheint ein Risiko unwahrscheinlich.

Empfehlung für die Praxis

Die orale oder lokale Anwendung erscheint in der Schwangerschaft akzeptabel. Bei bedrohlichen generalisierten Mykosen darf Amphotericin B auch parenteral eingesetzt werden. Die liposomale Zubereitung kann bevorzugt werden. Nach Therapie im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.6.19 Echinocandine

Echinocandine sind eine neue antimykotische Wirkstoffgruppe. Diese parenteralen, semisynthetischen Lipopeptide hemmen die Synthese von 1,3- β -D-Glucan, einem Grundbestandteil der Pilzzellwand. Derzeit sind *Anidulafungin* (ECALTA®), *Caspofungin* (CANCIDAS®) und *Micafungin* (Mycamine®) zugelassen.

Im Tierversuch passieren Echinocandine die Plazenta. Es gibt bisher keine Berichte zur Anwendung in der Schwangerschaft. Die erfolgreiche postpartale Anwendung von Caspofungin bei einem dystrophen Frühgeborenen der 27. SSW wird von Yalaz (2006) beschrieben.

Empfehlung für die Praxis

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollten Echinocandine nur beim Fehlen von Alternativen und schweren, lebensbedrohlichen Mykosen verwendet werden. Wurde während des 1. Trimenons behandelt, sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.6.20 Flucytosin

Flucytosin (Ancotil®) hat eine gute Wirkung gegen *Cryptococcus neoformans* und viele *Candida*-Spezies. Es wirkt durch Hemmung der DNA-Synthese. In der Pilzzelle wird Flucytosin u.a. zu dem Zytostatikum 5-Fluorouracil metabolisiert. Diese Reaktion ist in geringerem Ausmaß auch im menschlichen Organismus zu erwarten. Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung sollte Flucytosin nur in Kombination mit anderen Antimykotika, z.B. Amphotericin B, angewendet werden.

Im Tierversuch wirkt Flucytosin unterhalb der humantherapeutischen Dosen teratogen. Fehlbildungen wurden beim Menschen bisher nicht beschrieben, allerdings gibt es keine Erfahrungen zur Verabreichung im 1. Trimenon. Fallberichte zur Anwendung im 2. und 3. Trimenon bei bedrohlicher disseminierter Kryptokokkose ergaben keine Hinweise auf fetale Störungen (z.B. Ely et al. 1998).

Empfehlung für die Praxis

Flucytosin darf während der gesamten Schwangerschaft nur bei bedrohlichen Pilzinfektionen eingesetzt werden. Da es in Monotherapie nicht indiziert ist, muss kritisch geprüft werden, ob es als additives Antimykotikum einen zusätzlichen Nutzen erbringt. Wurde während des 1. Trimenons behandelt, sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch ist unbegründet (► Kap. 1.16).

2.6.21 Griseofulvin

Griseofulvin ist ein aus *Penicillium griseofulvum* gewonnenes, systemisch wirkendes Antimykotikum, das bei Fadenpilzbefall von Haut, Haaren und Nägeln oral über mehrere Wochen eingenommen werden muss. Es lagert sich in Keratin ein und eignet sich damit besonders für die Therapie von Nagelmykosen.

Im Tierversuch wirkt es teratogen, in hohen Dosen außerdem kanzerogen. Obwohl in einer Untersuchung das Auftreten von zwei siamesischen Zwillingspärchen nach Griseofulvineinnahme in der Schwangerschaft beobachtet wurde, ist ein teratogener oder kanzerogener Effekt beim Menschen bisher nicht erkennbar. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 31 exponierten Schwangeren wurde kein Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gefunden (Czeizel et al. 2004a). Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Da die mit Griseofulvin zu behandelnden Mykosen nicht lebensbedrohlich sind, ist die Therapie in der Schwangerschaft kontraindiziert. Wurde während des 1. Trimenons behandelt, sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.6.22 Terbinafin

Terbinafin (z.B. Lamisil®) wird zur oralen und topischen Behandlung von Nagelmykosen und weiteren Dermatophyosen eingesetzt. 80 Schwangerschaftsverläufe mit Einnahme von oralem Terbinafin, davon viele im 1. Trimenon, ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial (Sarkar et al. 2003). Diese Daten reichen aller-

dings für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus. Bei topischer Applikation werden weniger als 5% resorbiert, sodass ein Risiko unwahrscheinlich erscheint.

Empfehlung für die Praxis

Da die Behandlung von Nagelmykosen keine hohe Dringlichkeit besitzt, ist Terbinafin in der Schwangerschaft kontraindiziert. Wurde während des 1. Trimenons systemisch behandelt, sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Die dermale Anwendung ist vermutlich unproblematisch.

2.6.23 Antimykotika zur lokalen Therapie

Zur lokalen Anwendung der Azol-Derivate wie z.B. Clotrimazol und Miconazol ▶ Kapitel 2.6.17

Nystatin (z.B. Candio-Hermal®, Moronal®) ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Polyene. Wie das nah verwandte Amphotericin B bindet es an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und führt zu einer Störung der Zellmembran. Nystatin ist ein gut wirksames lokales Antimykotikum bei *Candida*-Infektionen von Haut und Schleimhäuten. Bei oraler Applikation wirkt es wegen mangelnder Resorption nur lokal im Verdauungstrakt. Die Indikation zur Darmsanierung sollte bei immunkompetenten Patientinnen kritisch gestellt werden.

Nystatin wird häufig angewendet; es gibt keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Wirkungen (z.B. King 1998). In einer retrospektiven Studie mit Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters wurde kein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko beobachtet. Bei Behandlung im 2. und 3. Monat wurden jedoch etwas mehr Hypospadien beobachtet. Geringe Resorptionsquoten, methodische Schwächen der Studie und die geringe Fallzahl von nur 106 Schwangeren lassen Zweifel an der Plausibilität des Ergebnisses aufkommen (Czeizel et al. 2003a).

Amorolfn (Loceryl®), *Ciclopirox* (z.B. Batrafen®), *Naftifin*, *Natamycin* (z.B. Pimafucin®), *Tolciclat* und *Tolnaftat* (z.B. Tinatox®) sind bezüglich ihrer pränatalen Toxizität beim Menschen nur unzureichend untersucht. In einer retrospektiven Studie mit 160 exponierten Schwangeren aus dem ungarischen Fehlbildungsregister wurde kein Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei vaginaler Anwendung von Natamycin gefunden (Czeizel et al. 2003c). Auch zu den anderen Antimykotika liegen bisher keine substanziellen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach lokaler Anwendung vor. Zur lokalen Anwendung von Amphotericin B (▶ Kap. 2.6.18) und Terbinafin (▶ Kap. 2.6.22) verweisen wir auf die entsprechenden ▶ Kapitel.

Empfehlung für die Praxis

Nystatin gehört neben Clotrimazol und Miconazol zu den Antimykotika der Wahl in der Schwangerschaft. Diese sollten, wenn möglich, bevorzugt werden. Dagegen sollte die äußerliche Behandlung mit Amorolfin, Ciclopirox, Naftifin, Natamycin, Tolciclat und Tolnaftat in der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Eine dennoch erfolgte Anwendung erfordert jedoch keine Konsequenzen.

2.6.24 Anthelminthika (Wurmmittel)

Die in der Schwangerschaft am besten erprobten Wurmmittel sind Mebendazol, Niclosamid und Pyriniumembonat. Die am häufigsten in Deutschland vorkom-

menden Wurmerkrankungen sind damit gut zu behandeln. Andere Anthelminthika lassen bisher auch kein teratogenes Risiko erkennen, die Datenlage erlaubt jedoch keine differenzierte Risikobewertung.

Für Endemiegebiete wird diskutiert, ob sich eine routinemäßige anthelminthische Therapie im 2. und 3. Trimenon vorteilhaft auf mütterliche Anämie, Geburtsgewicht und neonatale Sterblichkeit auswirkt (Christian et al. 2004). In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, in der Schwangere mit Albendazol bzw. Praziquantel behandelt wurden, waren keine Vorteile der pränatalen Therapie für die Neugeborenen nachweisbar (Webb et al. 2011).

Albendazol und Mebendazol

Die Benzimidazol-Derivate *Albendazol* (Eskazole®) und *Mebendazol* (z.B. Vermox®) führen über eine Hemmung der Glucoseaufnahme zum Absterben der Parasiten. Aus dem Gastrointestinaltrakt werden sie, außer bei Entzündungen der Darmwand, nur in geringen Mengen resorbiert. Im Tierversuch wurden bei anthelminthisch wirksamen Benzimidazol-Derivaten teratogene Effekte beobachtet.

Mebendazol ist ein gut wirksames und verträgliches Anthelminthikum gegen Nematoden-Infektionen (Oxyuren, Askariden). Es wurden einige Kinder mit unterschiedlichen Fehlbildungen nach intrauteriner Mebendazol-Exposition beschrieben, ohne dass sich ein reproduzierbares Schädigungsmuster erkennen ließ (Übersicht in Schardein 2000). Ein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko für den Menschen ist nach Studien mit mehreren hundert im 1. Trimenon exponierten Schwangeren nicht zu erkennen (McElhatton und Stephens 2007; Diav-Citrin et al. 2003; de Silva et al. 1999). Für die Anwendung im 2. und 3. Trimenon liegen wesentlich mehr Erfahrungen vor, die keinen Anhalt für ein fetales Risiko ergeben haben (z.B. Gyorkos et al. 2006).

Albendazol ist ein neueres, hochwirksames Breitspektrum-Anthelminthikum, das in Kombination mit operativen Methoden Mittel der Wahl bei der Behandlung der alveolären und zystischen Echinokokkose ist. Die begrenzten Erfahrungen im 1. Trimenon ergaben keine Hinweise auf ein substanzielles Risiko (Cowden und Hotez 2000).

Empfehlung für die Praxis

Mebendazol darf bei behandlungspflichtigen Wurmerkrankungen in der gesamten Schwangerschaft verabreicht werden. Albendazol sollte nur bei einer dringlich zu behandelnden Echinokokkose verordnet werden, da für andere Indikationen besser erprobte Anthelminthika verfügbar sind.

Niclosamid

Niclosamid (Yomesan®) ist ein gegen Bandwürmer wirksames Anthelminthikum, das den Energiestoffwechsel der Würmer beeinträchtigt und im Magen-Darm-Trakt praktisch nicht resorbiert wird. Dieses früher häufig verwendete Mittel steht nicht im Verdacht, Fehlbildungen zu verursachen, wurde aber nicht systematisch beim Menschen untersucht.

Empfehlung für die Praxis

Niclosamid darf bei behandlungspflichtigen Bandwurmerkrankungen in der Schwangerschaft verabreicht werden. Allerdings ist die Indikation im 1. Trimenon kritisch zu prüfen.

Praziquantel

Praziquantel (z.B. Cesol®) ist ein hoch wirksames Breitspektrum-Anthelminthikum gegen viele Trematoden und gegen Cestoden. Hauptanwendungsgebiet ist die in Europa nur bei Fernreisenden und Immigranten auftretende Schistosomiasis (Bilharziose). Einige Fallberichte beschreiben unauffällige Kinder nach Behandlung der Mütter im 1. Trimenon (Paparone und Menghetti 1996). Eine Studie aus Uganda mit mehr als 1.000 Schwangeren, die im 2. und 3. Trimenon Praziquantel eingenommen hatten, fand kein erhöhtes Risiko für das Ungeborene (Ndibazza et al. 2010). Die WHO (2002) befürwortet den Einsatz von Praziquantel bei Schistosomiasis in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Da es für alle in Europa anzutreffenden Wurmerkrankungen therapeutische Alternativen gibt, ist Praziquantel „importierten“ Wurmerkrankungen vorbehalten.

Pyrantel

Pyrantel (Helmex®) ist ein Breitspektrum-Anthelminthikum, das durch Hemmung der Cholinesterase zur spastischen Lähmung der Würmer führt. Etwa 15% des Anthelminthikums werden im Darm resorbiert. Es liegen bisher keine verwertbaren Publikationen über die Behandlung Schwangerer vor.

Empfehlung für die Praxis

Pyrantel sollte in der Schwangerschaft gemieden werden, da es für alle Indikationen besser erprobte Anthelminthika gibt.

Pyrviniumembonat

Pyrviniumembonat (z.B. Molevac®) wirkt gegen Oxyuren und wird kaum resorbiert. Embryo- oder fetotoxische Effekte wurden nicht beobachtet. Allerdings liegen keine systematischen Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Pyrviniumembonat darf bei behandlungspflichtiger Oxyuriasis (Madenwurmbefall) in der Schwangerschaft verabreicht werden.

Ivermectin

Ivermectin, ein Mittel zur Behandlung der *Onchozerkose*, wird gut gastrointestinal resorbiert. Tierexperimentelle Ergebnisse deuten nicht auf ein teratogenes Potenzial, auch wenn bei Nagetieren Fehlbildungen bei maternotoxischen Dosen beobachtet wurden. Einige Fallberichte zur versehentlichen Behandlung in der Frühschwangerschaft beschreiben keine kindlichen Fehlbildungen (Gyapong et al. 2003; Make-ne et al. 2003; Chippaux et al. 1993; Pacque et al. 1990), erlauben jedoch keine differenzierte Risikobetrachtung. Eine Studie mit über 100 Schwangeren, die im 2. Trimenon Ivermectin eingenommen hatten, fand keine signifikanten Auffälligkeiten bei den Neugeborenen (Ndyomugenyi et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Ivermectin darf bei zwingender Indikation auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

2.6.25 Herpesmittel

Herpesmittel zur systemischen Therapie

Gegen Viren der Herpesgruppe wird eine Reihe von nahe verwandten Nukleosid-Analoga eingesetzt. Sie wirken über eine Hemmung der viralen DNA-Polymerase. Die Affinität der Nukleosid-Analoga zur menschlichen DNA-Polymerase ist wesentlich geringer als die zur viralen.

Der Standardsubstanz dieser Gruppe ist *Aciclovir* (z.B. Zovirax®), das gegen Vari-cella-Zoster-Virus (VZV) und Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 und 2 wirkt. Eine Fallsammlung des Herstellers mit über 1.000 systemisch mit Aciclovir behandelten Schwangeren, davon 756 im 1. Trimenon, fand keine Hinweise auf ein embryo- oder fetotoxisches Risiko (Stone et al. 2004). In einer dänischen Registerstudie war bei 1.804 Frauen, die im 1. Trimenon Aciclovir eingenommen hatten, ebenfalls kein erhöhtes Risiko erkennbar (Pasternak und Hviid 2010). Auch wenn diese Studien methodische Schwächen haben, sprechen die Erfahrungen gegen ein Risiko von Aciclovir in der Schwangerschaft.

Valaciclovir (z.B. Valtrex®) ist ein Prodrug von Aciclovir und wird im Körper rasch und fast vollständig zu Aciclovir umgewandelt. Nach oraler Gabe wird es deutlich besser aufgenommen als Aciclovir, das nur zu etwa 20% enteral resorbiert wird. Der Hersteller fand bei 56 mit Valaciclovir exponierten Schwangeren, davon 14 im 1. Trimenon, kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (GlaxoWellcome 1998). Auch die oben zitierte dänische Registerstudie von Pasternak und Hviid (2010) konnte bei 229 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren keine Hinweise auf ein embryo- oder fetotoxisches Risiko finden.

Ganciclovir (z.B. Cymeven®) und sein Prodrug *Valganciclovir* (z.B. Valcyte®) wirken bei Cytomegalie-Virus-Infektionen (CMV). Tierexperimentell wurden teratogene Effekte nur bei Plasmakonzentrationen beobachtet, die doppelt so hoch waren, wie sie therapeutisch beim Menschen empfohlen werden. Zwei Fallberichte beschreiben einen normalen Schwangerschaftsausgang nach Therapie mit Ganciclovir in der Frühschwangerschaft (Pescovitz 1999). Puliyaanda et al. (2005) berichten von einer erfolgreichen oralen Therapie mit Ganciclovir ab der 22. SSW zur Behandlung einer intrauterinen CMV-Infektion. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus.

Famciclovir (Famvir®) wird nach der enteralen Resorption rasch in das aktive Virustatikum *Penciclovir* umgewandelt. Neou et al. (2004) berichten von einem Neugeborenen, dessen Mutter in der 5. SSW dreimal täglich 250 mg Famciclovir eingenommen hatte. Der Junge, der an einer schweren neonatalen Infektion verstarb, hatte einen hypoplastischen Thymus, eine milde Pulmonalklappenstenose, einen Vorhofseptumdefekt (ASD II) und eine Lebervergrößerung mit Stenose der extrahepatischen Gallenwege. In einer retrospektiven Studie mit Daten des dänischen Geburtenregisters an 26 Frauen, die im 1. Trimenon oral Famciclovir eingenommen hatten, fand sich keine erhöhte Fehlbildungsrate (Pasternak und Hviid 2010).

Für die Anwendung von *Brivudin* (Zostex®), *Cidofovir* (Vistide®), *Foscarnet-Natrium* (Foscavir®) und *Fomivirsin* in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentell traten bei Foscarnet-Natrium schon in relativ niedrigen Dosen Skelettanomalien bei Ratten und Kaninchen auf.

Auch zu der zur Immunstimulation bei Viren der Herpesgruppe eingesetzten Kombinationstherapie von *Dimepranolacedoben* und *Inosin* (delimmun®) gibt es keine Erfahrungen.

Empfehlung für die Praxis

Falls wegen einer schweren mütterlichen Erkrankung oder zum Schutz vor einer intrauterinen Infektion des Feten eine systemische Virustatikatherapie indiziert ist, sollten möglichst die am besten untersuchten Wirkstoffe Aciclovir oder Valaciclovir gegeben werden. Die übrigen Virustatika sind nur bei Infektionen indiziert, bei denen eine therapeutische Überlegenheit gegenüber Aciclovir gezeigt wurde. Nach Anwendung der weniger gut untersuchten Virustatika im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Herpessmittel zur lokalen Therapie

Zur topischen Therapie bei HSV-Infektionen werden Aciclovir, Foscarnet-Natrium, Ganciclovir, *Idoxuridin*, Penciclovir, *Trifluridin* (Triflumann®-Augentropfen) und *Tromantadin* (Virus-Merz® Serol) angewendet. Bisher hat sich bei topischer Anwendung für keines der Virustatika ein Verdacht auf teratogene Effekte ergeben.

Aciclovir, das in der Schwangerschaft systemisch angewendet werden darf, ist auch als Lokaltherapeutikum unproblematisch. In der oben zitierten dänischen Registerstudie hatten 2.850 Schwangere im 1. Trimenon Aciclovir und 118 Penciclovir lokal angewendet, ohne dass eine erhöhte Fehlbildungsrate erkennbar war (Pasternak und Hviid 2010). Zu den anderen Substanzen fehlen Studien zur topischen Anwendung.

Docosan-1-ol (ERAZABAN®) ist ein neu zugelassener Wirkstoff zur topischen Anwendung bei Lippenherpes. Der Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft, die geringe Resorption lässt allerdings auch kein Risiko erwarten.

Zinksulfat (z.B. Virudermin® Gel) und die lokale Anwendung von COMPEED® Herpesbläschen-Patch Total Care™ Invisible, ein kaum sichtbares Pflaster mit Hydrokolloidpartikeln, sind in der Schwangerschaft unbedenklich.

Empfehlung für die Praxis

Herpessmittel dürfen bei entsprechender Indikation auch während der Schwangerschaft lokal angewendet werden. Austrocknende Maßnahmen und Herpes-Pflaster sind unbedenklich. Wenn möglich, sollte das am besten untersuchte Virustatikum Aciclovir bevorzugt werden.

2.6.26 Virustatika zur Hepatitistherapie

Das Nukleosid-Analogon *Ribavirin* (z.B. Copegus®, REBETOL®) hemmt sowohl DNA- als auch RNA-Viren und hat experimentell ein relativ breites antivirales Spektrum. Es wird u.a. bei RS-Virus-Erkrankungen im Säuglingsalter und in Kombination mit α -Interferonen (► Kap. 2.12.5) bei Hepatitis C eingesetzt.

Im Tierversuch wirkt Ribavirin bei mehreren Spezies teratogen und mutagen. Neun Schwangere, die in der 2. Schwangerschaftshälfte wegen schwerer Masernverläufe behandelt wurden, hatten gesunde Kinder (Atmar et al. 1992). Bei weiteren 5 Fällen mit Behandlung in der Spätschwangerschaft und einem Fall mit 3 prophylaktischen

i.m. Injektionen im 1. Trimenon wegen SARS (*severe acute respiratory syndrome*) wurden keine Schäden bei den Kindern beobachtet (Rezvani und Koren 2006). Das im 1. Trimenon exponierte Kind entwickelte sich bis zum Alter von 8 Monaten unauffällig. Der Hersteller beobachtete in seinem Schwangerschaftsregister 8 Frauen, die im 1. Trimenon Ribavirin eingenommen hatten, sowie 77 Frauen mit Exposition innerhalb von 6 Monaten vor der letzten Regel (Roberts et al. 2010). Die Autoren fanden keine Hinweise für ein teratogenes Risiko beim Menschen.

Zusammengefasst reichen die bisherigen Erfahrungen für eine Risikobewertung von Ribavirin nicht aus. Ein entwicklungstoxisches Risiko lässt sich aus den vorliegenden Fallberichten nicht ableiten.

Paternale Exposition Die Konzentration von Ribavirin in der Samenflüssigkeit ist etwa doppelt so hoch wie in den Spermien. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach väterlicher Therapie mit Ribavirin und Interferonen war bei 20 Schwangerschaften aus Fallberichten (Übersicht in Hofer et al. 2010) und 110 Schwangerschaften des Ribavirin-Schwangerschaftsregisters (Roberts et al. 2010) nicht nachweisbar. Zur Beurteilung möglicher Risiken durch eine paternale Exposition reichen diese Fallzahlen nicht aus.

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B werden α -Interferone (► Kap. 2.12.5) und Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga eingesetzt. Eine generelle Therapieempfehlung zur Behandlung in der Schwangerschaft ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Die Nukleosid-/Nukleotid-Analoga *Adefovir* (Hepsera®), *Entecavir* (BARACLUDE®) und *Telbivudin* (Sebivo®) sind in der Schwangerschaft unzureichend untersucht.

Zu Lamivudin und Tenofovir ► Kapitel 2.6.30.

Momentan wird der Einsatz der Protease-Inhibitoren *Boceprevir* und *Telaprevir* bei chronischer Hepatitis C erprobt. Die Zulassung wird erwartet. Erfahrungen mit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen noch nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Ribavirin und die übrigen hier besprochenen Virustatika dürfen in der Schwangerschaft nur bei zwingenden Indikationen eingesetzt werden. Wurde während des 1. Trimenons behandelt, rechtfertigt dies keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). In einem solchen Fall sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.6.27 Virustatika bei Influenza

Amantadin

Amantadin verstärkt die Dopamin-Aktivität am Rezeptor und wird deshalb als Antiparkinsonmittel eingesetzt. Als Virustatikum hemmt es das virale Membranprotein und damit das Eindringen des Virus in den Zellkern, wird aber wegen rascher Resistenzbildung und der relativ häufigen neurologischen Nebenwirkungen heute nicht mehr als Virustatikum empfohlen.

Zu Amantadin als Parkinsonmittel ► Kapitel 2.11.14.

Empfehlung für die Praxis

Amantadin ist als Virustatikum in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Neuraminidase-Hemmer

Die Neuraminidase-Hemmer *Osetamivir* (Tamiflu®) und *Zanamivir* (Relenza™) werden bei behandlungsbedürftiger Influenza eingesetzt.

Tierexperimentell hat sich *Osetamivir* bisher nicht als teratogen erwiesen. Eine prospektive Studie zweier japanischer Zentren mit 90 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren fand keine erhöhte Fehlbildungsrate (Übersicht in Tanaka et al. 2009). In einer weiteren Studie mit 137 exponierten Feten, 18 davon im 1. Trimenon, wurde ebenfalls kein erhöhtes Risiko beobachtet (Greer et al. 2010). Auch der Hersteller fand in seinem Schwangerschaftsregister bei 115 Schwangeren, die *Osetamivir* eingenommen hatten, 44 davon im 1. Trimenon, kein erhöhtes Risiko (Donner et al. 2010). Zwei Studien untersuchten, ob *Osetamivir* und sein aktiver Metabolit *Osetamivir-Carboxylat* eine veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft zeigen. Greer et al. (2011) verglichen die Pharmakokinetik bei jeweils 10 Schwangeren aus den 3 Trimenen miteinander und fanden keine signifikanten Unterschiede. Beigi et al. (2011) untersuchten die Pharmakokinetik bei 16 Schwangeren (mittleres Gestationsalter 24,6 SSW) im Vergleich zu 23 nichtschwangeren Frauen und stellten bei den Schwangeren niedrigere *Osetamivir-Carboxylat*-Konzentrationen fest. Ob eine Dosisanpassung während der Schwangerschaft notwendig ist, bleibt weiterhin ungeklärt.

Zanamivir wird inhalativ angewendet und nur zu einem geringen Anteil resorbiert. Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise auf Teratogenität. Zur Anwendung beim Menschen liegen bisher nur Einzelfallberichte vor (Übersicht in Tanaka et al. 2009). Aufgrund bisheriger Erfahrungen und der niedrigen systemischen Konzentrationen erscheint ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wenig wahrscheinlich.

Der in den USA zur Notfallmedikation zugelassene Neuraminidase-Hemmstoff *Peramivir* ist für die Schwangerschaft unzureichend untersucht.

Empfehlung für die Praxis

Neuraminidase-Hemmer dürfen bei zwingender Indikation auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.6.28 HIV-Therapie und Prophylaxe

Das Ziel einer *antiretroviralen Therapie* (ART) in der Schwangerschaft ist einerseits die Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung (vertikale Transmission) des humanen Immundefizienz-Virus (HIV), andererseits die optimale Behandlung der HIV-infizierten Schwangeren bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen der Medikamente auf die Schwangere und das ungeborene Kind. Nachdem erste Studiendaten den protektiven Wert der perinatalen Prophylaxe mit dem Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) *Zidovudin* zur Prävention der vorwiegend im letzten Trimenon und unter der Geburt möglichen vertikalen HIV-Transmission beweisen konnten (Connor et al. 1994), ist die antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft fester Bestandteil der Transmissionsprophylaxe geworden. Nach nationalen und internationalen Leitlinien wird für nichtschwangere Frauen genauso wie für schwangere HIV-infizierte erwachsene Patientinnen als Standardtherapie eine Kombination von mindestens drei antiretroviral wirksamen Substanzen empfohlen (CDC 2010; EACS 2009; DAIG 2008). Diese *hoch aktive an-*

tiretrovirale Therapie (HAART) besteht in der Regel aus der Kombination von zwei NRTI und entweder einem Protease-Inhibitor (PI) oder einem Nicht-Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI). Angestrebt wird dabei eine möglichst effektive Suppression der Plasma-HI-Viruslast (HIV-RNA), die spätestens vor der Entbindung < 50 Kopien/ml betragen sollte. Bei Anwendung einer effektiven HAART in der Schwangerschaft und einem Stillverzicht lässt sich die HIV-Transmissionsrate von ehemals 20–30% auf < 1% senken (Townsend et al. 2008; Warszawski et al. 2008). Die Entscheidung über die Auswahl des geeigneten Therapieregimes ist bereits bei nichtschwangeren Patienten kompliziert; umso mehr gilt dies in der Schwangerschaft. Hier gilt es, individuell sorgfältig Nutzen und Risiken abzuwägen, insbesondere im Hinblick auf den Zeitpunkt des Beginns, eine mögliche Therapieunterbrechung im 1. Trimenon bei bereits behandelten Frauen und die Auswahl der geeigneten HIV-Medikamente.

Risiken, die sich aus der intrauterinen Exposition für die Kombination von antiretroviralen Substanzen ergeben, lassen sich aufgrund limitierter Daten zur Pharmakokinetik, zur Embryo- und Fetotoxizität für den Großteil der antiretroviralen Substanzen schlecht abschätzen. Daten zur Langzeittoxizität einer intrauterinen antiretroviralen Medikamentenexposition liegen nicht vor. Informationen zur Sicherheit antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft beschränken sich auf Daten aus Tierversuchen, Einzelfallberichten, wenigen klinischen Studien und Registern wie z.B. des Antiretroviral Pregnancy Registry in den USA, das über die meisten Informationen zur Sicherheit antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft verfügt.

2.6.29 Übersicht zu antiretroviralen Medikamenten

Man unterscheidet fünf Gruppen von antiretroviralen Substanzen:

- Nukleosid- und Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Hierzu zählen *Zidovudin* (Retrovir®), *Lamivudin* (z.B. Epivir®), *Abacavir* (Ziagen®), *Didanosin* (Videx®), *Stavudin* (Zerit®), *Emtricitabin* (Emtriva®) und *Tenofovir* (Viread®).
Einige Medikamente dieser Gruppe liegen auch als Kombinationspräparate vor: *Zidovudin + Lamivudin* (Combivir®), *Abacavir + Lamivudin* (Kivexa®), *Zidovudin + Lamivudin + Abacavir* (Trizivir®), *Tenofovir + Emtricitabin* (Truvada®).
- Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): *Efavirenz* (SUSTIVA®), *Nevirapin* (Viramune®), *Etravirin* (Intelence®). Als Dreifachkombination zugelassen ist *Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir* (ATRIPLA®).
- Protease-Inhibitoren (PI): *Atazanavir* (REYATAZ®), *Darunavir* (PREZISTA®), *Fosamprenavir* (Telzir®), *Indinavir* (CRIXIVAN®), *Lopinavir* (+ Ritonavir in Kaletra®), *Nelfinavir* (VIRACEPT®), *Ritonavir* (Norvir®), *Saquinavir* (INVIRASE®), *Tipranavir* (APTIVUS®)
- Entry-Inhibitoren: *Enfuvirtid* (Fuzeon®), *Maraviroc* (CELESENTRI®)
- Integrase-Inhibitoren: *Raltegravir* (ISENTRESS®)

Die zu den antiretroviralen Substanzen vorliegenden Daten erlauben derzeit keine abschließende differenzierte Risikobewertung über ihre Anwendung in der Schwangerschaft. Mit Ausnahme von Efavirenz finden sich allerdings bislang keine ernsthaften

Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Schäden beim Menschen (Watts et al. 2004; ECS 2003; Guay et al. 1999): Prospektiv dokumentierte Schwangerschaften lassen keine erhöhten Fehlbildungsraten erkennen und zeigen wie die retrospektiv erhobenen Fallberichte keine typischen Fehlbildungsmuster. Bei Anwendung antiretroviraler Substanzen im 1. Trimenon erscheint das embryotoxische Risiko insgesamt gering zu sein (Antiretroviral Pregnancy Registry 2010; Joao et al. 2010). In der Frühschwangerschaft sollte allerdings auf Substanzen, die potenziell embryotoxisch wirken könnten, verzichtet werden. Häufige Nebenwirkungen bei Kindern, die intrauterin oder postnatal mit Zidovudin oder Kombinationen von antiretroviralen Substanzen exponiert waren, sind hämatologische Auffälligkeiten, insbesondere Anämien und Neutropenien (Feiterna-Sperling et al. 2007; Chenadec et al. 2003). Ob die antiretrovirale Therapie mit oder ohne Protease-Inhibitoren auch eine Frühgeburtlichkeit begünstigt, wird kontrovers diskutiert (Patel et al. 2010; Kourtis et al. 2007; Cotter et al. 2006; Tuomala et al. 2005). Zu mütterlichen Risiken der Therapie in der Schwangerschaft wird bei den einzelnen Substanzen hingewiesen.

Die medikamentöse Therapie der HIV-Infektion in der Schwangerschaft ist ein Beispiel dafür, dass auch unzureichend untersuchte Medikamente aufgrund der vitalen Bedrohung von Mutter und Kind eingesetzt werden müssen. Individuell ist kritisch zu prüfen, ob eine bereits laufende oder aus mütterlicher Indikation notwendige Therapie während der Embryogenese (bis SSW 10) zwingend erforderlich ist oder ob sie für diesen Zeitraum ausgesetzt werden kann.

Empfehlung für die Praxis

Antiretrovirale Medikamente können bei Beachtung der speziellen Risiken zur Transmissionsprophylaxe und Therapie der mütterlichen HIV-Infektion in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Über die Wahl der Therapie sowie den Behandlungszeitraum muss individuell entschieden werden. Bei der Auswahl der Medikamente ist zu beachten, dass einige antiretrovirale Substanzen in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden sollen. Dies sind Efavirenz (teratogene Hinweise) und die Kombination von Stavudin/Didanosin (Lactatazidosen). Für die neueren Substanzen wie Maraviroc, Raltegravir und Etravirine liegen derzeit noch keine bzw. nur sehr wenige Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Vorsicht ist geboten bezüglich Nevirapin bei Frauen mit CD4-Zell-Zahlen von $> 250/\text{mm}^3$ (Hepatotoxizität). Wird Nevirapin in der Schwangerschaft angewendet, sollten vor allem in den ersten 18 Wochen nach Therapiebeginn regelmäßig die Transaminasen kontrolliert werden; ferner ist auf klinische Symptome zu achten. Die kurzfristige Anwendung von Nevirapin als Transmissionsprophylaxe nach dem derzeit gültigen Schema birgt offenbar kein vergleichbares Risiko.

Nach einer Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Empfehlenswert ist eine frühzeitige Betreuung der Schwangeren durch ein dafür spezialisiertes Zentrum. Ärzte sollten Schwangerschaften, in denen HIV-Medikamente eingesetzt werden, möglichst frühzeitig nach Feststellung der Schwangerschaft an das Antiretroviral Pregnancy Registry melden (www.APREgistry.com).

2.6.30 Nukleosid- und Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Daten aus klinischen Studien in der Schwangerschaft beim Menschen liegen für Zidovudin, Abacavir, Lamivudin, Didanosin, Emtricitabin und Stavudin vor. Mit Aus-

nahme von Didanosin fand man bei den NRTI vergleichbare Konzentrationen im mütterlichen Serum und im Nabelschnurblut als Indiz für gute Plazentagängigkeit (Pacifiçi 2005). Alle NRTI können aufgrund der Affinität zur mitochondrialen γ -DNA-Polymerase eine mitochondriale Dysfunktion induzieren. Dabei besteht in vitro das größte Risiko für eine mitochondriale Toxizität für Didanosin, Stavudin und Zidovudin. Die Frage, inwieweit auch eine perinatale NRTI-Exposition bei Kindern Mitochondriopathien induzieren kann, wird kontrovers diskutiert und lässt sich derzeit nicht abschließend beantworten (Blanche et al. 1999; Benhammou et al. 2007).

Abacavir

Bei Ratten führt *Abacavir* (Ziagen®) in hoher Dosierung zu Skelettfehlbildungen. Beim Menschen gibt es keine Hinweise auf Teratogenität. Abacavir ist gut plazentagängig (Chappuy et al. 2004). Die Daten aus dem Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) zeigen bei Exposition im 1. Trimenon eine Fehlbildungsrate von 2,9%, die der Fehlbildungsrate der US-amerikanischen Normalbevölkerung entspricht.

Didanosin

In Tierversuchen fand sich auch bei Verabreichung von *Didanosin* (Videx®) in hohen Dosen kein Hinweis auf Teratogenität. Didanosin ist nur sehr eingeschränkt plazentagängig (Wang et al. 1999). Nach den Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ist die Fehlbildungsrate bei Didanosin-Exposition im 1. Trimenon mit 4,7% leicht erhöht gegenüber 2,7% in der US-Normalbevölkerung. In einer Studie, in der 14 HIV-infizierte Schwangere mit 26–36 SSW mit Didanosin behandelt wurden, zeigten sich weder bei den Müttern noch bei den Neugeborenen nennenswerte Unverträglichkeiten (Wang et al. 1999). Bei Schwangeren, die eine Kombinationstherapie von Stavudin und Didanosin erhielten, wurden Fälle von tödlicher Lactatazidose beschrieben (Mandelbrot et al. 2003; Sarner und Fakoya 2002). Infolgedessen wird generell davor gewarnt, Schwangere mit dieser Kombination zu behandeln. Wegen der mitochondrialen Toxizität von Didanosin wird diese Substanz nur noch selten zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt.

Emtricitabin

Für *Emtricitabin* (Emtriva®) ergab sich weder im Tierversuch noch beim Menschen ein Hinweis auf Teratogenität. Es ist gut plazentagängig (Hirt 2009a). Die Fehlbildungsrate bei Exposition im 1. Trimenon liegt nach den Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) bei 2,9% und ist damit vergleichbar mit den Fehlbildungsraten der US-Normalbevölkerung.

Lamivudin

Nach Zidovudin ist *Lamivudin* (z.B. Epivir®) das von allen NRTI am besten untersuchte Virustatikum. Lamivudin ist auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Die Daten aus dem Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ergeben eine mit 3,0% unverdächtige Fehlbildungsrate. Die im Nabelschnurblut gemessene Konzentration entspricht den mütterlichen Werten. Eine größere Studie zur Transmissionsprophylaxe wurde in Frankreich mit 445 Schwangeren durchgeführt, die ab SSW 32 Zidovudin und Lamivudin erhielten und deren Neugeborene ebenfalls kombiniert für 6 Wochen behandelt wurden (Mandelbrot et al. 2001). In der Studie traten bei den Neugeborenen erhebliche Nebenwirkungen mit z.T. letalen Mitochondriopathien auf.

Stavudin

Für *Stavudin* (Zerit®) liegen weder in Tierversuchen noch beim Menschen Hinweise für teratogene Effekte vor. Die Fehlbildungsrate bei Exposition im 1. Trimenon liegt nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) bei 2,4% und ist damit der Rate in der US-Normalbevölkerung vergleichbar (2,7%). Stavudin weist eine gute Plazentagängigkeit auf (Chappuy et al. 2004). In einer Phase-I/II-Studie mit einer kleinen Patientenzahl von 14 Mutter-Kind-Paaren wurde über eine gute Verträglichkeit von Stavudin in Kombination mit Lamivudin berichtet (Wade et al. 2004). Kontraindiziert ist die Kombination von Stavudin und Didanosin, nachdem einzelne Fälle von letalen Lactatazidosen bei Schwangeren beschrieben wurden, die diese Kombination erhalten hatten (Mandelbrot et al. 2003; Sarnier und Fakoya 2002). Inzwischen liegen Daten vor, die für Stavudin generell ein höheres Risiko für Toxizität belegen als andere NRTI, sodass Stavudin generell nur dann für die Therapie der HIV-Infektion verwendet werden sollte, wenn es keine Alternativen gibt (Bristol-Myers Squibb 2011).

Tenofovir

Für *Tenofovir* (Viread®) liegen beim Menschen keine Hinweise auf Teratogenität vor. Nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) liegt die Fehlbildungsrate bei Exposition im 1. Trimenon bei 2,5% und ist damit ähnlich hoch wie die Fehlbildungsrate von 2,7% in der US-Normalbevölkerung. Im Tierversuch zeigten Nachkommen von Affen, die hohe Dosen von Tenofovir erhalten hatten, ein vermindertes fetales Wachstum sowie eine Verminderung der fetalen Knochendichte (Tarantal et al. 2002). In klinischen Studien fand sich bei HIV-Patienten, vor allem bei Kindern, die mit Tenofovir behandelt werden, Zeichen der verminderten Knochendichte. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist noch unklar. Bei Schwangeren wurde eine gute Plazentagängigkeit für Tenofovir nachgewiesen (Hirt 2009b). Aufgrund limitierter Daten in der Schwangerschaft und des Risikos fetaler knöcherner Veränderungen sollte Tenofovir in der Schwangerschaft mit Vorsicht eingesetzt werden.

Zidovudin

Zidovudin (Retrovir®), auch als *Azidothymidin* (AZT) bezeichnet, ist das älteste zur antiretroviralen Therapie eingesetzte Virustatikum. Zidovudin ist gut plazentagängig. Im Tierversuch führten toxische Dosen bei Ratten während der Organogenese zu einer erhöhten Fehlbildungsrate – ein Effekt, der bei niedrigeren Dosen nicht beobachtet wurde. Beim Menschen finden sich keine Hinweise auf Teratogenität. Nach den Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) war die Fehlbildungsrate mit 3,2% nicht höher als in der US-Normalbevölkerung. Die Anwendung von Zidovudin in der Schwangerschaft ist relativ gut untersucht worden und gilt bezüglich möglicher kurz- und mittelfristiger Toxizitäten als sicher. Eine häufige Nebenwirkung bei Neugeborenen nach perinataler Zidovudin-Exposition ist das Auftreten einer transienten Anämie (Sperling et al. 1998; Connor et al. 1994). In einer Nachsorgestudie von 234 Kindern des Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 (PACTG 076) zeigten Kinder mit einer intrauterinen Zidovudin-Exposition keine Auffälligkeiten ihrer körperlichen, immunologischen und kognitiven Parameter bis zum 6. Lebensjahr (Culnane et al. 1999). Es fand sich auch kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko von Tumoren bei mehr als 700 prä- und perinatal exponierten Kindern (Culnane et al. 1999; Hanson et al. 1999). Daten zur Langzeittoxizität, insbesondere zur Kanzerogenität, liegen derzeit noch nicht vor. Zidovudin und Lamivudin sind die Substanzen, die bevorzugt in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

2.6.31 Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Daten aus klinischen Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen liegen nur für Efavirenz und Nevirapin vor.

Efavirenz

Tierexperimentell haben sich bei *Efavirenz* (SUSTIVA®) Hinweise auf Teratogenität ergeben. Bei 20 pränatal exponierten Affen, deren Plasmakonzentrationen den therapeutischen Konzentrationen beim Menschen entsprachen, wiesen drei Jungtiere unterschiedliche Fehlbildungen auf: (1) Anenzephalie mit unilateraler Anophthalmie, (2) Mikrophthalmie und (3) Gaumenspalte. Auch beim Menschen liegen Einzelberichte über ZNS-Fehlbildungen bei Kindern vor, deren Mütter im 1. Trimenon Efavirenz erhalten hatten (de Santis 2002; Fundaro et al. 2002). Bei 604 Schwangerschaften mit einer Efavirenz-Exposition im 1. Trimenon, die dem Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) prospektiv gemeldet wurden, fanden sich bei 17 Neugeborenen Fehlbildungen, darunter ein Kind mit einer Myelomeningozele und ein weiteres mit einer Anophthalmie und schwerer Gesichtspaltbildung. Efavirenz sollte wegen des Risikos der Teratogenität deshalb nicht im 1. Trimenon eingesetzt werden. Auch bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausgeschlossen und vorab über die Risiken im Falle einer eintretenden Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Etravirin

Tierexperimentell ergaben sich für *Etravirin* (Intelence®) keine Hinweise auf Teratogenität. Abgesehen von Fallberichten (Furco et al. 2009) liegen keine Erfahrungen mit Etravirin in der Schwangerschaft vor.

Nevirapin

Für *Nevirapin* (Viramune®) gibt es weder im Tierversuch noch beim Menschen Hinweise auf Teratogenität. Nach den Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) zeigt sich mit 2,6% keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Exposition im 1. Trimenon. Nevirapin ist gut plazentagängig und erreicht bei den Neugeborenen Konzentrationen, die etwa denen der Mutter entsprechen (Mirochnick et al. 1998). Studien in Uganda (Guay et al. 1999) belegten einen guten transmissionshemmenden Effekt von Nevirapin bei einmaliger Gabe von 200 mg p.o. für die Schwangere bei Wehenbeginn und Einmalgabe von 2 mg/kg für das Neugeborene im Alter von 48 bis 72 h. Aufgrund des hohen Risikos der viralen Resistenzentwicklung bereits nach einmaliger Gabe (niedrige Resistenzbarriere und lange HWZ von Nevirapin) sollte Nevirapin nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Bei Schwangeren wurde im Zusammenhang mit Nevirapin über einzelne Fälle von schweren Exanthenen und Lebertoxizität berichtet (Knudtson et al. 2003). Diese Toxizität wird vor allem bei Patientinnen mit höheren CD4-Zell-Zahlen ($> 250/\text{mm}^3$) beobachtet, bei denen das Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse im Vergleich zu Frauen mit niedrigeren CD4-Zell-Zahlen ($< 250/\text{mm}^3$) 12-fach erhöht ist. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Schwangerschaft per se ein Risikofaktor für Lebertoxizität darstellt. Für Schwangere mit einer HAART, die Nevirapin beinhaltet, ist das Risiko für eine Hepatotoxizität im Vergleich zu nicht nevirapinhaltiger HAART nicht erhöht (Ouyang et al. 2010, 2009). Diese Daten legen nahe, dass das Risiko der Lebertoxizität von Nevirapin bei Schwangeren nicht höher ist als bei Nichtschwangeren.

2.6.32 Protease-Inhibitoren

Protease-Inhibitoren (PI) werden zunehmend auch in der Schwangerschaft eingesetzt. Standard ist wie bei Nichtschwangeren eine HAART mit Low-Dose-Ritonavir geboosteten PI (PI/r), wobei bevorzugt die Substanzen Lopinavir/r, Saquinavir/r oder Atazanavir/r empfohlen werden (EACS 2009). Es ist zu beachten, dass die Therapie mit PI zu Störungen der Glucosetoleranz führen kann, bis zur Manifestation oder Exazerbation eines Diabetes mellitus. Unklar ist dabei, ob die Schwangerschaft das Risiko noch zusätzlich erhöhen kann. PI weisen generell eine geringe Plazentagängigkeit auf (Gingelmaier et al. 2006; Marzolini et al. 2002; Mirochnick et al. 2002), sodass kaum toxische Symptome beim Feten zu erwarten sind.

Atazanavir

Atazanavir (REYATAZ®) hat weder in Tierversuchen noch beim Menschen einen Hinweis auf Teratogenität erbracht. Nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ist die ermittelte Fehlbildungsrate von 2,5% bei Exposition im 1. Trimenon vergleichbar mit den Fehlbildungsraten von 2,7% in der US-Normalbevölkerung. Es liegt eine Reihe von Studien einschließlich pharmakokinetischer Untersuchungen bei Schwangeren mit atazanavirhaltiger HAART vor (Mirochnick 2011; Ripamonti et al. 2007). Im Nabelschnurblut der Neugeborenen lagen die Atazanavirkonzentrationen bei 13–16% der mütterlichen Serumkonzentrationen vor Geburt. Eine häufige Nebenwirkung der Atazanavirtherapie ist eine Erhöhung des indirekten Bilirubins infolge eines verminderten Abbaus des indirekten Bilirubins durch Hemmung der Uridin-Glucuronosyl-Transferase. Trotz relativ kleiner Fallzahlen konnten Studien zeigen, dass Neugeborene von atazanavirbehandelten Schwangeren keine pathologischen Erhöhungen des indirekten Bilirubins aufwiesen (Mirochnick et al. 2011; Ripamonti et al. 2007).

Darunavir

Darunavir (PREZISTA®) hat in Tierversuchen keine Hinweise auf Teratogenität erbracht. Daten zur Plazentagängigkeit liegen weder aus Tierversuchen noch beim Menschen vor. Derzeit gibt es nur wenige Erfahrungen zur Anwendung von Darunavir in der Schwangerschaft (Ivanovic et al. 2010). Darunavir wird für Kinder < 3 Jahre nicht empfohlen.

Fosamprenavir

Für *Fosamprenavir* (Telzir®) ergab sich im Tierversuch kein Hinweis auf Teratogenität. Bei schwangeren Frauen sind die Erfahrungen mit der Anwendung von Fosamprenavir sehr begrenzt. Es liegen keine Daten zur Plazentagängigkeit vor.

Indinavir

Für *Indinavir* (CRIXIVAN®) gibt es weder im Tierversuch noch beim Menschen Hinweise auf Teratogenität. Nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ist die Fehlbildungsrate bei Exposition im 1. Trimenon mit 2,1% ähnlich hoch wie in der US-Normalbevölkerung. Die Plazentagängigkeit von Indinavir ist gering (Mirochnick et al. 2002).

Lopinavir/Ritonavir

Für *Lopinavir/Ritonavir* (Kaletra[®]) fanden sich bei Ratten nach Gabe hoher Dosen Hinweise auf Embryofetotoxizität mit einer erhöhten Rate von Fehlgeburten, verringerter fetaler Lebensfähigkeit und verringertem fetalem Körpergewicht sowie Skelettveränderungen. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nicht beobachtet. Beim Menschen gibt es keine Hinweise auf Teratogenität. Nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) beträgt die Fehlbildungsrate 2,1% bei Exposition im 1. Trimenon und ist damit im Vergleich zur US-Normalbevölkerung (2,7%) nicht erhöht. In Studien bei HIV-infizierten Schwangeren erwies sich die Therapie mit Lopinavir/Ritonavir als gut verträglich; pharmakokinetische Untersuchungen zeigen erniedrigte Plasmaspiegel vor allem im 3. Trimenon (Best et al. 2010). Diskutiert wird die Frage, ob bei Schwangeren eine Dosiserhöhung oder Fortsetzung der PI-Standarddosis zu empfehlen ist. Lopinavir/Ritonavir weist wie die meisten PI eine geringe Plazentagängigkeit auf (Gingelmaier et al. 2006).

Nelfinavir

Nelfinavir (VIRACEPT[®]) hat weder in Tierversuchen noch beim Menschen Hinweise auf Teratogenität erbracht. Nach Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ist die Fehlbildungsrate nach Exposition im 1. Trimenon mit 3,8% nicht erhöht. In Studien bei HIV-infizierten Schwangeren konnte eine geringe Plazentagängigkeit von Nelfinavir nachgewiesen werden (Bryson et al. 2008; Mirochnick et al. 2002). Nelfinavir ist als ungeboosteter PI für Schwangere mit behandlungsbedürftiger HIV-Infektion neueren, mit Low-Dose-Ritonavir geboosteten PI unterlegen, kann aber als alternativer PI in Kombination mit 2 NRTI für die HIV-Transmissionsprophylaxe eingesetzt werden.

Ritonavir

Für *Ritonavir* (Norvir[®]) haben sich weder im Tierversuch noch beim Menschen Hinweise auf Teratogenität ergeben. Nach den Daten des Antiretroviral Pregnancy Registry (2010) ist die Fehlbildungsrate bei Exposition im 1. Trimenon mit 2,4% ähnlich hoch wie in der US-Normalbevölkerung. Die Plazentagängigkeit von Ritonavir ist gering (Mirochnick et al. 2002).

Saquinavir

Für *Saquinavir* (INVIRASE[®]) haben sich weder im Tierversuch noch beim Menschen Hinweise auf Teratogenität ergeben. Die Plazentagängigkeit von Saquinavir ist wie bei den meisten PI gering (Mirochnick et al. 2002), Daten zur Pharmakokinetik der neuen Tablettenformulierung, die frühere Kapselformulierungen ersetzt hat, zeigen Plasmaspiegel, die denen nichtschwangerer Patientinnen vergleichbar sind (van der Lugt et al. 2009). Eine Dosisanpassung in der Schwangerschaft ist daher nicht erforderlich.

Tipranavir

Tipranavir (APTIVUS[®]) wirkt in Tierversuchen nicht teratogen, Daten zur Plazentagängigkeit liegen nicht vor. Abgesehen von Einzelfallberichten bei Schwangeren mit HIV-Multiresistenz (Weizsaecker et al. 2011; Wensing et al. 2006) gibt es keine Erfahrungen zur Therapie mit Tipranavir in der Schwangerschaft.

2.6.33 Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren sind antiretrovirale Wirkstoffe, die den Eintritt des HI-Virus in die Zelle durch Hemmung des Fusionsprozesses von Zellmembran und Virushülle oder durch Blockade von CD4- bzw. Korezeptoren verhindern. Maraviroc ist ein CCR5-Hemmer zur Therapie vorbehandelter HIV-infizierter Erwachsener in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden.

Enfuvirtid

In Tierversuchen ergibt sich für *Enfuvirtid* (Fuzeon®) kein Hinweis auf Teratogenität. Einzelne Fallberichte zeigten, dass Enfuvirtid beim Menschen offenbar nicht plazentagängig ist (Weizsaecker et al. 2011; Brennan-Benson et al. 2006) und damit ein eher geringes Risiko für Toxizitäten beim Feten anzunehmen ist. Enfuvirtid kann bei Schwangeren mit multiresistentem HIV in Kombination mit anderen potenten Substanzen eine Therapieoption darstellen; es bestehen derzeit allerdings nur sehr begrenzte Erfahrungen in der Schwangerschaft.

Maraviroc

Für *Maraviroc* (CESENTRI®) ergab sich im Tierversuch bei Ratten und Kaninchen kein Hinweis auf Teratogenität. Weder bei Tieren noch beim Menschen liegen Daten zur Plazentagängigkeit von Maraviroc vor. Obwohl bislang kein erhöhtes Malignitätsrisiko bei der Anwendung von Maraviroc beobachtet wurde, bestehen aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz diesbezüglich Bedenken. Maraviroc darf nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für den Feten rechtfertigt. Es liegen noch keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Maraviroc bei Schwangeren vor.

2.6.34 Integrase-Inhibitoren

Integrase-Inhibitoren hemmen die Integrase, ein HIV-kodiertes Enzym, und damit die HI-Virusreplikation. Bisher ist erst ein Medikament, Raltegravir, aus der Gruppe der Integrase-Inhibitoren für die Therapie zugelassen.

Raltegravir

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war *Raltegravir* (ISENRESS®) nicht teratogen. Es fand sich jedoch eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die etwa dem 4,4-fachen der beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosis entsprachen. Potenzielle Risiken beim Menschen sind bislang nicht bekannt. Daten zur Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft liegen bislang nur sehr begrenzt vor (McKeown et al. 2010): Danach ist Raltegravir bei Ratten, Kaninchen und auch beim Menschen gut plazentagängig.

2.6.35 Hyperthermie

Tierexperimentell wurde schon vor über 30 Jahren gezeigt, dass eine Erhöhung der Körpertemperatur Fehlbildungen verursachen kann (Graham und Marshall 2005; Edwards et al. 1995). Auch für den Menschen wurde dieses Problem immer wieder erörtert. Es gibt Hinweise darauf, dass spezifische Anomalien wie z.B. Neuralrohrdefekte (Suarez et

al. 2004; Shaw et al. 1998), aber auch Nieren-, Herz- und Bauchwandfehlbildungen (Abe et al. 2003; Chambers et al. 1998) nach fieberhaften Infekten in der Frühschwangerschaft häufiger auftreten, auch wenn das Gesamtfehlbildungsrisiko nicht oder nur geringfügig erhöht war. Moretti et al. (2005) haben in einer Metaanalyse zum Risiko von Neuralrohrdefekten nach Hyperthermie insgesamt 15 Studien mit 1.719 Fällen ausgewertet und sowohl in den 9 einbezogenen Fall-Kontroll-Studien als auch in 6 Kohortenstudien einen signifikanten Zusammenhang (OR 1,9) ermittelt. Umgekehrt führt Fiebersenkung bei Schwangeren zu einer Minderung des Risikos (Suarez et al. 2004).

Diskutiert wird, ob Saunabesuch, Heizdecken oder andere Faktoren durch einen kurzfristigen Anstieg der Körpertemperatur zu ähnlichen Effekten wie hohes Fieber führen können (Suarez et al. 2004). In Finnland, wo dieser Frage wiederholt nachgegangen wurde, ist häufiges Saunieren auch während der Schwangerschaft üblich und wird als ungefährlich angesehen. Auch der Gebrauch elektrischer Heizdecken und geheizter Wasserbetten hat bei anderen Untersuchern kein signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko erkennen lassen.

Eine Studie beobachtete bei Kindern im Alter von 5 und 12 Jahren häufiger Defizite im emotionalen und kognitiven Bereich, wenn über höheres Fieber im 2. oder 3. Trimenon berichtet wurde (Dombrowski et al. 2003).

Zusammenfassend ist von einem geringfügig erhöhten Fehlbildungsrisiko bei hoch fieberhaften Erkrankungen (> 39 °C und > 24 h) insbesondere in den ersten 4 Wochen nach Konzeption auszugehen.

Empfehlung für die Praxis

Bei hoch fieberhaften Infekten insbesondere in der Frühschwangerschaft soll das Fieber rechtzeitig mit Paracetamol (► Kap. 2.1.1) und/oder physikalischen Maßnahmen (Wadenwickel, reichlich Flüssigkeitszufuhr etc.) gesenkt werden. Im Zweifelsfall sollte Frauen, die in der Frühschwangerschaft einen hochfieberhaften Infekt durchgemacht haben, eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Eine Fieberepisode rechtfertigt keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft (► Kap. 1.16). Saunabesuche sollten 10 min nicht überschreiten, und sehr heiße und lange Wannenbäder sind ebenso wie andere Überhitzungsquellen zu meiden.

2.6.36 Fernreisen und Langstreckenflüge

Bei Fern- und Flugreisen während der Schwangerschaft müssen folgende potenziell riskanten Umstände beachtet werden:

- infektionsprophylaktische Maßnahmen (Malariaphylaxe ► Kap. 2.6.16; Impfungen ► Kap. 2.7),
- Infektionskrankheiten
- speziell bei Langstreckenflügen:
 - Thromboserisiko
 - ionisierende Höhenstrahlung
 - Herabsetzung des Sauerstoffpartialdrucks entsprechend einer Höhe von 2.500 m
 - trockene Luft
- körperlicher und psychischer Stress

Spezifische Entwicklungsstörungen wurden bei der Exposition Schwangerer bisher weder im Zusammenhang mit Impfungen noch mit der empfohlenen Malariaphylaxe noch mit den physikalischen Einflüssen bei Langstreckenflügen beobachtet.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die mit einer Fernreise einhergehenden Belastungen, zumal bei disponierten Frauen, zu einer Steigerung des Abortrisikos beitragen könnten. Darüber hinaus wird häufig vergessen, dass neben den typischen Infektionskrankheiten auch „banale“ Infektionen aufgrund der veränderten hygienischen Situation in tropischen Ländern gehäuft auftreten können. Wenn Dehydratation, hohes Fieber und andere Komplikationen hinzukommen, können Infektionen mittelbar auch für den Feten riskant sein.

Die Strahlendosis bei einem Fernflug variiert stark in Abhängigkeit von der Aktivität der Sonnenoberfläche. Hierbei werden nach heutigem Wissen aber keine Dosen erreicht, die Fehlbildungen auslösen können.

Empfehlung für die Praxis

Es sollte mit den Patientinnen kritisch erörtert werden, ob eine Fernreise in tropische Regionen unbedingt während der Schwangerschaft erforderlich ist. Hatte die Schwangere schon früher Spontanaborte erlitten, sollte sie die Reise verschieben. Eine gut vertragene Fernreise ist kein Grund für eine erweiterte vorgeburtliche Diagnostik.

Literatur

- Abdelrahim II, Adam I, Elghazali G, et al.: Pharmacokinetics of quinine and its metabolites in pregnant Sudanese women with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(1): 15–9.
- Abe K, Honein MA, Moore CA: Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 911–8.
- Aksamija A, Horvat G, Habek D, et al.: Nitrofurantoin-induced acute liver damage in pregnancy. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60(3): 357–61.
- Aleck KA, Barty DL: Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253–6.
- Amado JA, et al.: Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1990; 66: 221–3.
- Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al.: National Institute of Child Health & Human Development. Maternal-Fetal Medicine Units Network. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 847–55.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2010. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2010. Available from URL: www.APRegistry.com.
- Atmar RL, Englund JA, Hammill H: Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 217–26.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al.: Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 617–20.
- Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(1): 31–4.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, et al.: The safety of quinolones – a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2): 75–8.
- Bardaji A, Sigauque B, Sanz S, et al.: Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. *J Infect Dis* 2011; 203(5): 691–9.
- Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, et al.: Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18(5): 525–9.
- Beard CM, Noller KL, O'Fallon, et al.: Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147–53.

- Beigi RH, Han K, Venkataraman R, et al.: Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (6 Suppl 1): S84–8.
- Ben-David S, Einaron T, Ben-David Y, et al.: The safety of nitro-furantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 28: 248–51.
- Benhammou V, Tardieu M, Warszawski J, et al.: Clinical mitochondrial dysfunction in uninfected children born to HIV-infected mothers following perinatal exposure to nucleoside analogues. *Environ Mol Mutagen* 2007; 48(3–4): 173–8.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al.: Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535–8.
- Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, et al.: First trimester exposure to cefuroxim: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 161–5.
- Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al.: First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 298–302.
- Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C, et al.: Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 175–82.
- Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al.: Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54(49): 381–8.
- Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK: Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64: 457.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084–9.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 603–62.
- Bothamley G: Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24: 553–5.
- Bounyasong S: Randomized trial of artesunate and mefloquine in comparison with quinine sulfate to treat *P. falciparum* malaria pregnant women. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1289–99.
- Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al.: Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006; 20(2): 297–9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Bristol-Myers Squibb GmbH und Co KG aA: Rote-Hand-Brief zu Zerit (Stavudin) vom 1.3.2011.
- Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, et al.: Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. *Arch Pediatr* 2000; 7: 745–7.
- Bryson YJ, Mirochnick M, Stek A, et al.: Pharmacokinetics and safety of nelfinavir when used in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected pregnant women: Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 353. *HIV Clin Trials* 2008; 9(2): 115–25.
- Bundesinstitut für Risikobewertung: Chininhaltige Getränke können gesundheitlich problematisch sein. Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung* Nr. 020/2008 des BfR vom 17. Februar 2005, www.bfr.bund.de.
- Campomori A, Bonati M: Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 118–9.
- Centers for Disease (CDC): Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010. Available from URL: www.APRegistry.com.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al.: Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology* 1998; 58: 251–7.

- Chappuy H, Tréluyer JM, Jullien V, et al.: Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(11): 4332–6.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, et al.: Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 318.
- Christian P, Khattry SK, West KP Jr: Antenatal anthelmintic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal. *Lancet* 2004; 364: 981–3.
- Chun JY, Han JY, Ahn HK, et al.: Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(3): 189–92.
- Clark RL: Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. *Reprod Toxicol* 2009; 28(3): 285–96.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994, 331: 1173–80.
- Cooper WO, Ray WA, Griffin MR, et al.: Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 101–6.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al.: Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(1): 18–28.
- Costa ML, Souza JP, Oliveira Neto AF, et al.: Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51(5): 289–94.
- Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al.: Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193(9): 1195–201.
- Cowden J, Hotez P: Mebendazole and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women. *Ped Inf Dis J* 2000; 19: 659–60.
- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al.: Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(11): 978–85.
- Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al.: Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999, 281: 151–7.
- Czeizel AE: A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 305–13.
- Czeizel AE, Rockenbauer M: Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 524–8.
- Czeizel AE, Rockenbauer M: A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 2–7.
- Czeizel AE, Rockenbauer M: A population-based case-control study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 27–33.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HAT, et al.: A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999 [a]; 13: 531–6.
- Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M: No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999 [b]; 10: 437–40.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al.: Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based Hungarian case-control study. *Archives Gynecol Obstet* 2000 [a]; 263: 178–81.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al.: A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000 [b]; 32: 309–13.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al.: A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 [c]; 79: 234–7.

- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HAT, et al.: A teratological study of lincosamides. *Scand J Infect Dis* 2000 [d]; 32: 579–80.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al.: A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2000 [e]; 16: 323–7.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al.: Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 [a]; 97: 188–92.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al.: Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001 [b]; 184: 1289–96.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HAT, et al.: Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 [c]; 95: 119–26.
- Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, et al.: A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 [d]; 73: 221–8.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al.: A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 [e]; 5: 564–8.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HAT, et al.: The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001 [f]; 15(6): 637–46.
- Czeizel AE, Kazy Z, Puhó E: A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2003 [a]; 35: 830–5.
- Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P: A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 [b]; 111: 135–40.
- Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P: A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2003 [c]; 17(4): 387–91.
- Czeizel AE, Metneki J, Kazy Z, et al.: A population-based case-control study of oral griseofulvin treatment during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 [a]; 83: 827–31.
- Czeizel AE, Kazy Z, Puhó E: Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. *Congenit Anom (Kyoto)* 2004 [b]; 44: 41–5.
- Czeizel AE, Fladung B, Vargha P: Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *European J Obstet Gyn Reprod Biol* 2004 [c]; 116(2): 157–63.
- Davidson PT: Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 199–200.
- Dean JL, Wolf JE, Rancini AC, et al.: Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 364–8.
- Deen JL, Seidlein L von, Pinder M, et al.: The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 424–8.
- Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, et al.: Birth outcome of 1,886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 196–201.
- De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, et al.: First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf* 2009; 32(3): 239–44.
- De Silva NR, Sirisena JLGJ, Gunasekera DPS, et al.: Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet* 1999; 353: 1145–9.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch-Institut et al.: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand September 2008.
- Diav-Citrin O, Gottainer T, Shechtman S, et al.: Pregnancy outcome following gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186–92.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 282–5.

- Dobias L, Cerna M, Rössner P, et al.: Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutation Research* 1994; 317: 177–94.
- Dombrowski SC, Martin RP, Huttunen MO: Association between maternal fever and psychological/behavior outcomes: a hypothesis. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 905–10.
- Donner B, Niranjana V, Hoffmann G: Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. *Drug Saf* 2010; 33(8): 631–42.
- Drinkard CR, Shatin D, Clouse J: Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9(7): 549–56.
- Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al.: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1689–92.
- EACS: European AIDS Clinical Society (EACS): Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. November 2009; www.eacs.eu.
- Edwards MJ, et al.: Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 411.
- Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, et al.: A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(5): e54–6.
- Einarson A, Philips E, Mawji F, et al.: A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 9: 523–5.
- Ely EW, Peacock JJ, Haponik E, et al.: Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 153–67.
- European Collaborative Study (ECS): Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 380–7.
- European Collaborative Study (ECS): Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers. *AIDS* 2004; 18(15): 2009–17.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, et al.: Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9): 1862–77.
- Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, et al.: Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 43–51.
- Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al.: Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16: 299–300.
- Furco A, Gosrani B, Nicholas S, et al.: Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS* 2009; 23(3): 434–5.
- Gingelmaier A, Kurowski M, Kästner, et al.: Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery. *AIDS* 2006; 20: 1737–43.
- Glaxo Wellcome: Acyclovir pregnancy registry and valacyclovir pregnancy registry. Report 1998.
- Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, et al.: Quinolone arthropathy-acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992; 20: 436–49.
- Graham JM, Marshall J: Edwards: Discoverer of maternal hyperthermia as a human teratogen. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 857–64.
- Grantham J, McNamee EC, Daly SC: Association between co-amoxiclav used antenatally with necrotising enterocolitis in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: S90.
- Green MD, van Eijk AM, van ter Kuile FO, et al.: Pharmacokinetics of sulfadoxine-pyrimethamine in HIV-infected and uninfected pregnant women in Western Kenya. *J Infect Dis* 2007; 196(9): 1403–8.
- Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, et al.: Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4): 711–6.

- Greer LG, Leff RD, Rogers VL, et al.: Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (6 Suppl 1): S89–93.
- Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al.: Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795–802.
- Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M: Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 1093–101.
- Gyorkos TW, Larocque R, Casapia M, et al.: Lack of risk of adverse birth outcomes after deworming in pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9): 791–4.
- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al.: Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463–7.
- Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R: Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(12):2652–5.
- Heikkilä A, Erkkola R: Review of β -lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokin* 1994; 27: 49–62.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al.: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.
- Hirt D, Urien S, Rey E, et al.: Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 [a]; 53(3): 1067–73.
- Hirt D, Urien S, Ekouevi DK, et al.: Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther* 2009 [b]; 85(2): 182–9.
- Hofer H, Donnerer J, Sator K, et al.: Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol* 2010; 52(6): 812–6.
- Hulton S-A, Kaplan BS: Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. *Am J Med Genet* 1995; 58: 91–3.
- Inman W, Pearce G, Wilton L: Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 115–8.
- Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastri E: Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naive pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. *AIDS* 2010; 24(7): 1083–4.
- Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, et al.: A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(2): 216–21.
- Jick SS: Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221–2.
- Joaq EC, Calvet GA, Krauss MR, et al.: Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital abnormalities: The NSDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 5: 176–85.
- Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL: Bacterial vaginosis: a review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 57–65.
- Källén BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR: Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 209–14.
- Källén BA, Robert-Gnansia E: Maternal drug use, fertility problems, and infant craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42(6): 589–93.
- Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE: Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005 [a]; 20: 181–2.
- Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE: Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005 [b]; 45: 5–8.

- Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE: The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly. Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005 [c]; 20: 89–94.
- Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, et al.: Pharmacokinetic properties of sulfadoxine-pyrimethamine in pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(10): 4368–76.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357(9261): 979–88.
- King CT, Rogers PD, Cleary JD, et al.: Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1151–60.
- Kirkwood A, Harris C, Timar N, et al.: Is gentamicin ototoxic to the fetus? *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(2): 140–5.
- Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units: Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 487–93.
- Knudtson E, Para M, Boswell H, et al.: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003, 101: 1094–7.
- Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al.: Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21(5):607–15.
- Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, et al.: Transplacental passage of vancomycin in non-infected term pregnant women. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1105–10.
- Larsen B, Glover DD: Serum erythromycin levels in pregnancy. *Clin Ther* 1998; 20: 971–7.
- Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, et al.: Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 259–62.
- Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, et al.; Enquête Périnatale Française Study Group: Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; 17(14): 2053–61.
- Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, et al.: Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062–4.
- Lee SJ, McGready R, Fernandez C, et al.: Chloroquine pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant women with vivax malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(10): 987–92.
- Lewis JH: Drug hepatotoxicity in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 883–91.
- Lin HC, Lin HC, Chen SF: Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG* 2010; 117(5): 585–90.
- Linder N, Amarilla M, Hernandez A, et al.: Association of high-dose bifonazole administration during early pregnancy and severe limb reduction defects in the newborn. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(3): 201–4.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al.: Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336–9.
- Lopez-Rangel E, van Allen MI: Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 919–23.
- Louik C, Werkes MM, Mitchell AA: Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 288–90.
- Lush R, Iland H, Peat B, et al.: Successful use of dapsone in refractory pregnancy-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 105–7.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB: Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001; 139: 380–4.
- Makene C, Malecela-Lazaro M, Kabali C, et al.: Inadvertent treatment of pregnant women in the Tanzanian mass drug administration program for the elimination of lymphatic filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69 (3 Suppl): 277.

- Malm H, Artama M, Gissler M, et al.: First trimester use of macrolides and risk of major malformations. *Birth Defects Res* 2008; 82: 412.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al.: Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083–93.
- Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, et al.: Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003; 17: 272–3.
- Manka W, Solowio R, Okrzeja D: Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Safety* 2000; 22: 83–8.
- Manyando C, Mkandawire R, Puma L, et al.: Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J* 2010; 9: 249.
- Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, et al.: Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16(6): 889–93.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al.: Prospective assessment of pregnancy outcomes after first trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 1645–50.
- McElhatton P, Stephens S: Preliminary data on exposure to mebendazole during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2007; 24(1): 62.
- McGready R, Brockman A, Cho T, et al.: Randomized comparison of mefloquine-artesunate versus quinine in the treatment of multi-drug falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 689–93.
- McGready R, Cho T, Keo NK, et al.: Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009–16.
- McGready R, Thwai KL, Cho T, et al.: The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 180–4.
- McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, et al.: The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 545–52.
- McGready R, Ashley EA, Moo E, et al.: A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated falciparum malaria during pregnancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 846–53.
- McGready R, Tan SO, Ashley EA, et al.: A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated plasmodium falciparum treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008; 5(12): e253.
- McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al.: High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24(15): 2416–8.
- McNellis D, McLeod M, Lawson J, et al.: Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy. A comparative study. *Obstet Gynecol* 1977; 50(6): 674–8.
- Mickal A, Panzer JD: The safety of lincomycin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 1071–4.
- Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, et al.: Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *J Infect Dis* 1998; 178(2): 368–74.
- Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, et al.: Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 835–8.
- Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al.: Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56(5): 412–419.
- Mohamed A, Dresser GK, Mehta S: Acute respiratory failure during pregnancy: a case of nitrofurantoin-induced pneumonitis. *CMAJ* 2007; 176(3): 319–20.

- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, et al.: Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216–9.
- Morris CA, Onyamboko MA, Capparelli E, et al.: Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin in pregnant and non-pregnant women with malaria. *Malar J* 2011; 10: 114.
- Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, et al.: A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(4): 811–5.
- Muller AE, Dörr PJ, Mouton JW, et al.: The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously administered amoxicillin in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(6): 866–74.
- Myles TD, Elam G, Park-Hwang E, et al.: The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 859–64.
- Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, et al.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 573–82.
- Nathwani D, Currie PF, Green ST, et al.: Plasmodium falciparum malaria in pregnancy: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 118–21.
- Ndibazza J, Muhangi L, Akishule D, et al.: Effects of deworming during pregnancy on maternal and perinatal outcomes in Entebbe, Uganda: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 531–40.
- Ndyomugenyi R, Kabatereine N, Olsen A, et al.: Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79(6): 856–63.
- Neou P, Gyftodemou Y, Valti E, et al.: Fanciclovir exposure during organogenesis. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 742.
- Newman RD, Parise ME, Slutsker L, et al.: Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Intl Health* 2003; 8(6): 488–506.
- Nordeng H, Romøren M, Lindbæk M: Safety of macrolides during pregnancy – with special focus on erythromycin and congenital heart malformations. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 227–32.
- Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al.: Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483–6.
- Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al.: Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1): 172–6.
- Nosten F, Vincenti M, Simpson J, et al.: The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 808–15.
- Nyunt MM, Adam I, Kayentao K, et al.: Pharmacokinetics of sulfadoxine and pyrimethamine in intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(2): 226–34.
- Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, et al.: Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS* 2009; 23(18): 2425–30.
- Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al.: Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24(1): 109–14.
- Ozyüncü O, Beksac MS, Nemutlu E, et al.: Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(3): 484–7.

- Pacifici GM: Transfer of antivirals across the human placenta. *Early Hum Dev* 2005; 8: 647–54.
- Pacque M, Munoz B, Poetschke G, et al.: Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990; 336: 1486–9.
- Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al.: Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(2): 229–33.
- Paparone PW, Menghetti RA: Case report: Neurocysticercosis in pregnancy. *NJ Med* 1996; 93: 91–4.
- Pasternak B, Hviid A: Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; 304(8): 859–66.
- Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, et al.; P1025 team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group: Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201(7): 1035–44.
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010; www.p-e-g.org.
- Pescovitz MD: Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1999; 67: 758–9.
- Phillips-Howard PA, Wood D: The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 1996; 14: 131–45.
- Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al.: Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998; 5: 121–6.
- Piola P, Nabasumba C, Turyakira E, et al.: Efficacy and safety of artemether-lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(11): 762–9.
- Pipitone MA, Gloster HM: A case of blastomycosis in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4): 740–1.
- Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, et al.: Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44(2): 194–202.
- Pulyanda DP, Silverman NS, Lehman D, et al.: Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2005; 7(2): 71–4.
- Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al.: Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336–40.
- Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, et al.: Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977–81.
- Rezvani M, Koren G: Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 113–5.
- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al.: Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21(18): 2409–15.
- Roberts SS, Miller RK, Jones JK, et al.: The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. *Birth Defects Res A* 2010; 88: 551–59.
- Sanchez JM, Moya G: Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn* 1998; 18: 862–9.
- Sanchez-Sainz-Trapaga C, Gutierrez-Fonseca R, Ibanez-Ruiz C, et al.: Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 397–8.
- Sarkar M, Rowland K, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to terbinafine: a prospective comparative study. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 390.
- Sarkar M, Woodland C, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 30: 6–18.
- Sarner L, Fakoya A: Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 58–9.

- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al.: Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 83–9.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker 2000.
- Schlagenhauf P: Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review. *J Travel Med* 1999; 6: 122–33.
- Shaw GM, Todoroff, Velie EM, et al.: Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1–7.
- Shea K, Hilburger E, Baroco A, et al.: Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42(5): 722–5.
- Shennan A, Crawshaw S, Briley A, et al.: A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 2006; 113(1): 65–74.
- Shin S, Guerra D, Rich M, et al.: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996–1003.
- Shulman CE, Dorman EK: Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97(1): 30–5.
- Smook BL, Writer JV, Keep LW, et al.: The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy-outcomes and infants of US army service women. *J Infect Dis* 1997; 176: 831–3.
- Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al.: Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12: 1805–13.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al.: Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 201–7.
- Stroup JS, Wagner J, Badzinski T: Use of daptomycin in a pregnant patient with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(4): 746–9.
- Suarez L, Felkner M, Hendricks K: The effect of fever, febrile illness, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 815–9.
- Tagbor H, Bruce J, Browne E, et al.: Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 1349–56.
- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al.: Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181(1–2): 55–8.
- Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, et al.: Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(3): 207–20.
- Tarning J, McGready R, Lindegardh N, et al.: Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(9): 3837–46.
- Thomas F, Erhart A, D’Alessandro U: Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 235–9.
- Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al.: Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS* 2008; 22(8): 973–81.
- Tuomala RE, Watts DH, Li D, et al.: Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 449–73.
- Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983–8.

- Van der Lugt J, Colbers A, Molto J, et al.: The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antivir Ther* 2009; 14(3): 443–50.
- Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L: Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 17–21.
- Vinther Skriver M, Norgaard M, Pedersen L, et al.: Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 733–7.
- Wade NA, Nadkat JD, Huang S, et al.: Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. J Infect Dis* 2004; 190: 2167–74.
- Wang Y, Livingston E, Patil S, et al.: Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999; 180: 1536–41.
- Wang X, Nanovskaya TN, Zhan Y, et al.: Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(3): 444–8.
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al.: Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289–99.
- Watts DH, Covington DL, Beckerman K, et al.: Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 985–92.
- Webb EL, Mawa PA, Ndiranza J, et al.: Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant's response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 52–62.
- Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, et al.: Pharmacokinetic profile in late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. *Int J STD AIDS* 2011; 22(5): 294–5.
- Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, et al.: Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 26: 1465–7.
- WHO: Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months, 8–9 April 2002. Geneva: World Health Organization 2002, pp. 1–52.
- WHO: Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. Report of two joint informal consultations convened in 2006. Geneva: World Health Organization 2007, pp. 1–28. www.who.int/health-topics. Publication no. WHO/CDS/MAL/20903.1094.
- WHO: Guidelines for the treatment of malaria – 2nd ed. Geneva: World Health Organization 2010, pp. 1–194. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- WHO Global Tuberculosis Programme: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Publication no. WHO/CDS/TB/2003.313. Geneva: World Health Organization 2003, pp. 1–108. www.emro.who.int/stb/media/pdf/2003.313.pdf.
- Wong BC, Robert M: Intracranial tuberculoma in pregnancy. *JOGC* 2001; 23: 962–4.
- Yalaz M, Akisu M, Hilmioğlu S, et al.: Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2006; 49(3): 242–5.
- Yang J, Xie RH, Krewski D, et al.: Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int J Infect Dis* 2011; 15(5): e336–41.
- Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, et al.: Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. *Saudi Med J* 2004; 25: 958–9.

2.7 Impfstoffe und Immunglobuline

Die durch Impfstoffe angeregte spezifische Immunität der Mutter schützt auch das Kind durch diaplazentaren Übergang der mütterlichen IgG-Antikörper. Bisher haben sich für keinen Impfstoff entwicklungsstoxische Eigenschaften gezeigt und bei keinem Lebendimpfstoff Hinweise auf eine infektionsbedingte Schädigung des Ungeborenen ergeben. Der Umfang an dokumentierten Erfahrungen ist jedoch für die einzelnen Impfstoffe sehr unterschiedlich. Generell sollten Routineimpfungen möglichst vor bzw. nach einer Schwangerschaft durchgeführt werden. Während einer Schwangerschaft sollten insbesondere keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Besteht aber ein erkennbares Expositionsrisiko und liegt kein Impfschutz vor, kann und muss im Interesse von Mutter und Kind ggf. auch während der Schwangerschaft geimpft werden (s. unter den jeweiligen Impfstoffen). Niemals ist eine (versehentliche) Impfung in der Schwangerschaft ein Grund, diese als Risikoschwangerschaft zu betrachten oder gar einen Abbruch zu diskutieren!

In offiziellen *Impfempfehlungen* wird unterschiedlich detailliert auf Schwangere eingegangen; recht eindeutige Empfehlungen gibt es bei der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde, den Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm). So wird allen Schwangeren in den USA die Grippeimpfung empfohlen, auch im 1. Trimenon. Bei gegebener Indikation werden dort auch der Hepatitis B-Impfstoff, die Tollwut- und Meningokokkenimpfung, vor allem aber die Tetanus-Diphtherie-Impfung (Td) empfohlen. Insbesondere bei der postexpositionellen Tollwutimpfung und bei der Tetanus-Diphtherie-Impfung (Td) gibt es keine Einschränkung, wobei eine Routineimpfung aus theoretischen Sicherheitsbedenken möglichst nach dem 1. Trimenon erfolgen sollte. Aufgrund der noch unzureichenden Datenlage wird, von besonderen Infektionsrisiken abgesehen, nicht der Dreifachimpfstoff Tdap mit azellulärer Pertussis-Komponente empfohlen. Zwar wird ein Schutz des Neugeborenen vor Pertussis diskutiert, aber auch eine verminderte Impfreaktion bei seiner eigenen Impfung (Murphy et al. 2008). Diese nicht auf Pertussis beschränkten Bedenken gründen darauf, dass die Impfantigene durch von der Mutter übergegangene IgG-Antikörper gebunden werden, sodass die immunstimulierende Impfantigen-Präsentation beim Kind abgeschwächt ist.

Im Zusammenhang mit dem Risiko von tropischen Impfungen und Malariaprophylaxe in der Schwangerschaft sollten auch die allgemeinen Risiken von Fernreisen mit der Schwangeren erörtert werden (► Kap. 2.6.36). Wenn eine Impfung tatsächlich indiziert ist, muss diese selbstverständlich auch in der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Konservierung von Impfstoffen mit Thiomersal

Die in manchen Impfstoffen als Konservierungsstoff enthaltenen Mengen an *Thiomersal* bzw. *Ethylquecksilber* (ca. 5 µg) wurden als Gefahrenpotenzial diskutiert (Bigham und Copes 2005; Clements 2003), auch kürzlich wieder im Zusammenhang mit den Mehrportionen-Gebinden mancher Schweinegrippe-Impfstoffe. Allerdings sind die Mengen an Ethylquecksilber sehr gering, zumal nach der für Impfungen typischen einmaligen Verabreichung. Ein Vergleich mit dem für den Menschen riskanten Methylquecksilber muss berücksichtigen, dass dieses die Blut-Hirn-Schranke leichter überwindet. Bisher liegen keine Fallberichte vor, die den Verdacht einer pränatalen Schädigung durch eine thiomersalhaltige Impfung begründen. Dies erscheint plausibel, wenn man andere Situationen mit erhöhter Quecksilberbelastung zum Vergleich heranzieht, wie die in manchen Ländern höhere „Hintergrundbelastung“ mit Quecksilber durch regelmäßigen Verzehr kontaminierter Fi-

sche. Die WHO empfiehlt thiomersalhaltige Impfstoffe für die sog. Dritte Welt, da sie, zumal bei problematischer Kühlkette, dort leichter verfügbar, billiger, sicherer und wirksamer sind (Bigham und Copes 2005).

2.7.1 Cholera-Impfung

Cholera-Impfstoff enthält inaktivierte Vibrien der Serotypen Inaba und Ogawa. Untersuchungen zur Anwendung dieses Impfstoffs während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Der Impfschutz ist nicht vollständig und nur kurzfristig wirksam. Die antibiotische Behandlung einer Cholera-Infektion ist auch in der Schwangerschaft möglich. Es ist dabei zu bedenken, dass bereits eine hohe Antibiotikaresistenz der Erreger besteht. Allgemein gültige Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe in der Schwangerschaft können deshalb nicht gegeben werden, denn das Vorgehen hängt von den Gegebenheiten des Einzelfalls ab (Reisedauer, Unterkunft etc.). Schwangere, die in Endemiegebiete reisen müssen, sollten auf jeden Fall die grundsätzlichen Hygienemaßnahmen streng einhalten (*“Boil it, cook it, peel it or forget it”*).

Empfehlung für die Praxis

Eine Cholera-Impfung kann und sollte indikationsgerecht auch in der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn eine entsprechende Reise unaufschiebbar ist.

2.7.2 Diphtherie- und Tetanus-Impfung

Beide Impfstoffe enthalten Toxoide, also kein infektiöses Material. Heinonen et al. (1977) haben 75 Schwangerschaften mit *Diphtherie-Impfung* in den ersten 4 Monaten und 337 mit *Tetanus-Impfung* dokumentiert. In zwei retrospektiven, auf Fehlbildungsregisterdaten beruhenden Studien mit zusammen etwa 600 exponierten Kindern ergab sich kein Zusammenhang zwischen Tetanusimpfung und Fehlbildungen oder Fehlgeburten (Czeizel und Rockenbauer 1999). Catindig et al. (1996) haben von 1980 bis 1994 während einer Zunahme der jährlichen Impfungen um mehr als das 10-fache keinen Anstieg der Fehlgeburtenrate auf den Philippinen beobachtet. Nur historischen Charakter hat der bei Heinonen et al. (1977) geäußerte und später nicht bestätigte Verdacht auf ein erhöhtes Risiko von Trichterbrust und Klumpfuß durch Tetanustoxoid. Um eine mütterliche Erkrankung und den mit hoher Säuglingssterblichkeit behafteten Tetanus neonatorum zu verhüten, sollte ein ausreichender Impfschutz in der Schwangerschaft ggf. aufgefrischt werden. Berichte über Tetanus neonatorum aufgrund unzureichenden Impfschutzes in Ländern wie China (Häufigkeit des Tetanus neonatorum 0,16/1.000 Lebendgeborene, nur 12% der Mütter waren geimpft; Chai et al. 2004) und der Türkei (Kalaca et al. 2004) bekräftigen die Dringlichkeit dieser Impfung. Im Regelfall erfolgt die Grundimmunisierung im Kindesalter; danach wird alle 10 Jahre eine Auffrischimpfung empfohlen, auch in der Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Bei unzureichendem Impfschutz sollte eine Schwangere gegen Tetanus (und Diphtherie) geimpft werden.

2.7.3 Frühsommer-Meningo-Enzephalitis(FSME)-Impfung

Nach Impfung mit dem *FSME-Impfstoff*, der inaktivierte Viren enthält, haben sich in kleineren Fallserien (z.B. Paulus 2006, pers. Mitteilung) bisher keine Hin-

weise auf entwicklungstoxische Effekte beim Menschen gezeigt. Systematische Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft wurden bisher aber nicht veröffentlicht.

Empfehlung für die Praxis

Während einer Schwangerschaft sollte die Impfindikation kritisch geprüft werden.

2.7.4 Gelbfieber-Impfung

Der *Gelbfieber-Impfstoff* enthält einen abgeschwächten Lebendimpfstoff. Ein Fallbericht beschreibt eine Gelbfieber-Infektion beim Neugeborenen im Zusammenhang mit einer Impfung im 1. Trimenon (Tsai et al. 1993). Dieser Befund wurde von anderer Seite nicht bestätigt. In einer Untersuchung an 101 geimpften Schwangeren, davon 4 im 1. und 89 im 3. Trimenon, erbrachte keine Entwicklungsauffälligkeiten bei den Kindern bis zum Alter von 3–4 Jahren (Nasidi et al. 1993). Eine leicht erhöhte Spontanabortrate wird in einer anderen, allerdings sehr kleinen retrospektiven Studie mit 39 Schwangeren beschrieben (Nishioka et al. 1998). Unter 58 im 1. Trimenon Geimpften wurden keine konnatale Infektion und kein Hinweis auf teratogene Effekte gefunden (Robert et al. 1999). Cavalcanti et al. (2007) haben in Brasilien 304 pränatal exponierte Kinder dysmorphologisch auch auf kleine Anomalien untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen: Große Fehlbildungen waren nicht häufiger, aber Pigmentnävi. Die Autoren zweifeln allerdings an einem kausalen Zusammenhang und diskutieren den längeren Beobachtungszeitraum von bis zu 1 Jahr, der zu einer höheren Zahl entdeckter kleiner Anomalien führte, u.a. zur Diagnose eines Nävus bei 37 der 304 exponierten Kinder. Die Kontrollgruppe wurde hingegen nur in der Neonatalzeit untersucht. Eine weitere Publikation aus demselben Institut beschreibt, dass im Nabelschnurblut weder PCR-positive Befunde noch IgM gefunden wurden und dass > 98% der geimpften Mütter IgG-positiv waren. Etwa 20% der Mütter berichteten Impfnebenwirkungen wie z.B. Fieber und Arthralgien (Suzano et al. 2006). Bei genauerer Betrachtung sind die in dieser Studie untersuchten Mutter-Kind-Paare in der Arbeit von Cavalcanti et al. (2007) enthalten. Zusammenfassend sprechen die Erfahrungen auf der Grundlage von insgesamt über 500 geimpften Schwangeren gegen ein nennenswertes entwicklungstoxisches Risiko dieses Lebendimpfstoffs.

Empfehlung für die Praxis

Da Gelbfieber im Erkrankungsfall lebensbedrohlich sein kann, muss eine Schwangere bei unaufschiebbarer Reise in ein Endemiegebiet auch im 1. Trimenon geimpft werden.

2.7.5 Grippe-(Influenza-)Impfung

Der heute übliche *Influenza-Impfstoff* ist inaktiviert und trivalent, enthält also drei Stämme. In den letzten Jahrzehnten publizierte Fallserien mit insgesamt mehr als 4.000 Frauen, die kurz vor oder während der Schwangerschaft geimpft wurden, ergeben keine Hinweise auf eine entwicklungstoxische Wirkung des *Grippe-Impfstoffs* (Munoz et al. 2005). Aus den USA und Kanada liegen außerdem Daten aus der Spontanerfassung bei Anwendung saisonaler Influenza-Spaltimpfstoffe bei Schwangeren vor: 20 unerwünschte Ereignisse wurden bei geschätzten 2 Mio. geimpften Schwangeren berichtet (ACIP 2009). Moro et al. (2011) berichten über Nebenwirkungsmeldungen an das US-amerikanische Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) mit

nur 1,9 Spontanaborte pro 1 Mio. Schwangerschaften. Das bekannte erhebliche Underreporting solcher Spontanerfassungen mindert allerdings die Relevanz dieser Publikationen. Eine Untersuchung aus Bangladesch beobachtete bei 172 mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff behandelten Schwangeren 36% weniger fieberhafte Atemwegsinfekte als in einer Kontrollgruppe; bei den Kindern der Geimpften traten bis 24 Wochen post partum 29% weniger Infekte auf. Für laborgesicherte Influenza-Infektionen bei den Kindern betrug die Reduktion 63% (Zaman et al. 2008).

Im Zusammenhang mit der Schweinegrippe-Pandemie 2009/10 hat die Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) der WHO die Impfung bei Schwangeren wegen des erhöhten Risikos von schweren und tödlichen Verläufen der Infektion insbesondere im 2. und 3. Trimenon empfohlen. Die Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor für erhöhte influenzabedingte Komplikationen dar sowie für die Häufigkeit und Zeitdauer einer Hospitalisierung wegen respiratorischer Infektionen. Dies gilt sowohl für die saisonale als auch für die pandemische Influenza (Ellington et al. 2011; Jamieson et al. 2009).

Das erhöhte Erkrankungs- und Komplikationsrisiko hängt vermutlich mit verschiedenen kardiologischen, pulmonalen und immunologischen Veränderungen während einer Schwangerschaft zusammen. So findet beispielsweise eine Verlagerung von zellvermittelter hin zu humoraler Immunität statt. Diese Veränderung macht Schwangere für virale Pathogene wie das Influenzavirus möglicherweise empfänglicher.

Bisherige Erfahrungen zum *Schweinegrippe-Impfstoff* haben keine ernsthaften Hinweise auf Störungen des Schwangerschaftsverlaufs erbracht (Lim et al. 2010). Weder eine erhöhte Fehlgeburtsrate oder vermehrte Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie noch teratogene Effekte wurden bei den über 300 geimpften Schwangeren beobachtet, die in unserem Institut einer Kontrollgruppe nichtgeimpfter Schwangerer gegenübergestellt wurden. Auch teratologische Zentren in Finnland, England, Frankreich, den Niederlanden und anderen Ländern konnten keine Auffälligkeiten feststellen. Trotz der europaweit mindestens 220.000 geimpften Schwangeren waren die Fallzahlen systematisch ausgewerteter Schwangerschaften allerdings deutlich niedriger als erhofft; die meisten Impfungen fanden nach dem 1. Trimenon statt, und der besonders kritisch diskutierte Impfstoff Pandemrix mit dem squalenhaltigen Adjuvans AS03 wurde Schwangeren nur selten und kaum im 1. Trimenon verabreicht. In Schweden mit ca. 30.000 mit Pandemrix geimpften Schwangeren gingen lediglich 50 Nebenwirkungsberichte ein, darunter 31 Spontanaborte (Swedish Medical Product Agency, Stand 2. Juni 2010). Schon rein zufällig müssten sich allerdings 397 Spontanaborte innerhalb eines Tages nach der Impfung von 1 Mio. Schwangerer ereignen haben, wenn man von einer Prävalenz von 12% ausgeht (Black et al. 2009). Gegenüber dem squalenhaltigen Wirkverstärker AS03 gab es besondere Vorbehalte, da nicht ausgeschlossen zu sein schien, dass er systemisch eine Th1 (T1-Helferzell)-Immunität, die physiologischerweise in der Schwangerschaft herabgesetzt ist, verstärken könnte – mit resultierenden Plazentationsstörungen und erhöhtem Präeklampsierisiko. Eine gestörte Th1/Th2-Regulation wird seit längerem als eine Ursache von gestörter Plazentafunktion diskutiert (Mor und Cardenas 2010; Trowsdale 2006; Saito und Sakai 2003).

Eine japanische Untersuchung zur Wirksamkeit von nichtadjuvantiertem, im 2. oder 3. Trimenon verabreichtem Grippe-Impfstoff bei etwa 70 Schwangeren konnte jedoch keine negativen Auswirkungen auf das Th1/Th2-Verhältnis feststellen (Yamaguchi et al. 2009). Eine Analyse von Daten aus klinischen Studien zum verwandten, ebenfalls Squalen enthaltenden Adjuvans MF59 in Influenza-Impfstoffen

des Herstellers Novartis erbrachte keine Auffälligkeiten bei rund 50 Schwangerschaften (Tsai et al. 2010).

An einer Gruppe von 22 Schwangeren wurde untersucht, inwieweit eine Influenza-Impfung die Serumkonzentration des Makrophagen-Migrationshemmungsfaktors als Indikator für eine gesteigerte Entzündungsreaktion erhöht, die auch im Zusammenhang mit Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit diskutiert wird. Bei gleichzeitig bestehender ausgeprägter depressiver Symptomatik stieg der Faktor innerhalb von 1 Woche deutlich an, bei Nichtdepressiven blieb er konstant (Christian et al. 2010). Dies wurde als Argument für eine Impfung interpretiert, da die Infektion selbst zu einer noch größeren Immunantwort bei gleichzeitig vorliegender Depression führen würde.

Das Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control empfiehlt seit 2004, Schwangere während der Grippesaison aufgrund möglicher influenzabedingter Komplikationen unabhängig vom Trimenon zu impfen. Ob dies bei nicht chronisch vorerkrankten Schwangeren und insbesondere bei saisonaler Influenza auch eine Impfung im 1. Trimenon rechtfertigt, wird weiterhin kontrovers diskutiert (Skowronski und de Serres 2009), da formal gesehen die Datenlage unzureichend ist.

Empfehlung für die Praxis

Wenn andere beeinträchtigende Faktoren wie z.B. Asthma vorliegen oder in der Vorgeschichte wiederholt von Influenza-Infektionen berichtet wird, sollten Schwangere gegen Grippe geimpft werden, ggf. dann auch im 1. Trimenon. Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt in Übereinstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem Robert Koch-Institut (RKI), generell Schwangere im 2. und 3. Trimenon gegen Influenza zu impfen, wenn ein erhöhtes Risiko durch chronische Erkrankungen vorliegt, auch im 1. Trimenon.

2.7.6 Haemophilus-Influenza-B(HIB)-Impfung

Systematische Untersuchungen zur Pränataltoxizität dieses inaktivierten Impfstoffs liegen nicht vor. Ein passiver Schutz vor einer möglicherweise bedrohlichen Infektion im Säuglingsalter durch diaplazentaren Übertritt mütterlicher Antikörper nach Impfung der Mutter im 3. Trimenon wird diskutiert (Glezen und Alpers 1999); entsprechende Antikörper nach Impfung zwischen SSW 34 und 36 wurden 3 und 6 Monate nach Geburt auch in der Muttermilch nachgewiesen.

Empfehlung für die Praxis

Eine Impfempfehlung für Schwangere wurde bisher nicht ausgesprochen.

2.7.7 Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung

Als *Hepatitis-B-Impfstoff* wird ein biotechnologisch hergestelltes Oberflächenantigen eingesetzt. Die bisher publizierten 200 Verläufe nach Impfungen zu beliebigen Zeitpunkten der Schwangerschaft zeigten keine unerwünschten Wirkungen beim Feten (Ingardia et al. 1999; Reddy et al. 1994). Bei nahezu 90% der Schwangeren mit Serokonversion nach einer Impfung während der Schwangerschaft wurden auch im Nabelschnurblut protektive Antikörperkonzentrationen gefunden (Ingardia et al. 1999). Außer diesen geringen Studienzahlen gibt es keine Fallberichte, die

unerwünschte Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf nahelegen. Dies ist auch nicht zu erwarten, da die Infektion selbst ja ein Transmissionsrisiko birgt, aber keine Entwicklungstoxizität.

Systematische Untersuchungen zum *Hepatitis-A-Impfstoff* in der Schwangerschaft liegen nicht vor. In einer kleinen Fallserie wird über 29 Schwangere berichtet, die gegen Hepatitis A geimpft wurden. Auffälligkeiten wurden nicht beobachtet, methodische Unzulänglichkeiten lassen eine fundierte Bewertung aber nicht zu (D'Acremont et al. 2008). Wahrscheinlich ist dieser Totimpfstoff aber ähnlich zu beurteilen wie der Hepatitis-B-Impfstoff.

Empfehlung für die Praxis

Risikogruppen ist eine Impfung zu empfehlen; sie sollte aufgrund theoretischer Sicherheitserwägungen möglichst erst nach dem 1. Trimenon erfolgen.

2.7.8 HPV-Impfung

In klinischen Studien oder Schwangerschaftsregistern der Hersteller wurden über 500 Schwangerschaften erfasst, die nicht später als 30 Tage nach Verabreichung des bi- oder tetravalenten Impfstoffs gegen das humane Papillomavirus entstanden (Forinash et al. 2011; Garland et al. 2009). Aus diesen Daten ergeben sich keine Hinweise auf Störungen des Schwangerschaftsverlaufs oder Schädigungen der Kinder. Allerdings sind die Ergebnisse solcher Datensammlungen aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten mit Vorsicht zu bewerten. Teilweise scheinen die Daten mehrfach publiziert worden zu sein. Die Gesamtkohorte der Studienteilnehmerinnen ist in der Arbeit von Forinash et al. (2011) mit nahezu 4.000 wesentlich größer, da auch Schwangere einbezogen wurden, die 6 Monate oder länger vor einer Schwangerschaft geimpft wurden.

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen nicht gegen HPV geimpft werden. Eine versehentliche Impfung erfordert keine Konsequenzen, die Fortsetzung des Impfzyklus sollte aber erst nach Abschluss der Schwangerschaft erfolgen.

2.7.9 Masern- und Mumps-Impfung

Bisher gibt es keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte beim Menschen. Einige Veröffentlichungen berichten primär über Röteln-Impfungen, beziehen sich aber auf Daten zu Röteln-Masern-Kombinationsimpfungen, so z.B. 3 Studien mit insgesamt etwa 300 Schwangeren im Zusammenhang mit Massenimpfungen im Iran (s. unter Röteln). Bisher gibt es für Masern oder Mumps auch keine Hinweise auf kindliche Anomalien durch eine Infektion während der Schwangerschaft, allenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit und Totgeburten. Mehrere Publikationen haben sich mit der Frage eines Zusammenhangs zwischen einer *Masern-Mumps-Röteln-Impfung* des Kindes (nach der Geburt) und später auftretendem Autismus beschäftigt, ohne dass hierfür Belege gefunden wurden (DeStefano 2002; Madsen et al. 2002). Somit wurden theoretische Bedenken bezüglich eines Risikos durch diesen Lebendimpfstoff während der Schwangerschaft ebenfalls ausgeräumt.

Empfehlung für die Praxis

Auch wenn generell eine Masern- und Mumps-Impfung in der Schwangerschaft nicht indiziert ist, sind nach einer versehentlich durchgeführten Impfung keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

2.7.10 Meningokokken-Impfung

Der *Meningokokken-Impfstoff* enthält Polysaccharide der Gruppen A, C, Y und W-135. Er wird seit Jahrzehnten benutzt und hat sich bei vorwiegend im 3. Trimenon geimpften Schwangeren nicht als fetotoxisch erwiesen (Letson et al. 1998). Der Übergang von schützenden Antikörpern durch die Plazenta wurde nachgewiesen. Bei 157 im 3. Trimenon Geimpften wurden in der Muttermilch bis 3 Monate nach der Geburt und im Serum der Neugeborenen bis 6 Monate nach der Geburt signifikant höhere IgA- bzw. IgG-Konzentrationen ermittelt als in einer Kontrollgruppe (Shahid et al. 2002). Heute werden vorwiegend C-Konjugatimpfstoffe bevorzugt. Sie werden auch schon im Säuglingsalter eingesetzt und bewirken eine bessere Immunantwort als die Polysaccharid-Impfstoffe. Bei einem Konjugatimpfstoff sind die Teile der Bakterienhülle zusätzlich an ein Proteingebunden.

Empfehlung für die Praxis

Bei entsprechend dringlicher Indikation darf auch in der Schwangerschaft gegen Meningokokken geimpft werden.

2.7.11 Pertussis-Impfung

Im Zusammenhang mit einer Impfung der Mutter mit azellulärem *Pertussis-Impfstoff* (aP) in der Schwangerschaft werden sowohl ein Schutz des Neugeborenen als auch eine verminderte Impfreaktion bei seiner Impfung post partum diskutiert (Murphy et al. 2008). Systematische Untersuchungen zur Verträglichkeit dieser Impfung, die als Dreifach-Impfstoff mit Tetanus und Diphtherie (Tdap) angeboten wird, während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Fallberichte lassen kein Risiko erkennen, reichen für eine differenzierte Beurteilung aber nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Auch wenn generell eine Pertussis-Impfung in der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, kann bei zwingender Indikation nach dem 1. Trimenon geimpft werden. Auch eine versehentlich durchgeführte Impfung in der Frühschwangerschaft erfordert keine weiteren Maßnahmen.

2.7.12 Pneumokokken-Impfung

Erfahrungen mit 280 geimpften Schwangeren zeigen keinen Nutzen für den jungen Säugling hinsichtlich Morbidität und Mortalität durch Pneumokokken-Infektion (Chaithongwongwatthana et al. 2006). Toxische Risiken für das Ungeborene wurden erwartungsgemäß nicht beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Bei vorliegender Indikation dürfen auch Schwangere gegen Pneumokokken geimpft werden.

2.7.13 Poliomyelitis-Impfung

Routinemäßig wird heute nur noch der parenteral zu verabreichende Polio-Totimpfstoff benutzt.

Der früher übliche orale *Polio-Impfstoff* (Sabin) enthielt attenuierte Poliomyelitisviren. Doch selbst mit diesem Lebendimpfstoff wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte bei 15.000 in Israel und Finnland im Rahmen von Massenimpfungen geimpften Schwangeren nachgewiesen (Harjulehto-Mervaaala et al. 1994; Ornoy und Ben Ishai 1994). Auch wenn systematische Studien fehlen, sind vom heute üblichen Totimpfstoff keine nachteiligen Wirkungen auf das Ungeborene zu erwarten.

Empfehlung für die Praxis

Eine Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für eine erforderliche Polioimpfung mit dem inaktivierten Impfstoff dar. Bei Vorliegen einer Impflücke sollte im Interesse von Mutter und Kind mit dem heute üblichen Totimpfstoff aufgefrischt werden. Ob die Leihimmunität beim Neugeborenen ausreicht, wird kontrovers diskutiert.

2.7.14 Röteln-Impfung

Die *Röteln-Impfung* wird mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff durchgeführt, der auch in den Kombinationsimpfstoffen mit Masern und Mumps (MMR) enthalten ist. Das Röteln-Impfvirus ist plazentagängig und kann den Feten infizieren. Bei etwa 6% in der Frühschwangerschaft Geimpfter fällt später der Nachweis von rötelnspezifischen IgM-Antikörpern im Nabelschnurblut beim Neugeborenen positiv aus (Minussi et al. 2008; Hamkar et al. 2006; Enders 2005). In einem Fall wurde eine persistierende subklinische Infektion beobachtet (Hofmann et al. 2000). In ca. 3–20% der Fälle konnte das Impfvirus nach Impfung aus Abortmaterial isoliert werden (Enders 1991).

Die Einzelfalldarstellung einer angeborenen Katarakt nach mütterlicher Impfung wurde durch andere Untersucher nicht bestätigt (Fleet et al. 1974). In einem weiteren Fall wurde der Verdacht einer Röteln-Embryopathie nach Impfung einer nichtimmunen Mutter durch Nachweis des Wildvirus beim Kind widerlegt (da Silva e Sá et al. 2006). In verschiedenen Studien wurden Berichte über insgesamt mehr als 2.500 Schwangerschaften aus Deutschland, Schweden, England, Lateinamerika, Iran und Nordamerika mit Impfung im Zeitraum von 3 Monaten vor Konzeption bis in die Schwangerschaft hinein ausgewertet. Nur ein Teil dieser Frauen war allerdings bei Impfung seronegativ.

Bezüglich der wichtigen Entwicklungsmerkmale fanden sich bis zum Alter von 1 Jahr keine Unterschiede zwischen den 94 Kindern von Müttern, die in der Frühschwangerschaft oder den drei Monaten davor geimpft worden waren, und einer Kontrollgruppe (Bar-Oz 2004). Auch eine Studie aus dem Iran sah bei etwa 120 nichtimmunen Müttern keine klinischen Auswirkungen bei den Kindern (Hamkar et al. 2006); eine weitere iranische Untersuchung zu 60 Schwangeren bestätigte dieses Ergebnis und fand bei

keinem der Kinder IgM im Nabelschnurblut, lediglich IgG (Nasiri et al. 2009). Diese Autoren schätzen, dass im Rahmen einer Massenimpfung bis zu 28.000 Schwangere mit geimpft wurden. Eine dritte iranische Studie zu 106 serologisch nicht vorher untersuchten Frauen, die in der Frühschwangerschaft geimpft oder im Zeitraum bis 3 Monate nach der Impfung schwanger wurden, findet ebenfalls keine Embryopathie; IgM wurde im Nabelschnurblut nicht nachgewiesen, jedoch IgG-Leihantikörper (Namaei et al. 2008). In einer Studie aus Costa Rica (Badilla et al. 2007) fanden sich bei den rund 1.000 während oder innerhalb eines Monats vor der Schwangerschaft Geimpften hinsichtlich Fehlbildungen, Fehlgeburten, Geburtsgewicht und Unreife keine Auffälligkeiten zwischen seronegativen und immunen Müttern. Bei der Mehrzahl der Schwangeren mit vollständigem Follow-up war der Immunstatus unbekannt. Minussi et al. (2008) berichten über 171 nichtimmune Schwangere in Brasilien mit Impfung während oder innerhalb von 30 Tagen vor der Schwangerschaft. Zehn von 149 untersuchten Kindern (6,7%) wiesen Rubella-IgM-Antikörper als Zeichen einer Infektion auf. Diese 10 Kinder hatten keine Fehlbildungen und unterschieden sich hinsichtlich des Geburtsgewichts nicht von der übrigen Population. Die Autoren folgern: „*Our study allows the safety of rubella vaccination to be extended to pregnant women.*“

Zusammengefasst gibt es bis heute keinen Fall einer Röteln-Embryopathie durch Impfung der Mutter: weder bei jenen mit vorbestehender (Rest-)Immunität noch bei seronegativen.

Empfehlung für die Praxis

Eine Röteln-Impfung sollte unmittelbar vor und während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein Risiko für Röteln-Embryopathie durch Impfung. Daher ergeben sich aus einer versehentlichen Impfung keine Konsequenzen wie Schwangerschaftsabbruch oder invasive Diagnostik. Ob eine seronegative Schwangere mit hohem Expositionsrisiko gegenüber Röteln ausnahmsweise auch während der Schwangerschaft geimpft werden sollte, muss individuell entschieden werden.

2.7.15 Tollwut-Impfung

Der *Tollwut-Impfstoff* ist ein aus menschlichen Zellkulturen bzw. Hühnerembryonalzellen gewonnener Totimpfstoff. Der heute zur Verfügung stehende Impfstoff ist im Gegensatz zu früheren Tollwutimpfstoffen gut verträglich. Fallberichte zur aktiven und/oder passiven Impfung bei über 200 Schwangeren zeigen keine Auffälligkeiten (Sudarshan et al. 2007; Chutivongse et al. 1995). Die mütterlichen Antikörper scheinen die Plazenta zu überwinden.

Empfehlung für die Praxis

Da Tollwut eine tödlich verlaufende Erkrankung ist, muss eine Schwangere nach einem tollwutverdächtigen Tierbiss immer simultan (aktiv und passiv) geimpft werden.

2.7.16 Typhus-Impfung

Es gibt zwei *Typhus-Impfstoffe*: die parenteral zu verabreichende inaktivierte Typhus-Vakzine und den oralen Typhus-Lebendimpfstoff. Bei einer Typhuserkrankung in der Schwangerschaft ist durch die typhöse Septikämie das Abortrisiko erhöht. Deshalb ist auch für Schwangere der Schutz vor einer Infektion ratsam, vor allem bei einem längeren Aufenthalt in entsprechenden Ländern. Eine Untersu-

chung von 18 Schwangeren, die den Lebendimpfstoff im 1. Trimenon erhielten (Mazzone et al. 1994), sowie ein weiterer Bericht zu 174 (versehentlich) in der Schwangerschaft Geimpften (Brooking und Kitchin 2003) erbrachten keine spezifischen Auffälligkeiten.

Empfehlung für die Praxis

Bei entsprechender Indikation darf eine Schwangere geimpft werden.

2.7.17 Varizellen-(Windpocken-)Impfung

Die Erstinfektion mit Varizellen in der Schwangerschaft kann in etwa 1% der Fälle zu Schäden beim Embryo bzw. Feten führen. Dieser Verdacht hat sich bisher aber nicht nach Impfung mit diesem Lebendimpfstoff ergeben. Bei 737 vom Hersteller Merck prospektiv dokumentierten Schwangerschaften und insbesondere bei den hierin enthaltenen 163 Lebendgeborenen der erwiesenermaßen zuvor seronegativen Mütter fanden sich keine Hinweise auf eine Varizellen-Embryopathie, erhöhte Fehlbildungsraten oder Fehlgeburtsraten. Auch in den 65 retrospektiven Fallberichten (Mitteilung Firma Merck 2011) und anderen Untersuchungen wurde keine Varizellen-Embryopathie beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Während einer Schwangerschaft soll nicht geimpft werden. Bei versehentlicher Anwendung sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

2.7.18 Immunglobuline

Immunglobulin-Lösungen enthalten hauptsächlich Immunglobulin-G(IgG)-Antikörper; sie werden aus gepooltem menschlichem Plasma hergestellt. Das Ausmaß der Plazentapassage von IgG-Antikörpern ist abhängig von Gestationsalter, Dosierung, Dauer der Behandlung und Art des verabreichten Präparats. Immunglobuline kommen bei sehr unterschiedlichen mütterlichen oder fetalen Indikationen zum Einsatz, z.B. bei Antikörpermangel, bei Infektionserkrankungen (insbesondere zur Prävention), bei Autoimmunerkrankheiten zur Besserung der Symptome bei der Mutter oder bei der Behandlung fetaler Krankheitssymptome, wie z.B. dem fetalen Herzblock bei mütterlichem Lupus erythematodes.

Eine Untersuchung an 93 Kindern von Müttern, die Gammaglobulin zur Hepatitisprophylaxe während der Schwangerschaft erhalten hatten, beschreibt signifikant gehäufte Veränderungen der Hautlinien an den Fingerkuppen der pränatal exponierten Kinder (Ross 1996). Diese kaum als Fehlbildungen zu bewertenden Effekte traten nur dann auf, wenn die Exposition in den ersten 162 Tagen der Schwangerschaft erfolgte. Derselbe Autor berichtet auch über 2 Kinder mit Duodenalstenose bzw. paraösophagealer Hiatushernie, deren Mütter im 1. Trimenon Gammaglobulin erhalten hatten (Ross 1995). Entsprechende Befunde wurden in anderen Studien nicht beobachtet.

Zusammengefasst gelten Immunglobuline und *Hyperimmuneren* gegen spezifische Infektionen als nicht embryotoxisch. Unspezifische Risiken durch menschliche Blutprodukte wie die Übertragung von Virusinfektionen und Anaphylaxie sind jedoch nicht völlig auszuschließen und könnten mittelbar auch den Feten gefährden.

Empfehlung für die Praxis

Standard-Gammaglobulin und Hyperimmunsereen dürfen bei gegebener Indikation auch während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Literatur

- ACIP Recommendation: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, 24 July 2009.
- Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al.: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(9): 830–5.
- Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME et al. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A*. 2004; 130A:52-4.
- Bigham M, Copes R: Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Saf* 2005; 28: 89–101.
- Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al.: Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009; 374(9707): 2115–22.
- Brooking JL, Kitchin NR: Inadvertent vaccination during pregnancy: Summary of Aventis Pasteur product data reported directly to Aventis Pasteur MSD UK, during the period 1995–2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12 (Suppl 2): S212–3.
- Catindig N, Abad-Viola G, Magboo F: Tetanus toxoid and spontaneous abortions: is there epidemiological evidence of an association? *Lancet* 1996; 348: 1098–9.
- Cavalcanti DP, Salomão MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA; Campinas Group of Yellow Fever Immunization during Pregnancy: Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health* 2007; 12(7): 833–7.
- Centers for Disease Control and Prevention: Rubella vaccination in pregnancy. United States, 1971–1988. *Morb Mort Weekly Rep* 1989; 38: 289–93.
- Chai F, Prevots DR, Wang X, et al.: Neonatal tetanus incidence in China, 1996–2001, and risk factors for neonatal tetanus, Guangxi province, China. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 551–7.
- Chaithongwongwatthana S, Yamasmith W, Limpongsanurak S, et al.: Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004903.
- Christian LM, Franco A, Iams JD, et al.: Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory responses to an in vivo immune challenge among pregnant women. *Brain Behav Immun* 2010; 24(1): 49–53.
- Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al.: Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 818–20.
- Clements CJ: The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine* 2003; 22: 1854–61.
- Czeizel AE, Rockenbauer M: Tetanus toxoid and congenital anomalies. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 253–8.
- D'Acremont V, Tremblay S, Genton B: Impact of vaccines given during pregnancy on the offspring of women consulting a travel clinic: a longitudinal study. *J Travel Med* 2008; 15(2): 77–81.
- Da Silva e Sá GR, Camacho LA, Siqueira MM, et al.: Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002. *Rev Panam Salud Publica* 2006; 19(6): 371–378.
- DeStefano F: MMR vaccine and autism: a review of the evidence for a causal association. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (Suppl 2): 51–2.
- Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al.: Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (6 Suppl 1): S21–30.

- Enders G: Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. 2. Aufl. München, Wien: Urban & Schwarzenberg 1991.
- Enders G: Akzidentelle Rötelschutzimpfungen um den Zeitpunkt der Konzeption und in der Frühschwangerschaft. Bundesgesundheitsbl/Gesundheitsforsch/Gesundheitschutz 2005; 48: 685–6.
- Fleet WF Jr, Benz EW Jr, Karzon DT, et al.: Fetal consequences of maternal rubella immunization. JAMA 1974; 227: 621–7.
- Forinash AB, Yancey AM, Pitlick JM, et al.: Safety of the HPV bivalent and quadrivalent vaccines during pregnancy. Ann Pharmacother 2011 25(2): 258–262.
- Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al.; Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009; 114(6): 1179–88.
- Glezen WP, Alpers M: Maternal immunization. Clin Inf Dis 1999; 28: 219–24.
- Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, et al.: Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. Vaccine 2006; 24(17): 3558–63.
- Harjulehto-Mervaala T, Hovi T, Aro T, et al.: Oral poliovirus vaccination and pregnancy complications. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 262–5.
- Heinonen OP, Slone S, Shapiro S: Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton/USA: Publishing Sciences Group 1977.
- Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, et al.: Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. J Med Virol 2000; 61: 155–8.
- Ingardia CJ, Kelley L, Lerer T, et al.: Correlation of maternal and fetal Hepatitis B antibody titers following maternal vaccination in pregnancy. Am J Perinatol 1999; 16: 129–32.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al.; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374(9688): 451–8.
- Kalaca S, Yalcin M, Simsek YS: Missed opportunities for tetanus vaccination in pregnant women, and factors associated with seropositivity. Public Health 2004; 118: 377–82.
- Letson GW, Little JR, Ottman J, et al.: Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 261–3.
- Lim SH, Lee JH, Kim BC, et al.: Adverse reaction of influenza A (H1N1) 2009 virus vaccination in pregnant women and its effect on newborns. Vaccine 2010; 28(47): 7455–6.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al.: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002; 347: 1477–82.
- Mazzone T, Celestini E, Fabi R, et al.: Oral typhoid vaccine and pregnancy. Reprod Toxicol 1994; 8: 278–9.
- Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, et al.: Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. Reprod Toxicol 2008; 25: 120–3.
- Mor G, Cardenas I: The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol 2010; 63(6): 425–33.
- Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al.: Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2009. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(2): 146.e1–7.
- Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al.: Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1098–106.
- Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al.: Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008; 57: 1–47.
- Namaei MH, Ziaee M, Naseh N: Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. Indian J Med Res 2008; 127(6): 551–4.

- Nasidi A, Monath TP, Vanderberg J, et al.: Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 337–9.
- Nasiri R, Yoseffi J, Khajedaloe M, et al.: Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1–4 weeks periconceptual period. *Indian J Pediatr* 2009; 76(3): 279–82.
- Nishioka SDA, Nunes-Araujo FRF, Pires WP, et al.: Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: A case-control study. *Trop Med Internat Health* 1998; 3: 29–33.
- Ornoy A, Ben Ishai PB: Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1993; 341: 1162.
- Reddy PA, Gupta I, Ganguly NK: Hepatitis-B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20: 361–5.
- Robert E, Vial T, Schaefer C, et al.: Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17: 283–5.
- Ross L: Congenital anomalies in two infants born after gestational gamma-globulin prophylaxis. *Acta Paediatr* 1995; 84(12): 1436–7.
- Ross LJ: Dermatoglyphics in offspring of women given gamma globulin prophylaxis during pregnancy. *Teratology* 1996; 53: 285–91.
- Saito S, Sakai M: Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 161–73.
- Shahid NS, Steinhoff MC, Roy E, et al.: Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine: a randomized, controlled evaluation. *Vaccine* 2002; 20: 2404–9.
- Skowronski DM, de Serres G: Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009; 27(35): 4754–70.
- Sudarshan MK, Giri MS, Mahendra BJ, et al.: Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. *Hum Vaccin* 2007; 3:61–3.
- Suzano CE, Amaral E, Sato HK, et al.: The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; 24(9): 1421–6.
- Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006;7:241-6.
- Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, et al.: Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993; 168: 1520–3.
- Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, et al.: Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy – a retrospective analysis. *Vaccine* 2010; 28(7): 1877–80.
- Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, et al.: Relationship of the Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009; 81: 1923–8.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al.: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1555–64. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 360(6): 648.

2.8 Herz- und Kreislaufmittel

Während der Schwangerschaft kommt es zu einschneidenden hämodynamischen Veränderungen. Ab SSW 5 nimmt das Blutvolumen zu, am Ende der Schwangerschaft beträgt die Steigerung 50%. Sowohl Gefäßwiderstand als auch Blutdruck sinken, und der Ruhepuls steigt um 10–20 Schläge/min. Daraus resultiert ein 30- bis 50%iger Anstieg des Herzminutenvolumens. Normalerweise kommt es im 2. Trimenon zu einem Abfall des Blutdrucks, im letzten Trimenon steigt der Blutdruck wieder – entweder bis zum Ausgangsniveau oder auch darüber. Während der Geburt erhöhen sich nochmals Auswurfvolumen und Blutdruck. Im Allgemeinen werden die hämodynamischen Ausgangswerte 1–3 Tage nach Geburt wieder erreicht, manchmal auch erst nach 1 Woche (Oakley et al. 2003).

Während Herzkrankheiten in der Schwangerschaft selten sind (< 1%), kommen behandlungsbedürftige hypertone und hypotone Regulationsstörungen häufiger vor.

2.8.1 Arterielle Hypertonie und Schwangerschaft

Die Therapie der arteriellen Hypertonie von schwangeren und nichtschwangeren Frauen unterscheidet sich erheblich. Dies liegt daran, dass einige Antihypertensiva in der Schwangerschaft erwiesenermaßen den Feten schädigen – z.B. ACE-Inhibitoren oder Angiotensinrezeptor-Antagonisten (Sartane) im 2. und 3. Trimenon – und andere unzureichend auf ihre Sicherheit untersucht sind. Außerdem unterscheidet sich die Zielsetzung der Therapie. Außerhalb einer Schwangerschaft geht es vor allem darum, durch die Therapie das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu senken. Bei Thiaziddiuretika (ebenso bei Chlortalidon und Indapamid), β -Blockern, Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren und Sartanen ist eine Risikoreduktion nachgewiesen. Diese Arzneimittel gehören bei nichtschwangeren Patientinnen zu den Mitteln der 1. Wahl, wobei jede Substanzgruppe ihre spezifischen Vor- und Nachteile besitzt. Zum Beispiel sollten Diabetikern oder Menschen mit hohem Diabetesrisiko möglichst weder β -Blocker noch Diuretika und vor allem keine Kombinationspräparate verordnet werden (AWMF-Leitlinien 2008 „Behandlung der arteriellen Hypertonie“). In der Schwangerschaft geht es darum, mit einer antihypertensiven Medikation das Risiko für mütterliche Komplikationen während der Schwangerschaft zu senken und gleichzeitig für eine ungestörte fetale Entwicklung zu sorgen. Ziel ist es, das Risiko für Präeklampsie, Abruption der Plazenta, Frühgeburten und intrauterine Mangelentwicklung zu reduzieren.

Bei den Hochdruckkrankheiten Schwangerer unterscheidet man folgende Formen:

- chronische arterielle Hypertonie, die vor, während oder nach der Schwangerschaft diagnostiziert wird
- Schwangerschaftshochdruck: eine nach 20 SSW auftretende Hypertonie ohne Proteinurie, die sich normalerweise innerhalb von 6 Wochen postpartum zurückbildet. Ungefähr die Hälfte dieser Schwangeren entwickelt eine Präeklampsie.
- Präeklampsie, Eklampsie: Proteinurie (> 300 mg/24 h) und erstmalig aufgetretene Hypertonie (fakultativ: Ödeme)
- Pfropfgestose: Präeklampsie bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie (tritt bei 20–25% der Schwangeren mit chronischer Hypertonie auf)

Ein Blutdruckwert von 140/90 mmHg gilt als Grenzwert für eine Hypertonie in der Schwangerschaft. Allerdings wird die Frage kontrovers diskutiert, ab welchem Wert medikamentös behandelt werden soll bzw. ob Schwangere mit leichteren Verlaufsformen von einer medikamentösen Therapie profitieren. Die Diskussion beruht u.a. auf den Ergebnissen einer Metaanalyse, die zeigte, dass eine Reduktion des mittleren Blutdrucks während der Schwangerschaft um 10 mmHg zu einer Verringerung des Geburtsgewichts um 145 g führte. Die Reduktion korrelierte weder mit der Art des Antihypertensivums noch mit der Therapiedauer (von Dadselzen et al. 2000). Eine pathophysiologische Erklärung für diese Befunde wäre, dass die Blutdrucksenkung zu einer Beeinträchtigung der uteroplazentaren Durchblutung und dadurch zu einer Gewichtsreduktion führt (s. auch de Swiet 2000).

Man geht heute davon aus, dass eine antihypertensive Therapie von Schwangeren mit Blutdruckwerten bis 160/110 mmHg in der Regel keinen Vorteil für den Schwangerschaftsverlauf und das Befinden der Mutter darstellt, so dass eine medikamentöse Behandlung nicht indiziert ist. Dies gilt auch für Frauen mit vorbestehendem Bluthochdruck, da das kurzfristige Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen während der Schwangerschaft bei diesen Patientinnen gering ist. Blutdruckwerte > 170 mmHg systolisch und > 110 mmHg diastolisch stellen einen Notfall dar, der eine stationäre Behandlung der Schwangeren erfordert. (AWMF-Leitlinien 2008 „Behandlung der arteriellen Hypertonie“).

Eine Pilotstudie zur Fragestellung, ab welchen diastolischen Grenzwerten eine arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft therapiert werden sollte, findet hinsichtlich mütterlicher Komplikationen und fetalen Outcomes nur geringe Unterschiede zwischen strenger und weniger strenger Blutdruckkontrolle (Magee et al. 2007).

Trotz vielfältiger Untersuchungen und Erfahrungen gibt es nach wie vor keine einheitlichen Empfehlungen für Schwangere. Als Langzeit-Antihypertensivum bei chronischer Hypertonie kommt in der Schwangerschaft in erster Linie Methyldopa in Frage. Auch Metoprolol, Nifedipin und mit Einschränkung Dihydralazin/Hydralazin gelten als gut erprobt.

Bei den Mutter und Fetus mehr gefährdenden, durch Präeklampsie bedingten Hochdruckformen haben sich Nifedipin oral, das hauptsächlich in Deutschland gebräuchliche Urapidil und mit Einschränkungen Dihydralazin/Hydralazin i.v. bewährt. Auch β -Rezeptoren-Blocker können gegeben werden, von denen das bei uns nicht zur Verfügung stehende Labetalol am besten untersucht ist.

2.8.2 α -Methyldopa

Pharmakologie

α -Methyldopa (z.B. Dopegyt®) ist ein zentral wirksames Antihypertensivum, das oral gut resorbiert wird und eine HWZ von 2 h hat. Die Herzfunktion, besonders das Herzminutenvolumen, wird nicht verändert, der periphere Gesamtwiderstand wird gesenkt. Unabhängig davon, ob i.v. oder p.o. appliziert, wirkt Methyldopa erst nach 60–90 min. Die Wirkung hält etwa 10–12 h an. α -Methyldopa ist plazentagängig.

Toxikologie

In einer Gruppe von 242 im 1. Trimenon exponierten Kindern waren Häufigkeit und Art der angeborenen Fehlbildungen nicht auffällig (zitiert in Briggs et al. 2011). Eine andere Untersuchung ergab einen um 1,3 cm geringeren Kopfumfang bei Neugeborenen, deren Mütter zwischen SSW 16 und 20 Methyldopa erhalten hatten. Das Kontrollkollektiv bestand aus Kindern nichtbehandelter hypertensiver Mütter (Moar und Jeffries 1978). Dieses statistisch signifikante Ergebnis war im Alter von 6 und 12 Monaten nicht mehr nachweisbar. Auffälligkeiten der mentalen Entwicklung wurden bei diesen Kindern im Alter von 4,5 und 7,5 Jahren nicht beobachtet. Die Autoren konnten nicht klären, weshalb nur die Neugeborenen, deren Mütter zwischen SSW 16 und 20 behandelt worden waren, einen geringeren Kopfumfang aufwiesen. Andere Autoren haben kein vermindertes Schädelwachstum beobachtet (Fidler et al. 1983).

In einzelnen Fällen wurden nach Gabe von α -Methyldopa während der Schwangerschaft hepatotoxische Effekte bei den Schwangeren beobachtet (z.B. Slim et al. 2010; Smith und Piercy 1995).

Nach präpartaler Behandlung der Mutter zeigten Neugeborene in den ersten beiden Lebenstagen gelegentlich einen um 4–5 mmHg niedrigeren Blutdruck, der jedoch klinisch keine Relevanz besaß (Whitelaw 1981). Wir erhielten Berichte über 3 bis zur Geburt exponierte Neugeborene, die in den ersten 3 Lebenstagen Tremor, Zitterrigkeit und Irritabilität zeigten. Diese vermutlich als Nebenwirkung zu wertenden Symptome verschwanden spontan innerhalb weniger Tage.

α -Methyldopa hatte in einer In-vitro-Untersuchung keinen Einfluss auf den Gefäßwiderstand der Nabelarterie (Houlihan et al. 2004). Güneç et al. (2002) analysierten mit Hilfe der Dopplersonografie den Effekt von Methyldopa bei 24 Schwangeren mit Präeklampsie. Der Gefäßwiderstand der A. uterina wurde durch die Therapie herabgesetzt, jedoch nicht der von Nabelarterien oder fetaler A. cerebri media.

Empfehlung für die Praxis

α -Methyldopa ist eines der ältesten Antihypertensiva, das in der Schwangerschaft für Mutter und Ungeborenes gut verträglich ist. Es ist das Mittel der Wahl bei Hypertonie in der Schwangerschaft.

2.8.3 β -Rezeptoren-Blocker

β -Rezeptoren-Blocker hemmen die Wirkung der Neurotransmitter Noradrenalin und Adrenalin an den β -Rezeptoren der jeweiligen Erfolgsorgane. Am Herzen befinden sich überwiegend β_1 -Rezeptoren.

β_1 -selektive Präparate sind *Atenolol* (z.B. Tenormin[®]), *Acebutolol* (z.B. in Sali-Prent[®]), *Betaxolol* (Kerlone[®]), *Bisoprolol* (z.B. Concor[®]), *Celiprolol* (z.B. Selectol[®]), *Esmolol* (z.B. Brevibloc[®]), *Nebivolol* (Nebilet[®]), *Metoprolol* (z.B. Beloc[®], Prelis[®]), *Talinolol* (Cordanum[®]). Die meisten von ihnen werden zur Hochdrucktherapie eingesetzt, einige auch für andere Indikationen.

Zu den nichtselektiven β -Blockern gehören *Carteolol* (Endak[®]), *Oxprenolol* (Trasicor[®]), *Penbutolol* (Betapressin[®]), *Pindolol* (z.B. Viskaldir[®]), *Propranolol* (z.B. Dociton[®]), *Timolol* (im Kombinationspräparat MODUCRIN[®]) und das Antiarrhythmikum *Sotalol* (z.B. Rentibloc[®]), das in ► Kapitel 2.8.17 besprochen wird.

Das in den USA gebräuchliche *Labetalol* besitzt eine zusätzliche α -Rezeptorblockierende Komponente. Zu *Carvedilol* (z.B. Dilatrend[®]), einem α_1 - und nichtselektiven β -Rezeptoren-Blocker, gibt es kaum Erfahrungen (weitere β -Rezeptoren-Blocker Kap. 2.17.20 „Ophthalmika“).

β -Rezeptoren-Blocker passieren die Plazenta und haben nach heutiger Erkenntnis keine teratogenen Eigenschaften (z.B. Diav-Citrin et al. 2011; Nakhai-Pour et al. 2010). Diese Erfahrungen beziehen sich im Wesentlichen auf gut untersuchte systemisch wirkende β -Blocker wie Atenolol, Bisoprolol, Labetalol, Metoprolol und Propranolol.

Anhand der Daten des schwedischen Geburtsregisters wurden 1.418 Frauen ohne Diabetesdiagnose, aber mit unterschiedlicher Antihypertensiva-Einnahme in der Frühschwangerschaft mit 1.046.843 Schwangeren ohne Antihypertensiva und ohne Diabetes verglichen. In der heterogenen Gesamtgruppe der Schwangeren mit Antihypertensiva war das Risiko für Frühgeburten und Small for Gestational Age (SGA) erhöht, große Fehlbildungen traten geringfügig häufiger auf (OR 1,63; 95%-CI 1,26 bis 2,12). Weder für die β -Blocker-Exponierten (Monotherapie: n = 798) noch für die anderen Antihypertensiva wurden substanzspezifische Risiken bzw. Fehlbildungen beobachtet (Lennestål et al. 2009).

Bei Atenolol wurde häufiger über unerwünschte Wirkungen berichtet als bei anderen β -Blockern. Zu diskutieren ist, ob es sich um einen substanzspezifischen Effekt handelt oder ob Atenolol nur intensiver untersucht wurde und dieselben Resultate bei allen β -Blockern möglich sind (Magee et al. 2003). Beschrieben sind ein geringeres Gewicht der Plazenta, intrauterine Wachstumsverzögerung und ein geringeres Geburtsgewicht (Tabacova et al. 2003a). Bayliss et al. (2002) untersuchten 491 Schwangerschaften mit Hypertonie im Hinblick auf das kindliche Geburtsgewicht. Als Kontrollgruppen dienten 189 unbehandelte und u.a. mit Calcium-Antagonisten (n = 14) behandelte Schwangere. Das Ergebnis ist interessant, allerdings schränkt die geringe Fallzahl die Aussage ein: Die Neugeborenen, deren Mütter *Atenolol* ab Konzeption oder dem 1. Trimenon bis zur Geburt eingenommen hatten (n = 40), wiesen ein statistisch signifikant geringeres Geburtsgewicht auf. Eine Atenololein-

nahme im 2. Trimenon dagegen führte nicht zu diesem Effekt. Unabhängig von der Art des Antihypertensivums führte eine Pfropfgestose (im 2./3. Trimenon) zu einem geringeren Geburtsgewicht.

Bei einem Kind wird eine retroperitoneale Fibromatose mit medullärer Kompression und später resultierender Skoliose in Zusammenhang mit der mütterlichen Atenololtherapie beschrieben. Die Autoren halten diese Assoziation für erwähnenswert, da analoge Befunde bei Erwachsenen nach Atenololeinnahme beschrieben wurden (Satgé et al. 1997).

Pathophysiologisch könnten β -Rezeptoren-Blocker, insbesondere wohl Atenolol, über eine plazentare Perfusionsminderung zu reduziertem Plazentagewicht, intrauteriner Wachstumsverzögerung und geringerem Geburtsgewicht führen. Ursächlich könnte dafür die Erhöhung des Uterustonos durch β -Blocker in Betracht kommen, aber auch die blutzuckersenkende Wirkung der β -Blocker wird diskutiert. Allerdings kann eine schwere Hypertonie dies auch allein bewirken, sodass die Erkrankung mindestens als Kofaktor mit bedacht werden muss.

Bei möglichen Auswirkungen der Medikation auf das intrauterine Wachstum muss zwischen schwerem mütterlichem Hochdruck und leichteren Formen unterschieden werden (► Kap. 2.8.1). Eine Metaanalyse zur Auswirkung von Antihypertensiva bei leichteren Hochdruckformen fand in der Subgruppe der β -Rezeptoren-Blocker allenfalls einen Trend zu geringerem Geburtsgewicht (nach Magee et al. 2011).

Eine *neonatale β -Rezeptoren-Blockade* infolge mütterlicher Therapie kann sich in einer Hypoglykämie und Abnahme der Herzfrequenz äußern. Atemdepression bei Neugeborenen wurde unter i.v. Gabe von Propranolol kurz vor der Schnittentbindung beobachtet (Überblick in Briggs et al. 2011), sie ist aber eher eine Ausnahmerecheinung.

Ein Absetzen der Medikation 24–48 h vor der Entbindung wird von manchen Autoren erörtert. Da die meist nur milden Symptome einer β -Rezeptoren-Blockade sich beim Neugeborenen innerhalb von 48 h folgenlos bessern und andererseits der mütterliche Blutdruck unter der Geburt ansteigt, ist dieses Vorgehen nicht zu empfehlen. Dennoch sollten sich Geburtshelfer und Pädiater über die mütterliche Medikation informieren.

Das postnatale Wachstum im 1. Lebensjahr scheint ebenso wenig beeinträchtigt zu sein wie die übrige Entwicklung der Kinder (Reynolds et al. 1984). Dies bestätigte eine neuere Untersuchung mit 32 intrauterin Labetalol-exponierten Kindern, die im Alter von 3–7 Jahren mit 2 Kontrollgruppen verglichen wurden (Chan et al. 2010). Während in dieser Studie die „Labetalol-Kinder“ etwas besser abschnitten als die „Methyl-dopa-Kinder“, fand eine niederländische Arbeitsgruppe andere Ergebnisse: Intrauterin Labetalol-exponierte Kinder ($n = 58$) hatten eine höhere Tendenz zur Entwicklung von Aufmerksamkeitsdefiziten (ADHS) als Methyl-dopa-exponierte (Pasker-de Jong et al. 2010). Nach einer Untersuchung aus Deutschland wird ADHS bei Jungen um den Faktor 4,3 häufiger diagnostiziert als bei Mädchen (Schlack et al. 2007), doch in der Studie von Pasker gibt es keine Aussage über die Geschlechterverteilung in den verschiedenen Gruppen, um nur einen methodischen Mangel dieser Studie zu nennen.

Empfehlung für die Praxis

β -Rezeptoren-Blocker gehören zu den Antihypertensiva der Wahl in der Schwangerschaft, wobei erprobte Mittel wie Metoprolol zu bevorzugen sind. Atenolol sollte möglichst nicht verordnet werden. Bei allen β -Rezeptoren-Blockern muss mit perinatalen Auswirkungen wie Herzfrequenzabnahme und Hypoglykämie gerechnet werden, wenn bis zur Geburt behandelt wurde.

2.8.4 Calcium-Antagonisten

Die meisten Calcium-Antagonisten sind zur Behandlung der Hypertonie zugelassen, ein Großteil auch zur Therapie der koronaren Herzkrankheit und einige als Antiarrhythmika. Nifedipin wird Off-Label auch als Tokolytikum verwendet (► Kap. 2.14.6).

Nifedipin (z.B. Adalat[®], Corinfar[®]) und *Verapamil* (z.B. Isoptin[®]) sind hinsichtlich der Anwendung in der Schwangerschaft am besten untersucht, gefolgt von *Amlodipin* (z.B. Norvasc[®]) und *Diltiazem* (z.B. Dilzem[®]).

Zu *Felodipin* (z.B. Modip[®]), *Gallopamil* (Procorum[®]), *Isradipin* (vascal[®]), zum vaso-selektiven Calciumkanal-Blocker *Lercanidipin* (z.B. Carmen[®]), zu *Manidipin* (z.B. Manyper[®]), *Nicardipin* (Antagonil[®]), *Nilvadipin* (z.B. Nivadi[®]), *Nisoldipin* (Baymycard[®]) und *Nitrendipin* (z.B. Bayotensin[®]) liegen mit Ausnahme einiger Einzelfallberichte keine ausreichenden Erfahrungen vor. Der bei uns als Antidemenzmittel zugelassene Calciumkanal-Blocker *Nimodipin* (Nimotop[®]) wurde auch in der Therapie des ausgeprägten Schwangerschaftshochdrucks eingesetzt. In einer Cochrane-Metaanalyse war die Substanz wirkungslos (Duley et al. 2006).

Im Gegensatz zu tierexperimentellen Ergebnissen gibt es beim Menschen keine Hinweise auf eine Abnahme der uteroplazentaren Perfusion durch Calcium-Antagonisten. Experimentelle Befunde weisen auf eine Calciumabhängigkeit früher embryonaler Differenzierungsvorgänge hin, die durch Antagonisten gestört werden könnten. In diesem Zusammenhang wurden in einzelnen Tierversuchsreihen distale Extremitätenfehlbildungen beobachtet (Yoshida et al. 1995).

Zur Exposition im 1. Trimenon liegen Erfahrungen mit mehr als 450 Schwangeren vor, die nicht auf teratogene Effekte hindeuten. Magee et al. (1996) beobachteten bei 78 Schwangerschaften keine erhöhte Rate an großen Fehlbildungen (Nifedipin n = 34, Verapamil n = 32, Diltiazem n = 10), jedoch eine höhere Abortrate und ein niedrigeres Gestationsalter bei der Entbindung. Das Geburtsgewicht der Kinder war tendenziell geringer. Diese Effekte führten die Autoren nicht auf die Medikation zurück. Auch Sørensen et al. (1998) fanden keinen Hinweis auf Teratogenität bei 25 Kindern nach Exposition im 1. Trimenon. Eine Analyse der Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters erbrachte keinen Anhalt für Extremitätenfehlbildungen oder ein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko (Sørensen et al. 2001) nach Exposition mit Nifedipin, Verapamil oder Felodipin. In einer weiteren Publikation wurden 56 retrospektive Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Nifedipin-Exposition (meist im 2. bzw. 3. Trimenon) vorgestellt (Tabacova et al. 2002). In 15 Fällen wurden Fehlbildungen beschrieben, davon 4 an den Extremitäten (u.a. ein Fall mit Defekten an den Endphalangen und einer mit Syndaktylie). Da der jeweilige Expositionszeitraum nicht genannt wird, kann Nifedipin als Ursache nicht bewertet werden. Der retrospektive Ansatz erlaubt zudem keine Berechnung der Fehlbildungsrate.

Eine multizentrische prospektive Studie mit 299 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren erbrachte ebenfalls weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch eine Häufung von Extremitätenfehlbildungen. Am meisten vertreten waren Nifedipin (n = 76) und Verapamil (n = 62), gefolgt von Diltiazem (n = 41) und Amlodipin (n = 38). Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ergaben sich bei der Frühgeburtsrate. Ferner ließ sich sowohl bei den frühgeborenen als auch bei den reifgeborenen Kindern z.T. eine Tendenz zu einem niedrigeren Geburtsgewicht feststellen. Diese Effekte sind wahrscheinlich durch die Art und Schwere der meist zugrunde

liegenden plazentaren Störungen zu erklären und nicht durch die Medikamente (Weber-Schoendorfer et al. 2008).

Nifedipin kann in Kombination mit *Magnesium* i.v. zu gravierendem Blutdruckabfall mit fetaler Hypoxie oder Bradykardie führen (z.B. Vetter 1991). Auch nach sublingualer Nifedipin-Anwendung kann es zur rapiden Blutdrucksenkung kommen (Hata et al. 1995).

Khandelwal et al. (2002) berichten über 7 Schwangere mit chronischer Nierenerkrankung und Proteinurie, von denen vier im 2./3. Trimenon Diltiazem einnahmen. Die Autoren diskutieren Diltiazem als Alternative zu den in der Schwangerschaft kontraindizierten Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Verapamil, mit dem auch fetale supraventrikuläre Tachykardien behandelt werden (▶ Kap. 2.8.15), kann Hyperprolactinämie und Galactorrhö verursachen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den bisherigen Publikationen für Calcium-Antagonisten keine Hinweise auf ein nennenswertes teratogenes Risiko beim Menschen.

Empfehlung für die Praxis

Calcium-Antagonisten gehören nach Methyldopa und Metoprolol zu den Antihypertensiva der Wahl in der Schwangerschaft, wobei erprobte Mittel wie Nifedipin zu bevorzugen sind. Die orale Gabe des rasch resorbierbaren Nifedipin gehört in der Notfalltherapie der Hochdruckkrise zu den Mitteln der Wahl. Nifedipin sollte nicht in Kombination mit Magnesium i.v. gegeben werden.

2.8.5 ACE-Hemmstoffe (ACEI)

ACE-Inhibitoren (ACEI) hemmen das Angiotensin konvertierende Enzymsystem und wirken blutdrucksenkend, können aber auch bei Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und diabetischer Nephropathie eingesetzt werden. Die Wirkung beruht primär auf einer Unterdrückung des Plasma-Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

In Deutschland stehen folgende Substanzen zur Verfügung:

Benazepril (z.B. Cibacen®), *Captopril* (z.B. Tensobon®), *Cilazapril* (Dynorm®) und *Enalapril* (z.B. Xanef®) sowie *Fosinopril* (z.B. dynacil®), *Lisinopril* (z.B. Acerbon®), *Moexipril* (Fempres®), *Perindopril* (z.B. Coversum®), *Quinapril* (z.B. Accupro®), *Ramipril* (z.B. Vesdil®, Delix®), *Spirapril* (z.B. Quadropril®), *Trandolapril* (z.B. Udrik®) und *Zofenopril* (BIFRIL®).

ACE-Hemmstoffe haben sich bisher nicht als teratogen erwiesen, sind aber fetotoxisch.

Zur Exposition im 1. Trimenon liegen Erfahrungen mit mehr als 1.000 Schwangeren vor, die als Fallberichte, Fallserien oder Studien veröffentlicht sind. In etwas älteren Fallserien mit über 200 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Burrows und Burrows 1998; Bar et al. 1997; Feldkamp et al. 1997). Dies bestätigte eine neue Zwei-Zentren-Studie mit 224 ACEI-exponierten Schwangerschaften, die mit zwei Kontrollgruppen verglichen wurden, einer weiteren Antihypertensiva-Gruppe und einer Kohorte mit gesunden Schwangeren (Diav-Citrin et al. 2011). ACEI bzw. Angiotensin-Antagonisten (n = 28) behandelte Schwangere hatten ein ungünstigeres Profil: Sie waren älter und litten häufiger an Diabetes mellitus. Bei beiden Antihypertensiva-Kohorten fanden sich mehr Frühgeburten und ein signifikant geringere

res, wenn auch noch normales kindliches Geburtsgewicht. Karthikeyan et al. (2011) werteten sowohl 71 ACEI-exponierte Schwangerschaften aus als auch das United Kingdom Adverse Drug Reaction Reporting System. In beiden Fällen fanden sie keine Assoziation zwischen großen Fehlbildungen.

2006 sorgte eine methodisch kritisch zu bewertende Verschreibungsstudie mit 209 Schwangeren für Aufsehen, da sie ein von anderen Untersuchern bisher nicht beobachtetes Risiko für Herzseptumdefekte ($n = 7$) und ZNS-Anomalien fand (Cooper et al. 2006). Zu den ZNS-Anomalien wurde hier ungewöhnlicherweise auch ein Kolobom gerechnet. Eine finnische Registerstudie mit 137 Schwangeren, die nur als Abstract vorliegt, fand eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate nach ACEI-Exposition (korrigierte OR 2,20; 95%-CI 1,19 bis 4,08) und führte dies auf den mütterlichen Diabetes zurück (Malm et al. 2008). Anhand der Daten des schwedischen Geburtenregisters wurden 1.418 Frauen ohne Diabetes, aber mit unterschiedlicher Antihypertensiva-Einnahme in der Frühschwangerschaft mit 1.046.843 Schwangeren ohne Antihypertensiva und ohne Diabetes verglichen. Die korrigierte Odds Ratio für kardiovaskuläre Defekte, insbesondere Septumdefekte, war insgesamt in der Antihypertensiva-Gruppe mit 2,59 (95% CI 1,92 bis 3,51) erhöht. Dies traf ebenso für die ACEI-Subgruppe ($n = 157$) als auch für die β -Blocker-Exponierten ($n = 1.013$) zu. Die Autoren werteten den Effekt nicht als substanzspezifisch (Lennestål et al. 2009).

Seit Längerem ist bekannt, dass ACEI in der 2. Schwangerschaftshälfte zur Mangel durchblutung der Plazenta (de Moura und Lopes 1995), zu fetaler Hypotonie, Oligohydramnion und dialysepflichtiger Anurie beim Neugeborenen führen können (z.B. Murki et al. 2005; Filler et al. 2003; Lavoratti et al. 1997). Derartige Entwicklungsstörungen wurden auch tierexperimentell unter hoher Dosis beobachtet. Folgender Pathomechanismus wird heute angenommen: Die fetale Nieren- und Urinproduktion beginnt Ende des 1. Trimenons. ACEI setzen den Gefäßtonus der Nierengefäße herab, dadurch kann es bei längerer Exposition zu einer fetalen Nierenschädigung kommen. Ergebnis der Minderperfusion ist eine reduzierte Urinproduktion mit Oligohydramnion mit nachfolgender Niereninsuffizienz bis zur Anurie. Außerdem wurden Hypoplasien der Schädelknochen, Kontrakturen und Lungenhypoplasien beobachtet. Die Fallbeschreibungen wurden durch eine Auswertung der an die FDA gemeldeten auffälligen Schwangerschaftsverläufe nach Enalapril-Exposition bestätigt (Tabacova et al. 2003b).

Es gibt Kasuistiken zur Rückbildung eines Oligohydramnions nach Absetzen des ACEI (z.B. Muller und James 2002). Zu möglichen Spätfolgen liegen Berichte von 4 Kindern vor, die nach intrauteriner ACEI-Exposition im 3. Trimenon postpartal zunächst anurisch waren und sich innerhalb der ersten 3 Lebensmonate gänzlich erholten. Bei 3 der 4 Kinder entwickelte sich dann im Kindes- oder Jugendalter eine Niereninsuffizienz mit Proteinurie, z.T. auch eine arterielle Hypertonie (Laube et al. 2007; Guron et al. 2006).

Seit 1992 wird in den USA mit einem sog. Blackbox-Aufdruck vor der Anwendung von ACEI in der 2. Hälfte der Schwangerschaft gewarnt. Trotzdem kam es – beim Vergleich der späten 1980er-Jahre mit 2003 – zu einer Verdreifachung der Expositionen (Bowen et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

ACEI sind im 2. und 3. Trimenon kontraindiziert bzw. nur der Therapie schwerer, nicht anders behandelbarer Erkrankungen vorbehalten. Nach einer versehentlichen Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte umgehend auf eines der empfohlenen antihypertensiven Mittel umgestellt werden. Eine weiterführende Ultraschallfeindiagnostik kann angeboten werden. Bei längerfristiger Therapie im 2. und 3. Trimenon sollte ein Oligohydramnion ausgeschlossen und beim Neugeborenen auf die Nierenfunktion und eine mögliche Hypotonie geachtet werden.

2.8.6 Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (ARB; sog. Sartane)

Candesartan (z.B. Blopress®), *Eprosartan* (z.B. Teveten®), *Irbesartan* (z.B. Aprovel®), *Losartan* (Lorzaar®), *Olmesartan* (Votum®, Olmetec®) *Telmisartan* (z.B. Micardis®) und *Valsartan* (z.B. Diovan®) blockieren kompetitiv und selektiv den AT1-Rezeptor, sodass es zur Inhibition von Angiotensin II kommt. In den USA ist *Azilsartan* als neue Substanz 2011 zugelassen worden. Die Sartane werden als Antihypertensiva und bei Kardiomyopathie eingesetzt. Beim Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung vermindern sie die Proteinurie und erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate.

Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) haben sich bisher nicht als teratogen erwiesen, sind aber fetotoxisch.

Zur Exposition im 1. Trimenon liegen Erfahrungen mit mehr als 200 Schwangeren vor, hauptsächlich Fallserien oder Subgruppen innerhalb von Antihypertensiva-Studien. Eine Publikation mit 37 Schwangerschaftsverläufen nach Exposition im 1. Trimenon berichtet über 30 lebendgeborene Kinder und zwei Schwangerschaften mit großen Fehlbildungen, von denen eine wegen Exenzephalus abgebrochen wurde (Schaefer 2003). Serreau et al. (2005) stellen 10 Schwangerschaften mit Einnahme von Sartanen vor, von denen 7 bis SSW 13 exponiert waren. Unter den 6 lebendgeborenen Kindern gab es keine angeborenen Fehlbildungen. In einer Fallserie mit 5 intrauterin ARB-exponierten Kindern fand sich eines mit einem 6. Finger rechts und einem 6. Zeh links bei negativer Familienanamnese (Gersak et al. 2009). Eine Zwei-Zentren-Studie beobachtete keine Fehlbildungen bei 28 Schwangerschaften mit ARB-Einnahme im 1. Trimenon (Diav-Citrin et al. 2011). Eine Antihypertensiva-Studie zum kardialen Fehlbildungsrisiko nach früher Exposition, basierend auf den Daten des schwedischen Geburtenregisters, fand 77 ARB-exponierte Schwangerschaften, von denen 45 ausschließlich Sartan-exponiert waren und keines dieser Kinder eine Fehlbildung des Herzens aufwies (Lennestål et al. 2009). Bei der Auswertung der DIRECT-Programme (diabetische Retinopathie und Wirkungsvergleich von Candesartan gegen Placebo) im Hinblick auf mit Candesartan behandelte Schwangerschaften wurden mindestens 40 Frauen mit Einnahme im 1. Trimenon identifiziert. Bei keinem der geborenen Kinder wurden Fehlbildungen beobachtet (Porta et al. 2011).

Bei Anwendung im 2. und 3. Trimenon bestehen ähnliche Risiken wie bei den ACE-Hemmstoffen. Etwa 40 Kasuistiken berichten über Oligo- oder Anhydramnion, Nierenfunktionsstörungen bis zur Anurie, Lungenhypoplasie, Kontrakturen der Extremitäten, Hypoplasie des Schädeldachs und Totgeburten bzw. Tod in der Neugeborenenperiode (z.B. Oppermann 2011; Hünseler et al. 2011; Alwan et al. 2005a, b; Schaefer 2003).

Inzwischen wurde bei 5 Kindern nach Exposition bis ins bzw. im 3. Trimenon eine intrauterin entstandene Thrombose bzw. Obliteration der V. cava inferior beschrieben. In einem Fall bestanden zusätzliche Thrombosen beider Nierenvenen (Oppermann 2011; Bakkum et al. 2006). Der Pathomechanismus ist nicht geklärt; vermutlich spielt der herabgesetzte renale Blutfluss eine Rolle.

Oligohydramnion und eingeschränkte fetale Nierenfunktion können sich nach rechtzeitigem Absetzen teilweise oder vollständig zurückbilden (z.B. Munk et al. 2010; Bos-Thompson et al. 2005; Berkane 2004). In diesen Publikationen erfolgte die Umstellung zweimal in SSW 22 und einmal in SSW 24.

Bislang noch nicht untersucht ist, ob es, wie nach ACEI-Einnahme, zu Spätfolgen wie Nierenerkrankung und Hypertonus bei den intrauterin Sartan-exponierten Kindern kommen kann.

Eine Analyse von 28 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit ARB-Exposition über 13 SSW hinaus beobachtete die Fetopathie nur, wenn länger als 20 SSW behandelt worden war. In diesem Fall betrug das Risiko für ein Oligohydramnion als erstem sichtbaren Zeichen der Sartan-Fetopathie 31% (Oppermann 2011).

Empfehlung für die Praxis

Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker sind im 2. und 3. Trimenon kontraindiziert bzw. nur der Therapie schwerer und anders nicht behandelbarer Erkrankungen vorbehalten. Bei versehentlicher Behandlung in die Schwangerschaft hinein sollte umgehend auf eines der empfohlenen Antihypertensiva umgestellt werden. Eine weiterführende Ultraschallfeindiagnostik kann angeboten werden. Bei längerer Therapie, insbesondere wenn diese über 20 Wochen hinaus erfolgt ist, muss ein Oligohydramnion ausgeschlossen und die fetale Entwicklung per Ultraschall kontrolliert werden. In diesem Fall sollte beim Neugeborenen die Nierenfunktion kontrolliert und auf eine mögliche Hypotonie geachtet werden.

2.8.7 Dihydralazin

Dihydralazin (Depressan[®], Nepresol[®]), ein zentral und peripher wirksames Antihypertensivum, gehört zu den bei Schwangerschaftshypertonie am längsten eingesetzten Medikamenten. Es wird zu 80% nach oraler Gabe resorbiert, etwa $\frac{1}{3}$ werden in der Leber inaktiviert, die HWZ beträgt 2–8 h.

Es gibt kaum dokumentierte Erfahrungen zur Therapie im 1. Trimenon. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde bisher nicht beobachtet (Briggs et al. 2011).

Die meisten Publikationen beschreiben eine Anwendung im 3. Trimenon. In einigen Fällen wurde eine lebertoxische Wirkung bei Patientinnen mit Präeklampsie beobachtet (Hod et al. 1986).

Ein „Pseudolupus“ ist als Nebenwirkung bei Dihydralazin seit langem bekannt. Daher ist eine Kasuistik erwähnenswert, die ein lupusähnliches Syndrom auch bei Mutter und Fet beschreibt; das Neugeborene verstarb (Yemini et al. 1989).

Magee et al. (2003) untersuchten in einer Metaanalyse mütterliche, fetale und perinatale Auswirkungen der Behandlung mit *Hydralazin* bei schwerer Hypertonie – in der Regel im 2./3. Trimenon. In den einbezogenen Studien wurde Hydralazin meistens mit Nifedipin oder Labetalol verglichen. Drei neuere randomisierte Studien vergleichen Hydralazin oder Dihydralazin mit Labetalol (Vigil-de Gracia et al. 2006), Urapidil (Wacker et al. 2006) und Diazoxid (Hennessy et al. 2007). Die Er-

gebnisse sind uneinheitlich, doch kann der Schluss gezogen werden, dass Dihydralazin nicht Mittel der 1. Wahl bei der Behandlung der schweren Hypertonie in der Schwangerschaft sein sollte.

Die i.v. Applikation von Dihydralazin/Hydralazin wird auch von den Autoren der deutschen Leitlinie (AWMF 2008) nicht mehr als Mittel der 1. Wahl bei schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft angesehen, da Hydralazin, verglichen mit anderen Arzneistoffen (oral oder i.v.), mit einer erhöhten Häufigkeit von perinatalen Komplikationen assoziiert war.

Empfehlung für die Praxis

Dihydralazin kann bei Schwangerschaftshochdruck angewendet werden, bei akuten Hochdruckkrisen auch intravenös. Es gilt jedoch nicht mehr als Mittel der 1. Wahl.

2.8.8 Peripher wirksame Antiadrenergika

Zu den zurzeit in Deutschland verfügbaren peripher wirksamen antiadrenergen Substanzen, den sog. α -Rezeptoren-Blockern, gehören Urapidil, Prazosin, Bunazosin, Doxazosin und Terazosin.

Urapidil (z.B. Ebrantil®) kann oral oder intravenös injiziert werden. Im englischsprachigen Raum ist es wenig verbreitet. In Deutschland wird es in der Schwangerschaft vor allem zur Therapie hypertensiver Notfälle eingesetzt. Schulz et al. (2001) kommen in einer klinischen Vergleichsstudie zu dem Ergebnis, dass Urapidil bei Präeklampsie eine gleichwertige antihypertensive Alternative zu Dihydralazin darstellt. Dies bestätigte eine andere Studie mit 42 Patientinnen. Nebenwirkungen und Steuerbarkeit waren unter Urapidil jedoch günstiger (Wacker et al. 2006). Von der Deutschen Sektion der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy wurde Urapidil als Alternative zu Dihydralazin bei der Präeklampsiebehandlung empfohlen. Es soll gegenüber Dihydralazin den Vorteil besitzen, dass der intrazerebrale Druck nicht ansteigt. Eine Fallbeschreibung berichtet über vorübergehende Atemdepression bei einem Frühgeborenen der 35. Woche und hoher Urapidilkonzentration im Urin des Neugeborenen (Vanhaesebrouck et al. 2009).

Prazosin (z.B. Adversutan®) ist plazentagängig. Wenige Veröffentlichungen aus den 1980er-Jahren beschreiben die gute Verträglichkeit in der Spätschwangerschaft. Zum teratogenen Potenzial gibt es zwar keine Hinweise, aber auch keine ausreichend dokumentierten Verläufe. Zu *Bunazosin* (Andante®), *Doxazosin* (z.B. Diblocin®) und *Terazosin* (z.B. Heitrin®) liegen weniger Erfahrungen vor. In der Hochdrucktherapie von Nichtschwangeren werden diese Substanzen als Second-Line-Mittel in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt und haben vor allem bei Männern mit gleichzeitiger benigner Prostatahyperplasie ihre Bedeutung.

Empfehlung für die Praxis

Urapidil i.v. ist zur Notfalltherapie des Bluthochdrucks geeignet. Prazosin kommt im 2./3. Trimenon nur bei Versagen der primär empfohlenen Antihypertensiva in Frage. Nach Einnahme von peripheren α -Blockern im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung der Feten angeboten werden.

2.8.9 Zentral wirksame Antiadrenergika

Clonidin (z.B. Catapresan®) ist ein Antihypertensivum mit vorwiegend zentralem Angriffspunkt. Die Bioverfügbarkeit beträgt 75% und die HWZ 8,5 h. Bei Schwangeren ist, metabolisch bedingt, die Clearance erhöht (Buchanan et al. 2009). Clonidin spielt in der Hochdrucktherapie heute keine Rolle mehr. Gelegentlich wird es auf der Intensivstation im Rahmen eines akuten Alkoholentzugssyndroms i.v. verabreicht. In der Augenheilkunde als Antiglaukomatosum hat es ebenfalls an Bedeutung verloren. Manchmal wird Clonidin unter der Geburt im Rahmen der Anästhesie eingesetzt (► Kap. 2.16.7).

Eine neue Studie mit 66 Schwangeren, die Clonidin nach 16 SSW erhielten, zeigte zwar eine wirkungsvolle Blutdrucksenkung, jedoch teilweise eine Reduktion des kardialen Auswurfvolumens und bei 31 von 66 Schwangeren keine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstands mit negativen Auswirkungen auf das neonatale Geburtsgewicht (Rothberger et al. 2010).

Ein nennenswertes teratogenes Potenzial scheint Clonidin nicht zu besitzen. In einzelnen Fällen wurde jedoch ein plötzlicher Fruchttod im Zusammenhang mit einer Clonidintherapie beobachtet (Heilmann und Kurz 1970). Dem stehen Berichte über gute Verträglichkeit und Wirksamkeit in mehr als 200 Schwangerschaften gegenüber (Horvath 1985). Boutroy et al. (1988) beschreiben eine vorübergehende Hypertonie bei einigen Neugeborenen, die im Sinne einer Entzugssymptomatik interpretiert wurde. Huisjes et al. (1986) untersuchten Kinder im Alter von etwa 6 Jahren, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Clonidin erhalten hatten. Hyperaktives Verhalten und Schlafstörungen fanden sich etwas häufiger im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Der Befund dieser kleinen Studie ähnelt zwar Ergebnissen einer tierexperimentellen Untersuchung, wurde aber bisher nicht durch andere klinische Untersuchungen bestätigt.

Moxonidin (z.B. Cynt®) gehört zur Gruppe der zentral wirksamen α -Rezeptor-Agonisten, zu denen eine fundierte Risikobewertung mangels dokumentierter Erfahrungen nicht möglich ist.

Reserpin (als Kombination mit Clopamid in Briserin® N) ist ein zentral und peripher wirksames, oral gut resorbierbares Sympatholytikum, das inzwischen an Bedeutung verloren hat. Bevor es als Antihypertensivum genutzt wurde, fand es in der Psychiatrie breite Verwendung. Nach Gabe von Reserpin im letzten Drittel der Schwangerschaft wurden gelegentlich Atem- und Trinkstörungen bei Neugeborenen beobachtet. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko besteht offenbar nicht (Czeizel 1988).

Empfehlung für die Praxis

Clonidin, Moxonidin und Reserpin gehören nicht mehr zum Standardrepertoire einer antihypertensiven Behandlung. Sie sollten in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden. Nach einer dennoch erfolgten Einnahme im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.8.10 Sonstige Antihypertensiva

Phenoxybenzamin (Dibenzylan®), ein α -adrenerger Blocker, wird zur Behandlung des Phäochromozytoms und bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen eingesetzt. Publierte Erfahrungen zur Anwendung im 1. Trimenon gibt es nicht. In den

Kasuistiken mit Exposition in der späteren Schwangerschaft wurden keine Entwicklungsstörungen beschrieben (z.B. Luk et al. 2009).

Minoxidil (Lonolox[®]), ein antihypertensiv wirkender Vasodilatator, wird lokal auch bei Alopezie eingesetzt. Fallberichte mit unterschiedlichen Fehlbildungen und einer Hypertrichose bei Neugeborenen, die sich in den ersten 3 Lebensmonaten wieder verliert, lassen keine differenzierte Risikobewertung zu (► Kap. 2.17.17).

Nitroprussid-Natrium (nipruss[®]) gehört zu den sehr rasch wirksamen Vasodilatoren. Es wird ausschließlich i.v. im Bereich der Intensivmedizin angewandt. Nitroprussid ist gut plazentagängig, erreicht beim Feten die gleiche Konzentration wie im mütterlichen Organismus und wird auch dort sehr schnell zu Zyanid und Thiozyanat metabolisiert. Daraus ergibt sich eine mögliche Toxizität. Die Erfahrungen beziehen sich auf 22 Patientinnen mit 24 exponierten Feten, von denen 5 tot geboren wurden. Achtzehn Schwangere wurden wegen schwerer Hypertonie und 4 wegen eines intrakraniellen Aneurysmas behandelt. Die von den 9 Autoren beschriebenen Verläufe sind teilweise unzureichend dokumentiert (Sass et al. 2007).

Magnesiumsulfat i.v. (z.B. Cormagnesin[®]) gilt nach wie vor als Basistherapie bei einer Präeklampsie mit Hyperreflexie, um die neuromuskuläre Übererregbarkeit via Calcium-Antagonismus zu dämpfen. Da in den meisten derartig gelagerten Fällen eine Schwangerschaftsbeendigung geplant wird, handelt es sich um überwiegend kurzfristige i.v. Therapien zur Stabilisierung prä-, peri- und postnatal. In der grundsätzlichen Diskussion zum Einsatz von Magnesium zur Blutdrucksenkung gibt es die Erkenntnis, dass sich Magnesium dazu nicht eigne und deshalb dafür nicht mehr eingesetzt werden soll (Duley et al. 2006).

Aliskiren (RASILEZ[®]) ist ein neu entwickelter Renin-Inhibitor, der die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel senkt. Endpunktstudien, die eine Beurteilung des Stellenwerts dieser Substanz ermöglichen, liegen noch nicht vor. Die Blutdrucksenkung scheint eher moderat zu sein. Erfahrungen in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor, es ist aber zu befürchten, dass Renin-Inhibitoren ähnlich wie ACE-Hemmstoffe oder Sartane zur einer fetalen Nierenfunktionsstörung und Oligohydramnion führen könnten.

Diazoxid (Proglycem[®]) spielt in der Hochdrucktherapie keine Rolle mehr. Inzwischen ist es bei Hypoglykämien verschiedener Herkunft zugelassen. Es wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert und ist plazentagängig. Bei Schwangeren wurden Hyperurikämie, Wasserretention und Wehenhemmung beobachtet, bei Neugeborenen Alopezie, vermehrte Lanugobehaarung und verzögerte Knochenentwicklung (Milner und Chouksey 1972).

Empfehlung für die Praxis

Phenoxybenzamin kann in der Schwangerschaft beim Phäochromozytom verordnet werden. Nitroprussid-Natrium sollte nur anders nicht therapierbaren Einzelfällen vorbehalten sein. Diazoxid und Minoxidil sollten gemieden werden. Aliskiren ist in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Eine dennoch erfolgte Einnahme stellt keine Indikation zum risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch oder zu invasiver Diagnostik dar (► Kap. 1.16). Nach Anwendung aller hier genannten Substanzen im 1. Trimenon, bei Aliskiren auch in der späteren Schwangerschaft sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

2.8.11 Pulmonale Hypertonie und Schwangerschaft

Pulmonale Hypertonie (PH) und pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) sind ein Sammelbegriff für Krankheiten, die durch eine dauerhafte Erhöhung des Lungenarterienwiderstands gekennzeichnet sind. Wenn der mittlere Blutdruck in der Pulmonalarterie > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg bei Belastung beträgt, liegt ein Lungenhochdruck vor. Neben idiopathischen Formen gibt es eine Reihe von zugrunde liegenden Erkrankungen, die zu einer PH führen können.

Die Therapie besteht in der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung, aus symptomatischen Maßnahmen wie z.B. Sauerstoffzufuhr, Antikoagulation, Diuretika, evtl. Digitalis, Calcium-Antagonisten und spezifischen Arzneimitteln zur Verhinderung des Gefäßumbaus in den Lungenarterien.

Die physiologischen Herz-Kreislauf-Veränderungen in der Schwangerschaft haben eine Verschlechterung der PAH zur Folge, die ohne spezifische Therapie zu einer hohen mütterlichen Mortalität von 30–56% führt (Weiss et al. 1998: systematische Auswertung von 125 Schwangerschaftsverläufen von 1978 bis 1996). Von daher wird von einer Schwangerschaft in der Regel abgeraten. Eine PAH kann auch erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Besonders kritisch sind Spätschwangerschaft und Postpartalzeit. Schwangere mit PAH sollten in spezialisierten Zentren betreut werden. Die Mortalität ist dann deutlich geringer (z.B. Kieley et al. 2010: Auswertung von 10 Schwangerschaften aus dem eigenen Zentrum von 2002 bis 2009; eine Frau starb 4 Wochen nach der Niederkunft).

Im Folgenden werden Arzneistoffe zur spezifischen Behandlung der PAH vorgestellt, zu denen insgesamt wenige Erfahrungen in der Schwangerschaft vorliegen. In Deutschland wird die Therapie der PAH häufig mit einer Mono- oder Kombinationstherapie aus einem oralen Endothelinrezeptor-Antagonisten und/oder einem oralen Phosphodiesterase-Hemmer begonnen. Die parenteral oder inhalativ zu verabreichenden Prostacyclin-Analoga werden in der Regel erst bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt (Ghofrani et al. 2010).

Endothelinrezeptor(ET)-Antagonisten

Die drei ET-Antagonisten, die zur Zulassung kamen, sind alle potenziell lebertoxisch und „dürfen nur von registrierten Verschreibern verordnet werden“ (Ghofrani et al. 2010). *Sitaxsentan* (Thelin[®]) wurde wegen schwerer Leberschädigung Ende 2010 vom Markt genommen.

Bosentan (Tracleer[®]) ist zu 98% an Plasma-Albumin gebunden, hat eine HWZ von ca. 5 h und bindet spezifisch an die Endothelinrezeptoren, die Vasokonstriktion, Fibrose, Zellproliferation und Zellumbau (Remodeling) hervorrufen. Durch Bosentan werden diese Effekte z.T. antagonisiert. Die Sicherheit hormoneller Kontrazeption ist bei Einnahme von Bosentan durch CYP2C9- und 3A4-Induktion herabgesetzt (Ghofrani et al. 2010).

Bosentan hat sich bei Ratten mit Plasmakonzentrationen, die über dem 1,5-fachen des humantherapeutischen Bereichs lagen, als teratogen erwiesen. Beobachtet wurden Fehlbildungen von Kopf, Gesicht und Augen. Da der Zusammenhang als plausibel gilt, wurde in den USA und Teilen der EU ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm ähnlich wie bei Isotretinoin initiiert (Segal et al. 2005), obwohl es bisher keinen Anhalt für Teratogenität beim Menschen gibt. Allerdings ist der Erfahrungsumfang zu gering, um ein Risiko ausschließen zu können.

Bisher liegen drei Fallberichte vor: Nach einer kompliziert verlaufenden Schwangerschaft mit versehentlicher Einnahme von Bosentan und Sildenafil bis zur Entbindung in SSW 30 wies das wachstumsretardierte Mädchen keine Fehlbildungen auf. Nach anfänglich gutem Gedeihen verstarb es im Alter von 6 Monaten an einer RS-Virus-Infektion (Molelekwa et al. 2005). Elliot et al. (2005) beschreiben u.a. einen dramatischen Schwangerschaftsverlauf mit Bosentan- und Warfarin-Exposition bis zur 6./7. Woche, anschließender Therapieumstellung auf inhalatives Iloprost und Heparin und Herz-Kreislauf-Stillstand nach 25 SSW. Nach erfolgreicher Reanimation wurde auf i.v. Iloprost umgestellt und eine Woche später per Sectio ein Junge entbunden, der sich nach überstandenen Frühgeborenenproblemen gut entwickelte. Die dritte Kasuistik beschreibt eine Frau mit systemischem Lupus erythematodes und assoziierter PAH, die bis zur 5. Woche Bosentan und Phenprocoumon sowie fortlaufend Sildenafil und diverse Immunsuppressiva eingenommen hatte. Phenprocoumon wurde durch Heparin ersetzt und statt Bosentan wurde ab 35 SSW Iloprost in die Therapie eingeführt. Nach 37 Wochen wurde ein gesundes Kind geboren (Streit et al. 2009).

Ambrisentan (VOLIBRIS®) wirkt tierexperimentell teratogen; es liegen beim Menschen keine Erfahrungen zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft vor.

Phosphodiesterase-Inhibitoren

Phosphodiesterase Typ 5 findet sich im Corpus cavernosum des Penis und auch in den Lungengefäßen. Bei PAH führt die Hemmung dieser Phosphodiesterase zu einer Vasodilatation in den Lungengefäßen und abgemildert auch im großen Kreislauf.

Zu *Sildenafil* (Viagra®, Revatio®) liegen zurzeit 5 Fallberichte vor. Lacassie et al. (2004) schildern eine 22-Jährige mit Eisenmenger-Syndrom, die von Woche 7 bis 9 Sildenafil einnahm, dann aus Kostengründen pausierte und wegen Verschlechterung die Therapie von SSW 31–36 wieder aufnahm. Die weitere Medikation bestand aus Diltiazem und ab SSW 32 aus L-Arginin. Nach 36 Wochen wurde ein gesunder Junge geboren. Zwei Schwangerschaftsverläufe mit durchgängiger Sildenafiltherapie sind unter Bosentan beschrieben (Streit et al. 2009; Molelekwa et al. 2005). Goland et al. (2010) berichten über 2 Schwangere, die im letzten Trimenon Sildenafil und i.v. Epoprostenol erhielten und per Kaiserschnitt gesunde Kinder gebaren.

Sildenafil wurde off-Label bei wiederholten Spontanaborten (Jerzak et al. 2008), zur In-vitro-Fertilisation (Jerzak et al. 2010) und bei Präeklampsie (Downing 2010; Samangaya et al. 2009) mit wenig Erfolg versucht. Allerdings wurde nicht über negative Auswirkungen auf den Feten berichtet. Mit Erfolg wurde es bei 10 Schwangerschaften mit schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung eingesetzt (von Dadelsen et al. 2011).

Keine Erfahrungen liegen zur Anwendung von *Tadalafil* (z.B. CIALIS®) in der Schwangerschaft vor.

Prostacyclin-Analoga

Die derzeit in der Therapie der PAH in Betracht kommenden Prostacyclin-Analoga sind Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost. Sie haben thrombozytenaggregationshemmende und vasodilatatorische Eigenschaften und zeigen Wirkungen bei der Verhinderung des intravasalen Gefäßumbaus.

Epoprostenol (Epoprostenol-Sandoz®) ist ein instabiles synthetisches Prostacyclin-Analogon, das wegen seiner HWZ von 3 min kontinuierlich infundiert werden muss. Es wird in Deutschland kaum angewendet und hat gravierende Nebenwirkungen

(Ghofrani 2010). Moodley und Gouws (1992) beschrieben fast 50 Patientinnen mit Epoprostenoltherapie in der Spätschwangerschaft wegen Präeklampsie. Es wurden nur frühgeburtsbedingte und keine arzneitypischen Komplikationen beschrieben. Mindestens 14 Schwangere mit PAH und Epoprostenoltherapie, von denen nur ein Teil auch im 1. Trimenon exponiert war, zeigten keine substanzspezifischen embry- oder fetotoxischen Nebenwirkungen (z.B. Garabedian et al. 2010; Goland et al. 2010; Bendayan et al. 2005; Avdalovic et al. 2004; Bildirici und Shumway 2004; Geohas und McLaughlin 2003; Stewart et al. 2001; Badalian et al. 2000).

Treprostinil (REMODULIN®) ist als subkutane Infusion in Deutschland auf dem Markt; in den USA ist es auch zur intravenösen und inhalativen Applikation erhältlich. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Experimentell war es bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen.

Das stabile synthetische Prostacyclin-Analogon *Iloprost* wird inhalativ als *Ventavis*® und i.v. als *Ilomedin*® angeboten. Als Infusion ist es in Deutschland allerdings nur für die fortgeschrittene Thrombangiitis obliterans zugelassen, wird aber in fortgeschrittenen Stadien der PAH auch i.v. eingesetzt. Der Erfahrungsschatz zur Anwendung in der Schwangerschaft ist begrenzt. Sechs Fallberichte zur Therapie der PH, darunter eine Exposition im 1. Trimenon, lassen keine negativen Effekte auf die pränatale Entwicklung erkennen (z.B. Streit et al. 2009; Cotrim 2006; Elliot et al. 2005). Die nur bei Ratten und nicht bei anderen Tieren experimentell beobachteten kürzeren Zehen werden als Hypoperfusionsphänomen und nicht als teratogener Effekt eingeschätzt (Battenfeld et al. 1995). Inhalatives *Iloprost* wurde bei 4 sehr kleinen Frühgeborenen mit persistierender PH erfolgreich und mit guter Verträglichkeit eingesetzt (Eifinger et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Die pulmonale arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft ist mit einer hohen mütterlichen Mortalität belastet, deshalb sollte eine interdisziplinäre Betreuung in spezialisierten Zentren erfolgen. Gewählt werden sollte die Therapie, die für die Schwangere am wirksamsten erscheint. Wenn verschiedene Optionen diskutiert werden, sollte auf eine Behandlung mit Endothelinrezeptor-Antagonisten im 1. Trimenon verzichtet werden. Eine Indikation zum risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch wegen der applizierten Medikamente besteht nicht (▶ Kap. 1.16), jedoch sollte die fetale Entwicklung fortlaufend mit weiterführenden Ultraschalluntersuchungen kontrolliert werden.

2.8.12 Hypotonie und Antihypotonika

Eine Hypotonie ist im Prinzip ohne klinische Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf. Dies gilt erst recht für die in der Schwangerschaft nicht seltene Kreislaufdysregulation. Im Vordergrund der Therapie stehen physikalische Maßnahmen wie das Tragen von Kompressionsstrümpfen, Beingymnastik vor dem Aufstehen, Kaltwasseranwendungen und Bürstenmassage. Auch Kaffee ist in Maßen erlaubt. Eine medikamentöse Therapie ist gewöhnlich weder bei arterieller Hypotonie noch bei einer Kreislaufdysregulation indiziert.

2.8.13 Adrenerge Substanzen

Die adrenergen Substanzen *Etilefrin* (z.B. *Effortil*®) *Ameziniummetilsulfat* (*Regulon*®) und *Midodrin* (*Gutron*®) werden als Antihypotonika verwendet.

Zu Dihydroergotaminmesilat ▶ Kapitel 2.1.14.

Adrenerge Substanzen können im Tierversuch die Uterusdurchblutung reduzieren. Eine teratogene Wirkung im therapeutischen Dosisbereich konnte man beim Menschen bisher nicht beobachten. Jedoch sind die Erfahrungen zu gering, um ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko auszuschließen.

Empfehlung für die Praxis

Im 1. Trimenon sind die genannten Substanzen zu meiden. Sollte eine Exposition während der Organogenese stattgefunden haben, begründet dies jedoch keinen Schwangerschaftsabbruch. Zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Wenn erhebliche Symptome im 2./3. Trimenon zur medikamentösen Behandlung einer Hypotonie zwingen, dürfen adrenerge Substanzen verordnet werden. Länger erprobte Mittel wie Etilefrin sind zu bevorzugen. Auf Kombinationspräparate sollte verzichtet werden.

2.8.14 Herzglykoside

Pharmakologie

Digitoxin (z.B. Digimerck®) wird zu 90–100% und *Metildigoxin* (Lanitop®) bzw. *Acetyldigoxin* (z.B. Novodigal®) zu etwa 80% im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Metildigoxin wird in der Leber demethyliert, Acetyldigoxin in der Darmmukosa deacetyliert. Digoxin wird hauptsächlich über die Niere, Digitoxin über die Leber ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Digoxin beträgt etwa 40 h, die von Digitoxin im Durchschnitt 7 Tage. Digoxin ist ein Stoffwechselprodukt des Digitoxins.

Alle Digitalisglykoside sind plazentagängig, die fetale Plasmakonzentration entspricht der mütterlichen. Allerdings scheint die Myokardempfindlichkeit beim Feten geringer als beim Erwachsenen zu sein. Digitalis wirkt im 1. Trimenon nach bisherigen Erfahrungen nicht teratogen (Aselton et al. 1985). Toxische Effekte von Digitalisglykosiden beim Feten in therapeutischer Dosis sind bisher nicht bekannt. Eine Vielzahl von Fallberichten beschreibt die gute Verträglichkeit bei der Behandlung von Tachyarrhythmien sowohl der Schwangeren als auch des Feten.

Empfehlung für die Praxis

Digitalisglykoside können in der Schwangerschaft bei Herzinsuffizienz und als Antiarrhythmika bei Mutter oder Fet eingesetzt werden. Bei fetalen Tachykardien sind sie Antiarrhythmika der 1. Wahl (▶ Kap. 1.6 und ▶ Kap. 2.8.15).

2.8.15 Antiarrhythmische Therapie

Grundsätzlich sind zwei Situationen voneinander zu unterscheiden: die Therapie der Schwangeren und die des Feten. Im ersten Fall ist ein möglichst geringer diaplazentarer Übergang des Antiarrhythmikums wünschenswert, im zweiten Fall ein genügend großer, um den Feten via Mutter behandeln zu können. Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen sind bei Mutter und Fet in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Antiarrhythmische Therapie der Schwangeren

Es ist selten, dass sich bei herzgesunden Frauen erstmals in der Schwangerschaft eine „klassische“ Tachykardie manifestiert. Wenn bei supraventrikulären Tachykar-

dien, bei Vorhofflattern oder -flimmern und bei ventrikulären Tachykardien eine instabile Hämodynamik vorliegt, sollte ebenso wie bei Kammerflattern oder -flimmern eine elektrische *Kardioversion* durchgeführt werden. Da der Fötus außerhalb des Spannungsfeldes liegt und die Reizschwelle des fetalen Herzens hoch ist, hat diese Behandlung keine Auswirkungen auf den Fötus. Ist die Patientin hämodynamisch stabil, kann eine medikamentöse Kardioversion versucht werden. Eine weitere Indikation für Antiarrhythmika ist die Rezidivprophylaxe. Bombelli et al. (2003) schildern 3 therapierefraktäre Schwangere mit supraventrikulärer Tachykardie, die im 3. Trimenon erfolgreich eine *Katheterablation* erhielten. Die dabei benötigten Durchleuchtungszeiten müssen jedoch als Risiken bedacht werden.

Schwangere mit kontinuierlicher behandlungsbedürftiger *Bradykardie* werden mit Schrittmachern versorgt.

Antiarrhythmische Therapie des Feten

Fetale tachykarde Herzrhythmusstörungen

In ca. 0,4–0,6% aller Schwangerschaften kommt es, vor allem im 2. oder 3. Trimenon, zu einer fetalen (meist supraventrikulären) Tachykardie (> 180 Schläge/min). Die meisten dieser Feten haben keine sichtbare Fehlbildung des Herzens. Bei länger anhaltender Symptomatik kann eine Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie beispielsweise mit Pleura- oder Perikarderguss, Aszites oder Hautödemen resultieren. Bei einer Flüssigkeitsansammlung in zwei oder mehr Kompartimenten spricht man vom Hydrops fetalis, der einem intrauterinen Fruchttod vorausgehen kann.

Da zur Therapie des Feten in den meisten Fällen die Mutter behandelt wird, müssen potenzielle mütterliche Nebenwirkungen mit bedacht werden. Nicht auszuschließen ist auch ein arrhythmogener Effekt des Antiarrhythmikums, der zum Kammerflimmern beim Feten und zum intrauterinen Fruchttod führen kann.

Wegen seiner Effektivität und Sicherheit gilt *Digoxin* als Mittel der 1. Wahl. Liegt jedoch schon ein Hydrops vor, wird vermutlich keine ausreichende Digoxinkonzentration im Serum des Feten erreicht (z.B. Maeno et al. 2009). Für diesen Fall wird diskutiert, Digoxin dem Feten direkt in den Oberschenkel (i.m.) zu spritzen (z.B. Cuneo 2008). Eine Applikation in die Nabelschur kann einen intrauterinen Fruchttod begünstigen und sollte deshalb vermieden werden.

Bei Versagen kommen in Kombination mit oder ohne Digitalis *Sotalol* – besonders bei Vorhofflattern – und/oder *Flecainid* in Frage (Maeno et al. 2009; Doherty et al. 2003; Oudijk et al. 2003).

Je nach Art der fetalen Tachyarrhythmie bevorzugen einige Autoren nach Digoxin und Sotalol statt Flecainid auch *Amiodaron* (s. auch weiter unten). Sie weisen auf hohe Erfolgsquoten und auf den Umstand hin, dass eine fetale Hypothyreose (durch den hohen Iod-Anteil des Medikaments) selten auftritt (Cuneo 2008). Allerdings setzt dies eine kurze Therapiedauer von maximal 1 Woche voraus. In anderen Fallserien wurde auch von hoher Effektivität berichtet, jedoch wurden vorübergehende Hypothyreosen und Strumen bei 43% der Kinder beobachtet (Pézarid et al. 2008).

Die Erfahrungen mit anderen Antiarrhythmika sind gering. Der Einsatz von *Verapamil* wird meistens kritisch gesehen (z.B. Oudijk et al. 2002). Selten kam bisher *Adenosin* als direkte Injektion in die V. umbilicalis zum Einsatz. Dies kann jedoch zur fetalen Bradykardie führen.

Bei nicht erfolgreicher Therapie wird ggf. auch über eine vorzeitige Entbindung diskutiert, um postnatal elektrisch kardiovertieren zu können. Im Allgemeinen wird eine „fetale“ antiarrhythmische Therapie von herzgesunden Schwangeren gut vertragen.

Fetale Bradykardie

Eine fetale Bradykardie ($< 100/\text{min}$) beruht in der Regel auf einem AV-Block. Dieser kann begleitend bei fetalen Herzfehlbildungen auftreten oder bei organgesunden Feten infolge des diaplazentaren Übergangs von mütterlichen Autoantikörpern, meistens SSA-AK (Ro-AK). Eine maternale Kollagenose ist dabei oft noch nicht diagnostiziert (Maeno et al. 2009). Die Bradykardie wird zunächst durch ein kompensatorisch größeres Schlagvolumen ausgeglichen; eine Herzfrequenz $< 55/\text{min}$ scheint hämodynamisch nicht mehr ausreichend zu sein (Eronen et al. 2001). Die sich daraus entwickelnde Herzinsuffizienz kann bis zum Hydrops fetalis führen. Eine fetale Bradykardie bei einem Herzfehler und ein Hydrops haben schlechte Prognosen.

Als Therapieoptionen kommen Sympathomimetika (z.B. Ritodrin, Salbutamol, Terbutalin) zur Erhöhung der Herzfrequenz und bei autoimmunvermitteltem Herzblock die Gabe von halogenierten Steroiden in Frage, solange der AV-Block noch nicht komplett ist. Beta- oder Dexamethason werden der Mutter unter der Vorstellung appliziert, dass die mütterlichen Autoantikörper eine Entzündung des fetalen AV-Knotens und Myokards hervorrufen, die zu einer Fibrose führt. Daraus resultieren AV-Block, eine endokardiale Fibroelastose und eine dilatative Kardiomyopathie, die sich auch erst postnatal manifestieren kann. Die Gabe von fluoridierten Glucocorticoiden wird kontrovers diskutiert, da ein bedeutender Teil der Feten mit kongenitalem Herzblock auch ohne antiinflammatorische Therapie überlebt und die Risiken eines Herzblocks gegen die Risiken der Behandlung abgewogen werden müssen (z.B. Lopes et al. 2008 und Kommentare). Diese Vorstellung ist wichtig für die Frage, ab wann behandelt werden soll. Nur eine Arbeitsgruppe schlägt schon einen AV-Block 1° als Kriterium vor (Rein et al. 2009). Zur Therapie werden der Mutter z.B. täglich 8 mg *Dexamethason* verabreicht, entsprechend einer fetalen Dosis von 0,05 mg/kg KG, und zwar meistens ab Diagnosestellung, die typischerweise zwischen der 18. und 24. Woche erfolgt, bis zur Geburt (Hutter et al. 2010). Da in etwa 10% der Fälle ein Oligohydramnion auftritt (Hutter et al. 2010; Saleeb et al. 1999; Vesel et al. 2004), modifizierte ein kinder-kardiologisches Team aus Toronto das Schema für relativ unkomplizierte Verläufe dahingehend, dass 8 mg/Tag nur für 2 Wochen gegeben werden, anschließend 4 mg/Tag und nach 28 SSW 2 mg/Tag. Ein AV-Block, der erst nach > 32 SSW auftritt, bedarf vermutlich keiner Therapie, wenn weder eine Herzfehlbildung noch eine Fibroelastose vorliegt und die fetale Herzfrequenz mindestens 50–55 Schläge/min beträgt (Hutter et al. 2010). Die Gabe von i.v. Immunglobulinen an die Mutter zur Reduktion ihrer Antikörperlast wurde prophylaktisch (Friedman et al. 2010) und auch therapeutisch ohne überzeugende Erfolge probiert. Eventuell kommt auch eine vorzeitige Entbindung in Betracht, um frühzeitig einen Schrittmacher implantieren zu können.

Pharmakologie und Toxikologie

Man ordnet Antiarrhythmika verschiedenen Klassen (IA, IB, IC, II, III und IV) zu, die bei unterschiedlichen Formen der Arrhythmie angewendet werden:

- Klasse-IA-Antiarrhythmika sind solche vom Chinidin-Typ. Dazu zählen außer dem *Chinidin* selbst (als Kombipräparat mit Verapamil in Cordichin®) *Ajmalin* (Gilurymal®), *Disopyramid* (Norpace®) und *Prajmaliumbitartrat* (Neo-Gilurymal®).
- Zu den Klasse-IB-Antiarrhythmika zählen die dem *Lidocain* (z.B. Xylocain®) verwandten Mittel wie *Mexiletin* (Mexitil®) sowie das teratogene *Phenytoin*, das nur noch für Epilepsie zugelassen ist (z.B. Phenhydantol®).

- Zu den Klasse-IC-Antiarrhythmika gehören *Flecainid* (z.B. Tambocor®) und *Propafenon* (z.B. Rytmonorm®).
- Die Klasse-II-Antiarrhythmika umfassen die β -Rezeptoren-Blocker.
- Zu den Klasse-III-Antiarrhythmika gehören *Amiodaron* (Cordarex®) und der β -Rezeptoren-Blocker *Sotalol* (z.B. Sotalex®) sowie *Dronedaron* (Multaq®).
- Die Klasse-IV-Antiarrhythmika umfassen die Calcium-Antagonisten *Verapamil* (z.B. Falicard®, Isoptin®), *Gallopamil* (Procorum®) und *Diltiazem* (Dilzem®).

Das Nukleosid *Adenosin* (z.B. Adrekar®) wird keiner der klassischen Antiarrhythmika-Gruppen zugeordnet, ebenso wenig *lpratropiumbromid* (Itrop®) und *Vernalant* (BRINAVESS™).

Klasse-IA-Antiarrhythmika *Chinidin* wird nach oraler Zufuhr fast vollständig resorbiert und erreicht in 1–4 h seine maximale Serumkonzentration. Etwa 20% werden über die Nieren, 80% über die Leber ausgeschieden. Als Vagus-Antagonist kann es trotz depressorischer Wirkung auf die Schrittmacherzellen die Herzfrequenz leicht erhöhen. *Chinidin* ist eines der ältesten Antiarrhythmika und hat offenbar kein nennenswertes teratogenes Potenzial. Es ist plazentagängig und erreicht beim Feten ähnlich hohe Konzentrationen wie bei der Mutter. Sowohl bei Schwangeren als auch bei Feten wurde es erfolgreich eingesetzt. Der beschriebene wehenfördernde Effekt des Chinidins ist bei antiarrhythmischer Dosierung nicht zu erwarten.

Auch *Disopyramid* soll eine wehenfördernde Wirkung besitzen (Briggs et al. 2011). Fallberichte in Zusammenhang mit Fehlbildungen nach *Disopyramid*, das plazentagängig ist, wurden bisher nicht publiziert. Zur pränatalen Verträglichkeit von *Ajmalin* und *Prajmalium* liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Klasse-IB-Antiarrhythmika Die meisten der umfangreichen Erfahrungen mit *Lidocain* in der Schwangerschaft liegen aus der Anästhesie vor. Zur antiarrhythmischen Behandlung wird es parenteral appliziert, da es oral nicht ausreichend wirkt. Cuneo et al. (2003) beschreiben einen Feten mit QT-Verlängerung im EKG, der ventrikuläre Tachykardien und einen intermittierenden AV-Block II hatte und erfolgreich mit Lidocain therapiert wurde. Ein teratogener Effekt beim Menschen ist nicht beschrieben. Lidocain ist gut plazentagängig und kann bei hohen Konzentrationen beim Neugeborenen zur ZNS-Depression führen (zur Anwendung unter der Geburt ▶ Kap. 2.16.7). Über eine völlig andere Indikation wird in einer Studie aus Frankreich berichtet: die Anwendung von Lidocain zur Herbeiführung des Fetozids in 50 Fällen. Feten (zwischen SSW 20 und 36) mit verschiedenen Fehlbildungen erhielten über die Nabelvene zunächst Sufentanil (5 μ g), dann 7 bis 30 ml Lidocain (1%) und erlitten dadurch eine kardiale Asystolie (Senat et al. 2003).

Phenytoin ist ein teratogenes Antikonvulsivum (▶ Kap. 2.10.24).

Klasse-IC-Antiarrhythmika Eine Vielzahl von Fallberichten beschreibt die gute Wirksamkeit von *Flecainid* bei der Behandlung von fetalen Tachykardien (Walsh et al. 2008; Krapp et al. 2002). Besonders bei Feten, die schon einen Hydrops entwickelt haben, ist es Digitalisglykosiden überlegen. Eine engmaschige Kontrolle der mütterlichen Serumkonzentration als Hinweis auf die fetale Konzentration wird empfohlen (Rasheed et al. 2003), damit Nebenwirkungen minimiert werden können. Bisher ist im Gegensatz zu tierexperimentellen Erfahrungen kein teratogener Effekt beim Menschen erkennbar; allerdings gibt es kaum Fallberichte zur Anwendung im 1. Trimenon (z.B. Villanova et al. 1998). *Propafenon* ist bisher unzureichend in der Schwangerschaft untersucht. Der Hersteller berichtet über mehr als 30 Schwangerschaften unter Propafenon, aus denen kein nennenswertes vorgeburtliches Risiko abgeleitet werden kann.

Klasse-II-Antiarrhythmika Zu den β -Rezeptoren-Blockern ▶ Kap. 2.8.3.

Klasse-III-Antiarrhythmika *Amiodaron* hat eine sehr lange Eliminations-HWZ von 14–58 Tagen. Wenn eine fetale Exposition vermieden werden soll, müsste das Medikament einige Monate vor der Konzeption abgesetzt werden. Folgende fetale Nebenwirkungen sind gehäuft aufgetreten: fetale Bradykardien sowie konnatale Hypothyreosen, ausgelöst durch den Iod-Anteil von 39% (Lomenick et al. 2004; Grosso et al. 1998). In einigen Fallbeschreibungen wurde Thyroxin intraamniotisch zur Substitution injiziert. Bei 26 intrauterin behandelten Kindern fanden sich 5 mit einer Hypothyreose bei Geburt. Ein sechstes, das postnatal weiter mit Amiodaron therapiert wurde, entwickelte im Alter von 3 Monaten eine Hypothyreose (Strasbourg et al. 2004). Bartalena et al. (2001) werteten 64 schon anderweitig publizierte Kasuistiken aus. In 56 Fällen bestand eine mütterliche Indikation für die Therapie. Bei einem Dutzend Kinder wurde eine (vorübergehende) Hypothyreose, in zwei Fällen zusammen mit einer Struma, diagnostiziert. In einer anderen Arbeit wurden vorübergehende Hypothyreosen und Strumen bei 43% der Kinder beobachtet (Pézarid et al. 2008). Diskrete neuropsychologische Auffälligkeiten fand man bei einigen intrauterin exponierten Kindern, jedoch auch bei euthyreoten, sodass ein direkter neurotoxischer Effekt von Amiodaron auf den Feten diskutiert wird (Bartalena 2001). Eine Kasuistik berichtet von einer deutlichen Entwicklungsverzögerung bei einem Kind, das aus fetaler Indikation intrauterin von SSW 26 bis 35 Amiodaron- und Digoxin-exponiert war und postnatal noch einmal 24 Monate mit Amiodaron und Propranolol therapiert wurde. Eine Hypothyreose bestand zu keiner Zeit. Andere Ursachen waren differenzialdiagnostisch ausgeschlossen worden (Mikovic et al. 2010). Gelegentlich wurde eine QT-Verlängerung im EKG der Neugeborenen gesehen. Intrauterine Wachstumsverzögerungen wurden beobachtet, wobei ungeklärt ist, welchen Anteil daran Amiodaron, die Begleitmedikation (meist β -Rezeptoren-Blocker) und die Grunderkrankung hatten. Die meisten Kinder waren jedoch unauffällig. Über die Neonatalzeit hinaus untersuchte Kinder wiesen keine erkennbaren hypothyreosebedingten Funktionsdefizite auf (Magee et al. 1999). Die Erfahrungen mit Amiodaron im 1. Trimenon sind auf etwa 20 exponierte Schwangerschaften begrenzt, die im Wesentlichen unauffällig verliefen (Briggs et al. 2011).

Sotalol ist aufgrund seines guten plazentaren Übergangs ein potentes Antiarrhythmikum, das zur Behandlung von fetalen Tachykardien in Frage kommt. In einer Fallserie von 18 Feten mit Tachykardie wurde eine Akkumulation im Fruchtwasser, nicht aber im Feten selbst festgestellt. Von den 14 Feten, die Sotalol als Monotherapie erhielten, konnte bei 13 ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, zwei wurden rückfällig, in einem Fall kam es zum intrauterinen Fruchttod. Bei zwei der vier Feten, die zusätzlich Digoxin erhielten, war die Behandlung erfolgreich (Oudijk et al. 2003). Auch andere Fallbeschreibungen zur Behandlung mütterlicher oder fetaler Arrhythmien lassen kein nennenswertes pränatal toxisches Risiko erkennen. Mit Symptomen einer β -Rezeptoren-Blockade wie Bradykardie und Hypoglykämie muss bei Neugeborenen jedoch gerechnet werden, wenn bis zur Geburt behandelt wurde (▶ Kap. 2.8.3).

Dronedaron ist ein neues iodfreies, ansonsten mit Amiodaron eng verwandtes Benzofuran. Es handelt sich um einen Mehrkanal-Hemmstoff zur Prophylaxe von nichtpermanentem Vorhofflimmern. Erfahrungen zur Schwangerschaft liegen noch nicht vor. Im Januar 2011 wurde ein sog. Rote-Hand-Brief veröffentlicht, der auf schwere Leberschäden als mögliche Nebenwirkung bei den Anwendern hinwies (BfArM 2011).

Klasse-IV-Antiarrhythmika Zu den bereits seit längerem eingeführten Calcium-Antagonisten *Verapamil* und *Diltiazem* ▶ Kapitel 2.8.4. Die bisherigen Erfahrungen beim Menschen erbrachten keine Hinweise auf teratogene Effekte; zur Verträglichkeit von *Gallopamil* liegen bisher keine Publikationen vor.

Adenosin hat eine sehr kurze HWZ von weniger als 2 Sekunden und muss i.v. injiziert werden. Die bisherigen Erfahrungen bei Schwangeren und bei der Behandlung fetaler Arrhythmien ergaben keine fetotoxischen Effekte (Hasdemir et al. 2009; Hubinont et al. 1998).

Der neue Mehrkanal-Blocker *Vernakalant* (BRINAVESS™) besitzt eine relative Selektivität für die atriale im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit und muss i.v. injiziert werden. Er soll zur raschen Konversion eines vor maximal 7 Tagen aufgetretenen Vorhofflimmerns eingesetzt werden. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor.

Elektrokardioversion und implantierte *Defibrillatoren* scheinen nicht zu fetalen Nebenwirkungen zu führen (z.B. Lin und Lee 2008). Die Reizschwelle beim fetalen Herzen liegt relativ hoch, außerdem befindet sich der Fet außerhalb des direkten Spannungsfelds bzw. Stromflusses (Joglar und Page 1999).

Empfehlung für die Praxis

Da Antiarrhythmika selbst Arrhythmien verursachen können, ist die Indikation einer Behandlung kritisch zu prüfen. Mittel der Wahl für die Therapie der Schwangeren sind in der Gruppe IA Chinidin, in IB Lidocain, in IC kommen sowohl Propafenon als auch im 2. und 3. Trimenon Flecainid in Frage. In Gruppe II sollten lang eingeführte β -Rezeptoren-Blocker bevorzugt werden. Ist ein Klasse-III-Antiarrhythmikum erforderlich, sollte Sotalol gewählt werden. In der Gruppe IV sind Verapamil und Diltiazem akzeptabel. Adenosin scheint ebenfalls akzeptabel zu sein.

Wegen erwiesener Teratogenität ist Phenytoin kontraindiziert. Wurde mit einem der primär nicht empfohlenen Mittel behandelt oder sind diese zwingend erforderlich, rechtfertigt dies keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft. Abgesehen von gut untersuchten β -Rezeptoren-Blockern und Calciumantagonisten sollte bei einer Exposition im 1. Trimenon eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Wurde mit Amiodaron behandelt, ist eine pränatale Strumaentwicklung per Ultraschall auszuschließen und auf eine mögliche Hypothyreose beim Feten und Neugeborenen zu achten. Zur Behandlung der supraventrikulären Tachykardie beim Feten kommen in erster Linie Digitalisglykoside in Betracht. Als zweite Option sollten Sotalol oder Flecainid versucht werden. Amiodaron ist allenfalls als Reservemittel zu betrachten, wenn andere Antiarrhythmika erfolglos waren.

2.8.16 Koronartherapeutika

Die Nitrate *Isosorbidmononitrat* (z.B. Ismo 20®), *Isosorbiddinitrat* (z.B. isoket®) und *Nitroglycerin* bzw. *Glyceroltrinitrat* (z.B. Corangin® Nitrospray, Nitroderm TTS®) und *Pentaerythryltyltranitrat* (Pentalong®) sind für Angina pectoris und z.T. für den akuten Myokardinfarkt zugelassen. Sie werden jedoch auch bei anderen Indikationen eingesetzt: bei Gallenkoliken und in der Geburtshilfe als Tokolytikum (z.B. Smith et al. 2007, 2010), zur Geburtseinleitung (z.B. Nunes et al. 2006), bei Präeklampsie (z.B. Manzur-Verástegui et al. 2008) und anderen Erkrankungen.

Ein toxischer Effekt beim Feten ist bisher nicht beobachtet worden, allerdings ist die Rate an mütterlichen Nebenwirkungen hoch. Eine randomisierte Studie, die

Glyceroltrinitrat (n = 81) mit β -Sympathomimetika (n = 75) als Tokolytikum verglichen, fand auch im Alter von 18 Monaten keine Unterschiede im Entwicklungsstand der Kinder (Gill et al. 2006). Die Erfahrungen zur Anwendung im 1. Trimenon sind allerdings begrenzt.

Andere Koronartherapeutika wie *Ivabradin* (Procoralan[®]), *Molsidomin* (z.B. Corvaton[®]), *Ranolazin* (RANEXA[®]) und *Trapidil* (Rocornal[®]) sind kaum untersucht.

Zu *Ivabradin* liegt ein Fallbericht mit Exposition im 1. Trimenon wegen eines akuten Myokardinfarkts und anschließender Geburt eines gesunden Kindes vor (Babic et al. 2011). *Trapidil* wurde in einer Vergleichsstudie gegen ein Placebo an 160 Frauen mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie zwischen SSW 22 und 38 getestet (nach Dodd et al. 2010). Spezifische fetale Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Nitrate dürfen bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Applikation eines anderen Koronartherapeutikums erfordert weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik (► Kap. 1.16).

2.8.17 Durchblutungsmittel

Die hier behandelten Arzneistoffe werden vor allem bei Hörsturz, Schwindel oder Claudicatio intermittens eingesetzt. Bevor diese Substanzen einer Schwangeren verordnet werden, ist zu prüfen, ob ihre Anwendung sinnvoll bzw. evidenzbasiert ist. Dies betrifft insbesondere den Hörsturz.

Weder für *Pentoxifyllin* (z.B. Trental[®]) noch für *Naftidrofuryl* (z.B. Dusodril[®], Naftilong[®]) gibt es Studien zur Verträglichkeit im 1. Trimenon. Bisherige Erfahrungen in der Beratungspraxis und die Pharmakologie der Substanzen lassen jedoch ein nennenswertes teratogenes Potenzial unwahrscheinlich erscheinen.

Hinweise auf Teratogenität liegen für *Ginkgo biloba* (Ginkgo 405 Duopharm) nicht vor, es ist allerdings nur wenig untersucht (► Kap. 2.19.3). Eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos wird durch *Hydroxyethylstärke* nicht erwartet (► Kap. 2.9.11).

Flunarizin (z.B. Natil[®] N) und *Cinnarizin* (Arlevert[®]) blockieren Calciumkanäle und haben antihistaminerge Eigenschaften. Der Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft ist gering (z.B. Weber-Schoendorfer et al. 2008); Anhaltspunkte für schädigende Auswirkungen bestehen jedoch bislang nicht. Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen zum Histamin-Analogon *Betabistin* (Vasomotal[®]) vor, das die Mikrozirkulation im Labyrinth verbessern soll.

Zu folgenden Arzneistoffen, die für periphere arterielle Durchblutungsstörungen zugelassen sind, liegen ebenfalls keine Erfahrungen vor: für das Prostaglandin *Alprostadil alfadex* (prostavasin[®]), das die Thrombozytenaggregation hemmt und vasodilatatorisch wirkt, und für *Pentosanpolysulfat* (Pentosanpolysulfat SP 54), ein Heparinoid mit antikoagulatorischen und fibrinolytischen Eigenschaften. Dies gilt auch für den Vasodilatator *Buflomedil* (z.B. Bufedil[®]), der auf Beschluss der EMA wegen schwerer neurologischer und kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden soll.

Empfehlung für die Praxis

Bei tatsächlich vorhandenem Bedarf und fehlenden besser untersuchten Alternativen kann Flunarizin in der Schwangerschaft verordnet werden. Erscheint die Behandlung

mit einem Durchblutungsmittel unerlässlich, kommen am ehesten Pentoxifyllin oder Ginkgo biloba in Frage. Alprostadil/alfadex sollte gemieden werden, da es sich um ein Prostaglandin handelt. Die Applikation eines hier nicht empfohlenen Mittels rechtfertigt keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft (▶ Kap. 1.16). Im Zweifelsfall kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.8.18 Diuretika

Nur in seltenen Fällen wie z.B. bei Herzinsuffizienz oder Lungenödem sind Diuretika in der Schwangerschaft indiziert.

Die Indikationsstellung hat sich gegenüber früheren Jahren geändert und unterscheidet sich von der bei nichtschwangeren Patientinnen. Seit man die Ursachen der Präeklampsie besser versteht, werden Hypertonie und Ödeme und vor allem die Präeklampsie nicht mehr mit diesen Wirkstoffen behandelt. Diuretika können das Plasmavolumen herabsetzen. Die daraus resultierende Minderperfusion der Plazenta beeinträchtigt die intrauterine Versorgung zusätzlich.

Thiaziddiuretika

Hierzu zählen der als Monopräparat erhältliche Wirkstoff *Hydrochlorothiazid* (z.B. Esidrix[®], Disalunil[®]) sowie seine Analoga *Chlortalidon* (Hygroton[®]) und *Xipamid* (Aquaphor[®]).

Mefrusid, *Bendroflumethiazid* und *Clopamid* (in Briserin[®]) kommen nur in Kombinationspräparaten vor. *Indapamid* (Natrlix[®]) und *Bemetizid* (dehydro sanol tri[®]) sind Sulfonamid-Derivate, die pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt sind.

Die Wirkung dieser Diuretika beruht auf der Hemmung der Resorption von Natrium und Chlorid im distalen Tubulusbereich. Sie führen zu Beginn der Therapie zu einer Abnahme des Plasmavolumens, zu Kaliumverlusten und hemmen die Harnsäureausscheidung.

Benzothiadiazide werden gut im Magen-Darm-Trakt resorbiert und unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Sie passieren die Plazenta und können, sub partu gegeben, zu Elektrolytveränderungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie), Thrombozytopenie und reaktiver Hypoglykämie beim Neugeborenen (infolge eines diabetogenen Effekts bei der Mutter) führen. Außerdem wurde eine Geburtsverzögerung durch die hemmende Wirkung auf die glatte Muskulatur beschrieben.

Erfahrungen bei mehr als 5.000 Schwangeren, die im 2. und/oder 3. Trimenon behandelt wurden, zeigten zwar keine fetotoxischen Effekte (Collins et al. 1985). Aufgrund mangelnder Wirksamkeit und eines besseren Verständnisses der Pathophysiologie sind Thiaziddiuretika bei Präeklampsie aber inzwischen obsolet.

Am besten untersucht ist *Hydrochlorothiazid*. In einer Gruppe von 567 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren wurde weder eine Häufung spezieller Anomalien noch eine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate gefunden (Übersicht in Briggs et al. 2011). Auch bei 46 Neugeborenen mit *Indapamid*-Exposition im 1. Trimenon waren weder die Häufigkeit noch die Art der Anomalien auffällig (Übersicht in Briggs et al. 2011). Anhand dänischer und schottischer Register wurden 315 bzw. 73 Schwangerschaften analysiert, in denen mindestens einmal Diuretika verschrieben worden waren (Olesen et

al. 2001). In 263 Fällen handelte es sich dabei um Thiaziddiuretika. Fehlbildungen wurden bei 3 von 35 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren beobachtet. Das Geburtsgewicht wurde nach Diuretikabehandlung als signifikant erniedrigt beschrieben, vorzeitige Entbindungen waren häufiger. Die Studie hat allerdings methodische Mängel.

Schleifendiuretika

Furosemid (z.B. Lasix®), *Bumetanid* (Burinex®), *Piretanid* (z.B. Arelix®) und *Torasemid* (z.B. Torem®) sind Schleifendiuretika und forciert wirkende Natriuretika.

Furosemid wird nach oraler Gabe gut resorbiert und fast unverändert mit Urin und Faeces ausgeschieden. Seine Wirkung klingt nach 2–4 h ab. Bei der Mutter kann Furosemid zu einer Verminderung des intravasalen Volumens und zu einer Abnahme der uteroplazentaren Durchblutung führen, sodass die Versorgung des Feten beeinträchtigt sein kann, was jedoch bei 10 intrauterin exponierten Kindern nicht zum Tragen kam (Sibai et al. 1984). Beim Feten kann es zu einer kurzfristigen Stimulierung der Urinproduktion kommen. Bei 21 Schwangeren, die nach dem 1. Trimenon 20 mg Furosemid täglich erhielten, kam es zu einer Abnahme des kardialen Auswurfvolumens, während der periphere Widerstand kompensatorisch anstieg. Blutdruck und Herzfrequenz bleiben stabil (Carr et al. 2007). Über Prostaglandin E2 vermittelt, wird eine den physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus hemmende Wirkung bei Frühgeborenen mit resultierendem Atemnotsyndrom diskutiert. Die Häufigkeit angeborener Fehlbildungen war bei 350 im 1. Trimenon exponierten Neugeborenen allenfalls geringfügig erhöht (5,1%), ein spezifisches Muster war nicht erkennbar (Briggs et al. 2011). Insbesondere bei Kombination mit Aminoglykosiden wird eine ototoxische Wirkung beschrieben (z.B. Brown et al. 1991).

Nach Therapie mit *Bumetanid* im 1. Trimenon wurden in einer Gruppe von 44 Schwangeren 2 Kinder mit Fehlbildungen des Herzens geboren (zitiert in Briggs et al. 2011). Zu den anderen Schleifendiuretika *Piretanid* und *Torasemid* liegen keine Erfahrungen in ausreichendem Umfang vor. Eine spezifische teratogene Wirkung ist bisher bei keinem der genannten Mittel zu erkennen.

Anhand dänischer und schottischer Register wurden 315 bzw. 73 Schwangerschaften analysiert, in denen mindestens einmal Diuretika verschrieben worden waren (Olesen et al. 2001). In 83 bzw. 31 Fällen handelte es sich dabei um ein Schleifendiuretikum. Fehlbildungen wurden bei 5 von 43 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren beobachtet. Das Geburtsgewicht war in der dänischen Teilgruppe um 105 g höher. Diesen Befund mag aber auch ein gehäuft auftretender Diabetes (10,3%) erklären. Vorzeitige Entbindungen waren häufiger. Die Studie hat allerdings methodische Mängel.

Aldosteron-Antagonisten

Spironolacton (z.B. Aldactone®) und der Metabolit *Kaliumcanrenoat*, der für die i.v. Injektion zur Verfügung steht, sind die wichtigsten Vertreter der Aldosteron-Antagonisten, deren diuretische Wirkung auf der Hemmung von Rezeptoren für Aldosteron und andere Mineralocorticoide an den Tubuluszellen beruht. Eine anti-androgene Wirkung ist ebenfalls bekannt, die bei Frauen mit Hirsutismus und bei Jungen mit Pubertas praecox therapeutisch genutzt wurde. Bei behandelten Männern kann sich eine Gynäkomastie entwickeln.

Spironolacton führt im Gegensatz zu den oben besprochenen Saluretika zur Retention von Kalium. Eine für Spironolacton typische Nebenwirkung ist daher die Hy-

perkaliämie. Kanzerogene Eigenschaften wurden tierexperimentell beobachtet, ohne dass sich bisher Hinweise auf eine klinische Relevanz dieser Befunde ergeben haben. Bei 31 im 1. Trimenon exponierten Neugeborenen gab es keine Anzeichen für spezifische Fehlbildungen (Briggs et al. 2011). Ein Fallbericht beschreibt eine Frau, die in 3 Schwangerschaften Spironolacton eingenommen und 3 gesunde Kinder (1 Junge, 2 Mädchen) zur Welt gebracht hat, die sich auch hinsichtlich antiandrogener Effekte unauffällig entwickelten. Das älteste Kind wurde bis zum 13. Lebensjahr nachuntersucht (Groves und Corenblum 1995).

Eplerenon (Inspra®), ein weiterer Aldosteron-Antagonist, wird als Zusatzmedikament zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt angewendet. Ein Fallbericht beschreibt die Geburt eines gesunden Mädchens nach durchgängiger mütterlicher Therapie eines Gitelman-Syndroms mit Eplerenon (Morton et al. 2011).

Amilorid und Triamteren

Amilorid (z.B. Tensoflux®) und der schwache Folsäure-Antagonist *Triamteren* (z.B. in Dytide® H) gehören zu den kaliumsparenden Diuretika, deren Wirkung auf einer direkten Beeinflussung des tubulären Transports beruht. Sie sind im Gegensatz zu Spironolacton keine Aldosteron-Antagonisten.

In einem Bericht wurden 318 Neugeborene nach Exposition mit Triamteren und 28 mit Amilorid im 1. Trimenon beschrieben. Eine Häufung spezieller Fehlbildungen war nicht zu beobachten (zitiert in Briggs et al. 2011). Weitere Einzelfalldarstellungen zu Amilorid bei mütterlichem Bartter-Syndrom, beim Gitelman- und Conn-Syndrom berichten über gesunde Neugeborene (Mascetti et al. 2011; Al-Ali et al. 2007; Deruelle et al. 2004; Almeida und Spinnato 1989).

Eine spezifische teratogene Wirkung von Amilorid oder Triamteren ist bisher nicht zu erkennen.

Empfehlung für die Praxis

Diuretika gehören nicht zur Standardtherapie bei Schwangerschaftshochdruck und -ödem. Ihre Anwendung ist speziellen Indikationen vorbehalten. Mittel der Wahl ist in einem solchen Fall Hydrochlorothiazid. Auch Furosemid kann zur Behandlung von Herz- oder Niereninsuffizienz gegeben werden. Wird längerfristig therapiert, sind bei der Mutter Elektrolyte und Hämatokrit zu überwachen und die Entwicklung eines Oligohydramnions auszuschließen. Wird bis zur Geburt behandelt, sollte auf eine eventuelle Hypoglykämie beim Neugeborenen geachtet werden. Die anderen Diuretika sollten möglichst gemieden werden bzw. sind nur ganz speziellen Situationen vorbehalten. Keines dieser Mittel stellt eine Indikation zum risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft oder zu invasiver Diagnostik dar (► Kap. 1.16).

Literatur

- Al-Ali NA, El-Sandabese D, Steel SA, Roland JM: Conn's syndrome in pregnancy successfully treated with amiloride. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(7): 730–1.
- Almeida OD Jr, Spinnato JA: Maternal Bartter's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1225–6.
- Avdalovic M, Sandrock C, Hoso A, et al.: Epoprostenol in pregnant patients with secondary pulmonary hypertension. *Treat Respir Med* 2004; 3: 29–34.

- Alwan S, Polifka JE, Friedman JM: Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A* 2005 [a]; 73: 123–30.
- Alwan S, Polifka JE, Friedman JM: Addendum: Sartan treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A* 2005 [b]; 73: 904–5.
- Aselton PA, et al.: First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451–55.
- AWMF: Leitlinien „Behandlung der arteriellen Hypertonie: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf.
- Babic Z, Gabric ID, Pintaric H: Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77(4): 522–5.
- Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, et al.: Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. *J Reprod Med* 2000; 45: 149–52.
- Bakkum JN, Brost BC, Johansen KL, et al.: In utero losartan withdrawal and subsequent development of fetal inferior vena cava thrombosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (3 Pt 2): 739–40.
- Bar J, Hod M, Merlob P: Angiotensin-converting enzyme inhibitors use in the first trimester of pregnancy. *Int J Risk Safety Med* 1997; 10: 23–6.
- Bartelena L, Bogazzi F, Braverman LE, et al.: Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–30.
- Battenfeld R, Schuh W, Schöbel C: Studies on reproductive toxicity of iloprostin rats, rabbits and monkeys. *Toxicol Lett* 1995; 78(3): 223–34.
- Bayliss H, Churchill D, Beevers M, et al.: Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for “pharmacological programming” in the first trimester? *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 161–74.
- Bendayan D, Hod M, Oron G, et al.: Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1206–10.
- Berkane N, Carlier P, Verstraete L, et al.: Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 547–9.
- BfArM 2011: (www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/roteHBriefe/roteHandBriefe-node.html)
- Bildirici I, Shumway JB: Intravenous and inhaled epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1102–5.
- Bombelli F, Lagona F, Salvati A, et al.: Radiofrequency catheter ablation in drug refractory maternal supraventricular tachycardias in advanced pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1171–3.
- Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, et al.: Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 157–61.
- Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M: Clonidine: placental transfer and neonatal adaptation. *Early Hum Dev* 1988; 17: 275–86.
- Bowen ME, Ray WA, Arbogast PG, et al.: Increasing exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(3): 291.e1–5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Brown DR, Watchko JF, Sabo D: Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 816–23.
- Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, et al.: Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(4): 702–5.
- Burrows RF, Burrows EA: Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 306–11.
- Carr DB, Gavrilu D, Brateng D, et al.: Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(2): 173–8.

- Chan WS, Koren G, Barrera M, et al.: Neurocognitive development of children following in-utero exposure to labetalol for maternal hypertension: a cohort study using a prospectively collected database. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29(3): 271–83.
- Collins R, Yusuf S, Peto R: Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290(6461): 17–23.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al.: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–51.
- Cuneo BF: Treatment of fetal tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; 5(8): 1216–8.
- Cuneo BF, Ovadia M, Strasburger JF, et al.: Prenatal diagnosis and in utero treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1395–8.
- Czeizel A: Reserpine is not a human teratogen [letter]. *J Med Genet* 1988; 25: 787.
- De Moura R, Lopes MA: Effects of captopril on the human foetal placental circulation: an interaction with bradykinin and angiotensin I. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 497–501.
- Deruelle P, Dufour P, Magnenant E, et al.: Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 106–7.
- De Swiet M: Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81–2.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, et al.: Pregnancy outcome after in-utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol* 2011; 31(4): 540–5.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J: Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006780.
- Doherty G, Bali S, Casey F: Fetal hydrops due to supraventricular tachycardia-successful outcome in a difficult case. *Ir Med J* 2003; 96: 52–3.
- Downing J: Sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29(2): 248–50; author reply 251–2.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S: Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001449.
- Eifinger F, Steeram N, Mehler K, et al.: Aerosolized iloprost in the treatment of pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a pilot study. *Klin Pädiatr* 2008; 220(2): 66–9.
- Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al: The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 168–73.
- Eronen M, Heikkilä P, Teramo K: Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 385–92.
- Feldkamp M, Jones KL, Orneoy A, et al.: From the Centers for Disease Control and Prevention: Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy – United States, Canada, and Israel, 1987–1995. *JAMA* 1997; 277: 1193–4.
- Fidler J, Smith V, Fayers P, et al.: Randomized controlled comparative study of methyl-dopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *BMJ (Clin Res)* 1983; 18: 1927–30.
- Filler G, Wong H, Condello A, et al.: Early dialysis in a neonate with intrauterine lisinopril exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F154–6.
- Friedman DM, Llanos C, Izmirlly PM, et al.: Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 1138–46.
- Garabedian MJ, Hansen WF, Gianferrari EA, et al.: Epoprostenol treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *J Perinatol* 2010; 30(9): 628–31.
- Geohas C, McLaughlin VV: Successful management of pregnancy in a patient with Eisenmenger syndrome with epoprostenol. *Chest* 2003; 124: 1170–3.
- Gersak K, Cvijic M, Cerar LK: Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reprod Toxicol* 2009; 28(1): 109–12.

- Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al.: Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: S87–S101.
- Gill A, Madsen G, Knox M, et al.: Neonatal neurodevelopmental outcomes following tocolysis with glycerol trinitrate patches. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2): 484–7.
- Goland S, Tsai F, Habib M, et al.: Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology* 2010; 115(3): 205–8.
- Grosso S, Berardi R, Cioni M, et al.: Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 699–702.
- Groves TD, Corenblum B: Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1655–6.
- Güneç O, Çiçek N, Gorkemli H, et al.: The effect of methyldopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 141–4.
- Guron G, Mölne J, Swerkersson S, et al.: A 14-year-old girl with renal abnormalities after brief intrauterine exposure to enalapril during late gestation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 522–5.
- Hasdemir C, Musayev O, Alkan MB, et al.: Termination of idiopathic sustained monomorphic ventricular tachycardia by intravenous adenosine in a pregnant woman. *Eurpace* 2009; 11(11): 1560–1.
- Hata T, Manabe A, Hata K, et al.: Changes in blood velocities of fetal circulation in association with fetal heart rate abnormalities: effect of sublingual administration of nifedipine. *Am J Perinat* 1995; 12: 80–1.
- Heilmann L, Kurz E: Clonidin bei Schwangerschaftshypertonie. *Geburtsh Frauenheilk* 1970; 38: 1348.
- Hennessy A, Thornton CE, Makris A, et al.: A randomised comparison of hydralazine and mini-bolus diazoxide for hypertensive emergencies in pregnancy: the PIVOT trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(4): 279–85.
- Hod M, Friedman S, Schoenfeld A, et al.: Hydralazine-induced hepatitis in pregnancy. *Int J Fertil* 1986; 31: 352–5.
- Horvath JS, Phippard A, Korda A, et al.: Clonidine hydrochloride, a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 634–8.
- Houlihan DD, Denny MC, Ravikumar N, et al.: Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med* 2004; 32: 315–9.
- Hubinont C, Debauche C, Bernard P, et al.: Resolution of fetal tachycardia and hydrops by a single adenosine administration. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 718.
- Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, et al.: Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Pädiatr* 2011; 223(1): 10–4.
- Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BCL: Is clonidine a behavioural teratogen in the human? *Early Hum Dev* 1986; 41: 43–8.
- Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET: The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol* 2010; 72(3): 235–41.
- Jerzak M, Kniotek M, Mrozek J, et al.: Sildenafil citrate decreased natural killer cell activity and enhanced chance of successful pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2008; 90(5): 1848–53.
- Jerzak M, Niemiec T, Nowakowska A, et al.: First successful pregnancy after addition of enoxaparin to sildenafil and etanercept immunotherapy in woman with fifteen failed IVF cycles – case report. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(2): 93–6.
- Joglar JA, Page RL: Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Drug Saf* 1999; 20: 85–94.

- Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, et al.: Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *J Hypertens* 2011; 29(2): 396–9.
- Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, et al.: Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 12: 408–12.
- Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al.: Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010; 117(5): 565–74.
- Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, et al.: Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 158–64.
- Lacassie HJ, Germain AM, Valdés G, et al.: Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (5 Pt 2): 1118–20.
- Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(5): F402–3.
- Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, et al.: Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997; 76: 235–6.
- Lenntäl R, Otterblad Olausson P, Källén B: Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(6): 615–25.
- Lin CH, Lee CN: Atrial fibrillation with rapid ventricular response in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47(3): 327–9.
- Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF: Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004; 24: 397–9.
- Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, et al.: Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; 118(12): 1268–75.
- Luk A, Ma RC, Lam CW, et al.: A 21-year-old pregnant woman with hypertension and proteinuria. *PLoS Med* 2009; 6(2): e1000037.
- Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, et al.: Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(4): 623–9. Review.
- Magee LA, Schick B, Sage SR, et al.: The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823–8.
- Magee LA, Nulman I, Rovet JF, et al.: Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 261–5.
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al.: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955–60.
- Magee LA, von Dadelszen P, Chan S, et al.; CHIPS Pilot Trial Collaborative Group: The Control of Hypertension in Pregnancy Study pilot trial. *BJOG* 2007; 114(6): 770, e13–20.
- Malm H, Artama M, Gissler M, et al.: First trimester use of ACE-inhibitors and risk of major malformations. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 67.
- Magee LA, Sibai B, Easterling T, et al.; for the CHIPS Study Group: How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011 May 4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x [Epub ahead of print].
- Manzur-Verástegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, et al.: Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(5–6): 580–5.
- Mascetti L, Bettinelli A, Simonetti GD, et al.: Pregnancy in inherited hypokalemic salt-losing renal tubular disorder. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2 Pt 2): 512–6.
- Mikovic Z, Karadzov N, Jovanovic I, et al.: Developmental delay associated with normal thyroidal function and long-term amiodarone therapy during fetal and neonatal life. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(6): 396–8.
- Milner RDG, Chouksey SK: Effects of fetal exposure to diazoxide in man. *Arch Dis Child* 1972; 47: 537–43.

- Moar CA, Jeffries MA: Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 933–7.
- Molelekwa V, Akhter P, McKenna P, et al.: Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy-management with bosentan and sildenafil. *Ir Med J* 2005; 98: 87–8.
- Moodley J, Gouws E: A comparative study of the use of epoprostenol and dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(9): 727–30.
- Morton A, Panitz B, Bush A. Eplerenone for Gitelman syndrome in pregnancy. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16(3): 349.
- Muller PR, James A: Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Perinatol* 2002; 22: 582–4.
- Munk PS, von Brandis P, Larsen AI: Reversible fetal renal failure after maternal treatment with Candesartan: a case report. *Reprod Toxicol* 2010; 29(3): 381–2.
- Murki S, Kumar P, Dutta S, et al.: Fetal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 235–7.
- Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A: Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010; 89(2): 147–54.
- Nieder J, Claus P, Augustin W: Untersuchungen über den Einfluß von Trapidil zur Prävention von Präeklampsie und fetaler Retardierung. *Zentralbl Gynäkol* 1995; 117(1): 23–8.
- Nunes FP, Campos AP, et al.: Intravaginal glyceryl trinitrate and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 1022–6.
- Oakley C, Child A, Jung B, et al.: Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–81.
- Olesen C, de Vries CS, Thrane N, et al.: Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 153–7.
- Oppermann, M, Padberg S, Schaefer C: Angiotensin II-receptor 1-antagonists during 2nd or 3rd trimester: Evaluation of a case series from the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 264 (Abstract) und Posterpräsentation auf der 1. gemeinsamen internationalen ENTIS- und OTIS-Tagung in Jerusalem 2011.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, et al.: Drug treatment of fetal tachycardias. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 49–63.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF, et al.: Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 765–70.
- Pasker-de Jong PC, Zielhuis GA, van Gelder MM, et al.: Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG* 2010; 117(9): 1080–6.
- Pézarid PG, Boussion F, Sentilhes L, et al.: Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101(10): 619–27.
- Porta M, Hainer JW, Jansson SO, et al.; on behalf of the DIRECT Study Group: Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled diabetic retinopathy candesartan trials. *Diabetologia* 2011; 54(6): 1298–1303.
- Rasheed A, Simpson J, Rosenthal E: Neonatal ECG changes caused by supratherapeutic flecainide following treatment for fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 2003; 89: 70.
- Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al.: Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009; 119(14): 1867–72.
- Reynolds B, Butters L, Evans J, et al.: First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1061–3.
- Rothberger S, Carr D, Brateng D, et al.: Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens* 2010; 23(11): 1234–40.

- Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP: Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2335–45.
- Samangaya RA, Mires G, Shennan A, et al.: A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28(4): 369–82.
- Sass N, Itamoto CH, Silva MP, et al.: Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J* 2007; 125(2): 108–11.
- Satgé D, Sascó AJ, Col JY, et al.: Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 539–41.
- Schaefer C: Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 591–4.
- Schlack R, Hölling H, Kurth BM, et al.: The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5–6): 827–35.
- Schulz M, Wacker J, Bastert G: Auswirkungen von Urapidil in der antihypertensiven Therapie bei Präeklampsie auf die Neugeborenen. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 529–33.
- Segal ES, Valette C, Oster L, et al.: Risk management strategies in the postmarketing period: safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. *Drug Saf* 2005; 28(11): 971–80.
- Senat MV, Fischer C, Bernard JP, et al.: The use of lidocaine for fetocide in late termination of pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 296–300.
- Serreau R, Luton D, Macher M-A, et al.: Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005; 112: 710–2.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG: Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 831–5.
- Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, et al.: Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(3): 361–3.
- Smith GN, Piercy WN: Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 222–4.
- Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, et al.; Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group: Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 37.
- Smith GN, Guo Y, Wen SW, et al.; Canadian Preterm Labor Nitroglycerin Trial Group: Secondary analysis of the use of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(6): 565.e1–6.
- Sørensen HT, Steffensen FH, Olesen C, et al.: Pregnancy outcome in women exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 1998; 12(3): 383–4.
- Sørensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al.: The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 397–401.
- Stewart R, Tuazon D, Olsen G, et al.: Pregnancy and primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 973–5.
- Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al.: Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004; 109: 375–9.
- Streit M, Speich R, Fischler M, et al.: Successful pregnancy in pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7255.
- Tabacova SA, Kimmel CA, McCloskey CA: Developmental abnormalities reported to FDA in association with nifedipine treatment in pregnancy. *Teratology* 2002; 65: 368 (Abstract).

- Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, et al.: Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A* 2003 [a]; 67: 181–92.
- Tabacova S, Little R, Tsong Y, et al.: Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 [b]; 12: 633–46.
- Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K: Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr* 2009; 168(2): 221–3.
- Vesel S, Mazić U, Blejec T, et al.: First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2223–6.
- Vetter K: Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Weinheim: VCH Edition Medizin 1991, S. 159.
- Vigil-de Gracia P, Lasso M, Ruiz E, et al.; for the HYLA treatment study: Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128(1–2): 157–62.
- Villanova C, Muriago M, Nava F: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: pregnancy under flecainide treatment. *G Ital Cardiol* 1998; 28(6): 691–3.
- Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al.: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.
- Von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al.; Research into Advanced Fetal Diagnosis and Therapy (RAFT) Group: Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG* 2011; 118(5): 624–8.
- Wacker JR, Wagner BK, Briese V, et al.: Antihypertensive therapy in patients with preeclampsia: A prospective randomized multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(2): 160–5.
- Walsh CA, Manias T, Patient C: Atrial fibrillation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138(1): 119–20.
- Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al.: The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008; 26(1): 24–30.
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al.: Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1650–7.
- Whitelaw A: Maternal methyl dopa treatment and neonatal blood pressure. *BMJ* 1981; 283: 471.
- Yemini M, Shoham (Schwartz) Z, Dgani R, et al.: Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine: a case report. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1989; 30: 193–7.
- Yoshida T, Miyago M, Fukiishy Y, et al.: Developmental feature of hyperphalangism induced by nifedipine in the rat fetuses. *Teratology* 1995; 50: 19B.

2.9 Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika und Volumenersatzmittel

2.9.1 Indikationen zur Antikoagulation

In der Schwangerschaft steigt die Konzentration nahezu aller Gerinnungsfaktoren kontinuierlich an. Gleichzeitig nimmt die Aktivität der Gerinnungsinhibitoren (z.B. Antithrombin) und des fibrinolytischen Potenzials ab. Die Zunahme der Gerinnungsneigung erscheint im Hinblick auf die Sicherstellung einer effektiven Blutstillung unter der Geburt nach Plazentalösung sinnvoll. Allerdings hat sie auch zur Folge, dass thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft etwa 5-mal häufiger, d.h. in etwa 0,2% der Fälle, auftreten.

Schwangere mit bestimmter Risikokonstellation sollten antithrombotisch behandelt werden. Da jedoch die Datenlage hinsichtlich der Notwendigkeit bzw. Wirksamkeit einer antithrombotischen Therapie bei verschiedenen Risikofaktoren nicht eindeutig ist, kann es z.B. gerade bei erblichen oder erworbenen Thrombophilien sinnvoll sein, eine Gerinnungsambulanz konsiliarisch zu Rate zu ziehen. Thrombophilien können nicht nur zu thromboembolischen Ereignissen führen, sondern auch mit Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. Aborten, intrauteriner Wachstumsverzögerung oder Präeklampsie einhergehen. Demnach kann in begründeten Fällen eine Behandlung mit Antikoagulanzen schwangerschaftserhaltend wirken.

2.9.2 Heparine und Danaparoid

Heparin

Pharmakologie

Heparin (z.B. Calciparin®) ist ein kettenförmiges, sulfatiertes, polydisperses Glykosaminoglykan-Gemisch, das physiologisch neben Histamin in hohen Konzentrationen in den Gewebsmastzellen vorkommt. Heparin verursacht hauptsächlich eine Wirksamkeitsverstärkung von Antithrombin, dem körpereigenen Hemmstoff der Blutgerinnung. Hieraus erklärt sich, dass für die Heparinwirkung das ausreichende Vorhandensein von Antithrombin essenziell ist. Ein Mangel führt daher zu Heparinresistenz. Physiologisch bildet Antithrombin sehr langsam Komplexe mit serinhaltigen Gerinnungsfaktoren, bevorzugt mit den Faktoren IIa (Thrombin) und Xa. Durch die Wechselwirkung von Antithrombin mit Heparin wird diese langsam ablaufende Reaktion um ein Vielfaches beschleunigt, die Aktivität der Gerinnungsfaktoren somit stark herabgesetzt und eine Antikoagulation erzielt. Während unfraktioniertes Heparin [UFH, mittlere molekulare Masse 15.000 Dalton (Da)] die Faktoren IIa und Xa etwa gleich stark hemmt, inhibieren niedermolekulare Heparine (NMH, mittlere molekulare Masse 5.000 Da) aufgrund der geringeren Kettenlänge von 5–17 Monosacchariden vorrangig Faktor Xa.

Heparin ist die stärkste organische Säure, die im Organismus vorkommt. Für die Gerinnungshemmung ist die stark negative Ladung des Heparins wichtig. Die Salzbildung mit organischen Kationen wie Protamin (► Kap. 2.9.3) hebt die Wirkung von Heparin rasch auf.

Heparin kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Die HWZ für UFH wird dosisabhängig mit 90–120 min angegeben. Aufgrund seiner Struktur (stark negative Ladung, hohe molekulare Masse) wird UFH im Darm nicht resorbiert. Dies gilt ebenso für die NMH *Certoparin* (Mono-Embolex®), *Dalteparin* (Fragmin®), *Enoxaparin* (Clexane®), *Nadroparin* (z.B. Fraxiparin®), *Reviparin* (Clivarin®) und *Tinzaparin* (Innohep®). Sie zeichnen sich gegenüber UFH durch eine bessere Verträglichkeit aus, weisen eine höhere Bioverfügbarkeit auf und besitzen eine längere HWZ, sodass nur eine oder zwei Injektionen pro Tag erforderlich sind. Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Bei NMH werden allergische Reaktionen an der Haut sowie die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II; beruht auf einer Antikörperbildung gegen Heparin/Plättchenfaktor-4-Komplexe), die paradoxerweise zur Thrombozytenaggregation und somit zu venösen und arteriellen Thrombosen führen kann, seltener beobachtet als bei UFH.

Greer und Nelson-Piercy (2005) haben alle bis Ende 2003 veröffentlichten Studien zur Anwendung von NMH in der Schwangerschaft analysiert. Bei insgesamt fast 2.800 Schwangerschaften konnten sie Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylak-

tischen sowie therapeutischen NMH-Gabe belegen: Blutungsereignisse und allergische Hautreaktionen traten jeweils in knapp 2% und osteoporotische Knochenfrakturen in 0,04% der Fälle auf; die Autoren fanden keinen Fall von HIT II.

Die Langzeittherapie mit UFH über mehrere Monate kann auch bei Schwangeren z.B. über eine Aktivierung der Osteoklasten zu Osteoporose führen. Dagegen ist eine kurzzeitige hochdosierte UFH-Gabe nicht mit einer Osteoporose assoziiert. NMH üben in Abhängigkeit von Dosis und Anwendungsdauer evtl. einen geringeren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel aus und scheinen das Ausmaß des physiologischen schwangerschaftsassozierten Knochenverlusts nicht zu übertreffen. Eine abschließende Bewertung erlauben die bislang publizierter Studien jedoch noch nicht (Übersicht in Lefkou et al. 2010). Bei einer Langzeitanwendung von Heparinen ist das Blutungsrisiko zu beachten, das mit etwa 2% jedoch als gering eingestuft wird (Greer und Nelson-Piercy 2005; Leperq 2001; Lindqvist und Dahlback 2000; Sanson 1999).

Eine Untersuchung an 284 Schwangeren mit durchschnittlich 251 Tage dauernder Enoxaparinbehandlung ergab gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe keine erhöhte Komplikationsrate bei vaginaler oder operativer Entbindung sowie Epiduralanästhesie, wenn Enoxaparin mindestens 12 h vorher abgesetzt wurde (Maslovitz et al. 2005). Empfehlungen zur rückenmarksnahen Regionalanästhesie und Thromboembolie-Prophylaxe wurden von Gogarten und Kollegen erarbeitet. Demnach sollten UFH 4 h (bei prophylaktischer Dosis, ≤ 15.000 IE/Tag) bzw. 6 h (bei therapeutischer Dosis) und NMH 12 h (bei prophylaktischer Dosis) bzw. 24 h (bei therapeutischer Dosis) vor einer Punktion/Katheterentfernung abgesetzt werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden (Gogarten et al. 2007).

Toxikologie

Heparine haben sich weder als teratogen noch als entwicklungs-toxisch erwiesen. Obwohl Heparin in vitro an isolierten Rattenembryonen toxische und teratogene Effekte entfaltet, zeigen zahlreiche Studien an Versuchstieren und Beobachtungen am Menschen, dass sowohl UFH als auch NMH die Plazentaschranke nicht überwinden (Dimitrakakis et al. 2000; Mätzsch et al. 1991). Bisher publizierte Erfahrungen mit etwa 1.000 Schwangeren, die mit den NMH *Certoparin*, *Enoxaparin*, *Dalteparin* und *Nadroparin* behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf entwicklungs-toxische Effekte oder ein besonderes Risiko im Vergleich zu UFH (z.B. Deruelle et al. 2006; Rowan et al. 2003; Bar et al. 2000; Sørensen et al. 2000). Eher anekdotischen Charakter hat ein Fallbericht zu einer Aplasia cutis congenita beim Einsatz von *Tinzaparin* in prophylaktischer Dosierung ab SSW 10 (Sharif et al. 2005).

Auswirkungen auf die fetale Gerinnung sind bei der Anwendung am Menschen bislang nicht beschrieben. In einer Untersuchung an 693 Neugeborenen, deren Mütter Enoxaparin erhielten, traten bei 10 Kindern (1,4%) Hämorrhagien auf, die nicht ursächlich mit dem NMH in Zusammenhang gebracht wurden (Lepercq et al. 2001).

Danaparoid

Danaparoid (Orgaran®) stellt eine Mischung aus niedermolekularen sulfatierten Glykosaminoglykanen dar. Es wird der Klasse der Heparinoide zugeordnet, da es das strukturell verwandte Heparansulfat (ca. 84%), Dermatansulfat (ca. 12%) und eine kleine Menge an Chondroitinsulfat enthält. Danaparoid katalysiert die Inaktivierung von Faktor Xa durch Antithrombin und Heparin-Kofaktor II. Seine Anti-FXa-Aktivität ist wesentlich größer als seine Anti-Thrombin-Aktivität. Daneben werden Da-

naparoid noch weitere Wirkmechanismen zugeschrieben. Es wird zur Vorbeugung und Behandlung der tiefen Venenthrombose in Situationen eingesetzt, in denen Heparin nicht angewendet werden soll, darunter auch bei HIT-II-Patienten. Danaparoid zeigt eine geringe serologische Kreuzreaktivität (etwa 5%) mit heparininduzierten Antikörpern bei einer Häufigkeit klinischer Kreuzreaktionen von etwa 3%.

Untersuchungen von humanem Nabelschnurblut sowie tierexperimentelle Daten liefern keinen Anhaltspunkt für einen nennenswerten plazentaren Übergang (Greinacher et al. 1993; Peeters 1986). In mehr als 80 Fallbeschreibungen zur Danaparoid-einnahme während der Schwangerschaft, davon ca. 60% mit Behandlungsbeginn im 1. Trimenon, wurde keine Teratogenität beschrieben (Übersicht in Magnani 2010). Eine Fetotoxizität ist bisher ebenfalls nicht bekannt. Eine differenzierte Risiko-bewertung ist allerdings noch nicht möglich.

Empfehlung für die Praxis

Heparine sind bei entsprechender Indikation die Mittel der Wahl für eine Antikoagulation in der Schwangerschaft. In der Praxis haben dabei niedermolekulare Heparine das unfraktionierte Heparin weitgehend verdrängt, das nur noch speziellen Indikationen vorbehalten ist. Bei Heparin-Unverträglichkeiten (allergische Hautreaktionen, HIT II) oder -Resistenz kann Danaparoid zur alternativen Antikoagulation eingesetzt werden. Die erhöhte Blutungsneigung ist vor operativen Eingriffen bzw. vor der Geburt zu bedenken.

2.9.3 Protamin

Protamin (Protamin ME[®], Protaminsulfat LEO Pharma[®]) wird zur Antagonisierung von Heparin, z.B. vor Operationen, oder zur Behandlung einer Überdosierung eingesetzt. Es handelt sich um ein basisches Polypeptid, welches das stark negativ geladene Heparin neutralisiert. Die Protamin-Heparin-Komplexe weisen keine gerinnungshemmende Wirkung mehr auf. Protamin inhibiert hauptsächlich höherkettige Heparinmoleküle. Kurzketzige Fraktionen lassen sich durch Protamin nicht neutralisieren. Ihre hemmende Wirkung auf Faktor Xa bleibt daher bestehen, was in einer unvollständigen Neutralisierung der Anti-FXa-Wirkung resultiert. Dies erklärt, dass Protamin gegen NMH schwächer wirksam ist als gegenüber UFH. Untersuchungen über embryotoxische Wirkungen von Protamin liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Protamin darf als Heparin-Antidot auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

2.9.4 Thrombin-Inhibitoren

Zu den selektiven direkten Thrombin-Inhibitoren zählen die parenteral anzuwendenden Substanzen *Desirudin* (Revasc[®]), *Lepirudin* (Refludan[®]), *Bivalirudin* (Angiox[®]) und *Argatroban* (ARGATRA[®]) sowie das oral applizierbare *Dabigatranetexilat* (Pradaxa[®]).

Das natürlich vorkommende und aus 65 Aminosäuren aufgebaute Polypeptid *Hirudin* aus dem Speichel des medizinischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*) wird seit den 1980er-Jahren gentechnologisch hergestellt und findet mit minimalen strukturellen Veränderungen als *Lepirudin* bzw. *Desirudin* Anwendung. Beide Arzneistoffe hemmen irreversibel sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin. Die klinische

Weiterentwicklung der Hirudine wurde jedoch eingestellt, u.a. wegen der geringen therapeutischen Breite, Gefahr der Anaphylaxie und des hohen Blutungsrisikos. Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass diese Stoffe entwicklungstoxische Wirkungen entfalten. Allerdings fehlen systematische Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Zu Lepirudin, das bei Ratten die Plazentaschranke überwindet, liegen einzelne Fallberichte vor, die keine Embryo- oder Fetotoxizität erkennen lassen (z.B. Chapman et al. 2008; Furlan et al. 2006; Harenberg et al. 2005; Mehta und Golichowski 2004).

Das Hirudin-Analogon *Bivalirudin* bindet reversibel an Thrombin; dies ist möglicherweise maßgeblich für das geringere Blutungsrisiko. Bivalirudin wird beim akuten Koronarsyndrom zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel sowie bei Patienten angewendet, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen. Über den Einsatz in der Schwangerschaft liegen keine publizierten Erfahrungen vor.

Der reversible Thrombin-Hemmer *Argatroban* ist ein synthetisches L-Arginin-Derivat, das zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT II verwendet wird. Drei Fallbeispiele mit unterschiedlicher Expositionsdauer berichten über die erfolgreiche Anwendung von Argatroban im 2. bzw. 3. Trimenon, ohne dass es zu unerwünschten Effekten bei Mutter und Kind kam (Ekbatani et al. 2010; Taniguchi et al. 2008; Young et al. 2008). ARGATRA® enthält Ethanol. Ein 70 kg schwerer Patient, der die maximal empfohlene Tagesdosis (10 µg/kg/min) erhält, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag aufnehmen. Dies entspricht etwa 100 ml Bier.

Eine Weiterentwicklung stellte *Ximelagatran* als erster oral applizierbarer Thrombin-Hemmer dar, der 2006 knapp 2 Jahre nach seiner Einführung wegen des Risikos für Leberschäden wieder vom Markt genommen wurde. *Dabigatranetexilat* zur Thromboseprophylaxe von Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatz sowie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern ist nach der Marktrücknahme von Ximelagatran der derzeit einzige orale Thrombin-Hemmer. Das Prodrug Dabigatranetexilat, das selbst keine antikoagulatorische Wirkung besitzt, wird rasch zu Dabigatran metabolisiert, das Thrombin reversibel und direkt blockiert. Erfahrungen zum Einsatz in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Nur wenn zwingend erforderlich, z.B. bei Heparin-Unverträglichkeit (allergische Hautreaktionen, HIT II) und fehlenden Alternativen, sollten die o.g. Arzneistoffe verordnet werden. Die erhöhte Blutungsneigung ist vor operativen Eingriffen bzw. vor der Geburt zu bedenken.

2.9.5 Faktor-Xa-Inhibitoren

Die selektiven Faktor-Xa-Inhibitoren stellen eine weitere Möglichkeit der Antikoagulation dar. Der erste Vertreter dieser Substanzklasse war das synthetisch hergestellte *Fondaparinux* (Arixtra®). Es besteht lediglich aus der Antithrombin bindenden Pentasaccharid-Sequenz des Heparins und repräsentiert somit dessen Minimalvariante. Im Gegensatz zu Heparin handelt es sich demnach nicht um ein Substanzgemisch, sondern um eine chemisch definierte Verbindung mit einer molekularen Masse von 1.728 Da.

In einem Ex-vivo-Modell konnte kein transplazentarer Übergang ermittelt werden (Lagrange et al. 2002). Allerdings waren bei einer Untersuchung an 4 Mutter-Kind-Paaren etwa 10% der mütterlichen Fondaparinux-Dosis im Nabelschnurblut nach-

weisbar (Dempfle 2004). Die klinische Relevanz dieses geringen plazentaren Transfers ist nicht bekannt. Bislang liefern 29 retrospektiv analysierte Schwangerschaftsverläufe und einige Fallberichte keinen Anhaltspunkt für teratogene oder fetotoxische Effekte (Ciurzynski et al. 2011; Hajj-Chahine et al. 2010; Winger und Reed 2009; Harenberg 2007). Eine prospektive Studie zu 12 Schwangerschaftsverläufen konnte ebenfalls keine negativen Auswirkungen auf Mutter und Kind nachweisen (Knol et al. 2010).

Als ein weiterer Vertreter der Faktor-Xa-Hemmer ist *Rivaroxaban* (Xarelto®) zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen, das im Gegensatz zu Fondaparinux oral appliziert werden kann und Faktor Xa direkt hemmt. Der ebenfalls oral zu applizierende direkte Faktor-Xa-Hemmer *Apixaban* (ELIQUIS®) ist seit Juni 2011 zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Über die Anwendung in der Schwangerschaft liegen zu beiden Substanzen keine Daten vor.

Empfehlung für die Praxis

Falls zwingend erforderlich, z.B. bei Heparin-Unverträglichkeit (allergische Hautreaktionen, HIT II) oder -Resistenz bzw. einer Kreuzreaktion gegenüber Danaparoid, kann Fondaparinux zur Antikoagulation eingesetzt werden. Die Anwendung von Rivaroxaban und Apixaban sollte nur bei fehlenden Alternativen erfolgen. Nach Anwendung dieser Mittel im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Die erhöhte Blutungsgefahr ist vor operativen Eingriffen bzw. vor der Geburt zu bedenken.

2.9.6 Thrombozytenaggregationshemmer

Die ADP-Rezeptor-Antagonisten *Clopidogrel* (z.B. Iscover®, Plavix®), *Ticlopidin* (z.B. Tiklyd®) und *Prasugrel* (Efient®) blockieren nach Umwandlung über CYP450 in aktive Metaboliten irreversibel die Wechselwirkung zwischen Adenosindiphosphat (ADP) und seinem thrombozytären Rezeptor P2Y₁₂. Als Folge unterbleibt die ADP-vermittelte Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplexes (GPIIb/IIIa), der im Rahmen der Thrombozytenaggregation adhäsive Moleküle wie Fibrinogen und den Von-Willebrand-Faktor bindet. Aufgrund der irreversiblen Hemmung sind die Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7–10 Tage) beeinträchtigt.

Zur Anwendung von Clopidogrel in der Schwangerschaft liegen einige Fallberichte mit unterschiedlichem Expositionszeitraum vor (Babic et al. 2011; Duarte et al. 2011; Arimura et al. 2009; Santiago-Díaz et al. 2009; Al-Aqeedi und Al-Nabti 2008; Boztosun et al. 2008; Balmain et al. 2007; Klinzing et al. 2001). Weniger klinische Erfahrungen existieren für Ticlopidin (Ueno et al. 2001; Sebastian et al. 1998). Die vorliegenden Daten deuten ebenso wenig wie tierexperimentelle Ergebnisse auf teratogene oder fetotoxische Risiken hin, erlauben jedoch keine differenzierte Bewertung der Verträglichkeit für das Ungeborene. Eine Falldarstellung berichtet über die gesteigerte Blutungsbereitschaft einer Patientin nach einem kleinen kosmetischen Eingriff, der einen Tag vor der geplanten Geburtseinleitung durchgeführt wurde, obwohl die Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS entsprechend der Empfehlungen 7 Tage vorher beendet worden war. Nach Ansicht des Autors hätte dies bei einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie zu ernsthaften Komplikationen (spinales epidurales Hämatom) führen können (Kuczkowski 2009). In einem weiteren Fall nach Anwendung in der gesamten Schwangerschaft bis einen Tag vor der Entbindung kam es nach Sectio caesarea zu Blutungen der Mutter, die eine Transfusion erforderlich machten (Myers et al. 2011).

Seit April 2009 ist *Prasugrel* in Deutschland zugelassen. Tierexperimentelle Studien liefern keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft liegen noch nicht vor. Zu dem seit Januar 2011 verfügbaren reversiblen ADP-Rezeptor-Antagonisten *Ticagrelor* (Brilique®) können bislang keine Angaben zur Verträglichkeit für das Ungeborne gemacht werden.

Eine weitere Option der Thrombozytenaggregationshemmung bieten die GPIIb/IIIa-Antagonisten *Abciximab* (ReoPro®), *Eptifibatid* (Integrilin®) und *Tirofiban* (Aggrastat®). Im Gegensatz zu den anderen Arzneistoffen dieser Gruppe müssen sie parenteral appliziert werden. Abciximab ist das Fab-Fragment eines chimären monoklonalen Antikörpers, das an GPIIb/IIIa und an den Vitronektinrezeptor auf der Oberfläche von Thrombozyten bindet. Eptifibatid und Tirofiban sind dagegen spezifische GPIIb/IIIa-Hemmstoffe. Bislang wurden in den vorliegenden Einzelfallberichten zur pränatalen Anwendung von *Abciximab* (38. SSW plus Ticlopidin und ASS), *Eptifibatid* (8. SSW plus Clopidogrel und ASS) sowie *Tirofiban* (20. SSW plus Clopidogrel und ASS; 27. SSW und im weiteren Verlauf Fondaparinux) bei der Therapie des akuten Myokardinfarkts bzw. Lungenembolie keine unerwünschten Wirkungen auf die Kindesentwicklung beobachtet (Hajj-Chahine et al. 2010; Al-Aqeedi und Al-Nabti 2008; Boztosun et al. 2008; Sebastian et al. 1998).

Das aufgrund seiner vasodilatatorischen Wirkung ursprünglich als Koronartherapeutikum eingesetzte *Dipyridamol* ist heute in Kombination mit ASS (Aggrenox®) zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA) zugelassen. Neben der Vasodilatation besitzt Dipyridamol thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften. Dokumentierte Erfahrungen zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft liegen hauptsächlich aus den 1980er-Jahren vor, in denen es als Adjuvans zur Thromboseprophylaxe bei Herzklappenersatz verwendet wurde. Spezifische embryo- oder fetotoxische Effekte ergaben sich dabei nicht.

Zur Low-Dose-Therapie mit ASS ▶ Kapitel 2.1.2.

Empfehlung für die Praxis

Bei Unverträglichkeiten im Zusammenhang mit einer Low-Dose-Therapie mit ASS sollten am ehesten erprobte Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. Clopidogrel verordnet werden. Nach Anwendung der anderen o.g. Arzneistoffe im 1. Trimenon kann zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Die erhöhte Blutungsneigung ist vor operativen Eingriffen bzw. vor der Geburt zu bedenken.

2.9.7 Vitamin-K-Antagonisten

Pharmakologie

Zu den oralen Antikoagulanzen mit Vitamin-K-Antagonismus zählen die Coumarin-Derivate *Acenocoumarol*, *Phenprocoumon* (z.B. Falithrom®, Marcumar®) und *Warfarin* (Coumadin®) sowie die Indandione *Fluindion* und *Phenindion*. Vitamin-K-Antagonisten sind indirekt wirkende Antikoagulanzen, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Vitamin K dosisabhängig in der Leber die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen.

Die meisten Vitamin-K-Antagonisten werden nach oraler Gabe vollständig resorbiert und im Blut zu mehr als 95% an Albumin gebunden. Die HWZ beträgt 24 h bei Acenocoumarol (einschl. seiner Metaboliten), 36 h bei Warfarin und 150 h bei Phenprocoumon. Der langsame Wirkungseintritt ist darauf zurückzuführen, dass

es 1–3 Tage dauert, bis die Hemmung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber zu einer Konzentrationsminderung im Blut führt.

Cumarine werden in der Leber oxidativ metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Wirkung der Cumarine wird durch gleichzeitige Gabe anderer Medikamente beeinflusst, die mit dem Cumarin um die arzneimitteloxidierenden Enzyme in der Leber einerseits sowie um die Bindung an Plasmaproteine andererseits konkurrieren. Vitamin-K-Antagonisten sind plazentagängig und erreichen den Feten. Bei einem Neugeborenen wurde beispielsweise ein Quick-Wert von 5% gemessen, während der Wert der mit Phenprocoumon behandelten Mutter > 25% betrug (eigene Beobachtung).

Cumarin-Embryopathie

Das teratogene Risiko von Vitamin-K-Antagonisten ist nach wie vor aktuell, weil Frauen mit Herzklappenersatz gelegentlich eine durchgehende Cumarin-Antikoagulation als therapeutisch überlegene Antikoagulation empfohlen wird. Fallserien zeigen aber auch, dass bei ausreichender Dosierung und zuverlässiger Anwendung niedermolekulare Heparine für die Schwangere bei Klappenersatz eine ähnlich sichere Alternative bei größerer Sicherheit für das Kind darstellen können (McLintock 2011; Abildgaard et al. 2009; McLintock et al. 2009; Vitale et al. 1999).

In einer Übersicht aller seit 1955 veröffentlichten Berichte zu insgesamt 63 Cumarin-Embryopathien stehen mit 51 von 63 Fällen (81%) Skelettanomalien an erster Stelle (van Driel et al. 2002a). Eine Mittelgesichtshypoplasie wurde in 47 Fällen beschrieben. Hierzu gehören eine kleine, aufwärts gerichtete Nase mit Einbuchtungen zwischen Nasenspitze und Nasenflügeln, tiefliegender Nasenwurzels und Fehlanlage des Nasenseptums. Ferner wurden Mikrognathie, prominente Stirn, flache Gesichtstruktur und punktförmige Kalzifizierungen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, intrauterine Wachstumsretardierung sowie Gliedmaßenverkürzungen beobachtet. Einzelfallberichte beschreiben u.a. Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung, Herzfehlbildungen, Asplenie, Nierenagenesie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Lungenhypoplasie. Eine kausale Assoziation ist zumindest bei den häufiger beobachteten Anomalien anzunehmen. Neuere Fallberichte bestätigen das Bild der Cumarin-Embryopathie (Hoyer et al. 2010), eine Kasuistik beschreibt ein frühgeborenes, bis Woche 24 exponiertes Mädchen mit neonataler, bis zum 4. Lebensmonat persistierender Hyperbilirubinämie mit erhöhten Transaminasen und Anomalien von Cornea, Glaskörper und Linse beidseits neben anderen typischen Auffälligkeiten (Hetzel 2006).

Teratogener und fetotoxischer Mechanismus

Cumarin-Derivate entfalten ihre teratogene Wirkung wahrscheinlich über eine Synthesehemmung verschiedener Vitamin-K-abhängiger Proteine in Knochen, Knorpel und Zentralnervensystem (ZNS). Die Cumarin-Embryopathie ähnelt der Chondrodysplasia punctata Conradi-Hünemann (Savarirayan 1999; Becker et al. 1975). Im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild wurde die ätiologisch relevante Mutation der Arylsulfatase E (ARSE) beschrieben, die zum (völligen) Aktivitätsverlust dieses Enzyms führt. Die Cumarin-Embryopathie als identischer Phänotyp wird mit einer cumarinbedingten ARSE-Hemmung in Zusammenhang gebracht (Savarirayan 1999).

Nach dem 1. Trimenon können Mikroblutungen mit nachfolgender Narbenbildung zu Entwicklungsstörungen des ZNS führen. Besonders gefürchtet sind größere zerebrale Blutungen in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt (Masamoto et al. 2009; Oswal und Agarwal 2008; Simonazzi et al. 2008; Hall et al. 1980). Eine Kasuistik beschreibt die Phenprocoumon-Intoxikation einer Schwangeren in der 38. Woche

mit einem INR > 10, einer Phenprocoumonkonzentration von 5.913 ng/ml (therapeutisch: 1.000–3.500 ng/me). 16 Tage später und nach Behandlung der Mutter mit Prothrombinkomplex, Antithrombin und p.o. Vitamin K wurde ein gesundes Mädchen ohne Blutungskomplikationen per Kaiserschnitt entbunden. Die mütterlichen Gerinnungsparameter hatten sich 7 Tage nach Aufnahme normalisiert, im Nabelschnurblut fanden sich bei Entbindung noch 297 ng/ml Phenprocoumon (Hauck et al. 2010).

Häufigkeit von Fehlbildungen

In der älteren Literatur wird das Fehlbildungsrisiko mit 15–30% angegeben. Eine Analyse aller publizierten Fallserien und Kohortenstudien errechnet nur noch rund 6% (23/394) Cumarin-Embryopathien, selbst wenn während der gesamten Schwangerschaft mit Cumarin-Derivaten behandelt wird. Insgesamt wurden in diesem Review 17 Studien mit zusammen 979 Schwangerschaften analysiert (449 Acenocoumarol, 327 Warfarin, 203 nicht spezifiziert) (van Driel et al. 2002a). In einer weiteren Fallserie, die 71 Schwangere mit Warfarintherapie bei künstlicher Herzklappe umfasst, wurden 4 Kinder mit Zeichen einer Cumarin-Embryopathie registriert (Cotrufo et al. 2002). Hier wie in einer anderen Untersuchung (Vitale et al. 1999) wurde ein ungünstiger Schwangerschaftsausgang vor allem bei höheren Warfarin-Dosen (> 5 mg) beobachtet. Ein Fallbericht zu einer Cumarin-Embryopathie mit Sehnervbeteiligung betont jedoch die Low-Dose-Behandlung in diesem Fall (Khan 2007).

Die bisher größte prospektive Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulans behandelt wurde, ermittelt ebenfalls nur ein geringes Risiko für eine Cumarin-Embryopathie (Schaefer et al. 2006). In dieser von uns durchgeführten multizentrischen Studie wurden 226 Schwangere mit Acenocoumarol therapiert, 280 mit Phenprocoumon, 99 mit Fluindion, 2 mit Phenindion und 63 mit Warfarin. Vier der Patientinnen erhielten 2 Vitamin-K-Antagonisten.

Im Vergleich zu einer nichtbehandelten Kontrollgruppe fand sich ein mit 4,9% vs. 1,4% (OR 3,86) signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen nach Exposition im 1. Trimenon. Die beobachteten Fehlbildungen waren jedoch heterogen; unter insgesamt 356 Lebendgeborenen wurden nur zwei Cumarin-Embryopathien beobachtet (0,6%).

Andere Auswirkungen einer Cumarintherapie

Weitere Ergebnisse der multizentrischen Kohortenstudie (Schaefer et al. 2006) sind ein geringeres Geburtsgewicht, das nur z.T. durch die erhöhte Frühgeburtenrate erklärt wurde. Spontanaborte traten doppelt so häufig unter Phenprocoumontherapie auf wie in der Kontrollgruppe (Meister und Schaefer 2008). Natürlich kann auch die Grunderkrankung der Mütter (z.B. Herzklappendefekte, Embolien, verschiedene Koagulopathien) zum ungünstigeren Abschneiden der Cumarin-Gruppe beigetragen haben. Die mütterliche Erkrankung war in einigen Fällen auch der Grund für den medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch. Ein Problem stellen die undifferenzierten, das teratogene Risiko übertreibenden Warnhinweise auf Packungsbeilagen dar, die häufig zu einer erheblichen Verunsicherung von Patientinnen und Ärzten führen.

Sensible Phase

Weder in anderweitig publizierten Fallberichten und Fallserien noch in unserer multizentrischen Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass bei ausschließlicher Behandlung bis SSW 8 p.m. ein nennenswertes Risiko für eine Cumarin-Embryopathie

besteht. Es wird gelegentlich von einer sensiblen Phase in den Wochen 6–9 gesprochen. Eine kritische Analyse derjenigen Fallberichte, die als Beleg für ein Embryopathie-Risiko vor Woche 9 p.m. interpretiert werden könnten (Hall 1989; Balde et al. 1988; Ruthnum und Tolmie 1987; Lapiedra et al. 1986; Cox et al. 1977), lässt Zweifel an der Richtigkeit dieser Hypothese aufkommen. Es ist zumindest nicht eindeutig, dass in diesen Fallberichten ausschließlich vor Woche 9 p.m. behandelt wurde, dass es sich um cumarinspezifische Anomalien handelte oder dass nicht weitere teratogene Faktoren im Spiel waren. Andererseits könnte das erhöhte Spontanabortrisiko nach Exposition in der Frühschwangerschaft das Ergebnis einer embryotoxischen Schädigung sein. Es kann aber auch – ebenso wie die erhöhte Rate an Frühgeburten – Folge der Grunderkrankung sein.

Mentale Entwicklung

Die spätere Entwicklung im Alter von 7–15 Jahren wurde in einer Studie an etwa 300 Kindern mit pränataler Cumarin-Exposition untersucht (van Driel et al. 2002a, 2001; Wesseling et al. 2001, 2000). Nur zwei Kinder in dieser Gruppe wiesen bei der Geburt typische Zeichen einer Cumarin-Embryopathie auf; beide waren im Alter von 9 bzw. 13 Jahren normal entwickelt (van Driel et al. 2002b). Die durchschnittliche Größe der exponierten Kinder unterschied sich nicht von einer Kontrollgruppe. Keines der exponierten Kinder war hinsichtlich seiner neurologischen Entwicklung deutlich auffällig. Lediglich leichte neurologische Abweichungen traten etwas häufiger auf, wenn die Mutter im 2. oder 3. Trimenon behandelt wurde. Der durchschnittliche IQ unterschied sich nicht signifikant von dem in der Kontrollgruppe. Allerdings wurden in der Cumarin-Gruppe mit 11 gegenüber 3 mehr Kinder mit einem IQ < 80 gezählt. Diese Kinder wiesen keine typischen Dismorphiezeichen auf. Auch hinsichtlich der Verhaltensentwicklung gab es keine Häufung von problematischen Entwicklungen, allenfalls leichte Differenzen bei einzelnen Tests. Drei andere Studien mit insgesamt 72 Kindern fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich körperlicher und mentaler Entwicklung (Olthof et al. 1994; Wong et al. 1993; Chong et al. 1984).

Empfehlung für die Praxis

Da Vitamin-K-Antagonisten wie z.B. Phenprocoumon teratogen sind, ist bei Planung einer Schwangerschaft und Antikoagulationsbedarf ein anderer Gerinnungshemmer in Betracht zu ziehen. Wenn ein Wechsel vor der Schwangerschaft für die Mutter zu riskant ist, erscheint es verantwortbar, bis in die Frühschwangerschaft hinein weiter zu behandeln. Dies erhöht zwar das Abortrisiko, eine Cumarin-Embryopathie ist aber unwahrscheinlich, wenn ausschließlich bis Woche 8 p.m. behandelt wird. Bei einigen Erkrankungen, vor allem bei speziellen Herzklappenprothesen, ist eine durchgehende Behandlung der Schwangeren aufgrund eines hohen Thrombose- bzw. Embolierisikos erforderlich. Aufgrund der vor allem nach SSW 8 bestehenden Gefahren für eine Cumarin-Embryopathie und für Hirnblutungen sollte die früher verbreitete Empfehlung einer Wiederaufnahme der Therapie ab Ende des 1. Trimenons sehr kritisch betrachtet werden. Entweder ist eine durchgehende Behandlung zur Sicherheit der Mutter erforderlich, oder es sollte spätestens in der Frühschwangerschaft für die gesamte Gravidität auf andere Antikoagulantien umgestellt werden. Der Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft aufgrund einer (versehentlichen) Exposition in der (Früh-)Schwangerschaft ist nicht indiziert. Es gibt jedoch Situationen, in denen die Erkrankung selbst gegen das Austragen einer Schwangerschaft spricht. Mit weiterführender Ultraschalldiagnostik sollte die Entwicklung des Feten im Fall einer Exposition kontrolliert werden.

2.9.8 Vitamin K

Vitamin K ist das Antidot bei der Cumarinbehandlung. Es hat eine besondere Bedeutung in der Therapie der verstärkten Blutungsneigung bei Neugeborenen. Bei diesen besteht physiologischerweise ein relativer Vitamin-K-Mangel, und zwar einerseits wegen der noch fehlenden Besiedlung des Darms mit Kolibakterien, die beim Erwachsenen Vitamin K₂ aus Vitamin K₁ bilden, und andererseits aufgrund der entwicklungsbedingten geringen Syntheseleistung der Leber, die in Gegenwart von Vitamin K die für die Blutgerinnung wichtigen Proteine bildet.

Man unterscheidet *Vitamin K₁* (*Phytomenadion*; z.B. Konaktion®), *Vitamin K₂* (s. oben) und die synthetischen Derivate *Vitamin K₃* (*Menadion*), *K₄* (*Menadiol*), *K₅* etc.

Zur Gabe von Vitamin K in der Schwangerschaft liegen hauptsächlich für das 3. Trimenon Erfahrungen vor, weil es vor der Geburt zur Prophylaxe der verstärkten Blutungsneigung bei Neugeborenen verordnet wurde. Bisher konnte weder ein Übergang von Vitamin K₁ auf den Feten noch eine Verbesserung des Gerinnungsstatus nachgewiesen werden (Anai et al. 1993; ▶ Kap. 2.10.11). Eine Vitamin-K-Therapie bei der Mutter vor der Geburt soll eine Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen begünstigen. Der früher geäußerte Verdacht, dass die parenterale Applikation von Vitamin K beim Neugeborenen eine spätere Malignombildung begünstigen könne, gilt als widerlegt.

Empfehlung für die Praxis

Neugeborene erhalten routinemäßig bei den ersten drei Vorsorgeuntersuchungen oral 1–2 mg Vitamin K₁. Falls die Mutter Medikamente einnimmt, die Vitamin K antagonisieren (z.B. bestimmte Antiepileptika, Rifampicin oder Cumarin-Derivate), oder wenn es sich um Frühgeborene oder andere Risikogeburten handelt, sollte das Kind unmittelbar post partum 1 mg parenteral (i.m.) erhalten. Falls eine parenterale Verabreichung nicht in Frage kommt, sollten durch mütterliche Medikamente mit Vitamin-K-Antagonismus gefährdete Neugeborene zusätzlich zu den Vorsorgeuntersuchungen in den ersten beiden Lebenswochen 2-mal pro Woche 1–2 mg Vitamin K₁ oral erhalten.

2.9.9 Fibrinolyse

Fibrinolytika lösen thrombotische Gefäßverschlüsse auf und werden beispielsweise bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts, der akuten Lungenembolie, des akuten ischämischen Schlaganfalls oder tiefer Venenthrombosen eingesetzt. Fibrin wird durch Plasmin in lösliche Bruchstücke gespalten, was zum Abbau des Thrombus führt. Plasmin entsteht aus Plasminogen unter dem Einfluss körpereigener Aktivatoren wie z.B. Urokinase und Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator, t-PA). Außerdem fördern auch körperfremde Stoffe wie Streptokinasen die Bildung von Plasmin. Somit ist eine Fibrinolyse frischer, nur wenige Stunden alter Thromben möglich.

Körpereigene Fibrinolytika und Derivate

Urokinase (z.B. rheotomb®-Actavis) wird vor allem in der Niere gebildet und in den Urin sezerniert. Das Enzym wandelt Plasminogen in Plasmin um und fördert somit die Auflösung von physiologisch auftretenden Fibringerinnseln wie z.B. im

Menstrualblut. Urokinase kann aus menschlichen Nierenzellkulturen oder Urin isoliert und inzwischen auch gentechnologisch hergestellt werden. Über den therapeutischen Einsatz in der Schwangerschaft, hauptsächlich nach dem 1. Trimenon, liegen Fallberichte zu etwa 10 Patientinnen vor (z.B. Murugappan et al. 2006; La Valleur et al. 1996; Turrentine et al. 1995). *Gewebe-Plasminogenaktivator* (t-PA) kommt als physiologischer Plasminogenaktivator in Endothelzellen vor. Er wird gentechnologisch hergestellt und findet in seiner rekombinanten Form (rt-PA) als *Alteplase* (Actilyse®) Verwendung. Aufgrund der Molekülgröße (527 Aminosäuren) erscheint ein diaplazentarer Übergang unwahrscheinlich. Zum Einsatz in der Schwangerschaft liegen mehr als 30 Fallberichte vor (z.B. Holden et al. 2011; Leonhardt et al. 2006; Murugappan et al. 2006). Die meisten Schwangerschaftsverläufe unter thrombolytischer Therapie mit Urokinase oder Alteplase waren unauffällig, jedoch wurden auch Fehl- und Frühgeburten registriert. Hierbei muss unbedingt die Schwere der mütterlichen Erkrankung mit berücksichtigt werden. Die vorliegenden Berichte lassen kein teratogenes Potenzial erkennen. Auch tierexperimentell gibt es keine Hinweise auf Teratogenität.

Zur Verträglichkeit der rekombinanten t-PA-Variante *Tenecteplase* (Metalyse®) liegen einige Fallberichte vor, welche die erfolgreiche Thrombolyse mit unauffälligem Schwangerschaftsausgang dokumentieren (z.B. Maegdefessel et al. 2008; Besereau et al. 2007). Lediglich ein Fallbericht beschreibt die Anwendung des ebenfalls rekombinant hergestellten Analogpräparats *Retepase* (Rapilysin®) bei akuter Lungenembolie in der 30. SSW mit guter Verträglichkeit (Yap et al. 2002). Über den Einsatz des p-anisoylierten Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplexes *Anistreplase* (APSAC; Eminase®) in der Schwangerschaft können bislang keine Angaben gemacht werden.

Empfehlung für die Praxis

Urokinase und Alteplase (rt-PA) sind vitalen Indikationen vorbehalten. Mehr Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen für Streptokinase vor (s. unten). Retepase, Tenecteplase und Anistreplase sollten nur bei therapeutischer Überlegenheit gegenüber den anderen Präparaten eingesetzt werden. Aufgrund der Gefahr gesteigerter Blutverluste ist bei Durchführung einer Fibrinolyse peripartal besondere Vorsicht geboten. Eine Behandlung mit o.a. Fibrinolytika im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch eine invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Streptokinase

Streptokinase (z.B. Streptase®) wird aus β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe C gewonnen und wandelt als Streptokinase-Plasminogen-Komplex freies Plasminogen zum proteolytisch wirksamen Plasmin um. Zur Therapie in der Schwangerschaft liegen Berichte zu etwa 200 vor allem nach dem 1. Trimenon behandelten Patientinnen vor. Diese ergaben weder teratogene Effekte noch andere gravierende Auswirkungen (Holden et al. 2011; te Raa et al. 2009; Nassar et al. 2003; Anbarasan et al. 2001; Henrich et al. 2001; Turrentine et al. 1995). Auch tierexperimentelle Untersuchungen weisen nicht auf Teratogenität hin. Für die Anwendung von Streptokinase und anderen Fibrinolytika wurde aufgrund der potenziellen Fibrinolyse der Fibrinschicht zwischen Chorionzotten und Myometrium von einigen Autoren ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte und Frühgeburten disku-

tiert. Die vorliegenden Daten bestätigen dies jedoch bislang nicht. Nur geringe Mengen an Streptokinase überqueren die Plazentaschranke (Pfeifer 1970).

Empfehlung für die Praxis

Streptokinase darf in der Schwangerschaft bei vitalen Indikationen eingesetzt werden. Aufgrund der Gefahr gesteigerter Blutverluste ist bei Durchführung einer Fibrinolyse besondere Vorsicht in der Perinatalphase geboten. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

2.9.10 Antihämorrhagika

Antifibrinolytika

Körpereigene Hemmstoffe des Plasmins wie α 2-Antiplasmin und α 2-Makroglobulin sind physiologische Inhibitoren der Fibrinolyse. Therapeutisch werden die synthetischen Antifibrinolytika *Tranexamsäure* (Cyklokapron®) und *p-Aminomethylbenzoesäure* (Pamba®) beispielsweise bei Blutungen infolge einer fibrinolytischen Therapie, einer malignen Erkrankung oder nach operativen Eingriffen eingesetzt. Einige Fallberichte zu Tranexamsäure (z.B. Lindoff et al. 1993) sowie tierexperimentelle Ergebnisse deuten nicht auf erhebliche fetotoxische Risiken hin. Erfolgreiche Schwangerschaftsausgänge sind auch nach Behandlung der Promyelozytenleukämie beschrieben, bei der neben Zytostatika u.a. Tranexamsäure angewendet wurde (z.B. Carradice et al. 2002). Im Nabelschnurblut wurden 70% der mütterlichen Konzentration gemessen. Die Anwendung von p-Aminomethylbenzoesäure in der Schwangerschaft ist nicht dokumentiert. Im Tierversuch konnte ein diaplazentärer Transfer festgestellt werden.

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Tranexamsäure und p-Aminomethylbenzoesäure ist vitalen Indikationen vorbehalten. Eine erfolgte Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Jedoch sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Andere Antihämorrhagika

Zur Behandlung der Autoimmunerkrankung ITP (chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura, Morbus Werlhof) stehen für splenektomierte Patienten, die gegenüber anderen Therapien wie Immunglobuline oder Corticosteroide refraktär sind, und für nichtsplenektomierte Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist, die Thrombopoetinrezeptor-Agonisten *Romiplostim* (Nplate®) und *Eltrombopag* (Revolade®) zur Verfügung. Beide Substanzen aktivieren den Thrombopoetinrezeptor und fördern somit die Produktion neuer Thrombozyten im Knochenmark.

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein, das einmal wöchentlich subkutan injiziert wird. Es besteht aus einem humanen IgG1-Fc-Teil, bei dem jede Einzelkettenuntereinheit mit zwei Thrombopoetinrezeptor-bindenden Domänen verknüpft ist. Es ist bekannt, dass IgG-Moleküle über Fc-Rezeptoren ab dem 2. Trimenon aktiv zum Feten transportiert werden. Möglicherweise kann ein derartiger Mecha-

nismus auch für Romiplostim angenommen werden. Tierexperimentelle Studien an Ratten zeigten einen diaplazentaren Übergang. Klinische Daten zur Anwendung am Menschen liegen bislang nicht vor.

Bei Eltrombopag handelt es sich um ein kleines Molekül, sodass eine Überquerung der Plazentaschranke nicht ausgeschlossen werden kann. Eltrombopag wird oral eingenommen. Es liegen keine Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Romiplostim und Eltrombopag sollten nur bei zwingender Indikation und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Eine dennoch erfolgte Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Jedoch sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

2.9.11 Volumenersatzmittel und Rheologika

Dextrane

Dextrane sind α -glykosidisch verknüpfte Polysaccharide mit Glucose als Monomer. Sie werden durch Bakterien aus saccharosehaltigen Lösungen gewonnen. Nach Fraktionierung finden *Dextran* 40 (mittlere molekulare Masse 40.000 Da, z.B. Rheomacrodex®), *Dextran* 60 (mittlere molekulare Masse 60.000 Da, z.B. Deltadex® 60) und *Dextran* 70 (mittlere molekulare Masse 70.000 Da, z.B. Macrodex®) klinische Verwendung. Spezifische embryo- oder fetotoxische Wirkungen sind nicht bekannt. Dextrane üben einen hemmenden Effekt auf die Thrombozytenaggregation und auf Gerinnungsfaktoren aus. Die Anwendung von Dextranen kann zu anaphylaktischen Reaktionen führen, die auch den Feten gefährden können. Diese lassen sich mindern, wenn *Dextran* 1 (Hapten-Dextran, Promit®), eine Dextran-Fraktion mit einer molekularen Masse von 1.000 Da, unmittelbar vor der Dextran-Infusion appliziert wird. Es bindet die Antidextran-Antikörper, ist aber selbst zu klein, um Immunkomplexe zu bilden und somit eine Immunantwort zu verursachen. Es liegen jedoch auch Berichte zur Anwendung von Dextranen unter der Geburt vor, die z.T. trotz einer Hapten-Prophylaxe zum anaphylaktischen Schock führte und mit schweren neonatalen Folgen einherging (Barbier et al. 1992; Berg et al. 1991).

Gelatine

Folgende Gelatinepräparate mit einer mittleren molekularen Masse von 30.000 bis 35.000 Da stehen als Plasmaersatzmittel zur Verfügung: durch Harnstoffbrücken vernetzte Polypeptide aus abgebauter Gelatine (Polygelin, z.B. Haemaccel®) sowie modifizierte flüssige Gelatine (Gelatinepolysuccinat, z.B. Gelafundin®). Spezifische embryo- oder fetotoxische Wirkungen sind nicht bekannt. Anaphylaktische Reaktionen sind auch nach der Anwendung von Gelatine möglich.

Hydroxyethylstärke

Hydroxyethylstärke (HES, HAES) besteht fast ausschließlich aus Amylopektin und somit aus verzweigten Ketten von Glucosemonomeren. Um den Abbau durch α -Amylase zu verhindern und eine Wasserlöslichkeit zu erreichen, wurden Hydroxyethyl-Gruppen in das Molekül eingeführt. Die mittlere molekulare Masse liegt je nach Präparat bei 70.000 Da (Expafusin®), 130.000 Da (VitaHES®), 200.000 Da

(HAES-steril®) oder 450.000 Da (Plasmasteril®). Des Weiteren unterscheiden sich die Präparate hinsichtlich ihres Substitutionsgrades voneinander. Anaphylaktische Reaktionen treten selten auf. Der Einfluss auf die Blutgerinnung ist weniger ausgeprägt als bei Dextranen. Ein kaum zu behandelnder, über Wochen bis Monate anhaltender Juckreiz ist eine typische Nebenwirkung, die nach Anwendung von HES beobachtet wurde. Außer Ablagerungen in der Plazenta wurden keine spezifischen embryo- oder fetotoxischen Effekte beschrieben (Heilmann et al. 1991). Die Indikation sollte entsprechend streng gestellt werden.

Empfehlung für die Praxis

Dextrane, Gelatine und Hydroxyethylstärke sind bei Schwangeren in kritischen Situationen akzeptabel, wenn ein therapeutischer Nutzen erwartet wird. Die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen sollte vor allem beim Einsatz von Dextranen bedacht werden.

Literatur

- Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, et al.: Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009; 124(3): 262–7.
- Al-Aqeedi RF, Al-Nabti AD: Drug-eluting stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, aspirin and clopidogrel. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: E146–9.
- Anai T, Hirota Y, Yoshimatsu J, et al.: Can prenatal vitamin K1 supplementation replace prophylaxis at birth? *Obstet Gynecol* 1993; 81: 251–4.
- Anbarasan C, Kumar VS, Latchumanadhas K, et al.: Successful thrombolysis of prosthetic mitral valve thrombosis in early pregnancy. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 393–5.
- Arimura T, Mitsutake R, Miura S, et al.: Acute myocardial infarction associated with pregnancy successfully treated with percutaneous coronary intervention. *Intern Med* 2009; 48: 1383–6.
- Babic Z, Gabric ID, Pintaric H: Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 522–5.
- Balde MD, Breitbart GP, Wettstein A, et al.: Fallotische Tetralogie nach Cumarineinnahme in der Frühschwangerschaft – eine Embryopathie? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 182–3.
- Balmain S, McCullough CT, Love C, et al.: Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2007; 116: e85–7.
- Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M, et al.: Low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women. *Int J Gyn Obstet* 2000; 69: 209–13.
- Barbier P, Jonville AP, Aufret E, et al.: Fetal risks with dextrans during delivery. *Drug Saf* 1992; 7: 71–3.
- Becker MH, Genieser NB, Feingold M: Chondrodysplasia punctata: is maternal warfarin therapy a factor? *Am J Dis Child* 1975; 129: 356–9.
- Berg EM, Fasting S, Sellevold OP: Serious complications with dextran-70 despite heparin prophylaxis. Is it best avoided prior to delivery? *Anaesthesia* 1991; 46: 1033–5.
- Bessereau J, Devignes O, Huon B, et al.: Case report of a successful pregnancy following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100: 955–8.
- Boztosun B, Olcay A, Avcı A, et al.: Treatment of acute myocardial infarction in pregnancy with coronary artery balloon angioplasty and stenting: use of tirofiban and clopidogrel. *Int J Cardiol* 2008; 127: 413–6.
- Carradice D, Austin N, Bayston K, et al.: Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haem* 2002; 24: 307–11.
- Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL: Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 432–3.

- Chong MK, Harvey D, de Swiet M: Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1070–3.
- Ciurzynski M, Jankowski K, Pietrzak B, et al.: Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia. *Med Sci Monit* 2011; 17: CS56–9.
- Cotrufo M, de Feo M, de Santo LS, et al.: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35–40.
- Cox DR, Martin L, Hall BD: Asplenia syndrome after fetal exposure to warfarin. *Lancet* 1977; 26: 1134.
- Dempfle CE: Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004; 350: 1914–5.
- Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, et al.: Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 73–8.
- Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, et al.: Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* 2000; 30: 243–8.
- Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: Restless legs treatment in pregnancy 2012 (Manuskript eingereicht).
- Duarte FP, O'Neill P, Centeno MJ: Myocardial infarction in the 31st week of pregnancy – case report. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61: 225–7.
- Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM: Anticoagulation in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 82–7.
- Furlan A, Vianello F, Clementi M, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia occurring in the first trimester of pregnancy: successful treatment with lepirudin. A case report. *Haematologica* 2006; 91: ECR40.
- Gogarten W, van Aken H, Büttner J, et al.: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 2., überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2007; 48: 109–24.
- Greer IA, Nelson-Piercy C: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–7.
- Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, et al.: Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res* 1993; 71: 123–6.
- Hajj-Chahine J, Jayle C, Tomasi J, et al.: Successful surgical management of massive pulmonary embolism during the second trimester in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Interact Cardiovasc Throac Surg* 2010; 11: 679–81.
- Hall BD: Warfarin embryopathy and urinary tract anomalies: possible new association (letter). *Am J Med Genet* 1989; 34: 292–3.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122–40.
- Harenberg J: Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance using fondaparinux during pregnancy. *Thromb Res* 2007; 119: 385–8.
- Harenberg J, Jürgens I, Bayerl C, et al.: Treatment of a woman with lupus pernio, thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy. *Lupus* 2005; 14: 411–2.
- Hauck B, Zimmermann R, Ringwald J, et al.: Pregnancy outcome after maternal intoxication with phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(1): 139–40.
- Heilmann L, Lorch E, Hojnacki B, et al.: Accumulation of two different hydroxyethyl starch preparations in the placenta after hemodilution in patients with fetal intrauterine growth retardation or pregnancy hypertension. *Infusionstherapie* 1991; 18: 236–43.
- Henrich W, Schmider A, Henrich M, et al.: Acute iliac vein thrombosis in pregnancy treated successfully by streptokinase lysis: a case report. *J Perinat Med* 2001; 29: 155–7.
- Holden EL, Ranu H, Sheth A, et al.: Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy – a report of three cases and follow-up over a two year period. *Thromb Res* 2011; 127: 58–9.

- Hoyer AC, Henrich W, Schaefer C, et al.: Coumarin embryopathy after intrauterine exposure to Vitamin K antagonists within the first 10 post-menstrual weeks. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 411–413.
- Khan AO: Optic nerve dysfunction in a child following low-dose maternal warfarin exposure. *Ophthalmic Genet* 2007; 28(3): 183–4.
- Klinzing P, Markert UR, Liesaus K, et al.: Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 215–6.
- Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, et al.: Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1876–9.
- Kuczowski KM: Clopidogrel and pregnancy: a situation pregnant with danger? *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 693–4.
- Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al.: Absence of placental transfer of pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon in vitro. *Thromb Haemost* 2002; 87: 831–5.
- Lapiedra OJ, Bernal JM, Ninot S, et al.: Open heart surgery for thrombosis of a prosthetic mitral valve during pregnancy. Fetal hydrocephalus. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986; 27: 217–20.
- La Valleur J, Molina E, Williams PP, et al.: Use of urokinase in pregnancy. Two success stories. *Postgrad Med* 1996; 99: 269–70 und 272–3.
- Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al.: Review: Low-molecular-weight heparin induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010; 19: 3–12.
- Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al.: Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:271–6.
- Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: 1134–40.
- Lindqvist PG, Dahlback B: Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 140–1.
- Lindoff C, Rybo G, Astedt B: Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70: 238–40.
- Maegdefessel L, Issa H, Scheler C, et al.: 27-year old pregnant woman with syncope and dyspnea after aortic alloplastic heart valve replacement 15 years ago. *Internist (Berl)* 2008; 49: 868–72.
- Magnani HN: An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 2010; 125: 297–302.
- Masamoto H, Uehara H, Mekaru K, et al.: Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacements: a case report. *Am J Perinatol* 2009; 26(8): 597–600.
- Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, et al.: The safety of low-molecular-weight heparin therapy during labor. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 632–3.
- Mätzsch T, Bergquist D, Bergquist A, et al.: No transplacental passage of standard heparin or an enzymatically depolymerized low molecular weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2: 273–8.
- McLintock C: Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3): S56–60.
- McLintock C, McCowan LM, North RA: Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009; 116(12): 1585–92.
- Mehta R, Golichowski A: Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1665–6.
- Meister R, Schaefer C: Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies. – Analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 31–35.

- Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, et al.: Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. *Neurology* 2006; 66: 768–70.
- Myers GR, Hoffman MK, Marshall E. Clopidogrel use throughout pregnancy in a patient with drug-eluting coronary stent. *Obstet Gynecol* 2011;118:432–3.
- Nassar AH, Abdallah ME, Moukarbel GV, et al.: Sequential use of thrombolytic agents for thrombosed mitral valve prosthesis during pregnancy. *J Perinat Med* 2003; 31: 257–60.
- Olthof E, De Vries TW, Touwen BC, et al.: Late neurological, cognitive and behavioural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Early Hum Dev* 1994; 38: 97–109.
- Oswal K, Agarwal A: Warfarin-induced fetal intracranial subdural hematoma. *J Clin Ultrasound* 2008; 36(7): 451–3.
- Peeters LL, Hobbelen PM, Verkeste CM, et al.: Placental transfer of Org 10172, a low-molecular weight heparinoid, in the awake late-pregnant guinea pig. *Thromb Res* 1986; 44: 277–83.
- Pfeifer GW: Distribution and placental transfer of 131-I streptokinase. *Australas Ann Med* 1970; 19 (Suppl 1): 17–8.
- Rowan JA, McLintock C, Taylor RS, et al.: Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: Indications, outcomes and monitoring. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 123–8.
- Ruthnum P, Tolmie JL: Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. *Teratology* 1987; 36: 299–301.
- Santiago-Díaz P, Arrebola-Moreno AL, Ramírez-Hernández JA, et al.: Platelet anti-aggregants in pregnancy. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1197–8.
- Savarirayan R: Common phenotype and etiology in warfarin embryopathy and X-linked chondrodysplasia punctata (CDPX) (letter). *Pediatr Radiol* 1999; 29: 322.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al.: Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949–57.
- Sebastian C, Scherlag M, Kugelmass A, et al.: Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 275–9.
- Sharif S, Hay CR, Clayton-Smith J: Aplasia cutis congenita and low molecular weight heparin. *BJOG* 2005; 112: 256–8.
- Simonazzi G, Pilu G, Palareti G, et al.: Foetal cerebral hemispheric atrophy and porencephaly after intrauterine exposure to maternal warfarin for mechanical prosthetic heart valve. *Prenat Diagn* 2008; 28(2): 157–9.
- Sørensen HT, Johnson SP, Larsen H, et al.: Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 655–9.
- Taniguchi S, Fkuda I, Watanabe K, et al.: Emergency pulmonary embolectomy during the second trimester of pregnancy: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 59–61.
- Te Raa DG, Ribbert LSM, Snijder RJ, et al.: Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy. A case-report and review of literature. *Thromb Res* 2009; 124: 1–5.
- Turrentine MA, Braems G, Ramirex MM: Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534–41.
- Ueno M, Masuda H, Nakamura K, et al.: Antiplatelet therapy for a pregnant woman with a mechanical aortic valve: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 1002–4.
- Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al.: In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001; 107: 123–9.
- Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al.: Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002 [a]; 66: 127–40.
- Van Driel D, Wesseling J, de Vries TW, et al.: Coumarin embryopathy: long-term follow-up of two cases. *Eur J Pediatr* 2002 [b]; 161: 231–2.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al.: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637–41.

- Wesseling J, van Driel D, Heymans HS, et al.: Behavioural outcome of school-age children after prenatal exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2000; 58: 213–24.
- Wesseling J, van Driel D, Smrkovsky M, et al.: Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2001; 63: 83–95.
- Winger EE, Reed JL: A retrospective analysis of fondaparinux versus enoxaparin treatment in women with infertility or pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 253–60.
- Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 45: 17–21.
- Yap LB, Alp NJ, Forfar JC. Thrombolysis for acute massive pulmonary embolism during pregnancy. *Int J Cardiol* 2002;82:193-4.
- Young SK, Al-Mondhiry HA, Vaida SJ, et al.: Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1531–6.

2.10 Epilepsie und antiepileptische Medikation

Etwa jede 200. bis 250. Schwangere leidet an Epilepsie bzw. wird mit Antiepileptika behandelt (Morrow und Craig 2003). Dazu kommen jene Frauen, die wegen anderer Erkrankungen mit Antiepileptika behandelt werden, z.B. im psychiatrischen Bereich wegen manisch-depressiver Symptomatik oder in der Neurologie bei chronischen Schmerzzuständen. Kinder von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt werden, unterliegen in unterschiedlichem Maße einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen, ggf. auch für Dysmorphien des Mittelgesichts und der Endphalangen, intrauterine Wachstumsretardierung und funktionelle Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems (ZNS). Letzteres wurde vor allem bei Valproinsäure (VPA) nachgewiesen. Generell ist das Risiko für das ungeborene Kind bei VPA mit Abstand am größten; bei Carbamazepin ist das Fehlbildungsrisiko offenbar geringer als noch vor einigen Jahren angenommen. Bei den neueren Antiepileptika liegen nur für Lamotrigin hinreichend umfangreiche Erfahrungen vor, die bisher weder für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko noch für andere Beeinträchtigungen beim pränatal exponierten Kind sprechen. Die Epilepsie selbst scheint, von schwersten Formen mit zahlreichen Grand-mal-Anfällen abgesehen, die vorgeburtliche Entwicklung nicht zu beeinträchtigen.

Einteilung der Antiepileptika

Zu den **klassischen Antiepileptika** gehören Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Sultiam und VPA.

Zu den **neueren Antiepileptika** zählen Eslicarbazepin, Felbamat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Rufinamid, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin, Zonisamid.

2.10.1 Antiepileptische Therapie

Empfehlung für die Praxis

- Keine Frau, die schwanger werden könnte, sollte ohne zwingenden Grund mit Antiepileptika behandelt werden. Erst recht bei neurologischen oder psychiatrischen Indikationen sollte auf Antiepileptika verzichtet werden, Ausnahme: das offenbar gut tolerierte Lamotrigin.

- Aufgrund des teratogenen Risikos sollte eine sichere Kontrazeption zur Vermeidung ungeplanter Schwangerschaften und unter Berücksichtigung möglicher wirksamkeitsabschwächender Wechselwirkungen mit dem Antiepileptikum besprochen werden. Bevor die Kontrazeption beendet wird, muss die antiepileptische Behandlung unter Berücksichtigung der embryotoxischen Eigenschaften optimiert werden.
- Eine an Epilepsie erkrankte Frau muss darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko für große Fehlbildungen unter einer antiepileptischen Medikation durchschnittlich um das 2- bis 3-fache erhöht sein kann.
- Auf VPA sollte bei Frauen im gesamten reproduktionsfähigen Alter verzichtet werden. Ausnahme: eine anderweitig therapierefraktäre Epilepsie.
- Eine Monotherapie ist anzustreben, da die gleichzeitige Gabe mehrerer Antiepileptika zu einem deutlichen Anstieg des embryotoxischen Risikos führen kann, auch wenn neuere Untersuchungen eher den Eindruck vermitteln, dass in Kombinationen vor allem VPA das Risiko erhöht.
- Insbesondere während der Organogenese sollte die Arzneimitteldosis so niedrig wie möglich gehalten und bei unvermeidbarer Behandlung mit VPA sollte dieses Medikament auf 2–4 Einzeldosen pro Tag verteilt werden.
- Konzentrationsbestimmungen des freien, nicht an Protein gebundenen Wirkstoffs im mütterlichen Blut sollten einmal in jedem Trimenon durchgeführt werden, bei Antiepileptika mit bekannter Clearance-Steigerung auch öfter. Vor allem bei Lamotrigin und Levetiracetam machen Clearance-Steigerungen während der Schwangerschaft eine Dosiserhöhung erforderlich. In geringerem Maße trifft dies auch für Oxcarbazepin, Phenytoin und Carbamazepin zu.
- Wurde unter einer antiepileptischen Therapie bereits ein Kind mit typischen Anomalien geboren, sollte vor der nächsten Schwangerschaft die Therapie auf andere Antiepileptika umgestellt werden, da aufgrund einer arzneimittelspezifischen, pharmakogenetischen Disposition von Mutter und Kind ein erhöhtes Wiederholungsrisiko besteht, bei VPA nimmt man empirisch ein Wiederholungsrisiko von schätzungsweise 50% an.
- Besteht über mehrere Jahre Anfallsfreiheit, so muss geprüft werden, ob die Medikation vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden kann. Nahezu 50% aller an Epilepsie Erkrankten können zu einem gegebenen Zeitpunkt auf die Medikation verzichten (Morrow und Craig 2003).
- Bei idiopathischen, generalisierten Anfällen ist Lamotrigin für den Embryo/Feten das am besten verträgliche Mittel, wenn auch VPA wirksamer ist (Marson et al. 2007). Bei fokaler Epilepsie ist Carbamazepin bei geringerem Risiko ähnlich gut wirksam wie VPA.
- Eine stabile medikamentöse Einstellung sollte während der Schwangerschaft nicht überstürzt abgesetzt oder umgestellt werden.
- Weder eine Monotherapie noch eine Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika stellt eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar.
- Jeder Schwangeren, die Antiepileptika erhält, und jeder schwangeren Frau mit Epilepsie, ob behandelt oder nicht, sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.10.2 Antiepileptika und Kontrazeptiva

Bestimmte Antiepileptika führen zum „Pillenversagen“. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Felbamat und mit dosisabhängigen Einschränkungen

auch Oxcarbazepin und Topiramate können das Cytochrom-P450-3A4-Enzymsystem induzieren und über den verstärkten Abbau oraler Kontrazeptiva zu unerwünschten Schwangerschaften führen (Dutton und Foldvary-Schaefer 2008). Einige Antiepileptika induzieren auch die Produktion von Globulinen, an die Sexualhormone gebunden werden, und verringern auf diese Weise den Anteil wirksamen freien Gestagens. Es empfiehlt sich daher, in erster Linie keine systemische Hormontherapie, also auch keine oralen Kontrazeptiva vorzusehen, da selbst die gelegentlich empfohlene Verdopplung der kontrazeptiven Dosis nicht die gewünschte Sicherheit garantiert. Ein Intrauterinsystem mit lokaler Gestagen-Abgabe (Mirena®) wäre zu bevorzugen oder bei etwas geringerer Sicherheit ein Intrauterinpessar (IUP). Nur wenn diese Methoden nicht vertragen werden, ist eine höher dosierte hormonelle Kontrazeption – ggf. mit Einschränkungen der Verlässlichkeit – in Betracht zu ziehen. Hierfür kommt eine durchgehende Einnahme von täglich 2 Dosen eines niedrig dosierten monophasischen Präparats in Frage, und zwar im Langzyklus durchgehend für 3–9 Monate. Andere Empfehlungen zielen auf „Pillen“ mit einer höheren ovulationshemmenden Dosis ab.

Bei Benzodiazepinen, Ethosuximid, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, VPA, Vigabatrin und Zonisamid sind keine Wirkungsverluste bei gleichzeitig eingenommenen hormonellen Kontrazeptiva bekannt.

Estrogenhaltige Kontrazeptiva können die Metabolisierung von Lamotrigin anregen und daher die Krampfbereitschaft erhöhen bzw. nach Absetzen der Kontrazeptiva zu toxischen Symptomen aufgrund der nun steigenden Lamotriginkonzentration führen (Dutton und Foldvary-Schaefer 2008).

Sexualhormone können bei entsprechender Disposition krampffördernd (Estrogene) oder antikonvulsiv (Gestagene) wirken. Dies spielt z.B. bei zyklusabhängigen Krampfanfällen eine Rolle.

2.10.3 Epilepsie und Fertilität

Epilepsie und Antiepileptika können die Fertilität herabsetzen. Beispielsweise besteht ein bisher noch nicht vollständig geklärter Zusammenhang zwischen einer Temporallappenepilepsie und einer Valproattherapie einerseits und einer anovulatorisch bedingten Fertilitätsminderung mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) andererseits. Dieses Syndrom wird bei 10–25% der epilepsiekranken Frauen beobachtet – bei Patientinnen unter Valproattherapie noch häufiger – und bei 5–10% aller gesunden Frauen. Eine Adipositas mit Hyperinsulinismus bzw. Insulinresistenz scheint eine fördernde Rolle zu spielen. Daher sind Antiepileptika, die eine Gewichtszunahme begünstigen (VPA, Carbamazepin, Gabapentin, Vigabatrin), auch in dieser Hinsicht kritisch zu beurteilen.

2.10.4 Krampfhäufigkeit in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft können Anfälle häufiger auftreten, weil die Konzentration von Antiepileptika vermindert ist, und zwar durch schlechte Compliance (Absetzen der Medikation, um das Kind zu schützen), Schlafstörungen und erhöhte Clearance (Fotopoulou et al. 2009; López-Fraile et al. 2009; Petrenaite et al. 2009; Sabers und Petrenaite 2009; Westin et al. 2009). Werden die Antiepileptika mit erhöhter Clearance (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Topiramate) entsprechend der Konzentrationsbestimmung dosiert, scheint das Krampfisiko nicht zu steigen (z.B. Sabers und Petrenaite 2009). Es wurde außerdem gezeigt, dass das Risiko für Krampf-

anfälle während der Schwangerschaft mit etwa 10% gering ist, wenn die Patientin mindestens 9 Monate vor der Schwangerschaft nicht gekrampft hat (Harden et al. 2009a).

2.10.5 Fehlbildungsrisiko

Obwohl die gängigen Antiepileptika zu den am häufigsten verschriebenen und am besten untersuchten Arzneimitteln mit fraglicher oder nachgewiesener Teratogenität gehören, ist die individuelle Risikobestimmung bei der einzelnen Patientin immer noch schwierig (Tomson und Battino 2009).

Die klassischen Antiepileptika VPA, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sind erwiesene Teratogene, die in den zahlreichen Studien beobachteten Fehlbildungsraten unterscheiden sich aber deutlich. Recht übereinstimmend wird aber das höchste Risiko bei VPA beobachtet. Zum teratogenen Risiko der neueren Antiepileptika gibt es bis heute keine verlässlichen Daten, die ihr Risiko oder ihre „Unbedenklichkeit“ bestätigen. Nur für Lamotrigin ist die Datenlage so umfangreich, dass eine gute Verträglichkeit für das Ungeborene gesichert ist.

In den wichtigsten Studien der vergangenen Jahre und den international etablierten Registern für Epilepsie und Schwangerschaft in Europa, EURAP (www.eurap.org) und UK Epilepsy and Pregnancy Register (Morrow et al. 2006), in Australien (Vajda et al. 2010a) und Nordamerika (<http://aedpregnancyregistry.org/>) wurden bisher etwa 100.000 Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie ausgewertet. Die Häufigkeitsangaben zu großen Fehlbildungen schwanken zwischen 1,2 und 11% bei Monotherapie (<http://aedpregnancyregistry.org/>; Meador et al. 2008). Bei einer Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika liegt das Risiko durchschnittlich höher als bei Monotherapie (Mawer et al. 2010; Harden et al. 2009b; Meador et al. 2008) und deutlich über 10% bei Kombinationen mit VPA. Diese Werte entsprechen bis zum Vierfachen der jeweiligen Kontrollgruppen gesunder Schwangerer. In einer Metaanalyse, die 59 Studien sowie Epilepsieregister umfasste mit insgesamt über 65.000 Schwangerschaften bei Frauen mit Epilepsie (Meador et al. 2008), wurden bei einer Monotherapie mit VPA 17,6% Geburten mit Fehlbildungen ermittelt (95%-CI 5,25 bis 30,03%). Für Carbamazepin waren es 5,7% (95%-CI 3,71 bis 7,65). Die Ergebnisse für beide Stoffe lagen damit signifikant über den Werten nichtexponierter Mütter. Bei Lamotrigin, Phenobarbital und Phenytoin waren die Raten nicht signifikant erhöht, die anderen Antiepileptika wurden wegen niedrigerer Fallzahlen nicht bewertet.

Eine neuere Studie aus England mit 277 an Epilepsie erkrankten Schwangeren (Mawer et al. 2010) bestätigt das besondere Risiko von VPA in Mono- und Kombinationstherapien: Traten im Durchschnitt aller antiepileptisch behandelten Frauen große Fehlbildungen in 6,6% der Fälle auf, so waren es bei VPA-Monotherapie 11,3% und bei VPA-Kombinationsbehandlung 16,7%. Bei einer Unterscheidung nach Tagesdosis über oder unter 1.000 mg lagen bei Monotherapie die Fehlbildungsrisiken bei 16,0 und 7,1%, allerdings war der Unterschied aufgrund der relativ kleinen Gruppen nicht signifikant. Erstaunlicherweise fanden die Autoren nach Ausschluss aller VPA-Schwangeren nur noch eine Fehlbildungsrate von 3,0% für die Kohorte der übrigen mit Antiepileptika Behandelten. Auch speziell für Carbamazepin wurde keine signifikante Risikoerhöhung beobachtet.

Im nordamerikanischen Register für Epilepsie und Schwangerschaft (<http://aedpregnancyregistry.org/> bzw. <http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter-2010newsletter.pdf>), das derzeit etwa 7.000 Schwangerschaften umfasst, wurden für eine Monotherapie mit Lamotrigin 1,2% große Fehlbildungen, für Carbamaze-

pin 2,5% und für eine Kombination beider 3,2% ermittelt. Auch hier liegt VPA in Mono- und Kombinationstherapie deutlich höher.

Im Gegensatz zu anderen bisher publizierten Ergebnissen ermittelten Vajda et al. (2010b) vom australischen Register für Antiepileptika in der Schwangerschaft, dass Kombinationstherapien eine geringere Fehlbildungsrate zur Folge haben und das Risiko maßgeblich durch die Anwendung von VPA bestimmt ist. Eine Komedikation mit Lamotrigin kann diesen Daten zufolge sogar das Fehlbildungsrisiko im Vergleich zur Monotherapie mit VPA bei gleicher Dosis senken. Die Autoren erörtern eine durch Lamotrigin ausgelöste Steigerung der Ausscheidung von VPA durch Metabolisierung bzw. Glucuronidierung. Insofern wird der generelle Rat angezweifelt, eine Monotherapie durchzuführen, zumal wenn diese keine zufriedenstellende antiepileptische Wirkung zeigt. Sicherer als eine Monotherapie ist diesen Ergebnissen zufolge der Verzicht auf VPA.

Die unterschiedlichen Fehlbildungshäufigkeiten und relativen Risiken in den verschiedenen Studien erklären sich aus methodischen Besonderheiten der jeweiligen Studie, der Definition von (großen) Fehlbildungen, dem Alter des Kindes bei der pädiatrischen Untersuchung sowie den Fehlbildungsprävalenzen in den jeweiligen Kontrollgruppen.

2.10.6 Typische Fehlbildungen und andere Anomalien

Eine spezifische Zuordnung von Fehlbildungsmustern zu den einzelnen Antiepileptika ist, abgesehen von einigen Ausnahmen, nicht möglich (Morrow und Craig 2003). Es gibt Fehlbildungen, die typisch für VPA sind, wie z.B. Neuralrohrdefekte, insbesondere die lumbale Spina bifida sowie präaxiale Extremitätenfehlbildungen, die z.B. den Radiusstrahl betreffen. Die einzelnen Entwicklungsanomalien werden bei den jeweiligen Antiepileptika eingehender beschrieben.

Bei den klassischen Antiepileptika erhöht sich vor allem das Risiko jener Organanomalien, die auch spontan am häufigsten vorkommen (Tomson und Battino 2009). Dazu gehören Herzfehler sowie Lippen- und Gaumenspalten (Häufigkeit jeweils knapp 2%), Neuralrohrdefekte (bei Valproat und Carbamazepin 1–2%), Harnwegsanomalien, insbesondere Hypospadien, Skelettanomalien, z.B. Klumpfuß, Hüftdysplasie und Augenanomalien (Ptosis, Iriskolobom).

Unter dem Begriff Antiepileptika-Syndrom fasst man das Carbamazepin-, Phenytoin- und Barbiturat-Syndrom zusammen. Als Syndrom werden alle Symptome jenseits der großen Fehlbildungen verstanden, also Dismorphien, Wachstumsretardierung, Mikrozephalie und mentale Funktionsstörungen. Zu den kleinen Anomalien und Dismorphien gehören:

- Mittelgesichtshypoplasie (kurze Nase, tiefliegender, breiter Nasenrücken bzw. Hypertelorismus, Epikanthus, lange Oberlippe)
- Auffälligkeiten der distalen Phalangen (kleine Nägel, kurze Fingerendglieder, fingerähnlicher Daumen)
- Wachstumsrückstand
- Mikrozephalie (insbesondere bei Phenytoin und bei antiepileptischer Kombinationstherapie)
- Mentale Entwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie Hinweise auf autismusartige Symptome speziell bei VPA

Die Diagnose der Dismorphiezeichen ist nicht immer einfach, sie unterliegt subjektiven Bewertungsunterschieden und ist z.T. nur radiologisch nachweisbar (Harvey et al. 2003; Lu et al. 2000).

Gewöhnlich treten nur einige und nicht alle beschriebenen Fehlbildungen bzw. Dysmorphien auf.

In den Nabelschnurblut-Lymphozyten von Kindern, deren Mütter Antiepileptika (vorwiegend VPA und Carbamazepin) einnahmen, wurde ein signifikanter Anstieg von DNA-Schäden in Form von Schwesterchromatidaustauschen beobachtet. Ein zytotoxischer Effekt wurde aber ebenso wenig festgestellt wie eine Hemmung der Zellteilungskinetik (Witczak et al. 2010).

2.10.7 Schwangerschaftskomplikationen

Schwangerschaftskomplikationen können unter Antiepileptika vermehrt auftreten, allerdings sind die bisherigen Studienergebnisse widersprüchlich. In der zusammenfassenden evidenzbasierten Analyse von über 285 Studien haben Harden et al. (2009a) festgestellt, dass kein substanziiell erhöhtes Risiko (> 2) für Sectio-Entbindungen, kein moderat erhöhtes Risiko ($> 1,5$) für vorzeitige Wehen und Frühgeburt, jedoch möglicherweise ein deutlich erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehen und Frühgeburt bei Raucherinnen besteht. Die Datenlage zur Abschätzung des Risikos für Präeklampsie, Schwangerschaftshochdruck und Spontanabort bewerten sie als unzureichend. Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für einen 1-Minuten-Apgar-Wert < 7 sowie wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für SGA (Small for Gestational Age). Hingegen fand eine norwegische Untersuchung von etwa 2.900 Schwangerschaften mit Epilepsie bei jenen mit Antiepileptika ($\frac{1}{3}$ der Kohorte) häufiger eine leichte Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, ein Geburtsgewicht < 2500 g, einen Kopfumfang unter der 2,5er-Perzentile, niedrigere Apgar-Werte und unabhängig von der antiepileptischen Behandlung häufiger intrauterine Wachstumsretardierung und Sectio-Entbindung (Borthen et al. 2009; Veiby et al. 2009). Speziell bei Carbamazepin und in etwas geringerem Maße bei VPA, nicht aber bei anderen Antiepileptika fand eine schwedische Untersuchung einen verringerten Kopfumfang (Almgren et al. 2009).

2.10.8 Mentale Entwicklungsstörungen

Funktionsstörungen des ZNS kommen häufiger bei Kindern mit Mittelgesichtshypoplasie vor; die Angaben bewegen sich im zweistelligen Prozentbereich. Moore et al. (2000) untersuchten 57 Kinder mit einem Antiepileptika-Syndrom und fanden bei etwa 80% Verhaltensauffälligkeiten, Sprachentwicklungsstörungen, Lernstörungen und bei 60% zwei oder mehr autistische Symptome. Im Vergleich der verschiedenen Antiepileptika finden sich diese Entwicklungsauffälligkeiten vor allem nach vorgeburtlicher Exposition mit VPA (s. dort; Bromley et al. 2010; Banach et al. 2010; Meador et al. 2009; Adab et al. 2004, 2001).

2.10.9 „Schädigungsmechanismen“

Es gibt verschiedene Erklärungsversuche für die teratogene Wirkung von Antiepileptika, die vor allem experimentell abgeleitet wurden. Demnach können mehrere „Mechanismen“ die Teratogenität eines Arzneimittels begründen:

- Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin können die Folsäureaufnahme beeinträchtigen oder deren Metabolismus über eine Induktion des Cytochrom-P450-Enzymsystems verändern. VPA hemmt die Glutamat-Formyl-Transferase und beeinträchtigt darüber die Produktion von Folinsäure. Eventuell ist auch ein genetisch determinierter Mangel an Methylentetrahydrofolat-Reduktase relevant.

- VPA hemmt die Genexpression des Enzyms Histon-Deacetylase (HDAC). Dieses Enzym ist an der Kontrolle der Nukleosomenstruktur beteiligt. Ein HDAC-Mangel führt zur Hyperacetylierung embryonaler Proteine besonders im Bereich des kaudalen Neuralrohrs und stellt damit einen Folsäure-unabhängigen Mechanismus der Entwicklung einer Spina bifida dar (Menegola et al. 2006). Auch bei Topiramaten und beim Hauptmetaboliten von Levetiracetam wurde eine HDAC-Hemmung experimentell beobachtet (Eyal et al. 2004).
- VPA bewirkt Veränderungen an Genen, die das Zellwachstum regeln [z.B. Brain-Derived Growth Factor (BDGF) und Nerve Growth Factor (NGF)], und den entsprechenden Rezeptoren.
- Ein Mangel des mikrosomalen Enzyms Epoxidhydrolase bei der Mutter und beim Embryo führt u.a. bei Carbamazepin und Phenytoin zur Anhäufung teratogener Arenoxid-Metaboliten (Raymond et al. 1995; Omtzigt et al. 1993). Diese durch Cytochrom-P450-assoziierte Monoxygenase produzierten Arenoxide können nach Bindung an Makromoleküle die Zellfunktion stören und bis zum Zelltod führen (Wells et al. 1997).
- Phenytoin vermindert die mRNA-Expression mehrerer Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β , NT3 und WNT1) (Musselman et al. 1994).
- Eine durch Phenytoin verursachte Hemmung des Kaliumkanals führt zu einer Hypoxie mit darauf folgender Reoxygenierung (Danielsson et al. 1997).
- Unter Phenytoin wurde eine Steigerung der Genexpression von Retinsäurerezeptoren in Zusammenhang mit einem Retinsäuremangel diskutiert (Gelineau-van Waes et al. 1999).
- VPA setzt den intrazellulären pH z.B. in den Extremitätenknospen herab (zitiert in Dean et al. 2002).

Klinische Beobachtungen von familiärer Häufung typischer Anomalien nach Behandlung mit Antiepileptika und Ergebnisse von Gensequenzierungen sprechen dafür, dass eine genetische Disposition Voraussetzung für die teratogene Wirksamkeit schädigender Arzneimittel ist. Ein Zusammenspiel äußerer (medikamentöser) und genetischer Faktoren wurde zuerst beim Antiepileptikum Phenytoin vor etwa 25 Jahren am Beispiel eines dizygoten Zwillingspaares erörtert: Ein Zwilling war gesund, der andere zeigte die typischen Phenytoin-Auffälligkeiten – trotz gleichen intrauterinen Milieus (Phelan et al. 1982). Individuelle genetische Metabolisierungsmuster können auch die Unterschiede bei einer dreieiiigen Drillingschwangerschaft erklären, die unter Phenytoin/Phenobarbital-Medikation ausgetragen wurde. Die drei Kinder zeigten verschieden ausgeprägte intrauterine Wachstumsretardierung, Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie. Ein Drilling wies zusätzlich eine Lippen-Gaumen-Spalte auf und ein anderer eine Kraniosynostose (Bustamante und Stumpff 1978).

2.10.10 Folsäure und Antiepileptika

Eine Substitution mit Folsäure bei Therapie mit Folsäure-antagonistischen Antiepileptika in der Schwangerschaft wird verschiedentlich empfohlen, der Nachweis protektiver Wirksamkeit wurde bisher nicht erbracht (Jentink et al. 2010a; Hernandez-Diaz et al. 2000). Eine neuere englische Studie (Mawer et al. 2010) und das UK-Register für Epilepsie und Schwangerschaft (Pittschieler et al. 2008) finden ebenfalls keine protektive Wirkung einer erhöhten Folsäure-Dosis gegenüber der Standarddosis. Da heute generell für alle Frauen eine Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft und im 1. Trimenon empfohlen wird (► Kap. 2.18.6), sollten selbstverständlich auch an Epilepsie erkrankte Frauen mit Kinderwunsch bis zum Abschluss der Orga-

nogenese-phase (SSW 10) mit Folsäure in einer Dosis von 0,8 mg/Tag behandelt werden. Gegen höhere Dosen spricht der fehlende Nachweis einer (zusätzlichen) Wirksamkeit. Außerdem ist zu beachten, dass Folsäure den Arzneimittelmetabolismus der Hydroxylasen in der Leber anregt, sodass die Konzentrationen von Antiepileptika bei der Mutter erniedrigt sein können. Bei ausgewogener Ernährung sprechen dies und der fehlende Nachweis für einen zusätzlichen Nutzen gegen die Fortführung der Folsäureeinnahme bei einer gesunden Schwangeren nach dem 1. Trimenon.

2.10.11 Vitamin K und Antiepileptika

Unabhängig von der Medikation der Mutter weisen Neugeborene und insbesondere Frühgeborene einen Vitamin-K-Mangel auf, der zur Verhütung von Blutungskomplikationen unmittelbar nach Geburt durch Substitution behoben werden muss. Darüber hinaus gehören Carbamazepin, Ethosuximid, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramid, Vigabatrin und Zonisamid zu den enzyminduzierenden Arzneimitteln, die eine Verminderung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auslösen können. Als indirekter Marker kann die Prothrombin-Vorstufe PIVK_{II} (protein induced by vitamin K absence or antagonist II) beim Neugeborenen erhöht sein (Howe 1999).

Es wurde vielfach empfohlen, dass bei einer Therapie mit Vitamin-K-antagonisierenden Medikamenten die Mutter in den letzten 4 SSW täglich Vitamin K₁ (z.B. Konaktion®) einnehmen soll, zunächst 10 mg am Tag und während der letzten beiden Wochen 20 mg. Die Wirksamkeit dieses Vorgehens ist umstritten (Harden et al. 2009c; Hey 1999).

Kaaja et al. (2002) konnten keine höhere Rate an Blutungskomplikationen bei 667 Neugeborenen nach Antiepileptika-Medikation der Mütter (davon 463 Carbamazepin, 212 Phenytoin, 44 Phenobarbital) gegenüber einer Kontrollgruppe mit 1.324 Kindern nichterkrankter Mütter feststellen. Die Mütter hatten während der Schwangerschaft kein Vitamin K erhalten, alle Kinder jedoch nach Geburt 1 mg Vitamin K₁ i.m. In einer weiteren Untersuchung an etwa 200 Kindern von Müttern mit Antiepileptikatherapie, die während der Schwangerschaft keine Vitamin-K-Prophylaxe durchgeführt hatten, wurde keine erhöhte Blutungsneigung bei den Neugeborenen festgestellt (Choulouka et al. 2004).

Vitamin K wird zwar oral ebenso gut aufgenommen wie parenteral, aber unmittelbar nach der Geburt kann diese Verabreichungsform aufgrund der Situation im Kreißsaal unzuverlässig sein, sodass eine intramuskuläre Applikation von 0,5–1 mg Vitamin K₁ zu empfehlen ist. Diese Therapie soll vor allem zur Prävention von Spätblutungen (ab 2 Wochen) der oralen Verabreichung überlegen sein (American Academy of Pediatrics 2003). Wird die orale Prophylaxe gewählt, ist gewissenhaft darauf zu achten, dass das Neugeborene die Dosis auch tatsächlich hinunterschluckt.

2.10.12 Wirkt die Epilepsie teratogen?

Nach heutigem Kenntnisstand sind die beobachteten Fehlbildungen eher Folge der antiepileptischen Therapie als des Anfallsleidens selbst. Allerdings ist eine Klärung schwierig, weil nur bei leichteren Formen der Epilepsie auf eine Therapie verzichtet werden kann. Manche Autoren beobachteten höhere Fehlbildungsraten, wenn die Mütter während des 1. Trimenons Grand-mal-Anfälle hatten (Lindhout und Omtzigt 1992). Mastroiacovo et al. (1998) ermittelten an einer sehr kleinen Kohorte ein signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei nichtbehandelter Epilepsie (4/31 = 13%).

Die meisten anderen Untersuchungen fanden jedoch teratogene Effekte weder bei unbehandelter Epilepsie noch bei Grand-mal-Anfällen während der Schwangerschaft. Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer einer antiepileptischen Therapie vor der Schwangerschaft und dem Schwangerschaftsausgang (Dansky und Finnell 1991). Im Belfast UK Epilepsy and Pregnancy Register wurden 3,5% große Fehlbildungen bei 239 Schwangeren gefunden, deren Epilepsie nicht medikamentös behandelt wurde, bei antiepileptischer Monotherapie waren es durchschnittlich 3,7% (Morrow et al. 2006).

In einer Metaanalyse werteten Fried et al. (2004) 10 Studien aus, die 400 Schwangerschaften von Frauen mit unbehandelter Epilepsie umfassten. Sie konnten keinen teratogenen Effekt durch die Erkrankung selbst belegen, gaben aber zu bedenken, dass bei unbehandelten Epilepsien wahrscheinlich leichtere Erkrankungen vorlagen. Eine später von Artama et al. (2005) publizierte Untersuchung mit Daten des finnischen medizinischen Geburtenregisters fand mit 26 Fehlbildungen bei 939 Schwangerschaften ebenfalls eine unverdächtige Fehlbildungsrate von 2,8%. Holmes et al. (2000) haben 57 Kinder untersucht, deren Mütter eine Epilepsie in der Vorgeschichte angaben und die während der Schwangerschaft weder unter Krampfanfällen litten noch antiepileptisch behandelt wurden. Diese Kinder zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe weder Einschränkungen der Intelligenzentwicklung noch die nach antikonvulsiver Behandlung in der Schwangerschaft gehäuft beschriebenen Dismorphien des Gesichts oder der Finger. Adab et al. (2004) stellten hingegen signifikant häufiger einen niedrigen Sprach-IQ (< 79) fest, wenn während der Schwangerschaft – unabhängig von einer antikonvulsiven Therapie – mehr als 5 generalisierte tonisch-klonische Anfälle auftraten.

2.10.13 Carbamazepin

Carbamazepin (z.B. Tegretal®, Timoni®) weist strukturelle Ähnlichkeit mit den trizyklischen Antidepressiva auf und wird bei Grand-mal-Epilepsie, fokalen und komplex-fokalen Anfällen, als Phasenprophylaktikum bzw. Affektstabilisator und bei Trigemineuralgie eingesetzt. Die antikonvulsive Wirkung von Carbamazepin ist – ähnlich wie bei anderen Antiepileptika – über eine membranstabilisierende Wirkung zu erklären.

Carbamazepin wird nach oraler Gabe gut resorbiert, weist eine hohe Proteinbindung auf und besitzt eine Plasma-HWZ von 1–2 Tagen. Es erreicht im Feten 50–80% der mütterlichen Konzentration. Der Konzentration/Dosis-Quotient von Carbamazepin sinkt bis auf 40% im 3. Trimenon ab, kann also eine Dosisanpassung nach oben erforderlich machen (Sabers und Petrenaite 2009).

Orale Kontrazeptiva können durch die ausgeprägte Cytochrom-P450-Enzyminduktion ihre Wirksamkeit verlieren (► Kap. 2.10.2).

Typische Fehlbildungen

Carbamazepin wirkt wie die anderen klassischen Antiepileptika nicht nur im Tierversuch, sondern auch beim Menschen teratogen, allerdings wird heute eine allenfalls nur gering erhöhte Fehlbildungsrate aus den vorliegenden Studien abgeleitet (Harden et al. 2009b). Ein spezifisches Carbamazepin-Syndrom wurde Ende der 1980er-Jahre postuliert, das Epikanthus, antimongoloide Lidachse, kurze Nase, langes Philtrum, Hypoplasie der Endphalangen, Mikrozephalie und Entwicklungsretardierung umfasste (Jones et al. 1989). Andere Untersucher konnten die Spezifität dieser Auffälligkeiten nicht bestätigen oder fanden keine Häufung von Hypopla-

sien der distalen Phalangen. Typisch für Carbamazepin, nur weniger ausgeprägt als bei VPA ist das Risiko für Neuralrohrdefekte. Insbesondere die Meningomyelozele (Spina bifida) im Lumbalbereich tritt unter Carbamazepin mindestens 3-mal häufiger auf als spontan (Jentink et al. 2010b), d.h. bei etwa einem von 500 exponierten Feten. Andere Fehlbildungen, die in der Vergangenheit vermehrt beschrieben wurden, betreffen Gaumenspalten, Herz und Extremitäten, Hüftanomalien, Inguinalhernien und Hypospadien (Harden et al. 2009b; Ornoy und Cohen 1996). Ein neuerer Review mit einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie findet keine eindeutigen Belege für andere spezielle Fehlbildungen als Spina bifida (Jentink et al. 2010b).

Häufigkeit von Fehlbildungen

Nach einer Metaanalyse, die 1.255 exponierte Schwangere umfasste, verdoppelt Carbamazepin die Rate großer Fehlbildungen von etwa 2 auf 5% (Matalon et al. 2002). Im Belfaster UK Epilepsy and Pregnancy Register wurden unter Monotherapie mit Carbamazepin hingegen nur 2,2% große Fehlbildungen bei 900 Schwangerschaften gefunden (Morrow et al. 2006). Auch bei den über 900 vorwiegend mit Monotherapie behandelten Schwangeren einer finnischen Studie (Artama et al. 2005) fand sich kein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen. Kaaja et al. (2003) verglichen 740 pränatal mit Antiepileptika exponierte Kinder mit 239 anderen, deren Mütter zwar in der Vorgeschichte eine Epilepsie aufwiesen, in der Schwangerschaft aber nicht behandelt wurden. Ein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen fand sich nur bei einer Kombinationstherapie mit Carbamazepin, nicht jedoch bei Monotherapie.

In einer Metaanalyse, die 59 Studien und Epilepsie-Register mit über 65.000 Schwangerschaften bei Frauen mit Epilepsie umfasste (Meador et al. 2008), wurden für Carbamazepin-Monotherapie 5,7% (95%-CI 3,71 bis 7,65%) Fehlbildungen ermittelt, also signifikant mehr als bei nichtexponierten Müttern. Im nordamerikanischen Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 2,5% große Fehlbildungen unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nichterkrankten Kontrollgruppe (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2010newsletter.pdf>).

In einem neueren Review aller Kohortenstudien wurde ein Risiko für große Fehlbildungen von 3,3% (Jentink et al. 2010b) errechnet.

Andere somatische Auffälligkeiten

Holmes et al. (2001) untersuchten mit einem dysmorphologisch geschulten Kinderarzt 316 Neugeborene antiepileptisch behandelter Mütter auf das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Merkmale: große Fehlbildungen, Mikrozephalie, Wachstumsretardierung, Mittelgesichts- und Fingerhypoplasie. Die Ergebnisse wurden mit zwei Kontrollgruppen verglichen: 98 Kinder, deren Mütter eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwiesen, aber während der Schwangerschaft nicht behandelt wurden, und 508 Kinder gesunder Mütter. Signifikant erhöht war die Rate der Anomalien nach einer Kombinationstherapie mit mehr als einem Antiepileptikum. Nach einer Monotherapie mit Carbamazepin war das Ergebnis mit 8/58 = 14% nicht signifikant auffällig.

Dean et al. (2002) verglichen 149 pränatal exponierte Kinder mit 38 (älteren) Geschwistern dieser Kinder, bei denen die Mütter (noch) keine Antiepileptika eingenommen hatten. Bei einer Monotherapie mit Carbamazepin ergab sich ein höheres, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko für große Fehlbildungen (11% vs. 5%). Die Häufigkeit von Gesichtsdysmorphien bei Carbamazepin lag jedoch mit 60% gegenüber 25% signifikant über der nichtexponierten Geschwistergruppe.

Diav-Citrin et al. (2001) fanden ein um 250 g reduziertes Geburtsgewicht bei der Auswertung von 210 exponierten Schwangeren. Speziell bei Carbamazepin und in etwas geringerem Maße bei VPA, nicht aber bei anderen Antiepileptika fand eine schwedische Untersuchung einen verringerten Kopfumfang (Almgren et al. 2009). Ein Fallbericht beschreibt einen Jungen, der nach Geburt 5 Wochen lang Symptome einer cholestatischen Hepatitis zeigte und dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft und in der Stillzeit eine Monotherapie mit Carbamazepin erhalten hatte (Frey et al. 2002). Zum Vitamin-K-Mangel beim Neugeborenen ▶ Kapitel 2.10.11.

Funktionelle Störungen

Signifikante Effekte bezüglich einer postnatalen Entwicklungsverzögerung (22% vs. 11%) und für Verhaltensauffälligkeiten sowie für andere Anomalien in der späteren Kindheit (Sehstörungen, Otitis media, Gelenkprobleme) beobachteten Dean et al. (2002). Die Ergebnisse dieser Studie sind u.a. aufgrund kleiner Fallzahlen und methodischer Einschränkungen vorsichtig zu bewerten, andererseits gibt der hohe Anteil auffälliger Kinder zu denken. Ornoy und Cohen (1996) ermittelten eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung, und zwar besonders bei Kindern, die auch Gesichtsdysmorphien aufwiesen. Demgegenüber fanden Gaily et al. (2004) bei 86 Kindern nach Monotherapie mit Carbamazepin keine Beeinträchtigung des verbalen und nonverbalen IQ im Vergleich zu einer nichtexponierten Kontrollgruppe. Zum gleichen Ergebnis kommen in ihrem Review auch Harden et al. (2009b).

Eine neuere Studie mit 309 Kindern im Alter von 3 Jahren fand ebenfalls in der Carbamazepin-Untergruppe keinen signifikanten Medikamenteneffekt in Bezug auf die IQ-Werte (Meador et al. 2009). In einer Untergruppe dieser Studie waren im Vergleich zu VPA Umfang und Qualität kognitiver Originalität im Alter von etwa 3 Jahren nicht negativ beeinflusst (McVeary et al. 2009). Eine weitere Studie mit insgesamt 210 Kindern fand auch bei Carbamazepin – im Gegensatz zu Lamotrigin – eine erhöhte Rate von Entwicklungsverzögerungen (Cummings et al. 2011). Diese war allerdings deutlich geringer als in der Valproat-Gruppe.

Empfehlung für die Praxis

Die widersprüchlichen und z.T. unverdächtigen Ergebnisse zum Gesamt-Fehlbildungsrisiko bei Carbamazepin dürfen nicht über die wiederholt beobachteten Risiken spezieller Anomalien wie z.B. Spina bifida hinwegtäuschen und zur Schlussfolgerung fehlender Teratogenität führen. Bei behandlungspflichtiger Epilepsie und stabiler Einstellung mit Carbamazepin kann und sollte aber die Behandlung in der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Eine Monotherapie ist anzustreben. Die Arzneimittelkonzentration muss regelmäßig kontrolliert werden. Die tägliche Dosis sollte so gering wie therapeutisch verantwortbar eingestellt werden. Außerdem sind Leber- und Nierenfunktion sowie hämatologische Parameter bei der Schwangeren zu überwachen. Bei Behandlung bis zur Geburt sind Auswirkungen auf das Neugeborene möglich; es muss deshalb auf klinische Symptome in den ersten Lebenstagen geachtet werden. Eine Carbamazepintherapie im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Als zusätzliche Vorsorge sollte aber eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ▶ Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ▶ Kapitel 2.10.11.

Bei psychiatrischen und anderen nichtepileptischen Indikationen sind Alternativen zu Carbamazepin zu suchen.

2.10.14 Clobazam und Clonazepam

Die Benzodiazepine *Clobazam* (Frisium®) und *Clonazepam* (z.B. Rivotril®) sind als Antiepileptika zugelassen, Clobazam auch als Anxiolytikum. Zur Anwendung von Clobazam in der Schwangerschaft liegen kaum Daten vor. Daher muss auf die mit anderen Benzodiazepinen gemachten Erfahrungen verwiesen werden (► Kap. 2.11.10). In einer Metaanalyse zeigten die Daten von Kohortenstudien zu Benzodiazepinen im 1. Trimenon keine Auffälligkeiten. Die Analyse aller Daten aus Fall-Kontroll-Studien erbrachte hingegen eine erhöhte Rate an großen Fehlbildungen und speziell an isolierten Mundspaltbildungen (Dolovich et al. 1998). Eine Aktualisierung dieser Metaanalyse (Enato et al. 2011), die Kohortenstudien mit insgesamt über 3.000 Schwangeren einschloss, erbrachte wiederum kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Alprazolam, Chlordiazepoxid, Diazepam und Oxazepam waren die vorwiegend berücksichtigten Wirkstoffe. Die auf der Basis von Fall-Kontroll-Studien diskutierte Verdopplung der Häufigkeit von Mundspaltbildungen bedeutet, dass pro 1.000 im 1. Trimenon exponierte Feten eine zusätzliche Mundspaltbildung zu erwarten ist.

Speziell zu *Clonazepam* liegen Erfahrungen mit etwa 300 Schwangeren vorwiegend im 1. Trimenon vor (Lin et al. 2004; Vajda et al. 2003; Weinstock et al. 2001; Ornoy et al. 1998). Die beobachteten Anomalien wie z.B. Fallot-Tetralogie, Mikrozephalie und Dysmorphiezeichen ergeben weder ein typisches Muster noch ist ihre Häufigkeit besorgniserregend. Eine von anderen Autoren nicht bestätigte Beobachtung beschreibt einen Mekoniumileus im 3. Trimenon unter Langzeitbehandlung mit Clonazepam (Haeusler et al. 1995). Die Symptomatik des Kindes besserte sich kurz nach Geburt. Im nordamerikanischen Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 2 große Fehlbildungen auf 50 Schwangerschaften (4%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nichterkrankten Kontrollgruppe (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2009newsletter.pdf>).

Aus den vorliegenden Daten ist kein nennenswertes teratogenes Potenzial erkennbar. Neonatal muss mit den gleichen Anpassungsstörungen gerechnet werden wie bei Diazepam, wenn langfristig und bis zur Geburt behandelt wird. Einerseits ist eine Atemdepression beim Neugeborenen möglich, andererseits kann nach andauernder Exposition eine Entzugssymptomatik mit Unruhe, Tremor, muskuläre Hypertonie, Erbrechen und Durchfall auftreten. Auch Krampfanfälle in der Neonatalphase sind möglich sowie ein Wochen bis Monate anhaltendes Floppy-Infant-Syndrom mit Muskelschlaffheit, Lethargie, Temperaturregulationsstörungen und Trinkschwäche.

Empfehlung für die Praxis

Sollte eine Indikation für Clonazepam vorliegen, darf auch im 1. Trimenon behandelt werden. Bei einer längerfristigen Therapie, insbesondere im letzten Trimenon, sollte das Neugeborene zumindest 2 Tage auf mögliche Symptome hin beobachtet werden. Das Gleiche gilt für die hoch dosierte Gabe unter der Geburt, die eine Atemdepression verursachen kann. Eine Behandlung mit Clobazam oder Clonazepam rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16).

2.10.15 Eslicarbazepin

Eslicarbazepin, der Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat (Zebinix®), ist ebenso wie Carbamazepin und Oxcarbazepin ein Carboxamid-Derivat, das bei fokalen Anfällen eingesetzt wird. Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung bei Schwan-

geren liegen nicht vor; Einzelfallhinweise auf teratogene Schäden beim Menschen wurden bisher nicht berichtet.

Empfehlung für die Praxis

Eslicarbazepin ist aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht zu empfehlen. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.16 Ethosuximid und andere Succinimide

Ethosuximid (z.B. Petnidan[®], Suxilep[®]) ist ausschließlich bei Absencen wirksam. Es liegt nur zu einem geringen Anteil an Plasmaproteine gebunden vor.

Es gibt nur wenige Berichte über die Therapie mit *Ethosuximid* in der Schwangerschaft. Typische Fehlbildungsmuster wurden bei den Kindern von 57 behandelten Frauen nicht beobachtet (Lindhout und Omtzigt 1992). Eine andere Fallsammlung mit 18 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren ergab keinen Anhalt für Fehlbildungen (Rosa, zitiert in Briggs et al. 2011). Auch wenn die vorliegenden Berichte für eine differenzierte Risikobewertung nicht ausreichen, scheint kein erhebliches teratogenes Potenzial vorzuliegen. Über eine erhöhte neonatale Blutungsneigung durch einen Vitamin-K-Antagonismus wurde berichtet (► Kap. 2.10.11).

Zu den Succinimiden *Mesuximid* (Petinutin[®]) und *Phensuximid* liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Empfehlung für die Praxis

Falls Ethosuximid bei Petit-mal-Anfällen indiziert ist, kann es auch in der Schwangerschaft weiter genommen werden. Mesuximid und Phensuximid sind weniger gut untersucht und deshalb nicht zu empfehlen. Eine Monotherapie ist anzustreben. Die Arzneimittelkonzentration muss regelmäßig kontrolliert werden. Die tägliche Dosis sollte so gering wie therapeutisch verantwortbar eingestellt werden. Bei Behandlung bis zur Geburt sind Auswirkungen auf das Neugeborene möglich. Es muss deshalb auf klinische Symptome in den ersten Lebenstagen geachtet werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ► Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ► Kapitel 2.10.11.

2.10.17 Felbamat

Zu *Felbamat* (Taloxa[®]), das im Kindesalter zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms verwendet wird, liegen dem Hersteller 7 Schwangerschaftsverläufe vor, die zur Geburt von 4 unauffälligen Kindern, 2 Abbrüchen sowie 1 Spontanabort führten.

Empfehlung für die Praxis

Felbamat kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon

rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.18 Gabapentin

Gabapentin (z.B. Neurontin®) wird vor allem bei fokaler Epilepsie und bei neuropathischen Schmerzen angewendet. Es liegt im Serum frei, d.h. nicht an Proteinen gebunden, vor. Von mehr als 50 Schwangerschaften wird aus dem Register des Herstellers berichtet (Montouris 2003). Neben weiteren Einzelfallberichten liegen einige Dutzend dokumentierte Schwangerschaften aus einer Verschreibungsstudie (Wilton und Shakir 2002) und aus dem australischen Register für Epilepsie und Schwangerschaft vor. Unter den gesammelten prospektiven und retrospektiven Berichten finden sich 4 (große) Fehlbildungen: ein Kind mit Holoprosenzephalie und Zyklopie (Rosa 1995) und ein weiteres mit Gehörgangsatresie (zitiert in Briggs et al. 2011; beide in Kombination mit anderen Antiepileptika), eines mit Hypospadie nach Kombinationstherapie mit VPA und ein Kind mit einseitiger Nierenagenesie nach Kombinationstherapie mit Phenobarbital. Von den 11 Neugeborenen aus dem o.g. Schwangerschaftsregister, deren Mütter in der gesamten Schwangerschaft eine Monotherapie erhielten, wies keines Fehlbildungen auf (Montouris 2003). Weitere Daten liefert das Belfaster UK Epilepsy and Pregnancy Register. Dort wurde nach Monotherapie mit Gabapentin nur eine große Fehlbildung unter 31 Schwangerschaften (3,2%) gefunden (Morrow et al. 2006). Chambers et al. (2005) berichten über 13 pränatal exponierte Neugeborene, von denen 2 (eines mit Monotherapie) eine Gesichtsdysmorphie aufwiesen, wie sie sonst bei klassischen Antiepileptika beobachtet wird.

Im US-Register für Epilepsie und Schwangerschaft wird 1 große Fehlbildung auf 127 Schwangerschaften (0,8%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nichterkrankten Kontrollgruppe (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2009newsletter.pdf>).

Die bisher vorliegenden Daten – Tomson und Battino (2009) gehen in ihrem Review von insgesamt 250 ausgewerteten Schwangerschaften unter Monotherapie aus – lassen kein spezifisches Muster an großen Fehlbildungen und keine Häufung von kleineren Anomalien oder Dysmorphien erkennen. Kürzlich wurde über den wirksamen Einsatz zur Therapie der Hyperemesis gravidarum bei 7 Schwangeren berichtet (Guttuso 2010). Zwei der 7 Kinder wiesen eine Anomalie auf (Hydronephrose, *tethered spinal cord*). Fallzahl und uneinheitliche Methodik bei den bisher erhobenen Daten reichen nicht aus, um ein Risiko zu belegen oder auszuschließen. Tierexperimentell gibt es bisher keine Hinweise auf Teratogenität.

Empfehlung für die Praxis

Nach den bisher vorliegenden klinischen und tierexperimentellen Daten scheint das teratogene Risiko im Vergleich zu den klassischen Antiepileptika nicht höher, sondern evtl. sogar geringer zu sein. Gabapentin kann bei Epilepsie in der Schwangerschaft eingesetzt werden bei Berücksichtigung des nicht ausgeräumten teratogenen Risikos. Eine Kombination mit VPA ist zu vermeiden. Bei nichtepileptischen Behandlungsindikationen sollten Mittel aus dem jeweiligen Indikationsbereich bevorzugt werden, d.h. Schmerzmittel, Antiemetika oder Psychopharmaka. Die Gabapentinbehandlung im 1. Trimenon

rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.19 Lacosamid

Lacosamid (Vimpat®) ist ein Zusatz-Antiepileptikum für fokale Anfälle. Im Tierversuch wurden bisher keine teratogenen Effekte beobachtet. Eine kleine Fallserie mit 7 prospektiv und 2 retrospektiv dokumentierten Schwangerschaften unter Lacosamid umfasst sowohl Feten bzw. Kinder mit Auffälligkeiten (2-mal leichte Hydronephrose, Hämangiome, Kryptorchismus) als auch unauffällige Neugeborene (Hoeltzenbein et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Lacosamid kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Wie bei anderen Antiepileptika muss jedoch insbesondere bei Kombinationstherapie mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko gerechnet werden. Es sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

2.10.20 Lamotrigin

Lamotrigin (Lamictal®) wird bei partiellen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie als Phasenprophylaxe bei bipolaren psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt.

Lamotrigin ist chemisch ein Phenyltriazin und hemmt die Dihydrofolsäure-Reduktase. Dennoch scheint es beim Erwachsenen nicht als Folsäure-Antagonist zu wirken. Die Proteinbindung ist bei Lamotrigin mit etwa 55% deutlich geringer als bei den klassischen Antiepileptika.

Anders als bei VPA liegen bisher keine Hinweise für nennenswerte Störwirkungen auf Menstruationszyklus bzw. Fertilität vor. Nach Umstellung von VPA auf Lamotrigin bei Frauen mit polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) besserte sich die Symptomatik (Übersicht zur geschlechtsspezifischen Pharmakologie s. Schmitz 2003; Isojärvi et al. 1998). Eine leichte Beeinträchtigung oraler Kontrazeptiva durch Enzyminduktion ist möglich (► Kap. 2.10.2). Estrogenhaltige Kontrazeptiva können die Metabolisierung von Lamotrigin anregen und daher die Krampfbereitschaft erhöhen bzw. nach Absetzen der Kontrazeptiva zu toxischen Symptomen aufgrund der nun steigenden Lamotriginkonzentration führen (Dutton und Foldvary-Schaefer 2008) bzw. eine nun folgende Schwangerschaft einer unbeabsichtigt hohen Lamotrigin-Exposition aussetzen.

Die erheblich gesteigerte Clearance während der Schwangerschaft, insbesondere ab dem 2. Trimenon mit einem Maximum von 264%, erfordert zur Vermeidung einer erhöhten Krampfbereitschaft monatliche Serumkonzentrationsbestimmungen mit Dosisanpassung (Fotopoulos 2009; Sabers und Petrenaite 2009). Die entsprechende Steigerung der Dosis kann nach der Geburt zu toxischen Symptomen führen, wenn sie nicht wieder reduziert wird. Offenbar wird die Pharmakokinetik von Lamotrigin sowohl in der Schwangerschaft als auch unter oralen Kontrazeptiva über eine Enzyminduktion der Glucuronidierung verursacht (Ohman et al. 2008).

Toxikologie

Fallserien und Schwangerschaftsregister mit mehreren tausend Schwangerschaftsverläufen unter Monotherapie ergeben bislang keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte (GlaxoSmithKline 2010; Hunt et al. 2009; Dolk et al. 2008 – aktualisiert 2010). Allein das Lamotrigine Pregnancy Register des Herstellers enthält mehr als 1.558 prospektiv erfasste, mit Monotherapie im 1. Trimenon behandelte Schwangere, bei denen 2,2% große Fehlbildungen gefunden wurden. In Kombination mit VPA waren es hingegen 10,7% (Cunnington et al. 2011).

Im Belfaster UK Epilepsy and Pregnancy Register wurden unter 1.229 Schwangerschaften mit Monotherapie 2,4% große Fehlbildungen gefunden, darunter eine Lippen-Gaumen-Spalte (Hunt et al. 2009). Eine Doppelterfassung mit dem Register des Herstellers ist nicht auszuschließen. Die Belfaster Daten ergaben ein mit 5,4% signifikant höheres Fehlbildungsrisiko für Dosen > 200 mg/Tag (Morrow et al. 2006). Diese Dosisabhängigkeit ließ sich weder anhand der Daten des Herstellers noch im australischen Epilepsieregister (Vajda et al. 2010a) bestätigen.

Im US-Register für Antiepileptika in der Schwangerschaft wurden 2,3% große Fehlbildungen unter Monotherapie registriert, allerdings hatten 5 von 684 Kindern eine Mundspaltbildung, was dem 10-fachen der Prävalenz für diese Anomalie entspricht (Holmes et al. 2008a). Diese Beobachtung wurde allerdings in anderen Studien nicht bestätigt, wie z.B. in der Analyse europäischer Fehlbildungsregisterdaten (Dolk et al. 2008, aktualisiert in 2010). Im Newsletter 2010 des US-Registers wurde unter Monotherapie nur noch eine unverdächtige Fehlbildungsrate von 1,2% angegeben (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2010newsletter.pdf>).

Zusammenfassend gibt es keine eindeutigen Hinweise auf spezifische Muster von großen oder kleinen Fehlbildungen bei Lamotrigin, und die bei den klassischen Antiepileptika beobachteten Dysmorphiezeichen sind bisher auch nicht zu erkennen.

Auch Hinweise auf erhebliche neonatale Störungen sind bislang nicht bekannt. Untersuchungen zu Langzeitauswirkungen auf die mentale Entwicklung liegen nicht vor. Tierversuche haben bisher keinen Anhalt für Teratogenität erbracht.

Empfehlung für die Praxis

Lamotrigin ist das derzeit am besten untersuchte und für das Ungeborene am besten verträgliche Antiepileptikum. Da bislang weder tierexperimentelle noch nennenswerte klinische Hinweise auf Teratogenität bei Monotherapie vorliegen, sollte es bei gegebener Wirksamkeit im Falle der Planung einer Schwangerschaft als Antiepileptikum bevorzugt werden. Insbesondere sollte bei bestehender Valproattherapie eine Umstellung auf Lamotrigin vor der Schwangerschaft angestrebt werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Die erheblich gesteigerte Clearance von Lamotrigin während der Schwangerschaft erfordert monatliche Serumkonzentrationsbestimmungen und entsprechende Dosiserhöhungen, nach der Entbindung eine entsprechende Absenkung. Lamotrigin kann auch als Phasenprophylaktikum bei bipolaren Störungen in der Schwangerschaft verordnet werden.

2.10.21 Levetiracetam

Levetiracetam (Keppra®) wird bei fokaler und generalisierter Epilepsie eingesetzt. Bei gleicher Dosis sinkt seine Konzentration während der Schwangerschaft auf 40 bis 50%, wahrscheinlich aufgrund vermehrter renaler Ausscheidung (López-Fraile et al. 2009; Westin et al. 2008; Tomson et al. 2007). Daher sind Kontrollen der Konzentration und eventuelle Dosiserhöhungen während der Schwangerschaft erforderlich, die dann nach der Geburt wieder korrigiert werden müssen.

Im Belfaster UK Epilepsy and Pregnancy Register wurde unter Monotherapie bei 22 Schwangerschaften keine große Fehlbildung gefunden (Morrow et al. 2006). Im US-Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 4 große Fehlbildungen auf 197 Schwangerschaften (2%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nichterkrankten Kontrollgruppe (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2009newsletter.pdf>).

Insgesamt liegen derzeit aus den verschiedenen Fallserien und Registern, darunter auch ein Bericht zu 95 Schwangerschaften im Register des Herstellers (Bronstein et al. 2007), über 250 ausgewertete Schwangerschaften vor, während deren mehrheitlich mit einer antiepileptischen Kombinationstherapie behandelt wurde und über die in zwei Reviews berichtet wird (Longo et al. 2009; Tomson und Battino 2009). Die beobachteten Fehlbildungen ergeben weder bezüglich Anzahl noch Ausprägung Hinweise auf ein spezielles Risiko von Levetiracetam; sie traten vorwiegend bei Kombinationstherapien auf. Eine differenzierte Bewertung des Risikos ist jedoch mit den vorliegenden Daten noch nicht möglich.

Tierexperimentell wurden bei Ratten und Kaninchen kleinere Extremitätenanomalien beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Bei behandlungspflichtiger Epilepsie und stabiler Einstellung mit Levetiracetam kann in der Schwangerschaft therapiert werden, wenn die bestehende Unsicherheit hinsichtlich des teratogenen Risikos akzeptiert wird. Eine Kombination mit VPA ist zu vermeiden. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.22 Oxcarbazepin

Oxcarbazepin (z.B. Trileptal®), das bei fokaler Epilepsie verwendet wird, ist dem Carbamazepin verwandt, wird aber im Gegensatz zu diesem nicht über potenziell (embryo)toxische Epoxid-Metaboliten, sondern zu den pharmakologisch aktiven Monohydroxy-Derivaten (MHD) und zu Carbamazepin-10,11-trans-dihydrodiol (DHD) abgebaut. Die Proteinbindung beträgt bei Oxcarbazepin nur etwa 40%. Unter Steady-State-Bedingungen findet man im Plasma vorwiegend das aktive MHD (Mazzucchelli et al. 2006). Durch Enzyminduktion können hormonale Kontrazeptiva versagen. Daher sollte primär nicht mit hormonalen Kontrazeptiva verhütet werden (► Kap. 2.10.2). Der Konzentration/Dosis-Quotient sinkt bei Oxcarbazepin bis auf knapp 40% im 3. Trimenon (Sabers und Petrenaitė 2009; Christensen et al. 2006) und erfordert daher eine Dosisanpassung sowohl im Laufe der Schwangerschaft als auch unmittelbar nach der Geburt.

Im Nabelschnurblut wurden ähnliche Konzentrationen wie bei der Mutter nachgewiesen.

Toxikologie

Im nordamerikanischen Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 2 große Fehlbildungen auf 121 Schwangerschaften (1,7%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nichterkrankten Kontrollgruppe (<http://aedp-regnancyregistry.org/newsletter/Winter2009newsletter.pdf>).

Kaaja et al. (2003) fanden in einer Studie, zu der auch 9 pränatal mit Oxcarbazepin exponierte Kinder gehörten, eine große Fehlbildung. Dieses Ergebnis ($1/9 = 11\%$) wurde als signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe mit 239 Kindern gewertet, deren Mütter nicht behandelt wurden, aber eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwiesen. Eine weitere Publikation aus Finnland berichtet über eine (urogenitale) Fehlbildung unter 99 Schwangerschaften mit Monotherapie (Artama et al. 2005). Einige dieser 99 Schwangerschaften sind möglicherweise bereits bei Kaaja et al. (2003) publiziert.

Meischenguiser et al. (2004) haben unter 55 Neugeborenen (20 mit Kombinationstherapie, 35 mit Monotherapie) nur eine große Fehlbildung (des Herzens; Kombinationstherapie mit Phenobarbital) beobachtet. Alle Kinder aus der Monotherapiegruppe waren gesund. Diese 55 Fallberichte enthalten offenbar einen Teil der 42 Kinder, die von Rabinowicz et al. (2002) publiziert wurden. Sabers et al. (2004) fanden unter 37 Schwangerschaften zwei Herzfehlbildungen (davon eine unter Kombinationstherapie mit Lamotrigin). In einem Review errechnet Montouris (2005) eine Fehlbildungshäufigkeit von 2,4% (6/248) unter Monotherapie mit Oxcarbazepin. Keine Fehlbildungen fanden sich in einer kleinen Fallserie bei Eisen-schenk (2006).

Tomson und Battino (2009) haben in den bis dahin publizierten Fallserien und Registern insgesamt etwa 300 Schwangerschaften mit 4 großen Fehlbildungen unter Monotherapie ermittelt. Keine erhöhte Fehlbildungsrate fand sich auch in einer neueren dänischen Verschreibungsstudie mit knapp 400 pränatal exponierten Kindern (Mølgaard-Nielsen und Hviid 2011).

Eine weitere Beobachtung war die geringere Geburtenrate bei Paaren, bei denen der Partner mit Oxcarbazepin behandelt wurde (Artama et al. 2006).

Tierexperimentell wirkt Oxcarbazepin teratogen. Bei Ratten wurden kraniofaziale, kardiovaskuläre und Skelettfehlbildungen in einem Dosisbereich beobachtet, der beim Menschen (auf die Körperoberfläche bezogen) dem therapeutischen entspricht.

Empfehlung für die Praxis

Bei behandlungspflichtiger Epilepsie und stabiler Einstellung mit Oxcarbazepin kann in der Schwangerschaft therapiert werden, wenn die bestehende Unsicherheit hinsichtlich des teratogenen Risikos akzeptiert wird. Eine Kombination mit VPA muss vermieden werden. Die Oxcarbazepinbehandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ► Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ► Kapitel 2.10.11.

2.10.23 Phenobarbital und Primidon

Von den Barbituraten werden vor allem *Phenobarbital* (z.B. Luminal®) und *Primidon* (z.B. Mylepsinum®) als Antiepileptika eingesetzt. Primidon wird zu den antikonvulsiv wirksamen Metaboliten Phenobarbital und Phenylethylmalonamid umgebaut. *Barbexaclon* ist eine Verbindung von *Phenobarbital* und *Levopropylhexedrin*, einem Psychostimulans, das gegen Sedierung wirksam sein soll.

Phenobarbital und Primidon haben sich bei fokaler Epilepsie und bei Grand-mal-Anfällen bewährt. Phenobarbital wird schon seit 100 Jahren als Sedativum und Antikonvulsivum eingesetzt (Hauptmann 1912). In der Schwangerschaft liegen langjährige Erfahrungen mit dieser Therapie vor. Phenobarbital wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Im Blut wird es zu 50% an Protein gebunden. Im Verlauf der Schwangerschaft sinkt der freie, nicht an Protein gebundene Wirkstoffanteil deutlich. Etwa 25% werden unverändert und 75% nach Oxidation und Metabolisierung über die Nieren ausgeschieden. Die HWZ beträgt 2–6 Tage.

Zur Beeinträchtigung oraler Kontrazeptiva ▶ Kapitel 2.10.2.

Phenobarbital erreicht den Feten rasch und führt besonders in der Perinatalphase zu einer Aktivitätssteigerung der fetalen Leberenzyme. Das gilt auch für die glucuronidierenden Enzyme, die für die Ausscheidung des Bilirubins verantwortlich sind.

Typische Fehlbildungen

Heinonen et al. (1977) fanden bei 1.415 Schwangeren, die im 1. Trimenon mit Phenobarbital behandelt wurden, keine Hinweise auf Teratogenität. Bei anderen Barbituraten ermittelten die Autoren jedoch ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen. Jones et al. (1992) diagnostizierten bei 7 von 46 pränatal exponierten Neugeborenen Gesichtsdysmorphien, die auch von anderen Antiepileptika bekannt sind, z.B. Epikanthus, Hypertelorismus, flache Nasenwurzel und aufwärts gerichtete Nasenspitze. Elf dieser Kinder wiesen hypoplastische Fingernägel auf und 3 von 16 Entwicklungsverzögerungen. Bereits in den 1970er-Jahren wurden intrauterine und postnatale Wachstumsretardierungen bei Behandlung mit Phenobarbital in der Schwangerschaft beschrieben. Im Gegensatz zur langfristigen antiepileptischen Anwendung sind Einzeldosen von Barbituraten (auch anderen als Phenobarbital) z.B. im Rahmen einer Narkose wahrscheinlich nicht teratogen.

Häufigkeit großer Fehlbildungen

Samrén et al. (1999) fanden bei Monotherapie mit Phenobarbital mit 3% (5/172) und Primidon mit 1% (1/151) keine erhöhten Fehlbildungsraten. In zwei weiteren Studien wurden unter Monotherapie 5% Fehlbildungen beobachtet (Canger et al. 1999; Kaneko et al. 1999). Holmes et al. (2004) haben im US-Register für Antiepileptika und Schwangerschaft bei 77 ausschließlich mit Phenobarbital behandelten Schwangeren 5 große Fehlbildungen (6,5%) ermittelt und gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe ein 4-fach erhöhtes Risiko errechnet. Die Autoren thematisieren den häufig vernachlässigten Aspekt, dass es zum preiswerten Antiepileptikum Phenobarbital in armen Ländern keine Alternativen gibt und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Teratogenität in Kauf genommen werden müssen oder unbeachtet bleiben. Einige Untersucher betonen, dass Coffein in Kombinationspräparaten mit Phenobarbital das Fehlbildungsrisiko zusätzlich erhöht (Samrén et al. 1999). Ein Review mit einer 59 Studien berücksichtigenden Metaanalyse, darunter zahlreiche Phenobarbital-exponierte Schwangerschaften, errechnet eine Rate von 5,9% Geburten mit Fehlbildungen nach Monotherapie. Dieser Wert war nicht signifikant höher als in nichtexponierten Kontrollgruppen (Meador et al. 2008). Harden et al.

(2009b) fassen in ihrem Review zusammen, dass Phenobarbital möglicherweise das Risiko von Herzfehlbildungen erhöht.

Andere Entwicklungsanomalien

Holmes et al. (2001) untersuchten mit einem dysmorphologisch geschulten Kinderarzt 316 Neugeborene antiepileptisch behandelter Mütter auf das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Merkmale: große Fehlbildungen, Mikrozephalie, Wachstumsretardierung, Mittelgesichts- und Fingerhypoplasie. Die Ergebnisse wurden mit zwei Kontrollgruppen verglichen: 98 Kinder, deren Mütter eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwiesen, aber während der Schwangerschaft nicht behandelt worden waren, und 508 Kinder gesunder Mütter. Ein mit 27% (17 von 64) signifikant erhöhter Anteil der Kinder, deren Mütter eine Monotherapie mit Phenobarbital hatten, wies zumindest eine der genannten Entwicklungsanomalien auf. Dean et al. (2002) verglichen 149 pränatal exponierte Kinder mit 38 (älteren) Geschwistern, bei denen die Mütter keine Antiepileptika in der Schwangerschaft genommen hatten. Bei einer Monotherapie mit Phenobarbital ergab sich eine erhöhte, aber statistisch nicht signifikante Rate großer Fehlbildungen (10% vs. 5%). Gesichtsdysmorphien und Entwicklungsretardierung waren mit 21 und 10% nicht häufiger als in der unbehandelten Kontrollgruppe.

Entzugssymptome traten bei Neugeborenen auf, wenn die Mütter in den letzten Monaten der Schwangerschaft täglich 60–300 mg Phenobarbital eingenommen hatten. Hyperirritabilität und Tremor können sich erst 3–14 Tage nach Geburt verzögert entwickeln.

Erörtert wurde auch eine Störung des Steroid-, Vitamin-D- und Vitamin-K-Metabolismus durch Phenobarbital mit daraus resultierender Hypocalcämie sowie Gerinnungsstörung und Blutungsneigung beim Neugeborenen (► Kap. 2.10.11). Der Vergleich einer Phenobarbitalbehandlung gegenüber Placebo im Rahmen einer Studie mit 436 Kindern erbrachte weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich intrakranieller Blutungen und des neurologischen Entwicklungsstatus im Alter von 18–22 Monaten (Shankaran et al. 2002).

Zahlreiche Einzelfälle und die Ergebnisse epidemiologischer Arbeiten (Adams et al. 2004; van der Pol et al. 1991) sprechen dafür, dass nach antiepileptischer Therapie mit Phenobarbital häufiger als in gesunden Kontrollgruppen mentale Entwicklungsverzögerungen, insbesondere im Bereich der Sprachentwicklung, auftreten. Koch et al. (1999) haben 116 Kinder im Alter von 11–18 Jahren nachuntersucht. Sie ermittelten einen signifikant geringeren Intelligenzquotienten (IQ), wenn während der Schwangerschaft mit einer Kombinationstherapie aus Primidon und Phenytoin behandelt wurde. Der IQ verminderte sich mit steigender Primidon-Dosis. Das Ergebnis war unabhängig vom sozioökonomischen Status. Ein Einfluss des mütterlichen IQ kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch in einem neueren Review zu pränatalen Einwirkungen von Antiepileptika wird ein negativer Einfluss auf die kognitive Entwicklung für möglich gehalten (Harden et al. 2009b).

Empfehlung für die Praxis

Zusammenfassend liegt das Risiko für Fehlbildungen bei einer antiepileptischen Monotherapie mit Phenobarbital nicht höher als das Zweifache des Hintergrundrisikos. Auswirkungen auf die mentale Entwicklung sind nicht auszuschließen. Primidon ist wahrscheinlich ähnlich wie Phenobarbital zu bewerten. Auch wenn bei einer Neueinstellung

Phenobarbital/Primidon nicht zu den Antiepileptika der Wahl bei Frauen im gebärfähigen Alter zählen, kann bei behandlungspflichtiger Epilepsie und stabiler Einstellung und unter Beachtung der genannten Risiken eine Therapie in der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Eine Monotherapie ist anzustreben. Die Arzneimittelkonzentration muss regelmäßig kontrolliert werden. Die tägliche Dosis sollte so gering wie therapeutisch verantwortbar eingestellt werden. Bei Behandlung bis zur Geburt sind Auswirkungen auf das Neugeborene möglich. Es muss deshalb auf klinische Symptome in den ersten Lebenstagen geachtet werden. Nach hoch dosierter Applikation unter der Geburt kann es beim Neugeborenen zur Atemdepression kommen. Eine Barbiturattherapie im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ► Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ► Kapitel 2.10.11.

2.10.24 Phenytoin

Phenytoin (z.B. Phenhydan® und *Mephenytoin* gehören zu den Hydantoin-Derivaten, die bereits 1938 in die antiepileptische Therapie eingeführt wurden. Sie haben eine ausgeprägte krampfhemmende Wirkung und sind bei Grand-mal-Anfällen, fokaler Epilepsie und auch beim Status epilepticus wirksam, ohne dabei ausgeprägte sedativ-hypnotische Eigenschaften zu entfalten. Auch bei der Eklampsie wurde Phenytoin gelegentlich eingesetzt (Friedman et al. 1993). Phenytoin wird durch Hydroxylierung in der Leber inaktiviert, der Hauptmetabolit wird über die Nieren ausgeschieden. Die HWZ von Phenytoin schwankt zwischen 20 und 50 h. Phenytoin reichert sich im Fettgewebe an. Die Plasmakonzentration ist während der Schwangerschaft vermindert. Im letzten Drittel wird dies teilweise dadurch kompensiert, dass der nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil ansteigt. Die verminderte Plasmakonzentration wird auch als Ursache für eine erhöhte Anfallsbereitschaft während der Schwangerschaft angesehen. Falls erforderlich, sollte der freie Phenytoin-Anteil im Blut bestimmt werden. Eine Beeinträchtigung der Wirkung oraler Kontrazeptiva wird in ► Kapitel 2.10.2 erörtert.

Typische Fehlbildungen

Das teratogene Potenzial von Phenytoin ist seit 1964 bekannt (Janz und Fuchs 1964) und gilt als erwiesen, auch wenn dies nicht in allen Studien bestätigt werden konnte (Samrén et al. 1999). Im Vordergrund stehen Herzfehlbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und urogenitale Fehlbildungen. Ursprünglich wurden diese Anomalien als „fetales Hydantoin-Syndrom“ bezeichnet (► Kap. 2.10.5 und ► Kap. 2.10.6).

Häufigkeit großer Fehlbildungen

Kaaja et al. (2003) fanden in einer Studie mit pränatal exponierten Kindern gegenüber einer Kontrollgruppe, deren Mütter nicht behandelt wurden, aber eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwiesen, bei Phenytoin eine mit 2% (3/124) nicht signifikant erhöhte Fehlbildungsrate. Im Belfast UK Epilepsy and Pregnancy Register wurden unter Monotherapie mit Phenytoin 3,7% große Fehlbildungen bei 82 Schwangerschaften gefunden (Morrow et al. 2006). Im US-Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 10 große Fehlbildungen auf 390 Schwangerschaften (2,6%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nicht-

erkrankten Kontrollgruppe (<http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter-2009newsletter.pdf>).

Andere Entwicklungsanomalien

Dean et al. (2002) verglichen 149 pränatal exponierte Kinder mit 38 (älteren) Geschwistern, bei deren Schwangerschaft die Mütter keine Antiepileptika genommen hatten. Bei Monotherapie mit Phenytoin ergab sich eine erhöhte Fehlbildungsrate (16% vs. 5%), Dismorphiezeichen des Gesichts waren mit 52% gegenüber 25% ebenfalls häufiger, aber nur der Unterschied bei der postnatalen Entwicklungsverzögerung (33% vs. 11%) war statistisch signifikant. Die Ergebnisse dieser Studie sind u.a. aufgrund der kleinen Fallzahlen vorsichtig zu bewerten. Andererseits gibt der hohe Anteil auffälliger Kinder zu denken.

Holmes et al. (2001) untersuchten mit einem dysmorphologisch geschulten Kinderarzt 316 Neugeborene antiepileptisch behandelter Mütter auf das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Merkmale: große Fehlbildungen, Mikrozephalie, Wachstumsretardierung, Mittelgesichtshypoplasie und Fingerhypoplasie. Die Ergebnisse wurden mit zwei Kontrollgruppen verglichen: 98 Kinder, deren Mütter eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwiesen, aber während der Schwangerschaft nicht behandelt wurden, und 508 Kinder gesunder Mütter. Ein mit 21% (18 von 87) signifikant erhöhter Anteil der Kinder, deren Mütter eine Monotherapie mit Phenytoin hatten, wies zumindest eine der genannten Entwicklungsanomalien auf.

Einschränkungen der kognitiven Entwicklung wurden unter Phenytointherapie gehäuft beobachtet (Scolnik et al. 1994; Vanoverloop et al. 1992; Hättig und Steinhauen 1987). Eine Gesichtsdysmorphie kann auf ein erhöhtes Risiko mentaler Entwicklungseinschränkungen hinweisen (Orup et al. 2000). Koch et al. (1999) haben 116 Kinder im Alter von 11 bis 18 Jahren nachuntersucht und einen signifikant geringeren IQ ermittelt, wenn während der Schwangerschaft mit einer Kombinationstherapie aus Phenytoin und Primidon behandelt wurde. Das Ergebnis war unabhängig vom sozioökonomischen Status, ein Einfluss des mütterlichen IQ ist jedoch nicht auszuschließen. Auch in einem neueren Review zu pränatalen Einwirkungen von Antiepileptika wird ein negativer Einfluss auf die kognitive Entwicklung für möglich gehalten (Harden et al. 2009b). Die in einer Publikation diskutierten Konflikte bei der geschlechtsspezifischen Identitätsentwicklung pränatal exponierter Kinder wurden von anderen Autoren bisher nicht bestätigt (Dessens et al. 1999).

Bei Neugeborenen kann es nach Phenytoin-Exposition zu Gerinnungsstörungen durch Vitamin-K-Mangel kommen (► Kap. 2.10.11).

Einige Veröffentlichungen beschäftigten sich mit dem möglichen Risiko der transplazentaren Karzinogenese durch Phenytoin: 12 pränatal exponierte Kinder mit neuroektodermalen Tumoren wurden beschrieben, 6 von ihnen hatten Neuroblastome (Übersicht in Briggs et al. 2011). Die Fallzahlen sind zu klein, um einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen.

Empfehlung für die Praxis

Zusammenfassend liegt das Risiko für Fehlbildungen bei einer antiepileptischen Monotherapie mit Phenytoin nicht höher als das Zweifache der Spontaninzidenz. Auswirkungen auf die mentale Entwicklung sind nicht auszuschließen.

Auch wenn bei einer Neueinstellung Phenytoin nicht zu den Antiepileptika der Wahl bei Frauen im gebärfähigen Alter zählt, kann bei behandlungspflichtiger Epilepsie und

stabiler Einstellung und unter Beachtung der genannten Risiken die Therapie in einer bereits eingetretenen Schwangerschaft fortgesetzt werden. Eine Monotherapie ist anzustreben. Die Arzneimittelkonzentration muss regelmäßig kontrolliert werden. Die tägliche Dosis sollte so gering wie therapeutisch verantwortbar eingestellt werden. Bei Behandlung bis zur Geburt sind Auswirkungen auf das Neugeborene möglich. Es muss deshalb auf klinische Symptome in den ersten Lebenstagen geachtet werden. Eine Phenytointherapie im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ▶ Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ▶ Kapitel 2.10.11.

2.10.25 Pregabalin

Pregabalin (LYRICA®) wird bei partiellen Anfällen mit und ohne Generalisierung und bei neuronalen Schmerzen eingesetzt. Seine analgetische Wirkung soll es über selektive Bindung an spezielle Untereinheiten der spannungsabhängigen Calciumkanäle an den Endigungen der primär afferenten Nozizeptoren im Rückenmark entfalten und darüber den Calciumeinstrom in die Nervenzellendigung modulieren. Daraus resultieren eine verminderte Freisetzung exzitatorischer Überträgersubstanzen und die Abschwächung der Übererregung. Eine Interaktion mit hormonalen Kontrazeptiva hat sich nicht gezeigt. In tierexperimentellen Studien wurden Skelettfehlbildungen bei Ratten und Kaninchen sowie Neuralrohrdefekte bei Ratten beobachtet. Störungen der fetalen Entwicklung traten bei Ratten schon bei Plasmakonzentrationen auf, die dem 2-fachen der therapeutischen Werte beim Menschen entsprechen. Zur Anwendung beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Empfehlung für die Praxis

Pregabalin kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.26 Rufinamid

Rufinamid (Inovelon®) ist ebenso wie Carbamazepin und Oxcarbazepin ein Carboxamid-Derivat. Es wird bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom eingesetzt. Rufinamid induziert die CYP3A4-Enzymaktivität in der Leber und kann auf diese Weise die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva herabsetzen mit der Folge ungeplanter Schwangerschaften. Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Rufinamid kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon

rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.27 Sultiam

Sultiam (Ospolot®) wird vorwiegend im Kindesalter bis zur Pubertät bei fokaler Epilepsie eingesetzt. Eine über mehr als 30 Jahre alte Fallsammlung beschreibt 11 Schwangere, von denen 3 eine Fehlgeburt erlitten. Über Fehlbildungen wurde nicht berichtet. Für eine Risikobewertung in der Schwangerschaft reichen diese Daten nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Sultiam kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.28 Tiagabin

Tiagabin (Gabitril®) ist ein reversibler Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Wiederaufnahme-Hemmstoff, der durch die Erhöhung der extrazellulären Konzentration von GABA, einem inhibitorischen Neurotransmitter, antikonvulsiv wirkt und bei fokaler Epilepsie verwendet wird. Die Proteinbindung beträgt 96%. Von 22 in einer Publikation erwähnten Schwangerschaften wurden 9 ausgetragen. Darunter befand sich ein Kind mit Hüftluxation bei Steißlage (Leppik et al. 1999). Weitere, teils unter Kombinationstherapie ausgetragene Kinder wiesen keine Fehlbildungen auf (z.B. Vajda et al. 2003). Tierexperimentell zeigten sich bei Ratten unter hohen Dosen (100 mg/kg/Tag) u.a. kraniofaziale Anomalien.

Empfehlung für die Praxis

Tiagabin kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine (versehentliche) Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.29 Topiramat

Topiramat (TOPAMAX®) wird bei fokaler und generalisierter Epilepsie eingesetzt. Die Proteinbindung beträgt nur etwa 15%. Durch Enzyminduktion in der Leber kann es zum Versagen hormonaler Kontrazeption führen. Daher sollte primär nicht mit hormonalen Kontrazeptiva verhütet werden (► Kap. 2.10.2). Der Konzentration/Dosis-Quotient von Topiramat sinkt bis zum 3. Trimenon um durchschnittlich 30–40%, möglicherweise durch erhöhte glomeruläre Filtration (Ohman et al. 2009; Westin et al. 2009), und erfordert daher Kontrollen der Blutkonzentration

und ggf. eine Dosiserhöhung, die dann allerdings nach der Geburt wieder nach unten korrigiert werden muss.

Im US-Register für Epilepsie und Schwangerschaft werden 8 große Fehlbildungen bei 197 Schwangerschaften (4,1%) unter Monotherapie angegeben im Vergleich zu 1,6% bei einer nicht erkrankten Kontrollgruppe (Holmes et al. 2008; <http://aedpregnancyregistry.org/newsletter/Winter2011newsletter.pdf>). Vier der 11 Fehlbildungen waren Mundspaltbildungen, wie von den Autoren kritisch angemerkt wird. Das Hintergrundrisiko beträgt lediglich 0,13%. Ferner wird im US-Register im Vergleich zur Kontrollgruppe ein um 307 g deutlich geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht ermittelt, wenn die Mutter Topiramate genommen hat. Bei den anderen Antiepileptika wurde kein vergleichbar starker Effekt auf das Geburtsgewicht beobachtet.

Auch im UK-Register für Epilepsie und Schwangerschaft gab es Hinweise für Mundspaltbildungen. Bei 70 Schwangerschaften unter Monotherapie wurden 3 große Fehlbildungen auf 62 Lebendgeborene registriert (4,8%), unter Kombinationstherapie waren es 13 (11,2%). Die höchste Fehlbildungsrate von über 30% wurde bei Kombinationen mit VPA ermittelt. Vier Fälle mit Hypospadien, darunter eine bei Monotherapie, traten bei 78 männlichen Neugeborenen auf und 4 Mundspaltbildungen, darunter zwei nach Monotherapie. Beide Fehlbildungen waren also deutlich häufiger als erwartet (Hunt et al. 2008). Allerdings ist die Studie zu klein, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Hinweise auf ein nennenswert verringertes Geburtsgewicht ergeben sich aus dieser Studie nicht, jedoch aus einer anderen kleinen Studie (Ornoy et al. 2008) mit 52 exponierten Schwangerschaften. Hier fanden sich jedoch keine Mundspaltbildungen oder Hypospadien, lediglich 2 andere große Fehlbildungen, eine davon unter Komedikation mit VPA.

In einem Fallbericht wird ein Kind mit Daumenaplasie auf der einen und Daumenhypoplasie auf der anderen Seite beschrieben (Vila Ceren et al. 2005). Ein weiterer Fallbericht schildert zwei Geschwister, die beide nach der Geburt krampften. Die Autoren erörtern eine zugrunde liegende Hypocalcämie als Folge einer durch Topiramate verursachten Unterfunktion der Nebenschilddrüse (Gorman und Soul 2007).

Laut einer Metaanalyse lassen sich aus den bisher ausgewerteten über 400 exponierten Schwangerschaften unter Monotherapie weder eindeutige Hinweise auf Teratogenität noch ein Beleg für die Sicherheit in der Schwangerschaft ableiten (Day et al. 2011). Das Signal für Mundspaltbildungen sollte in Fall-Kontroll-Untersuchungen geprüft werden.

Tierexperimentell wirkt Topiramate teratogen. Bei Mäusen wurden bereits bei 20% der beim Menschen therapeutisch angewendeten Dosis (auf die Körperoberfläche bezogen) kraniofaziale Fehlentwicklungen festgestellt, bei Ratten und Kaninchen wurden Extremitätenreduktionsdefekte beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Bei behandlungspflichtiger Epilepsie und stabiler Einstellung mit Topiramate kann in einer bereits bestehenden Schwangerschaft weiter therapiert werden, wenn die bestehende Unsicherheit hinsichtlich des teratogenen Risikos akzeptiert wird. Eine Kombination mit VPA muss vermieden werden. Eine Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ► Kapitel 2.10.10 und zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen ► Kapitel 2.10.11.

2.10.30 Valnoctamid

Valnoctamid ist ein strukturelles Isomer von Valpromid, einem Derivat der teratogenen Valproinsäure (VPA). Valnoctamid soll experimentell eine dem Valproat vergleichbare antikonvulsive Wirkung besitzen und wurde in klinischen Versuchen bei bipolarer Störung eingesetzt (Bersudsky 2010). Da es nicht wie VPA zur freien Säure metabolisiert wird, der das teratogene Potenzial unterstellt wird, wurde über eine größere Sicherheit in der Schwangerschaft spekuliert. Tierexperimentelle Ergebnisse deuten in diese Richtung, Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Valnoctamid kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht empfohlen werden. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.31 Valproinsäure

Unter den klassischen Antiepileptika ist *Valproinsäure* (VPA) (*Natriumvalproat*, *2-Propylpentansäure*; z.B. Convulex®, Ergenyl®, Orfiril®) ein vergleichsweise jüngeres Mittel, das bei verschiedenen Formen der Epilepsie wirksam ist. Seine antikonvulsiven Eigenschaften wurden 1963 entdeckt. Die therapeutische Wirkung wird einer Konzentrationserhöhung der hemmenden Überträgersubstanz GABA zugeschrieben. VPA wird auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Indikationen eingesetzt, z.B. als Phasenprophylaktikum bzw. Affektstabilisator bei bipolaren Erkrankungen.

VPA wird nach oraler Gabe gut resorbiert und liegt im Plasma zu 95% an Eiweiß gebunden vor. Die Lipophilie erklärt, dass VPA die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta leicht überwindet.

Gegen Ende der Schwangerschaft wird VPA stärker in der Leber metabolisiert, gleichzeitig nimmt der ungebundene Anteil im Plasma zu. Beide Effekte können sich aufheben, sodass die verfügbare aktive Substanz in etwa gleich bleibt (Nau et al. 1981).

Die Konzentration im Nabelvenenblut ist bei Geburt mit dem 1,4- bis 2,4-fachen deutlich höher als im mütterlichen Plasma (Nau 1981). Neugeborene scheiden VPA aufgrund der noch nicht ausgereiften Leberenzyme verzögert aus. Die HWZ kann von 8–15 auf 15–60 h verlängert sein. VPA verstärkt möglicherweise Zyklusunregelmäßigkeiten und wird im Zusammenhang mit dem polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) diskutiert, das mit einer herabgesetzten Fertilität und einem erhöhtem Testosteronspiegel einhergeht (Isojärvi et al. 1993). Eine nennenswerte Beeinträchtigung oraler Kontrazeptiva durch Enzyminduktion ist nicht bekannt.

Typische Fehlbildungen

Ein fetales Valproat-Syndrom wurde in den 1980er-Jahren definiert, das dysmorphe Entwicklungen des Gesichts umfasste, wie z.B. Epikanthus, schmale, gebogene Augenbrauen, flache Nasenwurzel, kurze, etwas aufwärts gerichtete Nase, flaches Philtrum, schmale Oberlippe sowie schmale, sich überkreuzende Finger und Zehen und hyperkonvexe Nägel (Kozma 2001). Es ist allerdings weniger das einzelne Symptom beweisend als der Gesamteindruck des Gesichts, dessen Auffälligkeiten sich mit der Zeit abschwächen, was eine Diagnose im späteren Kindesalter erschwert.

Außerdem wurde über eine als Trigonozephalie imponierende Auffälligkeit der Schädelform berichtet, die durch eine vorzeitige Synostose der Sutura frontalis/metopica mit typischer Keilbildung in Stirnbeinmitte und seitlicher Abflachung verursacht wird. Diese Kraniosynostose erfordert ggf. eine chirurgische Korrektur in den ersten Lebensmonaten, um negativen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung des Kindes vorzubeugen. Zahlreiche Fallberichte beschreiben weitere Fehlbildungen wie präaxiale Extremitätenanomalien (Cole et al. 2009; Rodriguez-Pinilla et al. 2000; Sharony et al. 1993; Robert und Jouk 1992), z.B. doppelten oder fehlenden Daumen, Aplasie des Radiusstrahls sowie Rippen- und Wirbelsäulenanomalien, Herzfehlbildungen, Hypospadien (Rodriguez-Pinilla et al. 2008), Porenzephalie und andere Hirnanomalien (Arpino et al. 2000). Speziell für fehlende oder hypoplastische Extremitätenanlagen errechneten Rodriguez-Pinella et al. (2000) gegenüber einer Kontrollgruppe ein etwa 6-fach erhöhtes Risiko; danach sind 0,4% der exponierten Kinder von einer derartigen Entwicklungsstörung betroffen.

Typisch für VPA ist vor allem das bis zu 20-fach erhöhte Risiko für Spina bifida und andere Neuralrohrdefekte, wenn die Mutter zwischen dem 17. und 28. Tag nach Konzeption behandelt wurde (Dansky und Finnell 1991; Robert und Guibaud 1982), d.h., etwa 1–2% der exponierten Kinder sind betroffen. In ► Tabelle 2.2 sind die wichtigsten im Zusammenhang mit VPA diskutierten Anomalien zusammengefasst.

Tab. 2.2 Angeborene Anomalien, die im Zusammenhang mit einer pränatalen Behandlung mit VPA diskutiert werden (seltene Anomalien kursiv; nach Kini 2006)

Organsystem	Anomalie
Neuralrohr	Spina bifida Anezephalie
Herz	Ventrikelseptumdefekt Vorhofseptumdefekt Aortenstenose offener Ductus arteriosus <i>Anomalie der rechten Pulmonalarterie</i>
Extremitäten	Radiusstrahldefekte Polydaktylie Spalthand überkreuzende Zehen Kamptodaktylie <i>Hypoplasie von Ulna oder Tibia</i> <i>fehlende Finger</i> <i>Oligodaktylie</i>
Urogenitaltrakt	Hypospadie <i>Nierenhypoplasie</i> <i>Hydronephrose</i> <i>doppeltes Kelchsystem</i>
ZNS	<i>Hydranenzephalie</i> <i>Porenzephalie</i> <i>Arachnoidalzysten</i> <i>zerebrale Atrophie</i> <i>partielle Agenesie des Corpus callosum</i> <i>Septum-pellucidum-Aplasie</i> <i>Lissenzephalie</i> <i>Dandy-Walker-Anomalie</i>

Tab. 2.2 Angeborene Anomalien, die im Zusammenhang mit einer pränatalen Behandlung mit VPA diskutiert werden (seltene Anomalien kursiv; nach Kini 2006) (Forts.)

Organsystem	Anomalie
Augen	<i>bilaterale Katarakt</i> <i>Nervus-opticus-Hypoplasie</i> <i>Tränenangasanomalie</i> <i>Mikrophthalmie</i> <i>bilateraler Irisdefekt</i> <i>Korneatrübungen</i>
Respirationstrakt	<i>Tracheomalazie</i> <i>Lungenhypoplasie</i> <i>ausgeprägte Larynxhypoplasie</i> <i>abnorme Lappung der rechten Lunge</i> <i>Oligämie der rechten Lunge</i>
Bauchwand	<i>Omphalozele</i>
Haut	<i>kapilläre Hämangiome</i> <i>Aplasia cutis der Kopfhaut</i>

Häufigkeit großer Fehlbildungen

Bei Monotherapie mit VPA wird das Gesamtfehlbildungsrisiko mit bis zu 18% (Vajda et al. 2010b) angegeben und ist damit mindestens um das 2- bis mehr als 4-fache höher als für unbehandelte, nicht an Epilepsie erkrankte Schwangere, und es ist in praktisch allen Untersuchungen signifikant höher als bei Monotherapie mit den anderen Antiepileptika (Vajda et al. 2010b; Veiby et al. 2009; Diav-Citrin et al. 2008; Morrow et al. 2006; Artama et al. 2005; Wyszynski et al. 2005; Alsdorf et al. 2004; Wide et al. 2004; Kaaja et al. 2003; Mastroiacovo et al. 1998; Samrén et al. 1999). Diese und insgesamt viele tausend VPA-exponierte Schwangerschaften umfassende Studien wurden auch in einigen Reviews und Metaanalysen zusammengefasst (z.B. Harden et al. 2009b; Tomson und Battino 2009; Meador et al. 2008).

In einer Metaanalyse, die 59 Studien und Epilepsie-Register mit über 65.000 Schwangerschaften von epilepsiekranken Frauen einbezog (Meador et al. 2008), wurden für VPA-Monotherapie 17,6% Fehlbildungen ermittelt (95%-CI 5,25 bis 30,03%). Für Carbamazepin waren es 5,7% (95%-CI 3,71 bis 7,65%). Beide lagen damit signifikant über denen nichtexponierte Mütter. Bei Lamotrigin, Phenobarbital und Phenytoin waren die Raten nicht signifikant erhöht, die anderen Antiepileptika wurden wegen zu niedriger Fallzahlen nicht bewertet.

In einer neueren Auswertung (Jentink et al. 2010c) von 8 publizierten Kohortenstudien wurden 14 Fehlbildungstypen ermittelt, die signifikant häufiger unter VPA auftraten. Diese 14 Fehlbildungen wurden dann anhand der Daten europäischer Fehlbildungsregister auf einen Zusammenhang mit der mütterlichen VPA-Therapie geprüft. Dabei ergaben sich für folgende Fehlbildungen auch nach Adjustierung auf andere Einflussgrößen signifikant erhöhte Risiken gegenüber der Kontrollgruppe (Angaben jeweils als Odds Ratio): Spina bifida 12,7; Vorhofseptumdefekt 2,5; Gaumenspalte 5,2; Hypospadie 4,8; Polydaktylie 2,2; Kraniosynostose 6,8.

Dosis-Wirkungs-Beziehung

Einige Studien untersuchten für VPA die Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos. Mehr als 1.000 mg/Tag oder eine Serumkonzentration über 70 µg/ml ergab ein signifikant höheres Risiko (Kaneko et al. 1999; Samrén et al. 1999, 1997). In einer

israelischen Studie waren es 21,9% große Fehlbildungen, wenn die Tagesdosis bei 1.000 mg oder darüber lag (Kombinationstherapien eingeschlossen) im Vergleich zu 1,3% unter 1.000 mg/Tag (Diav-Citrin et al. 2008). Morrow et al. (2006) fanden bei > 1.000 mg/Tag unter Monotherapie mit 9,1% großen Fehlbildungen ein deutlich höheres Risiko gegenüber niedrigeren Tagesdosen. Der Unterschied war allerdings statistisch nichtsignifikant. Einen besonders ausgeprägten Risikoanstieg für Neuralrohrdefekte, Herzfehlbildungen, Gaumenspalten und Hypospadien fanden auch Vajda und Eadie (2005) ab 1.400 mg/Tag. Sie diskutieren unterschiedliche Metabolisierungswege je nach Dosis, die unterschiedliche teratogene Mechanismen zur Folge haben könnten. Andere Untersucher konnten Schwellendosis oder Schwellenkonzentration nicht feststellen (Kaaaja et al. 2003). Jentink et al. (2010d) warnten kürzlich erneut vor einer Unterschätzung des Fehlbildungsrisikos bei niedrigeren VPA-Dosen, insbesondere im Vergleich zu anderen Antiepileptika.

Andere Organanomalien

Dean et al. (2002) verglichen 149 pränatal exponierte Kinder mit 38 (älteren) Geschwistern, bei deren Schwangerschaft die Mütter keine Antiepileptika genommen hatten. Bei Monotherapie mit VPA ergab sich ein signifikant höheres Risiko für Gesichtsdysmorphien (70% vs. 25%). Erkrankungen in der späteren Kindheit (Sehstörungen, Otitis media, Gelenkprobleme) wurden ebenfalls häufiger beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der kleinen Fallzahlen vorsichtig zu bewerten, bemerkenswert ist der hohe Anteil auffälliger Kinder sowohl bei den pränatal Exponierten als auch bei den Kontrollen. Die Autoren einer anderen Studie warnten von der Überbewertung der Gesichtsdysmorphie (Kini et al. 2006). Sie fanden Dysmorphiezeichen am häufigsten bei VPA, allerdings wiesen auch 45% der Kinder nichtbehandelter, an Epilepsie erkrankter Mütter entsprechende Symptome auf.

Neonatale Auffälligkeiten

Eine fetale Hypoxie mit niedrigen Apgar-Werten, Mikrozephalie und ein vermindertes postnatales Wachstum wurden bei VPA ebenfalls beobachtet. Speziell bei Carbamazepin und in etwas geringerem Maße bei VPA, nicht aber bei anderen Antiepileptika fand eine schwedische Untersuchung einen verringerten Kopfumfang (Almgren et al. 2009). Auch Leberzellnekrosen wurden bei einigen Kindern nach VPA-Behandlung der Mutter beschrieben (Legius et al. 1987), ebenso Hämorrhagien infolge von Fibrinogenmangel und gestörter Thrombozytenfunktion (Bavoux et al. 1994) und eine Hypoglykämie des Neugeborenen (Ebbesen et al. 1998).

Mentale Entwicklungsauffälligkeiten

Koch et al. (1996) zeigten, dass Übererregbarkeit und andere neurologische Auffälligkeiten im Verlauf der Kindheit mit der VPA-Konzentration im Nabelschnurblut bei Geburt korrelieren. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung wird von einigen Autoren diskutiert (Ornoy und Cohen 1996), und zwar besonders bei Kindern, die auch Gesichtsdysmorphien aufweisen. In zahlreichen Publikationen des vergangenen Jahrzehnts wurden mentale Entwicklungseinschränkungen, Verhaltensauffälligkeiten wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie autismusartige Symptome (s. weiter unten) nach Therapie mit VPA beschrieben.

In einer Untersuchung an 57 Kindern mit Antiepileptika-Syndrom, von denen 46 mit VPA behandelt wurden, zeigten 80% Sprachentwicklungsstörungen, Lernstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Bei 60% fanden sich mindestens 2 autistische Symptome, bei 4 Kindern wurde regelrecht die Diagnose Autismus gestellt und bei 2 Kindern ein Asperger-Syndrom diagnostiziert (Moore et al. 2000). Eine andere

Untersuchung mit 40 Kindern von Müttern mit antiepileptischer Monotherapie fand bei einer Nachuntersuchung die stärksten Auffälligkeiten in der VPA-Gruppe. Gaily et al. (2004) fanden bei 13 Kindern nach einer Monotherapie mit VPA oder einer antiepileptischen Kombinationstherapie eine Beeinträchtigung des verbalen Intelligenzquotienten, die bei 86 Kindern nach einer Monotherapie mit Carbamazepin nicht nachweisbar war. Mütterlicher Epilepsietyp und generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Schwangerschaft hatten keinen Einfluss auf die kindliche Intelligenz. Adab et al. (2001) ermittelten in einer Untersuchung, die etwa 70 Schulkinder mit vorgeburtlicher VPA-Exposition einschloss, nur bei diesen signifikant häufiger zusätzliche schulische Fördermaßnahmen. Eine weiterführende Untersuchung ergab negative Auswirkungen auf die sprachliche Entwicklung (Sprach-IQ), wenn die tägliche Valproat-Dosis über 800 mg lag. Dysmorphiezeichen waren mit einem erniedrigten Sprach-IQ (< 79) assoziiert: 55% der Kinder mit mittleren bis ausgeprägten Dysmorphiezeichen gegenüber 22% mit leichten oder keinen dysmorphischen Merkmalen hatten einen Sprach-IQ < 79 . Andere Antiepileptika ergaben keine signifikanten Effekte, hingegen korrelierten mehr als 5 generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Schwangerschaft – unabhängig von der antiepileptischen Medikation – signifikant mit einem geringeren Sprach-IQ (Adab et al. 2004). Eriksson et al. (2005) fanden bei 13 Kindern nach VPA-Behandlung einen niedrigeren IQ im Vergleich zu Nichtexponierten bzw. nach Therapie mit Carbamazepin. Diese bis 2005 veröffentlichten Studien wurden von Banach et al. (2010) zusammenfassend ausgewertet. Neuere Studien, z.B. eine mit 42 VPA-exponierten Kindern (Bromley et al. 2010), belegen das höhere Risiko von VPA bezüglich verschiedener Entwicklungsparameter bei Zweijährigen im Gegensatz zu anderen Antiepileptika, nichtbehandelten Epilepsien und gesunden Kontrollgruppen-Müttern. Unterhalb des Durchschnitts der globalen Entwicklungsscores lagen in dieser Studie 29% der pränatal VPA-exponierten Kinder, das ist dreieinhalbmal so viel wie bei den Kindern gesunder Mütter. Vor allem Tagesdosen von > 900 mg erhöhten das Risiko. Krampfanfälle während der Schwangerschaft wirkten sich nicht negativ aus. Eine andere Studie mit 309 Kindern im Alter von 3 Jahren fand ebenfalls nur bei den 53 VPA-exponierten Kindern und hier insbesondere bei jenen über 1.000 mg/Tag signifikant geringere IQ-Werte. Im Gegensatz zu Carbamazepin, Lamotrigin und Phenytoin war der IQ der Kinder in der VPA-Gruppe nicht mit den mütterlichen IQ-Werten korreliert (Meador et al. 2009). In einer Untergruppe dieser Studie war im Alter von etwa 3 Jahren bei pränatal VPA-exponierten Kindern im Vergleich zu Carbamazepin und Lamotrigin die Entwicklung kognitiver Originalität geringer entwickelt (McVearry et al. 2009).

VPA und Autismusspektrumstörungen (engl. autism spectrum disorders, ASD) wurden erstmalig von Christianson et al. (1994) im Zusammenhang mit intrauteriner VPA-Exposition in einer Fallstudie erörtert. Vorgestellt wurden 2 Geschwisterpaare, von denen drei Kinder eine globale Entwicklungsstörung mit Sprachstörungen und Dysmorphiezeichen aufwiesen. Bei einem dieser Kinder wurde zusätzlich die Diagnose eines infantilen Autismus gestellt. Das vierte Kind wies leichte Dysmorphiezeichen auf und hatte einen reduzierten IQ, vor allem hinsichtlich verbaler Leistungen. Williams et al. (2001) berichteten in der Folge über insgesamt 6 Kinder mit einem fetalen VPA-Syndrom, mentaler Retardierung und der Manifestation einer autistischen Symptomatik.

Der postulierte Zusammenhang zwischen VPA und Autismus wird durch Beobachtungen unterstützt, dass Allelvarianten des HoxA1-Gens bei autistischen Personen gefunden wurden und VPA in der Lage ist, die Expression von HoxA1 beim Embryo zu verändern. Auch anderen teratogenen Einflüssen wie Rötelninfektion, Miso-prostol, Alkoholabusus und Thalidomid wird unterstellt, autismusartige Symptome pränatal induzieren zu können. Bei Thalidomid waren autistische Symptome vermehrt dann beobachtet worden, wenn die Exposition während des Zeitraums stattfand, in dem sich das Neuralrohr schließt (Stromland et al. 1994). Neuropathologisch fanden sich sowohl in einer Humankasuistik eines pränatal Thalidomid-exponierten Patienten als auch tierexperimentell bei Ratten mit intrauteriner VPA-Exposition eine Läsion der Hirnnervenkerne im Stammhirn sowie Kleinhirnanomalien mit verringerter Zahl von Purkinje-Zellen (Übersicht in Arndt et al. 2005; Rodier et al. 1997). Andere Untersucher haben gravierende Auswirkungen von VPA auf serotonerge Neurone nachgewiesen, deren Entwicklung auch bei autistischen Patienten gestört ist (Miyazaki et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

VPA ist in der Schwangerschaft toxischer als alle anderen Antiepileptika. Es erhöht das Fehlbildungsrisiko mindestens um das 2- bis 4-fache und verursacht auch mentale Entwicklungsstörungen. Wurde bereits ein durch VPA geschädigtes Kind geboren, liegt das empirische Wiederholungsrisiko schätzungsweise bei 50%. Im reproduktionsfähigen Alter, spätestens aber bei Planung einer Schwangerschaft, sollte VPA strikt gemieden und nur in therapierefraktären Fällen bei Epilepsie eingesetzt werden. Falls es keine therapeutische Alternative zu VPA (wie z.B. Lamotrigin, ggf. auch Carbamazepin) gibt, ist eine Monotherapie anzustreben. Die Tagesdosis sollte möglichst unter 1.000 mg liegen und auf 3–4 Einzeldosen verteilt werden. Die Konzentration im Plasma sollte regelmäßig kontrolliert werden und 70 µg/ml möglichst nicht überschreiten. Zur erweiterten Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft ▶ Kapitel 2.10.10. Die Behandlung mit VPA rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Es sollte jedoch eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.10.32 Vigabatrin

Vigabatrin (Sabril®) wird nur noch in Ausnahmefällen bei Unwirksamkeit aller anderen Antiepileptika (bei fokaler Epilepsie und bei West-Syndrom im Kindesalter) angewendet. Es hemmt irreversibel die GABA-Aminotransferase und erhöht damit die Konzentration des inhibierenden Neurotransmitters GABA im Zentralnervensystem. Infolgedessen werden abnorme, Krampffaktivitäten auslösende Entladungen unterdrückt. Obwohl die HWZ nur 4–8 h beträgt, hält der Hemmeffekt 3 bis 5 Tage an. Im Plasma liegt es in nichtproteingebundener Form vor. Vigabatrin kann zu einer irreversiblen konzentrischen Gesichtsfeldeinengung beim Patienten führen. Tierexperimentell gibt es Hinweise auf neuropathologische Effekte mit Mikrovakuolenbildung in verschiedenen Bereichen des ZNS.

Der plazentare Übergang von Vigabatrin wurde nachgewiesen (Tran et al. 1998). Etwa 400 dokumentierte Schwangerschaftsverläufe in mehreren Fallserien (Morell 1996, Fallsammlung des Herstellers) liegen vor, die eine auffällige Rate angeborener Anomalien offenbaren: 18% bei Morell (1996) und 57 von 239 Lebendgeburten im Register des Herstellers, das insgesamt 331 Schwangerschaften umfasst. Allerdings

enthält die Herstellerdatenbank sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasste Fälle mit Mono- und Kombinationstherapie; daher ist auf dieser Datenbasis keine Risikoberechnung möglich. Ein typisches Fehlbildungsmuster ist bislang nicht erkennbar. Zwei Publikationen erwähnen eine Zwerchfellhernie (Kramer 1992) und eine Hypospadie (Lindhout und Omtzigt 1994), allerdings nach Kombinationstherapie mit Carbamazepin. Bei 8 Schwangerschaften aus dem australischen Epilepsie-register (Vajda und Eadie 2003) fanden sich keine teratogenen Ereignisse. Bei einer kleinen Zahl nachuntersuchter Kinder gab es keine Hinweise auf Störungen der Sehfunktion (Lawthom et al. 2009; Sorri et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

Vigabatrin kann aufgrund der allgemeinen Nebenwirkungen nicht empfohlen werden. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Im Falle unabwendbarer Therapie muss die Folsäureprophylaxe bei Planung einer Schwangerschaft (► Kap. 2.10.10) und Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen beachtet werden (► Kap. 2.10.11).

2.10.33 Zonisamid

Zu *Zonisamid* (Zonegran®), das vor allem bei fokaler Epilepsie eingesetzt wird, liegt eine Fallserie mit 26 Schwangerschaften vor (Kondo et al. 1996), unter ihnen 4 Kinder mit Monotherapie, die ohne Fehlbildungen geboren wurden. Bei den Müttern, die mit Kombinationstherapie (VPA und/oder Phenytoin) behandelt wurden, hatte ein Kind einen Vorhofseptumdefekt, ein zweites wies eine Anenzephalie auf. Fünf weitere Kinder waren gesund (Oles und Bell 2008; Ohtahara und Yamatogi 2007; Kawada et al. 2002).

Empfehlung für die Praxis

Zonisamid kann aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht für die Therapie in der Schwangerschaft empfohlen werden. Eine Behandlung im 1. Trimenon rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Wie bei anderen Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationstherapie, ist ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht auszuschließen. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

Literatur

- Adab N, Jacoby A, Smith D, et al.: Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15–21.
- Adab N, Kini U, Vinten J, et al.: The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575–83.
- Adams J, Holmes LB, Janulewicz P: The adverse effect profile of neurobehavioral teratogens: phenobarbital. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 280.
- Almgren M, Källén B, Lavebratt C: Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero – influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009; 18(10): 672–5.
- Alsldorf RM, Wyszynski DF, Holmes LB, et al.: Evidence of increased birth defects in the offspring of women exposed to valproate during pregnancy: findings from the AED pregnancy registry. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 245.

- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191–2.
- Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM: The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 189–99.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436–43.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al.: Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874–8.
- Artama M, Isojarvi JI, Auvinen A: Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy – a population-based cohort study in Finland. *Hum Reprod* 2006; 21: 2290–5.
- Banach R, Boskovic R, Einarson T, et al.: Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010; 33(1): 73–9.
- Bavoux F, Fournier-Perhilou AI, Wood C, et al.: Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate [letter]. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1307.
- Borthen I, Eide MG, Veiby G, et al.: Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009; 116(13): 1736–42.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group (LMNDG): Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2058–65.
- Bronstein KS; Leppik I, Montouris G, et al.: Keppra® Pregnancy Registry. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 6): 325.
- Bustamante SA, Stumpff LC: Fetal hydantoin syndrome in triplets: A unique experiment of nature. *Am J Dis Child* 1978; 132: 978–9.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, et al.: Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231–6.
- Chambers CD, Kao KK, Felix RJ, et al.: Pregnancy outcome in infants prenatally exposed to newer anticonvulsants (Abstract). *Birth Defects Res A* 2005; 73: 316.
- Choulouka S, Grabowski E, Holmes LB: Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 882–3.
- Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG: Fetal valproate syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 361–69.
- Christensen J, Sabers A, Sidenius P: Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 1497–9.
- Cole RL, van Ross ER, Clayton-Smith J: Fibular aplasia in a child exposed to sodium valproate in pregnancy. *Clin Dysmorphol* 2009; 18(1): 37–9.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J: Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011 Jul;96(7):643–7.
- Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, et al.: Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011; 76(21): 1817–23.
- Daniellson BR, Azarbayjani F, Skold AC, et al.: Initiation of phenytoin teratogenesis: pharmacologically induced embryonic bradycardia and arrhythmia resulting in hypoxia and possible free radical damage at reoxygenation. *Teratology* 1997; 56: 271–81.
- Dansky LV, Finnell RH: Parental epilepsy, anticonvulsant drugs and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades: 2. Human studies. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 301–35.
- Day W, Yee S, Peterson C, Koren G: Assessment of the teratogenic risk in fetuses exposed to topiramate in utero (abstract). *Birth Defects Research A* 2011; 91: 356.
- Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, et al.: Long-term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39: 251–9.

- Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, et al.: Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. *Arch Sex Behav* 1999; 28: 31–44.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al.: Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57: 321–4.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, et al.: Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 325–34.
- Dolk H, Jentink J, Loane M, et al.; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group: Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008; 71(10): 714–22.
- Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM, et al.: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 838–43.
- Dutton C, Foldvary-Schaefer N: Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 113–34.
- Ebbesen F, Jergensen AM, Hoseth E, et al.: Neonatal hypoglycaemia after exposure in utero to valproate. *Pediatr Res* 1998; 44: 439.
- Eisenschenk S: Treatment with oxcarbazepine during pregnancy. *Neurologist* 2006; 12: 249–54.
- Enato E, Moretti M, Koren G: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(1): 46–8.
- Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, et al.: Children exposed to valproate in utero – population-based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005; 65: 189–200.
- Eyal S, Yagen B, Sobol E, et al.: The activity of antiepileptic drugs as histone deacetylase inhibitors. *Epilepsia* 2004; 45(7): 737–44.
- Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, et al.: Prospectively assessed changes in lamotrigine concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009; 85(1): 60–4.
- Frey B, Braegger CP, Ghelfi D: Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 644–7.
- Fried S, Kozar E, Nulman I, et al.: Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27: 197–202.
- Friedman SA, Lim HK, Baker CA, et al.: Phenytoin versus magnesium sulfate in pre-eclampsia: a pilot study. *Am J Perinatol* 1993; 10: 233–8.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesma V, et al.: Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28–32.
- Gelineau-van Waes J, Bennett GD, Finnell RH: Phenytoin-induced alterations in craniofacial gene expression. *Teratology* 1999; 59: 23–34.
- GlaxoSmithKline: Lamotrigine pregnancy registry. Final report, 1 September 1992 through 31 March 2010; issued July 2010: http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam_spring_2010_final_report.pdf.
- Gorman MP, Soul JS: Neonatal hypocalcemic seizures in siblings exposed to topiramate in utero. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 274–6.
- Guttuso T Jr, Robinson LK, Amankwah KS: Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: a pilot study. *Early Hum Dev* 2010; 86(1): 65–6.
- Hausler MCH, Hoellwarth ME, Holzer P: Paralytic ileus in a fetus-neonate after maternal intake of benzodiazepine. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1165–7.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 [a]; 50(5): 1229–36. Review.

- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al.; Academy of Neurology; Epilepsy Society: Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 [b]; 50(5): 1237–46. Review.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society: Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 [c]; 50(5): 1247–55. Review.
- Harvey EA, Coull BA, Holmes LB: Anticonvulsant teratogenesis 5: observer bias in a cohort study. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 452–6.
- Hättig H, Steinhausen H-C: Children of epileptic parents: a prospective development study. In: Rauh H, Steinhausen H-C (eds.) *Psychobiology and Early Development*. Amsterdam: Elsevier 1987, pp. 155–69.
- Hauptmann A: Luminal bei Epilepsie. *Münch Med Wochenschr* 1912; 59: 1907–8.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton/USA: Publishing Sciences Group 1977.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al.: Folic acid antagonists and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.
- Hey E: Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F208–10.
- Holmes LB, Rosenberger PB, Harvey EA, et al.: Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. *Teratology* 2000; 61: 196–202.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al.: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132–8.
- Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E: The AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry. A 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673–8.
- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al.: Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008 [a]; 70 (22 Pt 2): 2152–8.
- Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S: Pregnancy registries: Larger sample sizes essential. *Birth Defects Res* 2008 [b]; 82: 307.
- Hoeltzenbein M, Supcun-Ritzler S, Langthaler M, et al.: Lacosamide during pregnancy: Experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 259.
- Howe AM, Oakes DJ, Woodman PDC, et al.: Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborns exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia* 1999; 40: 980–4.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al.: Topiramate in pregnancy. Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71: 272–276.
- Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI: Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009; 72(12): 1108.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al.: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–8.
- Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä VV: Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446–51.
- Janz D, Fuchs V: Are anti-epileptic drugs harmful when given during pregnancy? *German Med Monogr* 1964; 9: 20–3.
- Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, et al.: Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 [a]; 19(8): 803–7.

- Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group: Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010 [b]; 341: c6581.
- 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 [c]; 362(23): 2185–93. Review.
- Jentink J, Wang H, de Jong-van den Berg LT: Valproic acid use in pregnancy and congenital malformations. *New Engl J Med* 2010 [d]; 363: 1771–2.
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al.: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661–6.
- Jones KL, Johnson KA, Chambers CC: Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. *Teratology* 1992; 45: 452.
- Kaaja E, Kaaja R, Matila R, et al.: Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549–53.
- Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V: Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575–9.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al.: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilep Res* 1999; 33: 145–58.
- Kawada K, Itoh S, Kusaka T, et al.: Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Develop* 2002; 24: 95–7.
- Kini U: Fetal valproate syndrome: a review. *Paed Perinat Drug Ther* 2006; 7: 123–30.
- Kini U, Adab N, Vinten J, et al.: Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group: Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F90–5.
- Koch S, Jäger-Roman E, Losche G, et al.: Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996; 85: 739–46.
- Koch S, Titze K, Zimmermann RB, et al.: Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40: 1237–43.
- Kondo T, Kaneko S, Amano Y, et al.: Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1242–4.
- Kozma C: Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 98: 168–75.
- Kramer G: Vigabatrin: Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Epilepsien im Erwachsenenalter. *Akt Neurol* 1992; 19: 28–40.
- Lawthom C, Smith PE, Wild JM: In utero exposure to vigabatrin: no indication of visual field loss. *Epilepsia* 2009; 50(2): 318–21.
- Legius E, Jaeken J, Eggermont E, et al.: Sodium valproate, pregnancy, and infantile fatal liver failure. *Lancet* 1987; 2: 1518–9.
- Leppik IE, Gram L, Deaton R, et al.: Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res* 1999; 33: 235–46.
- Lin AE, Peller AJ, Westgate M-N, et al.: Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 534–6.
- Lindhout D, Omtzigt JGC: Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33: 41–8.
- Lindhout D, Omtzigt JGC: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implication for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35: 19–28.
- Longo B, Forinash AB, Murphy JA: Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009; 43(10): 1692–5.
- López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, et al.: Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3): 372–5.

- Lu MCK, Sammel MD, Cleveland RH, et al.: Digit effects produced by prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Teratology* 2000; 61: 277–83.
- Mastroiacovo P, et al.: Epilepsy and anticonvulsants during pregnancy. ENTIS study, preliminary results. Vortrag anlässlich der 9. ENTIS-Jahreskonferenz 1998.
- Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, et al.: The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1,255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9–17.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al.; SANAD Study group: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566): 1016–26.
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al.; Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group: Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010; 19(2): 112–9.
- Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, et al.: Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006; 47(3): 504–9.
- McVeary KM, Gaillard WD, van Meter J, et al.: A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav* 2009; 16(4): 609–16.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al.: Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1): 1–13.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.; NEAD Study Group: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360(16): 1597–605.
- Menegola E, Di Renzo F, Broccia ML, et al.: Inhibition of histone deacetylase as a new mechanism of teratogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2006; 78(4): 345–53.
- Meischenguiser R, D’Giano CH, Ferraro SM: Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 163–7.
- Miyazaki K, Narita N, Narita M: Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 287–97.
- Mølgaard-Nielsen D, Hviid A11: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305(19): 1996–2002.
- Montouris G: Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 310–7.
- Montouris G: Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 693–701.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al.: A clinical study of 57 children with fetal anti-convulsant syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 489–97.
- Morrow JI, Craig JI: Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opinion Pharmacother* 2003; 4: 445–56.
- Morrow JI, Russell A, Guthrie E, et al.: Malformation risk of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8.
- Musselman AC, Bennett GD, Greer KA, et al.: Preliminary evidence of phenytoin-induced alteration in embryonic gene expression in a mouse model. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 383–95.
- Nau H, Rating D, Koch S, et al.: Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother’s milk and clinical status in neonates of epileptic mother’s. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 768–77.
- Ohman I, Luef G, Tomson T: Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure* 2008; 17(2): 199–202.

- Ohman I, Sabers A, de Flon P, et al.: Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009; 87(2–3): 124–9.
- Ohtahara S, Yamatogi Y: Erratum to „Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey.“ *Seizure* 2007; 16(1): 87–93.
- Oles KS; Bell WL: Zonisamide concentrations during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7): 1139–41.
- Omtzigt JGC, Los JF, Meijer JWA, et al.: The 10,11-epoxide-10,11-diol pathway of carbamazepine in early pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and relation to outcome of pregnancy. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 1–10.
- Ornoy A, Cohen E: Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517–20.
- Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, et al.: Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998; 12: 511–5.
- Ornoy A, Zvi N, Arnon J, et al.: The outcome of pregnancy following topiramate treatment: A study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 388–389.
- Orup Jr HI, Coull BA, Adams J, et al.: Changes in cranio-facial features in children exposed to antiepileptic drugs in utero (abstract). *Teratology* 2000; 61: 448.
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J: Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005; 65: 185–8.
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J: Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009; 84(2–3): 245–9.
- Phelan MC, Pellock JM, Nance WE: Discordant expression of fetal hydantoin syndrome in heteropaternal dizygotic twins. *N Engl J Med* 1982; 307: 99–101.
- Pitschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al.: Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008; 255(12): 1926–31.
- Rabinowicz A, Meischenguiser R, Ferraro SM, et al.: Single center, 7-year experience of oxcarbazepine exposure during pregnancy. *Epilepsia* 2002; 43: 208–9.
- Raymond GV, Buehler BA, Finell RH, et al.: Anticonvulsant teratogenesis: 3. Possible metabolic basis. *Teratology* 1995; 51: 55–6.
- Robert E, Guibaud P: Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; 2: 937.
- Robert E, Jouk PS: Preaxial limb defects after valproic acid exposure during pregnancy. In: Mastroiacovo P, Källén B, Castilla E (eds.) *Proceedings of the First International Meeting of the Genetic and Reproductive Epidemiology Research Society (GRERS)*. Rome: Ghedini Editore 1992; 101–5.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, et al.: Linking etiologies in humans and animal models: studies of autism. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 417–22.
- Rodriguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, et al.: Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 90: 376–81.
- Rodriguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, et al: Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 2008; 31(6): 537–43.
- Rosa F: Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. *Teratology* 1995; 51: 230.
- Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, et al.: Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 9–13.
- Sabers A, Petrenaite V: Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2163–6.
- Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, et al.: Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–90.

- Samrén EB, van Duijn CM, Lieve Christiaens GCM, et al.: Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739–46.
- Schmitz B: Lamotrigin bei Frauen mit Epilepsie. *Nervenarzt* 2003; 74: 833–40.
- Scolnik D, Nulman I, Rovet J, et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767–70.
- Shankaran S, Paille L, Wright L, et al.: Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 171–7.
- Sharony R, Garber A, Viskochil D, et al.: Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid-embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993; 13: 909–18.
- Sorri I, Herrgård E, Viinikainen K, et al.: Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. *Epilepsy Res* 2005; 65(1–2): 117–20.
- Stromland K, Nordin V, Miller M, et al.: Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 351–6.
- Tomson T, Palm R, Källén K, et al.: Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 4 8(6): 1111–6.
- Tomson T, Battino D: Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; 27(4): 993–1002.
- Tran A, O'Mahoney T, Rey E, et al.: Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 409–11.
- Vajda FJ, Eadie MJ: Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 137–42.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al.: The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 543–9.
- Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, et al.: Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure* 2010 [a]; 19(9): 558–61.
- Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, et al.: The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010 [b]; 51(5): 805–10.
- Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, et al.: Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 121–8.
- Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA, et al.: The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 329–35.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al.: Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2130–9.
- Vila Ceren C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, et al.: [Topiramate and pregnancy. Neonate with bone anomalies.] *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 363–5.
- Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, et al.: Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 158–62.
- Wells PG, Kim PM, Nicol CJ, et al.: Reactive intermediates. In: Kavlock RJ, Daston GP (eds.) *Drug Toxicity in Embryonic Development*. Vol. 1. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Heidelberg: Springer 1997; 451–516.
- Westin AA, Reimers A, Helde G, et al.: Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008; 17(2): 192–8.
- Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al.: Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50(3): 480–5
- Wide K, Windbladh B, Källén B: Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 174–6.
- Williams G, King J, Cunningham M, et al.: Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 202–6.
- Wilton LV, Shakir S: A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3.100 patients in England. *Epilepsia* 2002; 43: 983–92.

Witczak M, Kociszewska I, Wilczyński J, et al.: Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and micronuclei in cultured cord-blood lymphocytes of newborns of women treated for epilepsy during pregnancy. *Mutat Res* 2010; 701(2): 111–7.

Wyszynski D, Nambisan M, Surve T, et al.; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry: Increased risk of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64; 961–5.

2.11 Psychofarmaka

2.11.1 Psychische Erkrankungen und Schwangerschaft

Wie andere gravierende Erkrankungen können auch schwere psychische Krisen oder psychiatrische Erkrankungen den Schwangerschaftsverlauf gefährden. Hansen et al. (2000) diskutieren ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bestimmter embryonaler ZNS-Strukturen nach tiefgreifenden Lebenskrisen in der Schwangerschaft. Andersson et al. (2004) hingegen konnten in einer schwedischen Untersuchung an 204 Müttern mit Depressionen oder Angststörungen unterschiedlicher Ausprägung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine Auswirkung auf die Neugeborenen beobachten. Zeskind und Stephens (2004) berichten in ihrer Übersichtsarbeit, dass bei Kindern depressiv erkrankter Mütter, unabhängig von einer Medikation, Geburtskomplikationen häufiger auftreten, die Reifung des fetalen Herzrhythmus verzögert erfolgt, der neonatale Cortisol- und Noradrenalin Spiegel erhöht und das Schlafverhalten gestört ist. Eine optimale Behandlung ist daher auch im Interesse des werdenden Kindes anzustreben.

Nicht selten setzen Frauen ihre Psychopharmaka nach Feststellung einer Schwangerschaft aus Furcht vor einer teratogenen Schädigung abrupt ab. Dies kommt anscheinend bei Psychopharmaka häufiger vor als bei anderen Medikamenten. Entscheidend für die Compliance ist die primäre Information zum Arzneirisiko in der Schwangerschaft.

Manchmal wird Frauen mit einer bipolaren Erkrankung pauschal von einer Schwangerschaft abgeraten. Eine qualifizierte Information zu den Auswirkungen von Arzneimitteln kann in einem solchen Fall zu einer positiveren Haltung der Patientin und ihres Arztes führen (Viguera et al. 2002). Optimal ist die rechtzeitige Planung einer Schwangerschaft (Yonkers et al. 2004). Wenn eine psychiatrische Erkrankung vor der Schwangerschaft unkompliziert war, ist weder eine eindeutige Verbesserung noch eine erhebliche Verschlechterung zu erwarten. Hingegen ist bei schweren Verläufen mit einem erhöhten Rückfallrisiko zu rechnen, insbesondere um die Geburt herum und im Wochenbett. Therapieabbrüche sind in solchen Fällen besonders riskant (Viguera et al. 2000).

Langzeitwirkungen psychotroper Substanzen in der Schwangerschaft sind bis auf wenige Ausnahmen bei einigen Antidepressiva nicht untersucht (s. dort). Vor allem den Psychopharmaka wird unterstellt, dass sie das fetale und kindliche ZNS in seiner funktionellen Entwicklung stören und zu Verhaltensauffälligkeiten, feinmotorischen Störungen oder intellektuellen Defiziten führen. Bisher liegen jedoch keine wirklich beunruhigenden Hinweise vor. Solche Folgen sind jedoch nicht leicht nachweisbar, da die psychosoziale Situation, d.h. die Interaktion zwischen der erkrankten Mutter und ihrem Kind, dessen Entwicklung ebenfalls beeinflussen kann. Eine Differenzierung zwischen Arzneimittelwirkung und dem sozialen Umfeld des Kindes ist ausgesprochen schwierig.

2.11.2 Antidepressive Behandlung

Eine antidepressive Medikation in der Schwangerschaft ist nicht selten. In den USA ermittelte man zwischen 1998 und 2005 einen Anstieg von 2,5% auf 8,1% der Schwangeren, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSRI) oder andere Antidepressiva einnahmen (Alwan et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

- SSRI und trizyklische Antidepressiva gehören zu den Mitteln der Wahl, wenn eine Depression pharmakologisch behandelt werden muss. SSRI sind die am besten untersuchte Medikamentengruppe bei Schwangeren, die meisten positiven Erfahrungen liegen hier zu Citalopram und Sertralin vor.
- Die trizyklischen Antidepressiva sind deutlich weniger gut untersucht. Sie sind daher trotz länger zurückliegender Markteinführung den SSRI nicht überlegen (Pariente et al. 2011). Ernsthaftige Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen gibt es bisher nicht. Bei den Trizyklika liegen die meisten positiven Erfahrungen zu Amitriptylin vor. Der Einsatz der Trizyklika ist durch ihre anticholinergen Nebenwirkungen begrenzt. Außerdem muss das gegenüber SSRI höhere Risiko bei Überdosierung (in suizidaler Absicht) bedacht werden. Bei Schlafstörungen kann man beispielsweise Amitriptylin in retardierter Form mit 10–25 mg einsetzen.
- Alle anderen SSRI und Trizyklika sind Reservemittel, ebenso wie der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmstoff (SNRI) Venlafaxin, Bupropion, Mirtazapin und das pflanzliche Hypericin (Johanniskraut).
- Verzichtbar in der Schwangerschaft sind Tetrazyklika oder reversible MAO-Hemmstoffe (Moclobemid); nichtreversible MAO-Hemmstoffe (Tranylcypromin) sollten wegen der möglichen Blutdruckkomplikationen nicht genommen werden.
- Eine unter Therapie stabile Patientin, die eine antidepressive Medikation tatsächlich braucht, soll, selbst wenn ihr Antidepressivum nicht zu den hier empfohlenen gehört, während einer Schwangerschaft die Medikation unverändert fortsetzen, um keine für Mutter und Kind bedrohlichen Krisen zu provozieren. Dies gilt insbesondere dann, wenn sich eine medikamentöse Einstellung als schwierig erwiesen hat.
- Bei Neueinstellungen sollte auch die Stillzeit berücksichtigt werden. Ungünstige Erfahrungen gibt es hier vor allem zu Fluoxetin und Doxepin, sodass diese ebenso wie nichtreversible MAO-Hemmstoffe auch in der Schwangerschaft auf andere Antidepressiva umgestellt werden sollten.
- Die Anwendung eines der nicht empfohlenen Antidepressiva rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16) noch invasive Diagnostik.
- Bei allen bis zur Geburt eingenommenen Antidepressiva muss mit zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen gerechnet werden, die bei den SSRI auch als serotonerge Überstimulation interpretiert werden. Zu dieser SSRI-bedingten Überstimulation gehört möglicherweise auch der sehr seltene persistierende pulmonale Hochdruck beim reifen Neugeborenen.
- Auch wenn die neonatalen Anpassungsstörungen bei Antidepressiva üblicherweise auf wenige Tage begrenzt sind und selbstlimitierend verlaufen – etwa jedes 4. pränatal exponierte Kind ist davon betroffen (Hale et al. 2010) – sollte in den ersten Lebenstagen die Beobachtung des Neugeborenen gewährleistet sein, am besten durch Entbindung in einem Perinatalzentrum.

- Soweit klinisch vertretbar, kann mit der Patientin eine Reduktion oder auch das vorübergehende Absetzen des Antidepressivums vor der Entbindung vereinbart werden; dabei richtet sich das erforderliche Zeitintervall nach der Halbwertszeit des Medikaments. Allerdings fand eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung keine eindeutigen, von der Schwere der mütterlichen Erkrankung unabhängigen Vorteile für das Neugeborene, wenn die Mutter das Medikament 2 Wochen vor Geburt abgesetzt hatte (Waberten et al. 2010).
- Reaktive Depressionen oder Angstzustände sind nicht zwangsläufig eine Indikation zur Behandlung mit Antidepressiva. Gelegentlich werden Antidepressiva jungen Patientinnen bei Stimmungsschwankungen ohne stichhaltige Indikation verordnet und dann auch in der Schwangerschaft weiter genommen. Gerade im Bereich der Antidepressiva wird immer wieder darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Mittel durch Einflussnahme der Hersteller und selektive Publikation von klinischen Studien bewusst beschönigt wird (Müller-Oerlinghausen et al. 2011; Kirsch 2009). Daher sollte die Indikationsstellung einer psychopharmakologischen (antidepressiven) Therapie immer auch unter Abwägung anderer, nichtpharmakologischer, aber in ihrer Wirksamkeit geprüfter Ansätze gestellt werden. Hierzu gehören die verschiedenen psychotherapeutischen Methoden, soziale Unterstützung, Lichttherapie (Wirz-Justice et al. 2011) und Akupunktur (Manber et al. 2010).

2.11.3 Erfahrungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen (SSRI)

Zu den SSRI gehören *Citalopram* (z.B. Cipramil®), *Escitalopram* (Ciprallex®, aktives Isomer des Citaloprams), *Fluoxetin* (z.B. FLUCTIN®), *Fluvoxamin* (z.B. Fevarin®), *Paroxetin* (Seroxat®) und *Sertralin* (z.B. Zoloft®). Sie sind chemisch heterogen und strukturell nicht mit den trizyklischen Antidepressiva verwandt. Sie hemmen selektiv die Wiederaufnahme (engl. *reuptake*) von Serotonin aus dem synaptischen Spalt und besitzen eine erheblich geringere anticholinerge Wirkung als trizyklische Antidepressiva.

Die SSRI gehen in unterschiedlichem Maße plazentar über, das Konzentrationsverhältnis zwischen Nabelschnurblut und mütterlichem Plasma liegt zwischen 0,3 und 0,9. Citalopram geht am stärksten über, gefolgt von Fluoxetin. Den geringsten Übergang fand man bei Sertralin, gefolgt von Paroxetin (Rampono et al. 2009; Hendrick et al. 2003).

Im Tierversuch haben sich bei den SSRI keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenese ergeben. Schon während der Embryogenese, also noch bevor es als Neurotransmitter funktioniert, reguliert Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5-HT) die Migration der Neuralleistenzellen, das Axonwachstum und die Anlage der synaptischen Kommunikation. Tierexperimentelle Ergebnisse zeigen, dass erhöhte Serotoninspiegel neuroanatomische Abweichungen mit verringerter Anzahl von β -adrenergen und Serotoninrezeptoren sowie abnormer Serotoninrezeptorbindung im Zentralnervensystem (ZNS) verursachen. Ferner wurde in Zellkulturen beobachtet, dass 5-HT bzw. der 5-HT-Transporter an der Herzentwicklung beteiligt sind und Fluoxetin die Differenzierung von Kardiomyozyten beeinträchtigt (Kusakawa et al. 2008; Sari und Zhou 2003).

Fehlbildungsrisiko

Die SSRI Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin gehören neben den Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure zu den Arzneimitteln mit den umfangreichsten epidemiologischen Daten in der Schwangerschaft. Das liegt daran, dass beiden Arzneigruppen ein teratogenes Risiko unterstellt wurde. Bei den klassischen Antiepileptika ist es seit längerem erwiesen, bei den SSRI ist dieses Problem trotz über 100.000 in verschiedenen Studien oder Fallserien ausgewerteter Schwangerschaftsverläufe noch nicht eindeutig zu beurteilen. Die meisten Studien zu den SSRI haben keine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate nachweisen können (Nordeng et al. 2011; Reis und Källén 2010; Übersicht in Ellfolk und Malm 2010; Wichman et al. 2009; Einarson et al. 2008; Oberlander et al. 2008; Alwan et al. 2007; Davis et al. 2007; Louik et al. 2007; Hallberg und Sjöblom 2005). Andererseits wurde ein Zusammenhang zwischen speziellen Fehlbildungen und einer SSRI-Einnahme im 1. Trimenon beobachtet (Pedersen et al. 2009; Alwan et al. 2007; Louik et al. 2007). Insbesondere wurde in einigen Arbeiten ein gering erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen diskutiert, vor allem Septumdefekte (Colvin et al. 2011; Kornum et al. 2010; Merlob et al. 2009; Pedersen et al. 2009; Diav-Citrin et al. 2008; Oberlander et al. 2008; Källén und Olausson 2007). Reis und Källén (2010) fanden in schwedischen Gesundheitsdatenbanken bei 10.000 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren weder eine erhöhte Gesamtrate an größeren Fehlbildungen noch eine höhere Rate an Herzfehlbildungen. Lediglich bei Paroxetin gab es ein schwach signifikantes Ergebnis für Herzfehlbildungen auf der Basis von 1.200 Schwangeren, die eine entsprechende Medikation angaben. Zusammengefasst ist nicht auszuschließen, dass bei einer SSRI-Anwendung im 1. Trimenon, insbesondere bei Paroxetin und Fluoxetin, ein geringes Risiko für Herzfehlbildungen, insbesondere von Septumdefekten besteht. Dieses potenzielle relative Risiko (RR) liegt allenfalls in einer Größenordnung von $RR = 1,5-2,0$. Das bedeutet, dass maximal 1 von 100 im 1. Trimenon exponierten Kindern eine Herzfehlbildung durch das Medikament entwickelt. Alle anderen in einzelnen Studien diskutierten Zusammenhänge zwischen einem SSRI und einem bestimmten Fehlbildungstyp sind heterogen und konnten bisher nicht bestätigt werden. Letztlich ist das teratogene Risiko der SSRI trotz der umfangreichen Datenlage bis heute nicht belegt (Gentile und Galbally 2011). Es werden auch methodische Aspekte diskutiert, die eine erhöhte Fehlbildungsrate vorspiegeln könnten (Scialli und Iannucci 2010; ▶ Kap. 1.9).

Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung und Fehlgeburten

Widersprüchliche Ergebnisse aus zahlreichen Studien liegen zur Frage eines erhöhten Risikos für Frühgeburtlichkeit, vermindertes Geburtsgewicht und intrauterine Wachstumsretardierung vor (Übersicht in Ellfolk und Malm 2010). Letztlich lässt sich eine spezifische Wirkung von SSRI nicht sicher nachweisen, da auch Trizykika (Reis und Källén 2010) und z.T. auch unbehandelte depressive Erkrankungen (Wisner et al. 2009) zu den angesprochenen Auffälligkeiten führten. Auch bei anderen Psychopharmaka und anderen psychischen Erkrankungen wurden Auswirkungen dieser Art beobachtet. Ebenso unbestätigt ist die Spezifität eines leicht erhöhten Spontanabortrisikos, das in einer kanadischen Fall-Kontroll-Untersuchung ermittelt wurde (Nakhai-Pour et al. 2010).

Funktionelle Störungen nach der Geburt

Anpassungsstörungen nach der Geburt wurden in zahlreichen Untersuchungen geprüft, in denen die Häufigkeit von bestimmten Symptomen, niedrigen Apgar-Werten und intensivmedizinischer Betreuung ausgewertet wurde (Übersicht in Ellfolk

und Malm 2010). Bei etwa jedem 3. Neugeborenen, dessen Mutter bis zur Geburt mit SSRI behandelt wurde, muss mit zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen gerechnet werden, die auch als serotonerge Überstimulation interpretiert wurden (Moses-Kolko et al. 2005; Zeskind und Stephens 2004; Laine et al. 2003). Hierzu zählen Übererregbarkeit, Zittern, Atemnotsyndrom, auffälliges Schlafverhalten mit vermehrten Schreckreaktionen und längeren REM-Phasen sowie eine geringere Variabilität an Verhaltensmustern (Übersicht in Moses-Kolko et al. 2005). Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes, bei dem nach Paroxetinbehandlung der Mutter 2 Wochen lang kein Schmerzreflex nachweisbar war (Morag et al. 2004). Diese Beobachtungen weisen auf eine Störung des autonomen Nervensystems hin. Die klinische Symptomatik beim Neugeborenen gibt allein keinen Aufschluss darüber, ob eine Serotoninintoxizität oder ein Entzug vorliegen. Hier kann Labordiagnostik weiterhelfen. Ist keine oder eine nur sehr geringe Wirksubstanz im Serum des Kindes nachweisbar, spricht dies eher für einen Entzug. Höhere Arzneikonzentrationen im Blut und eine erniedrigte 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor werden als Indiz für eine Serotoninintoxizität gewertet (Knoppert et al. 2006; Jaiswal et al. 2003), wobei die Liquoruntersuchung selbstverständlich nicht zur routinemäßigen Diagnostik gehört.

Herbst und Gortner (2003) empfehlen, bei Symptomen einer neonatalen Enzephalopathie differenzialdiagnostisch auch an eine Paroxetin/SSRI-Behandlung der Mutter zu denken. Die Symptome beginnen in den ersten Lebenstagen und dauern im Extremfall 1 Monat, meist aber nicht länger als 1–2 Wochen. Sanz et al. (2005) berichteten über Spontanmeldungen an das internationale WHO-Drug-Monitoring-Zentrum in Uppsala (Schweden). Von insgesamt 93 Fällen mit einer durch SSRI induzierten Symptomatik bei Neugeborenen (davon 13 mit Krampfanfällen) war Paroxetin mit 64 Fällen überproportional häufig betroffen. Neben Rezeptorspezifischen Unterschieden zwischen den SSRI erörtern die Autoren als Ursache für eine Entzugssymptomatik die verkürzte HWZ des Mittels, nachdem die Hemmung des Cytochrom-P450-2D6-Enzyms durch das Arzneimittel selbst nach der Geburt entfällt. Interindividuelle Unterschiede sind möglicherweise auch durch genetische Polymorphismen der verstoffwechselnden Enzyme und der 5-HT-Transporter-Aktivität verursacht (Hilli et al. 2009; Oberlander et al. 2008).

Aufgrund der besonders langen HWZ bei Fluoxetin und seiner aktiven Metaboliten (bis zu 9 Tagen) können bei diesem SSRI die Anpassungsschwierigkeiten für das Neugeborene besonders lang und ausgeprägt sein, insbesondere bei Frühgeborenen.

Kontrovers wurde diskutiert, ob neben diesen meist milde verlaufenden Symptomen auch der *persistierende pulmonale Hochdruck* beim Neugeborenen eine sehr seltene SSRI-Folge sein kann. Chambers et al. (2006) hielten es aufgrund ihrer Beobachtungen für möglich, dass etwa 1 von 100 Kindern, deren Mütter bis zur Geburt behandelt wurden, diese schwere Erkrankung durchmachen. Auch Källén und Olausson (2008) sahen einen Zusammenhang mit SSRI, während andere Untersucher dies nicht bestätigen konnten (Wilson et al. 2011; Andrade et al. 2009; Wichman et al. 2009).

Eine erhöhte Blutungsbereitschaft beim Neugeborenen nach Behandlung der Mutter mit SSRI wurde diskutiert (Mhanna et al. 1997), und zwei Fallberichte erörtern den Zusammenhang einer Paroxetinbehandlung in der Spätschwangerschaft mit einer Thrombozytenfunktionsstörung, die zu Subarachnoidal- bzw. Ventrikelblutung und Krampfanfällen beim (reifen) Neugeborenen führte (Duijvestijn et al. 2003; Salvia-Roiges et al. 2003). Eine Studie an 27 reifgeborenen Kindern und ihren Müttern fand jedoch weder laborchemische noch klinische Hinweise auf Thrombo-

zytenfunktionsstörungen nach mütterlicher SSRI-Therapie (Maayan-Metzger et al. 2006). Eine andere Untersuchung fand bei SSRI keine höhere neonatale Blutungshäufigkeit im Vergleich zu anderen Antidepressiva (Salkeld et al. 2008).

In einer kleinen Studie an 52 Neugeborenen wurde ein gegenüber nichtexponierten Kindern verlängertes QT-Intervall beobachtet (409 vs. 392 ms; Dubnov-Raz et al. 2008). In Fallberichten wurde auch eine nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen in Assoziation mit einer pränatalen SSRI- oder Venlafaxin-Exposition diskutiert (Treichel et al. 2009).

Langzeitentwicklung

Eine Studie an 31 Müttern mit SSRI-Behandlung im Vergleich zu 13 ebenfalls erheblich depressiven Frauen ohne Medikation beobachtete bei den exponierten Kindern signifikant geringere Werte beim Apgar-Score, bei einigen psychomotorischen Parametern sowie bei feinmotorischen Kontrollfunktionen. Die übrigen mentalen Entwicklungsparameter unterschieden sich nicht. Untersucht wurden Kinder im Alter zwischen 6 und 40 Monaten (Casper et al. 2003). Auch Mattson et al. (2004) verglichen 3–34 Monate alte, pränatal SSRI-exponierte Kinder mit einer Kontrollgruppe, die unverdächtigen Medikamenten ausgesetzt war. Dabei zeigten die mit SSRI Exponierten etwas häufiger psychomotorische Entwicklungsrückstände, jedoch keine vermehrten Auffälligkeiten bei den mentalen Entwicklungsparametern des Bayley-Tests. Oberlander et al. (2005) fanden in einer kleinen Studie eine eingeschränkte Mimik und Herzfrequenzvariabilität nach Schmerzreiz im Alter von 2 Monaten bei Kindern mit SSRI-Exposition. In der Studie von Pedersen et al. (2010), die rund 400 pränatal exponierte Kinder mit einer ähnlich großen Kontrollgruppe verglich, in der die Mütter zwar eine Depression, aber keine Antidepressiva angaben, konnten die exponierten Kinder durchschnittlich 2 Wochen später frei sitzen und 4 Wochen später laufen. Beides bewegte sich aber noch im normalen Rahmen. Mit 19 Monaten konnte sich in der exponierten Gruppe eine geringere Zahl der Kinder selbst beschäftigen (Pedersen et al. 2010).

Bei anderen Untersuchungen wurden keine eindeutigen Entwicklungsunterschiede festgestellt, z.B. bei psychomotorischen Tests im Alter von 2 und 8 Monaten (Oberlander et al. 2004).

Ein weiterer Vergleich zwischen pränatal SSRI-Exponierten (129 Fluoxetin, 28 Paroxetin, 32 Sertralin) und Kindern der Kontrollgruppen (209 trizyklische Antidepressiva, 185 unbehandelt) fand im Alter von 2 Jahren ebenfalls keine psychomotorischen Entwicklungsunterschiede (Simon et al. 2002). Heikkinen et al. (2002) beobachteten keine neurologischen Differenzen im Alter von 1 Jahr bei 11 mit Citalopram exponierten Kindern gegenüber 10 nichtexponierten. Bei einer Nachuntersuchung im Vorschulalter an 55 vorwiegend im 1. Trimenon exponierten Kindern ergaben sich keine Abweichungen bezüglich Intelligenzentwicklung, Verhalten und Sprachentwicklung gegenüber zwei Vergleichsgruppen mit Amitriptylin und ohne Medikation (Nulman et al. 1997). Eine spätere prospektive Untersuchung derselben Autorengruppe fand auch bei Kindern, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft Fluoxetin (40 Mutter-Kind-Paare; davon 18 bereits in der Studie von 1997 erfasst) genommen hatten, keine arzneispezifischen Auffälligkeiten in der Entwicklung im Alter zwischen 15 und 71 Monaten. Die Dauer der Depression hatte jedoch Auswirkungen auf den Intelligenzquotienten und die Häufigkeit depressiver Episoden auf die Sprachentwicklung. Die Autoren leiten daraus die Notwendigkeit einer Therapie bei Schwangeren ab (Nulman et al. 2002).

In einem Review, der 12 bis 2010 veröffentlichte Studien umfasste, werden nur im Bereich der (Psycho-)Motorik signifikante Abweichungen in zwei der Studien ermittelt (Gentile und Galbally 2011). In einer weiteren, besonders interessanten Untersuchung an 75 Kindern wurde festgestellt, dass ängstliches oder aggressives Verhalten im Alter von 3 Jahren mit der Stimmung der Mutter im letzten Trimenon, post partum und im Untersuchungszeitraum des Kindes sowie mit dem Serotonin-Transporter-Promoter-SLC6A4-Genotyp beim Kind korrelierte (Oberlander et al. 2010). So ergab sich u.a., dass eine präpartal depressive Mutter beim 3-jährigen Kind eher zu einer ängstlichen Verhaltensweise führt, insbesondere bei Vorliegen zweier S-Allele des o.g. Gens. Lagen zwei L-Allele vor, wies das Kind eher aggressives Verhalten auf. Eine im Untersuchungszeitraum des Kindes bestehende Depression der Mutter war hingegen generell eher mit einer aggressiven kindlichen Verhaltensweise korreliert.

In weiteren Veröffentlichungen wurden eine SSRI-Medikation im 1. Trimenon bzw. pränatal erhöhte Serotoninkonzentrationen im Zusammenhang mit der Entwicklung autistischer Symptome nach der Geburt diskutiert (Croen et al. 2011; Hadjikhani 2010). Ob die von einer holländischen Arbeitsgruppe unter verschiedenen SSRI beobachteten Verhaltensänderungen beim Feten, d.h. verminderte motorische Ruhephasen während der Non-REM-Schlaf-Phase Relevanz für die postnatale Entwicklung haben, ist ungeklärt (Mulder et al. 2011).

2.11.4 Erfahrungen mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme von Überträgerstoffen (z.B. Noradrenalin und Serotonin) an adrenergen Nervenendigungen. Der therapeutische Effekt wird auf den Anstieg dieser Neurotransmitterstoffe an spezifischen Rezeptoren zurückgeführt. Eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva ist durch Hemmung der Metabolisierung in der Leber möglich (Kuhl 2002). Eine Wirkungsabschwächung oraler Kontrazeptiva ist z.B. beim gut untersuchten Amitriptylin bisher nicht bekannt. Bei suizidaler Überdosis sind trizyklische Antidepressiva aufgrund der kardialen Nebenwirkungen (Erregungsleitungsstörungen) riskanter als die SSRI.

Prototyp der trizyklischen Antidepressiva ist das *Imipramin* (z.B. Tofranil®); diesem recht ähnlich sind *Clomipramin* (z.B. Anafranil®), *Dibenzepin* und *Lofepramin*. Bei einigen Derivaten überwiegen die antriebssteigernden Eigenschaften, z.B. bei *Desipramin* (aktiver Metabolit des Imipramins), *Nortriptylin* (aktiver Metabolit des Amitriptylins; Nortrilen®) und *Trimipramin* (chemisch dem Imipramin ähnlich; z.B. Stangyl®). Bei anderen sind die dämpfenden Eigenschaften stärker ausgeprägt, so z.B. bei *Amitriptylin* (z.B. Amineurin®, Saroten®), *Dosulepin* (Idom®), *Doxepin* (z.B. Aponal®) und dem chemisch verwandten *Opipramol* (Insidon®), dem eine Mittelstellung zwischen Antidepressiva und Neuroleptika zugeschrieben wird. *Maprotilin* (z.B. Ludiomil®) und *Mianserin* (z.B. Tolvin®) gehören zur Gruppe der tetrazyklischen Antidepressiva. Maprotilin hemmt vor allem die Wiederaufnahme von Noradrenalin an der Synapse und wirkt vorwiegend stimmungsaufhellend. Im Gegensatz zu Maprotilin und den trizyklischen Antidepressiva besitzt Mianserin kaum anticholinerge Wirkungen. Das dem Mianserin verwandte *Ketanserin* wurde auch erfolgreich zur Therapie der Präeklampsie und zur Tokolyse eingesetzt, ohne Hinweise auf fetotoxische Effekte (Steyn und Odendaal 1998; Bolte et al. 1997).

In manchen Tierspezies erwiesen sich trizyklische Antidepressiva als teratogen. In den 1970er- und 1980er-Jahren wurden den trizyklischen Antidepressiva auch beim Menschen Fehlbildungen zugeordnet, darunter Extremitätenanomalien, Herzfehler, Polydaktylie und Hypospadie. Jedoch hat sich bei keinem der seit längerem gebräuchlichen Präparate der Verdacht auf teratogene Effekte bestätigt (Davis et al. 2007; Pearson et al. 2007; Simon et al. 2002; McElhatton et al. 1996). Allerdings liegen diesen Publikationen zusammen nur knapp 1.000 ausgewertete Schwangerschaften zugrunde. Reis und Källén (2010) erörtern hingegen auf der Basis schwedischer Gesundheitsdatenbanken, die etwa 1.600 im 1. Trimenon mit Trizyklika exponierte Schwangere umfasst, davon etwa 1.200 mit Clomipramin, ein gering erhöhtes Risiko für Herzseptumfehlbildungen bei Clomipramin. Wie bei den SSRI wurde auch bei den Trizyklika ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit diskutiert, das aber offenbar unspezifisch und möglicherweise mit der Grunderkrankung assoziiert ist (s. weiter oben bei SSRI).

Funktionelle Störungen nach der Geburt

Nach Exposition bis zur Geburt wurden bei Neugeborenen Entzugssymptome wie Zitterigkeit, Übererregbarkeit, Atemnotsyndrom und vereinzelt auch Krämpfe beobachtet (Davis et al. 2007; Källén 2004a; Bromiker und Kaplan 1994; Schimmell et al. 1991). Källén (2004a) sieht im Gegensatz zu anderen Untersuchern ein höheres Risiko für neonatale Anpassungsstörungen bei trizyklischen Antidepressiva als bei den SSRI. Er hat in seiner Studie mit annähernd 1.000 Schwangeren in der Trizyklika-Gruppe vor allem Clomipramin (n = 353) untersucht. Diese und andere Studien (Ericson et al. 1999) haben auch ein etwas höheres Geburtsgewicht nach Trizyklika-Exposition beobachtet als bei den SSRI. Dieses Phänomen wird mit einem diabetogenen Effekt und intrauteriner Hyperglykämie erklärt.

Langzeitentwicklung

Bei 80 Kindern, die vorwiegend im 1. Trimenon mit Trizyklika exponiert waren, zeigten sich im Vorschulalter gegenüber einer Kontrollgruppe keine Abweichungen bei Intelligenzentwicklung, Verhalten und Sprachentwicklung (Nulman et al. 1997). Eine spätere prospektive Untersuchung derselben Autorengruppe findet auch bei jenen Kindern, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft Trizyklika (46 Mutter-Kind-Paare; davon 36 bereits in der Studie von 1997 erfasst) genommen hatten, keine arzneispezifischen Auffälligkeiten in der Entwicklung der Kinder im Alter zwischen 15 und 71 Monaten. Die Dauer der Depression hatte jedoch Auswirkungen auf den Intelligenzquotienten und die Häufigkeit depressiver Episoden auf die Sprachentwicklung. Die Autoren leiten daraus die Notwendigkeit einer Therapie bei Schwangeren ab (Nulman et al. 2002).

2.11.5 Spezielle Antidepressiva in der Schwangerschaft

In Ergänzung der vorstehend besprochenen Gruppeneigenschaften der Antidepressiva werden im Folgenden die heute zur Verfügung stehenden Antidepressiva in alphabetischer Reihenfolge besprochen.

Agomelatin

Agomelatin (VALDOXAN®) wird als melatonerger MT1/MT2-Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist beschrieben und ist hinsichtlich seiner Wirksamkeit umstritten. Vom Hersteller wird angegeben, dass die von ihm gesammelten Fallberichte zu exponierten Schwangeren keine Hinweise auf Komplikationen erbrachten, Gleich-

ches sei aus Tierversuchen mit Ratten und Kaninchen ersichtlich (Hersteller-Mitteilung 2011). Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollten zumindest bei Neueinstellung besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich, daher ist die Entbindung in einem Perinatalzentrum anzustreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Amitriptylin

Amitriptylin (z.B. Amineurin[®], Saroten[®]) ist ein bewährtes trizyklisches Antidepressivum, das in Frage kommt, wenn die schlaffördernde Wirkung erwünscht ist. Oftmals ist dann schon eine niedrige Dosierung von 10–25 mg, auch in retardierter Form, ausreichend. Eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva ist durch Hemmung der Metabolisierung in der Leber möglich (Kuhl 2002). Eine Wirkungsabschwächung oraler Kontrazeptiva unter Amitriptylin ist nicht bekannt. Bei Amitriptylin besteht auf der Basis von über 500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen bisher kein Verdacht auf teratogene Effekte (z.B. Reis und Källén 2010; McElhatton et al. 1996). Amitriptylin gehört zu den Trizyklika der Wahl in der Schwangerschaft. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Atomoxetin

Atomoxetin (STRATTERA[®]) ist ein SNRI, der zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zugelassen ist. Im Gegensatz zu Methylphenidat gehört es nicht zu den Psychostimulanzien. Die Gefahr einer Überdosierung mit dem Risiko von Krampfanfällen wurde im Zusammenhang mit gleichzeitig gegebenen und ebenfalls über das Cytochrom-P450-Isoenzym-2D6 verstoffwechselten Antidepressiva (Paroxetin, Fluoxetin, Bupropion) erörtert. Erfahrungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollte Atomoxetin nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Nach dennoch erfolgter Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Bupropion

Bupropion, früher *Amfebutamon* genannt (Zyban[®]), ist ein atypisches Antidepressivum, das überwiegend die Wiederaufnahme von Noradrenalin und in geringem Maße von Dopamin hemmt. Unter dem Handelsnamen Elontril[®] war es als Antidepressivum zugelassen, unter Zyban[®] zur Raucherentwöhnung. Im Herstellerregister mit

über 700 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren (GlaxoSmithKline 2007) ergaben sich weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch spezifische Muster an Fehlbildungen. Ein zunächst angenommener Verdacht auf Herzfehlbildungen wurde u.a. von einer auf Versicherungsdaten beruhenden Studie widerlegt, die mehr als 1.200 im 1. Trimenon exponierte Kinder mit einer Kontrollgruppe verglich, deren Mütter Bupropion jenseits des 1. Trimenons verschrieben wurde oder die andere Antidepressiva erhalten hatten (Cole 2007a). Eine weitere Studie mit über 130 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren fand ebenfalls keine erhöhte Fehlbildungsrate (Chun-Fai-Chan et al. 2005). Eine kanadische prospektive Kohortenstudie auf der Basis von teratologischen Beratungsdaten ermittelte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, jedoch wurde eine erhöhte Spontanabortrate postuliert (Übersicht bei Einarson et al. 2009). Eine Fall-Kontroll-Studie stellte einen von anderen Autoren bisher nicht bestätigten Zusammenhang zwischen Obstruktionen des linksventrikulären Ausflustrakts und Bupropion-einnahme im 1. Trimenon fest, das individuelle Risiko wurde jedoch als gering eingestuft (Alwan et al. 2010). In einem Fallbericht wird eine fetale Arrhythmie, in Woche 32 diagnostiziert, im Zusammenhang mit einer mütterlichen Bupropioneinnahme seit der 30. Woche diskutiert. Die fetale Arrhythmie besserte sich nach Absetzen der Medikation (Leventhal et al. 2010). Tierexperimentell gibt es keine Hinweise auf Teratogenität. In einer Studie zu ADHS bei 5-Jährigen wurden Assoziationen mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen der Eltern und mit pränataler Bupropion-Exposition speziell im 2. Trimenon gefunden, nicht jedoch mit SSRI (Figueroa 2010). Bupropion gehört nicht zu den Antidepressiva der Wahl, da es besser untersuchte Alternativen gibt wie z.B. Sertralin. Die Umstellung einer stabil eingestellten Patientin ist allerdings nicht erforderlich. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Citalopram

Citalopram (z.B. Cipramil®) ist ein SSRI, der vor allem bei Depressionen und Angststörungen eingesetzt wird, bei denen Schlafstörungen nicht im Vordergrund stehen. In den meisten Studien ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität bzw. erhöhte Fehlbildungsraten, beispielsweise bei Auswertung des schwedischen medizinischen Geburtsregisters, das knapp 4.000 im 1. Trimenon exponierte Kinder umfasste (Reis und Källén 2010), sowie weiteren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (Malm et al. 2011; Louik et al. 2007; Sivojelezova et al. 2005). In einer Studie auf der Basis von teratologischen Beratungsdaten wurden zwar bei 8 von 184 exponierten Kindern Fehlbildungen gefunden, diese waren aber heterogen (Einarson et al. 2009). Eine dänische Rezepteinlösestudie (Pedersen et al. 2009) fand bei 5 von 460 exponierten Kindern signifikant häufiger Herzseptumdefekte. Unter 92 an die amerikanische FDA gemeldeten, vorwiegend auffälligen Schwangerschaftsverläufen mit insgesamt 19 Fehlbildungen fanden sich 4 angeborene Entwicklungsstörungen am Auge (vorwiegend Sehnerv und Retina). Die Autoren ziehen eine Parallele zu den Ergebnissen von Langzeitversuchen an erwachsenen Ratten (Tabacova et al. 2004). In einer nordamerikanischen Fall-Kontroll-Studie fand man einen Zusammenhang mit Anenzephalie, Kraniosynostose und Omphalozele. Allerdings beruhten diese von anderen Autoren nicht bestätigten Beobachtungen nur auf einigen wenigen Kindern (Alwan et al. 2007). In einer australischen Verschreibungsstudie wurde auf der Basis nur weniger betroffener Kinder eine Assoziation mit vesikoureteralem Re-

flux ermittelt (Colvin et al. 2011). Dieses Ergebnis konnte in anderen Studien bisher ebenso wenig bestätigt werden wie die Beobachtung einer finnischen Studie mit Gesundheitsregisterdaten (Malm 2011), die Neuralrohrdefekte im Zusammenhang mit Citalopram diskutiert. Zusammenfassend gibt es bis jetzt keine gesicherten Hinweise auf teratogene Effekte. Citalopram gehört zu den SSRI der 1. Wahl für eine Behandlung in der Schwangerschaft. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Clomipramin

Clomipramin (z.B. Anafranil®) ist ein altbewährtes trizyklisches Antidepressivum mit serotonerger Wirkung, das mittlerweile aber weitestgehend durch SSRI verdrängt wurde. Bei höherer Dosierung sind störende anticholinerge Nebenwirkungen möglich. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels kommt vor, ist klinisch aber selten relevant. Bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva ist eine Wirkungsverstärkung durch Hemmung der Metabolisierung in der Leber möglich (Kuhl 2002).

Auch wenn bei trizyklischen Antidepressiva generell bisher kein substanzieller Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen besteht (▶ Kap. 2.11.4), haben Reis und Källén (2010) in schwedischen Gesundheitsdatenbanken bei rund 1.600 im 1. Trimenon mit Trizyklika exponierten Schwangeren (davon etwa 1.200 mit Clomipramin) eine geringfügig erhöhte Rate von Herzseptumdefekten gefunden. Dieses Ergebnis beruht auf 17 betroffenen Kindern. Clomipramin gehört nicht zu den Antidepressiva der 1. Wahl für Schwangere, da es besser untersuchte Alternativen, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin gibt. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Desipramin

Desipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit antriebssteigernder Wirkung, das in der Praxis an Bedeutung verloren hat. Es bietet eine Alternative, wenn SSRI vermieden werden sollen. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. Mit Ausnahme von Clomipramin besteht bei trizyklischen Antidepressiva auf der Basis von etwa 2.500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen kein substanzieller Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Reis und Källén 2010; Davis et al. 2007). Speziell bei Desipramin ist die Datenlage für eine differenzierte Bewertung unzureichend. Desipramin gehört nicht zu den Antidepressiva der 1. Wahl für Schwangere, da es besser untersuchte Alternativen gibt, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Doxepin

Doxepin (z.B. Aponal®) ist ein trizyklisches Antidepressivum mit guter angstlösender und schlafanstoßender Wirkung. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. Mit Ausnahme von Clomipramin besteht bei trizyklischen Antidepressiva auf der Basis von etwa 2.500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen kein substantieller Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Reis und Källén 2010; Davis et al. 2007). Speziell bei Doxepin reicht die Datenlage (z.B. 14 ausgewertete Schwangerschaftsverläufe bei McElhatton et al. 1996) für eine differenzierte Bewertung nicht aus. Auch wegen möglicher Probleme in der Stillzeit eignet es sich nicht für eine Neueinstellung in der Schwangerschaft. Besser erprobte Mittel, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin sind zu bevorzugen. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Duloxetine

Duloxetine ist ein SNRI, der als CYMBALTA® zur Behandlung von Depressionen und Angsterkrankungen und als YENTREVE® zur Therapie der Belastungsinkontinenz zugelassen ist. Bisherige experimentelle Ergebnisse deuten nicht auf eine Induktion der katalytischen Aktivität des CYP3A-Enzymsystems hin. Die klinisch-pharmakologischen Daten erlauben noch keine Beurteilung möglicher Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva. Bisher liegen außer einer Studie mit 37 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren (Reis und Källén 2010) und 2 Fallberichten zu unauffälligen Schwangerschaftsverläufen (Boyce et al. 2011; Briggs et al. 2009) keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor, die differenzierte Aussagen zum teratogenen Potenzial erlauben. Tierexperimentell wurden bei Kaninchen kardiovaskuläre und Skelettfehlbildungen bei Dosen beobachtet, die unterhalb des maximalen klinischen Bereichs lagen (Angaben des Herstellers). Aufgrund der unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, z.B. Sertralin, bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Escitalopram

Escitalopram (Ciprallex®) ist das S(+)-Enantiomer des racemischen Citaloprams und daher wahrscheinlich wie Citalopram zu bewerten; therapeutische Vorteile gegenüber dem bewährten Citalopram sind nicht belegt. Wie dieses ist Escitalopram ein generell gut verträgliches Antidepressivum zur Behandlung von Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen. Zu Escitalopram gibt es, verglichen mit Citalopram, nur wenige Daten, z.B. 71 Schwangerschaften in einer israelischen Studie (Shechtman et al. 2011), 21 in einer kanadischen (Einarson et al. 2009) und rund 150 exponierte Kinder in einer schwedischen Studie (Reis und Källén 2010). Hinweise auf spezielle Risiken gehen weder aus diesen Untersuchungen noch aus anderen Publi-

kationen hervor. Aufgrund der deutlich besseren Datenlage zu Citalopram sollte dieses bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Fluoxetin

Fluoxetin (z.B. FLUCTIN®) ist ein SSRI mit antriebssteigernder Wirkung, das außerhalb von Schwangerschaft und Stillzeit gut zur Behandlung von Zwangsstörungen geeignet ist. Eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva ist durch Hemmung der Metabolisierung möglich (Kuhl 2002). Eine Wirkungsabschwächung oraler Kontrazeptiva unter Fluoxetin ist bisher nicht bekannt. Zahlreiche Studien mit mehr als 10.000 exponierten Schwangerschaften ergaben kein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko (Malm et al. 2011; Pedersen et al. 2009; Alwan et al. 2007; Källén und Olausson 2007; Louik et al. 2007). In der nordamerikanischen Fall-Kontroll-Studie (Louik et al. 2007) wurde jedoch eine Assoziation mit Kraniosynostose gefunden, die aber nur auf einigen wenigen betroffenen Kindern beruhte, wahrscheinlich das Zufallsergebnis zahlreicher Assoziationstests war und in anderen Untersuchungen nicht beobachtet wurde. Ein gering erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen wurde jedoch in einer Studie von Diav-Citrin et al. (2008), in der auch das Rauchen von mehr als 10 Zigaretten täglich signifikant zum Fehlbildungsrisiko beitrug, sowie in einer finnischen Gesundheitsregisterstudie (Malm 2011) diskutiert. Eine Auswertung schwedischer Gesundheitsdatenbanken, die über 1.500 Kinder mit pränataler Fluoxetin-Exposition umfasste, fand ein grenzwertig signifikantes Ergebnis für größere Fehlbildungen insgesamt, nicht aber speziell für kardiale Defekte (Reis und Källén 2010). Eine andere Untersuchung beobachtete vermehrt kleinere Anomalien (Chambers et al. 1996), die aber von anderen Autoren nicht bestätigt wurden. Da andere SSRI weniger kritisch im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen diskutiert wurden und Fluoxetin aufgrund seiner langen HWZ schlecht steuerbar und wenig für die Stillzeit geeignet ist, sollten andere Antidepressiva, wie z.B. Sertralin, bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Fluvoxamin

Fluvoxamin (z.B. Fevarin®) ist ein SSRI, der gegenüber anderen SSRI an Bedeutung verloren hat. Hinweise auf spezifische teratogene Effekte haben sich bei einigen hundert Schwangerschaften in unterschiedlichen Studien bisher nicht gezeigt (Reis und Källén 2010; Einarson et al. 2009; Malm et al. 2005; Kulin et al. 1998). Fluvoxamin gehört nicht zu den Antidepressiva der 1. Wahl, da es besser untersuchte Alternativen, wie z.B. Sertralin gibt. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Johanniskraut (Hypericin)

Johanniskraut (*Hypericin*; z.B. *Esbericum*®) ist ein pflanzliches Antidepressivum, das nicht selten als vermeintlich „ungefährliche“ Alternative zu anderen Antidepressiva in der Schwangerschaft angesehen wird, obwohl formal gesehen die ungenügende Datenlage eine solche Schlussfolgerung nicht zulässt (► Kap. 2.19.3). Dennoch ist eine Anwendung akzeptabel.

Maprotilin

Maprotilin (z.B. *Ludiomil*®) ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, bei dem eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels möglich, klinisch aber selten relevant ist. Bei rund 100 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen ergab sich kein Hinweis auf teratogene Effekte (z.B. Reis und Källén 2010; McElhatton et al. 1996). Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ► Kapitel 2.11.2, ► Kapitel 2.11.3 und ► Kapitel 2.11.4.

Mianserin

Mianserin (z.B. *Tolvin*®) ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, bei dem eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels möglich, klinisch aber selten relevant ist. Eine Wirkungsabschwächung oraler Kontrazeptiva ist ebenfalls möglich (Kuhl 2002). Bei rund 200 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen ergab sich kein Verdacht auf teratogene Effekte (Reis und Källén 2010; McElhatton et al. 1996). Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ► Kapitel 2.11.2, ► Kapitel 2.11.3 und ► Kapitel 2.11.4.

Mirtazapin

Mirtazapin (z.B. *Remergil*®) ist ein Antidepressivum mit Noradrenalin- und selektiver Serotonin-Hemmung, das den tetrazyklischen Antidepressiva bzw. Mianserin ähnelt. Es besitzt eine angstlösende, schlafanstoßende und antiemetische Wirkung (auch bei *Hyperemesis gravidarum*). Bei der Gabe wegen *Hyperemesis* muss auf den experimentellen Charakter der Therapie bzw. Off-Label-Use hingewiesen werden. Bei insgesamt rund 500 Schwangerschaftsverläufen mit Behandlung vorwiegend im 1. Trimenon ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität (Reis und Källén 2010; Einarson et al. 2009; Lennestål und Källén 2007; Djulus et al. 2006; Guclu et al. 2005; Biswas et al. 2003; Rohde et al. 2003; Kesim et al. 2002; Saks 2001). Auch im Tierversuch wurde keine Teratogenität beobachtet. Mirtazapin ist Reservemittel für die Behandlung in der Schwangerschaft. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die

neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Moclobemid

Moclobemid (z.B. Aurorix®) wirkt antriebssteigernd bei depressiver Verstimmung. Es hemmt reversibel und selektiv das Enzym Monoaminoxidase (MAO), das oxidativ die Überträgerstoffe im adrenergen System (Noradrenalin und Adrenalin) inaktiviert. *MAO-Hemmstoffe* sind strukturell dem Amphetamin verwandt. In der Praxis werden sie heute eher seltener verwendet. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. MAO-Hemmer können einen Hypertonus in der Schwangerschaft verstärken und die Plazentaperfusion mindern mit negativen Auswirkungen auf die fetale Entwicklung. Außerdem können sie eine Tokolyse mit Betamimetika aufheben und unter der Geburt mit Narkotika interagieren. Eine normale Entwicklung wurde bei 4 Kindern dokumentiert, die während der gesamten Schwangerschaft und in der Stillzeit exponiert waren (Taylor et al. 2008). Reis und Källén (2010) berichten über 55 Schwangere, davon 37 mit Einnahme im 1. Trimenon ohne Hinweise auf signifikante Risiken für das Kind. Für eine differenzierte Bewertung der Verträglichkeit in der Schwangerschaft reicht die Datenlage nicht aus. Tierexperimentell liegen keine Hinweise auf Teratogenität vor. Aufgrund der unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Nortriptylin

Nortriptylin (Nortrilen®) ist ein trizyklisches Antidepressivum, das zu einer mäßigen Erhöhung des Prolactinspiegels führen kann, dies ist klinisch aber selten relevant. Mit Ausnahme von Clomipramin besteht bei trizyklischen Antidepressiva auf der Basis von etwa 2.500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen kein substanzialer Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Reis und Källén 2010; Davis et al. 2007). Speziell bei Nortriptylin ist die Datenlage (z.B. rund 50 Schwangere bei Reis und Källén 2010) nicht sehr umfangreich. Als aktiver Metabolit des Amitriptylin kann es aber analog bewertet und als Mittel der Wahl unter den Trizyklika betrachtet werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Opipramol

Opipramol (z.B. Insidon®) ist ein trizyklisches Antidepressivum, das häufig auch außerhalb des psychiatrischen Bereichs zu Angstlösung, Spannungsreduktion oder Schlafanstoß eingesetzt wird. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. Mit Ausnahme von Clomipramin besteht bei tri-

zyklischen Antidepressiva auf der Basis von etwa 2.500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen kein substanzieller Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Reis und Källén 2010; Davis et al. 2007). Speziell zu Opipramol gibt es nur wenige dokumentierte Erfahrungen. Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Paroxetin

Außerhalb der Schwangerschaft ist *Paroxetin* (z.B. Tagonis®) das SSRI mit dem breitesten Anwendungsbereich bei Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen sowie posttraumatischen Belastungsstörungen. Zehntausende in verschiedenen Studien oder Fallserien dokumentierte Schwangerschaftsverläufe zu Paroxetin haben überwiegend keine Hinweise auf eine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate erbracht (Einarson et al. 2009, 2008; Pedersen et al. 2009; Vial et al. 2006). Hingegen fand sich im Schwangerschaftsregister des Herstellers GlaxoSmithKline eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate. Die Häufigkeit von Herzfehlbildungen erreichte jedoch kein Signifikanzniveau (Cole 2007b) – im Gegensatz zu einer Studie von drei teratologischen Beratungszentren (Diav-Citrin et al. 2008). In einer nordamerikanischen Fall-Kontroll-Studie wurden Zusammenhänge mit Neuralrohrdefekten, Klumpfuß und Pulmonalstenose gefunden, die jeweils aber nur auf 3–13 betroffenen Kindern beruhten und bis auf die Pulmonalstenosen durch andere Untersuchungen nicht bestätigt wurden (Louik et al. 2007). Eine methodisch vergleichbare, ebenfalls nordamerikanische Untersuchung fand einen Zusammenhang mit Omphalozele, Gastroschisis, Anenzephalie und ebenfalls mit Pulmonalstenosen. Auch hier beruhten die Ergebnisse auf lediglich 4–14 betroffenen Kindern (Alwan et al. 2007) und waren, was methodisch problematisch ist, das Ergebnis zahlreicher Assoziationstests. Eine weitere Fall-Kontroll-Studie stellte einen signifikanten Zusammenhang mit Vorhofseptumdefekten fest, basierend auf 3 betroffenen Kindern, nicht aber mit Herzfehlbildungen insgesamt (Bakker et al. 2010). Eine schwedische Registerstudie mit über 1.200 im 1. Trimenon exponierten Kindern bestätigte eine schwach signifikante Assoziation mit Herzfehlbildungen insgesamt, konnte aber speziell für Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte keine signifikanten Ergebnisse finden (Reis und Källén 2010). Zwei Metaanalysen fanden ebenfalls signifikante Risikoerhöhungen für Herzfehlbildungen (Wurst et al. 2010; Bar-Oz et al. 2007). Eine finnische Untersuchung mit Gesundheitsregisterdaten beschreibt, auf den Daten weniger Kinder beruhend, einen Zusammenhang mit Anomalien der rechten Ausflussbahn des Herzens (Malm 2011).

Eine Untersuchung des spanischen Fehlbildungsregisters ergab bei insgesamt unauffälliger Fehlbildungshäufigkeit einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Paroxetin im 1. Trimenon und Aortenanomalien. Allerdings beruhte diese Berechnung auf nur 3 Kindern mit diesen Fehlbildungen (Rodriguez-Pinilla 2005, persönl. Mitteilung).

Im Zusammenhang mit SSRI und speziell Paroxetin wurde kritisch erörtert, dass exponierte Frauen und ihre Kinder gründlicher untersucht und auf diese Weise mehr Herzfehler diagnostiziert wurden – im Sinne eines Detektionsbias. Außerdem könnte die Erkrankung die eigentliche Ursache darstellen (Confounder), da Paroxe-

tin im Gegensatz zu anderen SSRI bevorzugt bei Angststörungen eingesetzt wird (Bar-Oz et al. 2007).

Zusammengefasst gibt es zu Paroxetin die meisten Hinweise, dass ein geringfügiges teratogenes Risiko bestehen könne, insbesondere gilt dies für Herzfehlbildungen. Auch vermitteln mehrere Studien den Eindruck, dass neonatale Anpassungsstörungen bei Paroxetin ausgeprägter sein könnten als bei anderen SSRI (► Kap. 2.11.3).

Aufgrund der diskutierten Nebenwirkungen sollten besser verträgliche Antidepressiva, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Aufgrund möglicher neonataler Anpassungsstörungen Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ► Kapitel 2.11.2, ► Kapitel 2.11.3 und ► Kapitel 2.11.4.

Reboxetin

Reboxetin (z.B. Edronax®) ist ein SNRI, dessen Wirksamkeit in Frage gestellt und dessen Verträglichkeit kritisch beurteilt wird (Eyding et al. 2010). Es liegen bislang nur Einzelfallberichte und rund 40 Schwangerschaften in zwei Studien (Reis und Källén 2010; Lennestål und Källén 2007) vor, die keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, aber für eine differenzierte Risikobewertung nicht ausreichen. Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage und der fraglichen Wirksamkeit sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ► Kapitel 2.11.2, ► Kapitel 2.11.3 und ► Kapitel 2.11.4.

Sertralin

Sertralin (Gladem®, Zoloft®) ist ein bewährter SSRI. Die meisten Studien zu den SSRI, darunter inzwischen weit mehr als 10.000 Schwangerschaften zu Sertralin, haben keine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate nachweisen können (z.B. Nordeng et al. 2011; Reis und Källén 2010; Übersicht in Ellfolk und Malm 2010). Zwei dänische Publikationen auf der Basis von z.T. offenbar doppelt ausgewerteten Rezepteinlösedaten (Kornum 2010; Pedersen et al. 2009) fanden mit 4 bzw. 6 betroffenen unter 259 bzw. 352 exponierten Kindern signifikant häufiger Herzseptumdefekte. In einer nordamerikanischen Fall-Kontroll-Studie wurden Assoziationen mit Omphalozele, Analatresie, Extremitätenreduktions- und Septumdefekten gefunden, die jeweils aber nur auf 3–13 betroffenen Kindern beruhten und bis auf die Septumdefekte in anderen Untersuchungen nicht beobachtet wurden (Louik et al. 2007). Eine methodisch vergleichbare, ebenfalls nordamerikanische Untersuchung fand einen Zusammenhang mit Aneuploidie. Auch hier beruhte das Ergebnis nur auf einzelnen betroffenen Kindern (Alwan et al. 2007) und war, was methodisch problematisch ist, das Ergebnis zahlreicher Assoziationstests.

Zusammenfassend gibt es bis jetzt keine gesicherten Hinweise auf teratogene Effekte. Sertralin gehört zu den SSRI der 1. Wahl für eine Behandlung in der Schwanger-

schaft. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Tranlycypromin

Tranlycypromin (Jatrosom®) hemmt irreversibel und nicht selektiv das Enzym Monoaminoxidase (MAO), das oxidativ die Überträgerstoffe im adrenergen System (Noradrenalin und Adrenalin) inaktiviert. *MAO-Hemmstoffe* sind strukturell dem Amphetamin verwandt. In der Praxis werden sie heute eher seltener verwendet. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. MAO-Hemmstoffe können einen Hypertonus in der Schwangerschaft verstärken und die Plazentaperfusion mindern, mit negativen Auswirkungen auf die fetale Entwicklung. Außerdem können MAO-Hemmstoffe eine Tokolyse mit Betamimetika aufheben und unter der Geburt mit Narkotika interagieren. Therapeutisch wird Tranlycypromin wegen der dabei erforderlichen strengen Diät nur noch bei ansonsten therapieresistenten Fällen eingesetzt. Eine ältere Fallsammlung von 21 Schwangeren, die im 1. Trimenon mit MAO-Hemmstoffen behandelt wurden, davon 13 mit Tranlycypromin (Heinonen et al. 1977), sowie ein Bericht über 2 Kinder mit Anomalien und über Plazentainfarkte (Kennedy et al. 2000) vermitteln den Eindruck eines pränatal toxischen Potenzials bei dieser Arzneimittelgruppe. Dieser Verdacht konnte bisher durch weitere Studien nicht erhärtet werden. Allerdings reichen die dokumentierten Erfahrungen für eine differenzierte Bewertung nicht aus. Tierexperimentell liegen keine Hinweise auf Teratogenität vor. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen sollten besser verträgliche Antidepressiva, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Trazodon

Trazodon (z.B. Thombran®) besitzt sedative Eigenschaften und unterscheidet sich von den anderen Antidepressiva-Gruppen. Es wird auch als Hypnotikum verschrieben und hat sich bei etwa 70 publizierten Schwangerschaftsverläufen – meist im 1. Trimenon – bisher nicht als teratogen erwiesen (Einarson et al. 2009; McElhatton et al. 1996). Dasselbe gilt für tierexperimentelle Ergebnisse. Aufgrund der für eine Beurteilung unzureichenden Datenlage sollten besser untersuchte Antidepressiva, wie z.B. Sertralin oder Amitriptylin bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Trimipramin

Trimipramin (z.B. Stangyl®, Herphonal®) ist ein trizyklisches Antidepressivum mit guter schlaffördernder Wirkung. Eine mäßige Erhöhung des Prolactinspiegels ist möglich, klinisch aber selten relevant. Mit Ausnahme von Clomipramin besteht bei trizyklischen Antidepressiva auf der Basis von etwa 2.500 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen kein substanzieller Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen (z.B. Reis und Källén 2010; Davis et al. 2007). Speziell zu Trimipramin gibt es nur wenige dokumentierte Erfahrungen. Trimipramin gehört aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht zu den Antidepressiva der 1. Wahl. Unter den Trizyklika wäre Amitriptylin zu bevorzugen. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

Venlafaxin

Venlafaxin (Trevilor®) ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), der bei Depressionen und Angststörungen eingesetzt wird. Allerdings werden oftmals ausgeprägte anfängliche Nebenwirkungen sowie vergleichbare Absetzphänomene beobachtet. Auf der Basis von weit mehr als 2.000 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen in verschiedenen Studien gibt es bisher keinen Hinweis auf nennenswerte teratogene Effekte (Stephens et al. 2011; Reis und Källén 2010; Einarson et al. 2009; Wichman et al. 2009; Oberlander et al. 2008; Lennestål und Källén 2007). Daher ist auch die kürzlich publizierte Assoziation mit verschiedenen Fehlbildungen (z.B. Gastroschisis, Gaumenspalten), die nur auf wenigen betroffenen Kindern beruht, zurückhaltend zu interpretieren (Duwe et al. 2010). Darüber hinaus gibt es auch aus Tierversuchen keine Hinweise auf Teratogenität. Drei Kasuistiken berichten über Krampfanfälle beim Neugeborenen als mögliche Entzugssymptomatik; ein Kind wies epileptiforme Veränderungen im EEG auf, entwickelte sich aber anschließend normal, der EEG-Verlauf konnte nicht kontrolliert werden (Hoppenbrouwers et al. 2010). Mehrere Arbeiten beschäftigen sich mit dem transplazentaren Übergang und der Beziehung von Plasmakonzentration und neonataler Symptomatik (Boucher et al. 2009; Rampono et al. 2009). In einer kleinen Vergleichsuntersuchung mit pränatal nichtexponierten Geschwistern entwickelten sich die mit Venlafaxin exponierten sowohl körperlich als auch hinsichtlich des IQ unauffällig (Nulman et al. 2006). Bei Neueinstellung sollten besser untersuchte Mittel, wie z.B. Sertralin bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Antidepressiva in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.2, ▶ Kapitel 2.11.3 und ▶ Kapitel 2.11.4.

2.11.6 Neuroleptische Behandlung

Empfehlung für die Praxis

- Sowohl klassische als auch atypische Neuroleptika können zur Behandlung einer psychotischen Symptomatik in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Eine Monotherapie ist anzustreben.

- Mittel der 1. Wahl sind bei Neueinstellung aufgrund des Erfahrungsumfangs: Flupentixol, Fluphenazin und Promethazin aus der Gruppe der Phenothiazine/Thioxanthene, Haloperidol aus der Gruppe der Butyrophenone sowie von den atypischen Neuroleptika Quetiapin und Risperidon und ggf. auch Olanzapin – insbesondere wenn damit eine Monotherapie, z.B. bei bipolarer Störung, möglich ist.
 - Klassische Neuroleptika, z.B. Promethazin, sind als Antihistaminika auch bei Hyperemesis wirksam.
 - Bei einer gut eingestellten Patientin sollte die Medikation nicht abgesetzt oder gewechselt werden, um keine für Mutter und Kind bedrohliche Krise zu provozieren!
 - Im Falle extrapyramidaler Nebenwirkungen einer neuroleptischen Behandlung darf auch zusätzlich Biperiden gegeben werden.
 - Generell sind eine sorgfältige Schwangerschaftsüberwachung und engmaschige psychiatrische Kontakte unerlässlich, um Krisen bei der Mutter und Entwicklungs komplikationen beim Feten (Frühgeburtsbestrebungen, Wachstumsretardierung) rechtzeitig begegnen zu können.
 - Nach Exposition im 1. Trimenon sollte die normale Entwicklung des Feten mittels weiterführender Ultraschallfeindiagnostik bestätigt werden. Die Einnahme eines Neuroleptikums rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16).
 - Bei Therapie im letzten Schwangerschaftsdrittel sollte, wenn möglich, die Dosis in den Tagen vor der Geburt reduziert werden, um Symptome beim Neugeborenen zu vermeiden. In den ersten beiden Lebenstagen muss eine zuverlässige Beobachtung des Neugeborenen gewährleistet sein; daher sollte die Entbindung möglichst in einem Perinatalzentrum erfolgen.
 - Bei Erkrankungen mit hoher Rezidivgefahr (wie etwa bipolare Störungen) sollte beachtet werden, dass eine zu rasche Dosisreduktion vor Geburt in dieser für die Mutter vulnerablen Phase problematisch sein kann und postpartal das höchste Risiko für ein Rezidiv besteht. Die Notwendigkeit einer postpartalen Dosiserhöhung in therapeutische bzw. hochtherapeutische Bereiche muss frühzeitig besprochen werden.
 - Makrosomien wurden im Zusammenhang mit atypischer neuroleptischer Behandlung beobachtet. Daher sollte bei der Mutter, insbesondere bei Clozapin und Olanzapin, eine diabetische Stoffwechsellaage ausgeschlossen werden.
 - Wenn bei einer Frau unter Therapie mit einem klassischen Neuroleptikum ein (unerfüllter) Kinderwunsch besteht, sollte sie zur Verbesserung ihrer Fertilität auf ein atypisches Neuroleptikum umgestellt werden. Umgekehrt ist eine wirksame Kontrazeption sicherzustellen, wenn keine Schwangerschaft geplant ist, aber von klassischen auf atypische Neuroleptika umgestellt wird.
-
- Zu den klassischen Neuroleptika, die auch typische Neuroleptika oder Neuroleptika der 1. Generation genannt werden, zählen die Phenothiazine Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perazin, Perphenazin, Promethazin, Prothipendyl, Thioridazin, Zuclopenthixol, die Thioxanthene Chlorprothixen, Flupentixol und die Butyrophenone Haloperidol, Benperidol, Bromperidol, Droperidol, Melperon, Pimozid, Pipamperon sowie das strukturell verwandte Fluspirilen.
 - Atypische Neuroleptika, auch als Neuroleptika der 2. Generation bezeichnet, sind Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Sulpirid, Ziprasidon.
 - Unabhängig von einer Schwangerschaft wird atypischen Neuroleptika eine bessere Verträglichkeit unterstellt. Allerdings können auch atypische Neuroleptika

erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Manchen vergleichenden Studien wird vorgehalten, dass Haloperidol mit seinen typischen extrapyramidalen Nebenwirkungen zu hoch dosiert war und auch mittelpotente typische Neuroleptika zum Vergleich herangezogen werden müssen (Henke und Schmidt 2005; Davis und Chen 2004; Rosenheck et al. 2003). In einer Metaanalyse zur Behandlung der Schizophrenie haben sich keineswegs immer Vorteile für die in sich sehr heterogene Gruppe der Atypika ergeben, vielmehr ist eine individuelle Entscheidung für ein typisches oder atypisches Mittel erforderlich (Leucht et al. 2009; Tyrer und Kendall 2009).

- Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Neuroleptika gibt es bisher nicht, der Erfahrungsumfang ist allerdings recht heterogen und deutlich geringer als z.B. bei den SSRI-Antidepressiva.
- Zur Gruppe der Phenothiazine insgesamt wurden weit mehr als 5.000 Schwangerschaftsverläufe ausgewertet, viele davon jedoch nur mit vorübergehender Behandlung wegen Schwangerschaftserbrechen (Gentile 2010). Bei diesen recht heterogenen Daten ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.
- Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsverzögerung wurden im Zusammenhang mit einigen Neuroleptika beobachtet. Da diese Effekte aber unspezifisch bei verschiedenen Mitteln und auch bei antidepressiver Behandlung beobachtet wurden, ist unklar, ob dies eher Folge der mütterlichen Erkrankung ist.
- Typische und atypische Neuroleptika können zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen als Zeichen der Toxizität oder des Entzugs führen. Dies gilt insbesondere für Kombinationstherapien mit mehreren Psychopharmaka. Im Allgemeinen sind die Anpassungsstörungen selbstlimitierend und ohne Folgen für die weitere Kindesentwicklung. Bei typischen Neuroleptika, vor allem bei Haloperidol, wurden auch ggf. über Wochen anhaltende Extrapyramidal Symptome und bei Atypika vereinzelt Krampfanfälle beim Neugeborenen beobachtet.
- Langzeitfolgen wie z.B. Spätdyskinesien nach pränataler Exposition wurden bisher nicht beschrieben. Allerdings gibt es bisher keine Langzeitstudien, die spätere Symptome nach typischen oder atypischen Neuroleptika ausschließen.
- Bei Clozapin und Olanzapin wurden eine Hyperglykämie bzw. Glucoseintoleranz bei Schwangeren beschrieben. Eine Gewichtszunahme wurde bei diesen beiden Mitteln sowie bei Quetiapin und Risperidon beobachtet (Überblick in Gentile 2010).
- Klassische Neuroleptika, d.h. Butyrophenone wie Haloperidol und Phenothiazine/Thioxanthene, setzen die Fertilität durch deutliche Prolactinerhöhung herab. Zyklusstörungen und Amenorrhö sind häufig. Dies darf aber nicht als ausreichender kontrazeptiver Schutz verstanden werden.
- Mit Ausnahme von Amisulprid und Sulpirid erhöhen atypische Neuroleptika die Prolactinkonzentration nicht oder nur in geringerem Maße oder, wie Risperidon, nur vorübergehend. Der geringere prolactinämische Effekt birgt das Risiko ungewollter Schwangerschaften, wenn von klassischen Neuroleptika auf atypische Neuroleptika umgestellt wird und die prolactinbedingte Fertilitätsminderung wegfällt. McKenna et al. (2004) diskutieren die Konsequenzen, die sich aus der steigenden Zahl von Kindern psychotisch erkrankter Mütter seit Einführung der Atypika ergeben.
- Soweit bekannt, ist bei den Neuroleptika nicht mit einer nennenswerten Interaktion mit hormonellen Kontrazeptiva zu rechnen; Ausnahmen bestehen bei einzelnen Phenothiazinen (Promethazin).

2.11.7 Spezielle Neuroleptika

Amisulprid

Amisulprid (z.B. SOLIAN®) gehört zu den atypischen Neuroleptika. Wegen der teils erheblichen Prolactin-Erhöhung ist es nicht für Frauen mit konkretem Kinderwunsch geeignet. Zur Schwangerschaft liegen nur Einzelfallberichte vor, die bisher keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, für eine differenzierte Risikobewertung allerdings unzureichend sind. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Aripiprazol

Aripiprazol (ABILIFY®) ist ein atypisches Neuroleptikum. Es zeichnet sich durch gemischten dopaminergen Agonismus (in Regionen verminderter dopaminergener Aktivität, beispielsweise im mesokortikalen Bereich) und Antagonismus (in Regionen mit erhöhter Dopaminkonzentration, z.B. im mesolimbischen Bereich) aus. Aripiprazol bewirkt tendenziell eine Erniedrigung des Prolactins. Für eine Bewertung des Risikos in der Schwangerschaft liegen Studien und Einzelfallberichte zu rund 100 Schwangerschaften vor (Habermann et al. 2010; Gentile 2010), die für eine differenzierte Beurteilung noch unzureichend sind. Hinweise auf spezifische teratogene Ereignisse beim Menschen gibt es bisher nicht. Tierexperimentell fanden sich bei Ratten vermehrt Zwerchfellhernien und bei Kaninchen Skelettauffälligkeiten. Wegen Hinweisen auf Teratogenität im Tierexperiment sind bei Neueinstellung besser erprobte Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Benperidol

Benperidol (z.B. Glianimon®) ist das Butyrophenon mit der höchsten neuroleptischen Potenz. Es besitzt starke Nebenwirkungen (extrapyramidal-motorische Symptome, EPMS), die in der Regel den Einsatz von Biperiden erforderlich machen. Deshalb ist seine Anwendung heute nur noch bei therapieresistenten Fällen angezeigt. Es ist unzureichend in der Schwangerschaft untersucht. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Haloperidol ist es möglicherweise analog zu bewerten. Bei Neueinstellung sind besser verträgliche Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Bromperidol

Bromperidol (Impromen®, Tesoprel®) ist unzureichend in der Schwangerschaft untersucht. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Haloperidol ist es möglicherweise analog zu bewerten. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Chlorpromazin

Chlorpromazin ist der Prototyp der Phenothiazine. In einer Kasuistik wird über ein Frühgeborenes der SSW 35 berichtet, dessen Mutter mit Chlorpromazin und Biperiden behandelt worden war. Am 2. Lebenstag diagnostizierte man bei diesem Kind eine nekrotisierende Enterokolitis. Ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Medikation und Erkrankung des Neugeborenen wurde diskutiert (Meut et al. 1994), konnte aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Insgesamt liegen Studiendaten zu mehr als 500 vorwiegend im 1. Trimenon exponierten Schwangeren ohne Hinweise auf Teratogenität vor, viele der Betroffenen erhielten das Mittel gegen Übelkeit. Diese Daten wurden bereits in den 1970er-Jahren veröffentlicht und bisher nicht in Frage gestellt. Chlorpromazin kann daher bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Chlorprothixen

Chlorprothixen (z.B. Truxal®) gehört zu den Thioxanthenen. Es ist ein niederpotentes Neuroleptikum und wird in der Regel zur Sedierung und Angstlösung eingesetzt, oft zusätzlich zu anderen Medikamenten, z.B. hochpotenten Neuroleptika. Speziell zu Chlorprothixen wurden nur wenige Schwangerschaftsverläufe publiziert (Reis und Källén 2008). Es gibt keinen Hinweis auf ein generell erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Phenothiazinen/Thioxanthenen. Im Tierversuch wurde ebenfalls keine Teratogenität bekannt. Bei einer Neueinstellung sollte man auf besser dokumentierte niederpotente Neuroleptika ausweichen (z.B. Promethazin). Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Clozapin

Clozapin (Leponex®) ist das älteste atypische Neuroleptikum. Es besteht strukturell aus einem phenothiazinartigen und einem aliphatischen, aromatischen, trizyklischen Dibenzodiazepin-Anteil. Clozapin wird aufgrund von potenziell schwerer immunall-

ergischer Agranulozytose oder Myokarditis sowie Krampfanfällen heute nur noch bei sonst therapierefraktären schizophrenen Patienten verordnet. Im Falle einer Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Eine Akkumulation von Clozapin im fetalen Serum konnte nachgewiesen werden (Barnas et al. 1994). Hinweise auf typische Fehlbildungen ergeben sich weder aus den bisher publizierten Verläufen von über 400 Schwangerschaften (Habermann et al. 2010; Gentile 2010; Reis und Källén 2008; McKenna et al. 2005) noch aus den rund 500 beim Hersteller gesammelten Fallberichten. Auch im Tierversuch ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität. Mehrere Falldokumentationen beschreiben einen Gestationsdiabetes, der unter der Therapie neu aufgetreten ist oder sich verschlechtert hat (Überblick in Gentile 2010). Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für Beeinträchtigungen der Blutbildung oder gar eine Agranulozytose beim Feten bzw. Neugeborenen liegen bisher nicht vor. Eine Kasuistik beschreibt eine eingeschränkte fetale Herzfrequenzvariabilität am Ende der Schwangerschaft (Yogev et al. 2002). Sedierung des Neugeborenen, Zitterigkeit oder andere Entzugssymptome sowie Krampfanfälle und eine Floppy-Infant-Symptomatik wurden vereinzelt beschrieben (Überblick in Gentile 2010). Im Falle einer suizidalen Überdosis am Ende der Schwangerschaft wurde die Mutter gerettet, das Neugeborene verstarb jedoch; in Blut, Leber und Nieren des Kindes wurden hohe Konzentrationen von Clozapin einschließlich seiner Metaboliten nachgewiesen (Klys et al. 2007). Bei Neueinstellung sind besser verträgliche Neuroleptika vorzuziehen. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Droperidol

Zu *Droperidol* (Xomolix®) wird in zwei Studien über insgesamt mehr als 100 Schwangere berichtet, die das Mittel wegen Übelkeit erhalten hatten; es gab keine Hinweise auf Teratogenität (Turcotte et al. 2001; Nageotte et al. 1996). Auch im Tierversuch mit Ratten wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Flupentixol

Flupentixol (Fluanxol®) gehört zu den Thioxanthenen, ist in der Regel gut verträglich und wird gern als Depot-Medikation eingesetzt. Es gehört zu den typischen Neuroleptika mit der stärksten antipsychotischen Wirkung. Speziell zu Flupentixol liegen veröffentlichte Ergebnisse zu etwa 100 Schwangerschaften vor (Reis und Källén 2008). Diese geben ebenso wie die Erfahrungen mit anderen Thioxanthenen oder die Ergebnisse von Tierversuchen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Flupentixol kann indikationsgerecht in der Schwangerschaft verwendet werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Fluphenazin

Fluphenazin (z.B. Dapotum®, Lyogen®) ist ein Phenothiazin und gehört unter den klassischen Neuroleptika zu den Mitteln der Wahl. Speziell zu Fluphenazin liegen veröffentlichte Ergebnisse zu etwa 200 Schwangerschaften vor (Gentile 2010), die ebenso wie bei den anderen Phenothiazinen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko geben. Fluphenazin kann bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Fluspirilen

Fluspirilen (z.B. Imap®) hat als Diphenylbutylpiperidin ähnliche Eigenschaften wie Butyrophenone. Es wird als Injektion einmal wöchentlich bei unspezifischen Angst- und Unruhezuständen eingesetzt, oftmals außerhalb fachpsychiatrischer Behandlung. Es liegen ca. 40 prospektiv ausgewertete Schwangerschaften vor (z.B. Diav-Citrin et al. 2005), aus denen sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Im Falle einer längerfristig notwendigen Medikation sollte eine Umstellung auf ein bewährtes Antidepressivum erwogen werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Haloperidol

Haloperidol (z.B. Haldol®, Sigaperidol®, Haloper®) ist der wichtigste und am besten in der Schwangerschaft untersuchte Vertreter der Butyrophenone. Es hat eine hohe neuroleptische Potenz bzw. gute antipsychotische Wirkung. Da es praktisch nicht sedierend wirkt, wird es oft mit niederpotenten Neuroleptika oder Tranquilizern kombiniert. Wegen der Extrapyramidalsymptomatik erfolgt häufig eine zusätzliche Gabe von Biperiden. Ältere Fallberichte beschreiben Fehlbildungen, z.B. der Extremitäten. Diese Beobachtungen wurden in Fallserien und prospektiven Studien mit zusammen über 400 vorwiegend im 1. Trimenon oder durchgehend behandelten Schwangeren sowie retrospektiven Fall-Kontroll-Untersuchungen nicht bestätigt (Übersicht in Gentile 2010; Reis und Källén 2008; Diav-Citrin et al. 2005). Beim Neugeborenen muss mit Anpassungsstörungen gerechnet werden. Extrapyramidalsymptomatik und die Jahre später auftretenden Spätdyskinesien wurden bei den (mit Haloperidol) behandelten Patientinnen beobachtet. Spätdyskinesien wurden trotz jahrzehntelanger Markterprobung bisher nicht nach pränataler Exposition beobachtet. Haloperidol kann bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet werden, bei extrapyramidalen Nebenwirkungen auch in Kombination mit Biperiden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Levomepromazin

Levomepromazin (z.B. Neurocil®) gehört zu den Phenothiazinen und ist ein niederpotes Neuroleptikum mit ausgeprägter sedierender und blutdrucksenkender

Wirkung bereits in niedriger Dosierung. Speziell zu Levomepromazin liegen veröffentlichte Ergebnisse zu etwa 50 Schwangerschaften vor (Reis und Källén 2008), die ebenso wie bei den anderen Phenothiazinen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko geben. Levomepromazin kann bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Melperon

Melperon (Eunerpan®) gehört zu den Butyrophenonen. Es ist ein niederpotes Neuroleptikum, das am ehesten zur Sedierung und zum Schlafanstoß eingesetzt wird. Es hat deutlich geringere extrapyramidale Nebenwirkungen als Haloperidol. In der Schwangerschaft ist es unzureichend untersucht. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Haloperidol ist es möglicherweise analog zu bewerten. Dennoch sollten besser erprobte Neuroleptika bzw. Mittel zur Sedierung (z.B. Promethazin) bevorzugt werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Olanzapin

Olanzapin (ZYPREXA®) ist ein atypisches Neuroleptikum mit guter antipsychotischer, sedierender und antimanischer Wirkung. Da Olanzapin den Blutzuckerspiegel erhöhen kann, muss ein Gestationsdiabetes ausgeschlossen werden. Olanzapin hat sich tierexperimentell bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen erwiesen. Fallserien und -berichte mit mehr als 400 Schwangerschaften und über 240 vom Hersteller dokumentierte Schwangerschaften ergaben keine substanzialen Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte (Habermann et al. 2010; Übersicht in Gentile 2010; Reis und Källén 2008; McKenna et al. 2005; Levinson und Zipursky 2003; Mendhekar et al. 2002; Biswas et al. 2001; Malek-Ahmadi 2001; Nagy et al. 2001; Neumann und Frasch 2001; Goldstein et al. 2000; Kirchheiner et al. 2000), obwohl einzelne Fehlbildungen wie z.B. Neuralrohrdefekte für Diskussionsstoff gesorgt haben (Arora und Praharaj 2006). Metabolische Störungen mit übermäßiger Gewichtszunahme und Gestationsdiabetes wurden vermehrt beobachtet und können zum Fehlbildungsrisiko beitragen. Nach Anwendung bis zum Ende der Schwangerschaft wurden Sedierung und anhaltender Ikterus bei einem Säugling im Zusammenhang mit der mütterlichen Olanzapineinnahme diskutiert (Goldstein et al. 2000). Bei drei retrospektiv erfassten Kindern, deren Mütter bis zur Geburt behandelt wurden, traten in der Neonatalzeit Krampfanfälle auf (Goldstein et al. 2000; eigene Erfahrungen). Da unter den prospektiv dokumentierten Fällen keine Krampfanfälle beobachtet wurden, besteht offenbar kein erhebliches Krampfisiko, ein ursächlicher Zusammenhang ist aber nicht auszuschließen. Die lange HWZ von etwa 30 h und die noch nicht voll entwickelte Exkretionsleistung beim Neugeborenen könnten derartige toxische Wirkungen begünstigen. Bei Neueinstellung sind primär besser verträgliche Neuroleptika vorzuziehen. In einigen Fällen hat sich aber die Monotherapie mit Olanzapin bei Schwangeren mit bipolarer Störung be-

währt. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Paliperidon

Paliperidon (Invega®; Xeplion®), ein aktiver Metabolit des Risperidon (s. dort), gehört zu den atypischen Neuroleptika. Die Datenlage speziell zu Paliperidon ist unzureichend. Aus Tierversuchen ist keine Teratogenität bekannt. Bei Neueinstellung sind besser untersuchte Neuroleptika, insbesondere Risperidon, vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Perazin

Perazin (z.B. Taxilan®) ist ein Phenothiazin und mittelpotentes Neuroleptikum. Die Datenlage speziell zu Perazin ist unzureichend, bei den Phenothiazinen generell gibt es jedoch keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Bei Neueinstellung sind besser dokumentierte Neuroleptika zu bevorzugen. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Perphenazin

Perphenazin (z.B. Decentan®) gehört zu den Phenothiazinen mit der stärksten antipsychotischen Wirksamkeit. Speziell zu Perphenazin liegen veröffentlichte Ergebnisse zu etwa 100 Schwangerschaften vor (Reis und Källén 2008), die ebenso wie bei den anderen Phenothiazinen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko geben. Im Tierversuch wurden bei Mäusen und Ratten unter sehr hohen Dosen Gaumenspalten und andere Kieferanomalien beobachtet. Perphenazin ist in der Schwangerschaft ein akzeptables Neuroleptikum. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Pimozid

Pimozid (Orap®) ist ein Butyrophenon mit der Besonderheit, dass nur eine Gabe pro Tag erforderlich ist. Im klinischen Alltag wird es eher selten eingesetzt. Es liegen nur wenige Schwangerschaften mit Dokumentation vor, die bisher keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, aber für eine differenzierte Risikobewertung nicht ausreichen (Gentile 2010). Aus Tierversuchen ist keine Teratogenität bekannt. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika vorzuziehen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende

der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Pipamperon

Pipamperon (z.B. Dipiperon®) ist ein Butyrophenon und niederpotentes Neuroleptikum mit sedierender Wirkung. Seine Anwendung in der Schwangerschaft ist unzureichend untersucht. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Haloperidol ist es möglicherweise analog zu bewerten. Bei einer Neueinstellung ist auf andere Substanzen mit sedierender Wirkung auszuweichen (z.B. Promethazin). Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Promethazin

Promethazin (z.B. Atosil®) ist ein Phenothiazin und niederpotentes Neuroleptikum mit sedierender Wirkung. Oft wird es ergänzend zu hochpotenten Neuroleptika oder als „Bedarfsmedikation“ sowie als Alternative zu Tranquilizern gegeben. In der Schwangerschaft kann auch die antiemetische Wirkung erwünscht sein. Eine Wirkungsschwächung oraler Kontrazeptiva ist durch gesteigerten Metabolismus in der Leber möglich (Kuhl 2002). Speziell zu Promethazin liegen veröffentlichte Ergebnisse zu mehreren hundert Schwangerschaften vor (z.B. Bartfai et al. 2008; Diav-Citrin et al. 2003). Selbst nach Überdosen in suizidaler Absicht im 1. Trimenon bei 11 Frauen waren keine Hinweise auf teratogene Schäden erkennbar (Petik et al. 2008). Im Tierversuch wurde ebenfalls keine Teratogenität beobachtet. Promethazin kann als niederpotentes Neuroleptikum der Wahl bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet werden, insbesondere bei zusätzlich vorhandener schwangerschaftsbedingter Übelkeit. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Prothipendyl

Prothipendyl (Dominal® forte) ist den Phenothiazinen strukturell verwandt. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor, allerdings auch keine substanziellen Hinweise auf Teratogenität beim Menschen. Bei Neueinstellung sind besser dokumentierte Neuroleptika zu bevorzugen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Quetiapin

Quetiapin (Seroquel®) ist ein atypisches Neuroleptikum mit antipsychotischer und antimancher Wirkung. Wegen des breiten Wirkspektrums wird es auch bei komplexeren Störungsbildern (z.B. bipolare Störung) eingesetzt, bevorzugt auch als Monotherapie in der Schwangerschaft mit guter Verträglichkeit. Studien und Fallserien mit insgesamt etwa 400 Schwangerschaften wurden publiziert und vom Hersteller über 150 Schwangerschaften dokumentiert. Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte sind bislang nicht erkennbar (Habermann 2010; Übersicht in Gentile 2010; Reis und Källén 2008; McKenna et al. 2005; Taylor et al. 2003; Tényi et al. 2002). Aus Tierversuchen ist keine Teratogenität bekannt. Quetiapin kann bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der noch nicht sehr umfangreichen Datenlage eingesetzt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Risperidon

Risperidon (Risperdal®) ist ein atypisches Neuroleptikum. Studien und Fallserien mit insgesamt etwa 300 Schwangerschaften wurden publiziert, und vom Hersteller sind etwa 300 Schwangerschaften dokumentiert. Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte ergeben sich daraus nicht (Habermann 2010; Übersicht in Gentile 2010; Reis und Källén 2008; McKenna et al. 2005; Ratnayake und Libretto 2002; MacKay et al. 1998). Aus Tierversuchen ist keine Teratogenität bekannt. Risperidon kann unter Berücksichtigung der noch nicht sehr umfangreichen Datenlage bei entsprechender Indikation eingesetzt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Sertindol

Sertindol (Serdolect®) ist ein atypisches Neuroleptikum, für dessen Anwendung in der Schwangerschaft keine ausreichenden Daten vorliegen. Bei Neueinstellung sollten besser erprobte Neuroleptika bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Sulpirid

Sulpirid (z.B. Dogmatil®, Meresa®) ist ein atypisches, niederpotentes Neuroleptikum, das in hohen Dosierungen antipsychotisch wirksam ist und in niedriger Dosierung antidepressiv wirkt. Es wird auch zur Sedierung, bei Angst-, Unruhe- sowie

Schwindelzuständen eingesetzt. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Im Tierversuch wurde keine Teratogenität erwiesen. Sulpirid wurde in der Vergangenheit aufgrund seiner prolactinergerg Wirkung zur Anregung der Milchproduktion eingesetzt. Bei Neueinstellung sollten bewährte Antidepressiva oder ggf. Neuroleptika bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Thioridazin

Thioridazin (z.B. Melleril®) ist ein Phenothiazin und mittelpotentes Neuroleptikum; in niedriger Dosierung wird es auch zur Sedierung eingesetzt. Speziell zu Thioridazin liegen veröffentlichte Ergebnisse von mehr als 50 Schwangerschaften vor (Reis und Källén 2008), die ebenso wie bei den anderen Phenothiazinen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko geben. Im Tierversuch wurden Gaumenspalten bei Mäusen beobachtet, bei Ratten und Kaninchen gab es keine teratogenen Effekte. Bei einer Neueinstellung in der Schwangerschaft sollten besser erprobte Substanzen bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Ziprasidon

Ziprasidon (ZELDOX®) ist ein atypisches Neuroleptikum. Es liegen dokumentierte Erfahrungen zu etwa 50 Schwangerschaften vor (z.B. Habermann et al. 2010), die bisher keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, aber unzureichend für eine differenzierte Risikobewertung sind. Im Tierversuch hat sich Ziprasidon beim Kaninchen als teratogen erwiesen (Herzfehlbildungen). Bei Neueinstellung sind deshalb besser erprobte Neuroleptika zu bevorzugen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Zotepin

Zotepin (Nipolept®) gehört zu den Phenothiazinen, wird aber als atypisches Neuroleptikum bezeichnet. Speziell zu Zotepin gibt es nur wenige Fallberichte, die ebenso wie bei den anderen Phenothiazinen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko geben. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika zu bevorzugen. Nach Exposition im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neuge-

borenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

Zuclopenthixol

Zuclopenthixol (Ciatyl-Z[®]) gehört zu den Thioxanthenen. Speziell zu *Zuclopenthixol* liegen veröffentlichte Ergebnisse zu etwa 75 Schwangerschaften vor (Reis und Källén 2008). Bisher gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Thioxanthenen generell. Auch Tierversuche haben keinen Anhalt für Teratogenität ergeben. Bei Neueinstellung sind besser erprobte Neuroleptika zu bevorzugen. Bei Behandlung am Ende der Schwangerschaft sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher Entbindung in Perinatalzentrum anstreben. Zu weiteren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Schwangerschaft, Auswirkungen auf die neonatale Anpassung und Empfehlungen für die Praxis ▶ Kapitel 2.11.6.

2.11.8 Lithium und andere antimanische Mittel

Für die Schwangere mit bipolarer Störung kommen primär Lithium, Lamotrigin und ggf. auch Quetiapin oder Olanzapin als Medikation in Frage. Valproinsäure und Carbamazepin sind nicht geeignet. Bei Planung der Medikation für die Mutter muss das hohe postpartale Rezidivrisiko bedacht werden, und zwar sowohl für postpartale Depressionen als auch für Manien.

Lithium

Die Lithiumsalze *Lithiumacetat*, *Lithiumcarbonat* (z.B. Hypnorex[®], Quilonum[®]), *Lithiumhydrogenaspartat* (Lithium-Aspartat[®]) und *Lithiumsulfat* (Lithiofor[®]) haben sich zur Prophylaxe manischer Symptome im Rahmen bipolarer affektiver Störungen bewährt. Sie beeinträchtigen die normalen psychischen Funktionen nicht und haben bei Gesunden in therapeutischer Dosis keine Wirkung. Lithiumsalze werden nach oraler Gabe gut resorbiert und zu mehr als 95% unverändert mit dem Urin ausgeschieden; ihre HWZ beträgt 24 h. Bei Schwangeren ist die Lithiumausscheidung durch die Niere um 50–100% gesteigert. Lithium ist plazentagängig und erreicht im Feten ebenso hohe Konzentrationen wie im mütterlichen Serum.

In den 1970er-Jahren wurde Lithium eine erhebliche Teratogenität unterstellt und Herzfehlbildungen, insbesondere die sonst seltene Ebstein-Anomalie mit einer Fehlanlage der Trikuspidalklappe, als Folge der Behandlung im 1. Trimenon angesehen. Zur Dokumentation exponierter Feten wurde 1968 das Lithium-Baby-Register in Dänemark eingerichtet und dann international ausgeweitet. Als es 1979 geschlossen wurde, lagen Berichte über 225 Kinder vor; davon hatten 25 (11%) Fehlbildungen, in 18 Fällen am Herzen und an den großen Gefäßen. Andere Anomalien betrafen die äußeren Ohranlagen, das Gehirn, die Ureter und das endokrine System (Übersicht bei Kozma 2005). Der hohe Anteil von Kindern mit Fehlbildungen erklärt sich aus der retrospektiven Fallfassung, bei der wie üblich auffällige Verläufe überrepräsentiert sind. Spätere prospektive Kohorten- und retrospektive Fall-Kontroll-Studien ergaben nur z.T. erhöhte Fehlbildungsraten, u.a. auch für Herzfehler. Doch scheint das teratogene Risiko deutlich geringer zu sein als früher angenommen (Kozma 2005; Cohen et al. 1994; Jacobson et al. 1992; Zalstein et al. 1990). Weit über 90% der exponierten Kinder werden

nach diesen neueren Untersuchungen organisch gesund geboren. Das Risiko für eine Ebstein-Anomalie, die spontan bei 1 von 20.000 Kindern vorkommt, beträgt nach heutigem Wissen nur etwa 1 auf 1.000 exponierte Feten, d.h., es tritt unter Lithiumtherapie etwa 20-mal häufiger auf als spontan (Shepard et al. 2002). Einige Autoren zweifeln einen signifikanten teratogenen Charakter inzwischen sogar an (Yacobi und Ornoy 2008). Unter Lithium wurde auch über vermehrte Frühgeburten, erhöhtes Geburtsgewicht und Polyhydramnie berichtet (Troyer et al. 1993).

Da unter der Geburt die Clearance sinkt und das therapeutische Dosisintervall bei Lithium sehr schmal ist, sind toxische Symptome bei Mutter und Kind nicht ungewöhnlich. Während der Schwangerschaft können toxische Symptome bei der Mutter durch eine Hyperemesis begünstigt werden, andererseits können toxische Symptome des Lithiums mit einer schwangerschaftsbedingten Emesis verwechselt werden.

Beim Neugeborenen können in einzelnen Fällen Atemstörungen, funktionelle kardiale Störungen wie persistierender fetaler Kreislauf, Vorhofflattern und erhebliche Rechtsherzbelastung bei pathologischem Lungengefäßwiderstand auftreten. Auch ein kurzzeitig mit ADH behandlungsbedürftiger Diabetes insipidus (Pinelli et al. 2002), Krampfanfälle und Hypothyreose wurden beschrieben (Malzacher et al. 2003; Zegers und Andriessen 2003; Frassetto et al. 2002; Llewellyn et al. 1998). Diese toxischen Effekte des Lithiums besserten sich meist innerhalb von 1–2 Wochen nach der Geburt. Bei Neugeborenen mit ausgeprägter Hypothyreose und konnataler Struma wurde jedoch auch über eine wochenlang erforderliche Thyroxin-Substitution berichtet (Frassetto et al. 2002). Länger anhalten kann auch ein Floppy-Infant-Syndrom mit Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung und Muskelhypotonie. Die spätere Entwicklung der Kinder verläuft anscheinend normal (Kozma 2005).

Empfehlung für die Praxis

Ist eine Lithiumtherapie in der Schwangerschaft erforderlich, sollten gleichbleibend niedrige Serumkonzentrationen angestrebt werden, insbesondere im 1. Trimenon. Die mütterliche Tagesdosis (üblicherweise 300 bis höchstens 1.200 mg/Tag) sollte auf 3–4 Einzeldosen verteilt werden. Bei Neueinstellung in der Schwangerschaft sollten alternative Strategien erwogen werden, z.B. Olanzapin. Nach Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung bzw. eine fetale Echokardiographie zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Die Schwangere soll keine salzarme Diät einhalten und keine Diuretika einnehmen. Letztere können einen paradoxen antidiuretischen Effekt bei gleichzeitiger Lithiumtherapie entfalten. Wegen Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt während der Schwangerschaft sollte die Serumkonzentration (0,5–0,8 mEq/l) monatlich kontrolliert und die Dosis dann ggf. erhöht werden. Im letzten Schwangerschaftsmonat müssen die Kontrollen wöchentlich und vor der Geburt alle 2 Tage durchgeführt werden. In der Woche vor der Geburt sollte, wenn möglich, die Dosis um 30–50% herabgesetzt werden. Eine Dehydratation ist ggf. mit parenteraler Flüssigkeitssubstitution zu therapieren. Nach der Geburt kann die vor der Schwangerschaft übliche Dosis wieder eingenommen werden. Dabei muss zunächst weiter engmaschig die Blutkonzentration kontrolliert und die Dosis wegen der erneuten Umstellung des Flüssigkeitshaushalts ggf. vorübergehend reduziert werden. Aufgrund der unreifen renalen Elimination insbesondere in den ersten Lebenstagen ist auf toxische Symptome beim Kind zu achten. Außerdem muss eine Hypothyreose ausgeschlossen werden. Die Entbindung sollte in einem Perinatalzentrum erfolgen.

Antiepileptika

Antiepileptika wie Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramamat und Valproinsäure werden ebenfalls als Phasenprophylaktika bei bipolaren affektiven (manisch-depressiven) Erkrankungen verordnet. Da vor allem Valproinsäure ein erhebliches teratogenes Potenzial besitzt und auch Carbamazepin Fehlbildungen und Dismorphien verursacht, sind diese beiden Mittel strikt zu meiden, wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann. Insbesondere Valproinsäure ist ausschließlich therapierefraktären Epilepsien vorbehalten. Zu Gabapentin, Levetiracetam und Topiramamat ist die Datenlage noch unzureichend. Lamotrigin kann hingegen zur Phasenprophylaxe in der Schwangerschaft verwendet werden. Teratogene Effekte wurden bei diesem Mittel bei umfassender Datenlage bisher nicht belegt.

Zu den Antiepileptika ▶ Kapitel 2.10.

Asenapin

Asenapin (Sycrest®) ist für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung zugelassen. Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die antagonistische Aktivität an den D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Wirkung zugrunde liegt. Asenapin zeigt bei nicht verbessertem Sicherheitsprofil eine geringere Wirksamkeit als Olanzapin (Arzneiverordnung in der Praxis 38/2; 2011). Bei einer Neueinstellung sollen besser erprobte Substanzen bevorzugt werden. Nach Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Mit Anpassungsstörungen beim Neugeborenen muss gerechnet werden. Daher ist eine Entbindung in einem perinatologischen Zentrum empfehlenswert.

Olanzapin

Das atypische Antiepileptikum Olanzapin (ZYPREXA®) kann bei bipolarer Störung verwendet werden und hat sich vor allem im Rahmen einer Monotherapie als günstig erwiesen (▶ Kap. 2.11.7).

2.11.9 Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa allgemein

Anxiolytika sollen Angst- und Spannungszustände lösen und den Einfluss negativer Emotionen auf das körperliche Befinden mindern (psychovegetative Entkopplung). Für diese Indikation werden bzw. wurden verschiedene Arzneimittel verwendet.

Als Schlafmittel (Hypnotika) werden Substanzen verschiedener Stoffgruppen eingesetzt. Sie führen dosisabhängig zu einer Sedierung oder wirken hypnotisch. Schlafstörungen haben die unterschiedlichsten Ursachen und sollten erst nach Ausschöpfung sämtlicher Alternativen medikamentös behandelt werden. Eine Dauermedikation mit Schlafmitteln ist wegen der Abhängigkeitsgefahr nicht nur in der Schwangerschaft kontraindiziert.

2.11.10 Benzodiazepine

Pharmakologie

Benzodiazepin-Derivate werden als Anxiolytika, Hypnotika und Antiepileptika (▶ Kap. 2.10) eingesetzt. Benzodiazepine sind strukturell miteinander verwandt. Ih-

re HWZ hängt vor allem von der biologischen Aktivität der Metaboliten ab, die durch Oxidation in der Leber entstehen.

Zur Narkoseeinleitung und als Hypnotika werden kurz wirksame Benzodiazepine (HWZ < 6 h) eingesetzt: *Brotizolam* (Lendormin[®]), *Flurazepam* (z.B. Dalmadorm[®], Staurodorm[®] Neu), *Midazolam* (Dormicum[®]), *Triazolam* (Halcion[®]).

Mittellang wirksame Benzodiazepine (HWZ 6–24 h) stehen als Sedativa und Hypnotika zur Verfügung: *Alprazolam* (z.B. Tafil[®]), *Bromazepam* (z.B. Bromazanyl[®], Lexotanil[®]), *Clotiazepam*, *Flunitrazepam* (z.B. Rohypnol[®]), *Loprazolam*, *Lorazepam* (z.B. Tavor[®]), *Lormetazepam* (z.B. Noctamid[®]), *Metaclozepam*, *Nitrazepam* (z.B. Mogadan[®], Radedorm[®]), *Oxazepam* (z.B. Adumbran[®], Praxiten[®]), *Temazepam* (z.B. Planum[®], Remestan[®]).

Lang wirksame Benzodiazepine (HWZ > 24 h bis mehrere Tage) werden hauptsächlich als Sedativa, Anxiolytika und Antikonvulsiva verordnet: *Chlordiazepoxid* (z.B. Librium[®], Radepur[®]), *Clobazam* (Frisium[®]), *Clonazepam* (Anteplepsin[®], Rivortril[®]), *Diazepam* (z.B. Faustan[®], Valium[®]), *Dikaliumclorazepat* (Tranxilium[®]), *Medazepam* (z.B. Rudotel[®]), *Nordazepam* (Tranxilium[®] N), *Prazepam* (Demetrim[®]).

Diazepam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und im Blut überwiegend an Plasmaproteine gebunden transportiert. In der Leber erfolgen eine Hydroxylierung und die Metabolisierung zu dem noch aktiven Desmethyldiazepam, das nach Glucuronidierung über die Nieren ausgeschieden wird. Die HWZ beträgt 1–2 Tage; beim Neugeborenen ist sie aufgrund verminderter Clearance erheblich verlängert.

Orale Kontrazeptiva können durch Hemmung des Metabolismus in der Leber die Alprazolam- oder Diazepamkonzentration erhöhen. Außerdem können sie die enterale Absorption von Benzodiazepinen verändern und zu einer Wirkungsabschwächung von Lorazepam durch Einwirkung auf dessen Kinetik führen. Andererseits ist eine Beeinträchtigung oraler Kontrazeptiva bei Benzodiazepintherapie durch Cytochrom-P450-Enzyminduktion möglich (Kuhl 2002). Diazepam ist gut plazentagängig. Unter der Geburt ist die Konzentration im Nabelvenenblut bis zu dreimal höher als im mütterlichen Blut.

Fehlbildungsrisiko

Für Benzodiazepine besteht nach heutigem Wissen kein nennenswertes teratogenes Risiko, obwohl die vorliegenden Studien ein teilweise widersprüchliches Bild ergeben. Die meisten Erfahrungen liegen zu *Diazepam* vor. Im Zusammenhang mit einer Benzodiazepintherapie im 1. Trimenon wurden Herzfehlbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Inguinalhernien und komplexe andere Fehlbildungen beschrieben (Übersicht bei McElhatton 1994). Bonnot et al. (2001) fanden kein erhöhtes Risiko für spezielle Fehlbildungen bei Benzodiazepinen insgesamt, jedoch einen Zusammenhang zwischen Analatresie und *Lorazepam*: Von 6 Kindern mit Analatresie, deren Mütter Benzodiazepine genommen hatten, waren 5 pränatal mit Lorazepam exponiert.

Zwei Fall-Kontroll-Untersuchungen mit rund 400 mit *Chlordiazepoxid* exponierten Schwangeren (Czeizel et al. 2004) sowie 10 Patientinnen mit *Alprazolam*, etwa 100 mit *Clonazepam* (► Kap. 2.10), 18 mit *Medazepam*, 18 mit *Nitrazepam* und 13 mit *Tofisopam* ergaben ebenfalls keine Hinweise auf nennenswerte teratogene Effekte (Lin et al. 2004; Eros et al. 2002).

Kleine Fallserien des ungarischen Fehlbildungsregisters zu Überdosen in suizidaler Absicht von *Alprazolam* (Gidai et al. 2008c), *Chlordiazepoxid* (Gidai et al. 2008b), *Diazepam* (Gidai et al. 2008a) und *Nitrazepam* (Gidai et al. 2010) erbrachten z.T.

Fehlbildungen bei den derart exponierten Kindern. Die Fallzahlen sind jedoch zu gering, die beobachteten Anomalien heterogen und betreffen auch kleinere Deformitäten, sodass keine Schlussfolgerungen daraus gezogen werden können.

Laegreid et al. (1989) berichteten über 8 Kinder, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft Arzneimittelabusus mit täglich mindestens 30 mg *Diazepam* bzw. mindestens 75 mg *Oxazepam* betrieben hatten. Alle Kinder wiesen Gesichtsdysmorphien auf, einige außerdem eine Mikrozephalie sowie postpartal toxische Symptome (Apnoe) und Entzugerscheinungen. Später wurden unterschiedlich ausgeprägte mentale Retardierungen, Konzentrationsstörungen und Hyperkinesien beobachtet. An diesen Falldarstellungen wird kritisiert, dass Art und Umfang der Exposition nicht ausreichend abgesichert sind und in einem Fall ein Zellweger-Syndrom nicht ausgeschlossen wurde. In Nachfolgeuntersuchungen wurde bei den etwa 18 Monate alten Kindern eine Besserung der Symptomatik festgestellt (Laegreid et al. 1992).

In einer Metaanalyse zeigten die gesammelten Daten von Kohortenstudien mit Schwangeren, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden, keine Auffälligkeiten. Die zusammenfassende Analyse der verfügbaren retrospektiven Fall-Kontroll-Studien erbrachte hingegen ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen bzw. für isolierte Mundspaltbildungen nach Behandlung der Mütter mit Benzodiazepinen (Dolovich 1998). Eine Aktualisierung der Metaanalyse von Dolovich (1998), die Kohortenstudien mit insgesamt über 4.000 Schwangeren einschließt (Enato et al. 2011), erbrachte wiederum kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (OR 1,07; 95%-CI 0,91 bis 1,25). *Alprazolam*, *Chlordiazepoxid*, *Diazepam* und *Oxazepam* waren, soweit spezifiziert, die vorwiegend erfassten Wirkstoffe. In diese aktualisierte Metaanalyse gingen zusätzlich zwei große Kohortenstudien mit zusammen über 3.000 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren ein (Oberlander et al. 2008; Wikner et al. 2007b). Wikner (2007b) betont, dass Frauen, die Benzodiazepine einnehmen, häufiger rauchen, andere Psychopharmaka einnehmen und einen niedrigeren Schulabschluss haben. Diese Faktoren sind als potenzielle negative Einflussgrößen für den Schwangerschaftsausgang einschließlich Vorkommen von Mundspaltbildungen zu berücksichtigen. Die auf der Basis von Fall-Kontroll-Studien diskutierte Verdopplung der Häufigkeit von Mundspaltbildungen hieße, dass, basierend auf dem Hintergrundrisiko von 8,5/10.000, auf 1.000 im 1. Trimenon exponierte Feten 1 zusätzliche Mundspaltbildung zu erwarten ist.

Anpassungsstörungen nach der Geburt

Gesichert ist das Risiko funktioneller Störungen beim Neugeborenen, wenn unter der Geburt Benzodiazepine hoch dosiert verabreicht oder über längere Zeiträume, das letzte Schwangerschaftsdrittel inbegriffen, regelmäßig Diazepam oder andere Benzodiazepine eingenommen wurden. Einerseits muss nach hohen Dosen sub partu mit Atemdepression gerechnet werden, wie z.B. bei Therapie einer Eklampsie. Andererseits kann nach andauernder Exposition eine Entzugssymptomatik mit Unruhe, Tremor, muskulärer Hypotonie, Erbrechen und Durchfall auftreten, wie auch nach Opiaten. Auch zerebrale Krampfanfälle in der Neonatalphase und ein Wochen bis Monate anhaltendes Floppy-Infant-Syndrom mit Muskelschlaffheit, Lethargie, Temperaturregulationsstörungen und Trinkschwäche sind möglich. Aufgrund der Akkumulation im Feten können im Einzelfall schon geringe Dosen Diazepam (< 10 mg) beim Neugeborenen zu klinischen Symptomen führen (Peinemann und Daldrup 2001).

Das Neugeborene metabolisiert Benzodiazepine wesentlich langsamer als der Erwachsene. Langzeitwirkungen einer pränatalen Exposition auf die spätere Entwick-

lung des Kindes sind nicht abschließend geklärt. Besorgniserregende Hinweise gibt es bisher aber nicht.

Benzodiazepine können in der Peripartalphase Bilirubin aus der Albuminbindung im Blut verdrängen und zumindest theoretisch einen Icterus neonatorum verstärken.

Empfehlung für die Praxis

Bei strenger Indikationsstellung sind Benzodiazepine Mittel der Wahl zur Behandlung einer akuten Angstsymptomatik und in bestimmten Fällen auch von Schlafstörungen in der Schwangerschaft. Sie sollten, auch nach Ausschöpfung aller nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten und medikamentösen Alternativen (z.B. niedrig dosierte Antidepressiva wie etwa Amitriptylin), nur kurzzeitig verordnet werden. Eine Dauertherapie im letzten Trimenon, z.B. als Zusatzmedikation zur Wehenhemmung, oder eine Behandlung am Geburtstermin ist wegen möglicher neonataler Komplikationen besonders kritisch zu prüfen. In den ersten Lebenstagen muss verstärkt auf Symptome beim Kind geachtet werden. Nach Möglichkeit sollte mit der werdenden Mutter eine Dosisreduktion, abhängig von der HWZ, vor dem erwarteten Geburtstermin besprochen werden. Besteht kein Kinderwunsch, müssen kontrazeptive Maßnahmen die Therapie mit Benzodiazepinen berücksichtigen: Aufgrund der durch Enzyminduktion verursachten Unsicherheit hormoneller Kontrazeption sollte keine systemische Hormontherapie, also auch keine oralen Kontrazeptiva, gewählt werden, da selbst die gelegentlich empfohlene Verdopplung der Dosis nicht die gewünschte Sicherheit garantiert. Zu bevorzugen wäre ein Intrauterinsystem mit lokaler Gestagenabgabe (Mirena®) oder, bei etwas geringerer Sicherheit, ein Intrauterinpeessar (IUP). Nur wenn diese Methoden nicht vertragen werden, ist eine höher dosierte hormonelle Kontrazeption – ggf. mit Einschränkungen der Verlässlichkeit – in Betracht zu ziehen. Hierfür kommt eine durchgehende Einnahme von täglich 2 Dosen eines niedrig dosierten monophasischen Präparats in Frage, und zwar im Langzyklus durchgehend für 3–9 Monate.

2.11.11 Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon

Eszopiclon, *Zaleplon* (Sonata®), *Zolpidem* (z.B. Stilnox®) und *Zopiclon* (Ximovan®) sind Hypnotika mit agonistischer Wirkung am Benzodiazepinrezeptor. Sie sind chemisch nicht mit der Gruppe der Benzodiazepine verwandt. Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies und bisher vorliegende epidemiologische Daten lassen keine teratogenen Effekte erkennen.

Eine taiwanische Studie hat 2.497 Frauen mit *Zolpidem* in der Schwangerschaft über Versicherungsdaten identifiziert und einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Von den Frauen waren 535 zumindest im 1. Trimenon exponiert. Es fanden sich geringfügig erhöhte Risiken u.a. für intrauterine Wachstumsverzögerung und Frühgeburtlichkeit, nicht aber für ausgewählte ZNS-Fehlbildungen (Wang et al. 2010). In einer Untersuchung des schwedischen Geburtenregisters wurden keine Hinweise auf Teratogenität bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-Agonisten im 1. Trimenon gefunden. Von den insgesamt knapp 2.000 Schwangeren hatten 61 Zolpidem verschrieben bekommen (Wikner 2007a). Wikner (2007a) betont, dass Frauen, die Benzodiazepin-Agonisten einnehmen, häufiger rauchen, andere Psychopharmaka einnehmen und einen niedrigeren Schulabschluss haben. Diese Faktoren sind als potenzielle negative Einflussgrößen für den Schwangerschaftsausgang zu berücksichtigen. In einer weiteren Studie wurden keine großen Fehlbildungen bei 17 Kindern beobachtet, die im 1. Trimenon mit Zolpidem exponiert waren (Juric et al. 2009).

Eine weitere Publikation der schwedischen Daten zu *Zaleplon*, *Zolpidem* und *Zopiclon* mit über 1.300 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren ergab keine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate, lediglich eine auf 4 Kindern beruhende Assoziation mit nicht-atresieartigen Darmfehlbildungen (Wikner und Källén 2011). Die Autoren diskutieren diesen Befund als möglicherweise zufälliges Ergebnis zahlreicher Assoziationstests.

In zwei kleinen prospektiven Studien mit zusammen 70 im 1. Trimenon mit *Zopiclon* behandelten Schwangeren fanden sich keine Hinweise auf Teratogenität (Stephens et al. 2008; Diav-Citrin et al. 1999).

Zu *Eszopiclon*, dem S-Enantiomer von *Zopiclon*, liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Empfehlung für die Praxis

Bei eindeutiger Indikation dürfen kurzfristig Benzodiazepin-Agonisten in der Schwangerschaft verordnet werden, wobei das am besten untersuchte *Zolpidem* bevorzugt werden sollte. Mit Anpassungsstörungen des Neugeborenen muss nach Anwendung im 3. Trimenon bzw. bis zur Geburt gerechnet werden.

2.11.12 Andere Anxiolytika und Hypnotika

*Baldrian*produkte (z.B. *Baldrian Dispert*®) werden bei Unruhe oder Einschlafstörungen auch von Schwangeren häufig eingenommen. Systematische Untersuchungen liegen jedoch nicht vor, allerdings auch keine Hinweise auf Teratogenität beim Menschen (► Kap. 2.19.3).

Bis zur Einführung der Benzodiazepine waren Barbitursäurederivate die wichtigsten Schlafmittel. Seitdem haben *Barbiturate* ihre Bedeutung als Hypnotika fast vollständig verloren. Anwendung findet heute fast nur noch das *Phenobarbital* (z.B. *Luminal*®). Erfahrungen zu Barbituraten in der Schwangerschaft wurden hauptsächlich bei der Behandlung der Epilepsie gesammelt (► Kap. 2.10.23). Bei kurzzeitiger Verwendung als Schlafmittel und zur Narkose sind Barbiturate als wahrscheinlich sicher für den Embryo anzusehen. Eine Gabe unter der Geburt kann eine Atemdepression beim Neugeborenen verursachen.

Buspiron (*Bespar*®) ist ein Serotonin-Agonist bzw. hat eine Affinität zu Serotonin- und Dopaminrezeptoren und kann den Prolactinspiegel erhöhen. Es wird eher selten bei Angst- und Unruhezuständen eingesetzt. Es liegen Einzelfallberichte vor, die bisher keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, aber unzureichend für eine differenzierte Risikobewertung sind. Im Tierversuch zeigte das Präparat keine teratogene Wirkung.

Chloralhydrat (z.B. *Chloraldurat*®) wird seit über 100 Jahren eingesetzt und ist damit das älteste derzeit noch benutzte Hypnotikum. Nach der Resorption wird Chloralhydrat rasch zu dem ebenfalls hypnotisch wirksamen Metaboliten Trichloroethanol umgewandelt und teilweise zu Trichloressigsäure metabolisiert. In einer Studie wurden chromosomale Veränderungen beobachtet (Sora et al. 1987), jedoch konnte im Tierversuch an der Maus keine erhöhte Fehlbildungsrate nachgewiesen werden. Es gibt nur wenige Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft. Über ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde nicht berichtet (Heinonen et al. 1977).

Clomethiazol (*Distraneurin*®) wird bei akuten Entzugserscheinungen nach chronischem Alkoholabusus eingesetzt.

Diphenhydramin (z.B. Dolestan[®], Emesan[®], nervo OPT[®] N): zur Anwendung von H₁-Antihistaminika in der Schwangerschaft ▶ Kapitel 2.4.2.

Doxylamin (z.B. Gittalun[®], Hoggar[®] Night, Sedaplus[®]): zur Anwendung von H₁-Antihistaminika in der Schwangerschaft ▶ Kapitel 2.4.2.

Hydroxyzin (z.B. Atarax[®]) ist ein Antihistaminikum mit sedativen, antiemetischen und angstlösenden Eigenschaften. Es liegen mehrere Untersuchungen mit zusammen etwa 240 Schwangerschaften vor. Hinweise auf entwicklungs-toxische Effekte ergeben sich hieraus nicht (Diav-Citrin et al. 2003; Einarson et al. 1997). Tierexperimentell finden sich Hinweise auf Teratogenität.

Kavain ist zusammen mit anderen Kavalactonen einer der Hauptinhaltsstoffe aus der *Kava-Kava*-Wurzel (*Piper methysticum*, *Rauschpfeffer*). Diesem Wirkstoff mit antidopaminergem und daher auch prolactinergem Wirkung werden psychostabilisierende Eigenschaften zugeschrieben. Untersuchungen zur Anwendung bei Schwangeren liegen nicht vor, allerdings gibt es bisher auch keine Hinweise auf teratogene Effekte. Aufgrund seiner Hepatotoxizität hat es in den vergangenen Jahren an Bedeutung verloren.

Melatonin (Circadin[®]) ist ein physiologischerweise im Körper aktiver Wirkstoff, der für den Schlaf-wach-Rhythmus wichtig ist. Seine Konzentration steigt in der Schwangerschaft an. Ein Übergang therapeutisch zugeführten Melatonins auf den Feten ist nachgewiesen. Im Tierversuch wurde auch ein Einfluss auf den Tagesrhythmus pränatal exponierter Tiere beobachtet. Embryotoxische Effekte sind nicht bekannt, beim Menschen jedoch auch nicht systematisch untersucht. Eine Prolactin erhöhende Wirkung wurde ebenfalls gezeigt.

Melperon (Eunerpan[®]) hat als Hypnotikum keine Relevanz.

Meprobamat ist einer der ältesten Tranquilizer, hat seit Einführung der Benzodiazepine therapeutisch aber keine Bedeutung mehr. In einer Studie mit 400 Frauen, die Meprobamat im 1. Trimenon erhalten hatten, war die Häufigkeit von Herzfehlbildungen erhöht (Milkovich und van den Berg 1974). Diese Beobachtung konnte in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Unbestätigt blieb auch der Verdacht auf Polydaktylie durch mütterliche Meprobamatbehandlung. Im Tierversuch fanden sich bei Mäusen unter hohen Dosen Anomalien der Endphalangen und bei Ratten Verhaltensauffälligkeiten.

Scopolamin-HBr (Scopoderm TTS[®] Membranpflaster) hat als Hypnotikum keine Bedeutung mehr. Zu diesem älteren Mittel gibt es keine Hinweise auf Teratogenität beim Menschen oder im Tierversuch. Der anticholinerge Wirkstoff kann fetale Tachykardien verursachen.

Tryptophan (z.B. Ardeydorm[®]) ist eine Aminosäure, die bei Schlafstörungen gegeben wurde. Bei chronischem Gebrauch während der Schwangerschaft wurden beim Feten eine Zunahme der Atembewegungen und ein Fall einer persistierenden Eosinophilie beim Kind nach pränataler Exposition aufgrund mütterlicher Einnahme tryptophanhaltiger Nahrungsergänzungsmittel registriert (Hatch et al. 1991).

Empfehlung für die Praxis

Die hier genannten Arzneimittel sollten, mit Ausnahme von Baldrian (▶ Kap. 2.19.3) und den sedierenden Antihistaminika wie Diphenhydramin (▶ Kap. 2.2.1), während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Eine dennoch erfolgte Einnahme dieser Präparate rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16).

Nach Behandlung mit Barbituraten im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Regelmäßige Anwendung am Ende der Schwangerschaft kann bei den hier genannten Mitteln zu Anpassungsstörungen beim Neugeborenen führen. Behandlungsbedürftige Schlafstörungen sollten primär mit sedierenden Antihistaminika oder einem anderen der besser untersuchten Mitteln wie z.B. kurzfristig mit Benzodiazepinen, Zolpidem oder bei entsprechender Indikation mit Antidepressiva behandelt werden.

2.11.13 Psychoanaleptika

Psychoanaleptika sind Psychostimulanzien, welche die Aktivität bestimmter Abschnitte des Zentralnervensystems steigern. Sie wirken weder depressionslösend noch stimmungsaufhellend. Zu den Analeptika im weiteren Sinne gehören die Methylxanthine Coffein und Theobromin (► Kap. 2.21.2).

Die am häufigsten verwendeten Analeptika sind Derivate des *Phenylethylamins*. Der Prototyp dieser Substanzgruppe ist das *Amphetamin* (► Kap. 2.21.5). Die sog. „Weckamine“ sind den Sympathomimetika verwandt, steigern bei Ermüdung die Leistungsfähigkeit und können zur Abhängigkeit führen. Zu dieser Substanzgruppe gehören die früher erhältlichen Mittel *Amfetaminil* (AN 1®), *Fenetyllin* (Captagon®) und *Methylphenidat* (Ritalin®). Auch *Modafinil* (Vigil®) und *Natriumoxybat* (Xyrem®), bei Narkolepsie mit Kataplexie eingesetzt, und *Pemolin* (Tradon®), ein Oxazolidin, das z.B. bei Aufmerksamkeitsdefizit verwendet wurde, gehören zu den Psychostimulanzien.

Methylphenidat hat bei Anwendung in über 100 Schwangerschaften, davon über 60 im 1. Trimenon exponiert, keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität ergeben (Wajnberg et al. 2011; Golub et al. 2005; DeBooy et al. 1993). Wajnberg et al. (2011) fanden gegenüber einer Kontrollgruppe keine Unterschiede beim Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie bei der Rate an Fehlgeburten. Die bisher publizierten Fallserien reichen jedoch für eine differenzierte Bewertung nicht aus. Soweit untersucht, ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf Teratogenität. Einerseits wird Missbrauch mit dem Medikament betrieben, zum anderen wird es in jüngerer Vergangenheit zunehmend bis ins Erwachsenenalter wegen Aufmerksamkeitsdefizit und hyperkinetischen Verhaltens gegeben und kann dann zufällig zu einer Exposition während der Schwangerschaft führen.

Zu *Modafinil* liegen ein publizierter Fallbericht zu einem gesunden Kind (Williams et al. 2008) und wenig spezifizierte Angaben des Herstellers zu 9 exponierten Schwangerschaften vor, die keinen Hinweis auf Teratogenese bieten.

Natriumoxybat ist auch als Droge (Liquid Ecstasy) bekannt (► Kap. 2.21.9).

Zur Anwendung von *Amfetaminil*, *Fenetyllin* und *Pemolin* während der Schwangerschaft gibt es keine für eine Risikobeurteilung ausreichenden Daten. Hinweise auf Teratogenität im Tierversuch liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Die genannten Psychoanaleptika sind in der Schwangerschaft zu meiden. Eine dennoch erfolgte Exposition im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16) noch invasive Diagnostik, allenfalls kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

2.11.14 Parkinsonmittel

In der Schwangerschaft spielen Parkinsonmittel allenfalls beim Restless-Legs-Syndrom eine Rolle, der juvenile Parkinsonismus ist hingegen sehr selten.

Amantadin (z.B. Adekin[®], Amanta[®]) verstärkt die Dopamin-Aktivität am Rezeptor und wird deshalb als Antiparkinsonmittel eingesetzt. Außerdem wirkt es als Virustatikum gegen Influenza-A-Viren. In Tierversuchen mit Ratten wirkt Amantadin in hohen Dosen teratogen. Beim Menschen wurden in Fallserien und Einzelfallberichten, die insgesamt über 150 Schwangerschaften mit Exposition zu verschiedenen Zeitpunkten umfassen, einige unterschiedliche Fehlbildungen beschrieben, die weder ein typisches Muster erkennen lassen noch aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden differenzierte Schlussfolgerungen zum Risiko des Amantadins erlauben (z.B. Greer et al. 2010).

Etwa 60 Fallberichte zu *L-Dopa* (*Levodopa*) in Kombination mit *Benserazid* oder *Carbidopa* (z.B. in Levopar[®]) deuten nicht auf Störungen der vorgeburtlichen Entwicklung hin (Dostal et al. 2012).

Zu *Pramipexol* (Sifrol[®]) liegt eine Fallserie mit 12 Schwangeren vor, die keinen Hinweis auf teratogene Effekte bietet, für eine differenzierte Beurteilung aber unzureichend ist. Zu *Ropinirol* (REQUIP[®]) und *Rotigotin* (Neupro[®]) gibt es nur Einzelfälle (Dostal et al. 2012).

Andere als Parkinsonmittel verwendete Dopamin-agonistisch wirkende Ergotamin-Abkömmlinge sind *Bromocriptin* (z.B. Pravidel[®]), *Cabergolin* (z.B. Cabaseril[®]), *α-Dihydroergocryptin* (Almirid[®]), *Lisurid* (z.B. Dopergin[®]) und *Pergolid* (z.B. Parkotil[®]). Einige dieser Mittel werden bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter auch bei Prolactinomen und daraus resultierenden Fertilitätsstörungen eingesetzt (► Kap. 2.15.3).

Weitere Parkinsonmittel, die z.T. zur Behandlung der durch klassische Neuroleptika induzierten extrapyramidalen Symptome verwendet werden, sind *Biperiden* (z.B. Akineton[®]), *Benzatropin*, *Bornaprin* (Sormodren[®]), *Budipin* (Parkinsan[®]), *Metixen* (z.B. Tremarit[®]), *Piribedil* (Clarium[®]), *Pridinol* (Myoson[®]), *Procyclidin* (Osnervan[®]), *Tetrabenazin* (Nitoman[®]) für hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington, *Tiaprid* (Tiapridex[®]) und *Tribexyphenidyl* (z.B. Artane[®]) sowie die Monoaminoxidase-B-Hemmstoffe (MAO-B-Hemmer) *Selegilin* (z.B. Antiparkin[®]) und *Rasagilin* (AZILECT[®]).

Mit Ausnahme der älteren Ergotamin-Abkömmlinge liegen zu den meisten dieser Mittel keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft vor. Hinweise auf ein erhebliches teratogenes Potenzial beim Menschen sind bisher nicht erkennbar.

Empfehlung für die Praxis

In gut begründeten Einzelfällen ist die Behandlung mit Parkinsonmitteln auch im 1. Trimenon akzeptabel, z.B. bei Therapie eines Prolactinoms mit Ergotamin-Derivaten, oder von extrapyramidalen Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie mit Biperiden. Bei ausgeprägter Restless-Legs-Symptomatik sind Cabergolin oder Levodopa verantwortlich. Keines der hier erörterten Mittel rechtfertigt, wenn es im 1. Trimenon eingenommen wurde, einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Nach Exposition im 1. Trimenon kann jedoch eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten angeboten werden.

.....

Literatur

- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al.; National Birth Defects Prevention Study: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2684–92.
- Alwan S, Reefhuis J, Bortto LD, et al.: Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 52–6.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al.; National Birth Defects Prevention Study: Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(2): 264–70.
- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, et al.: Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 872–81.
- Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al.: Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(3): 246–52.
- Arora M, Praharaaj SK: Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiatry*. 2006; 21(5): 345–6.
- Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, et al.: First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(2): 94–100.
- Barnas C, Bergant A, Hummer M, et al.: Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 945.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al.: Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29(5): 918–26.
- Bartfai Z, Kocsis J, Puho EH, et al.: A population-based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 276–285.
- Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL, et al.: The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology* 2001; 15: 265–71.
- Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW: The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13,554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 121–6.
- Bolte AC, van Eyck J, Bruinse HW, et al.: Ketanserin versus dihydralazine in the management of early-onset pre-eclampsia: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 15.
- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, et al.: Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 456–8.
- Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L: Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009; 31(3): 404–9.
- Boyce PM, Hackett LP, Ilett KF: Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14(2): 169–72.
- Briggs GG, Ambrose PJ, Ilett KF, et al.: Use of duloxetine in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1898–902.
- Bromiker R, Kaplan M: Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA* 1994; 272: 1722–3.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, et al.: Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142: 402–8.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al.: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010–5.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, van Marter LJ, et al.: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579–87.

- Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I, et al.: Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 932–6.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al.: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–50.
- Cole JA, Modell JG, Haight BR, et al.: Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 [a]; 16(5): 474–84.
- Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, et al.: Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 [b]; 16(10): 1075–85.
- Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, et al.: Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(3): 142–52.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, et al.: Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Jul 4 [Epub ahead of print].
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sörensén HAT, et al.: A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 593–8.
- Davis JM, Chen N: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 192–208.
- Davis RL, Rubanowicz D, McPhillips H, et al.; HMO Research Network Center for Education, Research in Therapeutics: Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(10): 1086–94.
- DeBooy VD, Seshia MM, Tenenbein M, et al.: Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1062–5.
- Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, et al.: Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol* 1999; 16: 157–60.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or other antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1239–43.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al.: The safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 317–22.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al.: Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multi-center, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 695–705.
- Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al.: Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8): 1280–4.
- Dolovich LR, Addis A, Regis Vaillancourt, et al.: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839–43.
- Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Restless legs treatment in pregnancy 2012 (Manuskript eingereicht).
- Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, et al.: Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics* 2008; 122(3): e710–5.
- Duijvestijn YCM, Kalmeijer MD, Passier ALM, et al.: Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 581–2.
- Duwe K, Rasmussen S, Louik C, et al.: Maternal exposure to venlafaxine and risk for birth defects. *Birth Defects Res A* 2010; 88: 364.

- Einarson A, Bailey B, Jung G, et al.: Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.
- Einarson A, Selby P, Koren G: Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 44–8.
- Einarson A, Pistelli A, de Santis M, et al.: Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165(6): 749–52.
- Einarson A, Choi J, Einarson TR, et al.: Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2009; 54(4): 242–6.
- Ellfolk M, Malm H: Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010; 30(2): 249–60.
- Enato E, Moretti M, Koren G: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(1): 46–8.
- Ericson A, Källén B, Wiholm BE: Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503–8.
- Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al.: A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 147–54.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al.: Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c4737. doi: 10.1136/bmj.c4737.
- Figueroa R: Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31(8): 641–8.
- Frassetto F, Martel FT, Barjhoux CE, et al.: Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1745–8.
- Gentile S: Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010; 36(3): 518–544.
- Gentile S: Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123(4): 266–75.
- Gentile S, Galbally M: Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 128(1–2):1–9.
- Gidai J, Acs N, Bánhidly F, et al.: No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health* 2008 [a]; 24(1–2): 29–39.
- Gidai J, Acs N, Bánhidly F, et al.: A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008 [b]; 24(1–2): 41–51.
- Gidai J, Acs N, Bánhidly F, et al.: An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health* 2008 [c]; 24(1–2): 53–60.
- Gidai J, Acs N, Bánhidly F, et al.: Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(2): 175–82.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC: Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399–403.
- Golub M, Costa L, Crofton K, et al.: NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 300–81.
- Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, et al.: Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4): 711–716.

- Guclu S, Gol M, Dogan E, et al.: Mirtazapine use in resistant hyperemesis gravidarum: report of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 298–300.
- Habermann F, Karbaum F, Meister R, et al.: Pregnancy outcome after exposure to second-generation antipsychotics (Abstract). *Reprod Toxicol* 2010; 30: 228.
- Hadjikhani N: Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link? *Med Hypotheses* 2010; 74(5): 880–3.
- Hale TW, Kendall-Tackett K, Cong Z, et al.: Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; 5(6): 283–8.
- Hallberg P, Sjöblom V: The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Pharmacol* 2005; 25: 59–73.
- Hansen D, Lou HC, Olsen J: Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet* 2000; 356: 875–80.
- Hatch DL, Garona JE, Goldman LR, et al.: Persistent eosinophilia in an infant with probable intrauterine exposure to L-tryptophan-containing supplements. *Pediatrics* 1991; 88(4): 810–3.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, et al.: Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 184–91.
- Heinonen OP, Slone D, Dick LM, et al.: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton/USA: Publishing Sciences Group 1977.
- Hendrick V, Stow ZN, Altschuler LL: Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 993–6.
- Henke M, Schmidt KG: Aktuelle Arzneitherapie der Schizophrenie: Empfehlungen für den Allgemeinarzt. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 20–2.
- Herbst F, Gortner L: Paroxetin-Entzugs-Syndrom als Differenzialdiagnose der akuten neonatalen Enzephalitis? *Z Geburtsh Neonatol* 2003; 207: 232–4.
- Hilli J, Heikkinen T, Rontu R, et al.: MAO-A and COMT genotypes as possible regulators of perinatal serotonergic symptoms after in utero exposure to SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(5): 363–70.
- Hoppenbrouwers CJ, Bosma J, Wennink HJ, et al.: Neonatal seizures on EEG after in utero exposure to venlafaxine. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(3): 454–6.
- Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, et al.: Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12(6): 441–6.
- Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al.: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530–3.
- Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK: Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 723–4.
- Källén B: Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 [a]; 158: 312–6.
- Källén B: Fluoxetine use in early pregnancy. *Birth Defects Res B* 2004 [b]; 71: 395–6.
- Källén B, Otterblad Olausson P: Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21(3): 221–2.
- Källén B, Otterblad Olausson P: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A* 2007; 79(4): 301–8.
- Källén B, Otterblad Olausson P: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 801–806.
- Kennedy DS, Evans N, Wang I, et al.: Fetal abnormalities associated with high-dose tranquypromine in two consecutive pregnancies (abstract). *Teratology* 2000; 61: 441.
- Kesim M, Yaris F, Kadioglu M, et al.: Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe? *Teratology* 2002; 66: 204 (Letter).
- Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weischedel D: Healthy outcome under olanzapine – treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78–80.

- Kirsch I: Antidepressants and the placebo response. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18(4): 318–22.
- Klys M, Rojek S, Rzepecka-Woźniak E: Neonatal death following clozapine self-poisoning in late pregnancy: an unusual case report. *Forensic Sci Int* 2007; 171(1): e5–e10.
- Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, et al.: Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure: clinical symptoms correlate with serum levels. *Ther Drug Monit* 2006; 28(1): 5–7.
- Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, et al.: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 29–36.
- Kozma C: Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2005; 132 A: 441–4.
- Kuhl H: Einfluss von Psychopharmaka auf Reproduktion und Kontrazeption. In: Kuhl H (Hrsg.) *Sexualhormone und Psyche*. Stuttgart: Thieme 2002, S. 48–56.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al.: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998; 279: 609–10.
- Kusakawa S, Yamauchi J, Miyamoto Y, et al.: Estimation of embryotoxic effect of fluoxetine using embryonic stem cell differentiation system. *Life Sci* 2008; 83(25–26): 871–7.
- Laegreid L, Olegard R, Walstrom J, et al.: Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr* 1989; 114: 126–31.
- Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A: Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines – a prospective study. *Neuropediatrics* 1992; 23: 60–7.
- Laine KL, Heikkinen T, Ekblad U, et al.: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 720–6.
- Lenestål R, Källén B: Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6): 607–13.
- Leucht S, Corves C, Arbtter D, et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
- Leventhal K, Byatt N, Lundquist R: Fetal cardiac arrhythmia during bupropion use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(7): 980–1.
- Levinson AJ, Zipursky RB: Antipsychotics and the treatment of women with psychosis. In: Steiner M, Koren G (eds.) *Handbook of Female Psychopharmacology*. London: Dunitz 2003, p. 63.
- Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al.: Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 534–6.
- Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR: The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 57–64.
- Loiuk C, Lin AE, Werler MM, et al.: First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675–83.
- Maayan-Metzger A, Kuint J, Lubetsky A, et al.: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor intake does not seem to affect neonatal platelet function tests. *Acta Haematol* 2006; 115(3–4): 157–61.
- MacKay FJ, Wilton LV, Pearce GL, et al.: The safety of risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998; 12: 413–8.
- Malek-Ahmadi P: Olanzapine in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1294–5.
- Malm H, Artama M, Gissler M, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1): 111–20.
- Malzacher A, Engler H, Drack G, et al.: Lethargy in a newborn: lithium toxicity or lab error? *J Perinat Med* 2003; 31: 340–2.
- Manber R, Schnyer RN, Lyell D, et al.: Acupuncture for depression during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(3): 511–20.

- Mattson SN, Calarco KE, Kao KK, et al.: Neurodevelopmental outcome of infants and toddlers exposed prenatally to selective serotonin reuptake inhibitors. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 261.
- McElhatton PR: The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 461–75.
- McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E, et al.: The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10: 285–94.
- McKenna K, Einarson A, Levinson A, et al.: Significant changes in antipsychotic drug use during pregnancy. *Vet Human Toxicol* 2004; 46: 44–6.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al.: Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–9.
- Mendhekar DN, War L, Sharma JB, et al.: Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 122–3.
- Merlob P, Birk E, Sirota L, et al.: Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(10): 837–41.
- Meut C, Bavoux F, Cynober E, et al.: Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected. *Can J Psychiatry* 1994; 39: 127.
- Mhanna MJ, Bennett JB, Izatt SD: Potential fluoxetine chloride (Prozac) toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1997; 100: 158–9.
- Milkovich L, van den Berg BJ: Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974; 291: 1268–71.
- Morag I, Batash D, Keidar R, et al.: Paroxetine use throughout pregnancy: Does it pose any risk to the neonate? *J Toxicology* 2004; 42: 97–100.
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al.: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005; 293: 2372–83.
- Mulder EJ, Ververs FF, de Heus R, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors affect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacology* 2011 Apr 27 [Epub ahead of print].
- Müller-Oerlinghausen INITIALEN: Antidepressiva sind nur bei sehr schwerer Depression Placebo eindeutig überlegen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2011; 39/3: 60–2.
- Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, et al.: Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1801–5.
- Nagy A, Tenyi T, Lenard K, et al.: Olanzapine and pregnancy. *Orv Hetil* 2001; 142: 137–8.
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A: Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182(10): 1031–7.
- Neumann NU, Frasch K: Olanzapin und Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2001; 72: 876–8.
- Nordeng H, Gelder M, Spigset O, et al.: Antidepressant exposure, maternal depression and pregnancy outcome – results from the Norwegian mother and child cohort study (Abstract). *Reprod Toxicol* 2011; 31: 263.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258–62.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al.: Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889–95.
- Nulman I, Knittel-Keren D, Valo S, et al.: Child neurodevelopment following exposure to venlafaxine in utero, unexposed siblings as comparison groups: preliminary results. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 321.

- Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, et al.: Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 230–7.
- Oberlander TF, Eckstein Grunau R, Fitzgerald C, et al.: Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal selective serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 2005; 115: 411–25.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al.: Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83(1): 68–76.
- Oberlander TF, Papsdorf M, Brain UM, et al.: Prenatal effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, serotonin transporter promoter genotype (SL-C6A4), and maternal mood on child behavior at 3 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(5): 444–51.
- Pariante CM, Seneviratne G, Howard L: Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *Psychol Med* 2011; 41(1): 15–7.
- Pearson KH, Nonacs RM, Viguera AC, et al.: Birth outcomes following prenatal exposure to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8): 1284–9.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b3569. doi: 10.1136/bmj.b3569.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J: Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010; 125(3): e600–8.
- Peinemann F, Daldrup T: Severe and prolonged sedation in five neonates due to persistence of active diazepam metabolites. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 378–81.
- Petik D, Acs N, Bánhidly F, et al.: A study of the potential teratogenic effect of large doses of promethazine used for a suicide attempt by 32 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008; 24(1–2): 87–96.
- Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, et al.: Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 245–9.
- Rampono J, Simmer K, Ilett KF, et al.: Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(3): 95–100.
- Ratnayake T, Libretto SE: No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 76–7.
- Reis M, Källén B: Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 279–88.
- Reis M, Källén B: Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40(10): 1723–33.
- Rohde A, Dembinski J, Dorn C: Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 219–21.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al.: Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol treatment of schizophrenia. *JAMA* 2003; 290: 2693–702.
- Saks BR: Mirtazapine: treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Womens Ment Health* 2001; 3: 165–70.
- Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN: The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 230–4.
- Salvia-Roiges GL, Goncè-Mellgren A, Esque-Ruiz MT, et al.: Neonatal convulsions and subarachnoidal hemorrhage after in utero exposure to paroxetine. *Rev Neurol* 2003; 36: 724–6.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482–7.

- Sari Y, Zhou FC: Serotonin and its transporter on proliferation of fetal heart cells. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21 (8): 417–24.
- Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y, et al.: Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479–84.
- Scialli AR, Iannucci AR: Whole embryo culture and the identification of „teratogenicity“. *Reprod Toxicol* 2010; 29(2): 247–8; author reply 249–50.
- Shechtman S, Sabbah U, Diav-Citrin O, et al.: Lack of teratogenic effect of citalopram/escitalopram after in-utero exposure (abstract). *Reprod Toxicol* 2011; 31: 265.
- Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, et al.: Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153–61.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055–61.
- Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, et al.: Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 2004–9.
- Sora S, Agostini Carbone ML: Chloral hydrate, methylmercury hydroxide and ethidium bromide affect chromosome segregation during meiosis of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1987; 190: 13–7.
- Stephens S, Wilson G, Gilfillan C, et al.: Preliminary data on therapeutic exposure to zopiclone during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 73–74.
- Stephens S, Adams S, Richardson JL, et al.: Outcome of pregnancy after first trimester exposure to venlafaxine (abstract). *Birth Defects Res A* 2011; 91: 414.
- Steyn DW, Odendaal HJ: The effect of oral ketanserin on fetal heart rate parameters. *J Matern Fetal Investig* 1998; 8: 126–9.
- Tabacova SA, McCloskey CA, Fisher JE: Adverse developmental events reported to FDA in association with maternal citalopram treatment in pregnancy. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 361.
- Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI, et al.: Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588–9.
- Tényi T, Trixler M, Keresztes Z: Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674.
- Treichel M, Schwendener Scholl K, Kessler U, et al.: Is there a correlation between venlafaxine therapy during pregnancy and a higher incidence of necrotizing enterocolitis? *World J Pediatr* 2009; 5(1): 65–7.
- Troyer WA, Pereila GR, Lannon RA, et al.: Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 1993; 13: 123–7.
- Turcotte V, Ferreira E, Duperron L: Utilité du dropéridol et de la diphenhydramine dans l'hyperemesis gravidarum. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001; 23: 133–9.
- Tyrer P, Kendall T: The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009; 373(9657): 4–5.
- Vial T, Bernard N, Carlier P, et al.: Paroxetine and congenital malformations: a prospective comparative study (Abstract). *Französische Pharmakovigilanz-Konferenz* 2006.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al.: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179–84.
- Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, et al.: Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102–4.
- Wajnberg R, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al.: Pregnancy outcome after in-utero exposure to methylphenidate: A prospective comparative cohort study (abstract). *Reprod Toxicol* 2011; 31: 267.

- Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al.: Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(3): 369–74.
- Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF: A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121(6): 471–9.
- Wichman CL, Moore KM, Lang TR, et al.: Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 23–7.
- Wikner BN, Stiller CO, Källén B, et al.: Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: maternal characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 [a]; 16(9): 988–94.
- Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al.: Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 [b]; 16(11): 1203–10.
- Wikner BN, Källén B: Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(3): 356–9.
- Williams SF, Alvarez JR, Pedro HF, et al.: Glutaric aciduria type II and narcolepsy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (2 Pt 2): 522–4.
- Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al.: Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011; 28(1): 19–24.
- Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011 Apr 5 [Epub ahead of print].
- Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, et al.: Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166(5): 557–66.
- Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al.: First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(3): 159–70.
- Yacobi S, Ornoy A: Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45(2): 95–106. Review.
- Yogev Y, Ben-Haroush A, Kaplan B: Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 259–60.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al.: Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.
- Zalzstein E, Koren G, Einarson T, et al.: A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65: 817–8.
- Zegers B, Andriessen P: Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 348–9.
- Zeskind PS, Stephens LE: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368–75.

2.12 Immunmodulatoren und Therapie rheumatischer Erkrankungen

2.12.1 Immunmodulatoren allgemein

Immunmodulatoren umfassen Immunsuppressiva und Immunstimulanzien.

Innerhalb der Gruppe der Immunsuppressiva unterscheidet man:

- Glucocorticoide, z.B. *Prednisolon*, die ältesten und am besten untersuchten immunsuppressiv wirkenden Substanzen (► Kap. 2.15.8)

- *Azathioprin* mit großem Erfahrungsumfang, das anfangs hauptsächlich in der Transplantationsmedizin eingesetzt wurde
- Selektive Immunsuppressiva wie das gut untersuchte *Ciclosporin*, das neuere *Tacrolimus* mit mittlerem Erfahrungsumfang, das teratogene *Mycophenolat* und *Sirolimus*, *Everolimus*, *Pimecrolimus*, die bisher kaum bei Schwangeren angewendet wurden. Das Antirheumatikum *Leflunomid*, bei dem sich entgegen anfänglicher Befürchtungen kein teratogenes Risiko beim Menschen gezeigt hat, wird unter Rheuma (► Kap. 2.12.9) behandelt.
- Biologika:
 - Monoklonale Antikörper (Mabs), für die bisher nur teilweise Erfahrungen in der Schwangerschaft vorliegen, sind *Adalimumab*, *Basiliximab*, *Bevacizumab*, *Canakinumab*, *Certolizumabpegol*, *Daclizumab*, *Eculizumab*, *Infliximab*, *Golimumab*, *Muromonab-CD3*, *Natalizumab*, *Ranibizumab*, *Tocilizumab* und *Ustekinumab*.
 - Andere Biologika, die mit Ausnahme von *Etanercept* kaum untersucht sind, sind *Abatacept* und *Rilonacept*.

Bei den Immunstimulanzien unterscheidet man:

- innerhalb der Zytokine die als Gruppe recht gut untersuchten *Interferone* (alfa, beta, gamma und Peginterferone) und koloniestimulierende Faktoren (CSF) wie *Filgrastim*, *Lenograstim* und *Pegfilgrastim*
- bei den anderen Einzelstoffen liegen nur zu *Glatiramer* erwähnenswerte Erfahrungen vor. *Plerixafor* und *Palivizumab* (Mab) sind so gut wie gar nicht untersucht.

2.12.2 Azathioprin

Azathioprin (AZA) (z.B. Imurek®) ist ein zur Immunsuppression genutzter Antimetabolit, der zu mehr als 80% zu 6-Mercaptopurin (6-MP) metabolisiert wird, das wiederum in den aktiven Metaboliten 6-Thioguaninnukleotid (6-TGN) umgewandelt wird. Von AZA werden nach oraler Gabe ca. 47% resorbiert, während es bei 6-MP nur durchschnittlich 16% sind. Der diaplazentare Übergang ist gering, allerdings wurde 6-TGN in vergleichbaren Konzentrationen in den Erythrozyten dreier Mütter und ihrer gesunden Neugeborenen gefunden (de Boer et al. 2006).

Erfahrungen aus annähernd 40 Studien bzw. Fallserien und -berichten mit insgesamt mehr als 1.500 Schwangeren, von denen ein Teil AZA während der gesamten Schwangerschaft eingenommen hat, ließen kein teratogenes Risiko erkennen (z.B. Coelho et al. 2011; Goldstein et al. 2007; Langagergaard et al. 2007; Moskovitz 2004; Armenti et al. 2003; Polifka und Friedman 2002). Nur eine schwedische Studie (Cleary und Källén et al. 2009) fand eine schwache Assoziation zwischen AZA, das vorwiegend wegen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch wegen systemischem Lupus erythematodes (SLE) eingenommen wurde und Vorhof-/Ventrrikelseptumdefekten (korrigierte OR 3,18; 95%-CI 1,45 bis 6,04) bei einem statistisch nicht signifikant erhöhten Gesamtfehlbildungsrisiko. Die Autoren stellen den Zusammenhang mit der Medikation in Frage und halten ein Zufallsergebnis infolge multiplen Testens für möglich.

Geringeres Geburtsgewicht und höhere Frühgeburtenrate können Folgen einer Langzeittherapie sein. Allerdings sind als wichtige Kofaktoren die Schwere der mütterlichen Erkrankung bzw. die Krankheitsaktivität und Begleitmedikation, wie z.B. Glucocorticoide, mit zu bedenken. Während bei Schwangeren mit Organtransplantation gelegentlich eine Assoziation zwischen mütterlicher Leukopenie und

neonataler Hämatopoese-Hemmung beobachtet wurde (z.B. Davison et al. 1985), fanden 2 neuere Untersuchungen bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen, die im Allgemeinen mit niedrigeren AZA-Dosen behandelt werden als Organtransplantierte, keine Auswirkungen der intrauterinen Exposition auf das Immunsystem des Säuglings (Biggioggero et al. 2007; Motta et al. 2007). Die relativ gute Verträglichkeit von AZA während der Schwangerschaft ist inzwischen klinischen Experten bekannt. In einer weltweiten Web-basierten Umfrage gaben 90% der IBD-Experten an, eine AZA-Therapie selbst bei einer Schwangeren mit schwerer Crohn-Erkrankung ein Jahr nach Remission fortzusetzen (Peyrin-Biroulet et al. 2011).

Paternale Exposition In der Literatur liegen teilweise widersprüchliche Ergebnisse bezüglich eines möglichen Risikos nach paternaler Exposition mit AZA/6-MP vor; dabei sind die Fallzahlen gering (Nørgard et al. 2004). Eine väterliche immunsuppressive AZA/6-MP-Therapie zum Zeitpunkt der Konzeption scheint nach den jetzigen Erfahrungen (basierend auf ca. 150 ausgewerteten Schwangerschaften) nicht zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko zu führen (Hoeltzenbein et al. 2010b; Teruel et al. 2010).

Empfehlung für die Praxis

Bei der Immunsuppression mit Azathioprin ist ein teratogenes Potenzial beim Menschen bisher nicht erkennbar. Es kann auch in der Schwangerschaft verordnet werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung einer normalen fetalen Entwicklung angeboten werden.

2.12.3 Selektive Immunsuppressiva

Mycophenolat (MMF)

Die selektiven Immunsuppressiva *Mycophenolatmofetil* (CellCept®) und *Mycophenolsäure* (Myfortic®) werden aufgrund ihrer Teratogenität gesondert dargestellt. Anwendung finden sie nach Organtransplantation, bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und beim SLE. Mycophenolatmofetil wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und rasch in seinen aktiven Metaboliten Mycophenolsäure umgewandelt. Es scheint plazentagängig zu sein (Tjeertes et al. 2007). Die Erfahrungen zur Schwangerschaft stammen aus Transplantationsregistern (ca. 100 Schwangerschaften) (Coscia 2009), der Herstellerdatenbank von Roche (ca. 77 Schwangerschaften) und vor allem aus retrospektiven Fallberichten, die annähernd 20 Kinder oder Feten mit einem speziellen Muster an Fehlbildungen beschreiben (z.B. Anderka et al. 2009). Ein kleiner Teil dieser Schwangerschaften wurde auch in der Roche-Datenbank oder den Registern erfasst und als Fallbericht veröffentlicht. Nach bisherigen Kenntnissen umfasst die Embryopathie im Wesentlichen Fehlbildungen der Ohren, insbesondere eine Mikrotie und Atresie des äußeren Gehörgangs, Mundspaltbildungen, Kolobome oder andere Fehlbildungen an den Augen, Herzfehlbildungen, tracheoösophageale Atresien und Fingeranomalien. Seltener sind weitere Organsysteme betroffen. Charakteristisch scheint die Kombination aus Anomalien des äußeren Ohrs und Mundspaltbildungen zu sein. Da die hier beobachtete Kombination der Fehlbildungen selten und nach Exposition im sensiblen Zeitraum aufgetreten ist, geht man von einer MMF-Embryopathie aus.

Die bisherigen Erfahrungen legen den Verdacht eines hohen Spontanabortrisikos nahe. Mangels ausreichender prospektiver Daten kann jedoch weder die Fehlbildungshäufigkeit noch die Abortrate benannt werden. In einer Studie europäischer teratologischer Zentren, konnten 50 prospektiv erfasste Schwangerschaften ausgewertet werden: Es kam zu 14 frühen Spontanaborten, 2 Schwangerschaften wurden wegen fetaler

Fehlbildungen abgebrochen, und 4 von 26 lebend geborenen Kindern hatten große Fehlbildungen. Von den 6 Feten/Kindern mit großen Fehlbildungen hatten mindestens 3 eine MMF-Embryopathie, die anderen zeigten einen partiellen Phänotyp (Hoeltzenbein et al. 2010a). Das US-amerikanische National Transplantation Pregnancy Registry verzeichnete nach Einführung von MMF einen Anstieg der Fehlbildungsrate bei den Kindern organtransplantiertter Schwangerer (Coscia 2009). 14/46 intrauterin MMF-exponierte Kinder wiesen Fehlbildungen auf. Allerdings handelte es sich auch um retrospektive Fälle, die selektiv Auffälligkeiten berichten (Termini et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Mycophenolat ist teratogen und sollte bei Planung einer Schwangerschaft ab- und umgesetzt und während einer Schwangerschaft möglichst gemieden werden. Eine versehentliche Exposition während der Organogenese rechtfertigt jedoch keinen risikobehafteten Schwangerschaftsabbruch; allerdings sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden (► Kap. 1.16).

Ciclosporin

Ciclosporin bzw. *Cyclosporin A* (CyA) (z.B. Sandimmun®) gehören zu den gut untersuchten Immunsuppressiva, die anfangs nur bei Organtransplantierten eingesetzt wurden und inzwischen auch bei schweren Verläufen einiger Autoimmunerkrankungen Anwendung finden. Beim Feten können 30–64% der mütterlichen Wirkstoffkonzentration erreicht werden. Bisher haben sich beim Menschen in einer Vielzahl von Fallserien und Transplantationsregistern keine Hinweise auf Teratogenität ergeben (Armenti et al. 2003; Bar-Oz et al. 2001; Lamarque et al. 1997). Intrauterine Wachstumsverzögerung, eine höhere Rate an Schnittentbindungen, Frühgeburtlichkeit und vermehrt mütterliche Komplikationen wie z.B. Präeklampsie wurden beschrieben, wobei die mütterliche Erkrankung und Komedikation mit beachtet werden sollte. In zwei Fallserien wurden bei Kindern von Frauen mit Autoimmunerkrankungen und immunsuppressiver Therapie keine Auswirkungen der intrauterinen Exposition auf das Immunsystem des Säuglings gefunden (Biggioggero et al. 2007; Motta et al. 2007), was frühere Untersuchungen bestätigt (z.B. Rieder et al. 1997). Ein Hepatoblastom bei einem 2-jährigen Kind ist der einzige beschriebene Fall mit einer malignen Erkrankung nach kontinuierlicher mütterlicher Behandlung (Roll et al. 1997). In einer Kohortenstudie, in der 39 intrauterin CyA-exponierte Kinder hinsichtlich möglicher Langzeitauswirkungen mit nichtexponierten Kindern verglichen wurden, konnten keine Unterschiede bei Intelligenz, visuomotorischen Fähigkeiten und Verhalten festgestellt werden (Nulman et al. 2010).

Empfehlung für die Praxis

Bei der Immunsuppression mit dem lang erprobten Ciclosporin ist ein teratogenes Potenzial beim Menschen bisher nicht erkennbar. Es kann auch in der Schwangerschaft verordnet werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung einer normalen fetalen Entwicklung angeboten werden.

Tacrolimus

Tacrolimus (Prograf®) ist ein Makrolid aus *Streptomyces*, das als Immunsuppressivum nach Organtransplantation oral oder intravenös und auch lokal bei Hauterkrankungen eingesetzt wird (► Kap. 2.17.7). Es ist plazentagängig.

Die Erfahrungen in der Schwangerschaft beruhen auf retrospektiven Fallberichten (z.B. Alsuwaida 2011), Fallserien und Studien (z.B. Christopher et al. 2006; Garcia-Donaire et al. 2005; Jain et al. 2004; Nagy et al. 2003; Kainz et al. 2000), einer kleinen prospektiven Studie (Jain et al. 2003) und auf dem 1991 von Arzneimittelherstellern eingerichteten National Transplantation Registry (Armenti et al. 2005, 2003). In der Studie von Jain et al. (2003) wurden 49 Kinder von 37 lebertransplantierten Müttern analysiert. Zwei Frühgeborene und ein Kind mit multiplen Fehlbildungen verstarben; außerdem hatte ein Neugeborenes unilateral eine nichtfunktionierende zystische Niere. Insgesamt sind mehr als 250 Schwangerschaften unter Tacrolimus dokumentiert, aus denen sich kein teratogenes Risiko ableiten lässt: Die bisher beobachteten Fehlbildungen sind unterschiedlicher Natur, lassen kein Muster erkennen und traten nicht gehäuft auf. Wie bei Langzeittherapie mit anderen Immunsuppressiva kann es zu einem vermehrten Auftreten von Präeklampsie, Frühgeburten, zu geringerem Geburtsgewicht und Schnittverbindungen kommen. Bei der Beurteilung müssen die meist schwere Grunderkrankung der Schwangeren und die Medikation, meist Prednison oder auch andere Immunsuppressiva, mit bedacht werden. Ferner scheint unter Tacrolimus ein Gestationsdiabetes häufiger aufzutreten, und es werden immer wieder Neugeborene mit vorübergehender Einschränkung der Nierenfunktion und Hyperkaliämien beschrieben (z.B. Kainz et al. 2000); dabei war eine 36 h anhaltende Anurie der gravierendste Befund (Jain et al. 1997).

Empfehlung für die Praxis

Ein teratogenes Potenzial beim Menschen ist bisher nicht erkennbar. In begründeten Fällen ist eine systemische Anwendung von Tacrolimus in der Schwangerschaft akzeptabel. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte zur Bestätigung einer normalen fetalen Entwicklung angeboten werden. Nach Tacrolimus-Exposition während der Spätschwangerschaft sollten vorsichtshalber Nierenfunktion und Kaliumwert beim Neugeborenen kontrolliert werden.

Weitere selektive Immunsuppressiva

Everolimus ist ein Derivat von Sirolimus und wird als Certican® zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und in höherer Dosierung unter dem Produktnamen Afinitor® als antineoplastisches Mittel eingesetzt. Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen zur Schwangerschaft vor.

Sirolimus (Rapamune®) hemmt die T-Zell-Aktivierung über einen anderen Mechanismus als Ciclosporin oder Tacrolimus. Die ca. 10 Fallberichte lassen keine Teratogenität erkennen (z.B. Framarino dei Malatesta et al. 2011; Chu et al. 2008; Sifontis et al. 2006; Armenti et al. 2005).

Paternale Exposition Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Sirolimus zu einer Oligospermie beim Mann führen kann, die bei einigen Patienten nach Absetzen von Sirolimus reversibel war (Zuber et al. 2008; Deutsch et al. 2007).

Zum selektiven Calcineurin-Inhibitor *Pimecrolimus* (Elidel® Creme) liegen keine dokumentierten Erfahrungen in der Schwangerschaft vor. Nach dermalen Anwendung werden keine relevanten systemischen Konzentrationen erwartet, insofern erscheinen Auswirkungen auf das werdende Kind unwahrscheinlich.

Empfehlung für die Praxis

Aufgrund unzureichender Datenlage sind Everolimus- und Sirolimustherapie refraktären Situationen vorbehalten. Pimecrolimus ist zu vermeiden. Eine weiterführende Ultraschall-

untersuchung sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten nach systemischer Therapie angeboten werden.

2.12.4 Monoklonale Antikörper (Mabs) und andere Biologika

Monoklonale Antikörper, die therapeutisch genutzt werden, tragen die Endung -mab (*monoclonal antibodies*). Monoklonale Antikörper werden bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt. Außer in diesem ▶ Kapitel sind sie unter „Antiasthmatika und Hustenmittel“ (▶ Kap. 2.3.7), „Thrombozytenaggregationshemmer“ (▶ Kap. 2.9.6) und „Antineoplastische Mittel“ (▶ Kap. 2.13.14) zu finden.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®), ein IgG1-Antikörper und Tumornekrosefaktor- α -(TNF- α -) Blocker mit einer HWZ von 14 Tagen, wird bei schweren Formen der RA, Spondylitis ankylosans, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis oder Morbus Crohn in der Regel nach Versagen etablierter Immunsuppressiva angewendet. Theoretische Bedenken gegen den Einsatz bestehen aufgrund der TNF- α -Blockade, da TNF- α eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des fetalen Immunsystems spielt. Das hohe Molekulargewicht von 148.000 Da lässt allerdings einen nennenswerten Übergang während der Organogenese unwahrscheinlich erscheinen. Durch einen aktiven Prozess kommt es jedoch bei der reiferen Plazenta, nach 20 SSW, zunehmend zu einem Wirkstoffübergang, sodass therapeutische Konzentrationen beim Neugeborenen erreicht werden können (Weber-Schoendorfer et al. 2011). Dies ist auch bei anderen IgG-Antikörpern beschrieben.

Die bisherigen Erfahrungen in der Schwangerschaft beziehen sich auf 15 Fallberichte (z.B. Dessinioti et al. 2011), zwei Fallserien mit 7 bzw. 28 Schwangeren (Schnitzler et al 2011; Weber-Schoendorfer et al. 2011) und der noch laufenden Studie nord-amerikanischer teratologischer Zentren (OTIS, Organization of Teratology Information Specialists), zu der ein Zwischenbericht über 94 im 1. Trimenon exponierte Schwangerschaften vorliegt (Johnson et al. 2009). Auch wenn in wenigen Schwangerschaften Fehlbildungen beschrieben wurden, ist ein Muster nicht erkennbar. Die Erfahrungen zur Langzeitanwendung bzw. zur Therapie in der späteren Schwangerschaft sind wesentlich spärlicher (z.B. Coburn et al. 2006; Mishkin et al. 2006; Vesga et al. 2005) und lassen eine differenzierte Beurteilung noch nicht zu. Klinische Auffälligkeiten wurden bisher nicht beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Adalimumab muss nicht zwingend bei Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Die Therapie im 2./3. Trimenon (ca. ab 20 SSW) sollte jedoch wohl begründeten Indikationen vorbehalten sein. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte nach Exposition während der Organogenese angeboten werden. Bei einer Therapie in der 2. Schwangerschaftshälfte sollten die Schwangere und der Fetus engmaschig und sonografisch überwacht werden. Kinder, die in der 2. Schwangerschaftshälfte mit Adalimumab exponiert waren, sollten nicht vor dem 6. Lebensmonat mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden (s. Infliximab).

Infliximab

Infliximab (REMICADE®) ist ein TNF- α -Blocker und IgG1-Antikörper, der für schwere Verläufe der RA zusammen mit Methotrexat, für ausgeprägte Psoriasis

und Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans sowie für chronisch entzündliche Darmerkrankungen zugelassen ist. Er hat eine mittlere terminale HWZ von etwa 9 Tagen, ist nach wiederholter Anwendung z.T. noch nach 12 Wochen im Serum nachweisbar und wird im Steady-State im Allgemeinen alle 6–8 Wochen infundiert.

Die rund 300 Schwangerschaftsverläufe nach Behandlung im 1. Trimenon stammen aus Registern (z.B. Übersicht s. Djokanovic et al. 2011; Katz et al. 2004), Fallserien (z.B. Schnitzler et al. 2011; Mahadevan et al. 2005) und Fallberichten (z.B. Chaparro und Gisbert 2011); größere kontrollierte Studien existieren nicht. Bisher wurde keine Teratogenität beobachtet. Das hohe Molekulargewicht von 144.200 Da macht einen plazentaren Übergang während der Embryogenese unwahrscheinlich. Durch einen aktiven Prozess kommt es jedoch bei reiferer Plazenta nach 20 SSW zunehmend zu einem Wirkstoffübergang. Da TNF- α eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des fetalen Immunsystems spielt, bestehen theoretische Bedenken gegen den Einsatz besonders im späten 2. und im 3. Trimenon. Die wenigen bisher vorliegenden Publikationen zur durchgängigen Therapie bzw. zur Behandlung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft haben gezeigt, dass therapeutische Konzentrationen beim Neugeborenen erreicht werden können (Weber-Schoendorfer et al. 2011; Mahadevan et al. 2007). Bei einem Säugling wurde die kontinuierliche Abnahme der Serumkonzentration nachgewiesen, die bis zu 6 Monaten beim Kind messbar war, was für einen verlangsamten Abbau spricht. Antikörper gegen Infliximab, die ca. 60% der Patienten unter Therapie entwickeln, wurden bei diesem Kind im Alter von 6 Monaten nicht beobachtet (Vasiliauskas et al. 2006). Zelinkova et al. (2011) bestimmten postpartum die Serumkonzentrationen bei 4 Mutter-Kind-Paaren, bei denen die Infliximabtherapie in der 21. bzw. 26. (in 2 Fällen) und 30. SSW beendet worden war. Nur im Nabelschnurblut des bis zur 21. SSW exponierten Säuglings konnte Infliximab nicht nachgewiesen werden; die Arzneistoffkonzentrationen im Nabelschnurblut der drei anderen Kinder lagen höher als bei ihren Müttern.

Bisher sind nur in Einzelfällen klinische Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung oder auf das Immunsystem beschrieben. Cheent et al. (2010) berichten von einem gesund geborenen Jungen, dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft wegen Crohn-Erkrankung mit Infliximab therapiert wurde. Im Alter von 3 Monaten erhielt er eine BCG-Impfung, die zu einer disseminierten BCG-Infektion und schließlich zum Tod des Kindes führte.

Paternale Exposition In 2 kleinen Fallserien bzw. Fallberichten wurden Veränderungen der Spermienform und -beweglichkeit nach Infliximabtherapie des Vaters beschrieben (Montagna et al. 2005; Mahadevan et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

Infliximab muss nicht zwingend bei Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Die Therapie im 2./3. Trimenon (ab ca. 20 SSW) sollte jedoch wohlbegründeten Indikationen vorbehalten sein. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte nach Exposition während der Organogenese angeboten werden. Bei einer Therapie in der 2. Schwangerschaftshälfte sollten Schwangere und Fet engmaschig und sonografisch überwacht werden. Kinder, die in der 2. Schwangerschaftshälfte mit Infliximab exponiert waren, sollten nicht vor dem 6. Lebensmonat mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden.

Etanercept

Etanercept (Enbrel[®]) ist zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Verlaufsformen der RA mit oder ohne Methotrexat zugelassen, ferner zur Behandlung einer

Psoriasis-Arthritis, einer Plaque-Psoriasis, eines Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) und der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nach unzureichendem Ansprechen der üblichen Basistherapeutika. Es handelt sich um einen funktionellen löslichen TNF- α -Inhibitor, ein Fusionsprotein, das aus einem Teil des humanen TNF-Rezeptors und der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 besteht.

Inzwischen liegen publizierte Erfahrungen zu insgesamt mehr als 300 Schwangerschaften vor, die jedoch nicht immer von hoher Qualität sind: Häufig handelt es sich um Abstracts oder Poster, und die Artikel sind meist Fallbeschreibungen (z.B. Scioscia et al. 2011; Roux et al. 2007; Micheloud et al. 2006) oder Fallserien (z.B. Rump et al. 2010). Bei einigen handelt es sich um Auswertungen von nationalen Fachregistern (Berthelot et al. 2009; Strangfeld et al. 2007; Hyrich et al. 2006) oder der FDA-Datenbank (Carter et al. 2009).

Die meisten hier beschriebenen Kinder waren im frühen 1. Trimenon exponiert und gesund. Zu Diskussionen führte der Artikel von Carter et al. (2006) über ein Kind mit VATER-Assoziation nach durchgehender intrauteriner Exposition: Der reifgeborene Junge wies mit Ausnahme von Nierenproblemen und Auffälligkeiten der Extremitäten alle Merkmale einer VATER/VACTERL-Assoziation auf (V: *vertebral defects*; A: *anal atresia*; T: *tracheo-esophageal fistula*; E: *esophageal atresia*; R: *radial and renal problems*; C: *cardiac anomalies*; L: *limb anomalies*). Vergleichbare Beobachtungen nach Etanercepttherapie liegen bisher nicht vor. Auch die Auswertung der FDA-Datenbank (Carter et al. 2009) konnte unter 22 retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Auffälligkeiten keine weiteren Kinder mit einem VACTERL-Syndrom ausmachen. Die Autoren werten allerdings einzelne Fehlbildungen wie z.B. isolierte Herzseptumdefekte schon als Teil der VATER-Assoziation. Diese Publikation weist darüberhinaus gravierende methodische Mängel auf; so wird z.B. der jeweilige Expositionszeitraum nicht genannt. Ein VACTERL-Syndrom wurde auch bei den bisher prospektiv erfassten Schwangerschaften nicht beobachtet: Weder bei den 26 in unserem Berliner Institut ausgewerteten prospektiven Schwangerschaften, über die bislang nur als Abstract berichtet wurde (Hultsch et al. 2011), noch bei der nicht abgeschlossenen prospektiven Studie von OTIS, deren Zwischenergebnisse über 139 im 1. Trimenon exponierte Schwangerschaften zuletzt 2008 als Poster veröffentlicht wurden (Johnson et al. 2008). Die Anzahl der Fehlbildungen lag über dem üblicherweise erwarteten Basisrisiko, die beobachteten Anomalien waren aber heterogen. Da die Studie noch nicht ausgewertet ist und eine evtl. Begleitmedikation z.B. mit Methotrexat berücksichtigt werden muss, sollten diese Ergebnisse nicht überbewertet werden.

Eine Auswertung des British Society for Rheumatology Biologics Register mit 71 prospektiv erfassten Schwangerschaften unter Anti-TNF-Therapie, darunter 48 mit Etanercept, 9 mit Infliximab und 14 mit Adalimumab, ergab eine Abortrate von 27%. Auch wenn nur Schwangerschaften ohne MTX als Begleitmedikation berücksichtigt werden, bleibt die Abortrate erhöht. Allerdings ist die Gesamtzahl der ausgewerteten Schwangerschaften gering, die Medikamentengruppe heterogen und das Ergebnis bisher nicht durch andere Studien gestützt (Verstappen et al 2011).

Etanercept geht unter Dauertherapie in geringem Maße diaplazentar über, wie anhand gleichzeitiger Messungen im Blut der Mutter und im Nabelschnurblut gezeigt werden konnte. Im Nabelschnurblut fanden sich $\frac{1}{30}$ (Murashima et al. 2009) bzw. $\frac{1}{14}$ (Berthelsen et al. 2010) der mütterlichen Serumkonzentration. Die Erfahrungen zur Anwendung in der späteren Schwangerschaft sind mit weniger als 20 Verläufen sehr gering, zeigen jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Neugeborenen (z.B. Umeda et al. 2010).

Da TNF- α eine wichtige Rolle bei der Verursachung von Spontanaborten spielen könnte, wurden bei Kinderwunschpatientinnen auch *Adalimumab* oder Etanercept als TNF- α -Inhibitoren vor einer IVF-Therapie oder nach gehäuften Spontanaborten eingesetzt (Winger et al. 2009; Winger und Reed 2008). Negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft wurden dabei nicht beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Nach versehentlicher Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte Etanercept möglichst ab- bzw. umgesetzt werden. Die Behandlung nach dem 1. Trimenon muss wohlbegründeten Einzelfällen vorbehalten sein. Es besteht keine Indikation für einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch, allerdings sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden (► Kap. 1.16).

Weitere Mabs und andere Biologika

Basiliximab (Simulect®), das den Interleukin(IL)-2-Rezeptor auf der Oberfläche aktivierter T-Lymphozyten blockiert, wird zur Prophylaxe der Abstoßungsreaktion bei und nach Nierentransplantation zusammen mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Belimumab (Benlysta®) wurde 2011 von der FDA zur Therapie des SLE zugelassen, allerdings nicht zur Therapie schwerer Verläufe mit Nieren- oder ZNS-Beteiligung (FDA 2011).

Bevacizumab (Avastin®), ein IgG1-Antikörper, ist ein Angiogenese-Hemmer, der den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) bindet und so eine Gefäßneubildung verhindert. Anwendung findet er deshalb bei einigen Karzinomen in Kombination mit Zytostatika (Dosierungen zwischen 5 und 15 mg/kg i.v. alle 2–3 Wochen) und off-Label in der Augenheilkunde bei der feuchten Makuladegeneration, bei choroidaler Neovaskularisation (z.B. intravitreale Injektion von 1,25 mg) und teilweise auch beim *Makulaödem*, bei dem man sich den gefäßabdichtenden Effekt der Substanz zunutze macht. Es liegen vier Publikationen vor, die 6 gesunde Kinder nach intravitrealer Injektion in der Schwangerschaft (z.B. Tarantola et al. 2010) und 2 frühe Spontanaborte mit fraglichem Zusammenhang zur mütterlichen Medikation beschreiben. Von den 6 Kindern waren zwei im 1. Trimenon exponiert, eines im 2., eines im 3., ein weiteres im 2. und 3. und das sechste Kind während der gesamten Schwangerschaft. Bevacizumab hat ein hohes Molekulargewicht von 149.000 Da; dennoch ist der Übertritt aus dem Glaskörper in die Zirkulation nachgewiesen; es persistiert dort länger als Ranibizumab (nach Rosenfeld 2011). Alternativ kämen u.U. *Verteporfin* oder theoretisch *Pegaptanib* (► Kap. 2.17.20) in Frage. Der für neovaskuläre Augenerkrankungen und diabetisches Makulaödem zugelassene monoklonale Antikörper *Ranibizumab* (Lucentis®) ist das Fragment eines Mabs und hat damit ein Molekulargewicht von nur 48.000 Da. Die vom Hersteller angegebenen maximalen Serumkonzentrationen liegen zwischen 0,79 und 2,90 ng/ml. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es bisher nicht. Die Wirksamkeit von Ranibizumab und Bevacizumab bei der neovaskulären Makuladegeneration scheint ähnlich hoch zu sein (The CATT Research Group 2011).

Canakinumab (Ilaris®), ein IL-1- β -Mab, ist seit Dezember 2009 auf dem deutschen Markt und als Orphan-Drug für das seltene erbliche *CAPS-Syndrom* (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom) zugelassen. *Rilonacept* (Arcalysat®), kein monoklonaler Antikörper, sondern ein Fusionsprotein, das an IL-1 β bindet und so seine Wirkung blockiert, ist seit Februar 2008 von der FDA als Orphan-Drug für die

Behandlung von CAPS zugelassen. Für keines der beiden Medikamente liegen Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Für *Certolizumabpegol* (Cimzia®), das für schwere Verläufe der RA und von der FDA auch für Morbus Crohn zugelassen ist, gibt es kaum Erfahrungen in der Schwangerschaft. Ein Fallbericht beschreibt ein gesundes Kind nach intrauteriner Exposition im 1. und 3. Trimenon (Oussalah et al. 2009). Es handelt sich um ein pegyliertes Fab-Fragment gegen TNF- α , das kaum plazentar übertritt.

Daclizumab (Zenapax®) wurde zur Prophylaxe von Organtransplantatabstoßungen als Teil einer Kombinationstherapie eingeführt, jedoch vom Hersteller aus kommerziellen Gründen im Januar 2009 vom Markt genommen. Inzwischen wurde die Phase-II-Studie zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit vielversprechenden Ergebnissen abgeschlossen. Bisher gibt es keine Erfahrungen bei Schwangeren.

Eculizumab (Soliris®), ein Orphan-Drug, ist seit 2007 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen, einer seltenen erworbenen schwerwiegenden Erkrankung der blutbildenden Stammzellen. Intravasale Hämolyse mit folgender Anämie, eine hohe Inzidenz von venösen und arteriellen thrombotischen Ereignissen und andere Komplikationen der PNH führen zu einer hohen mütterlichen und fetalen Morbidität und Mortalität in der Schwangerschaft. Als Ausgangspunkt der vielfältigen Symptome vermag Eculizumab die intravasale Hämolyse zu reduzieren, indem es als humanisierter Antikörper vom Typ IgG 2,4 an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und die terminale Aktivierung blockiert. Bisher sind mindestens 8 Schwangerschaftsverläufe mit Eculizumab-Exposition publiziert, bei denen die Kinder gesund waren (z.B. Danilov et al. 2010; Kelly et al. 2010).

Golimumab (Simponi®) ist ein IgG1-Antikörper und TNF- α -Blocker mit einer terminalen HWZ von 12 ± 3 Tagen, der zusammen mit Methotrexat bei RA, Psoriasis-Arthritis oder Morbus Bechterew nach Versagen üblicher Immunsuppressiva angewendet werden kann. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen noch nicht vor.

Muromonab-CD3 (Orthoclone®) wird zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation eingesetzt. Erfahrungen zur Schwangerschaft liegen nicht vor.

Natalizumab (TYSABRI®) ist ein Alpha-4-Integrin-Inhibitor, der bei schwerer schubförmiger multipler Sklerose eingesetzt wird. Nach einer vorübergehenden Marktrücknahme wegen progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurde es 2006 in den USA wieder zugelassen, anschließend erstmalig auch in Europa. Die Wahrscheinlichkeit für diese schwere Nebenwirkung steigt mit der Anwendungsdauer. Inzwischen liegt eine kleine Studie mit 35 prospektiv erfassten Schwangerschaften unter Natalizumab vor (Hellwig et al. 2011). Außer einer Hexadaktylie wurden bei den 29 lebend geborenen Kindern keine Fehlbildungen beschrieben. Auch 2 weitere Kinder, von denen eines während der gesamten Schwangerschaft exponiert war, waren gesund (Hoevenaren et al. 2011). Der Hersteller berichtet über 102 prospektiv erfasste Schwangerschaften, aus denen 55 lebendgeborene Kinder hervorgingen; ferner kam es zu 21 Spontanaborten und 27 Abbrüchen. Die bisher nur als Abstract veröffentlichten Ergebnisse berichten über keine Fehlbildungen (nach Hoevenaren et al. 2011). Dies ist erstaunlich, da Fehlbildungen auch ohne Medikamenteneinwirkung zu erwarten gewesen wären (sog. Hintergrundrisiko ▶ Kap. 1.3), sodass Zweifel an der Datenqualität aufkommen.

Tocilizumab (RoActemra®), ein IL-6-Rezeptor-Antikörper, steht seit 2010 zur Therapie der mittelschweren bis schweren RA zur Verfügung.

Auch zum IL-12- und IL-23-Inhibitor *Ustekinumab* (STELARA®), der für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen ist, liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Abatacept (ORENCIA®) wird zusammen mit Methotrexat zur Behandlung der RA eingesetzt. Es ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4), das an ein Fragment des Fc-Anteils des humanen Immunglobulins G1 (IgG1) gebunden ist. Abatacept greift bei der Aktivierung von T-Lymphozyten ein und soll so eine überschießende Immunantwort bzw. Entzündung begrenzen können. Es hat eine HWZ von mehr als 13 Tagen und muss i.v. infundiert werden. Tierexperimentell wurde keine Teratogenität beobachtet. Studien an Ratten zeigten einen diaplazentaren Übergang, der zu etwa halb so hohen Serumkonzentrationen beim Feten führte. Während der Erprobungsphasen des Medikaments kam es zu 10 Schwangerschaften, von denen die Mehrzahl abgebrochen wurde oder mit Spontanabort endete. Bei einer von 3 intakten Schwangerschaften wurde von einem gesunden Kind berichtet (Pham et al. 2009). In unserer Datenbank haben wir zurzeit 2 gesunde Kinder nach intrauteriner Abatacept-Exposition zu Beginn der Schwangerschaft erfasst.

Anakinra (Kineret®) ist ein IL-1-Rezeptor-Antagonist, der zur Behandlung der RA in Kombination mit Methotrexat zugelassen ist. Der diaplazentare Transfer bei Rhesusaffen ist mit 1–3% gering. Bisher liegt lediglich eine Publikation zur kontinuierlichen Anwendung in der Schwangerschaft mit Geburt eines gesunden Mädchens (40+5 Wochen, Gewicht 2.700 g) vor (Berger et al. 2009).

Zum Stellenwert einiger dieser Medikamente in der Therapie s. „Therapie rheumatischer Erkrankungen“ (► Kap. 2.12.9) und „Mittel gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ (► Kap. 2.5.12).

2.12.5 Interferone

Interferone (IFN) sind natürlich vorkommende proteinartige Makromoleküle mit antiviraler Aktivität. Man findet sie in allen Geweben und auch bereits beim Embryo und Feten. Unterschieden werden die 4 Interferonklassen α , β , γ und τ . IFN- α ist wichtig zum physiologischen Erhalt der Schwangerschaft. IFN- α und - γ sind für die Funktion des Ovars von Bedeutung. Die Rolle der Interferone bei Zellwachstum und -differenzierung ist noch ungeklärt. Die meisten der heute auf dem Markt befindlichen Interferone werden gentechnisch hergestellt.

Als Nebenwirkung einer Interferontherapie können Fieber, Leukopenie, Hypotonie, Müdigkeit und Anorexie auftreten. Denkbar wäre, dass Fieber zu unerwünschten fetalen Nebenwirkungen führt. Bei fast allen gentechnisch hergestellten Präparaten wurde tierexperimentell beim Mehrfachen der humantherapeutischen Dosis eine erhöhte Resorptionsrate (Abortrate) beobachtet.

Interferon (IFN) alfa und Peginterferon alfa

Interferon- α -2a (Roferon®-A) und *Interferon- α -2b* (IntronA®) kommen bei chronischer Hepatitis B oder C und einigen malignen Erkrankungen zum Einsatz und haben eine HWZ von 4–7 h. Beim pegylierten IFN- α handelt es sich um ein Konjugat von IFN- α mit Polyethylenglykol, woraus eine längere HWZ von 50–130 h bei

Peginterferon- α -2a (Pegasys®) und 30,7 h bei *Peginterferon- α -2b* (PegIntron®) resultiert. Ersteres ist bei chronischer Hepatitis C oder B indiziert, letzteres nur bei Hepatitis C. Die Behandlung der Hepatitis C kann als Monotherapie oder zusammen mit Ribavirin erfolgen (► Kap. 2.6.26). Ein spezifisches Fehlbildungsrisiko durch pegylierte Interferone wurde bisher nicht beschrieben.

Die meisten Erfahrungen zur IFN- α -Therapie in der Schwangerschaft liegen bei essenzieller Thrombozythämie (ET) vor, ferner bei chronisch myeloischer Leukämie sowie anderen hämatologischen Erkrankungen. Komplikationen der ET sind ein hohes Risiko für Spontanaborte und thrombohämorrhagische Ereignisse. Melillo et al. (2009) fanden bei an ET erkrankten Schwangeren unter IFN-Therapie eine höhere Lebendgeburtenrate als unter Low-Dose-ASS-Therapie (► Kap. 2.1.2). Tefferi und Passamonti (2009) halten IFN- α als Ersttherapie in der Schwangerschaft nur bei Hochrisikopatientinnen für gerechtfertigt (s. auch Hydroxyurea und Anagrelid ► Kap. 2.13.17). Mehr als 50 Fallberichte zur Anwendung bei ET (z.B. Brojeni et al. 2011), mindestens 8 zu Hepatitis C (z.B. S  r et al. 2009), ca. 15 zu chronisch myeloischer Leukämie (z.B. Regierer et al. 2006; Mubarak et al. 2002) und einige mit weiteren Indikationen haben bei meist durchgängiger Therapie keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte gezeigt. Die beobachteten Komplikationen waren in der Regel durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt.

Empfehlung für die Praxis

Interferon- α und Peginterferon- α dürfen indikationsgerecht nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in allen Phasen der Schwangerschaft eingesetzt werden. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann nach Exposition im 1. Trimenon angeboten werden.

Interferon (IFN) beta

Interferon- β human (Fiblaferon®) kann bei schweren unbeherrschbaren virusbedingten Erkrankungen eingesetzt werden. Obwohl die konkreten Erfahrungen in der Schwangerschaft gering sind, geht man aufgrund des hohen Molekulargewichts und der guten Erfahrungen mit anderen Interferonen nicht von einem teratogenen Risiko aus.

Interferon- β -1a (AVONEX®, Rebif®) und *Interferon- β -1b* (Betaferon®, Extavia®) sind bei schubförmiger multipler Sklerose zugelassen. Ergebnisse zu ca. 250 prospektiv erfassten Schwangerschaften aus Fallserien und kleineren Studien (z.B. Amato et al. 2010; Weber-Schoendorfer et al. 2009; Boskovic 2005; Sandberg-Wollheim et al. 2005) sowie eine Auswertung von 425 in der Datenbank von Merck Serono prospektiv erfassten Schwangerschaften, die IFN- β -1a-exponiert waren (Sandberg-Wollheim et al. 2011), sind publiziert. Die Qualität der Publikationen ist sehr unterschiedlich: So liegen in der zuletzt genannten Studie nur in 187/425 Schwangerschaften Informationen zum Expositionszeitraum vor. Zusammengefasst lassen sich kein teratogenes Risiko und kein erhöhtes Spontanabortrisiko ableiten. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Ermittlung der Abortrate nach überholten Methoden vorgenommen wurde.

Verschiedentlich wurde ein Geburtsgewicht im normalen Bereich beschrieben, es war aber im Vergleich zu Kontrollgruppen geringer. Diskutiert wird dies eher als Auswirkung der Erkrankung, besonders bei hoher Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft, und nicht als mögliche Folge der IFN- β -Medikation. Die Erfahrungen beziehen sich mehrheitlich auf Schwangere mit Exposition im (frühen) 1. Trimenon.

Empfehlung für die Praxis

Interferon- β -1a und Interferon- β -1b dürfen vor und während der Schwangerschaft appliziert werden. Da die Krankheitsaktivität von MS meistens im Laufe der Schwangerschaft, insbesondere im 3. Trimenon, abnimmt, ist es in der Regel zu vertreten, mit der Behandlung zu pausieren. Sollte eine durchgängige Therapie erforderlich sein, ist sie während der gesamten Schwangerschaft akzeptabel. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann nach Exposition im 1. Trimenon angeboten werden.

Interferon gamma

Interferon- γ -1b (Imukin[®]) wird zur Infektreduzierung bei Patienten mit septischer Granulomatose und bei Marmorknochenkrankheit eingesetzt. Tierexperimentell wurden eine erhöhte Abortrate (Affen, Mäuse) und bei Mäusen neben Hämatoxizität auch Fehlbildungen des Auges sowie Hämorrhagien im Bereich des Gehirns beschrieben (Sun et al. 2007). Publierte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen sind uns nicht bekannt.

2.12.6 Sonstige Immunstimulanzien**Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren (G-CSF)**

Filgrastim, *Lenograstim* (Granocyte[®]), *Nartograstim* und *Pegfilgrastim* (Neulasta[®]) sind rekombinant hergestellte Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren (G-CSF). Zu *Filgrastim* (Neupogen[®]) liegen 20 Schwangerschaften aus dem Severe Chronic Neutropenia International Registry (Dale et al. 2003) vor und eine Reihe von Fallberichten hauptsächlich zur Anwendung im 2. und 3. Trimenon (z.B. Sangalli et al. 2001). Nur wenige Erfahrungen gibt es zur Therapie im 1. Trimenon (z.B. Ohba et al. 1999). Die meisten Kinder wurden gesund geboren. *Filgrastim* passiert die Plazenta und wird im 3. Trimenon auch zur Prophylaxe von neonatalen Infektionen bei Frühgeborenen (Calhoun et al. 1996) oder zur Verhinderung einer passiv erworbenen Autoimmunneutropenie bei Neugeborenen eingesetzt (Fung et al. 2005). Da G-CSF auch physiologisch in Plazenta und Dezidua gebildet werden und im Nabelschnurblut zu finden sind, erscheint ein teratogenes Risiko wenig wahrscheinlich.

Empfehlung für die Praxis

Bei entsprechender Indikation sollte *Filgrastim* als am besten untersuchtes Mittel dieser Gruppe bevorzugt zum Einsatz kommen.

Glatiramer

Glatirameracetat (COPAXONE[®]) wird zur Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (MS) eingesetzt und ist inzwischen auch für Patienten mit einem klinisch isolierten MS-typischen Syndrom, der noch nicht gesicherten MS, zugelassen. In der Regel wird es einmal täglich subkutan injiziert. Es besteht aus synthetischen Polypeptiden, welche die vier natürlich vorkommenden Aminosäuren Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Tyrosin enthalten, die Ähnlichkeiten mit dem Aufbau der Myelinscheide haben. Seine Wirkungsweise ist noch nicht vollständig geklärt. Laut Herstellerangaben (Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Petah Tikva, Israel) haben tierexperimentelle Studien bei Ratten und Kaninchen mit der 18- bis 36-fachen humantherapeutischen Dosis keinen Anhalt für negative Auswirkungen auf die vorgeburtliche Entwicklung ergeben. Die Erfahrungen beim Men-

schen sind noch begrenzt: 30 Schwangerschaften wurden während der klinischen Erprobungsphase und 215 nach Marktzulassung registriert. Über ein besonderes fetales Risiko wurde dabei nicht berichtet (Coyle et al. 2003). In einer kleinen prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden unter 31 mehrheitlich im 1. Trimenon exponierten Feten 2 mit Fehlbildungen (AV-Kanal; Klumpfuß) beobachtet (Weber-Schoendorfer et al. 2009). Bei 13 lebendgeborenen Kindern einer anderen prospektiven Fallserie, von denen 9 während der gesamten Schwangerschaft exponiert waren, wurden keine Fehlbildungen beschrieben (Salminen et al. 2010). Fragoso et al. (2010) haben retrospektiv 11 Schwangere erfasst, die mindestens 7 Monate lang während der Schwangerschaft Glatiramer anwendeten und deren Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter untersucht wurden. Dabei fanden sich weder angeborene Anomalien noch Entwicklungsauffälligkeiten, auf die mit Hilfe des Denver II Developmental Screening Test getestet wurde.

Empfehlung für die Praxis

Glatiramer muss nicht zwingend bei Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn es aufgrund des individuellen Krankheitsverlaufs ratsam erscheint, mit der Behandlung nicht zu pausieren, scheint eine Fortführung der Therapie während der gesamten Schwangerschaft vertretbar. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kann angeboten werden.

Weitere Immunstimulanzen

Plerixafor (Mozobil®) wird zur Verbesserung der Mobilisierung (zusammen mit G-CSF) von hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut zur Vorbereitung einer autologen Stammzelltransplantation angewendet. Im Tierversuch wurde laut Hersteller ein teratogenes Potenzial festgestellt, das auf seinen pharmakodynamischen Wirkmechanismus zurückzuführen sei. Erfahrungen zur Anwendung bei schwangeren Patientinnen existieren nicht. *Palivizumab* (Synagis®) ist ein monoklonaler Antikörper, der zur Prävention von schweren Respiratory-Syncytial-Virus(RSV)-Erkrankungen bei Frühgeborenen eingesetzt wird.

Empfehlung für die Praxis

Plerixafor sollte möglichst nicht angewendet werden. Bei dennoch erfolgter Therapie in der Schwangerschaft empfiehlt sich eine weiterführende Ultraschalluntersuchung.

2.12.7 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die individuell unterschiedlich verläuft und Frauen mehr als doppelt so häufig wie Männer betrifft. In Deutschland tritt MS bei einem durchschnittlichen Alter von unter 30 auf, d.h., dass oft Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind. Die drei Hauptformen sind die schubförmig remittierende MS, welche die zu Beginn häufigste Form mit ca. 85 % darstellt, die primär chronisch progrediente und die sekundär chronisch progrediente. Bei der Behandlung unterscheidet man die Schubtherapie, die immunprophylaktische und die symptomatische Therapie. Die Schubtherapie wird mit einem Cortison-Präparat, meist *Prednison/Prednisolon* oder *Methylprednisolon* (▶ Kap. 2.15.8), über 3–5 Tage i.v. durchgeführt; auch die *Plasmapherese* zählt zur Schubbehandlung. Die immunprophylaktische oder Basistherapie soll Schwere und Häufigkeit der Schübe sowie das Ausmaß der fortschrei-

tenden Behinderung verringern. Die symptomatische Therapie soll Symptome wie z.B. Depression, Blasenstörungen etc. verbessern (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2009).

Aus **neurologischer Sicht** sind Basistherapeutika der 1. Wahl für die schubförmige MS *Interferon- β -1a*, *Interferon- β -1b* (▶ Kap. 2.12.5) und *Glatirameracetat* (▶ Kap. 2.12.6), während i.v. Immunglobuline zu den Reservemitteln zählen. *Azathioprin* (▶ Kap. 2.12.2) ist Medikament der zweiten Wahl für schubförmige Verlaufsformen. *Natalizumab* (▶ Kap. 2.12.4) kommt wegen der seltenen, aber schweren Nebenwirkung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie nur bei hoch aktiver, rasch fortschreitender schubförmiger MS als Primärtherapeutikum in Frage. *Mitoxantron* (▶ Kap. 2.13.8) wird bei schubförmigen Verläufen und sekundär chronisch progredienten Formen erst nach Versagen von Wirkstoffen der 1. Wahl eingesetzt. *Cyclophosphamid* (▶ Kap. 2.13.6) ist Sonderfällen mit besonders schwerem Verlauf vorbehalten (www.dmsg.de). Zurzeit sind folgende Wirkstoffe in der Erprobung für MS: der für chronisch lymphatische Leukämien schon zugelassene monoklonale Antikörper *Alemtuzumab* (▶ Kap. 2.13.14), BG-12, das als *Dimethylfumarat* in der Psoriasisstherapie eingesetzt wird (▶ Kap. 2.17.10), das bei Haarzelleukämien angewendete *Cladribin* (▶ Kap. 2.13.11) und das für Non-Hodgkin-Lymphome zugelassene *Rituximab* (▶ Kap. 2.13.14). *Fingolimod* wurde im September 2010 als orales Medikament für multiple Sklerose von der FDA für die USA zugelassen und ist damit neben Azathioprin zurzeit die einzige Substanz mit oraler Anwendung. Es handelt sich um eine synthetische Nachbildung des aus dem Pilz *Isaria sinclairii* stammenden Wirkstoffs Myriocin. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie tödlich verlaufende Infektionen, Hautkrebs und Enzephalitiden könnten die Anwendung einschränken. Weder *Laquinimod*, das zur Substanzgruppe der Chinoline gehört, noch *Teriflunomid*, der aktive Metabolit von Leflunomid, sind bisher auf dem Markt. Die noch nicht zugelassenen Wirkstoffe *Fampridin* bzw. *Dalfampridin* sind oral verfügbare Kaliumkanal-Blocker, die in der symptomatischen Therapie der MS zur Verbesserung der Gehstrecke eingesetzt werden sollen.

Aus **medizinischer Sicht** spricht im Allgemeinen nichts gegen eine Schwangerschaft bei einer an MS erkrankten Frau. Bei fortschreitender Schwangerschaft, vor allem im letzten Trimenon, sinkt die Schubrate deutlich. Unabhängig davon, ob die Mutter stillt oder nicht, treten jedoch in den ersten 3 Monaten postpartal gehäuft Schübe auf. Erst nach 6 Monaten entspricht das Schubrisko wieder der Zeit vor der Schwangerschaft. Ein Schub kann in allen Stadien der Schwangerschaft und auch in der Stillzeit wie üblich mit hoch dosiertem Methylprednisolon/Prednisolon behandelt werden. Wenn eine solche Therapie am Ende des 1. Trimenons erfolgt, ist ein etwas erhöhtes Risiko für Lippen-/Gaumenspalten nicht ausgeschlossen. Allerdings ist das individuelle Risiko äußerst gering, sodass eine notwendige Therapie der Schwangeren nicht vorenthalten werden darf. Aufgrund der durch die Schwangerschaft geänderten immunologischen Situation können Basistherapeutika häufig in der Schwangerschaft abgesetzt werden.

Die **Medikamente der Wahl aus embryotoxikologischer Sicht** entsprechen im Wesentlichen der oben genannten Reihenfolge aus neurologischer Sicht; denn nach den bisher vorliegenden Erfahrungen können Beta-Interferone, wenn es therapeutisch notwendig erscheint, in der Schwangerschaft weiter injiziert werden. Auch Glatiramer scheint akzeptabel zu sein. Mit einer durchgängigen Azathioprinbehandlung liegen bei anderen Erkrankungen ausreichende Erfahrungen vor. Auch nach einer Therapie mit *Immunglobulinen* wurden bisher keine negativen Auswirkungen be-

obachtet. Der Einsatz anderer Basistherapeutika sollte jedoch sehr sorgfältig abgewogen werden. Bei keinem der oben aufgeführten Medikamente besteht Grund für einen medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbruch, wenn versehentlich in eine Schwangerschaft hinein behandelt wurde.

2.12.8 Transplantation

Die meisten Erfahrungen liegen zu nierentransplantierten Schwangeren vor. Eine komplikationsarme Schwangerschaft ist wahrscheinlich, wenn die Transplantation mindestens 1 Jahr zurückliegt, das Transplantat eine gute Funktion aufweist und die immunsuppressive Therapie stabil eingestellt ist (Kim et al. 2008). Dennoch wird häufig per Sectio entbunden; es kommt vermehrt zu arterieller Hypertonie, Präeklampsie, Frühgeburten und intrauteriner Wachstumsretardierung sowie zur passageren Nierenfunktionsstörung beim Neugeborenen (Sibanda et al. 2007). Gelegentlich wird auch über höhere Spontanabort- und Totgeburtenraten berichtet (di Loreto et al. 2010; Areia et al. 2009). Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder bleibende Funktionsdefizite sind aufgrund der bisherigen Erfahrungen nicht zu erwarten. Zur Beurteilung dieser Beobachtungen müssen nicht nur die immunsuppressive Therapie, sondern auch die zugrunde liegende Erkrankung und die u.U. veränderten anatomischen Verhältnisse mit in Betracht gezogen werden (Källén et al. 2005), wobei die verbesserte medizinische Versorgung zu einer deutlich höheren Anzahl lebend geborener Kinder geführt hat (Levidiotis et al. 2009). Medikamente, die theoretisch zur Prophylaxe in Frage kommen, sind Azathioprin, Ciclosporin, das teratogene Mycophenolat, Basiliximab, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus und Corticoide. Muromonab-CD3 ist bei akuter Abstoßungsreaktion indiziert.

Paternale Exposition Der Verlauf und Ausgang von fast 800 Schwangerschaften, bei denen die Väter organtransplantiert waren, ist nach den Daten des amerikanischen Schwangerschaftsregisters mit der Normalbevölkerung vergleichbar (Coscia et al. 2009). Eine chinesische Arbeitsgruppe beschreibt ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei 212 Schwangerschaften nach Organtransplantation des Vaters (Xu et al. 2008).

2.12.9 Therapie rheumatischer Erkrankungen

Die Bandbreite rheumatischer Erkrankungen ist vielfältig und umfasst, um einige wichtige und häufig bei jüngeren Frauen auftretende Krankheiten zu nennen, z.B. die RA, die Spondylitis ankylosans, den SLE, die Psoriasis-Arthritis und Vaskulitiden. Die pharmakologische Basistherapie rheumatischer Erkrankungen besteht aus krankheitsmodifizierenden Antirheumatika, sog. Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) oder Basistherapeutika. Dazu gehören die länger eingeführten Wirkstoffe *Sulfasalazin*, *Chloroquin* bzw. *Hydroxychloroquin*, *Methotrexat* (MTX) in niedriger Dosierung, *Leflunomid* sowie *Cyclophosphamid* (▶ Kap. 2.13.6) bei hoch aktiven Entzündungsprozessen. Goldpräparate und *D-Penicillamin* haben an Bedeutung verloren. *Ciclosporin* (▶ Kap. 2.12.3) und *Azathioprin* (▶ Kap. 2.12.2) kommen gelegentlich zum Einsatz. Neu ist die Therapie mit Biologika, die in der Regel erst nach Ausschöpfen von bewährten Basistherapeutika in Frage kommen, insbesondere nach einer allein nicht ausreichenden Low-Dose-MTX-Therapie. Hier sind insbesondere die TNF- α -Blocker Adalimumab, Etanercept und Infliximab (▶ Kap. 2.12.4) zu nennen. Als weitere Biologika für die Therapie rheumatischer Erkrankungen kommen die monoklonalen Antikörper *Certolizumabpegol*,

Golimumab, *Tocilizumab* (▶ Kap. 2.12.4) und *Rituximab* (▶ Kap. 2.13.14) sowie *Abatacept* und *Anakinra* (▶ Kap. 2.12.4) in Betracht. Auch das teratogene Mycophenolat (▶ Kap. 2.12.3) wird bei einigen rheumatischen Erkrankungen eingesetzt.

Rasch wirksame Entzündungshemmer sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bzw. COX-2-Inhibitoren (▶ Kap. 2.1.11) sowie Glucocorticoide (▶ Kap. 2.15.8).

In der Entwicklung befindet sich *Fostamatinib*, ein oral verfügbarer SYK-(Spleen-Tyrosine-Kinase-)Inhibitor, der nach Versagen der MTX-Therapie bei RA seine Indikation finden soll.

Da einige rheumatische Erkrankungen, z.B. der SLE oder ein Antiphospholipid-Syndrom, besondere Risiken für eine Schwangerschaft darstellen können, sollte die Betreuung der Schwangeren gemeinsam von Rheumazentren und Gynäkologie erfolgen. Unter anderem ist beim SLE, insbesondere beim Vorliegen von Anti-SSA/Ro- und SSB/La-Antikörpern (mit oder ohne SLE), die Frage zu klären, ob und wie häufig fetale Echokardiografien durchgeführt werden sollten, damit mögliche Reizleitungsstörungen vor Entwicklung eines Herzblocks diagnostiziert werden können.

Sulfasalazin

Sulfasalazin (Azulfidine® RA, Pleon® RA) bzw. *Salazosulfapyridin* ist ein enteral schlecht resorbierbares Sulfonamid, das im Darm zu Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) metabolisiert wird. Die meisten Erfahrungen in der Schwangerschaft liegen im Zusammenhang mit der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen vor (▶ Kap. 2.5.12). Eine Metaanalyse von sieben Studien (Rahimi et al. 2008) fand bei 642 mit ASA-Wirkstoffen exponierten Schwangerschaften kein statistisch signifikantes Fehlbildungsrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 1.158 Schwangeren.

Paternale Exposition Sulfasalazin kann zu einer reversiblen Reduktion der Spermienanzahl und -motilität führen (z.B. Toovey et al. 1981; Toth 1979).

Empfehlung für die Praxis

Sulfasalazin darf in allen Phasen der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Low-Dose-Methotrexat (MTX)

Außerhalb der Schwangerschaft ist *Methotrexat* (MTX) (z.B. Lantarel®) ein Erstlinientherapeutikum bei RA. MTX gehört als Folsäure-Analogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und hat eine HWZ von 12–24 h. Etwa 5–35% der Substanz werden als Polyglutamamat-Derivat in Leberzellen und Erythrozyten über mehrere Monate gespeichert. Die therapeutischen Dosierungen bei einer Low-Dose-Therapie liegen zwischen 7,5 und 30 mg/Woche (Visser et al. 2009). MTX wird in meist höheren Dosierungen außerdem zur Abortinduktion und bei malignen Erkrankungen, häufig im Rahmen einer Polychemotherapie, eingesetzt (▶ Kap. 2.13.10).

MTX ist ein Teratogen mit einem (variablen) Muster an Fehlbildungen. Auftreten können ZNS-Anomalien, Ossifikationsdefekte und Schädelanomalien, Gesichtsdysmorphien, Extremitätendefekte sowie prä- und postnatale Wachstumsretardierung. Entwicklungsverzögerung und Intelligenzdefekte sind bei einigen der Kinder mit Fehlbildungen beschrieben (Feldkamp und Carey 1993). Holoprosenzephalie und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts (z.B. Corona-Rivera et al. 2010) sowie kar-

diale Defekte (Piggott et al. 2011) werden als mögliche Erweiterungen des Phänotyps diskutiert.

Die meisten MTX-Embryopathien sind nach fehlgeschlagenem Abortversuch mit oder ohne Misoprostol beobachtet worden (▶ Kap. 2.13.10), fünf Berichte jedoch auch nach Low-Dose-Behandlung bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Allerdings entsprechen die Dosierungen in drei dieser Veröffentlichungen nicht der typischen Low-Dose: 5 mg/Tag in Woche 5 und 6 p.c. (Corona-Rivera et al. 2010) bzw. 5 mg/Tag bis Woche 8 p.c. (Powell und Ekert 1971) und $3 \times 12,5$ mg/Woche bis Woche 8 p.c. (del Campo et al. 1999). Die von Nguyen et al. (2002) beschriebenen Fehlbildungen entsprechen nicht dem typischen Phänotyp, und die Exposition (7,5 mg MTX an 2 Tagen) erfolgte recht früh nach 3,5 SSW p.c., sodass gewisse Zweifel an der Kausalität bestehen. Der Fallbericht von Buckley et al. (1997) allerdings beschreibt eine MTX-Embryopathie nach Einnahme von 10 oder 12,5 mg MTX pro Woche bis vermutlich zur 8. SSW p.c.

Dem gegenüber stehen eine Reihe von Fallberichten (z.B. Angelucci et al. 2010; Østensen et al. 2000) oder Fallserien mit gesunden Kindern (z.B. Chakravarty et al. 2003) und eine kleine prospektive Studie aus Frankreich (Lewden et al. 2004) mit 28 Schwangerschaften, in denen eine mittlere wöchentliche MTX-Dosis von 10,5 mg eingenommen wurde. Beobachtet wurden 4 Spontanaborte, 5 Schwangerschaftsabbrüche und 19 Lebendgeburten, darunter keine MTX-Embryopathie.

Auch bei mehr als 40 prospektiv erfassten Schwangerschaften in unserem Institut mit Exposition ins 1. Trimenon hinein ist keine MTX-Embryopathie aufgetreten. Der Dosierungsbereich lag meistens zwischen 7,5 und 20 mg/Woche. Die wenigen Schwangerschaften mit 25 mg/Woche endeten in einem Spontanabort oder wurden abgebrochen.

Nach jetzigem Kenntnisstand tritt die Embryopathie dosisabhängig auf. Eine wöchentliche MTX-Dosis von weniger als 10 mg scheint nicht teratogen zu sein. Auch bei darüber liegenden Dosierungen im Low-Dose-Bereich bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis kommt es anscheinend selten zur MTX-Embryopathie. Eine erhöhte Abortrate kann bisher auch nach einer Low-Dose-Therapie nicht ausgeschlossen werden.

Paternale Exposition In etwa 20 Schwangerschaften, die unter laufender MTX-Therapie des Vaters entstanden waren, ließen sich – zusammengefasst – keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko aufzeigen. Die meisten Männer litten an einer rheumatischen Erkrankung (Überblick in Beghin et al. 2011). Dies wurde durch eine neue Studie mit 42 Schwangerschaften unter väterlicher MTX-Therapie bestätigt, aus denen 36 gesunde Kinder hervorgingen (Beghin et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

MTX ist ein Teratogen, das zu einer erhöhten Abortrate und einem spezifischen Muster an Fehlbildungen führt. Es sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine unbedenkliche Dosis kann nicht angegeben werden, allerdings gibt es bisher keine Hinweise auf teratogene Effekte unterhalb einer wöchentlichen Dosis von 10 mg. Auch eine höhere, versehentlich ins 1. Trimenon hinein weitergeführte antirheumatische Low-Dose-Therapie scheint nur ein geringfügig erhöhtes Fehlbildungsrisiko zu besitzen und rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (▶ Kap. 1.16). Jeder Schwangeren, die im 1. Trimenon mit MTX exponiert war, sollte eine weiterführende Ultraschall-diagnostik angeboten werden. Die vielerorts geäußerte Empfehlung einer 3-monatigen Pause vor Konzeption kann mit den bisher vorliegenden Daten nicht begründet werden und entspringt eher theoretischen Sicherheitsvorstellungen.

Chloroquin und Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin (z.B. Quensyl®) und *Chloroquin* (z.B. Resochin®) werden z.B. beim SLE gegeben. Beide gehören zur Gruppe der 4-Aminochinoline und haben ähnliche pharmakologische Eigenschaften, wobei Hydroxychloroquin etwas potenter ist, sodass 400 mg Hydroxychloroquinsulfat in etwa 500 mg Chloroquinphosphat entsprechen. Beide Substanzen sind plazentagängig. Zur Malariaprophylaxe mit Chloroquin ▶ Kapitel 2.6.16.

Bei Kindern von mehr als 300 Schwangeren mit rheumatischen Erkrankungen, die in verschiedenen Studien und Fallserien erfasst wurden (z.B. Costedoat-Chalumeu et al. 2005; Motta et al. 2005; Parke 1996) und mehrheitlich Hydroxychloroquin exponiert waren, wurde kein nennenswert erhöhtes Fehlbildungsrisiko beobachtet. In einer dieser Studien wurden bei 117 intrauterin exponierten Kindern im Alter von 2 Jahren weder visuelle noch akustische oder sonstige Entwicklungsdefizite gefunden (Costedoat-Chalumeu et al. 2003). Die Autoren gingen dieser Fragestellung nach, um die Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse und den kausalen Zusammenhang zwischen einer Fallbeschreibung (Hart und Naunton 1964) und Chloroquineinnahme zu hinterfragen. In dieser Publikation werden 7 Schwangerschaften einer Mutter mit SLE beschrieben, von denen drei gesunde Kinder intrauterin nicht mit Chloroquin exponiert waren. Eine exponierte Schwangerschaft endete im Spontanabort, von den 3 lebend geborenen Kindern hatte eines einen Wilms-Tumor, der im Alter von 4 Jahren operativ entfernt wurde, die beiden anderen wiesen eine schwere Cochleovestibularisparese auf.

Da okuläre Nebenwirkungen, u.a. Retinopathien und Hornhautveränderungen, bei einer Chloroquin-/Hydroxychloroquintherapie bekannt sind, gingen einige Studien der Frage nach, ob durch den diaplazentaren Übergang der Substanzen bei entsprechend exponierten Kindern diese Nebenwirkungen auch auftreten. Klinger et al. (2001) untersuchten 21 Kinder ophthalmologisch und Cimaz et al. (2004) 6 Kinder (Funduskopie und ein Elektroretinogramm); beide fanden keine Auffälligkeiten. Renault et al. (2009) führten bei 21 pränatal exponierten Kindern ein Elektroretinogramm durch und testeten visuell evozierte Potenziale. Bei 6 Kindern, unter ihnen 3 Frühgeborene, fanden sie pathologische Ergebnisse. Ihre Vergleichsgruppe waren historische Kontrollkinder von 1996. Von Ingster-Moati und Albuissou (2010) wurde ihre Methodik zu Recht kritisiert.

Die bei antirheumatischer Chloroquin/Hydroxychloroquin-Therapie gelegentlich beschriebene erhöhte Abortrate scheint mehr an der Grunderkrankung der Mutter zu liegen. Unter anderem deswegen empfehlen die meisten Autoren bei SLE ausdrücklich die Fortsetzung der Therapie während der gesamten Schwangerschaft, weil das Risiko einer Krankheitsexazerbation mit Folgen für Mutter, Schwangerschaft und Fet nach Absetzen größer ist als das Restrisiko durch die mütterliche Medikation. Izmirly et al. (2010) verglichen in einer Fall-Kontroll-Studie 50 Neugeborene mit neonatalem Lupus mit 151 Kontrollkindern hinsichtlich der Häufigkeit der mütterlichen Hydroxychloroquin-Medikation in der Schwangerschaft. Die Mütter beider Gruppen hatten Anti-SSA/Ro- und SSB/La-Antikörper. Signifikant mehr gesunde Kinder waren intrauterin Hydroxychloroquin exponiert ($p = 0,002$; OR 0,28; 95%-CI 0,12 bis 0,63).

Empfehlung für die Praxis

Eine antirheumatische Therapie mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin kann in der Schwangerschaft fortgeführt oder auch begonnen werden. Nach Anwendung im 1. Trimenon kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Bislang gibt

es keinen ausreichenden Grund für eine routinemäßige augenärztliche Untersuchung im 1. oder 2. Lebensjahr nach durchgängiger intrauteriner Exposition.

Leflunomid

Leflunomid (Arava®) ist in Deutschland zur Behandlung der RA und Psoriasis-Arthritis zugelassen. Es handelt sich um einen Pyrimidinsynthese-Inhibitor, der im Organismus durch First-Pass-Metabolisierung in Darmwand und Leber rasch zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Dieser hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase, wodurch es zu verringerter Proliferation autoimmun aktiver T-Lymphozyten kommt. Die HWZ beträgt 2 Wochen.

Leflunomid war tierexperimentell bei Serumkonzentrationen teratogen, die den therapeutischen Werten beim Menschen entsprechen. Beschrieben wurden Skelettfehlbildungen, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie und Hydrozephalus. Allerdings zeigten sich bei diesen Serumkonzentrationen gleichzeitig toxische Effekte bei den Muttertieren, sodass der teratogene Charakter der Schädigung kontrovers diskutiert wird. Die Fachinformation gibt eine Konzentration von $< 0,02$ mg/l als sicher an. Dieser Wert beinhaltet eine große Sicherheitsspanne; denn er liegt mehr als 100-mal niedriger als die Blutkonzentrationen, die als „no-effect level“ bei Ratten bzw. Kaninchen bezeichnet werden.

Die Erfahrungen beim Menschen beruhen auf Fallberichten (z.B. Hajdyla-Banaš et al. 2009; Heine und Poets 2008; de Santis et al. 2005) oder Fallserien (Chakravarty et al. 2003), auf Daten aus dem Firmenregister und einer nordamerikanischen Studie mit 64 exponierten Schwangeren (Chambers et al. 2010). Viele Schwangere brechen wegen der Warnungen in der Packungsbeilage die Schwangerschaft ab. Jedoch zeigten sich bei den lebend geborenen Kindern bisher weder ein signifikanter Anstieg der Fehlbildungshäufigkeit noch ein spezielles Fehlbildungsmuster. Die Fehlbildungsrate in der nordamerikanischen Studie, bei der $> 95\%$ der Schwangeren eine Auswaschtherapie mit Colestyramin erhalten hatten, war ebenfalls nicht signifikant höher als in den zwei Vergleichsgruppen (Schwangere mit RA, aber ohne Leflunomid und gesunde Schwangere). Dagegen berichten Neville und McNally (2007) über einen Jungen, der intrauterin bis zur 21. Woche exponiert war, nach 31 Wochen mit rechtsseitiger Blindheit geboren wurde und an einer zerebralen Lähmung mit linksseitiger Spastik litt. Er war das 4. Kind einer Frau und das einzige, das intrauterin mit Leflunomid exponiert war. Das erste Kind dieser Mutter verstarb kurz nach der Geburt wegen eines Herzfehlers, die danach geborene Tochter war gesund, und bei dem darauffolgenden Sohn wurde später eine autistische Störung diagnostiziert.

Empfehlung für die Praxis

Bisher gibt es keinen Anhalt für eine Teratogenität von Leflunomid beim Menschen. Aufgrund der noch begrenzten Erfahrungen sollte Leflunomid möglichst nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Eine versehentliche Einnahme in der Frühschwangerschaft rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Die Therapie sollte jedoch umgestellt und zur schnelleren Elimination eine Auswaschtherapie mit Colestyramin oder Kohle, wie vom Hersteller empfohlen, durchgeführt werden. Empfehlenswert sind die Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen vor und nach der Auswaschprozedur und die Durchführung einer weiterführenden Ultraschalluntersuchung

Goldpräparate

Goldpräparate wie *Natriumaurothiomalat* (Tauredon®) mit einer HWZ von 225 bis 250 Tagen sind alte Basistherapeutika, die hauptsächlich bei RA genutzt wurden. Beim Menschen konnte, im Gegensatz zum Tierexperiment, kein nennenswertes teratogenes Potenzial entdeckt werden. Der diaplasentare Übergang von Goldverbindungen in die fetale Leber und Niere ist erwiesen. Kasuistiken und Fallsammlungen, u.a. von 119 im 1. Trimenon und teilweise darüber hinaus wegen Asthma bronchiale (in Japan) mit Gold behandelten Schwangeren, zeigten keine Häufung spezieller Organentwicklungsstörungen (Übersicht in Briggs et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Eine Goldtherapie ist in der Schwangerschaft akzeptabel.

2.12.10 Therapie des Morbus Wilson u.a.

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessive Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels, die zu einer toxischen Kupferakkumulation, vorrangig in Leber und Gehirn, führt. Eine symptomatische und effiziente Therapie steht zur Verfügung, die lebenslang durchgeführt werden muss, auch in Schwangerschaft und Stillzeit. In Deutschland stehen zur Kupferdetoxifikation D-Penicillamin, Trientin und Zink zur Verfügung. *Tetrathiomolybdat* gilt bisher nicht als Standardtherapeutikum und ist in Deutschland nicht zugelassen. Als obsolet gelten *2,3-Dimercaptopropanol* und *Kaliumsulfid*. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von *Vitamin E* als Adjuvans fehlen bislang (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008).

D-Penicillamin

D-Penicillamin (z.B. *Metalcapase*®, *Trolovol*®) findet bei RA heute kaum noch Anwendung. Der Chelatbildner wird als Antidot bei Vergiftungen mit Metallen und bei Morbus Wilson eingesetzt. Außerdem hat Penicillamin antiphlogistische Eigenschaften.

Im Zusammenhang mit einer pränatalen Exposition bei mütterlicher Zystinurie, bei chronischer Polyarthritis und bei Morbus Wilson werden 6 Fälle mit angeborener *Cutis laxa*, z.T. mit Inguinalhernien und mit weiteren, sehr unterschiedlichen und schweren Fehlbildungen in der Literatur beschrieben (Pinter et al. 2004; Rosa 1986). Diesen stehen mehr als 100 publizierte unauffällige Verläufe gegenüber (Sinha et al. 2004; Tarnacka et al. 2000; Messner et al. 1998; Schaefer 1994; Dupont et al. 1991). Ob die in einigen Fällen reversiblen Störungen der Bindegewebsentwicklung durch Penicillamin bedingt sind, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Manche der beschriebenen Fehlbildungen, z.B. eine Lippen-Gaumen-Spalte, wurden auch im Tierversuch unter hohen Dosen bei Mäusen beobachtet (Martinez-Frias et al. 1998). Unter anderem wurde ein durch Penicillamin verursachter Zinkmangel als Ursache für die Fehlbildungen diskutiert. Ein Fallbericht aus Israel (Hanukoglu et al. 2008) beschreibt transiente hypothyreote Strumen bei zwei Geschwistern, deren Mutter in beiden Schwangerschaften Penicillamin wegen eines Morbus Wilson eingenommen hatte, und fand subklinische Hypothyreosen auch bei an Morbus Wilson erkrankten Kindern unter Penicillamintherapie. Bisherige Erfahrungen zusammenfassend, besteht beim Menschen, wenn überhaupt, nur ein geringes teratogenes Risiko. Aufgrund seiner Wirkung als Pyridoxin-Antimetabolit ist die Kombination von D-Penicillamin mit 20(–40) mg Pyridoxin pro Tag erforderlich (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008).

Trientin

Trientin oder *Triethylentetramin-Dihydrochlorid* wirkt nicht nur als Chelatbildner, sondern hemmt über die Metallothionein-Induktion zusätzlich die intestinale Kupferresorption. Der therapeutische Effekt ist mit dem stärkeren Chelatbildner Penicillamin vergleichbar (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008).

Bei 15 während der (gesamten) Schwangerschaft behandelten Frauen fanden sich keine Hinweise auf spezifische Auffälligkeiten bei den Müttern und Neugeborenen (eigene Beobachtungen, Devesa et al. 1995). Als Nebenwirkung der Behandlung wird häufig ein leichter Eisenmangel beobachtet.

Zinksalze

Zinkpräparate (Wilzin® 25 mg/50 mg oder Zinkomed®) mit ausreichend hohem Zinkgehalt verhindern die intestinale Kupferresorption. Zink ist ideal für die Erhaltungstherapie eines entkupferten Patienten. Zur Initialtherapie kommt es vor allem bei asymptomatisch Erkrankten in Frage. Eine kleine prospektive Studie wertete 26 Schwangerschaftsverläufe mit durchgängiger Zinktherapie bei Morbus Wilson aus. Unter den 26 lebendgeborenen Kindern wies eines eine Herzfehlbildung, ein anderes eine Mikrozephalie auf. Ein teratogener Effekt lässt sich daraus nicht ableiten (Brewer et al. 2000).

Empfehlung für die Praxis

Ein Morbus Wilson muss auch in der Schwangerschaft weitertherapiert werden. Abhängig vom Stand der Kupferdetoxifikation sind D-Penicillamin (zusammen mit Pyridoxin) und Zinksalze akzeptabel. Für Trientin liegen bisher zu wenige Erfahrungen vor.

Literatur

- Alsuwaida A: Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. *Mod Rheumatol* 2011; 21(1): 73–5.
- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. for the MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1794–802.
- Angelucci E, Cesarini M, Vernia P: Inadvertent conception during concomitant treatment with infliximab and methotrexate in a patient with Crohn's disease: is the game worth the candle? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(10): 1641–2.
- Areia A, Galvão A, Pais MS, et al.: Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 273–7.
- Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, et al.: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1241–8.
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al.: Report from the national transplantation pregnancy registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2003; 131–41.
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al.: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005; 69–83.
- Bar-Oz B, Ma J, Hackman R, et al.: Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transpl* 2001; 71: 1051–5.
- Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, et al.: Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2011; 38(4): 628–32.
- Berger CT, Recher M, Steiner U, et al.: A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1794–5.

- Berthelot JM, de Bandt M, Goupille P, et al. (Club Rhumatismes et Inflammation): Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 28–34.
- Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, et al.: Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(11): 2225–7.
- Biggioggero M, Borghi MO, Gerosa M, et al.: Immune function in children born to mothers with autoimmune diseases and exposed in utero to immunosuppressants. *Lupus* 2007; 16: 651–6.
- Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al.: The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–11. Erratum in: *Neurology*. 2005; 65(12): 1992.
- Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al.: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31(2): 364–70.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Brojeni PY, Matok I, Garcia Bournissen F, et al.: A systematic review of the fetal safety of interferon alfa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 415.
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, et al.: Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 971–3.
- Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD: Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1306–11.
- Carter JD, Valeriano J, Vasey FB: Tumor necrosis factor- α inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006; 33: 1014–7.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al.: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635–41.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897–908.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. and the Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1494–503.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM: The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30: 241–6.
- Chaparro M, Gisbert JP: Successful use of infliximab for perianal Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(3): 868–9.
- Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, et al.: Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1138–43.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al.: Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–5.
- Chu SH, Liu KL, Chiang YJ, et al.: Sirolimus used during pregnancy in a living related renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 2446–8.
- Cimaz R, Brucato A, Merigalli E, et al.: Electroretinograms of children born from mothers treated with hydroxychloroquine (HCQ) during pregnancy and breastfeeding. *Lupus* 2004; 13: 755.
- Cleary BJ, Källén B: Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647–54.
- Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA: The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2045–7.

- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al.; CESAME Pregnancy Study Group (France): Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60(2): 198-203.
- Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramírez A, et al.: Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1741-6.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al.: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2009; 103-22.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al.: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207-11.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong du LT: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Autoimm Rev* 2005; 4: 111-5.
- Coyte PK, Johnson K, Pardo L, et al.: Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443 (Poster).
- Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al.: Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003; 72: 82-93.
- Danilov AV, Brodsky RA, Craig S, et al.: Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2010; 34: 566-71.
- Davison JM, et al.: Maternal azathioprine therapy and depressed haematopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 233-9.
- De Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al.: Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1390-2.
- Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, et al.: Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999; 60: 10-2.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere A, et al.: Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1096-7.
- Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos A, et al.: Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(6): 738-9.
- Deutsch MA, Kaczmarek I, Huber S, et al.: Sirolimus-associated infertility: case report and literature review of possible mechanisms. *Am J Transplant* 2007; 7(10): 2414-21. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2009 www.dmsg.de.
- Devesa R, Alvarez A, de las Heras G, et al.: Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 102-3.
- Di Loreto P, Martino F, Chiaramonte S, et al.: Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers - Vicenza-Udine experience. *Transplant Proc* 2010; 42: 1158-61.
- Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, et al.: Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011 May 20 [Epub ahead of print].
- Dupont P, Irion O, Beguin F: Pregnancy and Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 488-9.
- FDA news release. FDA approves Benlysta to treat lupus. 9.3.2011: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47(6): 533-9.
- Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciél DR, et al.: Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs* 2010; 24: 969-76.
- Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L, et al.: Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation* 2011; 91(9): e69-71.
- Fung YL, Pitcher LA, Taylor K, et al.: Managing passively acquired autoimmune neonatal neutropenia: a case study. *Transfus Med* 2005; 15(2): 151-5.

- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al.: Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696–701.
- Garcia-Donaire JA, Acevedo M, Gutiérrez MJ, et al.: Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 3754–5.
- Hajdyla-Banaś I, Banas T, Rydz-Stryszowska I, et al.: Pregnancy course and neonatal outcome after exposure to leflunomide – 2 cases report and review of literature. *Przegl Lek* 2009; 66: 1069–71.
- Hanukoglu A, Curiel B, Berkowitz D, et al.: Hypothyroidism and dysgonadotropinemia induced by D-penicillamine in children with Wilson's disease and healthy infants born to a mother with Wilson's disease. *J Pediatr* 2008; 153: 864–6.
- Hart CW, Naunton RF: The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 407–12.
- Heine K, Poets CF: A pair of twins born after maternal exposure to leflunomide. *J Perinatol* 2008; 28: 841–2.
- Hellwig K, Haghikia A, Gold R: Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011 May 25 [Epub ahead of print].
- Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, et al.: Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol Scand* 2011; 123(6): 430–3.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Garayt C, et al.: Maternal exposure to mycophenolate mofetil in pregnancy – results of the ENTIS collaborative study. *Reprod Toxicol* 2010 [a]; 30: 228.
- Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Padberg S, et al.: Paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine – Experience of Berlin TIS. *Reprod Toxicol* 2010 [b]; 30: 238–9.
- Hultzsch S, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C: Pregnancy outcomes after exposure to etanercept. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 260.
- Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register: Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2701–2.
- Ingster-Moati I, Albuissou E: Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquine in utero. *Acta Paediatr* 2010; 99: 4; author reply 4–5.
- Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al.: Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1827–30.
- Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, et al.: Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559–65.
- Jain A, Reyes J, Marcos A, et al.: Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003; 76: 827–32.
- Jain A, Shapiro R, Scantlebury VP, et al.: Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation* 2004; 77: 897–902.
- Johnson DL, Jones KL, Chambers CD: Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Poster presented at the American College of Rheumatology (ACR) in San Francisco, CA October 2008; www.otispregnancy.org/autoimmune-studies-s13049.
- Johnson DL, Jones KL, Jimenez, et al.: Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: An update on the autoimmune diseases in pregnancy project. Poster presented at the American College of Gastroenterology meeting in San Diego, CA on October 25, 2009; www.otispregnancy.org/autoimmune-studies-s13049.

- Källén B, Westgren M, Åberg A, et al.: Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden. *BJOG* 2005; 112: 904–9.
- Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, et al.: Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70: 1718–21.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al.: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385–92.
- Kelly R, Arnold L, Richards S, et al.: The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long-term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149: 446–50.
- Kim HW, Seok HJ, Kim TH, et al.: The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008; 85: 1412–9.
- Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al.: Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813–4.
- Lamarque V, Leleu MF, Monka C, et al.: Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proceed* 1997; 29: 2480.
- Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al.: Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73–81.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008; 4, überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme 2008, S. 654 ff oder www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-091.pdf.
- Levidiotis V, Chang S, McDonald S: Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2433–40.
- Lewden B, Vial T, Elefant E, et al.: French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004; 31: 2360–5.
- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al.: Intentional infliximab use during pregnancy for induction of maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733–8.
- Mahadevan U, Terdiman JP, Church J, et al.: Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2007; 132 (Suppl 2): A-144.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, et al.: Prenatal exposure to penicillamine and oral clefts: case report. *Am J Med Genetics* 1998; 76: L274–5.
- Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al.: Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* 2009; 84: 636–40.
- Messner U, Gunter HH, Niesert S: Morbus Wilson und Schwangerschaft. Literaturübersicht und kasuistische Mitteilung. *Z Geburtsh Neonatol* 1998; 202: 77–9.
- Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, et al.: Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 881–5.
- Mishkin DS, van Deine W, Becker JM, Farraye FA: Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(8): 827–8.
- Montagna GL, Malesci D, Buono R, et al.: Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor α -agents. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(11): 1667.
- Motta M, Tincani A, Faden D, et al.: Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86–9.
- Motta M, Ciardelli L, Marconi M, et al.: Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. *Am J Perinatol* 2007; 24: 441–7.
- Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A, et al.: Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 69: 115–8.
- Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al.: Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793–4.

- Nagy S, Bush M, Berkowitz R, et al.: Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 121–8.
- Neville CE, McNally J: Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1506.
- Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, et al.: Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 599–602.
- Nørgård B, Pedersen L, Jacobsen J, et al.: The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(6): 679–85.
- Nulman I, Sgro M, Barrera M, et al.: Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 113–22.
- Østensen M, Hartmann H, Salvesen K: Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000; 27: 1872–5.
- Ohba T, Yoshimura T, Araki M, et al.: Aplastic anemia in pregnancy: treatment with cyclosporine and granulocyte-colony stimulating factor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 458–61.
- Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L: Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009; 58: 608.
- Parke A, West B: Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715–8.
- Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP: The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6): 707–13.
- Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al.: Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2009; 76 (Suppl 1): S3–S55 und www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index_abatacept.asp.
- Piggott KD, Sorbello A, Riddle E, et al.: Congenital cardiac defects: a possible association of aminopterin syndrome and in utero methotrexate exposure? *Pediatr Cardiol* 2011; 32(4): 518–20.
- Pinter R, Hogge WA, McPherson E: Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet* 2004 (Part A); 128: 294–8.
- Polifka JE, Friedman JM: Teratogen uptake: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240–61.
- Powell HR, Ekert H: Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971; 2: 1076–7.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al.: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271–5.
- Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D, et al.: Interferon-alpha therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 2006; 81: 149–50.
- Renault F, Flores-Guevara R, Renaud C, et al.: Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquine in utero. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1500–3.
- Rieder MJ, McLean JL, Morrison C, et al.: Long-term follow-up of children with in utero exposure to immunosuppressives. *Teratology* 1997; 55: 37.
- Roll C, Luboldt HJ, Winter A, et al.: Hepatoblastoma in a 2-year-old child of a liver-transplanted mother. *Lancet* 1997; 349: 103.
- Rosa F: Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986; 33: 127–31.
- Rosenfeld PJ: Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1966–7.
- Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al.: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor(TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 695–8.
- Rump JA, Schönborn H: Konzeption und Verlauf von acht Schwangerschaften bei fünf Patientinnen unter TNF-alpha-Blockade mit Etanercept. *Z Rheumatol* 2010; 69: 903–9.
- Salminen HJ, Leggett H, Boggild M: Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010; 257: 2020–3.

- Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al.: Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 802–6.
- Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Stam Moraga M, et al.: Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011; 17(4): 423–30.
- Sangalli MR, Peek M, McDonald A: Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 470–1.
- Schaefer C: Kupfer und Penicillamin in der Schwangerschaft. *Internistische Praxis* 1994; 34: 436–7.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al.: Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Jan 6 [Epub ahead of print].
- Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, et al.: Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1): 93–5.
- Séror J, Sentilhes L, Lefebvre-Lacoeuille C, et al.: Interferon-alpha for treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 136–40.
- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, et al.: Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301–7.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al.: Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698–702.
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, et al.: Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 37–40.
- Strangfeld A, Listing J, Rau R, et al.: Pregnancy outcome after exposure to biologics: Results from the German Biologics Register RABBIT (Abstract) American College of Rheumatology, 71st National Meeting Boston, 06–11th November 2007, zugänglich unter: www.biologika.register.de/pnadmin/contents/ergebnisse_pdf/RABBIT_pregnancy.pdf
- Sun QH, Peng JP, Xia HF, et al.: IFN-gamma promotes apoptosis of the uterus and placenta in pregnant rat and human cytotrophoblast cells. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27(7): 567–78.
- Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, et al.: Intravitreal bevacizumab during pregnancy. *Retina* 2010; 30: 1405–11.
- Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, et al.: Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 395–8.
- Tefferi A, Passamonti F: Essential thrombocythemia and pregnancy: Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol* 2009; 84: 629–30.
- Termini SM, Helms MC, Coscia LA et al.: National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): The use of an internal control group to identify a specific pattern of malformation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 387.
- Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, et al.: Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2003–8.
- Tjeertes IF, Bastiaans DE, van Ganzewinkel CJ, et al.: Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007; 27: 62–4.
- Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al.: Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981; 22: 445–51.
- Toth A: Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979; 2: 904.
- Umeda N, Ito S, Hayashi T, et al.: A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. *Intern Med* 2010; 49: 187–9.

Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al.: Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–8.

Verstappen SM, King Y, Watson KD et al.; BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register: Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 823–6.

Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U: Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54(6): 890.

Visser K, Katchamart W, Loza E, et al.: Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086–93.

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15: 1037–42.

Weber-Schoendorfer C, Fritzsche J, Schaefer C: Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab or infliximab. The experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 267–8.

Winger EE, Reed JL: Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60(1): 8–16.

Winger EE, Reed JL, Ashoush S, et al.: Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61(2): 113–20.

Xu LG, Jin LM, Zhu XF, et al.: A report of 212 male renal transplant recipients who fathered 216 offspring after transplantation. *Transplantation* 2008; 86(10): 1480–1.

Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al.: High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1053–8.

Zuber J, Anglicheau D, Elie C, et al.: Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1471–9.

2.13 Antineoplastische Mittel

2.13.1 Maligne Erkrankungen und Schwangerschaft

In der Praxis ergeben sich zu diesem Thema Fragestellungen zu zwei unterschiedlichen Aspekten:

- Hat eine jahrelang zurückliegende Chemo- oder Radiotherapie, die zu einer Remission oder Heilung geführt hat, Auswirkungen auf die Fertilität oder eine später entstehende Schwangerschaft?
- Welche Konsequenzen erfordert bzw. erlaubt eine in der Schwangerschaft diagnostizierte maligne Erkrankung?

Nach heutigem Wissensstand führt eine *zurückliegende Polychemotherapie* mehrheitlich nicht zu einer signifikant erhöhten Abort- oder Totgeburtenrate bei den später entstehenden Schwangerschaften (z.B. Falconer und Fernis 2002). Auch Fehlbildungen, Gendefekte oder Chromosomenanomalien traten bei den Nachkommen von Krebsüberlebenden nach zytostatischer Therapie nicht häufiger auf (z.B. Green et al. 2009). Die Fertilität kann eingeschränkt sein und wird maßgeblich von Dauer, Dosis und Art der applizierten Zytostatika sowie dem Alter der Frau bei der Chemotherapie beeinflusst (Ben-Aharon et al. 2010).

Eine länger *zurückliegende Radiotherapie* führt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, weder beim Mann noch bei der Frau zu bleibender Infertilität oder zu relevanten Auswirkungen auf eine spätere Schwangerschaft. Aus den Daten der Childhood Cancer Survivor Study (Informationen s. <http://ccss.stjude.org/>) konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlung der Ovarien und/oder des Uterus mit einem erhöhten Risiko für Infertilität bzw. vorzeitigen Eintritt der Menopause einhergeht. Bei Schwangerschaften mit einer derartigen Bestrahlung in der Vorgeschichte kam es in einem erhöhten Prozentsatz zu Früh- und Mangelgeburten, Totgeburt bzw. Tod in der Perinatalperiode. Als Ursache werden Gewebeschäden nach Bestrahlung des Uterus vermutet, besonders wenn vor der Menarche bestrahlt wurde (Signorello et al. 2010). Es fand sich aber auch eine Erhöhung des Abortrisikos nach Bestrahlung von Schädel oder Wirbelsäule mit hohen Strahlendosen (Übersicht in Green et al. 2009).

Eine *maligne Erkrankung während der Schwangerschaft* ist mit 0,2–1 pro 1.000 Schwangerschaften selten. Am häufigsten treten Brustkrebs, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Melanome und Ovarialkarzinome auf (Cardonick et al. 2010a). Es gibt keine substanziellen Hinweise dafür, dass eine Schwangerschaft die Prognose von Krebserkrankungen beeinflusst. Wenn im 1. Trimenon eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, entscheiden sich viele Paare aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos der zu erwartenden Therapie für einen Abbruch der Schwangerschaft; deshalb gibt es hierüber die wenigsten Erfahrungen. Die dokumentierten Fälle zeigen jedoch, dass Fehlbildungen keineswegs obligatorisch auftreten. Eine Polychemotherapie im 2. oder 3. Trimenon kann je nach Substanz und verabreichter Dosis zu Wachstumsverzögerung und/oder zur passageren Knochenmarkdepression mit fetaler Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie führen. Nur wenige antineoplastische Medikamente führen zu spezifischen fetalen Nebenwirkungen (s. z.B. Idarubicin oder Trastuzumab). Ein intrauteriner Fruchttod wurde nur selten beschrieben. Überraschenderweise führt die Chemotherapie beim Feten meistens nicht zu bleibenden Schäden, und auch die intellektuelle Entwicklung wird anscheinend nicht beeinflusst (Nulman et al. 2001). Im 3. Trimenon wird häufig eine vorzeitige Entbindung durchgeführt, um dann „freie Hand“ für die Therapie der Mutter zu haben und den Feten nicht weiter mit potenziell toxischen Substanzen zu belasten.

Empfehlung für die Praxis

Im Allgemeinen wird nach einer antineoplastischen Therapie eine Frist von 2 Jahren bei der Frau und von 6 Monaten beim Mann empfohlen. Sollte eine Schwangerschaft früher eintreten, ist dies kein Grund, eine intakte und gewollte Schwangerschaft in Frage zu stellen. Bei einer Radiotherapie in der Vorgeschichte – insbesondere bei Bestrahlung von Abdomen und Becken, aber auch Schädel oder Wirbelsäule – sollte der Schwangerschaftsverlauf besonders sorgfältig überwacht werden.

Maligne Erkrankungen während der Schwangerschaft sind selten und erfordern größtmögliche interdisziplinäre fachärztliche und psychosoziale Unterstützung. Die Entscheidung eines Paares über eine antineoplastische Therapie in der Schwangerschaft sollte nach sorgfältiger Aufklärung über die individuellen Risiken von ärztlicher Seite mitgetragen werden. Jede Krebserkrankung in der Schwangerschaft verlangt eine individuelle Beratung und Behandlung. In der Regel werden neoplastische Erkrankungen heute nach optimierten Therapieschemata behandelt, die auch in der Schwangerschaft beibehalten werden sollten (Azim et al. 2010), um der Schwangeren die beste Prognose für ihr Überleben zu gewährleisten. Deshalb werden in diesem Abschnitt im Gegensatz zu den übrigen ▶ Kapiteln keine Therapievorschlüsse aus embryonaltoxikologischer Perspektive

gegeben. Zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten sollte diesen Frauen eine weiterführende Ultraschalldiagnostik angeboten werden.

Eine Behandlung mit antineoplastischen/immunsuppressiven Arzneimitteln im 1. Trimenon in Unkenntnis der Schwangerschaft begründet nicht automatisch einen risikobegründeten Abbruch (► Kap. 1.16).

2.13.2 Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung während der Schwangerschaft. Da Frauen in den westlichen Industrienationen heute später schwanger werden, steigt auch bei ihnen der Anteil von Brustkrebserkrankungen.

Wurden zwischen 1966 und 2004 nur etwa 72 Fallbeschreibungen zur Chemotherapie während der Schwangerschaft bei Brustkrebs veröffentlicht (nach Cardonick et al. 2010b), sind die Erfahrungen inzwischen weitaus umfangreicher. Ring et al. (2005) veröffentlichten die Ergebnisse aus 18 Jahren zu 28 Frauen, die an 5 Londoner Krankenhäuser behandelt wurden. Die nach dem 1. Trimenon begonnenen Therapien wurden in 16 Fällen mit Cyclophosphamid und einem Anthracyclin durchgeführt (11 × Doxorubicin = Adriamycin und 5 × Epirubicin) und in 12 Fällen mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF), einem heute nicht mehr gebräuchlichen Schema. Hahn et al. (2006) berichteten über 57 prospektiv begleitete Patientinnen, die nach dem FAC-Schema (Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) zwischen SSW 11 und 34 behandelt wurden. Peccatori et al. (2009) berichten über Ergebnisse zu 20 Frauen, die nach der Organogenese ungewöhnlicherweise wöchentlich 35 mg/m² Epirubicin erhielten.

Die bislang größte Studie schloss 104 zytostatisch behandelte, mehrheitlich prospektiv begleitete Patientinnen ein (Cardonick et al. 2010b). So gut wie alle Therapien basierten auf einem Anthracyclin. Das mittlere Gestationsalter bei Entbindung lag bei 35,6 Wochen und wurde in der Mehrzahl der Fälle ärztlich eingeleitet. Acht Kinder hatten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, und in 19 Fällen kam es zu neonatalen Nebenwirkungen, die jedoch nur teilweise auf die Zytostase zurückzuführen waren. Nur bei 2 Kindern trat eine Neutropenie auf, sonst handelte es sich um Hyperbilirubinämie, Atemstörungen und ähnliche Symptome. Zu Haarverlust kam es bei keinem der Neugeborenen. Nur bei 55% der Frauen (n = 38), die ihre Chemotherapie während der Schwangerschaft abschließen konnten und stillen wollten, gelang dies auch, bei den anderen war die Milchproduktion zu gering. Fast alle Kinder wurden bis zum Alter von 3,5 Jahren pädiatrisch beobachtet und entwickelten sich altersentsprechend. Die Ergebnisse einer europäischen Studie, in der 121 Patientinnen während der Schwangerschaft chemotherapeutisch behandelt wurden, davon 78% mit einem anthracyclinbasierten Schema, sind ähnlich ermutigend (Loibl 2010, zitiert nach Azim et al. 2011).

Etablierte Chemotherapeutika (s. auch die einzelnen Arzneistoffe) bei Brustkrebs im 2./3. Trimenon werden im Allgemeinen vom Feten überraschend gut toleriert. Zu den Erfahrungen mit Taxanen, Trastuzumab und Tamoxifen wird auf die entsprechenden Abschnitte in diesem ► Kapitel verwiesen.

Empfehlung für die Praxis

Brustkrebs bei Schwangeren sollte möglichst wie bei Nichtschwangeren nach etablierten Schemata stadiengerecht behandelt werden. Eine Operation kann ohne spezifische Gefahren für Mutter und Kind auch im 1. Trimenon durchgeführt werden, dies gilt auch für eine Sentinel-Lymphknotenlokalisation (► Kap. 2.20.3). Die Chemotherapie sollte

möglichst erst nach der 12. SSW beginnen. Die meisten Erfahrungen liegen bisher zu Adriamycin/Doxorubicin und Cyclophosphamid vor. Spezifische fetale Nebenwirkungen wurden auch bei Epirubicin nicht beobachtet. Therapiezyklen und Entbindung sollten so aufeinander abgestimmt sein, dass die Geburt nicht in die Periode der Blutbilddepression fällt (Azim et al. 2011; Cardonick et al. 2010b). Sollte eine Strahlentherapie notwendig sein, kann diese meistens auf die Postpartalzeit verschoben werden.

2.13.3 Vinca-Alkaloide und Analoga

Vinca-Alkaloide sind Mitose-Hemmstoffe. Sie binden an Tubulinproteine, unterdrücken die Mikrotubulinbildung und damit die Bildung des Spindelapparats.

Es liegen mehr als 15 Fallberichte zur Anwendung von *Vinblastin* (Vinblastinsulfat Teva®) im 1. Trimenon vor, meist in Kombination mit anderen Zytostatika. Die Mehrheit beschreibt unauffällige Verläufe. Es gibt aber auch Berichte über Kinder mit Fehlbildungen: ein Kind mit Hydrozephalus, das intrauterin in Woche 3 nur mit Vinblastin exponiert war, ein weiteres mit Lippen-Gaumen-Spalte, dessen Mutter nach einer Vincristintherapie bis Woche 6 Vinblastin und andere Zytostatika von Woche 9 bis zur Entbindung erhalten hatte, und ferner ein Spontanabort kurz nach Vinblastin-Injektion in Woche 6 (Mulvihill et al. 1987). Beschrieben wird auch der Spontanabort eines männlichen Feten in SSW 24 mit jeweils nur 4 Zehen und einer Syndaktylie (Garrett 1974) sowie ein 1.900 g schweres Neugeborenes, das einen Vorhofseptumdefekt (VSD) aufwies und an einem Atemnotsyndrom starb (Thomas und Peckham 1976). Die Mütter dieser 4 Kinder hatten Vinblastin im Rahmen einer zytostatischen Kombinationstherapie erhalten.

Zur Behandlung im 2. und 3. Trimenon liegen verschiedene unauffällige Fallbeschreibungen vor, alle in Kombination mit weiteren Zytostatika (z.B. Motegi et al. 2007). Sagan et al. (2010) berichten über ein Mädchen, das bis zum Alter von 17 Monaten eine normale psychomotorische Entwicklung zeigte, nachdem die Mutter wegen Morbus Hodgkin ab der 18. SSW mit Etoposid, Vinblastin und Doxorubicin behandelt worden war.

Es gibt mehr als 20 Fallberichte von unauffälligen Kindern nach einer Therapie mit *Vincristin* (z.B. cellcristin®; Übersicht in Schardein 2000) im 1. Trimenon. Publiziert wurden jedoch auch ein abortierter Fet mit Nierenagenesie nach einer Kombinationstherapie (Mennuti et al. 1975), ein 1.900 g schweres Neugeborenes mit VSD, dessen Mutter mit Vincristin und Vinblastin (s. genauer dort) behandelt worden war (Thomas und Peckham 1976), ein Kind mit Gaumenspalte nach Vincristin bis Woche 6, gefolgt von Vinblastin (s. dort) (Mulvihill et al. 1987) sowie eine Frau mit einer Kombinationstherapie wegen Morbus Hodgkin im 1. Trimenon, deren Kind mit Hydrozephalus 4 h nach Geburt verstarb (Zemlickis et al. 1992). Ferner gibt es Berichte zu unauffälligen Schwangerschaften nach Exposition im 2. und/oder 3. Trimenon, z.B. zur Therapie eines Burkitt-Lymphoms (Lam 2006) oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (Soliman et al. 2007). Auch neonatale Panzytopenie und intrauterine Wachstumsretardierung wurden beschrieben (Pizzuto et al. 1980).

Im Gegensatz zu Vinblastin und Vincristin handelt es sich bei Vindesin, Vinorelbin und Vinflunin nicht um reine, sondern um chemisch veränderte Naturstoffe.

Insgesamt gibt es mindestens 5 Berichte zur Therapie im 2./3. Trimenon. Von drei Kindern, deren Mütter wegen Brustkrebs mit *Vinorelbin* (z.B. Navelbine®) plus

5-Fluorouracil behandelt wurden, wies eines nach der Geburt eine vorübergehende Neutropenie und Anämie auf. Die weitere Entwicklung der Kinder bis zum 2. bzw. 3. Lebensjahr verlief altersgerecht (Cuvier et al. 1997). Auch Garrido et al. (2008) berichten über ein gesundes Kind nach intrauteriner Vinorelbin- und Cisplatin-Exposition und Cardonick et al. (2010b) über eines nach Monotherapie.

Zu *Vindesine* (Eldisine®) und *Vinflunin* (Javlor®) liegen bisher keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

2.13.4 Podophyllotoxin-Derivat

Zu *Etoposid* (z.B. Riboposid®) liegt eine Vielzahl von Fallberichten mit Geburt gesunder Kinder vor (Siepermann et al. 2011; Kluetz und Edelman 2008; Han et al. 2005; Rodriguez und Haggag 1995; Horbelt et al. 1994; Arango et al. 1994; Brunet et al. 1993). Unter ihnen sind zwei Kinder, die im 1. Trimenon exponiert waren und deren Entwicklung bis zum Alter von 3 bzw. 8 Jahren normal verlief (Avilés et al. 1991). Gesunde Kinder und eine altersentsprechende physiologische Entwicklung sind auch nach mütterlicher Therapie ovarieller Tumoren in der Schwangerschaft mit einer Kombination aus Etoposid, Bleomycin und Cisplatin beschrieben. Therapiebeginn lag zwischen Woche 15 und 29 (Benjapibal et al. 2010; Ghaemmaghami et al. 2009; Karimi Zarchi et al. 2008; Robova et al. 2007; Ghaemmaghami und Hasanazadeh 2006). Die glanduläre Hypospadie eines Jungen kann nicht auf die intrauterine Bleomycin-, Etoposid- und Cisplatin-Exposition zurückgeführt werden, da diese erst nach 21 SSW stattfand (Ghaemmaghami et al. 2009).

Bei der Exposition im 2./3. Trimenon wurde bei einigen Kindern eine vorübergehende Panzytopenie beschrieben (z.B. Hsu et al. 1995; Murray et al. 1994). Ein Frühgeborenes, dessen Mutter wegen eines Ovariumtumors außer mit Bleomycin und Cisplatin auch mit 100 mg/m² *Etoposid* für 5 Tage in Woche 26/27 behandelt wurde, entwickelte eine zerebrale Atrophie mit Hirnventrikelvergrößerung (Elit et al. 1999). Ein anderes Frühgeborenes der SSW 27, dessen Mutter eine Polychemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin in Woche 26 erhalten hatte, zeigte ab dem 3. Lebenstag eine schwere Leukopenie und Anämie und verlor ab dem 10. Lebenstag Kopf- und Lanugobehaarung. Nach 12 Wochen erholte sich das Haarwachstum. Eine Nachuntersuchung nach 1 Jahr zeigte bis auf einen moderaten beidseitigen Hörverlust, der nicht auf Etoposid zurückzuführen war, eine normale Entwicklung (Raffles et al. 1989).

2.13.5 Nitroseharnstoff-Alkylanzien

Zu *Carmustin* (BCNU; Gliadel®) liegt ein Fallbericht über die Behandlung eines metastasierten Melanoms im 1. und 2. Trimenon mit der sogenannten Dartmouth-Kombination (Carmustin, Dacarbazin, Cisplatin, Tamoxifen) vor (Li et al. 2007). Das Kind war bei der Geburt gesund, jedoch wurden im 1. Lebensjahr ein Mikrophthalmus und starke Weitsichtigkeit (+10,75 Dioptrien rechts/ +21,00 links) diagnostiziert. Zur Anwendung dieser Kombination in Woche 23–30 gibt es einen weiteren Bericht mit Geburt eines gesunden Kindes (DiPaola et al. 1997). *Lomustin* (CCNU; Cecenu®) und *Nimustin* (ACNU®) sind hinsichtlich ihrer Anwendung in der Schwangerschaft nicht untersucht.

2.13.6 Stickstofflost-analoge Alkylanzien

Chlorambucil (Leukeran®) blockiert die DNA-Replikation. Es gibt mindestens 6 Berichte über die Anwendung im 1. Trimenon: zwei Feten, einer Teil einer Zwillingsschwangerschaft, litten an unilateraler Nierenagenesie (Steegen und Caldwell 1980; Shotton und Monie 1963), der dritte zeigte retinale Defekte (Rugh und Skare-doff 1965). Das Kind einer kachektischen, schwer an Sklerodermie leidenden Frau, die bis zur 10. SSW mit Chlorambucil therapiert worden war, starb am 3. Lebenstag wegen multipler kardiovaskulärer Fehlbildungen (Thompson und Conklin 1983). Jacobs et al. (1981) berichten über ein gesundes Kind nach durchgängiger Therapie. Ein weiterer gesunder Junge wurde nach 36 SSW geboren, nachdem seine Mutter, die Chlorambucil bis zur 20. SSW eingenommen hatte, kurz zuvor eine Präeklampsie entwickelt hatte (Ali et al. 2009a).

Cyclophosphamid (Endoxan®) wird bei einer Vielzahl von malignen Erkrankungen, z.B. bei Brustkrebs, in Kombination mit Doxorubicin und anderen antineoplastischen Arzneistoffen sowie als starkes Immunsuppressivum, z.B. bei Lupus-Nephritis, eingesetzt. Tierexperimente an Ratten, Mäusen, Kaninchen, Affen und Hühnern führten zu ZNS-, kraniofazialen und Skelettfehlbildungen (Schardein 2000).

Auch beim Menschen wird eine Cyclophosphamid-Embryopathie (Enns et al. 1999) bzw. eine Cyclophosphamid-Methotrexat-Cytarabin-Embryopathie (Vaux et al. 2003) diskutiert. Etwa 12 Fallberichte mit angeborenen Auffälligkeiten nach intrauteriner Cyclophosphamid-Exposition im 1. Trimenon liegen vor. Darunter befinden sich 10 Feten bzw. Kinder, die dem geschilderten Phänotyp zumindest teilweise entsprechen. Sehr häufig wurden intrauterine Wachstumsverzögerungen, Mikroze-phalie, Gesichtsdysmorphien und distale Extremitätendefekte beobachtet, wobei besonders hypoplastische oder fehlende Daumen/Finger bzw. Zehen auffielen (z.B. Leyder et al. 2011; Paskulin et al. 2005; Paladini et al. 2004; Vaux et al. 2003; Enns et al. 1999).

Es wurden aber auch mehr als 20 Schwangerschaften mit Kindern ohne Fehlbildungen (z.B. Lannes et al. 2011; Silva et al. 2008; Andreadis et al. 2004; Zemlickis et al. 1992; Avilés et al. 1991) beschrieben, darunter eine Reihe von Frühgeburten (z.B. Gupta et al. 2009) oder Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (z.B. Pizzuto et al. 1980). Spontanaborte (z.B. Clowse et al. 2005), Totgeburten (z.B. Peres et al. 2001) sowie organisch gesunde Kinder mit Anti-Ro-Antikörpern (z.B. Fernández et al. 2006) wurden ebenfalls beobachtet.

Die Erfahrungen zum 2./3. Trimenon sind zahlreicher und belegen eine meist recht gute Verträglichkeit (► Kap. 2.13.2). Dies trifft auch für die häufigen Kombinationen aus Adriamycin und Cyclophosphamid (AC) (z.B. Cardonick et al. 2010b) sowie Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) zu (z.B. Avilés et al. 2001). Vorübergehende fetale bzw. neonatale Knochenmarksuppression, Frühgeburten (z.B. Kerr 2005) und verringertes Geburtsgewicht sind mögliche Nebenwirkungen.

Ifosfamid (z.B. Holoxan®) und *Trofosfamid* (Ixoten®) sind Cyclophosphamid strukturell ähnlich. Zwei Fallberichte mit gesunden Kindern nach mütterlicher Ifosfamidbehandlung im Rahmen einer Polychemotherapie im 2./3. Trimenon liegen vor. Eine Schwangere wurde wegen eines Ewing-Sarkoms behandelt (Merimsky et al. 1999), die andere wegen eines Burkitt-Lymphoms (Lam 2006). Über die Behandlung eines Rhabdomyosarkoms ab Woche 28 mit Trofosfamid in Kombination mit Etoposid und Idarubicin berichten Siepermann et al. (2011); das Kind wurde ohne

Fehlbildungen geboren und zeigte im Nachbeobachtungszeitraum (2,25 Jahre) eine normale neurologische Entwicklung.

Zu *Melphalan* (Alkeran®) liegt nur ein Bericht über eine Fehlgeburt nach Monotherapie im 1. Trimenon vor (Zemlickis et al. 1992). Eine Mutter, die im 1. Trimenon mit *Bendamustin* (Ribomustin®) behandelt wurde, brachte ein gesundes Kind zur Welt (Schardein 2000). Keine Erfahrungen gibt es zu *Estramustin* (z.B. *cellmustin*®).

2.13.7 Andere Alkylanzien

Busulfan (z.B. Myleran®) wirkt speziell auf das Knochenmark alkylierend und wird deshalb u.a. bei der Vorbereitung zur Knochenmarktransplantation eingesetzt. Mindestens 49 Schwangerschaften, darunter 31 mit Anwendung im 1. Trimenon, wurden publiziert, von denen 6 Kinder bzw. Feten Fehlbildungen unterschiedlicher Organsysteme aufwiesen (Übersicht in Briggs et al. 2011).

Fünf von 14 mit *Dacarbazin* (z.B. Detimedac®) behandelte Schwangere waren im 1. Trimenon exponiert, die meisten dieser Kinder waren gesund (z.B. Avilés et al. 1991). Der schon bei Carmustin (► Kap. 2.13.5) geschilderte Fall (Li et al. 2007) nach intrauteriner Exposition im 1. und 2. Trimenon beschreibt ein Kind mit Mikrophthalmus und starker Weitsichtigkeit (+10,75 Dioptrien rechts/ +21,00 links), die im 1. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Zur Anwendung dieser Kombination in Woche 23–30 liegt ein weiterer Bericht mit Geburt eines gesunden Kindes vor (DiPaola et al. 1997).

In 4 von 12 Fallberichten mit einer *Mechlorethamin*therapie im 1. Trimenon (zusammen mit anderen zytotoxischen Substanzen) wurden folgende Anomalien beschrieben: Oligodaktylie, Hirnblutungen, Hydrozephalus und Nierenanomalien (Zemlickis et al. 1992; Mennuti et al. 1975). In 4 Fällen kam es zum Abort und zweimal zum Schwangerschaftsabbruch; die übrigen Schwangerschaften verliefen unauffällig (Avilés et al. 1991).

Procarbazin (Natulan®) ist Bestandteil einer Kombinationstherapie bei Morbus Hodgkin. Von 10 im 1. Trimenon exponierten Neugeborenen waren lediglich 3 gesund (z.B. Schapira und Chudley 1984). Fehlbildungen unterschiedlicher Organsysteme wurden beschrieben: Hämangiome, Nieren- und Extremitätenanomalien, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten und VSD (z.B. Übersicht in Briggs et al. 2011). Eine Frau, die 30 Tage lang versehentlich 50 mg täglich im 2. Trimenon einnahm, wurde von einem gesunden Kind entbunden (Daw 1970). Zu *Temozolomid* (z.B. Temo-dal®), *Thiotepa* = *Thiophosphamid* und *Treosulfan* (Ovastat®) gibt es keine Erfahrungen bei Schwangeren.

2.13.8 Zytotoxische Anthracyclin-Antibiotika

Daunorubicin (Daunoblastin®) greift in die DNA-Synthese ein. Aufgrund seiner Molekülgröße und relativen Hydrophilie tritt es nur wenig und verzögert plazentar über. Konzentrationen im fetalen Gewebe sind 100- bis 1.000fach geringer als beim Erwachsenen bzw. im Tumorgewebe (nach Germann et al. 2004).

Es liegen Berichte über mindestens 10 im 1. Trimenon exponierte Schwangere vor (z.B. Übersicht Yang und Hladnik 2009; Artlich et al. 1994; Zuazu et al. 1991; Felui et al. 1988; Caligiuri 1989), deren Kinder fast alle keine Fehlbildungen aufwiesen.

Die multiplen Fehlbildungen des von Artlich et al. (1994) beschriebenen Kindes (s. Cytarabin) sind eher auf Cytarabin zurückzuführen.

Die Erfahrungen im 2./3. Trimenon sind weitaus zahlreicher (Germann et al. 2004) und meistens positiv; gelegentlich wurde eine fetale/neonatale Myelosuppression beobachtet.

Doxorubicin (z.B. Caelyx®), das im Englischen als *Adriamycin* bezeichnet wird, wurde vielfach in der Schwangerschaft eingesetzt, darunter mindestens 12 Behandlungen im 1. Trimenon (z.B. Garcia et al. 1981; Blatt et al. 1980; Hassenstein und Riedel 1978). Ein Kind, dessen Mutter von Woche 8–13 gleichzeitig Cyclophosphamid und eine Kobaltbestrahlung der linken Axilla und Supraklavikularregion erhalten hatte, wies eine Analatresie mit rektovaginaler Fistel auf (Murray et al. 1984). Kim et al. (1996) berichten über ein Frühgeborenes mit Blepharophimose, Mikrozephalie, Hydrozephalus und einer balancierten autosomalen Translokation, die es von der im 1. Trimenon mit 2 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin behandelten Mutter ererbt hatte. Die übrigen Neugeborenen wiesen keine Anomalien auf.

Die Erfahrungen im 2./3. Trimenon sind weitaus zahlreicher und meistens gut (► Kap. 2.13.2). Dies trifft auch für die häufigen Kombinationen aus *Adriamycin* und Cyclophosphamid (AC) (z.B. Cardonick et al. 2010b; Škrablin 2007) sowie Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) zu (z.B. Avilés et al. 2001). Auch hier können Wachstumsverzögerung (Nakajima et al. 2004) und Blutbildveränderungen auftreten. Eine amerikanische Studie berichtet über Kinder aus 57 Schwangerschaften nach FAC-Therapie (5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamid) im 2./3. Trimenon (Hahn et al. 2006). Außer frühgeburtsassoziierten Problemen wurde eine Subarachnoidalblutung bei einem reifgeborenen Kind am 2. Lebenstag beobachtet, das eine leichte Thrombozytopenie von 89.000/μl hatte. Der letzte Therapiezyklus lag 3 Wochen zurück, und die Mutter hatte ein normales Blutbild. Potluri et al. (2006) berichten über eine Patientin, die als neoadjuvante Therapie Doxorubicin/Cyclophosphamid ab der 14. Woche erhielt. In Woche 17 entwickelte der Fet einen Hydrozephalus. In der 24. Woche wurde die Patientin operiert und anschließend mit Docetaxel-Monotherapie behandelt. Das Kind wurde mit einem leicht ausgeprägten Hydrozephalus geboren, der sich spontan zurückbildete.

Vermutlich geht Doxorubicin diaplazentar über, die Ergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich (Matalon et al. 2004).

Germann et al. (2004) werteten in einer Übersichtsarbeit 160 zwischen 1976 und 2001 publizierte Fallberichte aus, davon 50 zu *Daunorubicin* und 99 zu *Doxorubicin*. Darunter befindet sich ein Teil der oben genannten Fallberichte. Ungefähr 30 der 160 Patientinnen wurden im 1. Trimenon behandelt und brachten 20 gesunde Kinder zur Welt; 3 Neugeborene wiesen Fehlbildungen auf.

Bei Doxorubicin sind kardiotoxische Spätwirkungen bei Schwangeren beschrieben. Drei junge Frauen, die in ihrer Kindheit bzw. Jugend Doxorubicin erhalten hatten und kardial unauffällig waren, dekompenzierten am Ende der Schwangerschaft (Pan und Moore 2002). Bei Neugeborenen wurden nach intrauteriner Exposition hingegen bisher keine kardiotoxischen Effekte beobachtet.

Zu *Epirubicin* (z.B. Farmorubicin®) liegen mindestens 50 Fallbeschreibungen (Übersicht in Mir et al. 2008b) und eine Fallserie mit 20 Schwangeren (Peccatori et al. 2009) über Kombinationstherapien vor, darunter jedoch keine aussagekräftigen Berichte über Expositionen im 1. Trimenon. Die Fehlbildungen von 2 Feten (Leyder et

al. 2011; Paskulin et al. 2005) sind anscheinend eher durch Cyclophosphamid (► Kap. 2.13.6) bedingt. Beschrieben sind Aborte, eine Totgeburt, jedoch meistens gesunde Neugeborene und auch einige mit intrauteriner Wachstumsretardierung, vorübergehenden Leukopenien und Frühgeburten (z.B. Cardonick et al. 2010b; Sharma et al. 2009; Eedarapalli et al. 2007; Ring et al. 2005).

Eine italienische Fallsammlung zur Epirubicin-Monotherapie bei Brustkrebs im 2. und 3. Trimenon berichtet von 1 Frühgeburt und 1 Kind mit polyzystischer Nierenerkrankung. Die übrigen 18 Kinder waren gesund und zeigten im Alter von 2 Jahren eine normale neurologische und immunologische Entwicklung (Peccatori et al. 2009). Der plazentare Übergang von Epirubicin ist gering, aber etwas stärker als bei Doxorubicin (Gaillard et al. 1995).

Mindestens 11 Falldokumentationen berichten über Kombinationstherapien mit *Idarubicin* (Zavedos®) nach dem 1. Trimenon. Im ersten Fall kam es nach Therapiebeginn zum intrauterinen Fruchttod (Reynoso und Huerta 1994), im zweiten wurde ein wachstumsretardiertes, im Übrigen aber gesundes Neugeborenes beschrieben (Claahsen et al. 1998). Das dritte, aufgrund eines mütterlichen Rhabdomyosarkoms im 3. Trimenon mit Idarubicin, Etoposid und Trofosamid exponierte Kind war gesund und zeigte auch im Nachbeobachtungszeitraum (2,25 Jahre) eine normale neurologische Entwicklung (Siepermann et al. 2011). Zwei Kinder, die wegen mütterlicher Promyelozytenleukämie intrauterin mit all-trans-Retinsäure (ATRA) und Idarubicin exponiert waren, wurden als Frühgeborene per Sectio entbunden und waren wachstumsretardiert (z.B. Breccia et al. 2002; Carradice et al. 2002). In einer dieser Schwangerschaften trat ein Oligohydramnion auf, der Fet entwickelte intrauterin einen Perikarderguss und Aszites und wurde mit einer milden Lungenhypoplasie geboren. Ein anderes Kind wurde in Woche 28 geboren und fiel mit einer drei Tage andauernden reversiblen Herzinsuffizienz auf, die von den Autoren auf Idarubicin zurückgeführt wurde (Achtari und Hohlfeld 2000). In 2 weiteren Fallberichten wird von einer reversiblen Rechtsherzvergrößerung beim Feten bzw. Neugeborenen berichtet (Niedermeier et al. 2005; Siu et al. 2002). Eines der Kinder hatte außerdem einen VSD, kurze Finger mit dysplastischen Nägeln, kurze Extremitäten und Gesichtsdysmorphien, die sich mit der im 2. und 3. Trimenon erfolgten Exposition nicht erklären lassen (Niedermeier et al. 2005). Eine reversible fetale zerebrale Ventrikulomegalie (ab SSW 26+2) und Kardiomyopathie (ab SSW 23) unter mütterlicher Chemotherapie wegen akuter myeloischer Leukämie (AML) wurde von Baumgärtner et al. (2009) beschrieben. In SSW 22+2 wurden Cytarabin und Mitoxantron und wegen eines Rezidivs in Woche 26 Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin und Gemtuzumabozogamicin verabreicht.

Idarubicin besitzt zwar eine geringere Kardiotoxizität als die traditionellen Anthracycline, seine stärkere Lipophilie begünstigt jedoch den plazentaren Übergang. Dies konnte in einem Fall dokumentiert werden, bei dem identische Idarubicinkonzentrationen im Nabelschnurblut und im mütterlichen Serum gemessen wurden. Das Frühgeborene entwickelte keine kardiotoxischen Symptome (Matsuo et al. 2004).

Mitoxantron (z.B. Onkotrone®) ist kein klassisches Anthracyclin, sondern eine verwandte Substanz. Ein Fall berichtet von einer Patientin mit multipler Sklerose, die bis zur 30. Woche mit Mitoxantron therapiert wurde (de Santis et al. 2007). Aufgrund schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung und Ausbildung eines Oligohydramnions wurde das Kind per Kaiserschnitt entbunden. Es war gesund und ohne Fehlbildungen oder funktionelle Störungen. Bei einem Kind trat eine Pierre-Robin-Sequenz auf, dessen Mutter wegen multipler Sklerose präkonzeptionell mit

Mitoxantron behandelt worden war (Hellwig 2011). Auch wenn die HWZ von Mitoxantron mit 5–18 Tagen lang ist, erscheint ein kausaler Zusammenhang fraglich, da die Therapie schon 8–9 Wochen vor der Befruchtung beendet worden war. Mindestens 9 Fallbeschreibungen mit Therapie im 2./3. Trimenon liegen vor. Eine beschreibt eine Kombinationsbehandlung, u.a. mit Idarubicin, und nachfolgendem Fruchttod (Reynoso und Huerta 1994). Unauffällige und frühgeborene Neugeborene wurden nach Polychemotherapie ebenso beobachtet (Requena et al. 1995; Azuno et al. 1995) wie ein gesundes, aber wachstumsretardiertes Kind nach Therapie im 2. Trimenon (Giacalone et al. 1999). Der von Baumgärtner et al. (2009) geschilderte Fall mit anthracyclinbedingter reversibler Kardiomyopathie nach Polychemotherapie wegen AML ist wohl eher durch Idarubicin verursacht (s. dort). Drei wegen mütterlicher akuter Leukämie ehemals intrauterin mit Cytosin und Mitoxantron exponierte Kinder zeigten eine gute Langzeitentwicklung (Avilés et al. 2001).

2.13.9 Andere zytotoxische Antibiotika

Bleomycin (z.B. Bleomycin-TEVA®) ist ein zytotoxisches Glykopeptid-Antibiotikum, das überwiegend in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt wird. Eine Fallserie mit 26 Kindern, darunter 10 mit Beginn der Polychemotherapie im 1. Trimenon, beschrieb keine Anomalien (Avilés et al. 2001). Auch eine Auswertung des US Cancer and Pregnancy Registry von 1995 bis 2008 ergab mehr als 20 im 2./3. Trimenon mit Bleomycin therapierte Schwangere, deren Kinder postpartal überwiegend keine Komplikationen entwickelten (Cardonick et al. 2010a). Bei einem Kind wurde im Alter von 4 Jahren eine verzögerte Sprachentwicklung beobachtet, die sich nach Behandlung besserte.

In zwei Fällen wurden Auffälligkeiten nach Polychemotherapie im 2./3. Trimenon beobachtet: Ein Frühgeborenes, dessen Mutter wegen eines Ovartumors neben Etoposid und Cisplatin auch Bleomycin in Woche 26/27 erhalten hatte, entwickelte eine zerebrale Atrophie mit Hirnventrikelvergrößerung (Elit et al. 1999). Ein anderes Frühgeborenes der SSW 27 (mütterliche Therapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin in SSW 26) wies ab dem 3. Lebenstag eine schwere Leukopenie und Anämie auf und verlor ab dem 10. Lebenstag Kopf- und Lanugobehaarung. Nach 12 Wochen erholte sich das Haarwachstum. Eine Nachuntersuchung nach 1 Jahr zeigte bis auf eine moderate beidseitige Hörminderung, die nicht auf Bleomycin zurückzuführen ist, eine normale Entwicklung (Raffles et al. 1989).

Unauffällig waren 7 Kinder, die im 2. und 3. Trimenon mit *Dactinomycin* (im Englischen *Actinomycin D*) exponiert waren (Briggs et al. 2011; Cardonick et al. 2010a). Zu *Mitomycin* (z.B. Mitem®) liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

2.13.10 Folsäure-analoge Antimetaboliten (Folsäure-Antagonisten)

Aminopterin

Nach misslungenem Abortversuch mit *Aminopterin*, das dem *Methotrexat* ähnlich ist, wurden schon in den 1950er-Jahren Fehlbildungen beschrieben (Warkany et al. 1959; Meltzer 1956; Thiersch 1952). Zu den Symptomen des Aminopterin-Syndroms gehören Defekte von Neuralrohr, Schädel und Extremitäten, Gesichtsdysmorphien sowie Wachstumsretardierung.

Methotrexat (MTX) als Zytostatikum (Low-Dose-MTX ▶ Kap. 2.12.9)

Methotrexat (z.B. MTX-Hexal®) ist ein Methyl-Derivat des Aminopterin und hat dieses in der Therapie abgelöst. Im Englischen wird MTX auch *Amethopterin* genannt. Seine HWZ beträgt nur 12–24 h, ca. 5–35% werden aber über mehrere Monate als Polyglutamat-Derivat in Hepatozyten und Erythrozyten gespeichert (Hendel und Nyfors 1984). Es wird für ein breites Spektrum von Indikationen eingesetzt. Wir beschränken uns hier auf Erfahrungen zur misslungenen Beendigung von ekto- oder unerwünschten Schwangerschaften und zur Behandlung von Neoplasien.

Methotrexat besitzt teratogene Eigenschaften und führt zu einem ähnlichen Muster an Fehlbildungen wie Aminopterin, sodass auch von einem Aminopterin/Methotrexat-Syndrom gesprochen wird (Bawle et al. 1998). Wegen der Übereinstimmungen mit den bei Cyclophosphamid und Cytarabin beschriebenen Fehlbildungen (▶ Kap. 2.13.6) sprechen Vaux et al. (2003) von einer MTX-Cyclophosphamid-Cytarabin-Embryopathie.

Typisch für eine MTX-Embryopathie sind kraniofaziale Auffälligkeiten wie Brachycephalus, Kraniosynostose, Mikrognathie, tiefsitzende Ohren, Epikanthus, Hypertelorismus, Lippen- und Gaumenspalten und Extremitätenauffälligkeiten wie Syndaktylien, hypoplastische Zehen und Nägel. Ferner sind Neuralrohrdefekte wie Meningomyelozelen, Hydrozephalus, prä- und postnatale Wachstumsretardierung und gelegentlich auch mentale Retardierungen beschrieben (z.B. Vaux et al. 2003). Holoprosenzephalie und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts (z.B. Corona-Rivera et al. 2010) und auch kardiale Defekte (Piggott et al. 2011) werden als mögliche Erweiterungen des Phänotyps diskutiert. MTX führt auch zu einer erhöhten Spontanabortalrate.

Bisher ist nicht geklärt, wie häufig die MTX-Embryopathie nach Exposition im 1. Trimenon auftritt, welches die sensiblen Wochen sind und wie hoch die kritische Dosis ist.

Mindestens 10 Publikationen beschreiben Schwangere, die im Rahmen einer Polychemotherapie Methotrexat im 1. Trimenon erhielten. Interessanterweise fanden sich in dieser Hochrisikogruppe 16 gesunde Kinder (Zemlickis et al. 1992; Avilés et al. 1991; Feliu et al. 1988; Dara et al. 1981; Pizzuto et al. 1980), ein Kind mit einer Inguinalhernie (Giannakopoulou 2000), ein Spontanabort (Giacalone et al. 1999), eine Totgeburt ohne Fehlbildungen (Peres et al. 2001) und nur 1 Kind mit typischen Fehlbildungen (Bawle et al. 1998), dessen Mutter von Woche 8 bis 29 wöchentlich 80 mg MTX wegen eines Mammakarzinoms erhalten hatte. Außerdem wurde sie von Woche 16 bis 25 mit einer geschätzten fetalen Dosis von 14 rad bestrahlt.

Im 2. und 3. Trimenon kann Methotrexat genau wie andere Zytostatika zur intrauterinen Wachstumsretardierung, zur Myelosuppression beim Feten und selten zum intrauterinen Fruchttod führen.

Abortversuch mit MTX

In 9 Publikationen werden Fallberichte nach fehlgeschlagenem Abortversuch beschrieben. Alle 12 Kinder zeigten MTX-typische Fehlbildungen (z.B. Kozma und Ramasethu 2011; Seidahmed et al. 2006; Milunsky et al. 1968). Die Gesamtdosis lag zwischen 10 und 100 mg Methotrexat. Bei 8 dieser Schwangerschaften (mit 9 Kindern) wurde zusätzlich Misoprostol (Kozma und Ramasethu 2011; Yedlinski et al. 2005; Adam et al. 2003; Wheeler et al. 2002) verabreicht. In einem Fall wurde zuvor erfolglos eine Kürettage durchgeführt (Bawle et al. 1998). Andere Berichte themati-

sieren pränatal diagnostizierte Schädigungen exponierter Feten, die zum Abbruch der Schwangerschaft führten (Chapa et al. 2003).

Eine Studie verglich 45 Schwangerschaften, die im Mittel 3,6 Monate nach Beendigung einer ektopen Schwangerschaft (EU) entstanden, mit einer größeren Gruppe, bei der die EU länger als 6 Monate zurücklag, und fand keine Unterschiede (Svirsky et al. 2009). Dies spricht dafür, dass die Wartezeit nach einer MTX-Therapie nicht länger sein muss als nach der operativen Beendigung einer EU.

Pemetrexed

Der Antimetabolit *Pemetrexed* (Alimta[®]) hat sich bei trächtigen Mäusen als teratogen erwiesen. Verringertes Geburtsgewicht, unvollständige Ossifikation einiger Skelettstrukturen und Gaumenspalten wurden nach Herstellerangaben beobachtet. Bisher liegen für den Menschen keine Fallberichte zur Anwendung in Schwangerschaften vor.

2.13.11 Purin-analoge Antimetaboliten (Purin-Antagonisten)

6-Mercaptopurin (6-MP; z.B. Puri-Netho[®]) ist ein Purin-Analogon, das über eine Hemmung der Nucleinsäuresynthese wirksam ist (s. auch Azathioprin = AZA, Prodrug von 6-MP). Auch wenn die Plasma-HWZ von 6-MP und AZA mit 1–3 h sehr kurz ist, beträgt die HWZ der zytostatisch aktiven Metaboliten, der Thioguanin-Nukleotide, 3–13 Tage. Wirkungsweise und Metabolisierung von 6-MP sind interindividuell variabel. Dabei spielt die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) eine Rolle, deren Aktivität genetisch determiniert ist. AZA und 6-MP können die Plazenta passieren (Polifka und Friedman 2002).

Die meisten Erfahrungen liegen zu 6-MP als Immunsuppressivum bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease, IBD) vor. Da AZA das Prodrug von 6-MP ist, sind die vielen Erfahrungen zu AZA in der Schwangerschaft (► Kap. 2.12.2) auch auf 6-MP übertragbar. Davon zeugen auch die Fallserien, in denen nur oder auch mit 6-MP therapiert wurde (z.B. Coelho et al. 2011; Moskowitz et al. 2004; Francella et al. 2003; Polifka und Friedman 2002). Aus der geringen Zahl von Fallberichten mit Fehlbildungen ist kein spezifisches Muster abzuleiten.

Thioguanin (Thioguanin-Aspen[®]) ist ein Purin-Analogon, das DNA-Brüche in Säugtierzellen verursacht. Es ist 6-MP hinsichtlich Struktur, Wirkungsweise, Nebenwirkungen und Interaktionen ähnlich. Fünf im 1. Trimenon behandelte Schwangere hatten gesunde Kinder (Übersicht in Schardein 2000). Die von Schafer (1981) und Artlich et al. (1994) beschriebenen Fehlbildungen bei zwei Kindern sind vermutlich eher durch Cytarabin (s. dort) verursacht. De Boer et al. (2005) berichten über die durchgängige Thioguaninbehandlung zweier Schwangerer mit Morbus Crohn. Beide Frauen brachten gesunde Kinder zur Welt. Die Arbeitsgruppe bestimmte außerdem die Konzentration des aktiven Metaboliten (6-Thioguaninnukleotid) in den Erythrozyten von Mutter und Kind. Thioguanin wird innerhalb von Minuten nach der Infusion in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Die kindlichen Konzentrationen waren sehr gering (ca. 1/12 der mütterlichen Konzentration). Daraus schloss die Arbeitsgruppe, dass nur Thioguanin selbst die Plazenta überwindet und nicht der aktive Metabolit.

Das Kind einer wegen Haarzelleukämie bis Woche 10 mit *Cladribin* (z.B. Leustatin[®]) behandelten Schwangeren zeigte keine teratogenen Effekte (Alothman und Sparling 1994).

Zur Anwendung von *Fludarabin* (z.B. Fludara[®]), *Nelarabin* (Atriance[®]) und *Clofarabin* (Evoltra[®]) in der Schwangerschaft gibt es bisher keine Berichte.

2.13.12 Pyrimidin-analoge Antimetaboliten (Pyrimidin-Antagonisten)

Der Pyrimidin-Antagonist *Cytarabin* (auch Cytosin-Arabinosid oder Ara C; z.B. Alexan[®]) wird bei Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Es liegen mindestens 11 Kasuistiken mit Behandlung im 1. Trimenon vor. Sechs Kinder waren gesund (Avilés et al. 1990, 1991), und ein Spontanabort ereignete sich 20 Tage nach Ende der Zytostase (Zuazu et al. 1991), zwei Schwangerschaftsabbrüche wurden registriert, einer davon mit 20 Wochen und unauffälligem Befund beim Feten (Zemlickis et al. 1992; Lilleyman et al. 1977). Drei Kinder wiesen Extremitätenanomalien auf, eines von ihnen hatte zusätzlich eine bilaterale Mikrotie und Atresie des äußeren Gehörgangs (Wagner et al. 1980). Die Mutter hatte im Rahmen einer Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie ausschließlich Cytarabin erhalten: zum Zeitpunkt der Konzeption, in Woche 6/7 und in Woche 10. Dies ist der einzige Bericht mit einer Monotherapie. Bei allen anderen Fällen wurde mit einer Polychemotherapie behandelt. Das zweite auffällige Kind hatte eine beidseitige Radiusaplasie und jeweils vier Finger mit hypoplastischem Daumen, eine ausgeprägte Brachycephalie, Hypoplasie der Schädelbasis und des Mittelgesichts sowie Synostose der Schädelnähte. Die Mutter wurde wegen AML zur Konzeption und vom 35. bis 37. Tag post conceptionem u.a. mit Cytarabin behandelt (Artlich et al. 1994). Eine weitere Kasuistik beschreibt 1 Kind mit Kraniosynostose, Fingeranomalien und Radiusaplasie, dessen Mutter in Woche 8 gleichzeitig auch mit Cytarabin, das vermutlich die Fehlbildungen verursacht hat, behandelt wurde (Schafer 1981). Hinsichtlich der Spezifität teratogener Schäden durch Cytarabin sei auf Vaux et al. (2003) verwiesen, die eine „gemeinsame“ Cyclophosphamid-Methotrexat-Cytarabin-Embryopathie diskutieren (► Kap. 2.13.6, ► Kap. 2.13.10).

Rund 30 publizierte Fälle liegen zur Exposition mit Cytarabin im 2./3. Trimenon vor, in Übersichten werden weitere Kasuistiken erwähnt. Dabei war ein Großteil der Kinder gesund (Lam 2006; Peres et al. 2001; Veneri et al. 1996; Requena 1995; Avilés et al. 1990, 1991; Blatt et al. 1980), und nicht alle Auffälligkeiten sind ursächlich auf die Zytostase oder auf Cytarabin zurückzuführen. Die von Niedermeier et al. (2005) berichteten Fehlbildungen bei einem Mädchen (u.a. Extremitätenfehlbildungen, Ventrikelseptumdefekt) können nicht durch Cytarabin und Idarubicin hervorgerufen worden sein, da die Therapie erst in der 21. SSW begonnen wurde (zu dem von Baumgärtner geschilderten Fall s. unter Idarubicin). Auch über 3 Spätaborte bzw. Totgeburten wurde berichtet (Greenlund et al. 2001, zitiert nach Zuazu et al. 1991), des Weiteren über Frühgeborene, davon 3 mit schwerer, aber reversibler Panzytopenie (Hsu et al. 1995; Murray et al. 1994, Engert et al. 1990). Reynoso et al. (1987) berichten über 3 gesunde Kinder und ein Frühgeborenes in SSW 29, dessen Mutter wegen AML ab SSW 25 zytostatisch behandelt wurde. Im Alter von 2 Jahren wurde eine angeborene Adhärenz der Iris an der Kornea des linken Auges diagnostiziert. Bis zum 3. Lebensjahr entwickelte sich der Junge ansonsten unauffällig.

5-Fluorouracil (5-FU; z.B. Neofluor®) greift durch Verdrängen von Uracil in die DNA- und RNA-Synthese ein. Kasuistiken zur Anwendung im 1. Trimenon zusammen mit anderen Chemotherapeutika beschreiben 4 gesunde Kinder (Andreadis et al. 2004; Peres et al. 2001; Zemlicki 1992), eines lediglich mit einer Inguinalhernie (Giannakopoulou et al. 2000), zwei Spontanaborte (Giacalone et al. 1999) und eine komplexe Fehlbildung nach Exposition in Woche 11 und 12 (Stephens et al. 1980). Die Fehlbildungen eines Kindes, die Paskulin et al. (2005) beschreiben, sind vermutlich auf Cyclophosphamid zurückzuführen (s. dort).

Die meisten der ca. 100 Kinder mit intrauteriner 5-FU-Exposition im 2. und 3. Trimenon waren gesund (z.B. Cardonick et al. 2010b; Hahn et al. 2006; Ring et al. 2005; Berry 1999). Frühgeburtsbedingte Probleme traten gelegentlich auf, nur selten wurde über eine intrauterine Wachstumsverzögerung oder diverse andere Probleme berichtet.

Zur lokalen vaginalen Anwendung von 5-Fluorouracil im 1. Trimenon liegen Berichte über 5 gesunde Kinder vor (Kopelman und Miyazawa 1990; Odom et al. 1990). Eine versehentliche kutane Behandlung mit Efidix® Creme (5%) oder Verrumal® Lösung (0,5%) in der Schwangerschaft führt nicht zu einer Risikoerhöhung (▶ Kap. 2.17.11).

Ein Fallbericht liegt zur Anwendung von *Gemcitabin* (z.B. Gemzar®) in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel im 1. Trimenon vor (Kim et al. 2008). In Unkenntnis der bestehenden Schwangerschaft wurde die palliative Chemotherapie eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in SSW 9 begonnen. Per Kaiserschnitt wurde in der 33. SSW ein gesundes Mädchen geboren. Ein Zyklus mit Gemcitabin und Carboplatin wegen eines metastasierten Lungenkarzinoms in Woche 25 hatte keine Auswirkungen auf das frühgeborene, aber ansonsten gesunde Kind (Gurumurthy et al. 2009). Ein weiteres Kind, das bis zum Alter von 5,3 Jahren nachbeobachtet werden konnte, zeigte eine altersgemäße Entwicklung (Cardonick et al. 2010a).

Die Auswertung des US Cancer and Pregnancy Registry erbrachte eine Schwangerschaft mit *Capecitabin*- (Xeloda®-) und Oxaliplatintherapie im 1. Trimenon und Geburt eines gesunden Kindes (Cardonick et al. 2010a). Zur Verträglichkeit von *Azacitidin* (Vidaza®) in der Schwangerschaft gibt es keine Informationen.

2.13.13 Andere Zytostatika

Taxane

Taxane begünstigen den Aufbau der Mikrotubuli und verhindern deren Depolymerisation; dadurch wird die Zellteilung gestört.

Zur Anwendung von *Paclitaxel* (z.B. Taxol®) im 1. Trimenon liegen keine Erfahrungen vor. Spezifische fetale Nebenwirkungen nach Paclitaxel im 2./3. Trimenon wurden nicht beobachtet. Bis auf eine Monotherapie bei einem Brustkrebsrezidiv (Morris et al. 2009) wurde es in Kombination mit anderen Zytostatika, häufig Platinverbindungen, gegeben. Die Erfahrungen erstrecken sich auf ca. 20 Schwangerschaften mit überwiegend gesunden Kindern (Cardonick et al. 2010b; Chun et al. 2010; Doi et al. 2009; Übersicht in Mir et al. 2008c). In einem Fall wurde eine Pylo-russtenose nach Doxorubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel und Docetaxel gesehen, die vermutlich nicht ursächlich mit der Zytostase zusammenhängt (Cardonick et al. 2010b).

Lycette et al. (2007) untersuchten den Einfluss einer Schwangerschaft auf die Pharmakokinetik von Paclitaxel bei einer an Brustkrebs erkrankten Patientin, die mit Zwillingen schwanger war. Nach 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielt die Patientin 4 Zyklen Paclitaxel. Hierbei zeigte sich, dass in Woche 34 und 36 die maximale Konzentration wesentlich geringer war als bei nichtschwangeren Patientinnen. Dies könnte zu einer deutlichen Verminderung der hämolytischen Toxizität am Ende der Schwangerschaft führen. Die Zwillinge wurden gesund geboren und zeigten auch in der Nachbeobachtung (16 Monate) keine Auffälligkeiten.

Docetaxel (z.B. Taxotere®) ist ein Analogon des Paclitaxels. Zur Anwendung im 1. Trimenon liegen zwei Fallberichte vor und ein weiterer über eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Gemcitabin. In Unkenntnis der Schwangerschaft wurde die palliative Chemotherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in SSW 9 begonnen. Per Kaiserschnitt wurde in der 33. SSW ein gesundes Mädchen geboren (Kim et al. 2008). Eine zweite Schwangere wurde von Woche 9 bis 16, als die Schwangerschaft bemerkt wurde, mit 4 Zyklen TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) behandelt. Der in der 32. Woche durch eine Notsectio zur Welt gekommene Junge war gesund und entwickelte sich in der Nachbeobachtungszeit bis zum 2. Lebensjahr altersgemäß (Ibrahim et al. 2006).

Spezifische fetale Nebenwirkungen nach Docetaxel im 2./3. Trimenon wurden – basierend auf ca. 20 Berichten – nicht beobachtet (Cardonick et al. 2010b; Mir et al. 2010, 2008c; Potluri et al. 2006).

Weitere Zytostatika

Zur Anwendung von *Bortezomib*, *Gefitinib* und *Trabectedin* in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Bortezomib (Velcade®) ist der erste zur Behandlung des multiplen Myeloms (Plasmozytom) zugelassene Proteasom-Inhibitor. Der Tyrosinkinase-Hemmer *Gefitinib* (Iressa®) kann beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom gegeben werden. *Trabectedin* (Yondelis®) ist ein synthetisch abgewandelter Stoff aus einer Seescheide (*Ecteinascidia turbinata*), der antiproliferative Wirkungen gegen eine Reihe humaner Tumorzelllinien und experimentelle Tumoren, darunter Malignome wie Sarkome, besitzt.

2.13.14 Monoklonale Antikörper

Rituximab (MabThera®) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper mit gutem diaplazentarem Übergang bei reifer Plazenta. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts erscheint ein Übergang während der Organogenese dagegen unwahrscheinlich. Die Fallberichte mit Exposition im 1. Trimenon beschreiben keine Fehlbildungen (z.B. Ponte und Lopes 2010; Pellkofer et al. 2009; Ojeda-Urbe et al. 2006; Kimby et al. 2004). Zur Anwendung im 2./3. Trimenon liegen mindestens 8 Fallberichte vor. Zum Teil wurden die Rituximabkonzentrationen post partum bei Mutter und Kind zeitgleich bestimmt. In einem Fall lag die kindliche Konzentration unter der mütterlichen (Klink 2008), in einem weiteren waren sie gleich (Decker et al. 2006), und im dritten Fall war die Konzentration beim Neugeborenen mehr als dreimal so hoch wie bei seiner Mutter (Friedrichs 2005). Bei diesen und weiteren Kindern (z.B. Gall 2010; Decker et al. 2006) kam es zur B-Zell-Depletion, die nach 3–6 Monaten nicht mehr nachweisbar war. Keines dieser Kinder entwickelte eine Infektion. Inzwischen liegt eine Auswertung der Biogen Idec/Genentech/Roche Rituximab Global Drug

Safety Database vor (Chakravarty et al. 2011), die 153 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang umfasst, darunter 90 lebend geborene Kinder. Da der Expositionszeitraum nur für einige ausgewählte Schwangerschaften genannt wird und weitere handwerkliche Fehler vorliegen, kann diese Publikation keine weiteren Resultate liefern.

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein monoklonaler IgG₁-Antikörper, der vornehmlich bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wird. Das hohe Molekulargewicht von 145.500 Da lässt allerdings keinen nennenswerten Übergang während der Organogenese erwarten. Die wenigen vorliegenden Fallberichte beschreiben demzufolge keine Fehlbildungen. Es ist jedoch anzunehmen, dass es durch einen aktiven Prozess bei reiferer Plazenta zunehmend zu einem diaplazentaren Wirkstoffübergang kommt, wie es auch bei anderen IgG-Antikörpern beschrieben ist. Unter den mehr als 10 Fallbeschreibungen zu Trastuzumab wurde in 9 von 11 Fällen ein Oligo-/Anhydramnion gesehen, wenn im 2./3. Trimenon behandelt wurde (Warraich und Smith 2009; Goodyer et al. 2009; Beale et al. 2009; Pant et al. 2008; Witzel et al. 2008; Sekar und Stone 2007; Bader et al. 2007; Fanale et al. 2005; Watson 2005). Teilweise wurden fetale Nierenfunktionsstörungen diagnostiziert, die sich auch postpartal in erhöhten Kreatininwerten äußerten (z.B. Beale et al. 2009). In einem Fall verstarb der Säugling kurz nach der Geburt an den Folgen einer durch das lang anhaltende Anhydramnion bedingten Lungenhypoplasie (Warraich und Smith 2009).

Zur Verträglichkeit von *Alemtuzumab* (MabCampath®), *Cetuximab* (Erbix®), *Catumaxomab* (Removab®), *Ibritumomab-Tiuxetan* (Zevalin®), *Ofatumumab* (Arzerra®) und *Panitumumab* (Vectibix®) in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Zu Bevacizumab ▶ Kapitel 2.12.4.

2.13.15 Platinverbindungen

Cisplatin wird auch bei Tumoren eingesetzt, die häufiger im reproduktionsfähigen Alter auftreten, etwa Melanome, Zervix- oder Ovarialkarzinome sowie Lungenkrebs. Es gibt Hinweise darauf, dass Cisplatin mit höherem Gestationsalter zunehmend diaplazentar übergeht (z.B. Kopf-Maier 1983). Bei zwei Neugeborenen wurde postpartal Cisplatin im Serum nachgewiesen (nach Mir et al. 2008a).

Es liegen zwei Fallberichte nach Polychemotherapie im 1. Trimenon vor. Eine junge Schwangere erhielt zwei Zyklen Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin in Woche 7 und 12. Der nach 25 Wochen frühgeborene Junge wies eine Blepharophimose, Mikrozephalie und erweiterte Seitenventrikel beidseits auf. Ebenso wie bei seiner Mutter wurde eine balancierte autosomale Translokation diagnostiziert. Bis zum 30. Lebensstag zeigten sich keine Änderungen im Ultraschall des Schädels (Kim et al. 1996). Ein weiterer Fallbericht (Li et al. 2007) zur Behandlung eines metastasierten Melanoms im 1. und 2. Trimenon mit der Dartmouth-Kombination (Carmustin, Dacarbazin, Cisplatin, Tamoxifen) beschreibt bei einem ansonsten gesund geborenen Kind einen Mikrophthalmus und eine starke Weitsichtigkeit (+10,75 Dioptrien rechts/ +21,00 links), die im 1. Lebensjahr diagnostiziert wurden (▶ Kap. 2.13.5).

Fast 45 Veröffentlichungen bestätigen die meist relativ gute Verträglichkeit für den Feten im 2./3. Trimenon (z.B. Rabaiotti et al. 2010; Boyd et al. 2009; Kim et al. 2008; Übersicht in Mir et al. 2008a). Es wurden intrauterine Wachstumsverzögerungen

zung, Zytopenien und Frühgeburten beobachtet. 6 Schwangere wurden mit Monotherapie behandelt. Marnitz et al. (2010) berichten über weitere 7 Schwangerschaften mit ausschließlicher Cisplatintherapie (2–4 Zyklen) bei Zervixkarzinom. Alle Kinder wurden per Kaiserschnitt nach 32–34 SSW gesund geboren. Die Cisplatinkonzentration im Fruchtwasser betrug 13–42% der mütterlichen Serumkonzentration, und im Nabelschnurblut lag der Anteil zwischen 31 und 65%.

Eine bilaterale Ventrikulomegalie, die wenige Tage nach der Cisplatin-Infusion im Ultraschall festgestellt wurde, ist deshalb vermutlich nicht auf Cisplatin zurückzuführen (Elit et al. 1999; siehe auch unter Etoposid und Bleomycin). Ein anderes Frühgeborenes der SSW 27, dessen Mutter kurz zuvor eine Polychemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin erhalten hatte, zeigte ab dem 3. Lebenstag eine schwere Leukopenie und Anämie und verlor ab dem 10. Lebenstag Kopf- und Lanugobehaarung. Nach 12 Wochen erholte sich das Haarwachstum. Eine Nachuntersuchung nach einem Jahr zeigte bis auf einen moderaten beidseitigen Hörverlust (sensorineural), der auch durch die postpartale parenterale Aminoglykosidtherapie bedingt sein könnte, eine normale Entwicklung (Raffles et al. 1989).

Es gibt 10 Fallberichte zur Anwendung von *Carboplatin* (z.B. Ribocarbo-L®) im 2./3. Trimenon, fast alle wegen eines Ovarialkarzinoms. In 4 Schwangerschaften wurde Carboplatin als einziges Zytostatikum verabreicht, viermal zusammen mit Paclitaxel, einmal mit Cyclophosphamid und einmal mit Gemcitabin (Gurumurthy et al. 2009; Doi et al. 2009; Tabata et al. 2008; Übersicht in Mir et al. 2008a). Alle Kinder waren gesund, z.T. wurden sie bis zum Alter von 20 Monaten nachbeobachtet.

Über *Oxaliplatin* (z.B. Eloxatin®) liegt ein Fallbericht zur Behandlung eines Rektumkarzinoms in Kombination mit 5-FU und Leucovorin in der Schwangerschaft vor. Das gesund geborene Mädchen wurde bis zum Alter von 3,5 Jahren nachbeobachtet und zeigte keine Entwicklungsauffälligkeiten (Gensheimer et al. 2009).

2.13.16 Thalidomid und Lenalidomid

Thalidomid (ehemals Contergan®) wurde 1961/62 vom Markt genommen, nachdem es schwere Fehlbildungen bei weltweit schätzungsweise 10.000 Kindern verursacht hatte. Inzwischen ist das Arzneimittel wegen seiner starken immunsuppressiven Wirkung in vielen Ländern wieder zugelassen, entweder zur Therapie der Lepra oder, wie in Deutschland, zur Behandlung des multiplen Myeloms. In der EU erfolgte die Zulassung 2008. Es darf seitdem unter dem Handelsnamen Thalidomide Celgene™ unter strengen Auflagen (sog. T-Rezept) therapeutisch eingesetzt werden (BfArM 2008).

Bedauerlicherweise wurden, auch nachdem die Teratogenität bekannt war, unter Thalidomidtherapie Frauen schwanger. In Brasilien gibt es eine zweite Generation Thalidomid-geschädigter Kinder aus den Jahren 1966–1994, deren Zahl auf 144 geschätzt wird (Strömland 2010). 1994 wurden dort die Verordnung und Abgabe von Thalidomid kontrolliert und 1997 ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt. 2003 wurde die Abgabe durch Apotheken per Gesetz erschwert. Dem teratologischen Beratungszentrum in Porto Alegre wurden dennoch 3 in den Jahren 2005 und 2006 geborene Kinder mit Thalidomid-Embryopathie gemeldet, die nicht vom Surveillance-System registriert waren. In zwei Fällen hatte die Schwangere das Medikament des an Lepra leidenden Partners eingenommen (Schuler-Faccini et al.

2007). Die Autoren nehmen an, dass in Brasilien die Dunkelziffer gerade in ländlichen Gebieten viel höher ist.

In den USA, in denen Thalidomid seit 1998 wieder zugelassen ist, wurde einer Auswertung des STEPS-Programms (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) zufolge (1998–2004) unter ca. 6.000 Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die Thalidomid eingenommen hatten, nur eine Schwangere registriert. Diese Schwangerschaft endete im Spontanabort (Uhl et al. 2006).

Nach unserem Wissen gibt es in Deutschland bisher keine neuen Schwangerschaften unter Thalidomid. Allerdings birgt eine Ausweitung des Off-Label-Use für andere entzündliche oder autoimmun bedingte Erkrankungen die Gefahr ungeplanter Schwangerschaften.

Thalidomid kann neben der bekannten Phokomelie und Amelie (vorwiegend der Arme) auch weniger ausgeprägte Muskel- und Skelettfehlanlagen an den Extremitäten verursachen. Häufig wurden Daumenanomalien (z.B. Dreigliedrigkeit) beobachtet. Außerdem sind Anomalien der Ohrmuschel, des Gehörgangs und Mittelohrs mit oder ohne Taubheit möglich. Ferner können Hirnnervenparesen (N. facialis) sowie Fehlbildungen am Herzen und an anderen Organen auftreten. Seltener sind mentale Entwicklungsauffälligkeiten, autismusartige Symptome, abnorme Tränensekretion (Krokodilstränen) und andere Augenanomalien wie Kolobom, Glaukom, Mikrophthalmie und Ptosis (Miller 2010; Miller und Strömmland 1999).

Der Schädigungsmechanismus von Thalidomid wird bis heute kontrovers diskutiert, z.B. über eine Transkriptionsstörung jener Gene, welche die Blutgefäßbildung (Angiogenese) in den sich entwickelnden Organen steuern (Stephens und Fillmore 2000).

Auch die Nachkommen von „Contergan-Patienten“ wurden untersucht. Eine Hypothese besagte, dass diese ebenfalls ein höheres Fehlbildungsrisiko, z.B. aufgrund einer zusätzlichen mutagenen Wirkung des Thalidomids, haben. Diese Vermutung konnte widerlegt werden (z.B. Strömmland et al. 2002). In einzelnen Fällen lag eine genetisch definierte, vererbare Anomalie mit gleichem Erscheinungsbild vor, die mit „Contergan“ verwechselt wurde.

Lenalidomid (Revlimid®) ist strukturverwandt mit Thalidomid, sodass wahrscheinlich ein ähnlich hohes teratogenes Potenzial besteht. Es unterliegt denselben Verordnungsvorgängen wie Thalidomid (sog. T-Rezept; s. BfArM 2008).

Zusammenfassung Die Verordnung von Thalidomid oder Lenalidomid an Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter darf nur in wohlbegründeten Fällen erfolgen.

2.13.17 Sonstige antineoplastische Mittel

Weltweit leiden die meisten Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die *Hydroxycarbamid* bzw. *Hydroxyurea* (*Hydroxyharnstoff*; z.B. Litalir®) einnehmen, an Sichelzellanämie. Weitere Indikationen sind essenzielle Thrombozythämie und chronisch myeloische Leukämie (CML). Bisher gibt es mehr als 60 Berichte über eine Behandlung mit Hydroxycarbamid in der Schwangerschaft, davon ca. die Hälfte im 1. Trimenon und ca. 10 Verläufe mit durchgängiger Therapie. Beobachtet wurden Spontanaborte, Totgeburten und Frühgeburten, die z.T. möglicherweise auf die zugrunde liegende mütterliche Erkrankung zurückzuführen sind. Grobstrukturelle

Fehlbildungen wurden bei keinem der Kinder beschrieben (z.B. Italia et al. 2010; Ballas et al. 2009; Liebelt et al. 2007).

Anagrelid (Xagrid®) ist auch für die Therapie der essenziellen Thrombozythämie zugelassen. Sechs Fallberichte zur Anwendung in der Schwangerschaft sind veröffentlicht – alle mit Exposition wenigstens im 1. Trimenon. Drei von ihnen wurden in der gesamten Schwangerschaft behandelt. Ein Spontanabort und 5 gesunde Kinder wurden beobachtet (z.B. Sobas et al. 2009).

All-trans-Retinsäure (ATRA) bzw. *Tretinoin* (Vesanoid®) wird oral bei akuter Promyelozytenleukämie (APL) allein oder in Kombination mit Zytostatika eingesetzt. Aus den Erfahrungen bei der Akne- und Psoriasisstherapie ist bekannt, dass Retinoide (► Kap. 2.17.9) nach Thalidomid (Contergan®) die stärksten Teratogene sind. Es gibt 30 dokumentierte Verläufe (z.B. Ganzitti et al. 2010; Bassani et al. 2009; Übersicht in Yang und Hladnik 2009), davon allerdings nur wenige mit Behandlung im 1. Trimenon. Nach Therapie im 1. Trimenon kam es entweder zum Spontanabort, oder die Schwangerschaft wurde beendet. In einem Fall wurde ein gesundes Kind geboren. Die Therapie im 2./3. Trimenon wurde von den meisten Feten relativ gut vertragen, auch wenn ATRA mit Chemotherapie kombiniert gegeben wurde. Probleme bei den Neugeborenen waren meist durch die Frühgeburt bedingt und reversibel. Auch Wachstumsretardierung, Oligohydramnion mit Lungenhypoplasie sowie fetale Arrhythmie und Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation sind beschrieben (Consoli et al. 2004; Carradice et al. 2002; Harrison et al. 1994). Eine reversible rechtsventrikuläre Kardiomyopathie bei einem reifgeborenen Mädchen ist eher auf Idarubicin zurückzuführen (Siu et al. 2002). Zwei Schwangere entwickelten ein Retinsäure- bzw. ATRA-Syndrom, das erfolgreich behandelt werden konnte (Bassani et al. 2009; Carradice et al. 2002).

Zusammenfassung ATRA (all-trans-Retinsäure) sollte im 1. Trimenon möglichst gemieden werden, wenn die Patientin die Schwangerschaft austragen möchte. Im 2./3. Trimenon ist die Therapie mit ATRA bei APL vertretbar (Sanz et al. 2009).

Das ebenfalls zur Behandlung der APL zugelassene *Arsentrioxid* (Trisenox®) sollte wegen seiner Toxizität und vermuteten Embryotoxizität in der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden (Sanz et al. 2009).

Es wird angenommen, dass *Bexaroten* (Targretin®), ein Agonist am Retinoid-X-Rezeptor (Rexinoid), zu dem keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vorliegen, ein ähnlich hohes Fehlbildungsrisiko besitzt wie Retinoide.

Der 2001 in Deutschland zugelassene Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor *Imatinib* (Glivec®) hat die Therapie der CML revolutioniert; 400 mg/Tag sind Standard für CML-Patienten mit Philadelphia-Chromosom in der chronischen Phase der Erkrankung (Hochhaus 2009). Imatinib geht zumindest bei der reiferen Plazenta diaplazentar über; im Nabelschnurblut und Serum des Neugeborenen wurden ca. 10% der mütterlichen Werte gemessen (Ali et al. 2009b). Bei Ratten hat Imatinib Exenzephalie und Enzephalozele verursacht, bei Kaninchen war es nicht teratogen (Ali et al. 2009b). Inzwischen liegen fast 30 Fallberichte und 3 Fallserien zur Anwendung in der Schwangerschaft vor (Übersicht in Ali et al. 2009b). Die größte retrospektive Fallserie (Pye et al. 2008) umfasst 180 Schwangerschaften, die aus drei Quellen stammen: dem Firmenregister von Novartis, dem Hammersmith Hospital in London und dem Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Allerdings ist nur in 146/180 Fällen der Expositionszeitraum bekannt, der in 97% zumindest das 1. Trimenon umfasste. Angaben zum Ausgang der Schwangerschaften liegen in 125/180 Fällen vor. Neun Fehlbildungen wurden nach Exposition im 1. Trimenon doku-

mentiert, davon zwei Hypospadien, von denen eine schon in einer früheren Fallserie (Ault et al. 2006) aufgeführt wurde. Auch eine Meningozele bei einer Totgeburt in der 34. SSW wurde bereits von Choudhary et al. (2006) publiziert. Die weiteren Anomalien betrafen eine Kraniosynostose, eine Pylorusstenose, ein Kind mit Hydrozephalus, Kleinhirnhypoplasie, VSD, reitender Aorta, Aszites und Perikarderguss, eine Cumarin-Embryopathie mit Dandy-Walker-Zyste, VSD, Aortenisthmusstenose und Gastroschisis sowie ein Kind mit Skoliose und Omphalozele und ein Fet mit nichtspezifiziertem auffälligem Ultraschallbefund. In drei weiteren Fällen mit Fehlbildungen war der Expositionszeitraum nicht bekannt. Eine Schwangerschaft wurde wegen Gaumenspalte und Polydaktylie beim Feten beendet. Die Fehlbildungen zweier Kinder ähneln sich sehr: Übereinstimmend wird von Omphalozele, Agenesie der rechten Niere und Hemivertebra berichtet. In einem dieser Fälle wurden auch hypoplastische Lungen und Anomalien an der rechten Schulter sowie eine Duplexniere links beschrieben. Es ist unklar, ob es sich um ein und dasselbe Kind handelt, das evtl. auch mit dem identisch ist, das mit Omphalozele und Skoliose weiter oben aufgeführt wurde. Sollte es sich allerdings um 2 oder 3 verschiedene Kinder handeln, wäre dieses Resultat ein alarmierendes Signal.

Zwei Tyrosinkinase-Hemmer der 2. Generation sind zurzeit in Deutschland zur Therapie bei Imatinib-Resistenz oder -Intoleranz zugelassen: *Nilotinib* (Tasigna®) und *Dasatinib* (Sprycel®). Nilotinib ist ein Abkömmling von Imatinib. Nach Nilotinibtherapie im 1. Trimenon wurde ein gesundes Kind geboren (Conchon et al. 2009). Derselbe Autor berichtet außerdem über eine Schwangerschaft mit Dasatinibbehandlung im 1. Trimenon (Conchon et al. 2010). Das gesund geborene Kind zeigte auch in den ersten 8 Lebensmonaten eine normale Entwicklung. Nach Behandlung mit Dasatinib bis Woche 7 und Hydroxyurea plus Cytarabin im 2./3. Trimenon wurde ein gesundes Kind geboren, das auch in den ersten 11 Lebensmonaten keine Auffälligkeiten oder Entwicklungsverzögerungen aufwies (Kroll et al. 2010).

Zambelli et al. (2007) berichten über die Behandlung mit *Erlotinib*-Monotherapie (Tarceva®) bis zu 8 Wochen nach Beginn der Schwangerschaft. Es wurde ein gesundes Kind ohne Fehlbildungen oder andere Auffälligkeiten geboren.

Für den neueren Tyrosinkinase-Inhibitor *Lapatinib* (Tyverb®) liegt ein Fallbericht zur Exposition im 1. und 2. Trimenon bei einer Patientin mit Brustkrebs vor (Kelly et al. 2006). Das Kind wurde gesund und ohne Auffälligkeiten geboren und entwickelte sich im Nachbeobachtungszeitraum (18 Monate) normal.

Ein Fallbericht wurde zur Anwendung des Topoisomerase-Inhibitors *Irinotecan* (Campto®) in Kombination mit 5-FU und Folsäure wegen eines Ovarialkarzinoms veröffentlicht (Taylor et al. 2009). Zehn Zyklen in zweiwöchentlichem Abstand wurden von 18–36. SSW verabreicht. Nach 37+5 Wochen wurde ein gesundes Mädchen geboren. Die Erfahrungen zu *Mitotan* (Lysodren®) beschränken sich auf einen Spontanabort in der 10. SSW (Baszko-Blaszky et al. 2011).

Für die folgenden Substanzen gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft: *Aldesleukin* (Proleukin®), *Amsacrin* (Amsidyl®), *Methyl-(5-amino-4-oxopentanoat)* (Metvix®), *Miltefosin* (Miltex®), das auch bei Leishmaniose eingesetzt wird. Keine Erfahrungen gibt es auch zu *Pentostatin* (Nipent®), *Porfimer-Natrium* (Photofrin®), *Sorafenib* (Nexavar®), *Sunitinib* (Sutent®), für den Photosensitizer *Temoporfin* (Foscan®), *Temsirolimus* (Torisel®) und *Topotecan* (Hycamtin®).

Zu Everolimus ▶ Kapitel 2.12.3

Celecoxib (Onsenal®) wird zur Reduzierung der Anzahl adenomatöser Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis in höherer Dosierung eingesetzt als bei seiner Anwendung als NSAR (► Kap. 2.1.12).

2.13.18 Antineoplastisch wirkende Enzyme und Antikörper

Asparaginase (Asparaginase®) ist ein pflanzliches Enzym, das die Verfügbarkeit der Aminosäure Asparagin reduziert, die für das Wachstum der Tumorzellen wichtig ist. Es wird mit anderen Chemotherapeutika bei akuter Leukämie kombiniert. Bei 7 im 2. Trimenon exponierten Kindern fanden sich keine Fehlbildungen, 2 Kinder wiesen jedoch eine Knochenmarkhypoplasie und 1 Kind Chromosomenanomalien auf (Turchi und Villasis 1988; Scheuning und Clemm 1987).

Pegaspargase (Oncaspar®) ist eine mit Polyethylenglykol konjugierte Asparaginase. Sie wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie der akuten lymphatischen Leukämie bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf „native“ L-Asparaginasen eingesetzt.

2.13.19 Endokrin wirkende antineoplastische Mittel

Der Hormon-Antagonist *Tamoxifen* (z.B. Nolvadex®) wird zur Behandlung von Brustkrebs angewendet. Seine Wirkung auf das Endometrium könnte indirekt die vorgeburtliche Entwicklung gefährden. Bei 37 vom Hersteller gesammelten Verläufen waren 19 Neugeborene gesund, und 2 Kinder hatten kraniofaziale Fehlbildungen. Zwei weitere Fallberichte beschreiben ein Kind mit Auffälligkeiten, die einem Goldenhar-Syndrom ähnelten (Cullins et al. 1994), und ein weibliches Neugeborenes mit indifferenter Genitalentwicklung (Tewari et al. 1997). Bei einem Mädchen, dessen Mutter bis zum 4. Schwangerschaftsmonat Tamoxifen nahm, wurde im Alter von 2 Jahren ein Adenom der Vagina diagnostiziert. Über das Auftreten einer Pierre-Robinson-Sequenz wird von Berger und Clericuzio (2008) berichtet. Die Mutter hatte bis Woche 6 Tamoxifen und das Schlafmittel Ramelteon (Melatoninrezeptor-Agonist) eingenommen. Außerdem traten ab dem 3. Trimenon ein Gestationsdiabetes und eine Präeklampsie auf. Ein Fallbericht liegt zur Behandlung eines metastasierten Melanoms im 1. und 2. Trimenon mit der Dartmouth-Kombination (Carmustin, Dacarbazin, Cisplatin, Tamoxifen) vor (Li et al. 2007). Das Kind wurde gesund geboren. Mit einem Jahr wurden jedoch ein Mikrophthalmus und eine starke Weitsichtigkeit (+10,75 Dioptrien rechts/ +21,00 links) diagnostiziert. Zur Anwendung dieser Kombination in Woche 23–30 liegt ein anderer Fallbericht mit einem gesunden Kind vor (DiPaola et al. 1997). Auch über weitere unauffällige Verläufe wurden berichtet (z.B. Andreadis et al. 2004; Isaacs et al. 2001; Lai et al. 1994). Bei 9 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Tamoxifen zeigten die Neugeborenen keine Fehlbildungen (Ruiz-Velasco et al. 1979).

Zu den Estrogen-Antagonisten *Toremifen* (Fareston®) und *Fulvestrant* (Faslodex®) liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Die Aromatase-Hemmer *Letrozol* (Femara®), *Exemestan* (Aromasin®) und *Anastrozol* (z.B. Arimidex®) werden postmenopausalen Frauen bei hormonabhängigem Mammakarzinom verordnet. Neuerdings finden Letrozol und Anastrozol auch in der Sterilitätsbehandlung zur Ovulationsauslösung als Alternative z.B. zu Clomifen Anwendung. Nur hierzu gibt es Erfahrungen, nicht jedoch zur Therapie während der Schwangerschaft. Beim Vergleich von Letrozol mit Clomifen (z.B. Forman et al. 2007; Tulandi 2006) sowie beim Vergleich zwischen spontan entstandenen und

durch Clomifen, Letrozol und Anastrozol induzierten Schwangerschaften fand sich in Studien zur Ovulationsauslösung mehrheitlich kein schlechteres Ergebnis (Badawy et al. 2009). Untersucht wurden Häufigkeit von Fehlbildungen und Frühgeburten sowie die Höhe des Geburtsgewichts.

Goserelin (Zoladex®) ist ein LHRH-Agonist und kommt beim Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen zur Anwendung, bei dem eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Die Gestagene Medroxyprogesteron (MPA®) und *Megestrol* (Megestat®) werden zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms und fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms eingesetzt. Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

2.13.20 Pflanzliche Zytostatika

Mistelpräparate ▶ Kapitel 2.19.3

Literatur

- Achtari C, Hohlfeld P: Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 511–2.
- Adam MP, Manning MA, Beck AE, et al.: Methotrexate/misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion. *Am J Med Gen* 2003; 123A: 72–8.
- Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al.: Pregnancy in chronic lymphocytic leukemia: experience with fetal exposure to chlorambucil. *Leuk Res* 2009 [a]; 33(4): 567–9.
- Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al.: Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009 [b]; 280(2): 169–75.
- Alothman A, Sparling TG: Managing hairy cell leukemia in pregnancy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1048–9.
- Andreadis Ch, Charalampidou M, Diamantopoulos N, et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 252–5.
- Arango HA, Deceare SL, Lyman GH, et al.: Management of chemotherapy in a pregnancy complicated by a large neuroblastoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 665–8 (zit. nach Elit 1999).
- Artlich A, Möller J, Tschakaloff A, et al.: Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia – neonatal und infantile course. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 488–1.
- Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al.: Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1204–8.
- Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Torras V et al.: Non-Hodgkin's lymphomas and pregnancy: presentation of 16 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 335–7.
- Avilés A, Neri N: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2(3): 173–7.
- Avilés A, Diaz Maqueo JC, Talavera A, et al.: Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243–8.
- Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA: Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(2): 110–21.
- Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, et al.: Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast* 2011; 20(1): 1–6.

- Azuno Y, Kaku K, Fujita N: Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995; 48: 131–2.
- Badawy A, Shokeir T, Allam AF, et al.: Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(2): 187–91.
- Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al.: Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8(1): 79–81.
- Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, et al.: Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(10): 1046–51.
- Bassani MA, de Oliveira AB, Oliveira Neto AF: Noninvasive ventilation in a pregnant patient with respiratory failure from all-trans-retinoic-acid (ATRA) syndrome. *Respir Care* 2009; 54(7): 969–72.
- Baszko-Błaszyk D, Ochmańska K, Waśko R, et al.: Pregnancy in a patient with adrenocortical carcinoma during treatment with Mitotane – a case report. *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 186–8.
- Baumgärtner AK, Oberhoffer R, Jacobs VR, et al.: Reversible foetal cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy under chemotherapy for maternal AML. *Onkologie* 2009; 32(1-2): 40–3.
- Bawle EV, Conard JV, Weiss L: Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998; 57: 51–5.
- Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ: Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1): e13–4.
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al.: Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3): 803–11.
- Benjabibal M, Chaopotong P, Leelaphatanadit C, et al.: Ruptured ovarian endodermal sinus tumor diagnosed during pregnancy: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(5): 1137–41.
- Berger JC, Clericuzio CL: Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(16): 2141–4.
- BfArM 2008: Zur Verordnung von Thalidomid/Lenalidomid: www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/AMVV/amvv-node.html;jsessionid=6043CAE9AD756D914A153A4333A8A224.1_cid103.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL: Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69: 828–32.
- Boyd A, Cowie V, Gourley C: The use of cisplatin to treat advanced-stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(2): 273–6.
- Breccia M, Cimino G, Alimena G, et al.: AIDA treatment for high-risk acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman at 21 weeks of gestation. *Haematologica* 2002; 87: ELT12.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Brunet S, Sureda A, Mateu R, et al.: Full-term pregnancy in a patient diagnosed with acute leukemia treated with a protocol including VP-16. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 757–8.
- Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S: Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 2010 [a]; 33(3): 221–8.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al.: Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010 [b]; 16(1): 76–82.
- Carradice D, Austin N, Bayston K, et al.: Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haem* 2002; 24: 307–11.

- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al.: Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5): 1499–506.
- Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM, et al.: Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1104–7.
- Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, et al.: Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 178–9.
- Chun KC, Kim DY, Kim JH, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum followed by radical surgery in early cervical cancer during pregnancy: three case reports. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(7): 694–8.
- Claahsen HL, Semmekrot BA, van Dongen PW, et al.: Successful fetal outcome after exposure to idarubicin and cytosine-arabinoside during the second trimester of pregnancy – a case report. *Am J Perinatol* 1998; 15: 295–7.
- Clowse MEB, Magder L, Petri M: Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14: 593–7.
- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al.; CESAME Pregnancy Study Group (France): Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60(2): 198–203.
- Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al.: Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 42.
- Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, et al.: Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on dasatinib therapy. *Adv Hematol* 2010; 2010: 136252.
- Consoli U, Figuera A, Milone G, et al.: Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: Report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004; 79: 31–36.
- Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramirez A, et al.: Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1741–6.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM: Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation (letter). *JAMA* 1994; 271: 1905–6.
- Cuvier C, Espie M, Extra JM, et al.: Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 168–9.
- Dara P, et al.: Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer* 1981; 47: 845–6.
- Daw EG: Procarbazine in pregnancy. *Lancet* 1970; 2: 984.
- De Boer NK, van Elburg RM, Wilhelm AJ, et al.: 6-Thioguanine for Crohn's disease during pregnancy: thiopurine metabolite measurements in both mother and child. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(11): 1374–7.
- Decker M, Rothermundt C, Holländer G, et al.: Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; 7(8): 693–4. Erratum in: *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 706.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al.: The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007; 28(3): 696–7.
- DiPaola RS, Goodin S, Ratzell M, et al.: Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 66(3): 526–30.
- Doi D, Boh Y, Konishi H, et al.: Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(4): 633–6.
- Eedarapalli P, Biswas N, Coleman M: Epirubicin for breast cancer during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52(8): 730–2.
- Elit L, Bocking A, Kenyon C, et al.: An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 123–7.
- Engert A, Lathan B, Cremer R, et al.: Non-Hodgkin-Lymphom und Schwangerschaft. *Med Klin* 1990; 85: 734–8.
- Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al.: Apparent cyclophosphamide (Cytosan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86: 237–41.

- Falconer AD, Fernis P: Pregnancy outcomes following treatment of cancer. *J Obstet Gynaec* 2002; 22: 43–4.
- Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al.: Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(4): 354–6.
- Feliu J, Juarez S, Ordoñez A, et al.: Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 580–4.
- Fernández M, Andrade R, Alarcón GS: Cyclophosphamide use and pregnancy in lupus. *Lupus* 2006; 15(1): 59.
- Forman R, Gill S, Moretti M, et al.: Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(8): 668–71.
- Francella A, Dyan A, Bodian C, et al.: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9–17.
- Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al.: The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91(10): 1426–7.
- Gaillard B, Leng JJ, Grellet J, et al.: Passage transplacentaire de l'epirubicine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24: 63–8.
- García V, et al.: Doxorubicin in the first trimester of pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 547.
- Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, et al.: Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2330.e5–6.
- Garrett MJ: Teratogenic effects of combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 667.
- Garrido M, Clavero J, Huete A, et al.: Prolonged survival of a woman with lung cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60(2): 285–90.
- Gensheimer M, Jones CA, Graves CR, et al.: Administration of oxaliplatin to a pregnant woman with rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(2): 371–3.
- Germann N, Goffinet F, Goldwasser F: Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146–50.
- Ghaemmaghami F, Hasanzadeh M: Good fetal outcome of pregnancies with gynecologic cancer conditions: cases and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 225–30.
- Ghaemmaghami F, Abbasi F, Abadi AG: A favorable maternal and neonatal outcome following chemotherapy with etoposide, bleomycin, and cisplatin for management of grade 3 immature teratoma of the ovary. *J Gynecol Oncol* 2009; 20(4): 257–9.
- Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 1999; 86: 2266–72.
- Giannakopoulou C, Manoura A, Hatzidaki E, et al.: Multimodal cancer chemotherapy during the first and second trimester of pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 95–7.
- Goodyer MJ, Ismail JR, O'Reilly SP, et al.: Safety of trastuzumab (Herceptin) during pregnancy: two case reports. *Cases J* 2009; 2: 9329.
- Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al.: Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2374–81.
- Greenlund LJS, Letendre L, Tefferi A: Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 571–7.
- Gupta R, Deepanjali S, Thabab MM, et al.: Successful twin pregnancy while on cyclophosphamide therapy in a patient with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2009; 29(12): 1503–5.
- Gurumurthy M, Koh P, Singh R, et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer and the use of gemcitabine during pregnancy. *J Perinatol* 2009; 29(1): 63–5.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6): 1219–26.

- Han J-Y, Nava-Ocampo AA, Kim T-J: Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: report of 2 cases. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 557–61.
- Harrison P, Chipping P, Forthrigill GA: Successful use of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia presenting during the second trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 1994; 86(3): 681-2.
- Hassenstein E, Riedel H: Teratogenicity of adriamycin. A case report. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1978; 38: 131–3.
- Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, et al.: A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neuro Sci* 2011; 307(1–2): 164–5.
- Hendel J, Nyfors A: Pharmakokinetik of methotrexate in erythrocytes in psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 607–10.
- Hochhaus A, Brümmendorf T, Le Coutre P: Chronisch Myeloische Leukämie. Leitlinien CML 2009: www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/cml.
- Horbelt D, Delmore J, Meisel R, et al.: Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 28: 662–4 (zit. nach *Elit* 1999).
- Hsu K-F, Chang Ch-H, Chou Ch-Y: Sinusoidal fetal heart rate pattern during chemotherapy in a pregnant woman with acute myelogenous leukemia. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: 562–5.
- Ibrahim N, Saadeddin A, Al Sabbagh T: TAC chemotherapy during the first trimester of pregnancy – the first case report. *J Oncol Phram Pract* 2006; 12: 25 (www.gerpac.eu/spip.php?article291)
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K: Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 405–8.
- Italia KY, Jijina FF, Chandrakala S, et al.: Exposure to hydroxyurea during pregnancy in sickle-beta thalassemia: a report of cases. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(2): 231–4.
- Jacobs AJ, et al.: Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669–75.
- Karimi Zarchi M, Behtash N, Modares Gilani M: Good pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for ovarian immature teratoma: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(1): 75–8.
- Kelly H, Graham M, Humes E, et al.: Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 339–41.
- Kerr JR: Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 438–41.
- Kim JH, Kim HS, Sung CW, et al.: Docetaxel, gemcitabine, and cisplatin administered for non-small cell lung cancer during the first and second trimester of an unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 59(2): 270–3.
- Kim WY, Wehbe TW, Akerley W: A woman with a balanced autosomal translocation who received chemotherapy while pregnant. *Med Health R I* 1996; 79: 396–9.
- Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G: Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72: 292–5.
- Kluetz PG, Edelman MJ: Successful treatment of small cell lung cancer during pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 61(1): 129–30.
- Kopelman JN, Miyazawa K: Inadvertent 5-fluorouracil treatment in early pregnancy: a report of three cases. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 233–5.
- Kopf-Maier P: Stage of pregnancy-dependent transplacental passage of 195 mPt after cis-platinum treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 533–6.
- Kozma C, Ramasethu J: Methotrexate and misoprostol teratogenicity: Further expansion of the clinical manifestations. *Am J Med Genet A* 2011; 155(7): 1723–8.
- Kroll T, Ames MB, Pruett JA, et al.: Successful management of pregnancy occurring in a patient with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(9): 1751–3.

- Lai CH, Hsueh S, Chao AS, et al.: Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 547–9.
- Lam MS: Treatment of Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(11): 2048–52.
- Lannes G, Elias FR, Cunha B, et al.: Successful pregnancy after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (Suppl 1): 61–5.
- Leyder M, Laubach M, Breugelmans M, et al.: Specific congenital malformations after exposure to cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil during the first trimester of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71(2): 141–4.
- Li RH, Tam WH, Ng PC, et al.: Microphthalmos associated with Dartmouth combination chemotherapy in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52(6): 575–6.
- Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, et al.: NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80(4): 259–366.
- Lilleyman JS, et al.: Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer* 1977; 40: 1300–3 (zit. nach Wagner et al. 1980).
- Lycette JL, Dul CL, Munar M, et al.: Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 342–4.
- Marnitz S, Köhler C, Oppelt P, et al.: Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 2010; 79(1–2): 72–7.
- Matalon ST, Ornoy A, Lishner M: Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicin on the embryo and placenta). *Reprod Toxicol* 2004; 18(2): 219–30.
- Matsuo K, Shimoya K, Ueda S, et al.: Idarubicin administered during pregnancy: its effects on the fetus. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4): 186–8.
- Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ: Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 194–6.
- Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G, et al.: Management of cancer in pregnancy: A case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. *Ann Oncol* 1999; 10: 345–50.
- Miller MT: Thalidomide embryopathy: ophthalmological findings and a few surprises. *Birth Defects Res A* 2010; 88: 332 (Abstract).
- Miller MT, Strömblad K: Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999; 60(5): 306–21.
- Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF: Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968; 72: 790–5.
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al.: Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer* 2008 [a]; 113(11): 3069–74.
- Mir O, Berveiller P, Rouzier R, et al.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann Oncol* 2008 [b]; 19(10): 1814–5.
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al.: Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008 [c]; 19(4): 607–13.
- Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al.: Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 425–6.
- Morris PG, King F, Kennedy MJ: Cytotoxic chemotherapy for pregnancy-associated breast cancer: single institution case series. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15(4): 241–7.
- Moskowitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al.: The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656–61.
- Motegi M, Takakura S, Takano H, et al.: Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2 Pt2): 537–40.
- Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, et al.: Pregnancy outcome in cancer patients: experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987; 60: 1143–50.
- Murray NA, et al.: Multimodal cancer therapy for breast cancer in first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984; 252: 2607–8.

- Murray NA, Acolet D, Deane M, et al.: Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 71: F209–10.
- Nakajima W, Ishida A, Takahashi M, et al.: Good outcome for infant of mother treated with chemotherapy for Ewing sarcoma at 25 to 30 weeks' gestation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 308–11.
- Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD: Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1134–40.
- Nulman I, Laslo D, Fried S, et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 1611–8.
- Odom LD, Plouffe I, Butler WJ: 5-Fluorouracil exposure during the period of conception: report on two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 76–7.
- Ojeda-Uribe M, Gilliot C, Jung G et al.: Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; 26: 252–5.
- Paladini D, Vassallo M, D' Armiento MR, et al.: Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 99–100.
- Pan PH, Moore CH: Doxorubicin-induced cardiomyopathy during pregnancy: three case reports of anesthetic management for cesarean and vaginal delivery in two kyphoscoliotic patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 513–5.
- Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al.: Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1567–9.
- Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, et al.: Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(9): 634–7.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, et al.: Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(3): 591–4.
- Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, et al.: Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. *Mult Scler* 2009; 15(8): 1006–8.
- Peres RM, Sanseverino MTV, Guimaraes JLM, et al.: Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1551–9.
- Piggott KD, Sorbello A, Riddle E, et al.: Congenital cardiac defects: a possible association of aminopterin syndrome and in utero methotrexate exposure? *Pediatr Cardiol* 2011; 32(4): 518–20.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al.: Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679–83.
- Polifka JE, Friedman JM: Teratogen uptake: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240–61.
- Ponte P, Lopes MJ: Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(2): 355–6.
- Potluri V, Lewis D, Burton GV: Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(2): 167–70.
- Pye SM, Cortes J, Ault P, et al.: The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111(12): 5505–8.
- Rabaiotti E, Sigismondi C, Montoli S, et al.: Management of locally advanced cervical cancer in pregnancy: a case report. *Tumori* 2010; 96(4): 623–6.
- Raffles A, Williams J, Costeloe K, et al.: Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. *Case Report. Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1099–100.
- Requena A, Velasco JG, Pinilla J, et al.: Acute leukemia during pregnancy: obstetrics management and perinatal outcome of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 139–41.

- Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al.: Acute leukemia during pregnancy: the Toronto leukemia study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098–106.
- Reynoso EE, Huerta F: Acute leukemia and pregnancy – fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol* 1994; 33: 703–16.
- Ring AE, Smith IA, Jones A, et al.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192–7.
- Robova H, Rob L, Hrehorcak M, et al.: Endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(4): 914–6.
- Rodriguez JM, Haggag M: VACOP-B chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 319–20.
- Rugh R, Skaredoff L: Radiation and radiomimetic chlorambucil and the fetal retina. *Arch Ophthalmol* 1965; 74: 382–93.
- Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute MM: Chemical inducers of ovulation: comparative results. *Int J Fertil* 1979; 24: 61–4.
- Sagan D, Semczuk A, Lampka E: Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: favorable outcome for mother and child. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(4): 882–6.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia-Net. *Blood* 2009; 113(9): 1875–91.
- Schafer AI: Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981; 14: 514–5.
- Schapira DV, Chudley AE: Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984; 54: 800–3.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2000.
- Scheuning M, Clemm C: Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Eng J Med* 1987; 317: 1666–7.
- Schuler-Faccini L, Soares RC, de Sousa AC, et al.: New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(9): 671–2.
- Seidahmed MZ, Shaheed MM, Abdulbasit OB, et al.: A case of methotrexate embryopathy with holoprosencephaly, expanding the phenotype. *Birth Defects Res A* 2006; 76: 138–42.
- Sekar R, Stone PR: Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 507–10.
- Sharma JB, Pushparaj M, Kumar S, et al.: Successful pregnancy outcome with 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(3): 415–7.
- Shotton D, Monie IW: Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. *JAMA* 1963; 186: 180–1.
- Siepermann M, Koscielniak E, Dantonello T, et al.: Oral low-dose chemotherapy: Successful treatment of an alveolar rhabdomyosarcoma during pregnancy. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Jan 16 [Epub ahead of print].
- Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al.: Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 376(9741): 624–30.
- Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, et al.: Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1414–8.

- Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, et al.: Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 399–402.
- Škrablin S, Banović V, Matković V: Adriamycin and cyclophosphamide chemotherapy in advanced breast cancer in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133(2): 251–2.
- Sobas MA, Pérez Encinas MM, Rabuñal Martínez MJ, et al.: Anagrelide treatment in early pregnancy in a patient with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia: case report and literature review. *Acta Haematol* 2009; 122(4): 221–2.
- Soliman KB, Abbas MM, Saksaka MA, et al.: Aggressive primary thyroid non Hodgkin's lymphoma with pregnancy. *Saudi Med J* 2007; 28(4): 634–6.
- Steege JF, Caldwell DS: Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. *South Med J* 1980; 73: 1414–5.
- Stephens TD, Golbus MS, Miller TR, et al.: Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 747–9.
- Stephens TD, Fillmore BJ: Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* 2000; 61(3): 189–95.
- Strömland K: Worldwide frequency of thalidomide embryopathy 50 years later. *Birth Defects Res A* 2010; 88: 373 (Abstract).
- Strömland K, Philipson E, Andersson Grönlund M: Offspring of male and female parents with thalidomide embryopathy: birth defects and functional anomalies. *Teratology* 2002; 66(3): 115–21.
- Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al.: The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 85–7.
- Tabata T, Nishiura K, Tanida K, et al.: Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(1): 181–4.
- Taylor J, Amanze A, di Federico E, et al.: Irinotecan use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2 Pt 2): 451–2.
- Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al.: Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
- Thomas PRM, Peckham MJ: The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer* 1976; 38: 1443–51.
- Thiersch JB: Therapeutic abortion with a folic acid antagonist, 4-amino pteroylglutamic acid, administered by the oral route. *Am J Obst Gynec* 1952; 63: 1298 (zit. nach Milunsky et al. 1968).
- Thompson J, Conklin KA: Anesthetic management of a pregnant patient with scleroderma. *Anesthesiology* 1983; 59(1): 69–71.
- Turchi JJ, Villasis C: Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435–40.
- Uhl K, Cox E, Rogan R, et al.: Thalidomide use in the US: experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. *Drug Saf* 2006; 29(4): 321–9.
- Vaux KK, Kahole NCO, Jones KL: Cyclophosphamide, methotrexate and cytarabine embryopathy: Is apoptosis the common pathway? *Birth Defects Res A* 2003; 67: 403–8.
- Veneri D, Todeschini G, Pizzolo G, et al.: Acute leucemia and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 112–5.
- Wagner VM, Hill JS, Weaver D, et al.: Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet* 1980; 2: 98–9.
- Warkany J, Beaudry PH, Hornstein S: Attempted abortion with aminopterin. *Am J Dis Child* 1959; 97: 274 (zit. nach Milunsky et al. 1968).
- Warraich Q, Smith N: Herceptin therapy in pregnancy: continuation of pregnancy in the presence of anhydramnios. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(2): 147–8.
- Watson WL: Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642–3.

- Witzel ID, et al.: Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008; 19(1): 191–2.
- Yang D, Hladnik L: Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009; 29(6): 709–24.
- Wheeler M, O'Meara P, Stanford M: Fetal methotrexate and misoprostol exposure: the past revisited. *Teratology* 2002; 66: 73–6.
- Yedlinski NT, Morgan FC, Whitecar PW: Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1203–5.
- Zambelli A, Prada GA, Fregoni V, et al.: Erlotinib administration for advanced non-small cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60(3): 455–7.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al.: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573–6.
- Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al.: Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 703–9.

2.14 Uteruskontraktionsmittel, Tokolytika und lokale Kontrazeptiva

2.14.1 Prostaglandine

Prostaglandine (PG) sind körpereigene, an vielen Geweben des Organismus wirksame, biologisch aktive Stoffe. Von praktischer Bedeutung sind in der Schwangerschaft insbesondere die als PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} und PGI₂ bezeichneten Derivate. Prostaglandine werden durch das Enzym Phospholipase A₂ aus Arachidonsäure gebildet. Die HWZ der natürlich vorkommenden, z.B. im Uterus gebildeten Prostaglandine beträgt nur wenige Minuten. Nieren, Leber, Magen-Darm-Trakt und Lunge enthalten Enzyme, die Prostaglandine rasch abbauen. Die Synthese der Prostaglandine wird durch die Hormone Estradiol, Progesteron und auch durch Katecholamine gesteuert.

PGE₁ und PGE₂ bewirken eine Reifung der Zervix mit Gewebauflockerung, die eine Verkürzung der Zervix und die Öffnung des Muttermunds unter Wehen erleichtert. PGF_{2α} wirkt im Gegensatz zu PGI₂ kontraktionsfördernd.

Seit 2006 steht in Deutschland – wie in der Schweiz schon länger – kein PGF_{2α}-Präparat (*Dinoprost*; Minprostin®F_{2α}) mehr zur Verfügung. *Misoprostol* (PGE₁; *Cytotec*®), das neben *Gemeprost* (Cergem®) zweite kommerziell erhältliche PGE₁-Präparat, war nicht für gynäkologisch-geburtshilfliche Indikationen zugelassen und kann, da es 2006 ebenfalls in Deutschland vom Markt genommen wurde, nur noch im Ausland bezogen und off-Label eingesetzt werden.

In der Praxis werden folgende Anwendungen unterschieden:

- Geburtsvorbereitung, Zervixreifung, Priming:
Dinoproston (PGE₂; Minprostin®E₂, Prepidil®), appliziert in Form von Tabletten, Suppositorien oder Gel intravaginal oder als Gel intrazervikal, oder *Misoprostol* (PGE₁) in niedrigster Dosis z.B. 25 µg intravaginal oder per os.
- Geburtseinleitung und Wehenverstärkung:
Dinoproston (PGE₂; Minprostin®E₂, Propress®-Pessar-Band), appliziert als Gel oder Vaginal-Insert-Band intravaginal oder als Gel intrazervikal und extraamni-ol. International am meisten verwendet wird *Misoprostol* (PGE₁) intravaginal, oral oder sublingual.

- Behandlung der postpartalen Uterusatonie:
Sulproston (PGE₂; Nalador®), Applikation intravenös oder *Misoprostol* (PGE₁) oral, sublingual oder rektal.
- Abortinduktion, individuell nach Ausgangsbefund:
Dinoproston (PGE₂) als Gel intrazervikal (wie Priming), *Sulproston* (PGE₂; Nalador®) i.v., *Gemeprost* (PGE₁; Cergem®), intravaginal oder *Misoprostol* (PGE₁) intravaginal, oral oder sublingual.

Für eine beschleunigte Rückbildung des Uterus im Wochenbett werden Prostaglandine bisher kaum benutzt.

Alle Kontraktionsmittel können zu einer Überstimulierung des Myometriums führen. Prostaglandine verursachen dann, anders als bei Erhöhung des Basaltonus durch Oxytocin, einen Wehensturm, den man mit Tokolytika aufheben kann. Aus einer solchen Situation können sich mittelbar embryo- oder fetotoxische Risiken ergeben, weil über eine Perfusionsminderung Disruptionsfehlbildungen und im Extremfall auch ein Fruchttod resultieren können (Bond und van Zee 1994). Fallbeschreibungen über fehlgeschlagene Abortversuche und Überdosierungen unter der Geburt beschreiben derartige seltene Vorkommnisse.

Misoprostol (Cytotec®, Cyprostol®), ein früher verbreitetes Ulkusmittel, das auch zur Aborteinleitung verwendet wird, kann bei Weiterbestehen der Schwangerschaft nach fehlgeschlagenem Abortversuch bei den Kindern eine Möbius-Sequenz verursachen, die durch einseitige oder beidseitige Aplasie bzw. Lähmung der 6. und 7. Hirnnerven (N. abducens und N. facialis) charakterisiert ist und mit Entwicklungsstörungen des 12. Hirnnerven, kranio- oder orofazialen Anomalien und Extremitätenfehlbildungen assoziiert sein kann. Als Ursache diskutiert man vaskuläre Entwicklungsstörungen im Bereich der Vertebralarterien. Der sensible Zeitraum für die Möbius-Sequenz liegt zwischen SSW 5 und 8. In einer retrospektiven brasilianischen Fall-Kontroll-Studie ergab die Medikamentenanamnese der Mütter von 94 Kindern mit Möbius-Sequenz, dass nahezu die Hälfte Misoprostol angewendet hatte. In einer Kontrollgruppe, die Kinder mit Neuralrohrdefekten umfasste, waren es lediglich 3% der Mütter (Pastuszak et al. 1998). Die zum Abortversuch oral oder manchmal zusätzlich auch vaginal genommene Dosis von Misoprostol variierte zwischen 200 und 16.000 µg und betrug durchschnittlich 800 µg. Die hohen Dosen waren zeitlich über bis zu 20 Tage verteilt angewendet worden. Eine prospektive Kohortenstudie zu Misoprostol fand keine Auffälligkeiten beim Schwangerschaftsverlauf und bei den Neugeborenen. Allerdings betrug die Anzahl exponierter Mütter nur 86 und somit zu wenig, um erhöhte Frequenzen extrem seltener Defekte wie der Möbius-Sequenz nachweisen zu können (Schüler et al. 1999). Weitere Fallberichte beschreiben ähnliche Entwicklungsstörungen (Bos-Thompson et al. 2008). Beobachtet wurden auch andere Fehlbildungen wie Schädelknöchendefekte, Omphalozele und Gastroschisis (Orioli und Castilla 2000; Gonzalez et al. 1998; Hofmeyr et al. 1998; Castilla und Orioli 1994; Schüler et al. 1992), ein Kind mit Poland-Syndrom und aberranter Arteria subclavia sowie Gefäßanomalien der Retina (Rosa et al. 2007). Eine Metaanalyse von vier Fall-Kontroll-Studien (da Silva Dal Pizzol et al. 2006) konnte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Misoprostol-Exposition im 1. Trimenon und einem erhöhten Risiko für Möbius-Sequenz und terminale Extremitätenfehlbildungen feststellen. Da Silva Dal Pizzol et al. (2008) konnten zeigen, dass Misoprostol-exponierte Kinder ein doppelt so hohes Fehlbildungsrisiko hatten wie Kinder ohne Misoprostol-Exposition in der Frühschwangerschaft. Allerdings handelte es sich nur um 118 Schwangerschaften, von

denen 5 Kinder Anomalien aufwiesen, z.B. Meningomyelozele/Mikrozephalus, Klumpfuß, Syndaktylie, Fingernageldefekte.

In einer französischen Untersuchung wurden 202 Schwangerschaften ausgewertet (Cournot et al. 2009), bei denen Misoprostol vorwiegend zur Induktion eines Abbruchs und bei 25% der Fälle zusätzlich Mifepriston eingesetzt wurden. Von diesen 202 Schwangerschaften endeten 24 mit einem Abort, 53 wurden aus sozialer Indikation und 2 wegen Diagnose einer fetalen Fehlbildung beendet, 122 endeten mit einer Lebendgeburt. Insgesamt wurden 5 große (4%) und 6 kleine Fehlbildungen registriert. Zwei von den 11 Fehlbildungen bewerteten die Autoren als typisch: Nach Gabe von Misoprostol plus Mifepriston in der 7+6. SSW wies ein Kind ausgeprägte Schluckstörungen sowie Gaumenspalte, Retrognathie, inkomplette männliche Genitalentwicklung, Klumpfuß mit 4 Zehen und Hypoplasie des Kleinhirnwurms auf, das andere Kind transversale Defekte an Unterarmen und linkem Sprunggelenk nach alleiniger Misoprostolgabe SSW 7+3.

Schon 200 µg Misoprostol können den arteriellen Strömungswiderstand in den Aa. uterinae dopplersonografisch nachweisbar heraufsetzen. Dieser Effekt kann die beobachteten Disruptionsfehlbildungen als Folge einer Perfusionsstörung erklären (Yip et al. 2000). Zusammenfassend muss nach (versehentlicher) Misoprostolanwendung ein geringes teratogenes Risiko angenommen werden.

Wird Misoprostol am Geburtstermin zur Zervixreifung und Wehenauslösung verabreicht, ist es neueren Untersuchungen zufolge (Calder et al. 2008; Ozkan et al. 2009; Austin et al. 2010) genauso sicher wie für diese Indikation etablierte Prostaglandine. Maternale und fetale Komplikationen sowie intensivmedizinische Behandlungen der Neugeborenen sind bei Misoprostol nicht häufiger.

Obwohl für keine der Indikationen in der Schwangerschaft zugelassen, ist ein Trend zu beobachten, dass Misoprostol vermehrt eingesetzt wird, sei es zur Abortinduktion, zur Geburtseinleitung oder in der Postpartalperiode. Sowohl die einfache Applikation p.o. als auch der Preis spielen dabei eine Rolle (Fiala und Safar 2003). Zahlreiche Studien und Cochrane-Reviews zeigen, dass die orale und vaginale Applikation bei Beachtung bekannter Kontraindikationen und Dosierungsschemata sicher und wirksam ist (Dodd et al. 2006). So ist Misoprostol bei der Geburtseinleitung nach Blasensprung das wirkungsvollste Medikament, das ohne zusätzliche invasive applikationsbedingte Infektgefährdung eingesetzt werden kann. Es wird in der WHO-Liste der essenziellen Medikamente geführt (WHO 2010).

Eine mögliche, meist transitorische Überstimulation während der Anflutung und pathologische CTG-Muster geben allerdings Anlass, vor einem unkritischen Einsatz zu warnen. Bei Zustand nach Sectio oder anderen transmuralen Eingriffen ist Misoprostol wegen deutlich erhöhter Gefahr einer Uterusruptur kontraindiziert.

Empfehlung für die Praxis

Prostaglandine dürfen indikationsgerecht zur Geburtsvorbereitung (Zervixreifung), Geburtseinleitung, Wehenerstützung und bei Atonie eingesetzt werden. Eine nach *fehlgeschlagenem Abortversuch* mit Prostaglandinen und/oder anderen Medikamenten wie Mifepriston, Methotrexat oder *unvollständiger Kürettage* weiterbestehende Schwangerschaft ist aus embryotoxikologischer Sicht kritisch zu beurteilen, insbesondere wenn eine Unterbauchsymptomatik auf die Wirksamkeit der gegebenen Medikamente hindeutet. Die morphologische Entwicklung des Feten sollte durch eine weiterführende Ultraschalluntersuchung kontrolliert werden, da Entwicklungsdefekte nicht auszuschließen sind.

2.14.2 Oxytocin und Oxytocin-Agonisten

Pharmakologie

Das Hormon *Oxytocin* (z.B. Syntocinon®) ist chemisch ein Oktapeptid, das im Hypothalamusbereich gebildet, im Hypophysenhinterlappen gespeichert und von dort in das Blut abgegeben wird. Die Inaktivierung erfolgt durch ein spezifisches Enzym in Leber, Milz und Ovar. Während der Schwangerschaft wird Oxytocin durch die von der Plazenta gebildete sog. Schwangerschaftsoxytocinase inaktiviert. Oxytocin hat eine HWZ von nur wenigen Minuten und wird im Fettgewebe gespeichert.

Wirkorte sind vor allem der Uterusmuskel und die Milchdrüsenausführungsgänge. Voraussetzung für die Oxytocinwirkung am schwangeren Uterus ist ein sehr komplexes Geschehen. Dazu gehören eine Abnahme der Estrogen- und Progesteronkonzentration im Blut mit einer Verminderung der α - und β -adrenergen Sicherung der Uterusmuskulatur. Die wehenanregende Wirkung soll durch eine Depolarisierung der Muskelzellmembran ausgelöst werden. Während der Schwangerschaft erhöht sich die Oxytocinkonzentration im Blut nur gering, erst am Ende steigen sowohl die Konzentration als auch die Zahl der Oxytocinrezeptoren im Myometrium deutlich an. Während der verschiedenen Geburtsphasen bis zur Pressphase kann ein Anstieg der Oxytocinkonzentration um das 3- bis 4-fache beobachtet werden. Diese Konzentrationserhöhung wird beispielsweise während der Austreibungsphase durch den sog. Ferguson-Reflex bewirkt. Dabei wird der Druckreiz von dem in der Kreuzbeinhöhle gelegenen Frankenhäuser-Ganglion über Rückenmarksbahnen zum Hypophysenhinterlappen geleitet.

Es gibt Hinweise, dass Oxytocin auch eine stimulierende Wirkung auf den Spermientransport von der Vagina in die Tube hat (Kunz et al. 2007).

Seit 2006 ist mit *Carbetocin* (Pabal®) ein weiteres Medikament zur Vorbeugung einer Uterusatonie nach einem Kaiserschnitt auf dem Markt. Die pharmakologischen Eigenschaften von Carbetocin entsprechen denen eines lang wirksamen Oxytocin-Agonisten. Wie Oxytocin bindet Carbetocin selektiv an Oxytocinrezeptoren im glatten Uterusmuskel, stimuliert rhythmische Kontraktionen des Uterus, steigert die Frequenz bereits vorhandener Kontraktionen und erhöht den Tonus der Uterusmuskulatur. Carbetocin ist nur zur einmaligen intravenösen Anwendung bestimmt und darf nicht vor der Geburt des Kindes angewendet werden.

Toxikologie

Oxytocin besitzt aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Vasopressin eine antidiuretische Wirkkomponente. Diese fördert die Rückresorption salzfreier Flüssigkeit in den distalen Nierentubulus und kann bis zur Wasserintoxikation mit Krämpfen und Koma, selten auch mit tödlichem Ausgang führen. Das Risiko einer Wasserintoxikation lässt sich durch Reduktion der Flüssigkeitszufuhr und Kontrolle der Elektrolyte vermeiden. Ähnliche Effekte können für Carbetocin nicht ausgeschlossen werden.

Wie bei allen Kontraktionsmitteln kann eine Überstimulation des Myometriums auftreten. Oxytocin erhöht dabei, was z.T. nur schwer nachweisbar ist, den Basaltonus mit nachfolgender uteroplazentarer, respiratorischer Versorgungsstörung. Dies kann eine Hypoxie mit entsprechenden Folgen beim Feten bewirken. Gleiches gilt für Carbetocin in noch stärkerem Maß, da die uterotone Wirkung über mehrere Stunden anhält.

Empfehlung für die Praxis

Oxytocin kann indikationsgerecht zur Induktion oder zur Verstärkung von Wehen eingesetzt werden. Carbetocin darf nur nach der Geburt des Kindes zur Prophylaxe einer Uterusatonie nach Sectio injiziert werden.

2.14.3 Mutterkornalkaloide

Uteruswirksame Mittel dieser Gruppe sind *Ergometrin* und *Methylergometrin* (Methergin®, Methylergobrevin®). Ursprünglich hatten *Mutterkornalkaloide* (*Ergotamin-Derivate*) einen festen Platz in der Geburtshilfe. Inzwischen haben sie an Bedeutung verloren. Medikamente dieser Gruppe lösen, wenn uteruswirksam verabreicht, keine rhythmischen, sondern Dauerkontraktionen aus, die ein erhebliches Hypoxierisiko für den Feten bergen.

Empfehlung für die Praxis

Methylergometrin und Ergometrin dürfen nur nach der Geburt des Kindes bei postpartaler Atonie injiziert werden. Während der Schwangerschaft sind sie kontraindiziert. Eine versehentliche Anwendung während des 1. Trimenons rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Unmittelbare funktionelle Störungen und spätere morphologische Entwicklungsstörungen sollten jedoch per Kardiotokografie oder durch weiterführende Ultraschalldiagnostik ausgeschlossen werden. Andere Ergotamin-Abkömmlinge ► Kapitel 2.1.14 und ► Kapitel 2.15.3.

2.14.4 Tokolytika allgemein

Kritische Analysen zeigen, dass der Nutzen einer medikamentösen Tokolyse ausschließlich im Kurzzeitbereich von 24–48 h liegt, ein Zeitraum, der es erlaubt, die Schwangere in ein Perinatalzentrum zu verlegen und eine Lungenreifungsbehandlung mit Glucocorticoiden durchzuführen (Higby und Suiter 1999; Katz und Farmer 1999; DGGG 2008). Eine wirkliche Prävention von Frühgeburten muss weiter greifen. Kein Langzeittokolyse-Schema hat eindeutig zur Verringerung von kindlicher Morbidität und Mortalität beigetragen (Higby und Suiter 1999).

Als Wehenhemmer wurden bzw. werden β -adrenerge Substanzen, Calcium-Antagonisten, Magnesium, Prostaglandin- und Oxytocin-Antagonisten und Nitroglycerin verwendet. Ausdrücklich für die Behandlung vorzeitiger Wehen zugelassen sind der β_2 -Rezeptor-Agonist *Fenoterol* (Partusisten®) und der Oxytocinrezeptor-Antagonist *Atosiban* (Tractocile®), während dies für die anderen tokolytisch wirksamen Substanzen nicht gilt. Am weitesten verbreitet sind verschiedene β_2 -selektive Sympathomimetika. Diese auch in der Asthmatherapie bewährten Pharmaka haben weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen als die nichtspezifischen β -Sympathomimetika.

2.14.5 β_2 -Sympathomimetika

Fenoterol (Partusisten®) ist das in Deutschland am meisten zur Wehenhemmung verwendete β_2 -Sympathomimetikum. Auch *Clenbuterol* (Spiropent®), *Salbutamol*, *Terbutalin* und das nicht- β_2 -spezifische *Hexoprenalin* gehören zu den in der Tokolyse gebräuchlichen β -Sympathomimetika.

Bei i.v. Applikation begrenzen kardiovaskuläre Wirkungen die Anwendung von β -Sympathomimetika. Seit langem und kontrovers wird die Wirksamkeit der oralen Behandlung erörtert (Baumgarten 1986). Obwohl vergleichbare Konzentrationen wie bei der intravenösen Behandlung erreicht werden (von Mandach et al. 1995), wird eine effektive tokolytische Wirkung angezweifelt.

Tierexperimentell und in einzelnen Fallberichten beim Menschen wurden Myokardnekrosen beim Feten und Myokardinfarkte bei der Mutter nach Tokolyse mit β_2 -Sympathomimetika beobachtet. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards zusammen mit dem durch das Tokolytikum bedingten intrazellulären Calciumeinstrom wird als Ursache diskutiert. Ein vermuteter kardioprotektiver Einfluss von Verapamil führte zeitweise zur Kombination beider Pharmaka (Weidinger und Wiest 1973), bis Berichte über Lungenödeme unter dieser Kombination bei gleichzeitiger Überwässerung erschienen (Grospietsch et al. 1981) und diese Therapie keine Anwendung mehr fand.

Insbesondere bei Kombination mit Corticosteroiden steigt die Glucosekonzentration. Das kann bei insulinabhängigen Diabetikerinnen zum abrupten Anstieg des Insulinbedarfs führen.

Wiederholt wurden hyperkinetische Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter als Folge wochenlanger sympathomimetischer Tokolyse diskutiert. Auch über passagere neurologische Abweichungen in den ersten Lebenstagen, die durch entsprechende Tests im Vergleich zu nichtexponierten Neugeborenen ermittelt wurden, ist berichtet worden (Thayer und Hupp 1997). Es gibt Studien zu Langzeitauswirkungen einer tokolytischen Therapie, nach denen Kinder zu psychischen Störungen und Verzögerung der Sprachentwicklung neigen sollen (Pitzer et al. 2001). Auch werden von einigen Autoren autistische Verhaltensmuster mit der intrauterinen Langzeitexposition von β_2 -Sympathomimetika in Verbindung gebracht (Witter et al. 2009). Hier soll möglicherweise ein genetischer Polymorphismus des β_2 -adrenergen Rezeptors eine Schlüsselrolle einnehmen. Eine abschließende Beurteilung ist hierzu bisher nicht möglich.

Empfehlung für die Praxis

Eine Kurzzeittokolyse mit β_2 -Sympathomimetika, kontinuierlich intravenös oder als Bolusgabe, soll eine Verbesserung der Geburtsbedingungen ermöglichen, insbesondere durch eine Lungenreifungsbehandlung. Eine gleichzeitige Verabreichung von Calcium-Antagonisten wie Verapamil ist obsolet. Die Indikation für eine medikamentöse Langzeittokolyse über 48 h sollte kritisch geprüft werden. Zur Kurzzeit- oder Notfalltokolyse eignen sich auch β -Mimetika in Sprayform (Asthmaspray).

2.14.6 Calcium-Antagonisten

Ca^{++} -Kanal-Blocker, wie z.B. *Nifedipin* (Adalat®) oder *Nicardipin*, werden auch als Tokolytika eingesetzt (Off-Label-Anwendung). Mehrere Untersuchungen haben Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Mittel im Vergleich mit anderen Tokolytika wie β_2 -Sympathomimetika und Prostaglandin-Antagonisten bestätigt (El-Sayed et al. 1998; Jannet 1997; Papatsonis et al. 1997). Bei bestehendem Hypertonus bzw. Präeklampsie (► Kap. 2.8) oder Diabetes mellitus besitzen die blutdrucksenkenden Calcium-Antagonisten Vorteile gegenüber den β_2 -Sympathomimetika. Sie scheinen seltener und weniger schwere Nebenwirkungen als diese zu verursachen. Jedoch wurde vereinzelt über Myokardinfarkte (Oei et al. 1999) sowie über schwere maternale Dys-

pnoen vor allem bei Frauen mit Geminigravidität und solchen mit subklinischen Amnioninfektionszeichen berichtet (van Geijn et al. 2005). Eine kleine Studie (Guclu et al. 2006) mit 28 Patientinnen untersuchte die Auswirkungen von Nifedipin auf maternale und fetale Dopplerbefunde innerhalb der ersten 48 h nach Tokolyse. Dabei zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Strömungswiderstands in der A. uterina, gepaart mit einem Abfall des Pulsatilitätsindex der A. cerebri media. Da alle Patientinnen auch eine Lungeneifebehandlung mit Corticoiden erhielten, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die beschriebenen Strömungsveränderungen allein auf Nifedipin zurückzuführen sind. Ein großer systematischer Review (Conde-Agudelo et al. 2011) kam nach Auswertung von 2.179 Schwangerschaften zu dem Schluss, dass Nifedipin im Hinblick auf eine Schwangerschaftsverlängerung β 2-Sympathomimetika und Magnesiumsulfat überlegen ist. Dadurch ergab sich auch ein verbessertes neonatales Outcome, jedoch zeigten sich keine Unterschiede in der neurologischen Entwicklung im Alter von 2 Jahren und den psychosozialen und motorischen Fähigkeiten im Alter von 9–12 Jahren. Die Kombination von Calcium-Antagonisten mit Magnesium kann durch die gemeinsame kumulierte blutdrucksenkende Wirkung zu bedrohlichen Situationen für Mutter und Kind führen (van Veen et al. 2005). Da die blutdrucksenkende Wirkung bei der sublingualen Applikation am stärksten ist und hierbei die meisten bedrohlichen Blutdruckabfälle beobachtet wurden, sollte Nifedipin als Tokolytikum nur oral verabreicht werden. Derzeit gelten Nifedipin, β -Mimetika und Atosiban bei der Hemmung vorzeitiger Wehen als gleich wirksam (Coomarasamy et al. 2003; King 2003). Trotz fehlender Zulassung wird Nifedipin z.B. in Großbritannien vom dortigen geburtshilflichen Fachgremium (RCOG) empfohlen. Nifedipin gehört zu den essenziellen Medikamenten der WHO (WHO 2010).

Empfehlung für die Praxis

Calcium-Antagonisten eignen sich bei entsprechender Indikation zur Tokolyse. Vorsicht ist bei gleichzeitiger i.v. Magnesiumbehandlung und sublingualer Applikation geboten.

2.14.7 Magnesium

Für den i.v. Einsatz von Magnesiumpräparaten zur Wehenhemmung fehlt bisher der Wirkungsnachweis. Von manchen Klinikern wurde es als Basistherapie wegen seines Calcium-Antagonismus eingesetzt. Da mit Nifedipin ein wirksames Präparat zur Verfügung steht und zusätzliches Magnesium durch einen Kumulativeffekt Probleme zu erzeugen vermag (Vetter 1991), ist es für diesen Zweck nicht mehr in Gebrauch. Zu Magnesium(sulfat) bei Präeklampsie ▶ Kapitel 2.8.10.

2.14.8 Prostaglandin-Antagonisten

Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese werden von einigen Autoren zur Wehenhemmung empfohlen. Eine spezifische Zulassung gibt es nicht. Eingesetzt werden insbesondere *Indometacin* und *Sulindac* (Higby und Suiter 1999; Morales und Madhav 1993). Higby et al. (1993) sahen die Prostaglandin-Antagonisten wie Indometacin sogar als die einzig effektiven Tokolytika an. Sulindac hat entgegen anders lautenden Mitteilungen die gleichen Nebenwirkungen wie andere Prostaglandin-Antagonisten (Kramer et al. 1999). Diese Mittel können zum vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und über eine herabgesetzte Nierenfunktion des Feten zum Oligohydramnion führen. Dies ist offenbar bei kurzzeitiger Tokolyse (höchstens 48 h) und vor Woche 30 kaum problematisch (Norton et al. 1993). Andererseits

sind generelle Vorteile dieser Wirkstoffgruppe gegenüber den β_2 -Sympathomimetika und Calcium-Antagonisten nicht erwiesen. Indometacin wurde auch zur Behandlung des Polyhydramnions angewendet (Nordstrom und Westgren 1992).

Wenn die letzte Indometacin-Applikation nicht länger als 48 h zurücklag, war bei sonst vergleichbarem Befinden des Neugeborenen eine Surfactanttherapie etwas häufiger erforderlich als bei nichtexponierten Kindern (Abbasi et al. 2003). Beim Vergleich von 56 Frühgeborenen mit intrakranieller Hämorrhagie fand sich gegenüber 224 Kontrollen kein signifikanter Zusammenhang mit einer Indometacin-Tokolyse (Suarez et al. 2001). Von 8 Frühgeborenen, bei denen eine chirurgische Intervention wegen persistierenden Ductus arteriosus erforderlich wurde, war ein größerer Anteil intrauterin mit Indometacin exponiert als bei 69 konservativ therapierten Kindern (Suarez et al. 2002). Als Ursache hierfür wurde eine Schädigung der Intima des Ductus diskutiert, die den Spontanverschluss verhindert hat (► Kap. 2.1.12). In einer Metaanalyse kommen Amin et al. (2007) zu dem Ergebnis, dass eine antenatale Medikation mit Indometacin ein erhöhtes Risiko für periventrikuläre Leukomalazie und nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen birgt. Ein Zusammenhang mit intraventrikulären Hämorrhagien, persistierendem Ductus arteriosus Botalli, Atemnotsyndrom oder bronchopulmonaler Dysplasie ließ sich nicht beobachten. In einer retrospektiven Kohortenstudie an Frühgeborenen der 23. bis 29. SSW fanden sich im Alter von 16–24 Monaten keine Auffälligkeiten der neurologischen Entwicklung (Amin et al. 2008). Sawdy et al. (2003) beobachteten bei Indometacin, Sulindac und Nimesulid keinen Unterschied in der Wirksamkeit der Tokolyse sowie bei maternalen oder neonatalen Nebenwirkungen. Sciscione et al. (2000) wiesen jedoch auf ein unter Indometacin erhöhtes Risiko für bronchopulmonale Dysplasie hin. Es gibt Einzelfallberichte über Dysgenesen der Nierentubuli mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz von Nimesulid-exponierten Kindern (Peruzzi et al. 1999; Ali et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Eine Tokolyse mit Prostaglandin-Antagonisten ist möglich. Auswirkungen auf den Kreislauf und die Nierenfunktion des Feten mit resultierendem Oligohydramnion müssen bedacht werden (► Kap. 2.1.12).

2.14.9 Oxytocin-Antagonisten

Seit dem Jahr 2000 ist der Oxytocin-Antagonist *Atosiban* (Tractocile®) für die Wehenhemmung zugelassen. Er ist ein parenteral wirksames spezifisches Tokolytikum mit wenigen Nebenwirkungen. Aus Preisgründen wird es in Deutschland überwiegend bei Problemsituationen wie z.B. bei Diabetes mellitus, Mehrlingsschwangerschaft und mütterlichen Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen eingesetzt. Fetotoxische Wirkungen wurden bisher nicht beschrieben. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnten de Heus et al. (2009) keine unerwünschten Nebenwirkungen bei den untersuchten Feten feststellen. Es kam unter Atosiban zu keiner Beeinflussung der fetalen Herzfrequenz, des fetalen Blutflusses und der fetalen Bewegungsmuster. Alle Schwangeren erhielten parallel eine Lungenreifebehandlung mit Corticoiden. *Barusiban* ist ein Oxytocin-Antagonist der 2. Generation, der sich in Phase II der klinischen Prüfung befindet.

Empfehlung für die Praxis

Der klinische Wert von Atosiban zur Wehenhemmung ist gesichert.

2.14.10 Andere Tokolytika

Früher wurde *Ethylalkohol* erfolgreich als Tokolytikum eingesetzt. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung der Oxytocin-Ausschüttung. Per intravenöser Zufuhr wurden 2‰ und mehr im mütterlichen Blut angestrebt. Da die schädigende Wirkung von Alkohol auf die kindliche Entwicklung nachgewiesen ist, gehört diese Therapie nicht mehr zu den akzeptablen tokolytischen Maßnahmen.

Nitroglycerin, als Pflaster und i.v. verabreicht, hat sich in kleineren Untersuchungen als wirksames Tokolytikum erwiesen. Kopfschmerzen waren ein häufiges therapiebedingtes Symptom, das seine weitere Verbreitung verhinderte. Negative Auswirkungen auf den Kreislauf des Neugeborenen sind aufgrund der kurzen HWZ nicht wahrscheinlich (Black et al. 1999; David et al. 2000). Eine australische Multi-centerstudie untersuchte die neurologische Entwicklung von Kindern nach Tokolyse mit Nitroglycerin-Pflaster bzw. klassischen β_2 -Sympathomimetika (Gill et al. 2006). Im Alter von 18 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Empfehlung für die Praxis

Alkohol ist kontraindiziert. Nitroglycerin kann, wenn eine entsprechende Indikation vorliegt, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen als Tokolytikum eingesetzt werden.

2.14.11 Spermizide Kontrazeptiva

Frei verkäufliche vaginale Kontrazeptiva, die als Creme, Gel, Tabletten oder Schaumovula angeboten werden (z.B. Patentex[®]), enthalten *Nonoxinol 9* als spermizid wirksame Substanz. Diese Form der Kontrazeption galt jahrelang als völlig ungefährlich, bis 1981 in den USA in einer Studie an 763 Kindern von Müttern, die trotz Anwendung vaginaler Kontrazeptiva schwanger wurden, über einen geringen Anstieg der Fehlbildungsrate berichtet wurde (Jick et al. 1981). Eine Metaanalyse mehrerer, z.T. erheblich umfangreicherer Untersuchungen konnte diesen Verdacht entkräften (Einarson et al. 1990). Eher anekdotischen Charakter hat eine Mitteilung von Galloway et al. (2009), die in einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie 27 strukturelle Fehlbildungen hinsichtlich eines Zusammenhangs mit mütterlicher Anwendung Nonoxinol-9-haltiger Spermizide im 1. Trimenon untersuchten. Es fand sich eine signifikante Häufung von perimembranösen Ventrikelseptumdefekten bei diesen Kindern. Dieser Zusammenhang konnte bisher in anderen Studien nicht bestätigt werden. In zahlreichen Publikationen wurde erörtert, dass der Gebrauch dieses Spermizids über eine Schädigung der Vaginalschleimhaut und eine Störung der physiologischen Bakterienflora eine HIV-Infektion bei entsprechendem Kontakt begünstigen könne (Rosenstein et al. 1998; Stafford et al. 1998).

Empfehlung für die Praxis

Eine Konzeption trotz Anwendung eines Nonoxinol-9-haltigen vaginalen Kontrazeptivums stellt nach heutigem Wissen kein Risiko dar.

2.14.12 Intrauterinpressare

Die Kupferkonzentration im Eileitergewebe ist bei Frauen mit *kupferhaltigem Intrauterinpressar* (IUP, engl. intrauterine device, IUD) erhöht. Im Serum finden sich jedoch keine erhöhten Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen (Wollen et al. 1994).

Einige 100 Schwangerschaften mit liegendem (und verbleibendem) IUP sind bisher beschrieben worden. Abort- und Frühgeburtsraten sowie die Gefahr einer Chorioamnionitis sind im Vergleich zu Frauen erhöht, die sich das IUP im 1. Trimenon entfernen ließen (Ganer et al. 2009; Hnat et al. 2005). Weissmann-Brenner et al. (2007) schildern einen Fall mit Dysmelie (Verkürzung von Radius und Ulna sowie Fehlen der Hand) nach Entfernen eines Kupfer-T in der 7. SSW. Retrospektive Untersuchungen konnten ein substanzielles Risiko bisher jedoch nicht bestätigen. Sichere Hinweise auf ein spezifisches Fehlbildungsrisiko haben sich nicht ergeben (Übersicht in Schardein 2000). Dies ist auch für das als *intrauterines System* (IUS) bezeichnete Produkt mit *Levonorgestrel* (Mirena®) zu erwarten.

Empfehlung für die Praxis

Ein verbleibendes IUP rechtfertigt aus embryotoxikologischer Sicht weder einen risiko-begründeten Schwangerschaftsabbruch noch erfordert es invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschallschalluntersuchung zur Kontrolle der morphologischen Entwicklung des Kindes sollte erfolgen.



Literatur

- Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, et al.: Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 782–5.
- Ali US, Khubchandani S, Andankar P, et al.: Renal tubular dysgenesis associated with in utero exposure to nimesulide. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 274–6.
- Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC: Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 486.e1–10.
- Amin SB, Kamaluddeen M, Sangem M: Neurodevelopmental outcome of premature infants after exposure to antenatal indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 41.e1–8.
- Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD: Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insertion: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 624.e1–9.
- Baumgarten K: Der Unwert der oralen Tokolyse. Vortrag 12. Dtsch. Kongr. f. Perinatale Medizin, Berlin 1986. *Perinatale Medizin*, Band XI. Stuttgart, New York: Thieme 1986, S. 53.
- Black RS, Lees C, Thompson C, et al.: Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryltrinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 572–6.
- Bond GR, van Zee A: Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71: 561–2.
- Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Roux C, et al.: Möbius syndrome in a neonate after Mifepristone and Misoprostol elective abortion failure. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 888–92.
- Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, et al.: Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008; 115: 1279–88.
- Castilla EE, Orioli IM: Teratogenicity of misoprostol: Data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet* 1994; 51: 161–2.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP: Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(2): 134.e1–20.
- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, et al.: Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003; 110: 1045–9.

- Cournot MP, Vauzelle C, Beghin D, Elefant E: Birth defects after first trimester exposure to misoprostol (Abstract). Presentation 20th annual meeting of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS), Florence; May 2009.
- Da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS: Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 666–671.
- Da Silva Dal Pizzol T, Vieira Sanseverino MT, Mengue SS: Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. *Cad Saude Publica* 2008; 24: 1447–1453.
- David M, Walka MM, Schmid B, et al.: Nitroglycerin application during cesarean delivery: plasma levels, fetal/maternal ratio of nitroglycerin, and effects in newborns. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 955–61.
- De Heus R, Mulder EJ, Derks JB, et al.: The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–90.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Update 08/2008. AWMF Leitlinie 015/025. (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025.pdf)
- Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS: Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 509–13.
- Einarson TR, Koren G, Mattice D, et al.: Maternal spermicide use and adverse reproductive outcome: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 655–60.
- El-Sayed Y, Holbrook Jr RH, Gibson R, et al.: Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 217–21.
- Fiala C, Safar P: Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Frauenarzt* 2003; 8: 882–4 (www.misoprostol.org).
- Galloway MS, Waller DK, Canfield MA, et al.: The association between use of spermicides or male condoms and major structural birth defects. *Contraception* 2009; 80: 422–9.
- Ganer H, Levy A, Ohel I, et al.: Pregnancy outcome in women with an intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 381.e1–5.
- Gill A, Madsen G, Knox M, et al.: Neonatal neurodevelopmental outcomes following tocolysis with glycerol trinitrate patches. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 484–7.
- Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al.: Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624–7.
- Grospietsch G, Fenske M, Kühn W: Pathophysiologie der Lungenödemenstehung bei der tokolytischen Therapie mit Fenoterol. *Arch Gynäkol* 1981; 232: 504–12.
- Guclu S, Gol M, Saygili U, et al.: Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 403–8.
- Higby K, Suiter CR: A risk-benefit assessment of therapies for premature labour. *Drug Saf* 1999; 21: 35–56.
- Higby K, Xenakis EMJ, Pauerstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247–59.
- Hnat M, Vu J, Mcintire D: Pregnancy outcomes in women with intrauterine device contraceptive failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (6 Suppl): S111.
- Hofmeyr GJ, Milos D, Nikodem VC, et al.: Limb reduction anomaly after failed misoprostol abortion. *S Afr Med J* 1998; 88: 566–7.
- Jannet D, Abankwa A, Guyard B, et al.: Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 11–6.

- Jick H, Walker AM, Rothman KJ, et al. Vaginal spermicides and congenital disorders. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1329–32.
- Katz VL, Farmer RM: Controversies in tocolytic therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 802–19.
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002255.
- Kramer W, Saade G, Belfort M, et al.: A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 396–401.
- Kunz G, Beil D, Huppert P, et al.: Oxytocin – a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 32–39.
- Morales WJ, Madhav H: Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 97–102.
- Nordstrom L, Westgren M: Indomethacin treatment for polyhydramnios. Effective but potentially dangerous? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 239–41.
- Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602–7.
- Oei SG, Oei SK, Brolmann HAM: Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 1999; 340: 154.
- Orioli IM, Castilla EE: Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000; 107: 519–20.
- Ozkan S, Caliřkan E, Doęer E, et al.: Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 19–24.
- Papatsonis DN, van Geijn HP, Ader HJ, et al.: Nifedipine and ritrodine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 230–4.
- Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, et al.: Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881–85.
- Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, et al.: Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354: 1615
- Pitzer M, Schmidt MH, Esser G, et al.: Child development after maternal tocolysis with beta-sympathomimetic drugs. *Child Psychiatry Hum Dev* 2001; 31: 165–82.
- Rosa RFM, Travi GM, Valiatti F, et al.: Poland syndrome associated with an aberrant subclavian artery and vascular abnormalities of the retina in a child exposed to Misoprostol during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(6): 507–11.
- Rosenstein IJ, et al.: Effect on normal vaginal flora of three intravaginal microbicidal agents potentially active against human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1998; 177: 1386–90.
- Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, et al. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1046–51.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker 2000.
- Schüler L, Ashton PW, Sanseverino MT: Teratogenicity of misoprostol. *Lancet* 1992; 339: 437.
- Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino MTV, et al.: Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 147–51.
- Sciscione A, Leef K, Vakili B, et al.: Neonatal effects after antenatal treatment with indomethacin vs. sulindac (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 66.
- Stafford MK, Ward H, Flanagan A, et al.: Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicide: evidence of adverse effects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 327–31.

- Suarez RD, Grobman WA, Parilla BV: Indomethacin tocolysis and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 921–5.
- Suarez VR, Thompson LL, Jain V, et al.: The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 886–8.
- Thayer JS, Hupp SC: In utero exposure to terbutaline. Effects on infant behavior and maternal self-esteem. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997; 27: 691–700.
- Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC: Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 79–83.
- Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, et al.: Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509–10.
- Vetter K: *Dopplersonographie in der Schwangerschaft*. Weinheim: VCH Edition Medizin 1991, S. 159.
- Von Mandach U, Boni R, Danko J, et al.: Pharmacokinetics of fenoterol in pregnant women. *Arzneim-Forsch* 1995; 45: 186–9.
- Weidinger H, Wiest H: Die Behandlung des Spätabortes und der drohenden Frühgeburt mit Th1165a in Kombination mit Isoptin. *Z Geburtsh Perinatol* 1973; 177: 233–7.
- Weissmann-Brenner A, Lerner A, Peleg D: Transverse limb reduction and intrauterine device: Case report and review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 294–7.
- Witter FR, Zimmermann AW, Reichmann JP, et al.: In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 553–9.
- World Health Organization (WHO): WHO Essential Drug List. 16th ed. March 2010. (www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html)
- Wollen AL, Sandvei R, Skare A, et al.: The localization and concentration of copper in the fallopian tube in women with or without an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 195–9.
- Yip SK, Tse AOK, Haines CJ, et al.: Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 232–5.

2.15 Hormone

Hormone sind körpereigene Botenstoffe, die spezifische Regulationsfunktionen an den Zellen ihrer jeweiligen Erfolgsorgane verrichten und so physiologische Prozesse steuern. Ihre Regulation erfolgt auf drei Ebenen, der Hypothalamusebene (vorwiegend Releasing-Funktion), der Stimulatorebene in der Hypophyse und der Drüsen-ebene in den jeweiligen Organen. Die Ausschüttung der Hormone wird über Regelkreise zwischen den drei Ebenen gesteuert.

Wenn die Mutter mit Hormonen behandelt wird, sind auch beim Feten Auswirkungen auf den verschiedenen Ebenen möglich.

Die in diesem Abschnitt besprochenen klassischen Hormone sind von den Geweshormonen oder Mediatoren zu unterscheiden, zu denen u.a. auch die Prostaglandine (► Kap. 2.14.1) und Leukotriene gehören.

2.15.1 Hypothalamus-Releasing-Hormone

Die hypothalamischen Releasing-Hormone (GnRH) sind aufgrund ihrer Molekularmasse plazentagängig. Sie werden heute als Diagnostika, bei Endometriose, Uterus myomatosus, in der Reproduktionsmedizin und bei einigen hormonabhängigen bösartigen Erkrankungen eingesetzt. GnRH-Agonisten werden auch zur Verhinde-

rung einer vorzeitigen Menopause bei jüngeren Malignompatientinnen nach Chemotherapie angewendet, wobei Wirksamkeit und Sicherheit kontrovers diskutiert werden (z.B. McDonough 2009; Blumenfeld et al. 2008).

- Mit der synthetischen Substanz *Protirelin* (TRH Ferring®, Antepan®), die dem natürlichen hypothalamischen Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) entspricht, wird der sog. TRH-Test durchgeführt.
- Mit Hilfe von *Corticoelin* (CRH Ferring®) kann die corticotrope Teilfunktion des Hypophysenvorderlappens überprüft werden, z.B. bei Verdacht auf Hypophysentumoren.
- *Somatorelin* (GHRH Ferring®), ein synthetisches Analogon des Growth-Hormone-Releasing-Hormons (GHRH), wird als Diagnostikum bei Verdacht auf Wachstumshormonmangel eingesetzt.
- *Gonadorelin* ist das physiologische Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) für die Freisetzung von LH und FSH aus der Hypophyse und wird sowohl als Diagnostikum (z.B. LHRH Ferring®) als auch als Arzneimittel, z.B. zur Substitutionsbehandlung bei GnRH-Mangel (z.B. LUTRELEF®), verwendet. Das Gonadorelin-Analogon *Triptorelin* (z.B. Decapeptyl Gyn®) wird bei der Frau im Rahmen einer assistierten Reproduktion, bei Endometriose und Uterus myomatosis eingesetzt.
- *Leuprorelin* (Trenantone-Gyn®), ein GnRH-Analogon, und *Goserelin* (Zoladex-Gyn®), ein LHRH-Agonist (Luteinizing-Hormone-Releasing-Hormon), sind für Endometriose, Uterus myomatosis und Brustkrebs zugelassen.
- Die GnRH-Analoga *Buserelin* (z.B. Metrelef®) und *Nafarelin* (Synarel®) werden u.a. bei Endometriose und im Rahmen einer assistierten Reproduktion eingesetzt.

Bei über 340 im 1. Trimenon versehentlich mit GnRH-Analoga behandelten Schwangeren fand sich weder eine Häufung angeborener Anomalien oder Fehlgeburten noch eine hemmende Wirkung auf das intrauterine Wachstum (Übersicht in Cahill 1998). In einer nur 6 Kinder umfassenden Untersuchung wurden bei 4 Kindern im Alter von durchschnittlich 8 Jahren Entwicklungsauffälligkeiten wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizite, Störungen von Motorik und Sprache sowie bei einem Kind eine Epilepsie diagnostiziert. Die Autoren führen dies auf einen möglichen entwicklungstoxischen Effekt der GnRH-Analoga zurück (Lahat et al. 1999).

Die GnRH-Antagonisten *Cetrorelix* (Cetrotide®) und *Ganirelix* (Orgalutran®) sollen einen vorzeitigen Anstieg des luteinisierenden Hormons und damit einen vorzeitigen Eisprung im Rahmen einer assistierten Reproduktion verhindern. Ein Vergleich zwischen dem GnRH-Antagonisten Ganirelix und dem Analogon Buserelin zur Ovulationsauslösung zeigte bei jeweils 1.000 Schwangerschaften keine Unterschiede hinsichtlich Lebendgeburtenrate und Fehlbildungshäufigkeit (Bonduelle et al. 2010). Klinische Erfahrungen mit der versehentlichen Gabe von GnRH-Antagonisten bei einer bereits bestehenden Schwangerschaft sind unzureichend für eine Risikobewertung, bisher liegen jedoch keine Verdachtsmomente für eine Schädigung des Embryos vor.

Natürlich vorkommendes *Somatostatin* sowie das strukturgleiche synthetisch hergestellte Somatostatin und *Octreotid*, ein synthetisches Octapeptid-Derivat des Somatostatins, hemmen die Freisetzung sowohl des Somatotropins (STH) als auch des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Unter den Hypothalamushormonen nimmt Somatostatin daher eine Sonderstellung ein. Therapeutisch werden So-

matostatin-Analoga als Hämostyptikum, bei Karzinoiden und zur Senkung der Wachstumshormonkonzentration bei Akromegalie verwendet.

In mehr als 15 Kasuistiken wird über die Therapie Schwangerer mit *Octreotid* (Sandostatin®), berichtet, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. Meistens ging es um die Behandlung einer Akromegalie, die bei mindestens 7 Patientinnen während der ganzen Schwangerschaft erfolgte. Die Somatostatin-Analoga sind plazentagängig. Auswirkungen auf die intrauterin exponierten Kinder wurden bisher nicht beschrieben. Ein Mädchen wurde bis zum Alter von 6 Jahren regelmäßig labormedizinisch, neurologisch und klinisch untersucht (Maffei et al. 2010). *Lanreotid* (Somatuline Autogel®), ein Analogon des Somatostatins, wird seit 2005 zur Therapie der Akromegalie eingesetzt.

Empfehlung für die Praxis

Für den Einsatz hypothalamischer Releasing-Hormone (Agonisten) gibt es ebenso wie für die GnRH-Antagonisten kaum eine Indikation während der Schwangerschaft. Die Therapie der Akromegalie stellt eine Ausnahme dar, für die es zurzeit keine allgemeinen Empfehlungen gibt.

2.15.2 Hypophysenvorderlappen-Hormone

Im Hypophysenvorderlappen (HVL) werden Hormone gebildet, die endokrine Körperdrüsen stimulieren oder regulieren. Die Freisetzung der HVL-Hormone wird durch hypothalamische Releasing-Hormone gesteuert. Hypophysäre Hormone sind aufgrund ihrer hohen Molekularmasse nicht plazentagängig, eine direkte Beeinflussung des Feten ist daher nicht zu erwarten. Die folgenden Hormone gehören zu den HVL-Hormonen.

ACTH, das adrenocorticotrope Hormon, stimuliert die Synthese der Gluco- und Mineralocorticoide in der Nebennierenrinde. Mit *Tetracosactid* (Synacthen®) steht ein synthetisch hergestelltes Präparat zur Behandlung des West-Syndroms (Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie) zur Verfügung.

Zu den *Gonadotropinen* gehören als körpereigene Hormone das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH), außerdem das während der Schwangerschaft in der Plazenta gebildete humane Choriongonadotropin, das dem LH ähnlich ist. Als Medikamente stehen *Urofollitropin* (Bravelle®), *Choriongonadotropin* (BREVACTID 5000 I.E.®, Predalon® 5000), *Choriongonadotropin alfa* (Ovitrelle®), *Corifollitropin alfa* (Elonva®), *Follitropin alfa* (r-hFSH) (GONAL®), *Follitropin beta* (Puregon®), *Lutropin alfa* (Luveris®) und *Menotropin* (hMG) (Menogon® HP) zur Verfügung. Indikationen für eine Hormonbehandlung sind Ovulationsinduktion und Erhaltung des Corpus luteum.

Die Stimulierung der Ovulation mit Gonadotropinen kann zu Mehrlingsschwangerschaften führen, in 5–6% der Fälle zu Drillingen. Zwei Publikationen beschreiben 1 komplexe Fehlbildung und 4 Neuroblastomfälle im 1. Lebensjahr nach Gonadotropin-Stimulation (Mandel et al. 1994; Litwin et al. 1991). Diese Befunde wurden durch andere Untersuchungen ebenso wenig bestätigt wie andere Risiken für den Verlauf der Schwangerschaft oder die spätere Kindesentwicklung. Es gibt auch keine nennenswerten Hinweise auf eine Schädigung, wenn HVL-Hormone versehentlich während einer Schwangerschaft appliziert wurden.

Somatotropin (STH) oder *Wachstumshormon* (GH), ein dem Somatotropin strukturell und funktionell ähnliches Hormon, wird von der Plazenta mit Fortschreiten der Schwangerschaft in zunehmender Menge gebildet. Es wird auch als humanes plazentares Lactogen (HPL) oder seltener als humanes choriales Somatomammotropin (HCS) bezeichnet. Funktionell hat es Ähnlichkeit mit Prolactin (s. unten). Arzneimittel mit gentechnisch hergestelltem STH stehen zur Behandlung des Kleinwuchses zur Verfügung (z.B. Genotropin®, Norditropin®). *Mecasermin* (Increlex®), ein gentechnisch hergestellter humaner Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) und damit ein Somatotropin-Agonist, ist bei Wachstumsstörungen mit schwerem IGF-1-Mangel indiziert.

Pegvisomant (Somavert®) ist ein Somatotropinrezeptor-Antagonist, der bei Akromegalie eingesetzt wird und zu dem einzelne Erfahrungen vorliegen. Beispielsweise beschreiben Brian et al. (2007) eine Schwangerschaft mit kontinuierlicher Pegvisomantbehandlung, aus der ein gesundes Kind hervorging. Die Pegvisomantkonzentration im Nabelschnurblut lag an der Nachweisgrenze und der Hormonspiegel des Kindes im Normbereich.

Das natürlich vorkommende Thyreotropin-stimulierende Hormon (TSH) stimuliert die Synthese der Schilddrüsenhormone. Das Arzneimittel *Thyrotropin* alfa (Thyrogen®) wird verwendet, um nach Thyreoidektomie Schilddrüsenreste aufzuspüren.

Empfehlung für die Praxis

Für die Gabe von Hypophysenvorderlappen-Hormonen gibt es in der Schwangerschaft kaum Indikationen. Die Therapie der Akromegalie stellt eine Ausnahme dar, für die es zurzeit keine allgemeinen Empfehlungen gibt.

2.15.3 Prolactin-Antagonisten/Dopamin-Agonisten

Sterilität infolge eines hyperprolactinämischen Hypogonadismus (Galactorrhö-Amenorrhö-Syndrom) oder eines Prolactinoms wird üblicherweise mit zentral wirkenden Dopamin-Agonisten behandelt. Treten bei Makroprolactinomen im Verlauf der Schwangerschaft z.B. ophthalmologische Probleme auf, wird die Wiederaufnahme der Therapie empfohlen.

Bromocriptin (z.B. Pravidel®), ein Ergotalkaloid-Derivat, wird bei Hyperprolactinämie, zum Abstillen aus medizinischen Gründen (► Kap. 4.11.3) und in höheren Dosierungen bei Parkinson-Erkrankungen (► Kap. 2.11.14) eingesetzt. Eine Untersuchung von 2.587 Schwangerschaften, in denen Bromocriptin während der ersten Wochen gegeben wurde, zeigte keine Hinweise auf teratogene Effekte (Krupp und Monka 1987). Da die meisten Frauen die Therapie nach Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt hatten, bestätigt das Ergebnis gleichzeitig die Unschädlichkeit der weiter bestehenden Hyperprolactinämie für den sich entwickelnden Feten.

Cabergolin (z.B. Dostinex®), ein synthetisches Ergotalkaloid mit längerer Wirkdauer, den gleichen Indikationen wie Bromocriptin, aber höherer Wirksamkeit und günstigerem Nebenwirkungsprofil, hat in etwa 500 Schwangerschaften keinen Anhalt für teratogene Effekte gezeigt (z.B. Lebbe et al. 2010; Ono et al. 2010), selbst wenn in einigen Fällen durchgehend behandelt wurde oder es zur Wiederaufnahme der Therapie im Laufe der Schwangerschaft kam (z.B. Laloi-Michelin et al. 2007; de Turris et al. 2003). Bisher gibt es keine Hinweise auf postnatale Entwicklungsstörungen (Lebbe et al. 2010). Die Kinder wurden in regelmäßigen Abständen, z.T. bis zum Alter von 6 Jahren, kinderärztlich untersucht (Ono et al. 2010).

Lisurid (Dopergin®) erwies sich in einer kleinen Studie ebenfalls als verträglich in der Frühschwangerschaft (Ventz et al. 1996).

Wahrscheinlich ist *Metergolin* (Liserdol®) ähnlich wie die übrigen Prolactin-Antagonisten zu bewerten.

Erfahrungen zum selektiven Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten *Quinagolid* (Norprolac®), der nicht zu den Ergotalkaloiden gehört, liegen aus 10 Schwangerschaften mit gesunden Kindern vor. In 4 Fällen war eine Therapie bis zur Geburt erforderlich (Morange et al. 1996). Weitere 159 vom Hersteller gesammelte Schwangerschaftsverläufe, bei denen durchschnittlich 37 Tage in die Schwangerschaft hinein behandelt wurde, geben ebenfalls keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte (zit. in Webster 1996).

Empfehlung für die Praxis

Bromocriptin und Cabergolin sind bei Hyperprolactinämie die Dopamin-Agonisten der Wahl. Nach der Konzeption sollten sie, wenn es therapeutisch möglich ist, abgesetzt werden. Dies gilt auch für Lisurid, Metergolin und Quinagolid, für die eine differenzierte Risikoeinschätzung aufgrund der geringen Erfahrungen noch nicht möglich ist.

2.15.4 Hypophysenhinterlappen-Hormone

Von der Neurohypophyse, dem Hypophysenhinterlappen (HHL), werden Oxytocin (▶ Kap. 2.14.2) und Vasopressin (Adiuretin) sezerniert. Strukturell ähneln diese Oktapeptidhormone den hypothalamischen Hormonen.

Vasopressin oder antidiuretisches Hormon (ADH) ist der natürliche Vertreter der synthetischen Analoga Desmopressin und Terlipressin. *Desmopressin* (z.B. Minirin®) wird zur Behandlung sowohl eines vorbestehenden zentralen als auch eines in der Schwangerschaft neu diagnostizierten Diabetes insipidus eingesetzt. Es ist parenteral auch als Antihämorrhagikum zur Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität bei Hämophilie A und Von-Willebrand-Jürgens-Krankheit zugelassen. Fallberichte mit mehr als 50 Schwangerschaften fanden kein spezifisches Risiko (z.B. Sánchez-Luceros et al. 2007; Siristatidis et al. 2004; Ray 1998). Zu dem als Notfallmedikament bei Ösophagusvarizenblutung zugelassenen Wirkstoff *Terlipressin* (z.B. Glycylpressin®), der im Tierversuch abortiv wirkte, liegen keine Erfahrungen zur Schwangerschaft vor.

Tolvaptan (Samsca®) ist ein selektiver Vasopressin-V₂-Rezeptor-Antagonist, der bei Hyponatriämie infolge inadäquater ADH-Sekretion eingesetzt wird. Zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es keine Berichte.

Empfehlung für die Praxis

Oxytocin kann in der Geburtshilfe zur Einleitung und Verstärkung von Wehen eingesetzt werden. Desmopressin darf zur Substitution eines ADH-Mangels in der Schwangerschaft und, wenn dringend indiziert, auch als Antihämorrhagikum eingesetzt werden.

2.15.5 Schilddrüsenfunktion und Iodversorgung in der Schwangerschaft

Die hormonalen Veränderungen und der geänderte Stoffwechselbedarf während der Schwangerschaft gehen bei jeder gesunden Frau mit einer physiologischen Anpassung der Schilddrüsenfunktion einher. Dies ist eine wichtige Voraussetzung

für die normale embryonale und fetale Entwicklung sowie für eine ungestörte Schwangerschaft.

Die fetale Schilddrüse nimmt ihre Aktivität am Ende des 3. Schwangerschaftsmonats auf; vorher sind Plazenta und Embryo ganz auf die Thyroxinversorgung durch die Mutter angewiesen.

In der Schwangerschaft steigt der mütterliche Bedarf an *Iodid* (*Jodid*). Sowohl die mütterliche als auch die fetale Schilddrüsenfunktion sind von einer ausreichenden Iodzufuhr abhängig. In Iodmangelregionen muss daher möglichst schon vor der Schwangerschaft eine ausreichende Iodversorgung sichergestellt werden.

Der tägliche Iodbedarf während der Schwangerschaft beträgt 260 µg. Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist die Iodaufnahme häufig unzureichend. Da eine Zufuhr durch Iodsalz, iodierte Nahrungsmittel und Seefische unzuverlässig erscheint, sollten während der gesamten Schwangerschaft täglich 200–300 µg Iodid mit Tabletten substituiert werden. Die Iodidgabe kann auch bei erhöhtem Thyreoperoxidase-Autoantikörper-Titer der Schilddrüse (TPO-AK) vorgenommen werden, da eine Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ hierdurch weder induziert noch verschlimmert wird (Nohr 2000).

2.15.6 Hypothyreose, Triiodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄)

Eine Hypothyreose kann Ursache einer Fertilitätsstörung sein und führt unbehandelt zu vermehrten Komplikationen während der Schwangerschaft, z.B. zu vermehrten Spontanaborten, Schwangerschaftshochdruck, Plazentalösung (Gärtner 2009). In Bevölkerungen mit ausreichender Iodversorgung ist eine chronische Thyreoiditis die häufigste Ursache der Schilddrüsenunterfunktion. Auch Schilddrüsenantikörper ohne manifeste Hypothyreose erhöhen das Risiko für Spontanaborte (Poppe et al. 2008) und Frühgeburten (Negro et al. 2006). Dies konnte durch die Ergebnisse einer Metaanalyse eindrücklich bestätigt werden (Thangaratinam et al. 2011). Levothyroxin scheint diese Risiken zu senken (ebd.). Abhängig von der Schwere und Dauer einer (unbehandelten) Hypothyreose während der Schwangerschaft kann es zu Beeinträchtigungen der neuropsychologischen Entwicklung des Kindes kommen; dies ist insbesondere im Zusammenhang mit Iodmangel bekannt (Berbel et al. 2009).

Eine Studie an mehr als 60 hypothyreoten Frauen (nach 12 SSW diagnostiziert) ergab, dass ihre bis zum Alter von 2 Jahren nachverfolgten Kinder mental und motorisch schlechtere Testergebnisse zeigten als Kinder von euthyreoten oder leicht hyperthyreoten Schwangeren (Pop et al. 2003). Haddow et al. (1999) kamen bei einer Untersuchung an 60 Sieben- bis Neunjährigen zu ähnlichen Ergebnissen. Viele Autoren empfehlen ein Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen inklusive Schilddrüsenantikörperbestimmung vor oder zumindest bei Feststellung einer Schwangerschaft.

Die hormonal wirksamen Schilddrüsenhormone sind die L-Formen von *Triiodthyronin* (T₃) und *Thyroxin* (T₄), die nur in freier, nicht proteingebundener Form stoffwechselaktiv sind. T₃ ist das biologisch wirksame Hormon, das relativ schnell anflutet und eine kürzere Wirkdauer hat, während T₄ als ein weniger wirksames Prohormon anzusehen ist, das bedarfsgesteuert zu T₃ deiodiert wird. Die Plazenta benötigt für ihre Entwicklung Schilddrüsenhormone, sie deiodiert T₄ zu rT₃ (reverses T₃) und T₃ zu T₂. Die Plazenta lässt Schilddrüsenhormone nur eingeschränkt passieren (Burrow 1994). Jedoch kommt bei fetaler Schilddrüsenagenese ein quantita-

tiver Transfer aufgrund des dann bestehenden hohen Konzentrationsgradienten zustande.

An Arzneimitteln für die Substitutionstherapie stehen *Levothyroxin* (z.B. Eferox®) und *Liothyronin* (z.B. Thybon®) oder Kombinationspräparate (z.B. Novothyral®) zur Verfügung. Teratogene oder fetotoxische Wirkungen sind bei den üblichen Dosierungen, die physiologische Verhältnisse wiederherstellen, nicht zu erwarten. In der Schwangerschaft steigt der Bedarf an Schilddrüsenhormon, sodass hypothyreote Frauen die Dosis entsprechend anpassen müssen.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass *Selen* (z.B. Selenase) bei Selenmangel den TPO-AK-Titer senken kann (Toulis et al. 2010). Die Schilddrüse ist reich an diesem essenziellen Spurenelement, das Bestandteil der Glutathion-Peroxidase und der Deiodasen ist, die T₄ zum aktiven Hormon Triiodthyronin (T₃) deiodieren. Selen kann bei einer Immunthyreoiditis in einer Dosis von ca. 200 µg/Tag zusammen mit Thyroxin gegeben werden. In einer prospektiven placebokontrollierten Studie an 151 Schwangeren mit erhöhten TPO-AK, davon die Hälfte in der Interventionsgruppe, wurde eine Abnahme der Häufigkeit mütterlicher postpartaler Schilddrüsenfunktionsstörungen und postpartaler Hypothyreosen beobachtet (Negro et al. 2007). Unklar ist allerdings, ob dies auch positive Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf (z.B. die Präeklampsie-Häufigkeit) und den Schwangerschaftsausgang (z.B. die Frühgeborenenrate) hat (Reid et al. 2010).

Empfehlung für die Praxis

Auch schilddrüsen gesunde Schwangere sollten prophylaktisch Iodid einnehmen. Eine Hypothyreose muss substituiert werden, in der Regel mit Levothyroxin. Zu Beginn einer Schwangerschaft (ab 5 SSW) sollte die T₄-Dosis um ca. 30% gesteigert werden. Als Faustregel gilt die Empfehlung, die Thyroxin-Dosis zu Beginn der Schwangerschaft um 25–50 µg zu erhöhen. Im 2. Trimenon ist eine weitere Dosiserhöhung erforderlich, und zwar auf 40–50% über die Ausgangsdosis vor der Schwangerschaft. Mit dem TSH-Wert lässt sich die therapeutische Einstellung kontrollieren. Auch Frauen mit einer chronischen Thyreoiditis ohne Hypothyreose sollten in der Schwangerschaft Thyroxin erhalten. Um beurteilen zu können, ob Selen für eine Schwangere mit TPO-AK eine gute Therapieoption darstellt, bedarf es weiterer Untersuchungen.

2.15.7 Hyperthyreose und Thyreostatika

Eine unbehandelte manifeste Hyperthyreose stellt ein Risiko für die Mutter und den Feten dar. Beschrieben sind u.a. fetale Wachstumsretardierung, Präeklampsie, Frühgeburt und intrauteriner Fruchttod bzw. Totgeburt. Bei der Basedow-Krankheit wie auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis, die in der Regel zur Hypothyreose führt, sollten zu Beginn der Schwangerschaft und am Anfang des 3. Trimenons die Schilddrüsen-Autoantikörper bestimmt werden. Hohe Werte, besonders von TSH-R-Immunglobulinen (= TSI) sind ein Hinweis darauf, dass diese Antikörper diaplazentar übergehen könnten. Die Beobachtungen, wie häufig es auf diese Weise zu einer vorübergehenden Hyperthyreose beim Feten bzw. Neugeborenen kommt, liegen zwischen 1–2% (Carrol 2005) und 10,3% (Rosenfeld et al. 2009).

Eine Hyperthyreose bei Schwangeren kann operativ oder mit Thyreostatika behandelt werden. Die Radioiodtherapie (► Kap. 2.20.3) ist kontraindiziert. Zu den Thyreostatika gehören Propylthiouracil, Carbimazol und sein aktiver Metabolit Thiamazol (bzw. Methimazol). Alle diese Substanzen können zum Feten gelangen. Die

thyreostatische Behandlung ist die Therapie der Wahl für hyperthyreote schwangere Frauen.

Eine sorgfältig eingestellte thyreostatische Therapie führt heute kaum noch zu einer schweren angeborenen Struma beim Neugeborenen. Die Therapie mit Thyreostatika in der Schwangerschaft sollte so niedrig wie möglich dosiert sein, als Kontrollparameter klinische Befunde wie z.B. die Herzfrequenz der Mutter einbeziehen und nicht in Kombination mit Thyroxin erfolgen.

Propylthiouracil (PTU)

Propylthiouracil (Propycil®), das vor mehr als 60 Jahren auf den Markt kam, ist in den USA gebräuchlicher als bei uns. Schätzungsweise wurden 2008 in den USA 100.000 Menschen damit behandelt. Die seltene akut auftretende Lebertoxizität hat die Empfehlung als Mittel der 1. Wahl für Schwangere eingeschränkt. Der Food and Drug Administration (FDA 2009) wurden in den letzten 20 Jahren 22 Fälle schwerer Lebertoxizität nach PTU bei Erwachsenen gemeldet, von denen 9 starben und 5 lebertransplantiert wurden. Vermutlich liegt die wirkliche Zahl höher; denn allein 16 PTU- verursachte Lebertransplantationen bei Erwachsenen wurden in den vergangenen 17 Jahren in den USA durchgeführt (Bahn et al. 2009).

Die Empfehlung als Mittel der Wahl stützt sich auf die fehlende Teratogenität (z.B. Rosenfeld et al. 2009). Eine neuere Fall-Kontroll-Studie fand zwar eine Assoziation zwischen PTU und Situs inversus, die Autoren zweifeln einen Zusammenhang jedoch an (Clementi et al. 2010). Die Auswertung der Jahrgänge 1970–2008 der Med-Watch-Datenbank der FDA ergab unter 15 gemeldeten auffälligen PTU-Fällen 9 mit Fehlbildungen, jedoch ohne ein spezifisches Fehlbildungsmuster (Tabacova et al. 2010). Der diaplazentare Übergang der verschiedenen Thyreostatika ist sehr ähnlich, sodass es bei allen zur fetalen/neonatalen Hypothyreose und Struma kommen kann (Bliddal et al. 2011; Corral et al. 2010). Die beobachteten Häufigkeiten für neonatal erhöhte TSH-Werte nach intrauteriner PTU-Exposition schwanken zwischen 9,5%, von denen gut die Hälfte gleichzeitig eine Struma hatte (Rosenfeld et al. 2009), und 21% (Momotani et al. 1997). Laborchemisch ist die Hypothyreose nicht immer schon bei der Vorsorgeuntersuchung U2 nachweisbar. Zur Normalisierung der Schilddrüsenwerte kommt es in der Regel im 1. Lebensmonat.

Thiamazol (Methimazol) und Carbimazol

Carbimazol (z.B. Carbimazol-Henning®) und *Thiamazol* bzw. *Methimazol* (z.B. Favistan®) sind ebenso lange auf dem Markt wie PTU. Der FDA (2009) wurden nur 5 Fälle mit schwerer Lebertoxizität bei Erwachsenen gemeldet, von denen 3 starben, also weniger als nach PTU-Anwendung. Um die Inzidenz dieser Nebenwirkung bei beiden Substanzen vergleichen zu können, wären Zahlen auch zur Häufigkeit der Anwendung von Methimazol erforderlich.

Carbimazol und Thiamazol (Methimazol) können zu einer seltenen Embryopathie führen, die Hautdefekte (Aplasia cutis), besonders im Bereich des behaarten Kopfes, Choanalatresie, Ösophagusatresie, tracheoösophageale Fisteln und andere Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts (Ono et al. 2009) sowie diskrete faziale Dysmorphien, Wachstumsverzögerung und eine mentale sowie motorische Entwicklungsverzögerung umfasst (z.B. Foulds et al. 2005; Barbero et al. 2004; Karg et al. 2004; Ferraris et al. 2003; Karlsson et al. 2002; Clementi et al. 1999). In etwa 20 bis 30 Kasuistiken werden Fehlbildungen bzw. Kombinationen derselben beschrie-

ben, die zu dem erwähnten Phänotyp passen: mindestens 15-mal eine Aplasia cutis (z.B. Abe et al. 2010) und in mindestens 13 Fällen eine Choanalatresie (z.B. Kannan et al. 2008). Bei einigen Kindern traten beide Fehlbildungen zusammen auf. Auch eine Auswertung der Jahrgänge 1970–2008 der MedWatch-Datenbank der FDA ergab unter 32 gemeldeten auffälligen Schwangerschaften unter Methimazol 90% Fehlbildungen, die das bekannte Muster, bestehend aus Skalpdefekten, fazialen Dysmorphien und Choanalatresien, aufwiesen (Tabacova et al. 2010).

In einer multizentrischen prospektiven Fall-Kontroll-Studie an 204 Methimazol-exponierten Schwangerschaften fand sich kein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko. Allerdings wies unter den 8 Kindern mit Fehlbildungen eines eine Choanalatresie und ein anderes eine Ösophagusatresie auf (di Gianantonio et al. 2001). Eine Fall-Kontroll-Studie (Barbero et al. 2008) fand bei 10 von 61 Kindern (16,4%) mit Choanalatresie eine Assoziation mit intrauteriner Methimazol-Exposition, während in der Kontrollgruppe der gesunden Kinder nur 2/183 (1,1%) intrauterin Methimazol-exponiert waren. Eine andere Studie (Clementi et al. 2010), die 18.131 Kinder mit Fehlbildungen, eingeteilt in 52 Gruppen, und Medikamenteneinnahme im 1. Trimenon im Hinblick auf Assoziationen mit Thyreostatikaeinnahme analysierte, fand einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Carbimazol/Methimazol-Exposition und Omphalozelen sowie Choanalatresien. Es ist zu vermuten, dass unilaterale Choanalatresien nach Methimazol-Exposition häufiger auftreten als bisher berichtet, da diese nicht immer schon kurz nach der Geburt diagnostiziert werden.

Zusammenfassend scheint die Gesamtfehlbildungsrate nach Methimazol-Exposition nicht erhöht zu sein, allerdings kann Methimazol mit einer geschätzten Häufigkeit von 1/1.000–1/10.000 exponierter Feten zu dem o.g. Fehlbildungssyndrom führen (Cooper und Mandel 2002; Diav-Citrin und Ornoy 2002). Zwei kleinere Studien fanden keine Auswirkungen auf die physische und intellektuelle Entwicklung der intrauterin exponierten Kinder (Eisenstein et al. 1992; Messer et al. 1990). Der diaplazentare Übergang der verschiedenen Thyreostatika ist ähnlich, sodass es bei allen zur fetalen/neonatalen Hypothyreose und Struma kommen kann (Bliddal et al. 2011). Einer älteren Untersuchung nach sind ca. 14% der Neugeborenen betroffen (Momotani et al. 1997).

Natriumperchlorat u.a.

Natriumperchlorat (Irenat®) ist nur selten bei übermäßiger Iodaufnahme indiziert. In der Schwangerschaft kann es den Iodtransfer zum Feten beeinträchtigen und zur hypothyreoten Struma führen.

Bei schwerer Thyreotoxikose der Mutter kann eine operative Strumaresektion auch während der Schwangerschaft indiziert sein.

Empfehlung für die Praxis

Eine manifeste Hyperthyreose muss auch in der Schwangerschaft thyreostatisch behandelt werden, wobei die Dosis so gering wie therapeutisch möglich gewählt werden sollte und eine Kombination mit Thyroxin kontraindiziert ist. Aufgrund fehlender Teratogenität wird PTU vielerorts als Mittel der Wahl angesehen. Da eine Embryopathie nach Carbimazol, Thiamazol/Methimazol selten auftritt und andererseits die sehr seltene schwere Lebertoxizität bei PTU-behandelten Patienten häufiger als nach Carbimazol/Thiamazol beobachtet wurde, sind diese Risiken gegeneinander abzuwägen. Zumindest im 1. Trimenon ist PTU vorzuziehen, wobei andererseits eine schon vor der Schwangerschaft stabil auf (niedrige Dosen) Carbimazol/Thiamazol (Methimazol) eingestellte Frau nicht

umgestellt werden muss. Nach Therapie mit Thiamazol (Methimazol) und Carbimazol im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalldiagnostik angeboten werden. Sowohl fetale Hypothyreosen (Medikamentenfolge) als auch fetale Hyperthyreosen (durch Übergang mütterlicher Autoantikörper) wurden beschrieben. Daher sollte die Schilddrüse des Feten sonografisch untersucht und eine Kontrolle der Schilddrüsenlaborparameter beim Neugeborenen durchgeführt werden. Neben dem Screening bei der U₂ ist eine zweite Kontrolle 10–14 Tagen post partum zu empfehlen.

2.15.8 Glucocorticoide

Pharmakologie

Die Nebennierenrinde (NNR) bildet 2 verschiedene Hormongruppen, die Gluco- und die Mineralocorticoide, die u.a. den Kohlenhydrat- und Mineralstoffwechsel regeln. Während der Schwangerschaft treten Veränderungen im Hormonhaushalt der NNR auf. Etwa vom 3. Monat an erhöht sich die Konzentration des Cortisols im Serum und die Ausscheidung steigt zum Ende der Schwangerschaft an.

Therapeutisch sind vor allem Glucocorticoide von Bedeutung. Man unterscheidet die nichthalogenierten von den halogenierten Corticoiden. Die ausschließlich lokal, dermal oder inhalativ verwendeten Derivate werden an anderer Stelle besprochen (► Kap. 2.3.2, ► Kap. 2.17.3, ► Kap. 2.17.20). In der Plazenta werden Cortisol und Prednisolon, nicht aber Betamethason und Dexamethason enzymatisch inaktiviert. Perinatal finden sich im fetalen Blut nur 10% der mütterlichen Konzentration von Prednison und Prednisolon; bei Betamethason sind es 30% und bei Dexamethason nahezu 100%.

Hauptindikationen für Glucocorticoide

Glucocorticoide sind in der Therapie allergischer, entzündlicher und proliferativer Erkrankungen wirksam. Dabei werden unphysiologisch hohe Dosierungen eingesetzt. Außerdem werden sie in der Substitutionstherapie bei Nebennierenrindenversagen und zur Induktion der fetalen Lungenreife verabreicht.

In ► Tabelle 2.3 sind für die verschiedenen Glucocorticoide die Dosierungen zusammengefasst, deren Wirksamkeit 10 mg Prednisolon entsprechen.

Eine Substitutionstherapie ist selten indiziert, z.B. bei Addison-Krankheit die Gabe von Fludrocortison (Astonin® H) zusammen mit Hydrocortison. Die erforderlichen Dosen an Mineralocorticoiden und Glucocorticoiden helfen, wieder physiologische Verhältnisse zu erreichen, und verursachen weder für die Mutter noch für den exponierten Feten Nebenwirkungen.

Eine Langzeitbehandlung mit hohen therapeutischen Dosen bei allergischen, entzündlichen oder proliferativen Erkrankungen führt zu gravierenden mütterlichen Nebenwirkungen wie z.B. Cushing-ähnlichen Symptomen und Osteoporose. Beim Absetzen kann es zum Nebennierenrindenversagen kommen. Sollte eine Behandlung des Feten notwendig sein, ist aufgrund des besseren plazentaren Übergangs insbesondere Dexamethason zu bevorzugen. Für eine systemische Dauertherapie der Mutter eignen sich fluorierte Corticoide dagegen nicht.

Teratogene Effekte

Die meisten Erfahrungen zu systemisch verabreichten Glucocorticoiden gibt es für Prednison und Prednisolon, die biologisch aktive Form von Prednison, insbesondere im 1. Trimenon. Im Tierversuch wirken Glucocorticoide teratogen. Gaumen-

Tab. 2.3 Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen Glucocorticoide

10 mg Prednisolon (z.B. Solu-Decortin® H) entsprechen		Handelsnamen (Beispiele)	Halogeniert, fluoriert	Einige Eigenschaften
Betamethason	1,5 mg	Celestamine® N	+	Mineralocorticoide Wirkung fehlt fast ganz. Wirkdauer 36–54 h
Budesonid		Budonofalk®		Orale Bioverfügbarkeit nur 9–13% (Crohn-Patienten). Wirkt hauptsächlich lokal im GI-Trakt
Cloprednol	5 mg	Syntestan®	+	
Deflazacort	12 mg	Calcort®		
Dexamethason	1,5 mg	Fortecortin®	+	Keine mineralocorticoide Wirkung. Wirkdauer > 36 h
Fluocortolon	10 mg	Ultralan®	+	Cushing-Schwelle: 20 mg/Tag
Hydrocortison	40 mg	Hydrocortison®		Cushing-Schwelle: 0–40 mg/Tag. Deutliche mineralocorticoide Wirkung. Biologische HWZ 8–12 h
Methylprednisolon	8 mg	Urbason®		Keine mineralocorticoide Wirkung. Wirkdauer 12–36 h
Prednison	10 mg	Decortin®		Geringe mineralocorticoide Wirkung. Wirkdauer 18–36 h
Triamcinolon	8 mg	Volon®	+	Geringere mineralocorticoide Wirkung als Prednisolon

spalten lassen sich speziell bei Mäusen verursachen. Zur Frage der Lippen-Gaumen-Spalten beim Menschen konnten retrospektive Studien ein leicht erhöhtes Risiko nicht vollständig ausschließen (Carmichael et al. 2007; Pradat et al. 2003; Rodriguez-Pinilla et al. 1998). Eine Metaanalyse aller bisher publizierten Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für Spaltbildungen (Odds-Ratio 3,4) bei nicht erhöhter Gesamtfehlbildungsrate (Park-Wyllie et al. 2000). Eine prospektive kontrollierte Studie mit 311 im 1. Trimenon exponierten Müttern fand weder ein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko noch einen einzigen Fall von Lippen-Gaumen-Spalte (Gur et al. 2004). Auch Hardy et al. (2005) beobachteten keine Assoziation zwischen oraler Steroidmedikation und Spaltbildungen.

Zusammenfassend ist ein geringes Risiko für Gaumenspalten mit oder ohne Lippenbeteiligung nicht auszuschließen, wenn während der sensiblen Phase zwischen SSW 8–11 mit Glucocorticoiden behandelt wird. Eine sichere Dosis lässt sich zwar nicht angeben, aber bei 10–15 mg Prednisolon/Tag ist das individuelle Risiko zu vernachlässigen.

Fetotoxische Effekte

In Abhängigkeit von Therapiedauer, Dosis und Indikation kann es bei Behandlung mit Glucocorticoiden zu intrauteriner Wachstumsretardierung, Frühgeburt sowie vorübergehender Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen kommen. Selten kommt es – wie in folgendem ungewöhnlichen Fall – zu gravierender neonataler NNR-Insuffizienz: Drei Stunden nach seiner Geburt wurde ein ansonsten gesunder reifgeborener Junge, der keinen Infekt hatte, reanimationspflichtig. Der ACTH-Stimulationstest war eindeutig, und nach einer Hydrocortison-Substitutionstherapie erholte sich das Neugeborene folgenlos. Seine Mutter hatte in den letzten 4 Wochen wegen eines exazerbierten Morbus Crohn täglich 32 mg Methylprednisolon oral und 100 mg Hydrocortison rektal erhalten (Homar et al. 2008). Es gibt Berichte, dass es nach wochenlanger Dexamethasontherapie, wegen fetaler Arrhythmie zum Oligohydramnion kommen kann (► Kap. 2.8.15). Dies wäre auch nach wochenlanger Betamethasontherapie in entsprechender Dosierung denkbar, da der diaplazentare Übergang ähnlich gut ist, jedoch nicht nach Prednison-/Prednisolon-/Methylprednisolonbehandlung.

Langzeiteffekte

In einer Studie wurden Gewichtsentwicklung und Messungen der Basiskonzentration von Cortisol und der Cortisolwerte nach Stressinduktion durch Impfungen bis zum Alter von 4 Monaten oder länger untersucht. Es wurden keine Unterschiede zwischen Kindern mit längerer intrauteriner Prednisolon-Exposition und solchen gesunder Mütter beobachtet (Miller et al. 2004).

Induktion der Lungenreife

Schwangere werden seit Jahrzehnten bei drohender Frühgeburt mit Dexamethason oder Betamethason behandelt, um die Lungenreife des Neugeborenen zu fördern und ein Respiratory-Distress-Syndrom (RDS) zu verhindern. Die Überlebensrate der Frühgeborenen steigt durch diese Therapie an, und Hirnblutungen treten seltener auf. Nachdem in den späten 1990er-Jahren die Corticoidgaben wöchentlich wiederholt worden waren, solange es nicht zur Geburt kam, änderte man dieses Vorgehen, als es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für infantile Zerebralparese und spätere Verhaltensauffälligkeiten gab, und empfahl eine einmalige Gabe. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Studien publiziert, die Betamethason vs. Dexamethason und einen 1- vs. 2-maligen Zyklus im Hinblick auf Wirksamkeit und neonatale Nebenwirkungen bzw. mögliche Langzeiteffekte auf das Kind untersuchten.

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010) empfiehlt einen einmaligen antenatalen Betamethason-Zyklus (d.h. 12 mg Betamethason i.m., nach 24 h einmalige Wiederholung mit 12 mg) bei Schwangeren mit drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt (Einlinge und Mehrlinge) zwischen 24 (ab Erreichen der Lebensfähigkeit) und 34 SSW. Nach 34 SSW ist eine medikamentöse Unterstützung der Lungenreife in der Regel nicht notwendig (z.B. Porto et al. 2011). Die ausführlicheren Empfehlungen der World Association of Perinatal Medicine (WAPM) Prematurity Working Group sind ähnlich. Auch an der Empfehlung zu einem einmaligen Betamethason-Zyklus wird dort vorerst festgehalten, obgleich dies aufgrund neuerer Studienergebnisse, die nach zweimaligem Zyklus einen günstigeren Effekt auf die neonatale Morbidität gefunden haben, kontrovers diskutiert wird (Miracle et al. 2008). Das Hauptargument für das Festhalten am einmaligen Zyklus ist das Fehlen aussagekräftiger Studien zu Langzeiteffekten auf das kindliche Verhalten.

Einige weitere, in dem internationalen Leitlinienpapier nicht besprochene Studien seien erwähnt. Wiederholte antenatale Gaben von Corticosteroiden führten zu stärkeren negativen Effekten auf Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang als eine einmalige Applikation (z.B. Rodriguez-Pinilla et al. 2006). Studien, die Frühgeborene (< 34 Wochen) mit einmaliger vs. zweimaliger Glucocorticoid-Exposition im Hinblick auf die neonatale Mortalität und Morbidität verglichen, fanden keine Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Gruppen. Hinsichtlich neonataler Morbidität, insbesondere was die respiratorische Funktion anbelangt, schnitten die Frühgeborenen mit zweimaligem präpartalem Glucocorticoid-Zyklus jedoch besser ab (McEvoy et al. 2010; Garite et al. 2009).

Tierexperimentelle Studien und Erfahrungen aus klinischen Studien bei Frühgeborenen legen nahe, dass Betamethason die neurophysiologische Entwicklung des Feten/Neugeborenen weniger beeinträchtigt und eine größere Wirksamkeit bei der Lungenreifeinduktion hat als Dexamethason (Lee et al. 2006). Entgegen einzelner Mitteilungen tritt eine Neugeborenen-Sepsis nach Induktion der Lungenreife mit Glucocorticoiden nicht gehäuft auf. Ein höherer Body-Mass-Index der Mutter vor der Schwangerschaft (≥ 25) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Frühgeborenenmorbidity, wenn pränatal Corticoide verabreicht worden waren (Hashima et al. 2010).

Langzeiteffekte

Betamethason Eine niederländische Studie verglich ehemalige Frühgeborene (nach weniger als 32 Wochen geboren) von 171 Müttern, die Betamethason (Dosis wie zurzeit empfohlen) erhalten hatten, mit denen von 818 Müttern, die nicht mit Glucocorticoiden behandelt worden waren. Im Alter von 19 Jahren konnten noch 84 intrauterin Exponierte mit 328 „Kontrollen“ verglichen werden: Die geringere Sterblichkeit in der Betamethason-Gruppe (22% vs. 35%) war bei den Überlebenden nicht mit einem höheren metabolischen Risiko assoziiert. Allerdings war die glomeruläre Filtrationsrate in der Exponierten-Gruppe geringer, aber ohne klinische Relevanz (Finken et al. 2008).

In einer randomisierten Studie mit 142 Frühgeborenen aus Helsinki wurde beobachtet, dass eine wiederholte intrauterine Betamethasongabe das Temperament des Kleinkindes nicht beeinflusst. Wenn allerdings zwischen dem 2. Zyklus und der Entbindung mehr als 24 h vergangen waren, zeigten sich diese Kinder im Alter von 2 Jahren deutlich impulsiver. Als Grundlage der Auswertung diente der von den Eltern ausgefüllte „Early Child Behavior“-Fragebogen mit 201 Themenkomplexen zum kindlichen Verhalten. Unabhängig von der Häufigkeit der Betamethasongaben korrelierte das Geburtsgewicht mit dem Temperament: Leichtere Frühgeborene zeigten mit 2 Jahren (korrigiertes Alter) eine geringere emotionale Kontrolle und Bewegungsaktivität sowie eine größere Schüchternheit (Pesonen et al. 2009).

259 finnische ehemalige Frühgeborene, davon 120 mit zweimaliger und 139 mit nur einmaliger Betamethason-Kur (die sog. Placebo-Gruppe), wurden im Alter von 2 Jahren von Neuropsychologen, Kinderärzten oder Neuropädiatern nach strengen standardisierten Maßstäben untersucht. Die Gruppen unterschieden sich nicht in ihrer physischen oder neurologischen Entwicklung (Peltoniemi et al. 2009).

Empfehlung für die Praxis

- Eine Substitution mit Corticoiden ist auch in der Schwangerschaft selbstverständlich weiterzuführen.
- Die Induktion der Lungenreifung bei drohender Frühgeburt wird zurzeit mit einem einmaligen Betamethason-Zyklus zwischen 24 (Erreichen der Grenze zur Lebensfähigkeit) und 34 SSW durchgeführt; in Einzelfällen wird ein zweiter Zyklus nach Überschreiten von 28 SSW angeschlossen.
- Eine systemische antiallergische, antientzündliche oder immunsuppressive Behandlung der Mutter mit Glucocorticoiden darf bei entsprechender Indikationsstellung auch in der Schwangerschaft durchgeführt werden. Prednison und Prednisolon sind hierfür Mittel der Wahl.
- Bei einer selten erforderlichen höher dosierten Behandlung über viele Wochen sollte das fetale Wachstum sonografisch beobachtet werden. Dauert diese Therapie bis zur Geburt, muss eine Nebenniereninsuffizienz des Neugeborenen bedacht und ggf. behandelt werden.
- Notfallbehandlungen unterliegen selbstverständlich keinen Dosisbeschränkungen.

2.15.9 Diabetes mellitus und Schwangerschaft

Diabetes mellitus (DM) ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitsymptom die chronische Hyperglykämie ist. Man unterscheidet im Wesentlichen drei Typen. Während Typ 1 auf einer gestörten Insulinsekretion beruht, sind Typ 2 und der Gestationsdiabetes (GDM) durch eine gestörte Insulinwirkung gekennzeichnet. Beide Ursachen können auch gleichzeitig vorkommen.

Ein vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft bestehender mütterlicher Typ-1- oder auch Typ-2-Diabetes mit ungenügender Blutzuckerkontrolle, ablesbar am erhöhten HbA_{1c}-Wert, korreliert mit einer erhöhten Rate an Fehlbildungen. HbA_{1c} markiert als „Blutzuckergedächtnis“ die Stoffwechsellage der Patientin für die Dauer der Erythrozytenüberlebenszeit (120 Tage). Je höher der HbA_{1c} ist, desto höher ist das Fehlbildungsrisiko, das bei ungenügender Stoffwechseleinstellung mit 5–10% angegeben wird.

Die mit mütterlichem Diabetes assoziierten Fehlbildungen umfassen insbesondere Herzfehler, Neuralrohrdefekte, Skelettanomalien einschl. kaudalem Regressionsyndrom, Omphalozelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milzanomalien. Häufig liegen auch multiple Fehlbildungen vor. Es ist schwierig, einen Grenzwert zu definieren, unterhalb dessen nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen ist; denn auch adipöse Frauen ohne bekannten Diabetes mellitus weisen ein höheres kindliches Fehlbildungsrisiko für Neuralrohrdefekte auf. Bei einem perikonzeptionellen HbA_{1c} < 7,5% ist das Risiko für kindliche Fehlbildungen jedoch vermutlich nur geringfügig erhöht. Ideal ist ein präkonzeptioneller HbA_{1c}-Wert von < 6,5% (Deutsche Diabetes Gesellschaft Leitlinien 2008).

Abhängig von der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung ist die Abortrate erhöht. Perinatale Mortalität und Frühgeburtenrate liegen deutlich über dem Durchschnitt. Die neonatale Morbidität ist gekennzeichnet durch makrosome Neugeborene mit ungenügender Organreife, Mangelentwicklung und postpartalen Stoffwechselstörungen, insbesondere von Hypoglykämien. Bei allen Neugeborenen diabetischer Mütter muss eine Hypoglykämie ausgeschlossen werden. Die Rate an Schnittenbindungen und Schulterdystokien bei vaginaler Entbindung ist bei makrosomen Kindern erhöht, ebenso treten uteroplazentare Versorgungsprobleme und daraus resultierende Erkrankungen der Mutter wie z.B. Präeklampsie vermehrt auf.

Die überwiegende Mehrzahl des Diabetes Typ 2 und auch von erstmals in der Schwangerschaft auftretendem Gestationsdiabetes (GDM) entwickelt sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms („Wohlstands“-Adipositas mit Hyperlipidämie, Hypertonie und Glucosetoleranzstörung). Am Anfang besteht eine Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe, sodass erhöhte Insulinspiegel zur Verwertung von Glucose in den Geweben notwendig sind. Durch die Hyperinsulinämie wird das Hungergefühl erhöht, das wiederum zur erhöhten Nahrungsaufnahme, weiterer Adipositas etc. führt – ein Circulus vitiosus. Eine Gewichtsreduktion führt zu sinkenden Insulinkonzentrationen und zu einer erhöhten Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren. Eine Gewichtsreduktion auf einen Body-Mass-Index (BMI) < 27 kg/m² sollte vor einer Schwangerschaft erreicht werden! (zum Risiko von vorbestehender Adipositas für die Schwangerschaft ▶ Kap. 2.5.15).

Eine gute Stoffwechseleinstellung mit Normoglykämie ist das Ziel jeder Diabetes-therapie in der Schwangerschaft, denn die diabetische Fetopathie geht auf Hyperglykämien der Mutter zurück, die auch beim Feten zur Hyperglykämie führt. Dieser reagiert mit einer gesteigerten Insulinproduktion, die zu einer β -Zell-Hypertrophie/-Hyperplasie führt. Eine fetale Hyperinsulinämie begünstigt auch die Entwicklung eines RDS durch Ausbildung hyaliner Membranen und Beeinträchtigung der Surfactantbildung in den fetalen Pneumozyten.

Bei Kindern von Müttern mit unzureichender Blutzuckereinstellung in der Schwangerschaft (meist beim unerkannten oder unzureichend behandelten GDM) ist das Risiko erhöht, bereits in der Pubertät oder im jungen Erwachsenenalter adipös zu werden oder einen Diabetes mellitus bzw. eine Glucosetoleranzstörung zu entwickeln. Übergewicht und GDM nehmen in den Industrienationen rasant zu. Nach einer Schwangerschaft mit GDM steigt das maternale Risiko für einen späteren Diabetes mellitus Typ 2. Mit Gewichtsreduktion und Lebensstiländerungen sollte versucht werden, das Risiko zu senken.

Inzwischen sind Ergebnisse der internationalen HAPO-Studie (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study) veröffentlicht, die Blutzuckerschwel-lenwerte für einen späteren ungünstigen Schwangerschaftsverlauf zu finden suchte. 25.000 Frauen aus vier Kontinenten nahmen daran teil. Ziel war, Standards mit Vorhersagewert für die Diagnose eines GDM zu schaffen. Folgende Empfehlungen wurden vorgeschlagen: Wenn mehr als 1 der folgenden Kriterien des oralen Glucosetoleranztests (OGTT mit 75 g Glucose über 2 h) erreicht oder überschritten wird, liegt ein GDM vor: Nüchternblutzucker ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) nach venöser Blutabnahme, 1-h-Plasmaglucosewert ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l), 2-h-Plasmaglucosewert ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l) (z.B. Coustan et al. 2010). Diese Ergebnisse sollen in nationale Leitlinien umgesetzt werden.

Empfehlung für die Praxis

Bei Diabetes mellitus ist die exakte Einhaltung der Normoglykämie die beste Voraussetzung für eine ungestörte prä- und postnatale Entwicklung des Kindes und eine geringe mütterliche Morbidität. Dieses Ziel sollte möglichst schon vor einer geplanten Schwangerschaft erreicht werden. LGA-Babys (large for gestational age) durch eine unzureichende Therapie sind die Hauptgefahr, jedoch auch SGA-Babys (small for gestational age) durch zu strikte Blutzuckereinstellung sind beschrieben, sodass monatlich eine sonografische Größenmessungskontrolle erfolgen sollte. Jede schwangere Diabetikerin soll unabhängig vom Diabetes-Typ fachgerecht interdisziplinär betreut werden und möglichst in einem Perinatalzentrum gebären.

2.15.10 Insulin

Das Inselorgan, der endokrine Anteil des Pankreas, bildet und sezerniert Insulin, Glucagon und Somatostatin. Von klinischer Bedeutung ist vor allem die Störung der Insulinproduktion, Glucagon ist für die Gegenregulation bei Hypoglykämien wichtig.

Während der Schwangerschaft ändert sich die Insulinempfindlichkeit: In den Wochen 8–12 besteht eine erhöhte Insulinempfindlichkeit mit höherer Hypoglykämiegefahr, während in der 2. Schwangerschaftshälfte die Insulinempfindlichkeit abnimmt. Daher muss die Insulintherapie laufend an die wechselnden Erfordernisse des geänderten Glucosestoffwechsels in der Schwangerschaft angepasst werden. Sofort nach der Entbindung kehrt die ursprüngliche Insulinempfindlichkeit zurück.

Humaninsulin ist im Gegensatz zu oralen Antidiabetika nicht plazentagängig. Eine bessere Blutzuckerkontrolle und Vorteile für das Befinden des Neugeborenen können erreicht werden, wenn in Form einer intensivierten Insulintherapie täglich mindestens dreimal präprandial ein kurzwirksames Insulin appliziert wird, eventuell ergänzt durch ein Langzeitinsulin zur Nacht, oder wenn eine Insulinpumpe benutzt wird. Sollte dies bei Frauen mit Typ-2-Diabetes oder mit Gestationsdiabetes nicht durchführbar sein, kommt eine konventionell intensivierte Therapie in Frage, d.h. getrennte Gabe von basalem und prandialem Insulin oder auch Mischinsulin mit einem ausreichenden Anteil kurz wirksamen Insulins.

Die Substitutionstherapie mit humanem Insulin bei schwangeren Diabetikerinnen hat nach sehr umfangreichen Erfahrungen keine embryotoxischen Wirkungen. Dies gilt auch für hohe Insulindosen, die bei massiver Insulinresistenz infolge Adipositas bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes im 3. Trimenon oft nötig sind. Daher ist Humaninsulin, für das weltweit seit 25 Jahren gute Erfahrungen vorliegen, das Medikament der 1. Wahl für Schwangere.

Seit einigen Jahren gibt es *Insulin-Analoga*: kurz wirksames Insulinlispro, Insulinaspart, Insulinglinsilin und die lang wirksamen Präparate Insulinglargin und Insulindetemir. Die Anforderungen an Insulin-Analoga neben guter glykämischer Kontrolle sind, dass sie nicht plazentagängig sein dürfen, kaum Antikörperbildung auslösen und nur eine minimale IGF-I-Aktivität besitzen, ein Parameter für das Begünstigen einer Retinopathie. Insulinlispro und Insulinaspart erreichen doppelt so hohe Peak-Plasmakonzentrationen in der Hälfte der Zeit wie reguläres Humaninsulin, können also unmittelbar vor dem Essen injiziert werden.

Insulinlispro (HUMALOG®, Liprolog®) ist in vielen, meist retrospektiven oder kleineren prospektiven Studien mit annähernd 1.000 Schwangerschaften recht gut untersucht (z.B. Durnwald und Landon 2008; Scherbaum et al. 2002). Allerdings lagen z.T. keine (z.B. Wyatt et al. 2005; Masson et al. 2003; Garg et al. 2003) oder nur historische Kontrollen vor. Eine erhöhte Fehlbildungsrate wurde nicht beobachtet (z.B. Lapolla et al. 2008; Wyatt et al. 2005). Vergleichbar gut war die glykämische Kontrolle unter Insulinlispro und Humaninsulin. Ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie unter Insulinlispro wurde bisher nicht beobachtet, aber auch noch nicht ausreichend untersucht (z.B. Loukovaara et al. 2003; Persson et al. 2002; Buchbinder et al. 2000). Nach dem Stand der heutigen Erfahrungen ist die Bildung von Insulin-Antikörpern bei Behandlung mit Insulinlispro und Humaninsulin ähnlich niedrig.

Die Erfahrungen zu *Insulinaspart* (NovoRapid®, NovoMix®) sind insofern umfangreicher, als es nicht nur kleine Studien unterschiedlichen Designs gibt, sondern eine europäische randomisierte Multicenterstudie mit 322 an Typ-1-Diabetes erkrankten Schwangeren, die entweder Insulinaspart oder Humaninsulin unter Beibehalten einer

basalen Substitution mit lang wirksamem bzw. Verzögerungs-Insulin erhielten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Hypoglykämierate, dem HbA_{1c}-Verlauf und beim Fortschreiten einer Retinopathie (Mathiesen et al. 2007). In der Aspart-Gruppe war eine leichte Tendenz zu weniger Spontanaborten und Frühgeburten zu verzeichnen. Fehlbildungsraten und Befinden des Neugeborenen waren ähnlich (Hod et al. 2008). In einer Untergruppe von 97 Frauen wurden vergleichende Messungen auf spezifische Insulinaspart- bzw. Humaninsulin-Antikörper bei der Mutter und im Nabelschnurblut vorgenommen. Ferner wurde in beiden Kohorten nach den jeweiligen kreuzreaktiven Antikörpern bei den Müttern und im Nabelschnurblut gesucht und eine Korrelation zwischen der Konzentration dieser Antikörper bei der Mutter und im Nabelschnurblut festgestellt. Signifikante Unterschiede zwischen Insulinaspart und Humaninsulin wurden nicht beobachtet (McCance et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse wurden in der kleinen Studie von Pettitt et al. (2007) gefunden. Insulinaspart ist ausdrücklich für die Schwangerschaft zugelassen.

Zu *Insulinglulisin* (z.B. Apidra®) liegen keine Erfahrungen vor.

Auch wenn eine Reihe von kleineren Studien oder retrospektiven Fallserien mit insgesamt ca. 600 Schwangeren zur Verträglichkeit von *Insulinglargin* (Lantus®) in der Schwangerschaft vorliegt, reichen die Erfahrungen nicht aus. Häufig handelt es sich um retrospektive Fallserien ohne Kontrollen (z.B. Henderson et al. 2009); das Design bei den (kleinen) Vergleichsstudien ist sehr unterschiedlich. Eine Fall-Kontroll-Studie mit 64 Schwangeren (20 mit Typ-1-Diabetes und 44 mit GDM), von denen im 3. Trimenon jeweils die Hälfte Insulinglargin bzw. intermediär wirkendes Humaninsulin injiziert hatte, zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich neonataler Komplikationen, Makrosomie und Hypoglykämien (Price et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen eine kleine prospektive Kohortenstudie (Negrato et al. 2010) sowie Fang et al. (2009) bei 52 mit Insulinglargin therapierten Schwangeren. Keine Studie kann die bisherigen Hinweise entkräften, dass sich eine Retinopathie unter Insulinglargin während der Schwangerschaft verschlechtern könnte. Darauf gehen u.a. Gallen et al. (2008) ein, die den Schwangerschaftsverlauf von 115 Frauen mit Typ-1-Diabetes und Insulinglarginanwendung untersuchten. Eine Vergleichsgruppe gab es nicht. Bei einer Patientin entwickelte sich eine Retinopathie, bei 7 Frauen kam es zur Verschlechterung und bei 3 wurde eine Laser-Fotokoagulation nötig.

Die Erfahrungen zu *Insulindetemir* (Levemir®) beschränken sich auf eine retrospektive Fallserie mit 10 an Typ-1-DM erkrankten Schwangeren nach fortlaufender Insulindetemirtherapie, aus der weder ein besonderes Risiko noch eine größere Therapiesicherheit in der Schwangerschaft abgeleitet werden kann (Lapolla et al. 2009).

Empfehlung für die Praxis

Ein Typ-1-Diabetes mellitus muss schon vor einer Schwangerschaft mit Insulin gut eingestellt sein. Humaninsuline sind Mittel der 1. Wahl. Eine gut auf Insulinlispro oder Insulinaspart eingestellte Frau muss in der Gravidität nicht umgestellt werden. Langzeitanaloga sollten jedoch ab- und umgesetzt werden. Schwangere mit Typ-2-Diabetes oder einem Gestationsdiabetes, der diätetisch allein nicht ausreichend therapiert ist, sollten auf Humaninsulin eingestellt werden. Auch bei grenzwertig erhöhten Blutglucosewerten und dem Vorliegen einer fetalen Makrosomie sollte mit einer Insulintherapie begonnen werden. Bei schwangeren Diabetikerinnen, die bereits insulinpflichtig waren, kann der Insulinbedarf stark ansteigen. Zur Therapiekontrolle ist auch die Ultraschallbiometrie des wachsenden Feten heranzuziehen. Da Glucocorticoide und Tokolytika die Kohlenhydrattoleranz der Mutter verringern, sind bei Gabe dieser Medikamente besonders sorgfältige Stoffwechselkontrollen anzuraten.

2.15.11 Orale Antidiabetika (OAD)

Orale Antidiabetika (OAD) sind keine Hormone und wirken anders als Insulin nicht substitutiv. Außerhalb der Schwangerschaft werden sie hauptsächlich beim Typ-2-Diabetes angewendet. Evidenzbasierte, endpunktbezogene positive Wirksamkeitsbelege zu den diabetesspezifischen Spätfolgen liegen für Insuline, Metformin und Sulfonylharnstoff-Präparate vor.

Man unterscheidet folgende OAD:

- *Sulfonylharnstoff-Derivate* stimulieren die noch funktionsfähigen Zellen des Pankreas. Zu ihnen gehören: Glibenclamid, *Glicazid* (Diamicron Uno[®]), *Glimepirid* (z.B. Amaryl[®]), *Gliquidon* (Glurenorm[®]).
- Als einziges *Biguanid* ist Metformin auf dem Markt. Es vermindert die Glucosesynthese in der Leber, führt zu einer verzögerten Glucoseresorption aus dem Darm und zur verstärkten Glucoseaufnahme in die Muskulatur.
- Hemmstoffe der Alpha-Glucosidase wie *Acarbose* (z.B. Glucobay[®]) und *Miglitol* (Diastabol[®]) verringern die Kohlenhydratresorption im Darm.
- Glinide wie *Nateglinid* (STARLIX[®]) und Repaglinid sind postprandiale Glucoseregulatoren, die zu einer kurzfristigen Insulinsekretion führen.
- Inkretinmimetika wie *Vildagliptin* (z.B. Galvus[®]), *Sitagliptin* (z.B. Xelevia[®]), *Saxagliptin* (Onglyza[™]) sollen wie die im Darm vorkommenden Hormone (Inkretine) die Insulinsekretion bei Nahrungsaufnahme bedarfsgerecht steigern. Bei Diabetes werden weniger Inkretine als bei Gesunden produziert. Sitagliptin blockiert den normalerweise raschen enzymatischen Abbau der Inkretine.
- Glitazone wie *Pioglitazon* und *Rosiglitazon* sollen als sog. Insulin-Sensitizer die Empfindlichkeit der peripheren Zellen für Insulin verbessern.
- *Exenatid* (BYETTA[®]) und *Liraglutid* (Victoza[®]) sind Glucagon-like-Peptide-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten, die subkutan und nur in Kombination mit einigen anderen oralen Antidiabetika angewendet werden dürfen. Im Tierversuch waren beide entwicklungstoxisch. Der transplazentare Übergang von Exenatid war in einem Plazentamodell nur gering. Es liegen keine Erfahrungen während der Schwangerschaft vor.

Glibenclamid

Glibenclamid (= *Glyburid*; z.B. Euglucon[®] N) tritt im Plazentamodell in vitro nur minimal zum Feten über (Koren 2001) und war tierexperimentell nicht teratogen. Auch beim Menschen ist keine Teratogenität beschrieben. Die in einigen älteren Untersuchungen beobachteten erhöhten Fehlbildungsraten sind wohl als Folge des unzureichend behandelten Typ-2-Diabetes zu werten. Neuere Fallberichte und eine retrospektive Analyse von 379 Schwangerschaften mit präexistierendem Diabetes beobachteten kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko: 93/379 wurden durchgängig mit Glibenclamid oder Metformin behandelt, 249 von OAD auf Insulin umgestellt und 37 nach Versagen einer alleinigen Diät auf Insulin eingestellt (Ekpebegh et al. 2007). Eine differenzierte Risikobeurteilung erlauben diese Erfahrungen jedoch nicht.

Untersuchungen zu Glibenclamid im 2./3. Trimenon, d.h. in der Therapie des Gestationsdiabetes (GDM), sind weitaus zahlreicher. Randomisierte Studien fanden zwischen Humaninsulin- und mehreren 100 mit Glibenclamid behandelten Frauen keine Unterschiede im Schwangerschaftsverlauf und Befinden des Neugeborenen. Auch die Anzahl hypoglykämischer Kinder und das durchschnittliche Geburtsgewicht unterschieden sich nicht signifikant (z.B. Lain et al. 2009; Jacobson et al.

2005; Langer et al. 2005; Kremer und Duff 2004). Jacobson et al. (2005) beobachteten bei Glibenclamid signifikant häufiger Präeklampsien. Drei neuere Metaanalysen, die teilweise dieselben Studien heranziehen, konstatieren keine Unterschiede beim Vergleich zwischen Glibenclamid und Insulin in der Therapie des GDM. Morretti et al. (2008) analysierten 9 Studien mit zusammen 754 mit Glibenclamid exponierten und 637 insulinbehandelten Frauen. Allerdings handelt es sich teils um retrospektive, teils um prospektive Studien, 3 liegen nur als Abstract vor, und über den Endpunkt Makrosomie/Geburtsgewicht geben nur 7 Studien Auskunft. Ferner musste in einigen dieser Studien wegen unzureichender Blutzuckerkontrollen auf Humaninsulin umgestellt werden. Nicholson et al. (2009) und Dhulkotia et al. (2010) analysieren randomisierte Studien zu OAD vs. Humaninsulin. Bei beiden stellt die Publikation von Langer et al. (2000) mit 404 Schwangeren die größte und bedeutsamste Studie dar. Die eine Hälfte der Schwangeren wurde mit Glibenclamid, die andere mit Insulin therapiert. Diese Ergebnisse sind nicht ausreichend, um die Empfehlungen für eine Insulintherapie beim Gestationsdiabetes in Frage zu stellen.

Metformin

Metformin (z.B. Glucophage®) stimuliert im Gegensatz zu Glibenclamid nicht die Insulinsekretion und bewirkt auch keine Hypoglykämie. Bei übergewichtigen Diabetikern ist die Gabe eines Wirkstoffs, der zu einer erhöhten Insulinempfindlichkeit und zu einem verminderten Insulinbedarf führt, sinnvoller als die Gabe von Glibenclamid.

Obwohl Metformin nur für Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist, wird es auch beim Gestationsdiabetes (GDM) und bei Frauen mit einem polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) im Rahmen der Sterilitätsbehandlung eingesetzt. Mehrere Studien (z.B. Vanky et al. 2010) und eine Metaanalyse auf der Basis von 8 retro- und prospektiven kleineren Studien mit Exposition im 1. Trimenon fanden kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Allerdings stellen sich Fragen nach der Datenqualität, wenn in der Metaanalyse (Gilbert et al. 2006) nur 5 Fehlbildungen bei 496 Metformin-exponierten Schwangerschaften (1,0%) berichtet wurden – ein Wert, der weit unterhalb des Basisrisikos liegt – während in der (disease-matched) Kontrollgruppe 7,5% Fehlbildungen zu beobachten waren.

Zwei neuere Studien untersuchen die Wirksamkeit von Metformin im Vergleich zu Humaninsulin beim GDM. 100 Schwangere, die durchgängig nur Metformin erhielten, wurden mit 100 Schwangeren verglichen, die ausschließlich mit Humaninsulin behandelt wurden (Balani et al. 2009). Frauen, die zusätzlich zu Metformin Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigen, wurden getrennt beschrieben. Die Schwangeren der Metformin-Gruppe hatten einen geringeren Gewichtszuwachs zu verzeichnen und schnitten bei einigen der kindlichen Outcome-Parameter besser ab. Eine australische Studie mit 363 Schwangeren, die einen GDM entwickelt hatten und mit Metformin therapiert wurden (46,3% benötigten zusätzlich Insulin), fand keinen signifikanten Unterschied zur insulintherapierten Vergleichsgruppe (Rowan et al. 2008).

Diskutiert wurde, ob Metformin beim PCOS die erhöhte Abortrate senkt und zur Vermeidung eines GDM beiträgt. Vanky et al. (2010) führten eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 257 PCOS-erkrankten Schwangeren durch, die bis zur Entbindung Metformin (n = 135) oder ein Placebo (n = 138) ein-

nahmen. Metformin konnte weder die Präeklampsie-Prävalenz noch die Frühgeburtenrate oder die GDM-Häufigkeit (17,6% in der Metformin- und 16,9% in der Placebo-Gruppe) senken.

In einigen Studien konnte eine Senkung der Abortrate durch Metformin bei Frauen mit einem PCOS nachgewiesen werden (Sohrabvand et al. 2009; Palomba et al. 2005; Jakubowicz et al. 2002). Kontrovers diskutiert wird, wie lange Metformin zur „Stabilisierung der Schwangerschaft“ bei PCOS gegeben werden sollte und welche Schwangeren davon profitieren. Bisher gibt es keine eindeutigen Belege dafür, dass eine Gabe über SSW 6–8 hinaus zu besseren Ergebnissen führt.

Sonstige Antidiabetika

Einige Einzelfallbeschreibungen (Choi et al. 2006; Holmes et al. 2006; Kalyoncu et al. 2005; Yaris et al. 2004) und eine Fallserie mit 8 Frauen, die bis 12 SSW wegen eines PCOS mit *Rosiglitazon* behandelt wurden (Haddad et al. 2008), lassen eine differenzierte Risikoabwägung trotz gesund geborener Kinder nicht zu. Rosiglitazon wurde 2010 wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen (z.B. Herzinfarkt) vom Markt genommen.

Zu *Pioglitazon* (z.B. Actos®), das im Tierversuch nicht teratogen war, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. In einer retrospektiven Studie wurde über 9 Patientinnen mit therapieresistentem PCOS und Kinderwunsch berichtet; die Kinder waren gesund (Ota et al. 2008). Seit Juni 2011 rät das BfArM vom Gebrauch pioglitazonhaltiger Arzneimittel ab; denn sowohl die französische als auch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hatten darunter eine erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinomen festgestellt (BfArM 2011).

Es liegen drei Fallberichte mit gesunden Kindern nach *Repaglinid*therapie (z.B. NovoNorm®) in der Frühschwangerschaft vor (Mollar-Puchades et al. 2007; Napoli et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Auch eine Typ-2-Diabetikerin sollte schon bei Planung einer Schwangerschaft mit Insulin eingestellt werden. Eine dennoch weitergeführte Therapie mit oralen Antidiabetika rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung ist bei einer Schwangeren mit Typ-2-Diabetes indiziert. Falls es im Einzelfall zwingende Gründe gibt, die gegen eine Insulintherapie sprechen, käme als OAD am ehesten Metformin in Frage. Humaninsulin ist die Therapie der Wahl.

2.15.12 Estrogene

Unter *Estrogenen* (*Östrogenen*) versteht man eine pharmakologisch heterogene Gruppe von Hormonen, die stimulierend auf das Wachstum von Uterus, Eileitern und besonders das des Endometriums wirken. Außerdem führen sie zur Proliferation des Vaginalepithels und Zunahme der Zervixsekretion und bewirken die Weitstellung des Zervikalkanals. Therapeutisch werden Estrogene heute zur hormonellen Kontrazeption, bei postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen, im Rahmen der Therapie einer hypogonadotropen Amenorrhö und zur Malignombehandlung (► Kap. 2.13.19) sowie auch als lokale Applikation bei bestimmten Formen des Haarausfalls verwendet.

Zu den verfügbaren Substanzen gehören *konjugierte Estrogene* (z.B. Presomen®), *Estradiol* (z.B. Estrifam®) und seine Derivate *Ethinylestradiol* (Bestandteil der meisten estrogenhaltigen „Pillen“), *Estradiolvalerat* (z.B. Progynova®) und *Estriol* (z.B. OeKolg®).

Erfahrungen

Die relativ niedrig dosierten Zubereitungen zur hormonalen Kontrazeption (Kombinationspräparate aus Estrogen und Gestagen) und Zubereitungen zur Behandlung einer Amenorrhö sind aufgrund ihrer häufigen versehentlichen Anwendung in der Frühschwangerschaft recht gut untersucht. Sie bergen nach heutigem Stand kein nennenswertes Fehlbildungsrisiko (Nørgaard et al. 2009; Ahn et al. 2008; Jellesen et al. 2008; Wogelius et al. 2006; Raman-Wilms et al. 1995), auch nicht für Geschlechtsdifferenzierungsstörungen, wenn während des sensiblen Zeitraums nach SSW 8 behandelt wurde. Diese Studien konnten die Assoziation zwischen Harnwegsanomalien und Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Li et al. 1995) ebenso widerlegen wie die von Herzfehlbildungen, die in einigen Fallberichten in den 1970er-Jahren beschrieben wurden.

Auswirkungen einer intrauterinen Exposition mit Estrogenen auf die spätere Fertilität konnten bisher nicht bestätigt werden. In einer Übersichtsarbeit wurden alle bisherigen Studien zu Störungen der männlichen Reproduktion infolge einer intrauterinen Estrogeneinwirkung analysiert. Hier wurden sowohl Medikamente der Mutter, physiologisch erhöhter Estrogenspiegel (z.B. bei Zwillingschwangerschaften), vegetarische (Soja-)Diät (Soja enthält nichtsteroidale Phytoestrogene; s. auch West et al. 2005) und Umweltschadstoffe mit estrogenartiger Wirkung (Organochlorverbindungen wie PCB oder Dioxine; ▶ Kap. 2.23.4) berücksichtigt. Allenfalls beim Hodenkrebs, nicht jedoch bei Hypospadien, Hodenhochstand oder Spermienzahl ließ sich eine gewisse Assoziation erkennen (Storgaard et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Während einer Schwangerschaft gibt es keine Indikation für die Behandlung mit Estrogenen. In der Frühschwangerschaft versehentlich eingenommene Kontrazeptiva erfordern weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik (▶ Kap. 1.16). Dies gilt für die heute üblichen niedrig dosierten Ein- oder Mehrphasenpräparate und die Behandlung einer Amenorrhö mit Ethinylestradiol und Norethisteronacetat. Die versehentliche Applikation hoch dosierter Präparate für andere Indikationen rechtfertigt ebenfalls keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft. Eine weiterführende Ultraschalldiagnostik sollte dann jedoch angeboten werden.

2.15.13 Gestagene

Zu den Gestagenen gehören u.a. das natürlich vorkommende und während der Schwangerschaft auch von der Plazenta verstärkt gebildete Progesteron und eine Reihe synthetischer Wirkstoffe, die an den Progesteronrezeptor binden und am proliferierten Endometrium eine sekretorische Transformation auslösen. Außerdem führt Progesteron zu einer Abnahme der kontraktilen Bereitschaft der Uterusmuskulatur, zur Engstellung des Zervikalkanals und zur Entwicklung und Ausreifung des Milchgangsystems der Brust. Die synthetischen Gestagene haben z.T. sehr unterschiedliche biologische Effekte.

Als Arzneimittel werden folgende Substanzen angeboten: *Chlormadinon*, ein Gestagen mit antiandrogenen Eigenschaften (z.B. in Belara®), *Desogestrel*, ein Proges-

tagen (z.B. Cerazette®), *Dienogest*, das auch antiandrogene Eigenschaften besitzt (z.B. in Valette®), *Drospirenon* mit antiandrogenen und milden antimineralocorticoiden Eigenschaften (in Petibelle®, Yasmin®, Yaz®), *Dydrogesteron* (Duphaston®), *Etonogestrel* (z.B. im NuvaRing®), *Gestoden* (in Femovan®, Minulet®), *Hydroxyprogesteroncaproat* (Progesteron-Depot®), *Levonorgestrel* (Synonym: *D-Norgestrel*, z.B. MIRENA® Intrauterinpressar, Microlut®), *Medrogeston* (Presomen® 28 comp.), *Medroxyprogesteron* (z.B. Depo-Clinovir®), *Norelgestromin* (EVRA® transdermales Pflaster), *Norethisteron* (z.B. Primolut-Nor®) und *Norgestimat* (z.B. in Cilest®).

Das Gestagen Megestrol (Megestat®) und teilweise auch Medroxyprogesteron (z.B. MPA-beta®) wird ausschließlich als antineoplastisches Arzneimittel verwendet (▶ Kap. 2.13.19).

Erfahrungen

Seit mehr als 40 Jahren werden *Progesteron* (z.B. Utrogest®) sowie halb- oder vollsynthetische Derivate (z.B. Hydroxyprogesteron) zur Behandlung des drohenden Aborts eingesetzt. Dies ist im Wesentlichen überholt, auch wenn darüber immer wieder kontrovers diskutiert wird. Progesteron kommt allenfalls beim wiederholt drohenden Spontanabort und Fehlen offensichtlicher anderer Ursachen in Betracht (AWMF 2008). Diskutiert wird, ob Progesteron die Frühgeburtenrate senken kann. In einigen Studien wurden positive Effekte festgestellt (z.B. Barros et al. 2010; Fonseca et al. 2007; Coomarasamy et al. 2006), in anderen nicht (z.B. Briery et al. 2011; Berghella et al. 2010). Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 500 Schwangeren (Norman et al. 2009) fand bei frühgeborenen Zwillingen keinen positiven Progesteron-Effekt. Auch die Analyse der schon vorliegenden Studien ergab, dass Progesteron Frühgeburten bei Zwillingsschwangerschaften nicht verhindern kann (Norman et al. 2009).

Die relativ niedrig dosierten Zubereitungen von Gestagenen zur hormonalen Kontrazeption einschließlich der Notfallkontrazeption („Pille danach“) und Produkte zur Behandlung einer Amenorrhö sind aufgrund ihrer häufigen (versehentlichen) Anwendung in der Schwangerschaft recht gut untersucht. Sie bergen nach heutigem Stand weder für genitale noch für extragenitale Fehlbildungen ein nennenswertes Risiko (Nørgaard et al. 2009; Ahn et al. 2008; Jellesen et al. 2008; Wogelius et al. 2006; Martinez-Frias et al. 1998; Raman-Wilms et al. 1995; Källén et al. 1991), auch nicht für Geschlechtsdifferenzierungsstörungen, wenn während des sensiblen Zeitraums nach SSW 8 behandelt wurde. Ein Zusammenhang zwischen Harnwegsanomalien bzw. Herzfehlbildungen und Einnahme von oralen Kontrazeptiva, der durch Fallberichte aus den 1970er-Jahren nahegelegt worden war, konnte widerlegt werden (Li et al. 1995).

Die *Notfallkontrazeption* wird heute als reine Gestagentherapie mit 1,5 mg *Levonorgestrel* (z.B. unofem®) oder mit dem neuen Progesteronrezeptor-Modulator *Ulipristal* (ellaOne®) durchgeführt. Sicherheit, Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Levonorgestrel haben ein so günstiges Profil, dass in einigen Ländern eine verschreibungsfreie Abgabe erfolgt und diese auch in Deutschland erwogen wird. Bei dieser Therapie wird der Eisprung verhindert und kein Abort induziert. Embryotoxische Wirkungen im Falle einer intakten Schwangerschaft wurden bisher nicht beschrieben (Zhang et al. 2009; American Academy of Pediatrics 2005). Erfahrungen zu Ulipristal liegen bisher kaum vor.

Negative Auswirkungen dieser intrauterinen Exposition auf die Fertilität im Erwachsenenalter wurden bisher nicht beobachtet. Die Entwicklung bis ins Jugendal-

ter scheint nach großen Langzeituntersuchungen, z.B. zu Depotpräparaten mit Medroxyprogesteron („Dreimonatsspritze“), altersgemäß zu verlaufen (Pardthaisong et al. 1992).

Wenn wiederholt deutlich höhere als die heute üblichen kontrazeptiven Dosen der 19-Nor-Gestagene mit ihrem androgenisierenden Potenzial eingenommen wurden, könnte eine vorübergehende Klitorisvergrößerung auftreten (Übersicht bei Briggs et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Während einer Schwangerschaft gibt es keine unumstrittene Indikation für die Therapie mit Gestagenen. Doch weder die überholte Therapie zur Abortprophylaxe noch in der Frühschwangerschaft versehentlich eingenommene Kontrazeptiva erfordern einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch oder zusätzliche Diagnostik (► Kap. 1.16). Das gilt für die heute üblichen niedrig dosierten Ein- oder Mehrphasenpräparate, die Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel und die Behandlung einer Amenorrhö mit Norethisteronacetat und Ethinylestradiol. Nach misslungener Notfallkontrazeption mit Ulipristal kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erwogen werden. Die (versehentliche) Applikation hoch dosierter Präparate für andere Indikationen rechtfertigt ebenfalls keinen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft. In einem solchen Fall kann die normale Organentwicklung mit einer weiterführenden Ultraschalldiagnostik dokumentiert werden.

2.15.14 Duogynon®

Duogynon® wurde als Dragee (0,02 mg Ethinylestradiol plus 10 mg Norethisteronacetat) bis 1973 und als Injektion (3 mg Estradiolbenzoat plus 50 mg Progesteron) bis 1978 angeboten. Es gab auch orale Zubereitungen mit Estradiolbenzoat und Progesteron. Duogynon wurde sowohl als Schwangerschaftstest als auch zur Behandlung sekundärer Amenorrhöen angeboten – eine inzwischen lange überholte Indikation. Die dann erfolgte Marktrücknahme des Präparats ist nicht gleich bedeutend mit dem Nachweis eines erhöhten Fehlbildungsrisikos.

Die Inhaltsstoffe von Duogynon sind bis heute weiterhin als Arzneimittel erhältlich. Ethinylestradiol und das Gestagen Norethisteronacetat sind Bestandteile verschiedener Antibabypillen. Allerdings ist Norethisteronacetat in den meisten der heute angebotenen Produkte wesentlich geringer dosiert: statt 10 mg nur im Bereich von 1 mg. Estradiol ist mit 1–2 mg in Präparaten zur Hormonsubstitutionstherapie enthalten. Progesteron wird in wesentlich höheren Dosen zwischen 100 und 600 mg pro Tag häufig zur Spontanabortprophylaxe verschrieben und wochenlang von Schwangeren eingenommen. Diese Behandlung ist nur hinsichtlich ihrer Wirksamkeit umstritten.

Zu keinem der oben genannten 4 Wirkstoffe gibt es nach aktuellem wissenschaftlichem Erkenntnisstand ernsthafte Hinweise auf teratogene Effekte. Mehrere Studien haben sich dieses Themas angenommen und konnten keinen Zusammenhang zwischen der damaligen Anwendung von Duogynon oder vergleichbaren Präparaten und einer Zunahme von Fehlbildungen nachweisen. Die Hypothese eines Kausalzusammenhangs beruht im Wesentlichen auf Einzelfallberichten, bei denen die Einnahme des Medikaments im Zusammenhang mit einer Fehlbildung dokumentiert wurde. Fehlbildungen treten aber unabhängig von Medikamenteneinnahmen „spontan“ bei 3–6 von 100 Kindern auf; in der Mehrzahl der Fälle ist der Grund unbekannt. Wird sich dann an eine Medikamenteneinnahme in der Frühschwanger-

gerschaft erinnert, liegt es nahe, einen kausalen Zusammenhang zu vermuten. Auf diese Weise lässt sich praktisch mit jedem Medikament aufgrund des zufälligen Zusammentreffens ein Zusammenhang mit Fehlbildungen postulieren. Aber nur bei wenigen Medikamenten konnte ein solcher Verdacht auch bestätigt werden. Die hier besprochenen Hormonpräparate zählen nicht dazu.

Da die in Duogynon enthaltenen Substanzen bis heute in Deutschland und weltweit weiter eingesetzt werden, müsste aber eine Häufung von Fehlbildungen registriert worden sein. Erwiesen ist eine Vermännlichung weiblicher Feten bei lang dauernder Norethisterontherapie ab SSW 10 aufgrund der androgenen Wirkung dieses Gestagens. Eine Vergrößerung der Klitoris könnte dann beispielsweise die Folge sein.

2.15.15 Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol (DES) ist ein synthetisches nichtsteroidales Estrogen-aktives Arzneimittel, das im Tierversuch krebserzeugend wirkt. Bis 1971 wurde es vor allem in den USA zur Therapie des drohenden Aborts, der vorzeitigen Entbindung und anderer Schwangerschaftskomplikationen verordnet. Großes internationales Aufsehen erregte die Entdeckung, dass bei Töchtern, deren Mütter während der Schwangerschaft DES erhalten hatten, im Adoleszentenalter vermehrt Adenokarzinome der Vagina auftraten (Herbst et al. 1975). Dies ist der einzige beim Menschen nachgewiesene Fall für vorgeburtlich ausgelöste Karzinome („*transplazentare Karzinogenese*“). Das Risiko für diese bei jungen Frauen sonst seltene Erkrankung wird mit bis zu 0,14% angegeben. Andere Krebsrisiken wie z.B. für Brustkrebs ließen sich nicht eindeutig nachweisen (Hatch et al. 1998). Eine niederländische Studie begleitete 12.091 ehemals intrauterin DES-exponierte Töchter von 1992 bis 2008, um die Inzidenz von Karzinomen zu untersuchen (Durchschnittsalter bei Registrierung 29 Jahre). Das Risiko für alle Krebsarten zusammen lag im üblichen Bereich, jedoch fand sich ein erhöhtes Risiko für Adenokarzinome der Vagina und Zervix in höherem Alter, während Melanome im jüngeren Alter etwas häufiger auftraten (Verloop et al. 2010).

Mindestens 25% der im 1. Trimenon pränatal exponierten jungen Frauen wiesen außerdem Anomalien an Scheide, Uterus oder Eileitern auf (Mittendorf 1995). Des Weiteren ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und andere Schwangerschaftskomplikationen bei den ehemals intrauterin exponierten Frauen (Papiernik et al. 2005). Auch das gehäufte Auftreten von Depressionen wird in einer Studie diskutiert (O'Reilly et al. 2010). Bei männlichen Nachkommen bestand offenbar ein erhöhtes Risiko für Kryptorchismus, testikuläre Hypoplasie und abnorme Samenzellmorphologie (Mittendorf 1995). Auch Palmer et al. (2009) fanden in einer Kohortenstudie leicht erhöhte Risiken für Kryptorchismus, Nebenhodenzysten und Hodenentzündungen.

Experimentelle Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch DES epigenetische Veränderungen hervorgerufen werden könnten, die an die nächste Generation weitergegeben werden (*transgenerational effect*). Bei den Nachkommen der intrauterin DES-Exponierten werden ein erhöhtes Hypospadiе- (Storgaard et al. 2006; Palmer et al. 2005; Klip et al. 2002), Ovarialkarzinom- und Leukämierisiko im Säuglingsalter diskutiert (Chantrain et al. 2009; Titus-Ernstoff et al. 2008). Des Weiteren gibt es Studien, die Anhalt für ein schwach erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Nachkom-

men der intrauterin Exponierten liefern (Titus-Ernstoff et al. 2010) wie z.B. Ösophagusatresien und/oder tracheoösophageale Fisteln (Felix et al. 2007).

Die Behandlung mit Diethylstilbestrol ist seit langem obsolet. Sie wurde in Mitteleuropa bis 1978 angewendet, allerdings im Gegensatz zu den USA in deutlich geringerem Ausmaß (CDC 2006).

2.15.16 Androgene und Anabolika

Weder für Androgene noch für Anabolika wie z.B. *Nandrolon* (z.B. Deca-Durabolin®) oder *Metenolon* gibt es während der Schwangerschaft eine Indikation. Als Arzneimittel zur Substitutionstherapie ist nur *Testosteron* (z.B. Andriol® Testocaps) verfügbar. *Tibolon* wird rasch zu Metaboliten mit estrogen-, gestagen- und androgenartiger Aktivität metabolisiert und ist zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen (Liviella®) zugelassen. Allerdings wird es auch als Anabolikum benutzt. Im Zusammenhang mit Kraftsport und Bodybuilding werden häufig „schwarz“ importierte Präparate verwendet, die auch ohne entsprechende Deklaration Androgene bzw. Anabolika enthalten können. Sie werden auch gelegentlich „versehentlich“ während einer Schwangerschaft weiter genommen.

Die praktischen Erfahrungen zur pränatalen Verträglichkeit von Androgenen und Anabolika reichen für eine differenzierte Risikobewertung, auch bezüglich einer androgenisierenden Wirkung, nicht aus.

Empfehlung für die Praxis

Androgene und Anabolika sind während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Eine versehentliche Anwendung erzwingt jedoch keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Insbesondere bei wiederholter Anwendung sollte die Organentwicklung mit weiterführender Ultraschalldiagnostik kontrolliert werden.

2.15.17 Cyproteron und Danazol

Cyproteronacetat ist das im reproduktionsfähigen Alter am häufigsten verschriebene Antiandrogen, das auch gestagene Eigenschaften hat. Diane®35 und andere, ähnliche Präparate enthalten 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol und sind nicht mehr als Kontrazeptivum allein, sondern nur bei zusätzlich bestehenden Androgenisierungserscheinungen, z.B. bei ausgeprägter Akne, zugelassen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte 1995 wegen des Verdachts auf Lebertumoren die Anwendung von Diane®35 drastisch eingeschränkt. Monopräparate mit weitaus höheren Dosen an Cyproteronacetat (Tabletten 10–50 mg; Injektion 300 mg) stehen für andere Indikationen zur Verfügung.

Die antiandrogene Wirkung von Cyproteronacetat kann theoretisch zur Feminisierung männlicher Feten führen. Doch selbst bei versehentlicher Fortführung der Behandlung mit täglich 2 mg bis in die sensible Phase über 8 SSW hinaus wurde keine Feminisierung beobachtet. Vom Hersteller wurden 13 Schwangere mit männlichen Feten registriert, die während der (nahezu) gesamten Genitalentwicklungsphase 2 mg/Tag eingenommen hatten, und weitere Schwangere, die sogar 25–100 mg Cyproteron täglich angewendet hatten (Bye 1986). Die lebend geborenen Knaben waren normal entwickelt. Auch bei einem Spätabort wurden keine Entwicklungsstörungen festgestellt. Weitere Fallberichte oder Fallserien zur Einnahme von 2 mg/

Tag deuten ebenfalls nicht auf teratogene Effekte beim Menschen hin (z.B. Tews und Arzt 1988; Bergh und Bakos 1987; Stratham 1986; eigene Daten und die des European Network of Teratology Information Services, ENTIS). Allerdings reicht der Umfang an Erfahrungen für eine differenzierte definitive Risikobewertung nicht aus.

Danazol ist ein synthetisches Ethisteron-Derivat, das die Synthese und/oder die Ausschüttung der hypophysären Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) reversibel hemmt und eine schwache androgene Wirkung hat. Danazol ist z.B. in der Schweiz zur Therapie einer Endometriose, eines hereditären angioneurotischen Ödems und bei Mastopathia cystica fibrosa zugelassen. Nach den deutschen AWMF-Leitlinien zur Endometriose (2010) wird Danazol nicht empfohlen. Es wurde auch bei anderen Indikationen, z.B. als Kontrazeptivum, versucht. Danazol ist plazentagängig. Zahlreiche Publikationen mit über 100 exponierten Schwangeren offenbaren ein erhebliches virilisierendes Risiko für weibliche Feten, wenn täglich mit 200 mg nach 8 SSW (Funktionsaufnahme der Androgenrezeptoren) weiterbehandelt wurde. Bei normalem innerem Genitale zeigten über 50% der pränatal exponierten Mädchen eine Klitorisvergrößerung oder das Vollbild eines weiblichen Pseudohermaphroditismus. Bei der späteren Entwicklung fanden sich keine weiteren Auffälligkeiten wie z.B. Virilisierung oder Störungen des Sexualverhaltens (Übersicht bei Briggs et al. 2011). Eine erhöhte Abortneigung nach Gabe von Danazol könnte auch durch die Endometriose als Grunderkrankung verursacht sein. Ein Fallbericht beschreibt eine Thrombozytopenie von 8.000/µl bei einem 7 Tage alten ansonsten gesunden Mädchen, das intrauterin ab 20 SSW Danazol – exponiert war (Varghese et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Cyproteron und Danazol sind in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Eine versehentliche Applikation rechtfertigt jedoch keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte angeboten werden.

2.15.18 Mifepriston (RU486)

Pharmakologie

Mifepriston (Mifegyne®) ist ein Progesteron- und Glucocorticoid-Antagonist. Es wurde 1999 als Abortivum in Deutschland zugelassen. Eine Dosis von 600 mg ist für den Abbruch einer Frühschwangerschaft erforderlich, in Kombination mit einem Prostaglandin-Präparat sind 200 mg jedoch ebenso effektiv (Peyron et al. 1993).

Zu den pharmakologischen Effekten von Mifepriston zählen u.a. die Senkung der LH-Sekretion, eine beschleunigte Gelbkörperregression und die Zunahme der Kontraktilität der Uterusmuskulatur. Auswirkungen auf die plazentare Produktion von Progesteron, Choriongonadotropin und humanem plazentarem Lactogen wurden ebenfalls beobachtet.

Die Wirksamkeit von Mifepriston zur Verhütung als „Interzeptivum“ (Wirksamkeit im Gegensatz zum Kontrazeptivum erst nach einer Konzeption), als Kontrazeptivum und zur Notfallkontrazeption sowie zur Beendigung von extrauterinen Schwangerschaften wurde getestet, das Präparat konnte sich wegen mangelnden Erfolgs jedoch nicht durchsetzen. Mifepriston überschreitet die Plazenta.

Toxikologie

Bezüglich Teratogenität sind die tierexperimentellen Ergebnisse widersprüchlich. In einer Fallserie mit etwa 70 Schwangerschaften, die nach Abbruchversuchen mit Mifepriston ausgetragen wurden, beobachtete man verschiedene Fehlbildungen, darunter 4 Kinder mit Klumpfuß (Sitruk-Ware et al. 1998). Eine spezifische teratogene Wirkung lässt sich aus dieser Publikation und aus anderen Fallbeschreibungen, die mehrheitlich gesunde Neugeborene umfassen (Pons et al. 1991; Lim et al. 1990), nicht eindeutig ableiten. Dass Mifepriston häufig zusammen mit dem teratogenen Misoprostol (► Kap. 2.14.1) gegeben wird, erschwert die Einschätzung der Risiken von Mifepriston. Generell kann jedoch der missglückte Versuch eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs die fetale Entwicklung gefährden.

In 4.673 einem mifepristoninduzierten Abort folgenden Schwangerschaften fand sich im Vergleich zu einer ähnlich großen Kontrollgruppe keine erhöhte Komplikationsrate (Zhu et al. 2009).

Empfehlung für die Praxis

Falls eine Schwangerschaft nach vergeblicher Anwendung von Mifepriston ausgetragen wird, sollte eine weiterführende Ultraschalldiagnostik die normale Organentwicklung bestätigen. Ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch ist nach einem missglückten medikamentösen Abortversuch nicht zwingend indiziert (► Kap. 1.16).

2.15.19 Clomifen

Bei fehlender Ovulation ohne Hyperprolactinämie wird seit langem der Estrogen-Antagonist *Clomifen* (z.B. Clomifen® Ferring) zur Ovulationsauslösung eingesetzt. Eine Überdosierung, insbesondere in Kombination mit HCG (humanes Choriongonadotropin), kann zur Überstimulierung der Ovarien führen. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen eine erhöhte Rate an Mehrlingsschwangerschaften und die Vergrößerung der Ovarien. Die Wirkung beruht offenbar auf einer kompetitiven Besetzung der Estrogenrezeptoren im Hypothalamusbereich, die zu vermehrter LH-Freisetzung führt.

Die Diskussion darüber, ob Clomifen Neuralrohrdefekte (van Loon et al. 1992) oder andere Fehlbildungen (Reefhuis et al. 2011) verursacht, hält an. Ein Fallbericht beschreibt eine Glaskörperanomalie bei einem Kind, dessen Mutter 100 mg Clomifen bis Woche 6 eingenommen hatte (Bishai et al. 1999).

In Japan wurden 1.034 durch Clomifen induzierte Schwangerschaften über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Von den 935 lebend geborenen Kindern wiesen 2,3% Fehlbildungen auf, eine gegenüber der Kontrollgruppe nicht erhöhte Rate (Kurachi et al. 1983). Allerdings wurde nicht differenziert, ob nur vor oder auch nach Eintritt der Schwangerschaft mit Clomifen behandelt wurde. Die Fallsammlung eines Herstellers ergab bei 2.379 Clomifen-Patientinnen 58 Fehlbildungen (2,4%). Bei 158 Frauen fand die Clomifeneinnahme (auch) nach der Konzeption statt, in dieser Gruppe hatten 8 Kinder (5,1%) Fehlbildungen. Eine Studie mit Daten eines Fehlbildungsregisters fand eine erhöhte Inzidenz für Kraniosynostosen bei 20 Schwangeren, die Clomifen vor oder während der Schwangerschaft eingenommen hatten (Reefhuis et al. 2002). Eine weitere, ähnlich konzipierte Arbeit mit unbekannter Fallzahl stellte signifikant häufiger penoskrotale Hypospadien nach Clomifen fest (Meijer et al. 2005). Kein erhöhtes Risiko für Hypospadien wurde dagegen in einer dänischen Fall-Kontroll-Studie festgestellt (Sørensen et al. 2005).

Bei 911 Neugeborenen aus Schwangerschaften, die durch Clomifen oder *Letrozol* induziert worden waren, unterschieden sich die Fehlbildungsraten nicht. In der *Letrozol*-Gruppe waren kardiale Fehlbildungen unterrepräsentiert (Tulandi et al. 2006). Mit den derzeit vorliegenden Studienergebnissen lässt sich ein erhöhtes individuelles Risiko nicht belegen.

Empfehlung für die Praxis

Clomifen darf zur Ovulationsauslösung verordnet werden, wenn die Patientin auf das nicht vollständig entkräftete Risiko für Organentwicklungsstörungen hingewiesen wird und wenn sie auch das deutlich erhöhte Vorkommen von Mehrlingsschwangerschaften (nicht nur Zwillinge) akzeptiert. Eine bestehende Schwangerschaft muss vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden.

2.15.20 Erythropoietin

Als rekombinantes humanes *Erythropoietin* bezeichnet man die gentechnologisch hergestellten Derivate *Epoetin alfa* (z.B. Erypo®), *Epoetin beta* (NeoRecormon®), *Epoetin delta* (DYNEPO®), *Epoetin theta* (Biopoin®, Eporatio®), *Epoetin zeta* (RE-TACRIT®, Silapo®) und *Darbepoetin alfa* (Aranesp®). Alle haben eine dem körpereigenen Erythropoietin vergleichbare biologische Wirkung, nämlich die Stimulation der Erythropoese. Ein therapeutischer Zusatznutzen der neuen Derivate *Epoetin delta*, *theta* und *zeta* konnte nicht festgestellt werden (Der Arzneimittelbrief 2011). Erythropoietine werden bei ausgeprägter Anämie, z.B. bei chronischen Nierenerkrankungen und nach Nierentransplantation, eingesetzt, aber auch bei Krebs- und HIV-Therapie sowie bei Thalassämie und bei therapieresistenter Anämie in der Schwangerschaft. Ob die in 4 Schwangerschaften beschriebene schwere mütterliche Hypertonie und Verschlechterung der Nierenfunktion der Schwangeren auf die Gabe von Erythropoietin zurückzuführen ist, konnte nicht abschließend geklärt werden (Briggs et al. 2011).

Rekombinantes humanes Erythropoietin ist nicht plazentagängig und hat sich in einer Reihe von Berichten und Fallserien als gut verträglich in der Schwangerschaft erwiesen (z.B. Krafft et al. 2009). Ein nennenswertes Risiko für den Embryo/Feten besteht nicht. Erythropoietin wird auch mit gutem Erfolg und guter Verträglichkeit bei Neugeborenen (Zuppa et al. 2010) und auch Frühgeborenen (z.B. Brown et al. 2009) eingesetzt.

Zu *Darbepoetin alfa* liegen weniger Erfahrungen in der Schwangerschaft vor als zu *Epoetin*, jedoch wurden negative Effekte bisher nicht beschrieben (Ghosh 2007; Sobilo-Jarek et al. 2006; Goshorn und Youell 2005).

Empfehlung für die Praxis

Epoetin alfa oder *Epoetin beta* dürfen indikationsgerecht auch in der Schwangerschaft gegeben werden. Die anderen *Epoetine* und *Darbepoetin alfa* sollten aufgrund der geringeren Erfahrung möglichst nicht eingesetzt werden.

.....

Literatur

Abe M, Syuto T, Yokoyama Y, et al.: Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero successfully treated with basic fibroblast growth factor. *Int J Dermatol* 2010; 49: 334–5.

- Ahn HK, Choi JS, Han JY, et al.: Pregnancy outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27: 307–13.
- American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Emergency contraception. *Pediatrics* 2005; 116: 1026–35.
- Arzneimittelbrief Jahrgang 45, Nr.1, Januar 2011, S. 1–4.
- AWMF online: Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort 2008 www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-050_S1_Diagnostik_und_Therapie_des_wiederholten_Spontanabortes_05-2008_05-2013.pdf
- AWMF online: Diagnostik und Therapie der Endometriose 2010 et al.: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Endometriose_05-2010_05-2015.pdf
- Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al.: The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 19: 673–4.
- Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al.: Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009; 26: 798–802.
- Barbero P, Ricagni C, Mercado G, et al.: Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Gen* 2004; 129: 83–6.
- Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, et al.: Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2390–5.
- Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, et al.; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 (Suppl 1): S3.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al.: Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511–9.
- Bergh T, Bakos O: Exposure to antiandrogen during pregnancy: case report. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 294(6573): 677–8.
- Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, et al.; Vaginal Ultrasound Trial Consortium: 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(4): 351.e1–6.
- BfArM Pressemitteilung 2011: www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html.
- Bishai R, Arbour L, Lyons C, et al.: Intrauterine exposure to clomiphene and neonatal persistent hyperplastic primary vitreous. *Teratology* 1999; 60: 143–5.
- Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K, et al.: Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2011; 21(1): 75–81.
- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008; 89(1): 166–73.
- Bonduelle M, Oberey J, Mannaerts B, et al.: Large prospective, pregnancy and infant follow-up trial assures the health of 1000 fetuses conceived after treatment with the GnRH antagonist ganirelix during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2010; 25(6): 1433–40.
- Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, et al.: Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3374–7.
- Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al.: Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 54.e1–5.

- Briggs GG, Freeman RK, Jaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, et al.: Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 124(4): e681–7.
- Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, et al.: Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1162–5.
- Bye P: Comments on „Conception during ‚Diane‘ therapy – a successful outcome“. *Br J Dermatol* 1986; 114(4): 516.
- Cahill DJ: Risks of GnRH agonist administration in early pregnancy in ovulation induction. In: Filiconi M, Flamigni C (eds.) *Risk of GnRH Agonist Administration in Early Pregnancy in Ovulation Induction*. Update 98. New York: Parthenon Publishing Group 1998, pp. 97–105.
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 585.e1–7; discussion 683–4, e1–7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006: Diethylstilbestrol (DES) (www.cdc.gov/DES/).
- Chantrain CF, Sauvage D, Brichard B, et al.: Neonatal acute myeloid leukemia in an infant whose mother was exposed to diethylstilboestrol in utero. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 220–2.
- Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al.: Exposure to rosiglitazone and fluoxetine in the first trimester of pregnancy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2176.
- Clementi M, di Gianantonio E, Pelo E, et al.: Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43–6.
- Clementi M, di Gianantonio E, Cassina M, et al.; SAFE-Med Study Group: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E337–41.
- Coomarasamy A, Thangaratinam S, Gee H, et al.: Progesterone for the prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 111–8.
- Cooper DS, Mandel S: Author’s response: severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 948–9.
- Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, et al.; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 654. e1–6.
- Corral E, Reascos M, Preiss Y, et al.: Treatment of fetal goitrous hypothyroidism: value of direct intramuscular L-thyroxine therapy. *Prenat Diagn* 2010; 30(9): 899–901.
- De Turrís P, Venuti L, Zuppa AA: Long-term treatment with cabergoline in pregnancy and neonatal outcome: report of a clinical case. *Pediatr Med Chir* 2003; 25: 178–80.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft: Leitlinien: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Antenatale Kortikosteroid zur Lungenreifung (ACS), August 2010; www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/3-3-7-acs-2010.pdf.
- Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al.: Oral hypoglycemic agents vs. insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 457.e1–9.
- Diav-Citrin O, Ornoy A: Teratogen update: Antithyroid drugs – methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratology* 2002; 65: 38–44.
- Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et al.: Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64: 262–6.
- Durnwald CP, Landon MB: A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 309–13.

- Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, et al.: Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 558–9.
- Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, et al.: A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 2007; 24: 253–8.
- Fang YM, MacKeen D, Egan JF, et al.: Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 249–53.
- Felix JF, Steegers-Theunissen RP, de Walle HE, et al.: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 38.e1–5.
- Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, et al.: Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 989–92.
- Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al.; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group: Antenatal glucocorticoid treatment is not associated with long-term metabolic risks in individuals born before 32 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F442–7.
- Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals – Propylthiouracil-Induced Liver Failure. 06.04.2009: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al.; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–9.
- Foulds N, Walpole I, Elmslie F, et al.: Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Gen* 2005; 132: 130–5.
- Gärtner R: Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(6): 501–7.
- Gallen IW, Jaap A, Roland JM, et al.: Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:165–9.
- Garg SK, Frias JP, Anil S, et al.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9: 187–93.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al.; Obstetric Collaborative Research Network: Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 248.e1–9.
- Gilbert C, Valois M, Koren G: Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658–63.
- Ghosh A, Ayers KJ: Darbeoetin alfa for treatment of anaemia in a case of chronic renal failure during pregnancy – case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34(3): 193–4.
- Goshorn J, Youell TD: Darbeoetin alfa treatment for post-renal transplantation anaemia during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 81–6.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al.: Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93–101.
- Haddad GF, Jodicke C, Thomas MA, et al.: Case series of rosiglitazone used during the first trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 183–4.
- Haddow JE, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
- HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117: 575–84.
- Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, et al.: Asthma medication in pregnancy and risk of orofacial clefts: A cohort study of 81,975 mother-baby pairs from United

- Kingdom's general practice research database [Abstract]. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 300.
- Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 263.e1–5.
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al.: Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* 1998; 280: 630–4.
- Henderson CE, Machupalli S, Marcano-Vasquez H, et al.: A retrospective review of glargine use in pregnancy. *J Reprod Med* 2009; 54: 208–10.
- Herbst AL, Poskanzer DC, Robboy SJ, et al.: Prenatal exposure to stilbestrol. *N Engl J Med* 1975; 292: 334–9.
- Hod M, Damm P, Kaaja R, et al.; Insulin Aspart Pregnancy Study Group: Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 186.e1–7.
- Holmes HJ, Casey BM, Bawdon RE: Placental transfer of rosiglitazone in the ex vivo human perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1715–9.
- Homar V, Grosek S, Battelino T: High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008; 94(4): 306–9.
- Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, et al.: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 118–24.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, et al.: Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524–9.
- Jellesen R, Strandberg-Larsen K, Jørgensen T, et al.: Maternal use of oral contraceptives and risk of fetal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 334–40.
- Kalyoncu NI, Yaris F, Ulku C, et al.: A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 563–4.
- Källén B, Mastroiaco P, Lancaster PA, et al.: Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception* 1991; 44: 173–82.
- Kannan L, Mishra S, Agarwal R, et al.: Carbimazole embryopathy – bilateral choanal atresia and patent vitello intestinal duct: a case report and review of literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 649–51.
- Karg E, Bereg E, Gaspar L, et al.: Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 491–4.
- Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H: Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 946–51.
- Klip H, Werloop J, van Gool JD, et al.: Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102–7.
- Koren G: Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 227–9.
- Krafft A, Bencaiova G, Breyman C: Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(2): 239–45.
- Kremer CJ, Duff P: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1438–9.
- Krupp P, Monka C: Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823–7.
- Kurachi K, Aono T, Minigawa J, et al.: Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril* 1983; 40: 187–9.
- Lahat E, Raziell A, Friedler S, et al.: Long-term follow-up of children born after inadvertent administration of a gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy. *Human Reproduction* 1999; 14: 2656–60.

- Lain KY, Garabedian MJ, Daftary A, et al.: Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 501.e1–6.
- Laloi-Michelini M, Ciraru-Vigneron N, Meas T: Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 61–2.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al.: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134–8.
- Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, et al.: Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 134–9.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al.: Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008; 45: 61–6.
- Lapolla A, di Cianni G, Bruttomesso D, et al.: Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 Type 1 diabetic women. *Diabet Med* 2009; 26: 1181–2.
- Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1503–10.
- Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, et al.: Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 236–42.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, et al.: Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995; 51: 30–6.
- Lim BH, Lees DA, Bjornsson S, et al.: Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1990; 336: 257–8.
- Litwin A, Amodai I, Fisch B, et al.: Limb-body wall complex with complete absence of external genitalia after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55: 634–6.
- Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, et al.: Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193–8.
- Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, et al.: Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(5): 668–77. Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(6): 856.
- Mandel M, Toren A, Rechavi G, et al.: Hormonal treatment in pregnancy: a possible risk factor for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 133–5.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, et al.: Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology* 1998; 57: 8–12.
- Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al.: Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diab Med* 2003; 20: 46–50.
- Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S, et al. on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group: Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776.
- McCance DR, Damm P, Mathiesen ER, et al.: Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 2141–3.
- McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al.: Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 544.e1–9.
- Meijer WM, de Jong-van den Berg, van den Berg MD, et al.: Clomiphene and hypospadias: the necessity to investigate on a detailed level (abstract). *Reprod Toxicol* 2005; 20: 472–3.
- Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T: Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 311–6.

- Miller NM, Williamson C, Fisk NM, et al.: Infant cortisol response after prolonged antenatal prednisolone treatment. *BJOG* 2004; 111: 1471–4.
- Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, et al.; Coordinators of World Association of Perinatal Medicine Prematurity Working Group: Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008; 36: 191–6.
- Mittendorf R: Teratogen update: carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology* 1995; 51: 435–45.
- Mollar-Puchades MA, Martin-Cortes A, Perez-Calvo A, et al.: Use of repaglinide on a pregnant woman during embryogenesis. *Diabetes Obes Metab* 2000; 9: 146–7.
- Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, et al.: Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3633–6.
- Morange I, Barlier A, Pellegrini I, et al.: Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Europ J Endocrinol* 1996; 135: 413–20.
- Moretti ME, Rezvani M, Koren G: Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 483–90.
- Napoli A, Ciampa F, Colatrella A, et al.: Use of repaglinide during the first weeks of pregnancy in two type 2 diabetic women. *Diabetes Care* 2006; 29: 2326–7.
- Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al.: Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89(1): 46–51.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al.: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
- Negro R, Greco G, Mangieri T, et al.: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1263–8.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al.: Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 193–205.
- Nørgaard M, Wogelius P, Pedersen L, et al.: Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. *Urology* 2009; 74: 583–7.
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al.: Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–40.
- Ono K, Kikuchi A, Takikawa KM, et al.: Hernia of the umbilical cord and associated ileal prolapse through a patent omphalomesenteric duct: prenatal ultrasound and MRI findings. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 72–5.
- Ono M, Miki N, Amano K, et al.: Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2672–9.
- O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, et al.: Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 876–82.
- Ota H, Goto T, Yoshioka T, et al.: Successful pregnancies treated with pioglitazone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: 709–13.
- Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, et al.: Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology* 2005; 16: 583–6.
- Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, et al.: Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009; 8: 37.
- Palomba S, Orio F, Falbo A, et al.: Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068–74.

- Papiernik E, Pons JC, Hessabi M: Obstetrical outcome in 454 women exposed to diethylstilbestrol during their fetal life: a case-control analysis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34: 33–40.
- Pardthaisong T, Yencht C, Gray R: The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy and lactation. *Contraception* 1992; 45: 313–24.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al.: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–92.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, et al.; Repeat Antenatal Betamethasone (Repeat-BM) Follow-Up Study Group: Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F402–6.
- Persson B, Swahn M-L, Hjertberg R, et al.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2002; 58: 115–21.
- Pesonen AK, Rääkkönen K, Lano A, et al.: Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years. *Pediatrics* 2009; 123: e31–7.
- Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, et al.: Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007; 24: 1129–35.
- Peyron R, Aubeny E, Targosz V, et al.: Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328: 1509–13.
- Pons JC, Imber MC, Elefant E, et al.: Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991; 338: 763.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al.: Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–8.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D; Medscape: The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394–405.
- Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, et al.: Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011 Apr 12; 342: d1696. doi: 10.1136/bmj.d1696.
- Pradat P, Robert-Gnansia E, di Tanna GL, et al.: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 968–70.
- Price N, Bartlett C, Gillmer M: Use of insulin glargin during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007; 114: 543–547.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, et al.: Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 141–9.
- Ray JG: DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Survey* 1998; 53: 450–5.
- Reefhuis J, Shaw G, Romitti PA, et al.: Ovulation stimulation, assisted reproductive techniques, and craniosynostosis – Atlanta, California, and Iowa, 1993–1997 (abstract). *Teratology* 2002; 65: 300.
- Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al.; National Birth Defects Prevention Study: Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2005. *Hum Reprod* 2011; 26(2): 451–7.
- Reid SM, Middleton P, Cossich MC, et al.: Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007752.
- Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML: Corticosteroids during pregnancy and oral defects: a case-control study. *Teratology* 1998; 58: 2–5.
- Rodriguez-Pinilla E, Prieto-Merino D, Dequino G, et al.; Grupo del ECEMC: [Antenatal exposure to corticosteroids for fetal lung maturation and its repercussion on weight, length and head circumference in the newborn infant]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 361–7.

- Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, et al.: Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 609–17.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.; MiG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–15.
- Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, et al.: Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. *Thromb Res* 2007; 120: 387–90.
- Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, et al.: Insulin lispro in pregnancy – retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 6–9.
- Siristatidis C, Salamalekis E, Iakovidou H, et al.: Three cases of diabetes insipidus complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 61–3.
- Sitruk-Ware R, Davey A, Sakiz E: Fetal malformations and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 323.
- Sobilo-Jarek L, Popowska-Drojecka J, Muszytowski M, et al.: Anemia treatment with darbepoetin alpha in pregnant female with chronic renal failure: report of two cases. *Adv Med Sci* 2006; 51: 309–11.
- Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, et al.: Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *West Indian Med J* 2009; 58: 433–6.
- Sørensen HT, Pedersen L, Skriver MV, et al.: Use of clomifene during early pregnancy and risk of hypospadias: population based case-control study. *BMJ* 2005; 330(7483): 126–7.
- Storgaard L, Bonde JP, Olsen J: Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure: a review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 4–15.
- Tabacova S, Szarfman A, Lyndly JM, et al.: Adverse developmental events reported to FDA in association with maternal use of drugs for treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Birth Defects Res A* 2010; 88: 411 WP4 (Abstract).
- Tews G, Arzt W: Eine ausgetragene Schwangerschaft nach Einnahme von Cyproteronazetat im 1. Trimenon. *Gynäkol Rundsch* 1988; 28: 193–7.
- Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al.: Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011 May 9; 342: d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
- Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, et al.: Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. *Epidemiology* 2008; 19: 251–7.
- Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, et al.: Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Androl* 2010; 33: 377–84.
- Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al.: Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1163–73.
- Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al.: Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1761–5.
- Van Loon K, Besseghir K, Eshkol A: Neural tube defects after infertility treatment: a review. *Fertil Steril* 1992; 58: 875–84.
- Varghese L, Viswabandya A, Mathew AJ: Dapsone, danazol, and intrapartum splenectomy in refractory ITP complicating pregnancy. *Indian J Med Sci* 2008; 62(11): 452–5.
- Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al.: Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E448–55.

- Ventz M, Puhlmann B, Knappe G, et al.: Schwangerschaften bei hyperprolaktinämischen Patientinnen. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 610–5.
- Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, et al.: Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7): 999–1007.
- Webster J: A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of pregnancy. *Drug Saf* 1996; 14(4): 228–38.
- West MC, Anderson L, McClure N, et al.: Dietary oestrogens and male fertility potential. *Hum Fertil (Camb)* 2005; 8: 197–207.
- Wogelius P, Horváth-Puhó E, Pedersen L, et al.: Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias – a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 777–81.
- Wyatt JW, Fraiss JL, Hoyme HE, et al.: Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22: 803–7.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al.: Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 619–21.
- Zhang L, Chen J, Wang Y, et al.: Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24: 1605–11.
- Zhu QX, Gao ES, Chen AM, et al.: Mifepristone-induced abortion and placental complications in subsequent pregnancy. *Hum Reprod* 2009; 24: 315–9.
- Zuppa AA, Alighieri G, Calabrese V, et al.: Recombinant human erythropoietin in the prevention of late anemia in intrauterine transfused neonates with Rh-isoimmunization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(3): e95–101.

2.16 Narkotika, Lokalanästhetika und Muskelrelaxanzien

Narkosemittel passieren aufgrund ihrer guten Lipidlöslichkeit rasch die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Neben ihrer schlafinduzierenden Wirkung im Gehirn wirken sie häufig dämpfend auf das Atemzentrum. Daher besteht in der Perinatalphase die Gefahr einer verminderten Sauerstoffversorgung durch Hemmung der Spontanatmung des Neugeborenen. Erfreulicherweise gibt es keine Hinweise, dass unkompliziert verlaufende Narkosen beim Menschen zu pränatalen Entwicklungsstörungen führen. Weder die üblichen Injektions- noch die Inhalationsnarkotika besitzen nach heutigem Wissensstand teratogene Eigenschaften. Allerdings können im Narkoseverlauf bei der Mutter auftretende Beeinträchtigungen der Atmung und des Kreislaufs, verstärkte Kontraktionen des Uterus oder Ereignisse wie eine maligne Hyperthermie auch den Feten schädigen.

Obwohl es nur wenige epidemiologische Daten zu einzelnen Narkosemitteln gibt, wurden in einigen größeren Studien die Auswirkungen chirurgischer Eingriffe unter Anästhesie bei Schwangeren untersucht. Dabei wurden verschiedene Narkosemittel kombiniert. Keine dieser Studien fand signifikante Hinweise auf schädigende Auswirkungen (Cheek und Baird 2009; Ebi und Rice 1994; Duncan et al. 1986; Brodsky et al. 1980). Im Tierversuch wirkten einige Inhalations- und Injektionsnarkotika neurotoxisch auf das sich entwickelnde Gehirn (Ikonomidou et al. 2001; Olney et al. 2000). Es ist fraglich, ob sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, weil es sich bei einer einzelnen Narkose beim Menschen um eine im Verhältnis zur Gehirnentwicklung deutlich kürzere Exposition handelt (Cheek und Baird 2009; El-Beheiry und Kavanagh 2006). In den USA laufen aktuell größer angelegte Studien, um diese Fragen zu klären (www.smarttots.org).

Lokalanästhetika, die entweder gespritzt oder aufgesprüht werden, galten lange als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft, weil man annahm, dass sie am Ort der Applikation verbleiben und nicht zum Feten übergehen. Doch auch diese Form der Anästhesie schließt Komplikationen nicht aus, da auch Lokalanästhetika je nach Ort und Durchblutung der Injektionsstelle den Feten über den mütterlichen Kreislauf erreichen können.

Muskelrelaxanzien, die im Zusammenhang mit operativen Eingriffen verwendet werden, sind quartäre Ammoniumpräparate, die unter physiologischen Bedingungen stark ionisiert vorliegen und daher die Plazenta vergleichsweise langsam überwinden. Dennoch gelangen sie in nachweisbaren Mengen zum Feten. Insgesamt fanden sich aber nach Sectio keine Unterschiede bei den Apgar-Werten oder der postpartalen neurologischen Anpassung des Neugeborenen, unabhängig davon, ob die Mutter eine Vollnarkose mit Desfluran oder Sevofluran oder eine Periduralanästhesie (PDA) erhalten hatte (Karaman et al. 2006).

2.16.1 Halogenierte Inhalationsnarkotika

Desfluran, *Enfluran*, *Halothan*, *Isofluran* und *Sevofluran* gehören zu den halogenierten Inhalationsnarkotika. In der Perinatalphase ist zum einen ihre relaxierende Wirkung am Uterus zu beachten, die zur Minderung der Wehentätigkeit führen kann, und zum anderen ihr atemdepressiver Effekt, vor allem bei Risikogeburten. Die uterusrelaxierende Wirkung wird im Rahmen eines *Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT Procedure)* oder in der Fetalchirurgie ausgenutzt, um am eröffneten Uterus Operationen am Kind durchzuführen (Liechty 2010; Tran 2010). Bei einer Sectio-Entbindung kann die Atonie des Uterus zu erhöhtem Blutverlust führen. Die schnelle Abflutung der neueren Inhalationsanästhetika (Sevofluran, Desfluran) führt zu einer raschen Normalisierung des Uterustonos nach Beendigung der Operation (Yoo et al. 2006).

Halothan

Halothan ist eines der ältesten und am weitesten verbreiteten halogenierten Inhalationsnarkotika. Teratogene Wirkungen beim Menschen sind nicht bekannt. Im Tierversuch haben sich dagegen Skelett- und andere Anomalien, Kleinwuchs, Verhaltensabweichungen und Absterben der Frucht gezeigt. Diese Auffälligkeiten wurden bei der üblichen Anwendung beim Menschen nicht beobachtet. Bei Gabe von Halothan um den Geburtstermin (z.B. Sectio-Narkosen) kann es zu verstärkter Uterusatonie, erhöhter Blutungsgefahr sowie beim Neugeborenen zu Atemdepression kommen. Unter den Inhalationsanästhetika hat Halothan die stärkste kreislaufdepressorische Wirkung. Hohe Dosen können bei der Mutter Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand verursachen, besonders wenn zusätzlich α -sympathomimetische Tokolytika oder Katecholamine eingesetzt werden. Über Lebertoxizität wurde bei Wiederholungsnarkosen berichtet; deshalb ist es heute weitgehend durch neuere Inhalationsnarkotika ersetzt worden.

Enfluran

Enfluran ist ein fluorierter Ether, der nur zu 2–5% verstoffwechselt wird. Die Anwendung bei Sectio-Narkosen wird vom Neugeborenen gut vertragen (Tunstall und Sheikh 1989; Abboud et al. 1985). Teratogene Wirkungen beim Menschen sind nicht bekannt. Enfluran wird wegen der gegenüber Isofluran in fast allen Bereichen

ungünstigeren Eigenschaften (Anflutung, Abflutung, Kreislaufdepression, Metabolisierungsrate) nur noch selten für Narkosen benutzt.

Isofluran

Isofluran (z.B. Forene®) ist das Strukturisomer von Enfluran. Es gehört mit einer Metabolisierungsrate von nur 0,2%, genau wie Desfluran, zu den nur sehr gering metabolisierten halogenierten Inhalationsnarkotika. Beilin et al. (1999) stellten im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation unter Isofluran-Narkose keine verminderte Implantationsrate fest. Sectio-Narkosen unter Isofluran werden vom Feten gut vertragen, ein leichter Anstieg der Bilirubinwerte beim Neugeborenen wurde diskutiert (de Amivi 2001). Teratogene Wirkungen beim Menschen sind nicht bekannt.

Desfluran

Desfluran (Suprane®) weist von allen Anästhesiemitteln den niedrigsten Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten sowie die geringste Löslichkeit auf. Es ist das am schwächsten wirksame Narkosegas. Desfluran wird wie Isofluran von allen halogenierten Inhalationsnarkotika nur sehr schwach metabolisiert, daher ist das toxische Potenzial gering. Wegen des schnellen Einschlafens und angenehmen Aufwachens der Patientin wird Desfluran häufig für Sectio-Narkosen benutzt, ohne dass Nachteile für Neugeborene oder Mutter bekannt wurden. Teratogene Wirkungen beim Menschen sind nicht bekannt. Ähnlich wie bei den übrigen halogenierten Inhalationsnarkotika ist die uterusrelaxierende Wirkung von der Tiefe der Anästhesie abhängig, und sie ist ähnlich stark wie bei Halothan (Yoo et al. 2006). Durch das schnelle An- und Abfluten ist der Uterustonus jedoch gut steuerbar.

Sevofluran

Sevofluran (Sevorane®) enthält als Halogen nur Fluorid. Der Anstieg im Blut ist etwas langsamer als bei Desfluran, aber schneller als bei allen anderen halogenierten Inhalationsnarkotika. Die Metabolisierungsrate liegt bei 3–5%. Sevofluran wird heute in vielen geburtshilflichen Zentren als Standardnarkotikum bei der Sectio angewandt, ohne dass negative Einflüsse auf das Neugeborene beschrieben werden. Auch teratogene Wirkungen sind beim Menschen nicht bekannt. Die uterusrelaxierende Wirkung von Sevofluran ist ähnlich stark wie bei Halothan oder Desfluran und durch schnelleres An- und Abfluten ebenso gut steuerbar wie bei Desfluran (Yoo et al. 2006).

Empfehlung für die Praxis

Die halogenierten Inhalationsnarkotika gehören in der Geburtshilfe zu den Standardnarkotika. Sie können bei Beachtung der charakteristischen Nebenwirkungen während der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei Anwendung unter der Geburt sind Uterusrelaxation, damit zusammenhängendes Blutungsrisiko und depressorische Auswirkungen auf das Neugeborene zu beachten.

2.16.2 Ether (Diethylether)

Ether (Äther zur Narkose) hat heute nur noch historische Bedeutung. Wegen schwerwiegender Nebenwirkungen wie z.B. der Explosivität von Ether-Luft-Gemischen, postnarkotischem Erbrechen und Erregungszuständen wird Ether als Narkotikum in Deutschland nicht mehr eingesetzt. Ether erreicht den Feten ungehindert; Hinweise auf teratogene Eigenschaften beim Menschen liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Ether-Tropfnarkosen sind während der Schwangerschaft und in der Geburtshilfe nicht indiziert. Sie können höchstens im Notfall eingesetzt werden, wenn keine anderen Narkosemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

N

Schwangerschaft

2.16.3 Lachgas

Lachgas (*Distickstoffmonoxid, Stickoxidul, N₂O*) ist ein träge reagierendes Gas mit guter analgetischer und geringer narkotischer Wirkung. Es muss daher mit anderen Narkotika und/oder Muskelrelaxanzien kombiniert werden.

Lachgas ist gegenüber den halogenierten Inhalationsnarkotika ein gut verträgliches Narkotikum, das weder deren negative Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System noch auf den Uterus besitzt. In seltenen Fällen kann Lachgas beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen, die eine Beatmung erforderlich macht (Langanke und Jährig 1987). Umfangreiche Studien über die Anwendung von Lachgas an über 1.000 Schwangeren lassen keine teratogenen Effekte erkennen (Crawford und Lewis 1986; Heinonen et al. 1977).

Besonders in England wird Lachgas in einer 50:50-Mischung mit Sauerstoff (Entonox) bei vaginalen Entbindungen oft angewandt. Die Anwendung ist für das Kind weitgehend harmlos, da verbleibendes Lachgas vom Neugeborenen über die Lunge schnell abgeatmet wird (dargestellt bei Reynolds 2010).

Empfehlung für die Praxis

Lachgas ist bei kleinen operativen Eingriffen in der Schwangerschaft ein ideales Inhalationsnarkotikum. Bei geburtshilflichen Eingriffen ist auf einen möglichen atemdepressiven Effekt beim Neugeborenen zu achten. Unter der Geburt ist es das am schnellsten wirkende Analgetikum.

2.16.4 Xenon

Das Edelgas *Xenon* (LENOXe®) kann ähnlich wie Lachgas zur Narkose verwendet werden. Da es teuer und nur eingeschränkt verfügbar ist, hat seine Anwendung sich nicht durchgesetzt. Im Tierversuch hat es sich nicht als teratogen oder fetotoxisch erwiesen (Burov et al. 2002).

2.16.5 Inhalationsnarkotika, berufliche Exposition

Schwangere, die im OP arbeiten, sind am Arbeitsplatz trotz moderner Gasabsaugung und Klimaanlage Narkosegasen ausgesetzt, wie Messungen bestätigt haben.

Die gebräuchlichen Anästhesiegase überschreiten leicht die Plazentaschranke (Herman et al. 2000; Cordier et al. 1992). Es gibt allgemein gültige Obergrenzen für die Belastung am Arbeitsplatz, die nicht nur für Schwangere gelten. In den USA ist für Lachgas eine maximal zulässige Raumluftkonzentration von 25 ppm festgesetzt, in Deutschland gelten 100 ppm als unbedenklich (MAK-Liste DFG 2010). Außer für Lachgas gibt es für Halothan (5 ppm) und Enfluran (20 ppm) einen MAK-Wert. Abweichend davon gilt derzeit ein Kurzzeitwert vom vierfachen MAK-Wert über eine Dauer von maximal 15 min, der maximal viermal während einer Arbeitsschicht auftreten darf. Einige Bundesländer haben für den Arbeitsschutz davon ab-

2.16 Narkotika, Lokalanästhetika und Muskelrelaxanzien

weichende Grenzwerte festgesetzt. Die korrekte Einhaltung der maximal zulässigen Belastungsgrenzen durch Narkosegase ist in der Praxis schwierig, und es müssen deshalb wiederholte Kontrollmessungen durchgeführt werden. Bei beruflich exponiertem *Anästhesie- und OP-Personal* wurde über erhöhte Abortraten berichtet, die auf die chronische Exposition mit Inhalationsnarkotika zurückgeführt wurden (Hemminki und Vineis 1985; Vessay und Nunn 1980). Später ließ sich der Verdacht in ausführlichen epidemiologischen Studien nicht eindeutig bestätigen, und begleitende Faktoren wie Stress, Kaffeekonsum, Rauchen, angespannte Körperhaltung sowie vorbestehende Abortneigung wurden als auslösende Ursachen angenommen (Rowland et al. 1992, 1995).

In mehreren Studien wurden ein vermindertes Geburtsgewicht und ein kürzeres Gestationsalter festgestellt (Ericson und Källén 1979; Rosenberg und Vanttinen 1978; Pharoah et al. 1977; Cohen et al. 1971). Die Langzeitentwicklung bis zum Alter von 5–13 Jahren wurde von Ratzon et al. (2004) bei 40 Kindern untersucht, deren Mütter als Anästhesistinnen oder Schwestern im OP Narkosegasen ausgesetzt waren, und mit 40 Kindern verglichen, deren Mütter in anderen Abteilungen im Krankenhaus arbeiteten. Weder bei den Neugeborenen noch bei den 5- bis 13-Jährigen gab es Unterschiede in ihrer Entwicklung. Jedoch wurden Einschränkungen der Grobmotorik, Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität häufiger in der exponierten Gruppe beobachtet. Die Höhe der Exposition korrelierte mit Einschränkungen der Feinmotorik und einem niedrigeren Intelligenzquotienten. Die untersuchten Fallgruppen sind aber zu klein, um verbindliche Rückschlüsse zu erlauben.

Zusammengefasst ist die Datenlage zum Fehlbildungsrisiko bei beruflicher Exposition mit Narkosegasen beruhigend, während Auswirkungen auf Spontanaborte und andere Entwicklungsstörungen weiterer Untersuchungen bedürfen.

Empfehlung für die Praxis

Es ist für Schwangere unbedenklich, in OPs mit modernen Absaugvorrichtungen für Narkosegase zu arbeiten, wenn die Luftkonzentrationen gemessen und die maximal erlaubten Arbeitsplatzkonzentrationen (vgl. MAK-Werte ▶ Kap. 2.23) nicht überschritten werden. Eine sicherere Alternative ist das Arbeiten in Krankenhausbereichen, in denen ohne Narkosegase gearbeitet wird, z.B. in OPs, in denen nur intravenöse Anästhesien durchgeführt werden, oder in der Prämedikationsprechstunde.

2.16.6 Injektionsnarkotika

Zu den Injektionsnarkotika gehören *Etomidat*, *Ketamin/Ketamin S*, *Methohexital* (Brevymital®, nicht mehr verfügbar), *Propofol* und *Thiopental*. Nach i.v. Injektion erreicht die Konzentration eines Injektionsnarkotikums sofort ihren Maximalwert im Blut, der dann wegen der rasch einsetzenden Umverteilung und Ausscheidung schnell wieder abfällt. Die Wirkung im Gehirn setzt wegen des starken Blutflusses schnell ein und klingt mit der Umverteilung schnell wieder ab. Alle Injektionsnarkotika passieren wegen ihrer hohen Lipidlöslichkeit rasch die Plazenta, werden aber vor Erreichen des fetalen Gehirns zunehmend im fetalen Blut verdünnt und z.T. auch in der fetalen Leber aufgenommen. Daher bewirkt die einmalige Bolusinjektion der Einleitungsdosis eines Injektionsnarkotikums keine Anästhesie des Feten bzw. Neugeborenen; erst nach wiederholten Dosen muss mit einer depressorischen Wirkung beim Feten gerechnet werden.

Die Serumkonzentration beim Neugeborenen ist bei Anwendung unter der Geburt umso geringer, je mehr Zeit zwischen Injektion des Narkotikums und der Geburt des Kindes verstreicht (Flowers 1959; Dailland et al. 1989). Alle genannten Injektionsnarkotika können während der Schwangerschaft benutzt werden; sie werden nachfolgend einzeln vorgestellt.

Etomidat

Etomidat (z.B. Etomidat-Lipuro[®], Hypnomidate[®]) ist ein Imidazol-Derivat, das durch unspezifische Esterasen abgebaut wird. Es führt zu einem sehr raschen Wirkungseintritt und raschen Abklingen der Wirkung (HWZ im Serum 3 min). Die kurze Wirkdauer beruht ähnlich wie bei den Barbituraten auf Umverteilung vom gut durchbluteten Gehirn in schlechter durchblutete große Gefäßgebiete, nämlich Muskel- und Fettgewebe (Lipophilie). Wegen seiner geringeren kardiodepressori-schen Wirkung ist es z.B. bei kardialen Vorerkrankungen der Mutter indiziert.

Ketamin

Ketamin (z.B. Ketamin[®]) ist ein rasch wirkendes Injektionsnarkotikum, das eine gute analgetische Wirkung besitzt und die Atmung kaum beeinflusst. Aufgrund einer Verstärkung der Empfindlichkeit gegenüber Sympathomimetika führt es zu deutlichen kardiovaskulären Effekten (z.B. Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck). Ketamin stimuliert dosisabhängig den Tonus und die Wehenfrequenz des Uterus und darf bei uteriner Hyperaktivität und drohender fetaler Hypoxie nicht eingesetzt werden. Aufgrund der Nebenwirkungen kann es fetale Funktionen beeinträchtigen und ein erweitertes Monitoring unter der Geburt erforderlich machen (Baraka et al. 1990; Reich und Silvay 1989). Ketamin hat in Einzelfällen bei Kaiserschnittentbindungen zu teilweise therapiebedürftigen Angstzuständen bei der Mutter geführt, dadurch wird der Einsatz trotz seiner guten analgetischen Eigenschaften stark limitiert. *Ketamin S* wird eine bessere Verträglichkeit zugeschrieben.

Propofol

Propofol (Disoprivan[®]) ist heute das neben Thiopental am meisten angewandte Injektionsnarkotikum in der Schwangerschaft. Als Einleitungssubstanz stellt es eine geeignete Alternative zu Thiopental dar (Richardson et al. 1991; Gin et al. 1990a, b). Für die Intubation zeichnet sich Propofol durch einen raschen Bewusstseinsverlust aus. Die kurze Aufwachzeit und geringe Nebenwirkungen sind von großem Vorteil für die schwangere Patientin. Nach Injektion überwindet Propofol die Plazenta rasch, die fetalen Blutkonzentrationen entsprechen etwa 70% der mütterlichen Werte (Jauniaux et al. 1998; Dailland et al. 1989). Propofol wird rasch aus dem Kreislauf des Neugeborenen entfernt (Dailland et al. 1989; Moore et al. 1989; Valtonen et al. 1989). In klinischen Untersuchungen fand sich bei Einleitung zur Sectio mit Propofol mit 2–2,8 mg/kg KG im Vergleich zu 4–5 mg/kg KG Thiopental kein Unterschied in den Apgar-Werten, den Säure-Basen-Parametern und dem neurologischen Zustand des Neugeborenen (D'Alessio 1998). In einer Studie, welche die ENNS (Early Neonatal Neurobehavioral Scale) benutzte (D'Alessio und Ramathanath 1998; Celleno et al. 1989), wurde bei Neugeborenen nach Sectio-Narkose mit Propofol im Vergleich zu Thiopental ein ungünstigeres Ergebnis bei einigen neurologischen Funktionen nachgewiesen. Diese Effekte waren aber zeitlich begrenzt. Gin et al. (1990b) fanden dagegen, dass Propofol dem Thiopental als Einleitungsnarkotikum zur Sectio überlegen war. Blutdruckabfälle waren nicht häufiger

zu beobachten als nach Thiopental. Wird die Gewinnung von Eizellen bei der In-vitro-Fertilisation (IVF) in Propofol-Narkose vorgenommen, so hat dies keinen Effekt auf den Schwangerschaftserfolg (Beilin et al. 1999; Christiaens et al. 1998). Die von einigen Autoren im Tierversuch gefundene fetale Neurotoxizität (Al-Jahdari et al. 2006) erachten andere Autoren als nicht auf den Menschen übertragbar (El-Beheiry et al. 2006). Bei Kindern und Erwachsenen wurde nach mehrstündiger Sedierung mit Propofol ein Propofol-Syndrom mit tödlichem Ausgang beschrieben (Wong 2010, Roberts et al. 2009;). Da unklar ist, ob Propofol auch intrauterin Auswirkungen auf den Feten haben kann, sollte es zur Langzeitsedierung bei Schwangeren (z.B. auf der Intensivstation) nicht benutzt werden.

Thiopental-Natrium

Thiopental-Natrium (z.B. Trapanal[®]) ist ein Thiobarbiturat, das sich durch schnellen Wirkungseintritt auszeichnet. Die kurze Wirkdauer ist durch Umverteilung bedingt. Anfangs reichert sich das Medikament wegen der guten Durchblutung im Gehirn an. Die anschließende Umverteilung in das Muskel- und Fettgewebe lässt die Konzentration im Gehirn rasch unter die narkotisch wirksame Schwelle abfallen. Da Thiobarbiturate den Uteruston und die Wehentätigkeit nicht beeinflussen, bleibt nach der Geburt die Kontraktionsfähigkeit des Uterus erhalten. Außerdem wurden keine Interaktionen mit α - oder β -Sympathomimetika beschrieben. Thiobarbiturate lassen sich bereits 1 min nach Injektion im fetalen Blut nachweisen. Die Konzentration liegt dabei nur gering unter der im mütterlichen Blut. Während der Geburt ist bei niedriger Dosierung (i.v. bis 5 mg/kg KG) keine Beeinträchtigung des Feten zu erwarten. Bei höherer Dosierung muss mit einer Atemdepression beim Neugeborenen gerechnet werden (Langanke und Jährig 1987).

Empfehlung für die Praxis

Propofol und Thiopental gehören zu den Mitteln der Wahl für Vollnarkosen sowohl für geburtshilfliche Narkosen als auch für Narkosen während der Schwangerschaft. Wegen der unklaren Datenlage zum Propofol-Syndrom sollte Propofol nicht zur Langzeitsedierung bei Schwangeren benutzt werden. Bei entsprechender Indikation kann auch Etomidat eingesetzt werden. Auch nach Anwendung dieser drei Narkotika ist beim Neugeborenen die depressorische Wirkung zu beachten. Ketamin ist bei schwangeren Hypertonikerinnen und bei Präeklampsie insbesondere wegen der blutdrucksteigernden Wirkung kontraindiziert. Alle Injektionsnarkotika sollten in der niedrigsten wirksamen Dosierung eingesetzt werden.

2.16.7 Lokalanästhetika

Zu den Lokalanästhetika gehören *Lidocain*, Bupivacain und sein linksdrehendes Enantiomer *Levobupivacain* (Chirocain[®]), *Ropivacain*, *Prilocain*, *Articain*, *Mepivacain* (z.B. Meaverin[®], Scandicain[®], *Prilocain* (PASCONEURAL-Injektions[®]), das nur noch als Rachentherapeutikum angewendete *Benzocain* (z.B. Anaesthesin[®], Dorithricin[®]) und das nur lokal verwendete *Cinchocain* (z.B. DoloPosterine N[®]). Lokalanästhetika zeichnen sich durch verschieden lange Wirksamkeit aus; daraus ergeben sich unterschiedliche Indikationen. Lokalanästhetika verbleiben nicht am Ort ihrer Applikation, sondern werden in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und deren Gefäßreichtum resorbiert und gelangen über das mütterliche Blut zum Feten. Sie haben neben ihrer eigentlichen Wirkung, der Unterbrechung der Nervenimpulsleitung, je nach (toxischer) Konzentration eine erregende bis krampfauslö-

sende Wirkung auf das Zentralnervensystem, sie hemmen die Erregungsausbreitung am Herzen und erweitern die Blutgefäße. Bei schwangeren Patientinnen, die eine PDA erhalten, beträgt die Häufigkeit systemisch toxischer Reaktionen durch Lokalanästhetika 1% im Vergleich zu 0,2–0,3% bei Nichtschwangeren. Die ZNS-Toxizität von Lokalanästhetika korreliert gut mit ihrer anästhetischen Potenz. Der Zusatz vasokonstriktorischer Substanzen wie z.B. *Adrenalin/Epinephrin* oder *Noradrenalin/Norepinephrin* kann die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums erhöhen und die Blutspiegel durch die Verringerung der Absorptionsrate erniedrigen. Dadurch wird das Risiko für Komplikationen wie Gewebnekrosen oder Gangrän erhöht. Metabisulfit, das adrenalinhaltigen Lokalanästhetika-Lösungen als Antioxidans zugesetzt wird, wirkt neurotoxisch und ist evtl. an der Auslösung eines Cauda-equina-Syndroms beteiligt.

Generell werden Lokalanästhetika in allen Phasen der Schwangerschaft jedoch gut vertragen. Sie scheinen keine anhaltenden Auswirkungen auf die Neurophysiologie des Neugeborenen zu haben. Es wurden keine teratogenen Schäden nach Einsatz im 1. Trimenon beobachtet.

Nachfolgend werden die meistverwendeten Lokalanästhetika kurz vorgestellt.

Articain

Articain (Ultracain®) wird vor allem in der Zahnmedizin häufig verwendet, auch in Kombination mit Adrenalin. Es gibt keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Wirkungen.

Bupivacain

Bupivacain (z.B. Carbostesin®, Bucain®) ist das in der Geburtshilfe zurzeit am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum. Es hat eine starke Wirkung und ausgeprägte zentralnervöse und kardiotoxische Nebenwirkungen, die in der Schwangerschaft zusätzlich durch Progesteron verstärkt werden. Bupivacain kann zu einem Reentry-Phänomen mit Auslösung ventrikulärer Tachykardien und Kammerflimmern führen. Die Rate an toxischen Wirkungen konnte deutlich gesenkt werden, nachdem das 0,75%ige Bupivacain in der Geburtshilfe nicht mehr angewandt wurde. Der Hauptvorteil dieses Lokalanästhetikums liegt in der langen Wirkdauer (3–10 h). Besonders bei Verwendung niedriger Konzentrationen kommt es eher zur sensorischen als zur motorischen Blockade. Wegen der hohen Eiweißbindung ist die Plazentapassage im Vergleich zu Lidocain gering. De Barros Duarte et al. (2011) ermittelten für das R-Enantiomer und das S-Enantiomer einen plazentaren Übergang von 32%.

Lidocain

Lidocain (z.B. Xylocain®), das am häufigsten eingesetzte Lokalanästhetikum, hat wegen seines niedrigen pKa-Werts (7,7–7,8) einen schnellen Wirkungseintritt und überschreitet leicht die Plazenta. In einer neuen Studie wurde ein plazentarer Übergang von 60% für Lidocain und seinen Metaboliten ermittelt (de Barros Duarte et al. 2011). Ein negativer Einfluss auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. In einer Studie mit mehr als 1.200 Schwangeren fand sich keine Zunahme der Fehlbildungsrate (Heinonen et al. 1977). Lidocain wird auch in der geburtshilflichen Periduralanästhesie eingesetzt. Es lindert den Geburtsschmerz, ohne die Wehenstärke oder die Mitarbeit der Gebärenden wesentlich zu beeinträchtigen. Auch bei dieser An-

wendung gibt es einige Berichte über negative Auswirkungen. Sie betreffen toxische Auswirkungen auf das Neugeborene nach Pudendusnästhesie der Mutter (Bozynski et al. 1987), Veränderungen von evozierten Potenzialen im Stammhirn (Bozynski et al. 1989) und Temperaturregulationsstörungen mit Hyperthermie nach mehrstündiger Epiduralanalgesie (Macaulay et al. 1992). In einigen Studien wurde die PDA mit Veränderungen des Verhaltens beim Neugeborenen in Zusammenhang gebracht, die jedoch selten und nur vorübergehend sind (Decocq et al. 1997; Fernando et al. 1997).

Prilocain

Prilocain (z.B. Xylonest®) wird zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie und in Kombination mit Lidocain auch zur Oberflächenanästhesie (Emla®) eingesetzt. Bei vergleichsweise geringerer systemischer Toxizität ist aber einer seiner Metaboliten, o-Toluidin, ein toxischer Methämoglobinbildner. Besonders nach Pudendusnästhesie in der Geburtshilfe gibt es mehrere Fallberichte über Methämoglobinämie beim Neugeborenen (Heber et al. 1995; Hrgovic 1990). Dagegen fanden Kirschbaum et al. (1991) bei 17 Frauen, die eine Pudendusnästhesie mit einer auf 200 mg Prilocain begrenzten Dosis erhalten hatten, keine erhöhten Methämoglobinwerte bei den Müttern und nur geringfügig erhöhte Werte bei den Neugeborenen, von denen keines eine symptomatische Methämoglobinämie entwickelte. Bei einer Untersuchung der durch Lokalanästhetika ausgelösten Methämoglobinämien fand Guay (2009) bei der Anwendung von Prilocain und Benzocain ein höheres Risiko als bei anderen Lokalanästhetika.

Ropivacain

Ropivacain (Naropin®) ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit einer dem Bupivacain vergleichbaren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei geringerer Kardiotoxizität. Die vorzugsweise sensorische Blockade ist noch ausgeprägter als bei Bupivacain. Dennoch hat sich bei Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain bisher kein Vorteil hinsichtlich motorischer Blockaden (die eine instrumentelle Entbindung notwendig machen) bei gleicher Anästhesiequalität nachweisen lassen (Eddleson et al. 1996). Toxische und zentralnervöse Nebenwirkungen treten bei Ropivacain im Vergleich mit Bupivacain erst bei einer höheren Gesamtmenge an verabreichtem Lokalanästhetikum auf (Santos et al. 1995). Die Austestung der minimal lokalanästhetischen Konzentration (MLAC) zeigte, dass die anästhetische Potenz von Ropivacain um 30% geringer ist als die von Bupivacain.

Kombination von Lokalanästhetika mit anderen Wirkstoffen

Ein Zusatz von Opioiden zu epidural verabreichten Lokalanästhetika bietet den Vorteil des schnelleren Wirkungseintritts, verbesserter Analgesie und einer Reduktion des Bedarfs an Lokalanästhetika. Dadurch kann die Rate motorischer Blockaden und instrumenteller Entbindungen gesenkt werden. Bei rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren werden lipophile Opioide wie *Sufentanil* und *Fentanyl* bevorzugt, da sie schnell am Applikationsort aufgenommen werden und dadurch die Analgesie regional begrenzt bleibt. Das Risiko einer späteren Atemdepression kann aufgrund der kürzeren Liquorverweildauer gesenkt werden. Andere opioidbedingte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Pruritus treten seltener auf (Gogarten et al. 1997). Lipophile Opioide wie Sufentanil werden leichter in das Gefäßsystem aufgenommen und können in signifikanten Konzentrationen im

Plasma nachgewiesen werden. Beim Vergleich mit Fentanyl führt Sufentanil zu einer besseren Schmerzausschaltung und reichert sich trotz nachweisbarer Plazentapassage weniger im Neugeborenen an (Loftus 1995). Bei epiduraler Injektion führen 30 µg Sufentanil nicht zu einer klinisch relevanten neonatalen Beeinträchtigung (► Kap. 2.1). Ob die Gabe von Fentanyl in der PDA unter der Geburt oder die PDA selbst eine negative Wirkung auf Stillbeginn oder Stilldauer haben, wird kontrovers diskutiert (Übersicht bei Reynolds 2011; ► Kap. 4.1.8).

Die Zugabe von *Clonidin* (z.B. Catapresan®) zu epidural verabreichten Lokalanästhetika führt zu einer Reduktion des Bedarfs an Lokalanästhetika bei verbesserter Analgesie und weniger opioidbedingten Nebenwirkungen wie z.B. Pruritus (Waller 2010). In der mit Clonidin behandelten Gruppe lagen die Blutdruckwerte im Behandlungszeitraum niedriger, es waren aber keine therapeutischen Maßnahmen erforderlich. Dewandre (2010) fand eine vergleichbare Reduktion der minimalen Lokalanästhetikakonzentration bei Zugabe von 5 µg Sufentanil wie von 75 µg Clonidin zu 0,2%igem Ropivacain als Bolus. Clonidin wurde allerdings wegen vermehrt auftretender Hypotonie nicht zur Routineanwendung empfohlen.

Empfehlung für die Praxis

Lokalanästhetika dürfen auch in der Schwangerschaft zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie eingesetzt werden. Das gilt auch für Präparate mit Adrenalinzusatz. Zu bevorzugen sind bewährte Vertreter dieser Gruppe wie z.B. in der Geburtshilfe Bupivacain und in der Zahnmedizin Articain. Prilocain ist wegen des vergleichsweise hohen Risikos der Methämoglobinbildung zu meiden. Mepivacain sollte nur angewendet werden, wenn andere Lokalanästhetika nicht in Frage kommen. Bei Zugabe von Clonidin in die epidurale Infusion muss der Blutdruck gut überwacht werden.

2.16.8 Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien werden immer dann in der Narkose eingesetzt, wenn sich durch Narkotika allein keine ausreichende Erschlaffung der Skelettmuskulatur erreichen lässt, die vor allem zur Intubation wichtig ist.

Suxamethonium (*Succinylbischolin*; Lysthenon®, Pantolax®) ist ein depolarisierendes Muskelrelaxans, das durch die Plasmacholinesterase schnell abgebaut wird. Wegen seines schnellen Wirkeintritts und seiner kurzen Wirkdauer wird es sehr häufig eingesetzt, wenn wegen Aspirationsgefahr eine Schnellintubation notwendig ist, also bei Schnitteinblendungen unter Vollnarkose. Heinonen et al. (1977) fanden bei 26 Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Succinylcholin behandelt wurden, keine Anomalien. Vorübergehende Atemdepression bei Neugeborenen wurde vereinzelt nach Succinylcholinbehandlung unter der Geburt beschrieben. Bei ca. 3–4% der Bevölkerung ist die Plasmacholinesterase erniedrigt. Zusätzlich verringert sich die Aktivität dieses Enzyms am Ende der Schwangerschaft um bis zu 30%. Bei diesen Patientinnen kann es nach Succinylcholingabe zur Verlängerung der Wirkung mit der Notwendigkeit einer Nachbeatmung und zur Apnoe beim Neugeborenen kommen (Cherala et al. 1989). Solche Komplikationen sollten durch Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis vermieden werden. Succinylcholin kann bereits bei Dosen von 1 mg/kg den Tonus des Uterus erhöhen oder die Wehentätigkeit stimulieren. Dieser unerwünschte Effekt ist bei drohender fetaler Hypoxie zu beachten.

Alcuronium (Alloferin®), *Atracurium* (Tracrium®), *Cisatracurium* (Nimbex®), *Mivacurium* (Mivacron®), *Pancuronium* (Pancuronium duplex®), *Rocuronium* (Esmeron®) und *Vecuronium* (Norcuron®) gehören wie *Tubocurarin* zu den kompetitiv hemmenden Muskelrelaxanzien. Im Gegensatz zu den Narkotika und Lokalanästhetika passieren Muskelrelaxanzien wegen ihres hohen Dissoziationsgrads und ihrer geringen Lipidlöslichkeit die Blut-Hirn-Schranke und auch die Plazenta nur in geringem Ausmaß. Im Nabelschnurblut bzw. im fetalen Gewebe erreichen sie deshalb nur etwa 10 % der bei der Mutter gemessenen Konzentration. Diese Konzentrationen reichen nicht aus, um beim Feten eine relaxierende Wirkung hervorzurufen. Es gibt jedoch einen Fallbericht über eine 10 h anhaltende Neugeborenenparalyse nach Gabe von 245 mg d-*Tubocurarin* zur Behandlung eines Status epilepticus bei der Mutter (Lusso und Datta 1993) und über eine an tierexperimentelle Beobachtungen erinnernde angeborene Gelenksteife (Arthrogrypose) beim Kind nach Behandlung eines mütterlichen Tetanus mit Tubocurarin über 2,5 Wochen am Ende des 1. Trimenons (Jago 1970).

Teratogene Eigenschaften wurden bisher nicht beobachtet. Insbesondere *Pancuronium* hat sich in der Geburtshilfe bewährt. Bei einer Dosierung von 0,03 mg/kg wurden bei 800 Schnittentbindungen keine Nebenwirkungen bei den Neugeborenen beobachtet (Langanke und Jährg 1987). Wegen seiner langen Wirkdauer wird es heute bei Schnittentbindungen nur noch selten angewendet. Es kann auch zur Relaxierung des Feten bei intrauteriner Transfusion benutzt werden (Moise et al. 1987).

Atracurium soll *Pancuronium* bei der direkten Relaxation des Feten überlegen sein, wenn dieser wegen einer Anämie für eine intrauterine Transfusion vorbereitet werden soll (Mouw et al. 1999). In einer anderen Untersuchung werden Vorteile des *Vecuroniums* bei dieser Anwendung beschrieben. Einschränkungen der fetalen Herzfrequenz sollen geringer als bei *Pancuronium* sein (Watson et al. 1996). Bei *Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT Procedure)* oder in der Fetalchirurgie wird *Vecuronium* zur Relaxation des Feten angewendet (Tran 2010).

Zunehmend wird auch *Rocuronium* (Esmeron®) zur Schnellintubation bei Vollnarkosen in der Schwangerschaft eingesetzt. Bisher war die im Vergleich zu Suxamethonium längere Wirkdauer ein Nachteil, wenn es zu Intubationsproblemen kam. Dank *Sugammadex* (Bridion®), einem Cyclodextrin, kann die durch *Rocuronium* verursachte neuromuskuläre Blockade schnell aufgehoben werden (Sharp und Levy 2009). In einer Serie von 7 Patientinnen wurde Sugammadex zur Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch *Rocuronium* nach Kaiserschnittentbindung unter Vollnarkose verwendet. Bei keiner Patientin kam es zu einer Recurarisierung, und keines der Neugeborenen zeigte Zeichen muskulärer Schwäche (Pühringer 2010).

Mivacurium (Mivacron®) ist ein kurzwirkendes nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans, das ebenso wie Succinylcholin durch Plasmacholinesterase abgebaut wird. Wegen der kurzen OP-Zeiten bei Kaiserschnitt bietet es sich als Muskelrelaxans an; bei einem Mangel an Plasmacholinesterase kommt es ebenso wie beim Succinylcholin zur Verlängerung der Wirkdauer.

Völlig andere Indikationen haben Präparate mit *Botulinum-Neurotoxin (BoNT)* (BOTOX®, Dysport®), die beim Blepharospasmus und bei anderen fokalen Spastizitäten sowie bei primärer Hyperhidrosis appliziert werden. Systematische Untersuchungen zur Schwangerschaft liegen nicht vor. Anaphylaktoide Reaktionen sind nicht auszuschließen.

Empfehlung für die Praxis

Im Rahmen der Narkose dürfen die üblichen Muskelrelaxanzien in der Schwangerschaft eingesetzt werden, dabei sind möglichst niedrige Dosierungen zu wählen.

Botulinum-Neurotoxin sollte nicht verabreicht werden, da es sich nicht um eine vitale Indikation handelt. Eine dennoch erfolgte Exposition erfordert keine Konsequenzen, wenn die Mutter keine nennenswerten Nebenwirkungen hatte.

Literatur

- Aboud TK, et al.: Comparative maternal and neonatal effects of halothane and enflurane for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 663–8.
- Al-Jahdari WS, Saito S, Nakano T, et al.: Propofol induces growth cone collapse and neurite retractions in chick explant culture. *Can J Anaesth* 2006; 53(11): 1078–85.
- Baraka A, Louis F, Dalleh R: Maternal awareness and neonatal outcome after ketamine induction for anesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth* 1990; 37: 641–4.
- Beilin Y, Bodian CA, Mukerjee T, et al.: The use of propofol, nitrous oxide or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Anesthesiology* 1999; 90: 36–41.
- Bozynski MEA, Rubarth LB, Patel JA: Lidocaine toxicity after maternal pudendal anesthesia in a term infant with fetal distress. *Am J Perinatol* 1987; 4: 164–6.
- Bozynski MEA, Schumacher RE, Deschener LS, et al.: Effect of prenatal lignocaine on auditory brain stem evoked response. *Arch Dis Child* 1989; 64: 934–8.
- Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, et al.: Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1165–7.
- Burov NE, Arzamastsev EV, Kornienko Llu, et al.: [Investigation of the teratogenic and embryotoxic action of xenon]. *Anesteziol Reanimatol* 2002; 4: 69–70.
- Celleno D, Capogna G, Thomasseti M, et al.: Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1989; 62: 649–54.
- Cheek TG, Baird E: Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(4): 535–45.
- Cherala SR, Eddie DN, Sechzer PH: Placental transfer of succinylcholine causing transient respiratory depression in the newborn. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17: 202–4.
- Christiaens F, Janssenswillen C, van Steirteghem AC, et al.: Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block. A case controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 2456–60.
- Cohen EN, Bellville JW, Brown BW: Anaesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anaesthetists. *Anesthesiology* 1971; 35: 343–7.
- Cordier S, Ha MC, Ayme S, et al.: Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 11–7.
- Crawford JS, Lewis M: Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anaesthesia* 1986; 41: 900–5.
- Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al.: Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989; 71: 827–34.
- D'Alessio JG, Ramanathan J: Effects of maternal anesthesia in the neonate. *Semin Perinatol* 1998; 22: 350–62.
- De Barros Duarte L, Dantas M6ises EC, Cavalli RC, et al.: Distribution of bupivacaine enantiomers and lidocaine and its metabolite in the placental intervillous space and in the different maternal and fetal compartments in term pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(2): 212–7.
- Decocq G, Brazier M, Hary L: Serum bupivacaine concentrations and transplacental transfer following repeated epidural administrations in term parturients during labour. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 365–70.

- DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste. Weinheim: Wiley-VCH 2010.
- Duncan PG, et al.: The safety of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790–4.
- Ebi KL, Rice SA: Reproductive and developmental toxicity of anesthetics in humans. In: Rice SA, Fish KA (eds.) *Anesthetic Toxicity*. New York: Raven 1994, pp. 175–98.
- Eddleson JM, Holland JJ, Griffin RP, et al.: A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 76: 66–71.
- El-Beheiry H, Kavanagh B: Is propofol neurotoxic to the developing brain? *Can J Anaesth* 2006; 53(11): 1069–73.
- Ericson HA, Källén AJB: Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancy. *Anesth Analg* 1979; 58: 302–5.
- Fernando R, Bonello E, Gill P, et al.: Neonatal welfare and placental transfer of fentanyl and bupivacaine during ambulatory combined spinal epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 1997; 52: 517–24.
- Flowers CE Jr: The placental transmission of barbiturates and thiobarbiturates and their pharmacological action on the mother and the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 730–42.
- Gin T, Gregory MA, Chan K, et al.: Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1990 [a]; 18: 180.
- Gin T, Gregory MA, Oh TE: The hemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1990 [b]; 18: 175.
- Gogarten W, Marcus MA, van Aken H: Geburtshilfliche Schmerztherapie. *Anästhesist* 1997; 46: 159–64.
- Guay J: Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009; 108(3): 837–45.
- Heber G, Hasenburg A, Jaspers V, et al.: Methämoglobinämie beim Neugeborenen – durch Prilocain verursacht? – Eine Falldarstellung. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117(2): 105–7.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: John Wright 1977.
- Herman NL, Li AT, van Decar TK, et al.: Transfer of methohexital across the perfused human placenta. *J Clin Anesth* 2000; 12: 25–30.
- Hemminki K, Vineis P: Extrapolation of the evidence on teratogenicity of chemicals between humans and experimental animals: chemicals other than drugs. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1985; 5: 251–318.
- Hrgovic Z: Methämoglobinämie bei einem Neugeborenen nach Pudendus-Anästhesie der Gebärenden mit Prilocain – Ein Fallbericht. *Anästh Intensivther Notfallmed* 1990; 25(2): 172–4.
- Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, et al.: Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 2001; 62(4): 401–5.
- Jago RH: Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch Dis Child* 1970; 45: 277–9.
- Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, et al.: Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 290–1.
- Karaman S, Akercan F, Aldemir O, et al.: The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. *J Int Med Res* 2006; 34(2): 183–92.
- Kirschbaum M, Biscopig J, Bachmann B, et al.: Fetale Methämoglobinämie durch Prilocain – ist der Einsatz von Prilocain zur Pudendusblockade noch gerechtfertigt? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991; 51(3): 228–30.
- Langanke D, Jähig K: Narkotika, Muskelrelaxanzien und Lokalanästhetika. In: Huller H, Jähig D, Göretzlehner G, Träger A (Hrsg.) *Arzneimittelanwendung in Schwangerschaft und Stillperiode*. Berlin: Volk und Gesundheit 1987, S. 105–17.

- Liechty KW: Ex-utero intrapartum therapy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(1): 34–9.
- Loftus JR, Hill H, Cohen SE: Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administration with bupivacaine during labor. *Anesthesiology* 1995; 83: 300–8.
- Lusso SA, Datta S: Anaesthesia for caesarean delivery. Part III: General anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1993; 2: 109.
- Macaulay JH, Bond K, Steer PJ: Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 665–8.
- Moise KR Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, et al.: The use of fetal neuromuscular blockade during intrauterine procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 874–9.
- Moore J, Bill KM, Flynn RJ, et al.: A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 753.
- Mouw RJ, Klumper F, Hermans J, et al.: Effect of atracurium or pancuronium on the anemic fetus during and directly after intravascular intrauterine transfusion. A double blind randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 763–7.
- Olney JW, Farber NB, Wozniak DF, et al.: Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 383–8.
- Pharoah PO, Alberman E, Doyle P: Outcome of pregnancy among women in anesthetic practice. *Lancet* 1977; 1: 34–6.
- Reich DL, Silvay G: Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36: 186–97.
- Ratzon NZ, Ornoy A, Pardo A, et al.: Developmental evaluation of children born to mothers occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 476–82.
- Reynolds F: The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(3): 289–302.
- Richardson M, Abboud TK, Zhu MD, et al.: Propofol as an induction and maintenance agent for caesarean section: maternal and neonatal effects (Abstract). *Anesthesiology* 1991; 75: 1077.
- Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al.: Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 2009; 13(5): R169.
- Rosenberg PH, Vantinen H: Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. *Int J Epidemiol* 1978; 11: 250–6.
- Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al.: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992; 327: 993–7.
- Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al.: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531–8.
- Santos AC, Arthur GR, Wlody D, et al.: Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82: 734–40.
- Sharp LM, Levy DM: Rapid sequence induction in obstetrics revisited. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(3): 357–61.
- Tran KM: Anesthesia for fetal surgery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(1): 40–5.
- Tunstall ME, Sheikh A: Comparison of 1.5% enflurane with 1.25% isoflurane in oxygen for caesarean section: avoidance of awareness without nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1989; 62: 138–43.
- Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P: Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1989; 44: 758.
- Vessey MP, Nunn JF: Occupational hazards of anaesthesia. *BMJ* 1980; 281: 696–8.
- Watson WJ, Atchison SR, Harlass FE: Comparison of pancuronium and vecuronium for fetal neuromuscular blockade during invasive procedures. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 151–4.

Wong JM: Propofol infusion syndrome. *Am J Ther* 2010; 17(5): 487–91.
 Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, et al.: The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg* 2006; 103(2): 443–7.

2.17 Dermatika und Lokaltherapeutika

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Arzneimittel in der Dermatologie sowie andere häufig verwendete Lokaltherapeutika behandelt. Weitergehende Informationen zu einzelnen Arzneimitteln finden sich unter den Substanzbegriffen in anderen Abschnitten. Antinfektiva werden in ► Kapitel 2.6 besprochen.

2.17.1 Schwangerschaftstypische Veränderungen an der Haut

Die Umstellung des Organismus in der Schwangerschaft führt an der Haut zu typischen morphologischen und funktionellen Veränderungen. Sie sind völlig normal und müssen nicht behandelt werden. Dazu gehören:

- **Pigmentierung:** Auffallend ist im Gesicht das Auftreten einer fleckigen Hyperpigmentierung (Melasma), die sich bald nach der Geburt gewöhnlich spontan zurückbildet. Sie wird durch UV-Licht verstärkt, z.B. durch direkte Sonnenbestrahlung, und kann durch Anwendung von Sonnenschutzsalben gemildert werden. Außerdem verstärkt sich bei Schwangeren die Pigmentierung der Brustwarzen und Warzenhöfe, der Umgebung des Nabels, der Achseln, des Genital- und Analbereichs, und auch Muttermale werden u.U. dunkler. Allgemein nimmt die Lichtempfindlichkeit bei Schwangeren zu.
- **Striae:** An Bauch, Hüften, Oberschenkeln und auch an den Brüsten treten in der 2. Hälfte der Schwangerschaft relativ häufig Striae distensae auf. Mit Zunahme des Leibesumfangs werden diese breiter und zahlreicher. Die Haut ist im Bereich der Striae dünn, schlaff und ohne Elastizität. Eine wirksame medikamentöse Prophylaxe ist nicht bekannt.
- **Fibrome:** Weiche Fibrome treten besonders in der Hals- und Axillaregion vermehrt auf.
- **Gefäßveränderungen:** Die Haut wird stärker durchblutet, fühlt sich wärmer an, und die vasomotorische Erregbarkeit der Hautgefäße nimmt zu. Das führt zu rascherem Erröten bzw. Erblassen und zu einem verstärkten Dermografismus. Außerdem werden die Venen an Brust und Bauchhaut deutlicher sichtbar, und es können Varizen an den Beinen und der Vulva sowie Hämorrhoiden auftreten.
- **Hautdrüsen, Haare und Nägel:** Besonders in der Frühschwangerschaft kann die Sekretion der Schweißdrüsen deutlich zunehmen. Eine bestehende Akne bessert sich häufig. Andererseits kann vom 3. Monat an eine akute Schwangerschaftsakne (Acne gravidarum) auftreten, die sich im Wochenbett zurückbildet. Das Wachstum von Kopfhair und Nägeln ist in der Schwangerschaft generell beschleunigt. Nach der Geburt kommt es im Rahmen einer erneuten Synchronisation des Haarwachstums zu einem oft bedrohlich erscheinenden Haarausfall. Dieses als postpartales Effluvium bezeichnete Phänomen ist physiologisch. Der Haarwuchs normalisiert sich üblicherweise innerhalb der folgenden Monate und bedarf keinerlei Therapie.

Externa werden in der Schwangerschaft vermehrt resorbiert. Dies gilt insbesondere bei entzündlich veränderter Haut und Wundflächen und kann zur Exposition des Feten mit dem Wirkstoff führen.

2.17.2 Antiseptika und Desinfizienzien

Desinfizienzien sollten einerseits eine starke bakterizide oder bakteriostatische Wirkung besitzen und andererseits eine gute lokale Verträglichkeit an Haut, Schleimhäuten und Wundgewebe aufweisen. Außerdem sollten sie bei Resorption möglichst nicht zu systemischen toxischen Effekten führen.

Alkohol

Bei der lokalen Anwendung von Alkoholen in der Schwangerschaft – in der Praxis haben nur *Ethanol* und *Isopropylalkohol* (Isopropanol) eine Bedeutung – wurden bisher keine toxischen Effekte bei üblicher Anwendung beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Alkohol-Derivate sind ungefährlich und können als Desinfizienzien in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Benzoylperoxid

Benzoylperoxid (z.B. BENZOYT®) wird insbesondere zur äußeren Aknebehandlung verwendet. Etwa 5% werden resorbiert (Leachman und Reed 2006), in der Haut entsteht z.T. Benzoesäure daraus. Bei gleichzeitiger topischer Therapie mit Retinoiden werden diese vermehrt resorbiert. Benzoylperoxid wird auch in der Lebensmittel- und Kunststoffherstellung benutzt. Es liegen keine für eine Risikobewertung ausreichenden epidemiologischen Daten vor. Trotz der umfangreichen Anwendung gibt es keine Hinweise auf teratogene Effekte.

Empfehlung für die Praxis

Benzoylperoxid darf bei Schwangeren zur Aknebehandlung begrenzter Areale (z.B. Gesicht) eingesetzt werden.

Povidon-Iod

Bei Anwendung von *Povidon-Iod* (z.B. Betaisodona®, PVP-Jod-ratiopharm®) zur lokalen Desinfektion an der intakten Haut, an Wunden und Schleimhäuten sowie in Körperhöhlen muss mit dem Übertritt von Iod auf den Feten gerechnet werden. Dies kann zu Funktionsstörungen der fetalen Schilddrüse führen. Bei Vaginalspülungen unter der Geburt kann es zu einer vorübergehenden Erhöhung des TSH beim Neugeborenen als Zeichen einer passageren Hypothyreose kommen (Weber et al. 1998), aber auch zu Auswirkungen auf den mütterlichen Schilddrüsenstoffwechsel und deren Iod-Ausscheidung (Velasco et al. 2009). Eine Untersuchung bei 42 Mutter-Kind-Paaren fand zwar signifikant erhöhte Iod-Ausscheidungen im Urin bei Mutter und Kind, wenn zur Sectio-Vorbereitung Povidon-Iod benutzt wurde, die TSH-Werte der Kinder unterschieden sich aber nicht von einer mit alkoholischen Lösungen desinfizierten Kontrollgruppe (Tahirovic et al. 2009). Hinweise auf teratogene Effekte bei vaginaler Anwendung in der Schwangerschaft haben sich in einer retrospektiven vergleichenden Untersuchung von fehlgebildeten und gesunden Kindern nicht ergeben (Czeizel et al. 2004). Andererseits ist eine ungestörte fetale Schilddrüsenfunktion wichtig für die ZNS-Differenzierung.

Empfehlung für die Praxis

Iodhaltige Desinfizienzien dürfen in der Schwangerschaft nur kleinflächig für wenige Tage angewendet werden. Die Spülung von Körperhöhlen mit iodhaltigen Lösungen sollte unterbleiben. Eine dennoch erfolgte Anwendung ist nach heutigem Wissen nicht mit bleibenden Schäden verbunden.

Phenol-Derivate

Phenol-Derivate werden überwiegend in frei verkäuflichen Präparaten für die Mundspülung, die Hautdesinfektion und die perianale Desinfektion eingesetzt. Lösungen von Phenol-Derivaten wie *Kresol* (Lysol®) und *Thymol* sowie von *chlorierten Phenol-Derivaten* (z.B. 4-*Chlorkresol*, Sagrotan®, *Triclosan*, z.B. in Sicorten plus®) sind in der Schwangerschaft als relativ sicher anzusehen. Sie sollten in einer Konzentration von nicht mehr als 2% und nur an der unverletzten Haut angewendet werden. Bei höheren Konzentrationen muss mit relevanter Resorption gerechnet werden.

Chlorhexidin (z.B. Lemocin CX®) ist bei Schwangeren zur Desinfektion von Haut und Schleimhäuten geeignet. In einer Studie mit 2.500 Mutter-Kind-Paaren wurde jedoch nach Desinfektion der Scheide mit Chlorhexidin beim mütterlichen und kindlichen postpartalen Verlauf keine Überlegenheit im Vergleich zu Placebo beobachtet (Saleem et al. 2010).

Mit dem neurotoxischen Phenol-Derivat *Hexachlorophen* ist dagegen Zurückhaltung in der Schwangerschaft angezeigt, da bei Behandlung größerer Flächen und mit Konzentrationen von mehr als 3% bei behandelten Patienten resorptive Vergiftungsbilder mit ZNS-Symptomatik beobachtet wurden. In einigen tierexperimentellen Studien hat sich Hexachlorophen als teratogen gezeigt. In den letzten Jahrzehnten wurde in mehreren Publikationen der berufliche Kontakt mit Hexachlorophen bezüglich möglicher fetotoxischer Wirkungen kontrovers diskutiert. Eine ältere Untersuchung an 3.000 gewerblich exponierten Schwangeren fand keine Auffälligkeiten (Baltzar et al. 1979), eine weitere retrospektive Untersuchung postulierte einen Zusammenhang zwischen mentaler Entwicklungsretardierung und beruflicher Exposition im letzten Schwangerschaftsdrittel (Roeleveld et al. 1993).

Empfehlung für die Praxis

Hexachlorophen ist in der Schwangerschaft zu meiden. Eine dennoch erfolgte (versehentliche) Anwendung erfordert keine Konsequenzen. Die übrigen Phenol-Derivate wie z.B. Chlorhexidin dürfen bei Schwangeren indikationsgerecht zur Desinfektion von Haut und Schleimhäuten eingesetzt werden.

Quecksilberverbindungen

Quecksilber kann aus Zubereitungen zur äußeren Anwendung (früher in Mercurchrom®) quantitativ resorbiert werden und ist potenziell entwicklungstoxisch (Lauwerys et al. 1987).

Empfehlung für die Praxis

Quecksilberhaltige Desinfizienzien sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Eine dennoch erfolgte (versehentliche) Anwendung erfordert keine Konsequenzen (► Kap. 1.16).

Andere Antiseptika

Chinolinolsulfat (z.B. Leioderm®) zeigte experimentell mutagene Eigenschaften. *Clioquinol* (z.B. Linola Sept®) gehört zu den iodhaltigen Antiseptika. Weitere Antiseptika sind *Dequaliumsalse* (z.B. Dequonal®, Fluomycin® N), *Hexetidin* (Hexoral®, Vagi-Hex®) zur Rachen- bzw. vaginalen Anwendung, *Gentianaviolett* oder *Kristallviolett*, *Pyoktalin*, *Ethacridin* (Rivanol®) und *Wasserstoffperoxid* (z.B. Skinsept F®).

Bei *Gentianaviolett* gab es tierexperimentell Hinweise auf karzinogene Eigenschaften und widersprüchliche Daten zur Teratogenese. *Wasserstoffperoxid* wird natürlicherweise von Bakterien der Vaginalflora gebildet. Keines der Mittel wurde systematisch in der Schwangerschaft untersucht, bisher haben sich aber auch bei keinem Mittel ernsthafte Hinweise auf Teratogenität beim Menschen ergeben.

Empfehlung für die Praxis

Auf Chinolinol sollte verzichtet werden. Kleinflächige und kurzfristige Applikationen der anderen genannten antiseptischen Mittel sind bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft unbedenklich, aber aufgrund fraglicher Wirksamkeit sollte die Anwendung kritisch geprüft werden.

2.17.3 Glucocorticoide und nichtsteroidale Antiphlogistika

Bei langfristiger Anwendung oder bei Applikation auf größere und vor allem entzündete Hautareale muss auch bei *Glucocorticoiden* (▶ Kap. 2.15.8) und den nichtsteroidalen Antiphlogistika mit einer Resorption und einem Übergang auf den Fetten gerechnet werden. Die topisch verwendeten Glucocorticoide werden nach Wirksamkeitsstärke in 4 Gruppen eingeteilt: Zu den schwach wirksamen gehören u.a. *Hydrocortisonacetat* (z.B. Ebenol® HCA), *Prednisolon* (z.B. Linola® H N) und *Dexamethason*, zu den mittelstark wirksamen z.B. *Clobetason* (z.B. Emovate® Creme), *Flumetason* (z.B. Cerson® Creme, LOCACORTEN® Creme), *Fluocimolon* (z.B. Flucinar®, Jellin®) und *Prednicarbat* (Dermatop®, Prednitop®), zu den stark wirksamen u.a. *Amcinonid* (Amciderm®), *Fluocinonid* (Topsym®), *Fluticason* (Flutivate®), *Hydrocortison-17-butyrat* (z.B. Alfason® Crelo, Laticort®) und *Mometason* (ECURAL®, MomeGalen®) und zu den sehr stark wirksamen *Clobetasol* (z.B. Clobegalen®, Dermoxin®).

Bei 363 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft mit topischen Glucocorticoiden therapiert wurden (170 davon im 1. Trimenon), war weder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko noch ein Unterschied der Geburtsparameter gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe nachweisbar (Mygind et al. 2002). Auch in einem Review wurde bei Berücksichtigung der heterogenen und z.T. unzureichenden Datenlage kein Hinweis auf teratogene Effekte oder Auswirkungen auf Frühgeburtlichkeit gefunden und allenfalls bei den sehr stark wirksamen Mitteln eine Assoziation mit verringertem Geburtsgewicht diskutiert (Chi et al. 2009).

Zu den lokalen Antiphlogistika *Bufexamac* (z.B. Parfenac®), *Levomenol* (z.B. in Senciscutan® Creme) und *Benzylamin* (Tantum® Rosa Lösung, Tantum® Verde Lösung) liegen keine systematischen Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor, es gibt auch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Das nichtsteroidale Antiphlogistikum *Bufexamac* wurde 2010 wegen seiner (allergisierenden) Nebenwirkungen vom Markt genommen. Nichtsteroidale antiphlogistische Substanzen haben sich auch bei systemischer Anwendung bislang nicht als teratogen

erwiesen, aufgrund ihrer Prostaglandin-antagonistischen Wirkung können sie im letzten Trimenon fetotoxisch wirken (► Kap. 2.1.12).

Empfehlung für die Praxis

Gegen eine zeitlich und flächenmäßig begrenzte externe Therapie mit Glucocorticoiden oder lokalen Antiphlogistika ist nichts einzuwenden. Sehr potente Steroide wie Clobetasolpropionat sind in der Schwangerschaft möglichst zu meiden.

2.17.4 Adstringenzien

Adstringenzien führen an Schleimhäuten und Wunden durch Eiweißfällung der oberflächlichen Schichten zur Abdichtung und Schrumpfung des Gewebes. Sie werden zur lokalen Behandlung entzündeter Schleimhäute und Wunden verwendet. Therapeutisch werden zwei Gruppen eingesetzt: gerbstoffhaltige Präparate wie *Tannin* (Stryphnasal®; ► Kap. 2.5.11) und verdünnte Lösungen von Metallsalzen wie *Aluminium aceticum* (z.B. Aluminiumacetat-Tartrat-Lösung DAB) oder *Zinksalze*.

Empfehlung für die Praxis

Für die Therapie mit Adstringenzien in der Schwangerschaft gibt es keine Kontraindikation, da nicht mit ihrer Resorption zu rechnen ist.

2.17.5 Antipruriginosa und ätherische Öle

Antiallergika und Lokalanästhetika

Antiallergika und Lokalanästhetika, die als Antipruriginosa zur lokalen Therapie zum Einsatz kommen, sind in der Schwangerschaft in der Regel unbedenklich (► Kap. 2.2).

Polidocanol

Macrogollaurylether (*Polidocanol*; z.B. Anaesthesulf®) wird äußerlich gegen Juckreiz aufgetragen. Außerdem benutzt man es intravasal zur Krampfaderverödung, bei Mundschleimhautläsionen, in vaginalen Spermiziden und in Kosmetika. Weitere Anwendung findet es in Wundbehandlungsmitteln, z.T. in Kombination mit *Benzethonium* und Harnstoff (z.B. Brand- und Wundgel-Medice® N). Teratogene Wirkungen wurden bei diesem weit verbreiteten Mittel bislang weder im Tierversuch noch beim Menschen beschrieben. Systematische Untersuchungen wurden bisher nicht publiziert.

Empfehlung für die Praxis

Polidocanol kann auch von Schwangeren gegen Juckreiz verwendet werden.

Campher und Menthol

Auf der Haut hat *Campher* bei Aufbringen geringer Mengen einen abkühlenden und lokalanästhetischen Effekt, während durch intensives Einreiben die Hautdurchblutung gesteigert wird. Wegen dieser Wirkungen ist Campher zusammen mit anderen ätherischen Ölen in vielen hyperämisierenden Dermatika enthalten (► Kap. 2.19.3).

Menthol wird bei Juckreiz äußerlich angewendet.

Teratogene Wirkungen wurden bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Campher und andere ätherische Öle dürfen in der Schwangerschaft zum Einreiben verwendet werden.

2.17.6 Steinkohlenteer- und Schieferölpräparate

*Steinkohlenteer*präparate (z.B. Teer Linola® Fett), die vorwiegend zur Therapie der Neurodermitis eingesetzt werden, stehen bislang nicht im Verdacht, teratogen zu wirken. Eine retrospektive Untersuchung mit 23 exponierten Schwangeren ergab keinerlei Auffälligkeiten (Franssen et al. 1999). Teerprodukte haben experimentell z.T. mutagene bzw. kanzerogene Eigenschaften gezeigt. Therapeutische Applikationen dieser schon lange benutzten Stoffgruppe haben beim Menschen bislang keine derartigen Hinweise erbracht.

Die *Schieferölextrakte Ammoniumbituminosulfonat* (z.B. Ichtholan®) und *Natriumbituminosulfonat* (ICHTHOSIN®) werden bei (sub)akuten und auch bei chronisch-entzündlichen Dermatosen und anderen Indikationen äußerlich angewendet. Systematische Untersuchungen zur Pränataltoxizität liegen nicht vor, jedoch auch keine Hinweise auf reproduzierbare teratogene Effekte beim Menschen. Auf Kombinationspräparate mit Chloramphenicol (z.B. Ichthoseptal®) sollte verzichtet werden.

Empfehlung für die Praxis

Steinkohlenteerpräparate sollten in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden. Eine dennoch erfolgte (versehentliche) Anwendung erfordert jedoch keine Konsequenzen. Die flächenmäßig meist begrenzte Anwendung von Schieferölextrakten ist akzeptabel.

2.17.7 Lokale Immunmodulatoren zur Therapie des atopischen Ekzems

Tacrolimus und Pimecrolimus

Tacrolimus (z.B. Protopic®) und *Pimecrolimus* (z.B. Elidel®) werden zur lokalen Behandlung des atopischen Ekzems (Neurodermitis) eingesetzt. Zwar gibt es zur lokalen Anwendung in der Schwangerschaft keine systematischen Studien, jedoch existieren umfangreiche Erfahrungen zur systemischen Anwendung von *Tacrolimus* als Immunsuppressivum nach Transplantationen, die nicht auf ein teratogenes Risiko hindeuten. Zu *Pimecrolimus* liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Ein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber Tacrolimus wird bezweifelt (Pimecrolimus 2004).

Empfehlung für die Praxis

Tacrolimus darf bei strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft auf begrenzten Hautarealen angewendet werden. Eine Therapie mit Pimecrolimus sollte unterbleiben.

2.17.8 Keratolytika

Salicylate und Harnstoffpräparate

Keratolytika werden zum Erweichen von Hornhaut und zum Ablösen von Schuppen eingesetzt. *Salicylate* sind als Keratolytika in 2–10%iger Lösung (z.B. Squama-sol[®]) oder in 30–50%iger Lösung (z.B. in Vaseline zur Therapie von *Verrucae vulgares*) in Gebrauch, *Harnstoffpräparate* in 10%iger Zubereitung (z.B. Elacutan[®]). Systemische Wirkungen sind bei indikationsgerechter Anwendung auch in der Schwangerschaft nicht zu erwarten.

Empfehlung für die Praxis

Die lokale Anwendung der genannten Keratolytika ist bei Schwangeren unbedenklich, wenn Behandlungszeitraum und -fläche begrenzt sind.

Dithranol

Systematische Untersuchungen zur Pränataltoxizität beim Menschen fehlen zu *Dithranol* (*Cignolin* = *Anthralin*, z.B. MICANOL[®]), das als antimittotische Substanz in der Schwangerschaft theoretisch suspekt ist, obwohl eine quantitative Resorption der üblicherweise 1–3%igen Zubereitungen nicht wahrscheinlich ist.

Empfehlung für die Praxis

Großflächige wiederholte Anwendungen sollten bei entzündlicher Veränderung der Haut unterbleiben, da diese die Resorption fördern.

Selendisulfid

Selendisulfid (Selsun[®]) wird zur unterstützenden Therapie der Psoriasis sowie bei *Pityriasis versicolor* eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor, bisher gibt es keine substanziellen Hinweise auf ein teratogenes Risiko (► Kap. 2.15.6).

Empfehlung für die Praxis

Die lokale Anwendung von Selendisulfid ist in der Schwangerschaft auf kleinen Hautarealen und für einen begrenzten Behandlungszeitraum akzeptabel.

Azelainsäure

Die antibakteriell, antiphlogistisch und keratolytisch wirkende *Azelainsäure* (z.B. Skinoren[®]) wird in der Aknetherapie eingesetzt. Ungefähr 4–8% der kutan applizierten Dosis werden systemisch resorbiert. Im Tierversuch wirkte Azelainsäure selbst bei hohen Dosen nicht teratogen (Akhavan und Bershad 2003). Systematische Untersuchungen zur Anwendung beim Menschen fehlen jedoch.

Empfehlung für die Praxis

Azelainsäure sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung auf begrenzten Hautarealen zum Einsatz kommen und nach Möglichkeit nicht im 1. Trimenon angewendet werden.

Schwefelhaltige Präparate

Schwefel (2–10%), der als Zusatz in Lotionen, Cremes, Pudern und Einreibungen benutzt wird, hat milde keratolytische und bakterio-statische Eigenschaften. Die Bioverfügbarkeit von topisch appliziertem Schwefel beträgt etwa 1% (Akhavan 2003). Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Schwefel darf bei entsprechender Indikationsstellung auf begrenzten Hautarealen auch in der Schwangerschaft zum Einsatz kommen. Systemische Wirkungen nach lokaler Therapie sind unwahrscheinlich.

Resorcinol

Resorcinol ist ein aromatischer Alkohol zur lokalen Therapie von Akne, seborrhoischem Ekzem und Psoriasis. Es ist auch in Haarfärbemitteln und Kosmetika enthalten. Bisher gibt es keine Hinweise auf teratogene Effekte. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlen jedoch. Bei (versehentlich) oraler Einnahme wurde über schwere Verläufe mit Krämpfen und Bewusstlosigkeit berichtet, in einem Fall auch bei einer Schwangeren mit intrauterinem Fruchttod (Duran et al. 2004).

Empfehlung für die Praxis

Die topische Behandlung mit Resorcinol ist bei entsprechender Indikationsstellung in der Schwangerschaft auf begrenzten Hautarealen akzeptabel.

2.17.9 Retinoide zur Akne- und Psoriasisstherapie

Pharmakologie

Isotretinoin (13-*cis*-Retinsäure; Roaccutan®, ISOTREX® GEL) und *Tretinoin* (*all-trans*-Retinsäure; z.B. Cordes® VAS, Vesanoid®) sind natürliche Derivate von Vitamin A (Retinol). Sie werden bei äußerlicher und systemischer Anwendung mit großem Erfolg bei Akne eingesetzt. Tretinoin ist außerdem in systemischer Zubereitung zur Behandlung der Promyelozytenleukämie zugelassen (► Kap. 2.13.17). Retinsäure ist ein körpereigener Wachstumsfaktor, der in allen Zellen vorkommt und an spezifische Retinoidrezeptoren gebunden wird. Eine besonders wichtige Funktion hat die Retinsäure während der Embryonalphase, da sie u.a. für die Entwicklung von Gehirn und Wirbelsäule wichtig ist.

Retinoide stimulieren die Proliferation epidermaler Zellen, an der Haut lockern sie die Hornschicht auf und begünstigen auf diese Weise die Hautabschilferung. Isotretinoin führt zusätzlich zur Atrophie der Talgdrüsen. Diese Eigenschaften erklären die Wirksamkeit in der Aknetherapie. Die HWZ von Isotretinoin und seinem Metaboliten 4-oxo-Isotretinoin beträgt durchschnittlich 29 bzw. 22 h, im Extremfall bis zu 1 Woche (Nulman et al. 1998).

Bei der Behandlung der Psoriasis haben sich *Acitretin* (Neotigason®) und das inzwischen aus dem Handel genommene *Etretinat* (Tigason®) bewährt. Beide führen zu lang anhaltend hohen Retinoidkonzentrationen im Organismus. Acitretin wird zu Etretinat metabolisiert, dessen HWZ 80–175 Tage beträgt. Alkoholgenuß steigert die Umwandlung zu Etretinat (Larsen et al. 2000).

Zu den synthetischen polyaromatischen rezeptorselektiven Retinoiden gehören *Adapalen* (Differin®), das zur Therapie einer schweren Acne vulgaris eingesetzt wird, und *Tazaroten* (Zorac®) zur Behandlung der Psoriasis.

Für die topische Behandlung eines AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms steht 0,1%iges *Alitretinoin*-Gel (Panretin®) zur Verfügung, das durch Aktivierung von Retinoidrezeptoren das Wachstum von Tumorzellen hemmen soll.

Toxikologie

Die ausgeprägten teratogenen Eigenschaften der Retinoide waren vor der Markteinführung tierexperimentell bekannt. Retinoide sind heute die beim Menschen am stärksten teratogen wirksamen Arzneimittel seit Thalidomid (Contergan®). Ihre Anwendung in der Schwangerschaft erhöht das Spontanabortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoid-Syndrom: Fehlanlage der Ohren einschließlich Agenesie oder Stenose des Gehörgangs, Störungen der Gesichts- und Gaumenbildung, Mikrognathie, kardiovaskuläre Defekte und Entwicklungsstörungen im Bereich des Thymus und des ZNS, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen können (Lammer et al. 1988, 1985). Intelligenzdefizite wurden auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen beobachtet (Adams 2010). Mit etwa 30% wird ein 10-fach höheres Risiko für große Fehlbildungen angegeben, wenn im 1. Trimenon Retinoide systemisch angewendet wurden. Nachuntersuchungen intrauterin exponierter Kinder im Alter von 5–10 Jahren ergaben eine erhöhte Rate an mentalen Retardierungen und speziellen Schwächen bei der visuell-räumlichen Verarbeitung, und dies z.T. auch bei Kindern ohne große Fehlbildungen (Adams 2010).

Aus verschiedenen Ländern wird immer wieder über geschädigte Kinder berichtet, insbesondere nach der im gebärfähigen Alter nicht selten verschriebenen *Isotretinoin*-behandlung – und dies, obwohl wissenschaftliche Fachgesellschaften wie z.B. die Teratology Society (1991) in den USA seit Marktzulassung eindringlich auf das teratogene Risiko hingewiesen hatten und Schwangerschaftsverhütungsprogramme etabliert und verschärft wurden. Diese geben vor, dass bei Verschreibung des Retinoids vor Beginn und dann monatlich ein negativer Schwangerschaftstest vorgewiesen wird, mit zwei komplementären Methoden verhütet wird, nur kleine Packungen verschrieben werden und auch nach Abschluss der Behandlung weitere 4 Wochen wirksam Kontrazeption betrieben wird. Zahlreiche Publikationen berichten über Einzelfälle oder kleine Fallserien. Die meisten unter einer Retinoidbehandlung entstehenden Schwangerschaften werden aus Furcht vor Entwicklungsstörungen abgebrochen, nur eine Minderzahl der Schwangerschaften wird ausgetragen (Hon-ein et al. 2001). Moerike et al. (2002) beschreiben 2 Feten nach Schwangerschaftsabbruch, die zwar keine äußeren Fehlbildungen aufwiesen, jedoch Mittel- und Innenohranomalien. Eine kanadische Studie ermittelte unter 8.600 Frauen, denen Isotretinoin erstmals zwischen 1984 und 2002 verordnet wurde, 90 Schwangerschaften, von denen 76 abgebrochen wurden. Lediglich eine Fehlbildung fand sich bei den 9 lebendgeborenen Kindern (Bérard et al. 2007). Eine australische Untersuchung zu unerwünschten Ereignissen unter einer Isotretinointherapie ermittelte in einem 6-Jahres-Zeitraum unter insgesamt 1.743 Patienten 2 Schwangerschaften (Rademaker 2010). Eine Untersuchung aus Frankreich berichtet über 2 Kinder mit typischen Anomalien nach Isotretinoineinnahme im sensiblen Zeitraum aus einer Gruppe von 44 Kindern bzw. Feten. Die Autoren errechnen daraus eine Anomalierate von 4,5%. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1999 bis 2006 ermitteln sie eine 30%ige Zunahme von Schwangerschaftsberichten unter Isotretinointherapie (Autret-Leca

et al. 2010). Eine Studie aus Holland stellte anhand von Apothekendaten fest, dass nur 59% der Frauen im gebärfähigen Alter Verhütungsmittel zeitgleich mit Isotretinoin erhielten (Teichert et al. 2010).

Eine deutsche Studie berichtet über 115 Frauen, die in der Schwangerschaft oder innerhalb von 4 Wochen vor Konzeption mit Isotretinoin behandelt wurden (Schaefer et al. 2010). Von den Schwangerschaften, deren Ausgang bekannt war, wurden auch in dieser Studie 76% abgebrochen, darunter war keine embryopathische Indikation. Von den 18 Lebendgeborenen wies nur ein Kind einen (unspezifischen) kleinen Ventrikelseptumdefekt auf. Diese neueren Zahlen vermitteln den Eindruck, dass zumindest bei Exposition nur bis zur Nidation das Fehlbildungsrisiko deutlich geringer ist als die früher angenommenen 30%. Allerdings sind zu wenige Erfahrungen dokumentiert, um eine Aussage zur Langzeitentwicklung der bei Geburt unauffälligen Kinder machen zu können. Erstaunlicherweise waren in der deutschen Studie, die den Bildungsabschluss der Frauen auswertete, die nicht verhütet hatten, solche mit höherer Bildung einschließlich Hochschulstudium überrepräsentiert. Neun von 49 Frauen ohne adäquate Verhütungsmaßnahmen arbeiteten sogar im Gesundheitswesen. Dies weist auf die Schwierigkeit, Schwangerschaftsverhütungsprogramme bei hoch riskanten Medikamenten wirksam umzusetzen. In einem Review zum Auftreten von Schwangerschaften unter Isotretinointherapie in Europa, in dem 17 Publikationen ausgewertet wurden (Crijs et al. 2011), ermittelten die Autoren eine Häufigkeit von 0,2–1,0 Schwangerschaften pro 1.000 behandelten Frauen im gebärfähigen Alter. 65–87% dieser Schwangerschaften wurden abgebrochen. Nur 6–26% der Isotretinoin-Verordnungen erfolgen in voller Übereinstimmung mit den Schwangerschaftsverhütungsprogrammen.

Mehrere Fallberichte mit multiplen Fehlbildungen liegen auch zu *Acitretin* vor (z.B. Barbero et al. 2004; de Die-Smulders et al. 1995). Geiger et al. (1994) berichteten über insgesamt 8 Schwangerschaften mit Acitretin, von denen 2 mit Schwangerschaftsabbruch, 4 mit Spontanabort und weitere 2 mit einer Lebendgeburt endeten. Einer der abortierten Feten wies typische Fehlbildungen auf. Die beiden Lebendgeborenen waren gesund, lediglich bei einem der Kinder waren Hörstörungen bei hohen Frequenzen auffällig. Von 67 Schwangerschaften mit präkonzeptioneller Acitretinbehandlung (im Mittel 5 Monate vor der Konzeption) endeten 9 mit Spontanabort, 18 mit einem Schwangerschaftsabbruch und 40 mit einer Lebendgeburt; 4 Kinder wiesen unspezifische Fehlbildungen auf.

Eine koreanische Studie berichtet über 18 Schwangere, die eine Transfusion eines Blutspenders erhielten, der mit Acitretin behandelt worden war. Keines der 9 lebendgeborenen Kinder wies Fehlbildungen auf oder war neurologisch auffällig (Han et al. 2009).

Bei 75 Frauen mit *Etretinat*therapie in der Schwangerschaft wurde über 29 Lebendgeborene berichtet, von denen 6 retinoidtypische und 3 unspezifische Fehlbildungen aufwiesen. Unter den 41 Schwangerschaftsabbrüchen fanden sich 5 Feten mit retinoidspezifischen und 2 mit anderweitigen Fehlbildungen, weitere 5 Schwangerschaften endeten mit einem Spontanabort. Unter 88 Lebendgeborenen von insgesamt 173 Schwangeren mit einer *Etretinat*therapie vor der Schwangerschaft (im Mittel 15 Monate vor Konzeption) waren bei 5 Kindern typische, bei 13 weiteren unspezifische Fehlbildungen nachweisbar. Auch bei 3 Schwangerschaftsabbrüchen wurden retinoidspezifische Fehlbildungen diagnostiziert (Geiger et al. 1994).

Paternale Exposition

In Postmarketing-Studien wurden 11 Fälle von *Acitretin*-Behandlung zum Zeitpunkt der Konzeption *beim Vater* erfasst. Fünf Schwangerschaften endeten mit der Geburt gesunder Kinder, 5 mit einem Spontanabort und 1 mit einem Schwangerschaftsabbruch (Geiger und Walker 2002).

Äußerliche Anwendung

Fünf Fallbeschreibungen haben den Verdacht aufkommen lassen, dass auch nach topischer Applikation von *Tretinoin* Vitamin-A-Säure-typische Fehlbildungen nicht auszuschließen sind (Selcen et al. 2000; Colley et al. 1998; Navarre-Belhassen et al. 1998; Lipson et al. 1993; Camera und Pregliasco 1992). Zwei kontrollierte Studien mit insgesamt etwa 300 Schwangeren erbrachten hingegen keine Hinweise auf teratogene Effekte (Shapiro et al. 1997; Jick et al. 1993). Die größere dieser Studien beruht jedoch auf Verordnungsprotokollen, von denen nicht zwingend auf eine tatsächlich erfolgte Anwendung der Mutter geschlossen werden kann. Außerdem erlauben Design und Fallzahlen dieser Studien noch nicht die Annahme einer Unbedenklichkeit (Martinez-Frias und Rodriguez-Pinilla 1999). Eine weitere prospektive Studie mit 106 im 1. Trimenon behandelten Frauen ergab kein erhöhtes Abort- oder Fehlbildungsrisiko. Es fanden sich auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von retinoidverdächtigen kleinen Anomalien im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In der Studie gibt es allerdings keine Angaben zur Dosis und Häufigkeit der lokalen *Tretinoin*-Behandlung (Loureiro et al. 2005).

Aufgrund pharmakokinetischer Daten ist ein nennenswertes teratogenes Risiko bei äußerlicher Anwendung nicht wahrscheinlich, wenn die behandelte Fläche nicht allzu groß ist: Die übliche tägliche Dosis von ca. 2 g 0,05%iger *Tretinoin*-Creme enthält 1 mg wirksame Substanz. Die Resorptionsquote beträgt durchschnittlich 2% und maximal etwa 6% (van Hoogdalem 1998), ein nennenswerter Anstieg der endogenen Retinoidkonzentrationen im Plasma (2–5 µg/l) wurde nach äußerer Anwendung nicht beobachtet. Allerdings muss bedacht werden, dass stark entzündete Haut oder zusätzliche (desinfizierende) Anwendungen (z.B. mit Benzoylperoxid; s. dort) die Resorptionsquote erhöhen können.

Die topische Anwendung von *Isotretinoin* (ISOTREX® GEL) ist genauso wie die von *Tretinoin* zu bewerten.

Zur topischen Anwendung von *Adapalen* (Differin®) gibt es einen Fallbericht mit Therapie bis Woche 13, bei dem die Schwangerschaft aufgrund sonografischer Diagnose von Anophthalmie und Agenesie des Chiasma opticum abgebrochen wurde. Die Autoren bewerteten diese Auffälligkeiten als nicht retinoidtypisch (Autret et al. 1997).

In einer französischen prospektiven Studie wurden 94 Schwangerschaften mit topischer Retinoidtherapie (*Tretinoin*, *Isotretinoin* oder *Adapalen*) ausgewertet, dabei zeigte sich weder ein Hinweis auf ein erhöhtes Abortrisiko, noch war ein teratogener Effekt nachweisbar (Carlier et al. 1998). Allerdings wird weder nach Substanzen differenziert, noch gibt es Angaben zu Zeitpunkt und Dauer der Therapie.

Bei lokaler Anwendung von *Tazaroten* (Zorac®) werden 6% der applizierten Dosis percutan resorbiert. Seine HWZ beträgt 17–18 h. Seine Metaboliten sind hydrophil, sodass keine Anreicherung im Fettgewebe stattfindet. Nach Behandlung in der Schwangerschaft wurde über gesunde Kinder berichtet, allerdings ohne Angaben zu Therapiedauer und Dosis (Menter 2000).

Zur Anwendung von *Alitretinoin*-Gel (Panretin®) in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Empfehlung für die Praxis

Die systemische Therapie mit den Retinoiden Acitretin, Etretinat, Isotretinoin und Tretinoin ist in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist eine Behandlung nur bei ausreichendem kontrazeptivem Schutz und nach Abschluss einer Schwangerschaft gemäß aktuellem Schwangerschaftsverhütungsprogramm zulässig, wenn andere retinoidfreie Therapieansätze wirkungslos waren. Bei Acitretin und Etretinat muss eine sichere Kontrazeption nach Abschluss der Behandlung noch 2 Jahre und bei Isotretinoin noch 1 Monat weitergeführt werden. Bei deutlichem Unterschreiten dieser Zeitvorgaben, insbesondere bei Behandlung in die Frühschwangerschaft hinein, ist eine erhebliche Schädigung der embryonalen Entwicklung möglich. Jeder Einzelfall einer deutlichen Unterschreitung der Zeitvorgaben muss individuell beurteilt werden. Die äußerliche Anwendung von Retinoiden ist während der Schwangerschaft ebenfalls strikt zu meiden. Im Fall einer dennoch erfolgten systemischen oder äußerlichen Exposition ist ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16) nicht zwangsläufig indiziert, es sollte eine individuelle Beratung stattfinden. Auf jeden Fall muss eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Zur Anwendung von Tretinoin in der Hämatologie/Oncologie ► Kapitel 2.13.17.

2.17.10 Photochemotherapie und Fumarsäurepräparate

Die Photochemotherapie (PUVA-Therapie) der schwer verlaufenden Psoriasis erfolgt mit oraler Gabe oder äußerer Anwendung von *Methoxsalen* (8-Methoxy-Psoralein; Meladinine®) und anschließender langwelliger UVA-Bestrahlung. Eine Form der äußeren Anwendung ist die sog. *Bade-PUVA*, bei der vor der Bestrahlung die Haut durch psoralenhaltiges Badewasser sensibilisiert wird. Durch das UV-Licht wird das Psoralen chemisch aktiviert, bindet stärker an DNA und schädigt die Zellen. Der zytotoxische Effekt der PUVA-Behandlung ist aufgrund der geringen Eindringtiefe des UV-Lichts auf die Haut beschränkt.

Das European Network of Teratology Information Services (ENTIS) hat 41 Schwangerschaften analysiert, bei denen die systemische PUVA-Therapie mit 8-Methoxypsoralen durchgeführt wurde (Garbis et al. 1995). In dieser Studie, in der sich die PUVA-Therapie auf das 1. Trimenon beschränkte, fanden sich ebenso wie in einer skandinavischen Studie (Gunnarskog et al. 1993) keinerlei Hinweise auf embryotoxische Effekte.

Fumarsäure wird in geringen Mengen auch bei der Nahrungsherstellung, z.B. als Antioxidans, verwendet; bei der Behandlung der Psoriasis sind Dosierungen von täglich einigen 100 mg üblich, zu den Nebenwirkungen gehören u.a. Leukopenien und Lymphopenien. Die Verträglichkeit für den Feten wurde nicht systematisch untersucht, die bisherigen Fallbeobachtungen zur Psoriasisbehandlung mit Fumarsäure (*Dimethylfumarat* + *Ethylhydrogenfumarat*; Fumaderm®) geben keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Effekte.

Empfehlung für die Praxis

Obwohl bisher keine fetotoxischen Effekte nachzuweisen sind, ist die orale Photochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen und UVA-Bestrahlung in der Schwangerschaft wegen möglicher mutagener Wirkungen zu vermeiden. Eine äußere Anwendung als Bade-PUVA erscheint akzeptabel. Fumarsäure sollte nicht eingenommen werden. Eine dennoch erfolgte Anwendung rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16).

2.17.11 Warzentherapeutika

25 Schwangere, 2 davon im 1. Trimenon, wurden wegen *Condylomata acuminata* oder anderer Warzen äußerlich mit dem Immunmodulator bzw. Virustatikum *Imiquimod* (Aldara®) behandelt. Alle wurden von gesunden Kindern entbunden (Audisio et al. 2008; Einarson et al. 2006; Maw 2004). Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikobewertung jedoch nicht aus.

Podophyllotoxin (Condyllox®, Wartec®), ein pflanzlicher Mitosehemmstoff zur lokalen Behandlung von *Condylomata acuminata* (Feigwarzen), ist für die Schwangerschaft unzureichend untersucht. Systemische Toxizität, wie sie bei dem früher ebenfalls lokal verwendeten Rohprodukt *Podophyllin* (▶ Kap. 2.22.4) beobachtet wurde, ist nach lokaler Anwendung von *Podophyllotoxin* nicht bekannt. Bisher gibt es keine Hinweise auf Teratogenität.

Die übrigen Behandlungsoptionen Lasertherapie, Kryotherapie, Elektrokauterisation oder *Trichloressigsäure* sind zwar nicht systematisch für die Schwangerschaft untersucht, aus theoretischen Erwägungen aber nicht bedenklich (Robert und Scialli 1994). Gleiches gilt für die lokale Behandlung mit *Grünteextrakt* (VEREGEN®).

Zwischen der 12. und 24. SSW entwickeln sich *Condylomata acuminata* häufig progredient und bessern sich dann oft spontan ab der 25. Woche. Bei geringen Beschwerden kann eine invasive Therapie daher bis Woche 34 oder später verschoben werden (AWMF 2006).

Zur Therapie von *Verrucae vulgares* (gewöhnliche Warzen) und anderer Warzen werden in topischer Anwendung u.a. die Zytostatika *Fluorouracil* (z.B. in *Verrumal*®) (▶ Kap. 2.13.12) und *Bleomycin* (▶ Kap. 2.13.9) sowie Interferone (▶ Kap. 2.12.5) eingesetzt. Da es sicherere bzw. theoretisch weniger bedenkliche und besser erprobte Alternativen gibt und die Therapie auf einen Zeitraum nach der Schwangerschaft verschoben werden kann, sollten diese Wirkstoffe in der Regel nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Zu Keratolytika wie *Salicylsäure* ▶ Kapitel 2.17.8.

Empfehlung für die Praxis

Bei *Condylomata acuminata* sind Kryotherapie, *Trichloressigsäure*, Lasertherapie oder Elektrokauterisation Behandlungsmethoden der Wahl in der Schwangerschaft. Gewöhnliche Warzen können mit *Salicylsäure* oder Kryotherapie behandelt werden. Sie bilden sich teilweise nach der Schwangerschaft spontan zurück, weshalb abgewartet werden kann. Die anderen hier beschriebenen Substanzen sind aufgrund unzureichender Daten in der Schwangerschaft nicht zu empfehlen.

2.17.12 Lithium

Lithium wird neben der oralen Therapie von bipolaren Störungen (▶ Kap. 2.11.8) auch zur lokalen Therapie des seborrhoischen Ekzems eingesetzt (z.B. *Efadermin Salbe*®). Es besitzt eine antientzündliche Wirkung. Die perkutane Penetration ist sehr gering, und Plasmakonzentrationen sind wesentlich geringer als nach oraler Aufnahme (Sparsa und Bonnetblanc 2004).

Empfehlung für die Praxis

Die äußerliche Behandlung mit Lithium ist aufgrund unzureichender Daten in der Schwangerschaft zwar nicht zu empfehlen, erfordert nach dennoch erfolgter Exposition aber keine Konsequenzen.

2.17.13 Läusetherapeutika

Bei Läusebefall werden lokale Pedikulozide mit verschiedenen Wirkprinzipien angewendet. Heute werden überwiegend physikalische Pedikulozide eingesetzt. Der Hauptvertreter dieser Gruppe ist *Dimeticon* (z.B. Jacutin® Pedicul Fluid). Systematische Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlen zwar, teratogene Effekte sind aber aufgrund der Natur der Stoffe und der fehlenden Resorption nicht zu erwarten.

Zu den Pedikuloziden auf pflanzlicher Basis gehören Präparate mit *Kokosöl* (z.B. Aesculo® Gel L, mosquito® Läuseshampoo®) und anderen ätherischen Ölen wie z.B. *Neemöl*. Auch diese Gruppe hat sich bisher nicht als suspekt in der Schwangerschaft erwiesen. Allerdings sind Verträglichkeit und Wirksamkeit unzureichend dokumentiert.

Spülungen mit *Essigwasser* sollen die Haftung der Läuse und Nissen an den Haaren lockern.

Die chemischen Pedikulozide sind neurotoxisch wirkende Insektizide. Zur Verfügung stehen das natürliche Extrakt aus Chrysanthemen *Pyrethrum* (Goldgeist® forte) sowie seine synthetischen Derivate *Permethrin* (z.B. InfectoPedicul®) und *Allethrin I* (*Bioallethrin*) (Jacutin® Pedicul Spray), die sich vor allem durch längere HWZ auszeichnen. Einige der Präparate enthalten als Wirkungsverstärker *Piperonylbutoxid*. Aufgrund von zunehmenden Resistenzen und dem Risiko von Nebenwirkungen haben diese Substanzen in den vergangenen Jahren an Bedeutung verloren. Das ebenfalls neurotoxisch wirkende *Lindan* ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

Permethrin wird zu etwa 2% perkutan resorbiert (Fölster-Holst et al. 2000). Aufgrund seiner Langzeitwirkung hält man es bei Läusebefall für wirksamer als Pyrethrum, obwohl keine systematischen Studien zum Vergleich beider Substanzen vorliegen. Die prospektive Untersuchung von 113 Schwangeren mit Anwendung von Permethrin-Shampoo (31 im 1. Trimenon) ergab keinen Hinweis auf ein embryotoxisches Risiko (Kennedy et al. 2005). Mytton et al. (2007) fanden bei 196 mit Permethrin behandelten Schwangeren ebenfalls keine Auffälligkeiten. In einer Untersuchung zur Umwelt- bzw. Luftbelastung mit Permethrin und Piperonylbutoxid ergab sich bei den in der Schwangerschaft mit höheren Piperonylbutoxidkonzentrationen (> 4,34 ng/m³) exponierten Kindern im Alter von 3 Jahren ein um 3,9 Punkte niedrigerer mentaler Entwicklungsindex im Bayley-Test als bei den geringer exponierten (Horton et al. 2011). Diese Ergebnisse sind jedoch kaum auf eine einzelne therapeutische äußere Anwendung zu übertragen. Zusammenfassend haben sich bei keinem der genannten Mittel teratogene Effekte nach üblicher Anwendung beim Menschen gezeigt.

Empfehlung für die Praxis

Läuse sollten mit Dimeticon, alternativ mit Kokosöl oder Spülungen mit Essigwasser, in Kombination mit Auskämmen behandelt werden. Zur besseren Kämmbarkeit dürfen Haarspülungen verwendet werden. Pyrethrum-Extrakt und synthetische Pyrethroide sind in der Schwangerschaft Mittel der 2. Wahl. Pumpsprays sollten wegen der Gefahr der höheren Aufnahme durch die Atemluft gemieden werden.

2.17.14 Antiskabiosa

Zur äußerlichen Therapie bei Skabies (Krätze) stehen *Benzylbenzoat* (Antiscabiosum®), *Crotamiton* (z.B. Crotamitex®) und *Permethrin* (z.B. Infectoscab®) (► Kap. 2.17.13) zur Verfügung. Externa mit *Lindan* wurden in Deutschland vom Markt genommen. Zur innerlichen Anwendung bei Krätze kommt das in Frankreich erhältliche *Ivermectin* (► Kap. 2.6.24) zum Einsatz.

Nach äußerlicher Applikation von *Benzylbenzoat* ergaben sich bisher, abgesehen von Reizwirkungen auf Haut und Schleimhaut, weder im Tierversuch noch bei der Anwendung beim Menschen Hinweise auf nennenswerte Toxizität (Fölster-Holst et al. 2000). In einer thailändischen Studie zeigte sich bei 444 Schwangeren, die eine 25%ige Benzylbenzoat-Zubereitung in der Schwangerschaft topisch angewendet hatten, kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Allerdings erfolgte die Anwendung überwiegend im 2. und 3. Trimenon (Mytton et al. 2007).

Crotamiton wird nur in geringem Maße perkutan resorbiert. Eine Kumulation der Substanz war bisher nicht nachweisbar. Im Vergleich zu anderen Antiskabiosa soll es weniger wirksam sein (Fölster-Holst et al. 2000). Im Tierversuch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlen zwar, bei einer topischen Anwendung ist aber ein substanzielles Risiko wenig wahrscheinlich.

Empfehlung für die Praxis

Mittel der Wahl bei Skabies ist Permethrin. Benzylbenzoat und Crotamiton dürfen als Reservemittel in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.17.15 Venentherapeutika

*Aescin*präparate (*Roskastanienextrakt*) sind bei der Therapie von Venenbeschwerden in der Schwangerschaft bisher nicht als problematisch aufgefallen, es fehlen jedoch systematische Untersuchungen.

Eine Venenverödung bei Krampfadern, z.B. mit *Polidocanol* (*Macrogollaurylether*; z.B. Aethoxysklerol®), darf – falls zwingend erforderlich – auch während der Schwangerschaft durchgeführt werden.

2.17.16 Antihidrotika

*Aluminium*haltige Deodoranzien enthalten *Aluminiumchlorhydrat*. Aluminium verengt durch Denaturierung von Proteinen der Hautzellen die Poren und vermindert so die Schweißbildung, was zu toxischen Hautreizungen führen kann. Hinweise auf Schädigungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor, systematisch wurden diese Mittel aber nicht untersucht.

Methenamin (z.B. Antihydral® Salbe) wird bei übermäßiger Schweißproduktion eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Die systemische Anwendung ist umstritten (► Kap. 4.4.7), bei lokaler Applikation ist jedoch nicht mit einer Resorption größerer Wirkstoffmengen zu rechnen. Systematische Studien zu intrakutan verabreichten Präparaten mit *Clostridium botulinum Toxin* (z.B. BOTOX®) bei Hyperhidrosis in der Schwangerschaft fehlen bisher (► Kap. 2.16.8).

Die anticholinerge Substanz *Methantheliniumbromid* (Vagantin®) ist u.a. für die systemische Behandlung der Hyperhidrosis zugelassen (▶ Kap. 2.5.8), in der Schwangerschaft aber unzureichend untersucht.

Empfehlung für die Praxis

Deodoranzien können in der Schwangerschaft verwendet werden. Aluminiumhaltige Mittel sollten aus theoretischen Sicherheitserwägungen nicht langfristig angewendet werden. Methenamin darf bei entsprechender Indikation auf kleinen Flächen auch in der Schwangerschaft verwendet werden. Clostridium-botulinum-Toxin sollte bei Hyperhidrosis oder kosmetischen Indikationen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine dennoch erfolgte Exposition erfordert keine Konsequenzen, insbesondere wenn die Mutter keine nennenswerten Nebenwirkungen hatte.

2.17.17 Eflornithin, Finasterid und Minoxidil

Minoxidil findet oral als Antihypertensivum Anwendung. Es hat eine vasodilatatorische Wirkung und wird lokal bei androgenetischer Alopezie und anderen Arten von Haarausfall angewendet (z.B. Regaine® Frauen Lösung). Die Substanz ist lipophil, ihre perkutane Resorption soll 2–3% betragen. Dabei werden Serumkonzentrationen erreicht, die weit unterhalb einer therapeutischen, antihypertensiv wirkenden Konzentration für Erwachsene liegen.

Bei *Eflornithin* (Vaniqa®), das zur äußerlichen Behandlung des Hirsutismus angeboten wird, soll laut Herstellerangaben weniger als 1% resorbiert werden und systemisch verfügbar sein. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Finasterid (z.B. PROPECIA®) hemmt das Enzym 5- α -Reduktase, das Testosteron in das aktive Dihydrotestosteron umwandelt. Es ist zugelassen für Haarausfall bei Männern und benigne Prostatahypertrophie, wird aber gelegentlich auch von Frauen eingenommen, sowohl bei Haarausfall als auch beim Hirsutismus. Seine Wirksamkeit ist umstritten. Im Tierversuch stört es bei Ratten die Entwicklung männlicher Feten; u.a. treten vermehrt Hypospadien auf, und die anogenitale Distanz ist als Ausdruck antiandrogener Wirkung vermindert. Beim Menschen könnte eine Anwendung am Ende des 1. Trimenons zu Hypospadien führen. Bisher liegen jedoch keine Studien beim Menschen vor, lediglich ein Fallbericht zu einem Kind mit Extremitätenfehlbildungen an der rechten Hand und am linken Fuß, dessen Mutter Finasterid wegen Haarausfall einnahm (Sallout und Wadi 2009). Diese Beobachtung begründet jedoch noch keinen ursächlichen Zusammenhang.

In einer prospektiven Studie wurden 17 Schwangere mit Minoxidil-Lösung behandelt, eines von 15 lebendgeborenen Kindern wies eine Herzfehlbildung auf (Shapiro 2003). Bei einer Frau, die seit einigen Jahren mindestens zweimal täglich Minoxidil lokal auf ihre Kopfhaut applizierte, diagnostizierte man beim Feten Hirn-, Herz- und vaskuläre Fehlbildungen. Der pathologische Befund zeigte eine deutliche Herzvergrößerung mit einer distalen Stenose der Aorta, ein erheblich verlängertes Colon sigmoideum, eine Hirnventrikelerweiterung, zerebrale Hämorrhagien sowie ischämische Areale in der Plazenta (Smorlesi et al. 2003). In einer weiteren Publikation wird nach einer mehrjährigen lokalen 2%igen Minoxidilbehandlung über ein ausgeprägtes kaudales Regressionssyndrom beim Feten mit Aplasie der unteren Wirbelsäule, Fehlanlage der unteren Extremitäten und des harnableitenden Systems, kompletter Nierenagenese und Ösophagusatresie berichtet (Rojansky et al. 2002).

Mehrere Fallberichte beschreiben nach systemischer Minoxidilbehandlung der Mutter auch Hypertrichosen beim Neugeborenen.

Empfehlung für die Praxis

Die Einnahme von Finasterid und Minoxidil ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Da keine ausreichenden Erfahrungen für die lokale Anwendung von Minoxidil in der Schwangerschaft vorliegen, sollte auch auf eine (längerfristige) äußerliche Anwendung in der Schwangerschaft verzichtet werden. Gleiches gilt für Eflornithin. Eine dennoch erfolgte (versehentliche) Einnahme von Finasterid oder Minoxidil rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte aber nach Einnahme im 1. Trimenon angeboten werden.

2.17.18 Repellents

Mückenabschreckende Mittel (Repellents) wie z.B. *Diethyltoluamid* (DEET; z.B. Nobite® Hautspray) oder *Icaridin* (Bayrepel®, Autan®) werden durch Einreiben oder Spray auf die Haut aufgebracht. Perkutan können von DEET ca. 8% bis maximal 17% resorbiert werden (Sudakin und Trevathan 2003). Eine Mutter, die in Afrika während der gesamten Schwangerschaft neben einer Malariaphylaxe mit Chloroquin ihre Arme und Beine täglich mit einer 25%igen DEET-Lotion eingerieben hatte, brachte ein geistig retardiertes Kind zur Welt (Schaefer und Peters 1992). Da DEET neurotoxische Eigenschaften besitzt und über die Haut resorbiert wird, schließen die Autoren einen kausalen Zusammenhang nicht völlig aus. Es gibt allerdings keine weiteren Berichte zu entwicklungstoxischen Schäden beim Menschen. In einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie fanden sich bei 449 Schwangeren, die im 2. und 3. Trimenon durchschnittlich 1,7 g/Tag DEET anwendeten, im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede in der Entwicklung der Neugeborenen. Bei 8% der behandelten Frauen war DEET im Nabelschnurblut nachweisbar. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Entwicklung der Kinder bis zum 1. Lebensjahr (McGready et al. 2001). Zur Anwendung von DEET im 1. Trimenon liegen keine systematischen Untersuchungen vor, nur 3 Einzelfallbeobachtungen mit gesund geborenen Kindern (eigene Daten). *Icaridin* hat ein geringeres toxisches Potenzial als DEET, systematische Untersuchungen zur Schwangerschaft liegen allerdings nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Von der bedenkenlosen großflächigen Anwendung von Insektenrepellents vom Typ des DEET über längere Zeit ist in der Schwangerschaft abzuraten. In Gebieten mit hohem Malariarisiko, die während einer Schwangerschaft nur aus zwingenden Gründen besucht werden sollten, ist das mit der Anwendung von DEET verbundene Risiko für Mutter und Kind jedoch als eindeutig geringer einzuschätzen als das Risiko durch eine Malariainfektion. Pyrethroidhaltige Repellents sind zu meiden. Wo immer möglich, sollten in der Schwangerschaft andere Repellents einschließlich Icaridin bevorzugt werden.

2.17.19 Kosmetika

Kosmetika, auch *Haarkosmetika* einschließlich Färben und Dauerwelle, dürfen, wenn es die Befindlichkeit der Schwangeren fördert, im üblichen Rahmen angewendet werden.

2.17.20 Augen-, Nasen- und Ohrentropfen

Augen-, Nasen- und Ohrentropfen dürfen bei entsprechender Indikation generell auch in der Schwangerschaft angewendet werden. Allerdings gilt auch hier, dass eine wohlbegründete Medikamentenwahl erfolgen sollte und sowohl fragwürdige Kombinationspräparate als auch (Pseudo-)Innovationspräparate während der Schwangerschaft zu meiden sind. Im Zweifelsfall kann man sich an Empfehlungen zur systemischen Therapie in den entsprechenden Abschnitten orientieren.

Ophthalmika

Insbesondere bei Augentropfen ist mit einer signifikanten Arzneimittelresorption über die Konjunktiven zu rechnen. Daher ist nicht auszuschließen und teilweise beobachtet worden, dass beispielsweise atropinartige Substanzen und β -Rezeptoren-Blocker (► Kap. 2.8.3) als Augentropfen die fetale Herzfrequenz erhöhen bzw. senken können. Bedrohliche Situationen sind bei üblichen Dosen von Mydriatika zum diagnostischen Weittropfen oder bei der Glaukombehandlung nicht zu erwarten.

Zu den nur als Augentropfen zur Verfügung stehenden β -Rezeptoren-Blockern gehören *Levobunolol* (Vistagan®) und *Metipranolol* (Betamann® Augentropfen). Die ebenfalls zur Glaukomtherapie verwendeten Carboanhydrase-Hemmer *Brimonidolamid* (AZOPT®), *Dorzolamid* (z.B. Trusopt®) und zur systemischen Anwendung *Acetazolamid* (z.B. Diamox®) sind zwar nicht systematisch untersucht, bisher haben sich jedoch bei den länger eingeführten Präparaten keine negativen Auswirkungen auf den Feten gezeigt. Eigene Fallberichte zu *Brimonidolamid* oder *Dorzolamid* deuten nicht auf ein embryotoxisches Risiko hin.

Die mütterliche Therapie mit 750 mg/Tag *Acetazolamid* (Diamox®) in den letzten 3 Tagen vor der Entbindung führte bei einem in der 34. SSW geborenen Kind zu Tachypnoe, respiratorisch-metabolischer Azidose, Hypoglykämie und Hypokaliämie. Die Serumkonzentration 5 h nach Geburt betrug 2,9 $\mu\text{g/ml}$, das entspricht beinahe der therapeutischen Konzentration bei Erwachsenen (3–10 $\mu\text{g/ml}$). Nach Normalisierung des pH-Werts besserten sich die klinischen Symptome spontan. Am 11. Tag war kein Acetazolamid mehr nachweisbar; die weitere Entwicklung des Kindes verlief normal (Ozawa et al. 2001). Bei den Neugeborenen von 12 Frauen, die wegen eines idiopathisch erhöhten intrakraniellen Drucks mit durchschnittlich 500 mg/Tag Acetazolamid behandelt wurden, 9 davon im 1. Trimenon, waren keine Fehlbildungen oder andere Auffälligkeiten nachweisbar (Lee et al. 2005).

Zu *Latanoprost* (z.B. XALATAN®) wurde über 10 prospektiv dokumentierte Behandlungen berichtet, 9 davon im 1. Trimenon. Eine Schwangerschaft endete mit einem Spontanabort. Die 9 reifgeborenen Kinder wiesen keine Fehlbildungen auf (de Santis 2004b). Eine andere Publikation beschreibt 2 Fälle von Behandlung mit *Latanoprost*, beide im 1. Trimenon bzw. einer während der gesamten Schwangerschaft. Beide Neugeborenen waren gesund. Bei einer Patientin wurde die Therapie mit *Brimonidin* (siehe auch weiter unten) und in beiden Fällen mit *Timolol* kombiniert (Johnson et al. 2001). Eigene Fallbeobachtungen ergaben ebenfalls keine Hinweise auf Embryotoxizität.

Auch zu *Bimatoprost* (Lumigan®) zeigten eigene Fallbeobachtungen keine Hinweise auf Embryotoxizität. Zu *Travoprost* (TRAVATAN®) liegen keine Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Einem Fallbericht zufolge wurde nach mütterlicher *Pilocarpin*-Behandlung (z.B. Pilo-man® Augentropfen) über die gesamte Schwangerschaft ein gesundes Kind gebo-

ren (Johnson et al. 2001). *Cholinergika* wie z.B. *Pilocarpin*, *Clonidin*zubereitungen (z.B. Dispaclonidin[®]) oder Sympathomimetika wie z.B. *Brimonidin* (Alphagan[®]) oder *Dipivefrin* sind zwar nicht systematisch untersucht, haben aber bisher keine negativen Auswirkungen auf den Feten gezeigt.

In einer kleinen Studie wurden 6 Kinder von 6 schwangeren Glaukompatientinnen bis zum Alter von 2 Jahren beobachtet; im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wurden keine psycho-physischen Entwicklungsauffälligkeiten festgestellt (Razeghinejad und Nowroozzadeh 2010).

Als Mydriatikum werden *Scopolamin* (Boro-Scopol[®]), *Cyclopentolat* (Zyklolat EDO[®]) und *Tropicamid* (Mydriaticum Stulln[®]) angeboten. Auch wenn systematische Studien fehlen, deuten jahrzehntelange Erfahrungen und vorliegende Fallberichte nicht auf nennenswerte Risiken dieser anticholinergen Substanzen für den Embryo/Feten hin (► Kap. 2.5.8).

Verteporfin i.v. (Visudyne[®]) wird bei choroidaler Neovaskularisation eingesetzt. Drei Fallberichte mit Exposition im 1. Trimenon erbrachten keine Auffälligkeiten bei den Kindern (Rodrigues et al. 2009; Rosen et al. 2009; De Santis et al. 2004a). Im Tierversuch fanden sich bei Ratten unter sehr hohen systemisch verabreichten Dosen Fehlanlagen der Augen.

Pegaptanib (Macugen[®]) wird bei feuchter Makuladegeneration intravitreal injiziert. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Zu anderen Biologika bzw. monoklonalen Antikörpern in der Augenheilkunde ► Kapitel 2.12.4.

Empfehlung für die Praxis

Generell gibt es keine Einwände gegen eine Glaukomtherapie in der Schwangerschaft. Da Prostaglandine den Uteruston erhöhen und eine Minderperfusion des Feten verursachen können, sollten sie als Reservemittel betrachtet werden. Falls ein schweres Glaukoleiden die lokale Behandlung mit Prostaglandin-Derivaten erfordert, sollte die Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden. Theoretisch sind auch die anderen am Auge lokal anzuwendenden Therapeutika nicht als wirklich problematisch anzusehen. Dies gilt wahrscheinlich auch für Pegaptanib. Grundsätzlich sollten natürlich bewährte Mittel bevorzugt werden. Mydriatika können angewendet werden. Nach unvermeidbarer bzw. bereits erfolgter Behandlung mit Verteporfin in der Schwangerschaft ist eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zu empfehlen. Es ist weder ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik gerechtfertigt.

Abschwellende Nasentropfen

Systematische Untersuchungen liegen zur Embryotoxizität von abschwellenden Nasentropfen oder -sprays nicht vor. Sehr häufig verwendete Präparate mit *Xylometazolin* (z.B. Olynth[®]) und *Oxymetazolin* (z.B. Nasivin[®]) haben sich auch in der Schwangerschaft bisher nicht als riskant für den Feten erwiesen. Obwohl theoretisch (in hohen Dosen) eine Vasokonstriktion zur Versorgungsstörung beim Feten führen könnte, ist diese Nebenwirkung bei der üblichen Dosierung nicht zu befürchten. Viele Frauen – auch Schwangere – nehmen abschwellende Nasenpräparate über mehrere Monate statt der empfohlenen Begrenzung auf wenige Tage. Um Schäden an der Nasenschleimhaut zu vermeiden, sollten „Entzugsstrategien“ angeboten werden.

Zu *Indanazolin* (Farial®), *Naphazolin* (z.B. Rhinex®), *Tetryzolin* (z.B. Tetrilin® E) und *Tramazolin* (z.B. Rhinospray®) liegen keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft vor.

Andere Augen-, Nasen- und Ohrenpräparate

Glucocorticoide, Cromoglicinsäure, Antihistaminika, Antibiotika und Aciclovir sowie Filmbildner („künstliche Tränenflüssigkeit“) wie z.B. *Povidon* (z.B. Arufil®) dürfen indikationsgerecht auch bei Schwangeren angewendet werden. Auf *Chloramphenicol* sollte aus grundsätzlichen Erwägungen verzichtet werden.

Die nasale oder inhalative Anwendung von *Budesonid* und anderen Corticosteroiden hat keine nennenswerte Teratogenität gezeigt (Källén und Olausson 2003).

Bei 26 Frauen, die im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie *Fluticason*-Nasenspray benutzten, fand sich gegenüber der Placebogruppe kein Unterschied in der Entwicklung der Neugeborenen (Ellegard et al. 2001).

Zur Anwendung von anderen Corticoidsprays wie z.B. *Flumisolid* (Syntaris®) oder den in Augentropfen erhältlichen Corticoiden *Fluorometholon*, *Loteprednol* (Lotemax®) und *Rimexolon* in der Schwangerschaft sind keine systematischen Studien verfügbar. Wahrscheinlich sind sie ähnlich zu bewerten wie andere lokale Glucocorticoide und für eine Kurzzeitanwendung akzeptabel, wenn keine anderen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Zu den Glucocorticoiden ▶ Kapitel 2.15.8.

2.17.21 Hämorrhoidenmittel

Hämorrhoidenmittel (Hämorrhoidensalben und Suppositorien) sind Lokaltherapeutika, die als Einzelstoffe oder in Kombination meistens Lokalanästhetika, Glucocorticoide, Antibiotika und Desinfizienzien enthalten. Diese Präparate werden auch zur Nachbehandlung operativer Eingriffe im rekt oanalen Bereich eingesetzt.

Empfehlung für die Praxis

Die üblichen Hämorrhoidenmittel haben sich in der Schwangerschaft als unbedenklich erwiesen.

2.17.22 Vaginaltherapeutika

Die Behandlung bakterieller Vaginosen kann Frühgeburten verhindern. Bei Risikoschwangerschaften hat eine systemische antibiotische Behandlung anscheinend eine protektive Wirkung auf das Frühgeburts-/Abortrisiko. Durch eine lokale vaginale Behandlung lässt sich eine ascendierende Infektion nicht adäquat behandeln. Eine systemische (orale) antiinfektive Therapie birgt bei Berücksichtigung der für die Schwangerschaft empfohlenen Mittel kein entwicklungsstoxisches Risiko (▶ Kap. 2.6).

Problematisch sind *Povidon-Iod* als Vaginalsuppositorien und *Iodspülungen* der Scheide (▶ Kap. 2.17.2). Die Behandlung mit anderen *Vaginaltherapeutika*, die *Desinfizienzien* enthalten, z.B. *Dequaliniumchlorid* (Fluomycin®), *Hexetidin* (Vagi-Hex®), *Policresulen* (Albothyl®) oder mit *Estrogenen* stehen bisher nicht im Verdacht, teratogen zu wirken. Im Bemühen um eine rationale Therapie von Vaginosen sollte man jedoch veraltete und in ihrer Wirksamkeit umstrittene Mittel meiden. Auch der Einsatz von *Nitrofuranen* wie *Furazolidon* und *Nifuratel* (inimur®) sowie dem Antimykotikum *Chlorphenesin* ist kritisch zu prüfen.

Literatur

- Adams J: The neurobehavioral teratology of retinoids: a 50-year history. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 895–905.
- Akhavan A, Bershad S: Topical acne drugs. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 473–92.
- Audisio T, Roca FC, Piatti C: Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100(3): 275–6.
- Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, et al.: Isotretinoin exposure during pregnancy: assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf* 2010; 33(8): 659–65.
- AWMF Leitlinie Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre; Registernummer 059 – 001 MStand: 01.07.2006; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-001.html.
- Baltzar B, et al.: Delivery outcome in women employed in medical occupations in Sweden. *J Occup Med* 1979; 21: 543–8.
- Barbero P, Lotersztejn V, Bronberg R, et al.: Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 831–3.
- Bérard A, Azoulay L, Koren G, et al.: Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2): 196–205.
- Camera G, Pregliasco P: Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. (letter) *Lancet* 1992; 339: 687.
- Carlier P, Choulika S, Dally S: Topical retinoids exposure in pregnancy. Cooperative study from January 1992 to April 1997: 132 cases and 94 with known pregnancy outcome. *Thérapie* 1998; 53: 180.
- Chi CC, Lee CW, Wojnarowska F, et al.: Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3): CD007346.
- Colley S, Walepole I, Fabian VA, et al.: Topical tretinoin and fetal malformations. *Med J Aust* 1998; 168: 467.
- Crijns HJ, Straus SM, Gispen-de Wied, C et al.: Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011; 164(2): 238–44.
- Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P: Vaginal treatment with povidone-iodine suppositories during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 83–5.
- De Die-Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J, et al.: Severe limb defects and craniofacial abnormalities in fetus conceived during acitretine therapy. *Teratology* 1995; 52: 215–9.
- De Santis M, Carducci B, de Santis L, et al.: First case of post-conception verteporfin exposure: Pregnancy and neonatal outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004 [a]; 82: 623–4.
- De Santis M, Lucchese A, Carducci B, et al.: Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2004 [b]; 138: 305–6.
- Duran B, Gursoy S, Cetin M, et al.: The oral toxicity of resorcinol during pregnancy: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(5): 663–6.
- Einarson A, Costei A, Kalra S, et al.: The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: A case series. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 1–2.
- Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG: Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 394–400.
- Fölster-Holst R, Ruffli T, Christophers E: Die Skabietherapie unter besonderer Berücksichtigung des frühen Kindesalters, der Schwangerschaft und Stillzeit. *Hautarzt* 2000; 51: 7–13.
- Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC, et al.: A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products [letter]. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 390–1.
- Garbis H, Elefant E, Bertolotti E, et al.: Pregnancy outcome after periconceptional and first-trimester exposure to methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 492–3.
- Geiger JM, Baudin M, Saurat JH: Teratogenic risk with etretinate and acitretine treatment. *Dermatology* 1994; 189: 109–16.

- Geiger JM, Walker M: Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretine (neotigason®/soriatane®)? *Dermatology* 2002; 205: 105–7.
- Gunnarskog JG, Källén BAJ, Lindelof BG, et al.: Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol* 1993; 129: 320–3.
- Han JY, Choi JS, Chun JM, et al.: Pregnancy outcome of women transfused during pregnancy with blood products inadvertently obtained from donors treated with acitretin. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(8): 694–7.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD: Continued occurrence of accutane® exposed pregnancies. *Teratology* 2001; 64: 142–7.
- Hopf G, Matthias B: Teratogenicity of isotretinoin and etretinate. *Lancet* 1988; 2: 1143.
- Horton MK, Rundle A, Camann DE, et al.: Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics* 2011; 127(3): e699–706.
- Jick SS, Terris BZ, Jick H: First trimester topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1181–2.
- Johnson SM, Martinez M, Freedman S: Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Survey Ophthalmol* 2001; 45: 449–54.
- Källén BAJ, Otterblad Olaussen P: Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproduct Toxicol* 2003; 17: 255–61.
- Kennedy D, Hurst V, Konradsdottir E, et al.: Pregnancy outcome following exposure to permethrin and use of teratogen information. *Am J Perinatol* 2005; 22: 87–90.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al.: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837–41.
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, et al.: Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet* 1988; 43: A 58.
- Larsen FG, Steinkjer B, Jakobsen P, et al.: Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164–9.
- Lauwerys R, Bonnier C, Eurard P, et al.: Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from maternal use of mercury containing soap. *Human Toxicol* 1987; 6: 253–6.
- Lee AG, Pless M, Falardeau J, et al.: The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 855–9.
- Leachman SA, Reed BR: The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 2006; 24(2): 167–97.
- Lipson AH, Collins F, Webster WS: Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1352–3.
- Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, et al.: Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Gen* 2005; 136A: 117–21.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E: First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted [letter]. *Teratology* 1999; 60: 5.
- Maw RD: Treatment of external genital warts with 5% imiquid cream during pregnancy: a case report. *BJOG* 2004; 111: 1475.
- McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, et al.: Safety of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med* 2001; 65: 285–9.
- Menter A: Pharmacokinetics and safety of tazaroten. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 31–5.
- Moerike S, Pantzar JT, de Sa D: Temporal bone pathology in fetuses exposed to isotretinoin. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 405–9.
- Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, et al.: Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002; 81: 234–9.
- Mytton OT, McGready R, Lee SJ: Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy: a retrospective matched cohort study. *BJOG* 2007; 114(5): 582–7.
- Navarre-Belhassen C, Blanchelet P, Hillaire-Buys D, et al.: Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 505–6.

- Nulman I, Berkovitch M, Klein J, et al.: Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 926–30.
- Ozawa H, Azuma E, Shindo K, et al.: Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 321–2.
- Pimecrolimus: new preparation. Me-too: too many risks, not beneficial enough in atopic dermatitis. *Prescrire Int* 2004; 13: 209–12.
- Rademaker M: Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1,743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010; 51(4): 248–53.
- Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH: Anti-glaucoma medication exposure in pregnancy: an observational study and literature review. *Clin Exp Optom* 2010; 93(6): 458–65.
- Robert E, Scialli AR: Topical medications during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 197–202.
- Rodrigues M, Meira D, Batista S, et al.: Accidental pregnancy exposure to verteporfin: obstetrical and neonatal outcomes: a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(2): 236–7.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F: Mental retardation and parental occupation: A study on the applicability of job exposure matrices. *Br J Ind Med* 1993; 50: 945–54.
- Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ariel I, et al.: Extreme caudal agenesis. *J Reproduct Med* 2002; 47: 241–5.
- Rosen E, Rubowitz A, Ferencz JR: Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye (Lond)* 2009; 23(6): 1479.
- Saleem S, Rouse DJ, McClure EM, et al.: Chlorhexidine vaginal and infant wipes to reduce perinatal mortality and morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6): 1225–32.
- Sallout BI, Al Wadi KA: Aphalangia possibly linked to unintended use of finasteride during early pregnancy. *Ann Saudi Med* 2009; 29(2): 155–6.
- Schaefer C, Peters PWJ: Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 175–6.
- Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C: Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(2): 221–7.
- Selcen D, Seidman S, Nigro MA: Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* 2000; 22: 218–20.
- Shapiro J: Safety of topical minoxidil solution: a one-year, prospective, observational study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 322–9.
- Shapiro L, Pastuszak A, Cutro G, et al.: Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet* 1997; 350: 1143–4.
- Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, et al.: Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 997–1001.
- Sparsa A, Bonnetblanc JM: Lithium. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 255–61.
- Sudakin DL, Trevathan WR: DEET: a review and update of safety and risk in the general population. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 831–9.
- Suwalsky M, Villena F, Marcus D, et al.: Plasma absorption and ultrastructural changes of rat testicular cells induced by lindane. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 529–33.
- Tahirovic H, et al.: Maternal and neonatal urinary iodine excretion and neonatal TSH in relation to use of antiseptic during cesarean section in an iodine sufficient area. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2009; 22(12): 1145–9.
- Teichert M, Visser LE, Dufour M, et al.: Isotretinoin use and compliance with the Dutch Pregnancy Prevention Programme: a retrospective cohort study in females of reproductive age using pharmacy dispensing data. *Drug Saf* 2010; 33(4): 315–26.
- Teratology Society: Recommendations for isotretinoin use in women of child-bearing potential. *Teratology* 1991; 44: 1–6.

- Van Hoogdalem EJ: Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 13–19; 28–9.
- Velasco I, Naranjo S, López-Pedraza C, et al.: Use of povidone-iodine during the first trimester of pregnancy: a correct practice? *BJOG* 2009; 116(3): 452–5.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A, et al.: Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian collaborative study on transient hypothyroidism. *Arch Dis Childhood Fet Neonat Ed* 1998; 79: 70–2.

2.18 Vitamine, Mineralien und Calcium-/Knochenstoffwechsel-Regulatoren

Eine zusätzliche Substitution von Vitaminen oder Mineralien in der Schwangerschaft ist bei ausgewogener und vielseitiger Ernährung – mit Ausnahme von Folsäure in der Frühschwangerschaft und Iodid – nicht routinemäßig erforderlich.

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Substitution weiterer Vitamine das Risiko von Fehlbildungen senkt (Groenen et al. 2004; Krapels et al. 2004; Shaw et al. 2000). Auch eine Verminderung von Fehl- oder Totgeburten lässt sich nach einer großen Cochrane-Untersuchung mit keiner Art von Vitaminergänzungsmitteln in der Schwangerschaft erreichen (Rumbold et al. 2011). Eine gesunde und vielseitige Ernährung ist ernährungsphysiologisch wertvoller als eine Vitaminsubstitution in Form von Tabletten. Toxische oder teratogene Effekte durch Gabe hoher Dosierungen sind bisher tierexperimentell nur für die Vitamine A und D bekannt.

Die im Folgenden für den Tagesbedarf angegebenen Werte beziehen sich auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE 2008).

2.18.1 Vitamin A (Retinol)

Vitamin A (z.B. Vitamin-A-saar®) ist die Ausgangssubstanz für den Schpurpur, außerdem benötigen epitheliale Zellen Vitamin A für das Wachstum und die Aufrechterhaltung ihrer Funktion. Der bei uns seltene Vitamin-A-Mangel kann zu Störungen der Lungenentwicklung bzw. einem vermehrten Auftreten von Atemwegserkrankungen bei den Kindern führen (Biesalski 2001). Der Tagesbedarf beträgt etwa 1,1 mg *Retinol*; das entspricht 3.630 IE Vitamin A (1 mg *Retinol* \triangleq 3.300 IE Vitamin A bzw. 0,3 μ g *Retinol* \triangleq 1 IE Vitamin A). Vitamin A wird ähnlich wie Vitamin C im Embryo angereichert. Die Konzentration von Vitamin-A-Metaboliten im Serum ist bei Schwangeren im 1. Trimenon vermindert und beträgt zwischen 0,26 und 7,7 μ g/l. In der 2. Schwangerschaftshälfte steigt sie auf etwa 150% des Werts bei Nichtschwangeren an (Malone 1975).

Nach 30.000 IE Vitamin A pro Tag über 3 Wochen blieben die Retinolspiegel bei nichtschwangeren Frauen unverändert (Hartmann et al. 2005). Die Autoren vermuten, dass die Plasma-Retinkonzentrationen einer homöostatischen Kontrolle unterliegen und die hepatische Sekretion von Retinol konstant bleibt.

Auch die Spitzenwerte der Metaboliten all-trans-Retinsäure (Tretinoin) und 13-cis-Retinsäure (Isotretinoin) lagen nach 3-wöchiger Gabe von täglich 30.000 IE Vitamin A höchstens geringfügig über den vorher gemessenen Konzentrationen (Wiegand et al. 1998). Eckloff et al. (1991) wiesen bei einer Tagesdosis von 50.000 IE Vitamin A einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von all-trans-Retinoinsäure nach, die zu Isotretinoin metabolisiert wird.

Toxikologie

Vitamin-A-Derivate wie die Retinoide Isotretinoin und Acitretin, die zur Therapie schwerer Formen von Akne und Psoriasis eingesetzt werden, wirken beim Menschen teratogen und sind in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert (► Kap. 2.17.9).

Vor etwa 25 Jahren wurde erstmals diskutiert, ob Vitamin-A-Präparate in Dosen über 25.000 IE/Tag ähnlich wie die Retinoide beim Menschen teratogen wirken und das charakteristische Retinoid-Syndrom auslösen können (Rosa et al. 1986). In Deutschland haben 1988 aufgrund einer Empfehlung des Bundesgesundheitsamts die Hersteller von Multivitaminpräparaten die Zusammensetzung ihrer Produkte so geändert, dass sie nicht mehr als 6.000 IE pro Tagesdosis enthalten. In anderen Ländern wurde ähnlich verfahren (Bundesgesundheitsamt 1988; Laschinski und Spielmann 1988; Teratology Society 1987). Die Unbedenklichkeit solch niedriger Dosen wurde verschiedentlich bestätigt (Mitchell et al. 2003; Dudas und Czeizel 1992).

Eine Untersuchung des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) ergibt erstaunlicherweise keine Hinweise auf eine teratogene Wirksamkeit selbst hoher, im 1. Trimenon genommener Vitamin-A-Dosen (10.000–300.000, Mittelwert 50.000 IE/Tag). Insbesondere können Beobachtungen einer anderen Studie nicht bestätigt werden, dass Dosen von mehr als 40.000 IE/Tag ZNS-Anomalien verursachen (Rothman et al. 1995). In der ENTIS-Studie, der mit 423 Schwangeren bisher größten Vitamin-A-Studie (Mastroiacovo et al. 1999), zeigte sich weder unter den insgesamt 311 lebendgeborenen Kindern noch innerhalb der Hochdosisgruppe mit 120 Kindern, deren Mütter über 50.000 IE/Tag eingenommen hatten, eine gegenüber Kontrollgruppen erhöhte Fehlbildungsrate. Jedoch erlauben diese Fallzahlen aus statistischen Gründen nur den Ausschluss eines um den Faktor 2,8 erhöhten Risikos. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus Norwegen (Johansen et al. 2008), in welcher der Zusammenhang von Vitamin-A-Aufnahme und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in 535 Fällen untersucht wurde. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Spaltbildungen bei Aufnahme von mehr als 3.000 µg Retinol bzw. mehr als 10.000 IE Vitamin A. Im Gegenteil: Man fand die geringste Fehlbildungsrate in der Gruppe der Mütter mit dem höchsten Vitamin-A-Konsum.

Ob die Vitamin-A-Aufnahme im Jahr vor der Konzeption einen Einfluss auf Fehlbildungen der kardialen Ausflussbahn hat, wurde in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Zwar wurde ein statistisch erhöhtes Risiko bei Einnahme von mehr als 10.000 IE/Tag beobachtet, methodische Mängel und kleine Fallzahlen relativieren das Ergebnis jedoch erheblich (Botto et al. 2001). Generell wird in der Schwangerschaft vor dem Verzehr von *Leber* gewarnt, da eine Portion (100 g), auch gebraten, bis zu 400.000 IE Vitamin A enthalten kann. Es gibt jedoch keine klinischen Hinweise darauf, dass der Verzehr von Leber zu Fehlbildungen beim Menschen führt.

β-Carotin, auch *Provitamin A* genannt, wird vom Organismus in ausreichendem Umfang zu Vitamin A (Retinol) umgebaut. Der Tagesbedarf an *β-Carotin* beträgt 2 mg (1 µg Retinol \triangleq 6 µg *β-Carotin* \triangleq 1 RE [Retinol-Äquivalent]). Selbst hohe *β-Carotin*-Dosen erhöhen die Retinolkonzentration im Serum nicht und sind nach heutigem Wissen in der Schwangerschaft unbedenklich (Polifka et al. 1996).

Empfehlung für die Praxis

Mehr als 6.000 IE Vitamin A pro Tag sollten Schwangere nicht zu sich nehmen. Grundsätzlich besteht bei ausgewogener Ernährung kein Grund, Vitamin A (in Tablettenform) zu substituieren. Ausnahme sind Erkrankungen mit nachgewiesener Mangelsituation, z.B. durch eingeschränkte intestinale Resorption. Wurden versehentlich Dosen über 25.000 IE/Tag verabreicht, ist keineswegs ein risikobegründeter Abbruch der Schwangerschaft indiziert (► Kap. 1.16), sondern eine individuelle Risikobewertung unter Einbeziehung einer weiterführenden Ultraschalldiagnostik. Auf den Genuss von Leber sollte in der Schwangerschaft, vor allem im 1. Trimenon, verzichtet werden. Ein dennoch erfolgter Verzehr erfordert jedoch keine Konsequenz. Dies gilt auch für die Einnahme des unbedenklichen β -Carotins.

2.18.2 Vitamin B₁ (Thiamin)

Thiamin (z.B. Vitamin B₁-ratiopharm®) ist als Coenzym im Kohlenhydratstoffwechsel (Co-Carboxylase) wichtig. Der Tagesbedarf wird mit 1–1,2 mg gedeckt. Bei Schwangeren steigt der Vitamin-B₁-Bedarf geringfügig an, die Konzentration ist im fetalen Blut höher als im mütterlichen. Daten zur Hochdosistherapie in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Bisher gibt es keine Hinweise für toxische oder teratogene Effekte durch Überdosierungen; eine Kumulation ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht zu erwarten.

Empfehlung für die Praxis

Bei ausgewogener Ernährung ist eine Substitution mit Vitamin B₁ in der Schwangerschaft nicht erforderlich. Falls eine begründete Indikation zur Therapie besteht, sprechen derzeitige Erkenntnisse nicht gegen eine Behandlung.

2.18.3 Vitamin B₂ (Riboflavin)

Riboflavin (z.B. Vitamin B₂ JENAPHARM®) ist im Energiestoffwechsel ein wichtiges Coenzym. Der Tagesbedarf beträgt 1,2–1,5 mg. Bei Neugeborenen, deren Mütter im letzten Drittel der Schwangerschaft klinische oder laborchemische Anzeichen eines Riboflavinmangels aufwiesen, waren keinerlei Entwicklungsstörungen nachweisbar (Briggs et al. 2011). Die Vitamin-B₂-Konzentration im Nabelschnurblut kann viermal so hoch sein wie im mütterlichen Blut. Ein aktiver plazentarer Transport von Vitamin B₂ verhindert anscheinend Mangelzustände beim Feten.

Ein Riboflavinmangel als Risikofaktor für eine Präeklampsie wurde diskutiert (Wacker et al. 2000), aber nicht durch weitere Studien erhärtet. Hinweise auf embryotoxische Schäden durch Überdosierungen beim Menschen liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Bei ausgewogener Ernährung ist eine Substitution mit Vitamin B₂ in der Schwangerschaft nicht erforderlich. Falls eine begründete Indikation zur Therapie besteht, sprechen derzeitige Erkenntnisse nicht gegen eine Behandlung.

2.18.4 Vitamin B₆ (Pyridoxin)

Pyridoxin (z.B. Vitamin B₆ JENAPHARM®) ist das Coenzym einiger Aminosäure-Decarboxylasen und Transaminasen. Der Tagesbedarf wird mit 1,2–1,9 mg gedeckt. Die Vitamin-B₆-Konzentration im Blut der Mutter ist während der gesamten

Schwangerschaft erniedrigt, dagegen sind die Konzentrationen im fetalen Blut etwa um das Dreifache erhöht (Cleary et al. 1975). Das beruht auf einem aktiven Transport von Pyridoxin durch die Plazenta zum Embryo.

Eine große ungarische Fall-Kontroll-Studie (Czeizel et al. 2004a) ergab keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial durch Pyridoxinsubstitution im 1. Trimenon, es wird sogar ein protektiver Effekt in Bezug auf kardiovaskuläre Fehlbildungen diskutiert (Czeizel 2004b). Eine kanadische Gruppe (Shrim et al. 2006) bestätigt dies. Dabei führte die Hochdosissubstitution mit Vitamin B₆ im 1. Trimenon ebenfalls nicht zu einem vermehrten Auftreten großer Fehlbildungen.

Munger et al. (2004) fanden einen Zusammenhang zwischen einem Pyridoxinmangel während der Schwangerschaft und Mundspaltbildungen, allerdings ist auch ein Einfluss des Folatstoffwechsels nicht auszuschließen.

Zur Behandlung der Hyperemesis mit Vitamin B₆ ▶ Kapitel 2.4.3.

Empfehlung für die Praxis

Die Substitution mit Vitamin B₆ ist nur ausnahmsweise, z.B. bei tuberkulostatischer Behandlung mit Isoniazid oder Therapie des Morbus Wilson mit D-Penicillamin, erforderlich. Falls eine begründete Indikation zur Therapie besteht, sprechen derzeitige Erkenntnisse nicht gegen eine Behandlung.

2.18.5 Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin)

Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin; z.B. Cytobion®) ist ein in tierischer Nahrung enthaltener Faktor, der beim Menschen zur Reifung der Erythroblasten notwendig ist und dessen Fehlen zu einer Megaloblastenanämie (Perniziosa) mit neurologischen Störungen führt. Zwar fällt im Verlauf der Schwangerschaft die Konzentration an Vitamin B₁₂ im Serum geringfügig ab, jedoch kommt es nicht zu einer Verminderung des in der mütterlichen Leber gespeicherten Vitamins B₁₂ (ca. 3.000 µg). Der Bedarf des Neugeborenen ist mit etwa 50 µg gespeichertem Vitamin B₁₂ vergleichsweise gering. Die bei uns übliche Ernährung enthält 5–15 µg Vitamin B₁₂ pro Tag. Der tägliche Bedarf an Vitamin B₁₂ beträgt bei nichtschwangeren Frauen 2 µg, während der Schwangerschaft steigt er auf 3,5 µg/Tag an. Bei besonderen Ernährungsformen wie z.B. einer langjährigen veganen Ernährung kann es zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel kommen.

Die Arbeitsgruppe um Goedhart (2011) stellt einen Zusammenhang zwischen Vitamin B₁₂-Mangel in der Schwangerschaft und exzessivem Schreien des Neugeborenen in den ersten Lebenswochen zur Diskussion.

Empfehlung für die Praxis

Eine Substitution mit Vitamin B₁₂ ist in der Schwangerschaft nicht routinemäßig erforderlich. Ein nachgewiesener Vitamin-B₁₂-Mangel bzw. eine Vitamin-B₁₂-Mangelanämie ist selbstverständlich in der Schwangerschaft zu behandeln.

2.18.6 Folsäure

Folsäure (z.B. Lafol®, Folsan®) gehört zum Vitamin-B-Komplex und wird auch Vitamin B₉ genannt. Folsäure wird synthetisch hergestellt. Unter Folaten versteht man hingegen die Summe der folatwirksamen Verbindungen, die natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommen können. Die biologisch aktive Form der Folsäure ist die

Tetrahydrofolsäure bzw. das *5-Methyltetrahydrofolat*. *Folinsäure* (Leucovorin®) ist das wirksame 5-Formyl-Derivat der Tetrahydrofolsäure.

Die Bioverfügbarkeit von synthetischer Folsäure liegt bei etwa 90%. Natürliches Folat aus der Nahrung hat eine geringere Bioverfügbarkeit von 50%. Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Absorptionsraten wurde der Begriff Folat-Äquivalent eingeführt: 1 µg Folat-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat = 0,5 µg synthetische Folsäure.

Tetrahydrofolsäure spielt eine wichtige Rolle bei der Synthese von DNA- und RNA-Bausteinen. Zusammen mit Cobalamin (Vitamin B₁₂) ist sie an der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Ein Mangel an Folsäure und Cobalamin führt durch Störung der Zellteilung u.a. zur makrozytären Anämie.

Der Tagesbedarf an Folat-Äquivalenten beträgt für Schwangere etwa 600 µg (0,6 mg). Die durchschnittliche Aufnahme mit der Ernährung beträgt bei Frauen in Deutschland jedoch nur etwa 250 µg (Herrmann und Obeid 2011).

Die Plazenta kann Folat speichern und so einen gewissen vorübergehenden mütterlichen Mangel für den Feten ausgleichen. Es wurde auch diskutiert, dass diese placentare Speicherung zur Erniedrigung der Konzentration bei der Mutter beiträgt (Ek 1980).

Auswirkungen des Folsäuremangels Bei ausgewogener Ernährung sind mangelbedingte Auswirkungen auf die mütterliche Blutbildung nicht zu befürchten. Beim seltenen, ausgeprägten Folsäuremangel kann sich hingegen eine makrozytäre Anämie entwickeln.

1965 wurde in England erstmals ein Zusammenhang zwischen einem relativen Folsäuremangel der Mutter und einer Zunahme von Neuralrohrdefekten, insbesondere von Spina bifida und Anecephalie, erörtert (Hubbard und Smithells 1965). 1980 ließen erste Studien vermuten, dass sich diese schwerwiegenden angeborenen Fehlbildungen durch Gabe von Multivitaminpräparaten (Smithells et al. 1980) bzw. Folsäure (Laurence et al. 1981) verhindern lassen. Umfangreiche Untersuchungen in verschiedenen Ländern bestätigten eine protektive Wirkung der Folsäuresubstitution (z.B. Czeizel et al. 2004b; Wald et al. 2001). Besonders wirkungsvoll war die Folsäuresubstitution bei Schwangeren, die bereits ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt zur Welt gebracht hatten (Teratology Society 1994; Rosenberg 1992).

Der Zusammenhang zwischen Folsäuremangel und Neuralrohrdefekt ist nicht genau geklärt, ebenso wenig der Zusammenhang mit Störungen des Methioninstoffwechsels, von denen etwa 1% der Bevölkerung aufgrund einer genetischen Disposition betroffen ist und die erhöhte Homocysteinkonzentrationen zur Folge haben (Stegers-Theunissen et al. 1991). Andererseits wurde eine protektive Wirkung auf das Neuralrohrdefektrisiko von Methionin-reicher mütterlicher Ernährung diskutiert (Shaw et al. 1997).

Auch ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Folatspiegeln, erhöhten Homocysteinwerten und rezidivierendem Abort wurde beschrieben (Nelen 2000).

Ein protektiver Effekt der Folsäure bei anderen Fehlbildungen wurde postuliert (Czeizel 2009; Bailey und Berry 2005; Koletzko und Pietrzik 2004), z.B. bei kardialen Defekten (Czeizel 2004b, Botto et al. 2003), Analatresie (Myers et al. 2001), Gaumenspalten (Wilcox et al. 2007; Yazdy et al. 2007) sowie bei Aborten (Pittschierler et al. 2008; Gindler et al. 2001; Nelen 2000). Bis heute wurde ein solcher Effekt aber nicht eindeutig bestätigt.

In einer Untersuchung an 420 Kindern wird die vorteilhafte Wirkung einer Folsäureprophylaxe im 1. Trimenon für die neurologische Entwicklung der Kinder diskutiert (Julvez et al. 2009).

Andere Publikationen postulieren, dass Neuralrohrdefekte mit Polymorphismen, die Störungen des Folsäuremetabolismus bewirken, assoziiert sind (Boyles et al. 2006) oder mit Störungen der Folsäure-Bindung an Folatrezeptoren im mütterlichen Blut (Boyles et al. 2011).

Dosierung der Folsäuresubstitution Man ist sich heute weitgehend einig, dass alle Frauen möglichst schon ab Planung einer Schwangerschaft täglich 400–800 µg Folsäure einnehmen sollen (Herrmann und Obeid 2011; U.S. Preventive Services Task Force 2009). Frauen mit Risikoanamnese (bereits Neuralrohrdefekte in der Familie aufgetreten) oder bei Folat-antagonistischer Therapie, z.B. mit bestimmten Antiepileptika, werden 4–5 mg/Tag empfohlen. Ein zusätzlicher Nutzen dieser höheren Dosis konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Daher wird neuerdings auch diesen Frauen nur zu 800 µg/Tag geraten. Nicht selten beobachtet man infolge unzureichender ärztlicher Beratung, dass Folsäure erst im späten 1. Trimenon und danach eingenommen wird. Die hochempfindliche Phase der Neuralrohrentwicklung ist aber schon mit 6 Wochen abgeschlossen.

Nahrungsanreicherung mit Folsäure In manchen Ländern wie z.B. Kanada und den USA wird eine allgemeine Anreicherung von Nahrungsmitteln (Getreideprodukten) mit Folsäure praktiziert; nach Umsetzung dieser Maßnahme wurde über eine Abnahme der Neuralrohrdefekte um bis zu 47% berichtet (Botto et al. 2006; Robbins et al. 2006; Mills und Signore 2004; Honein et al. 2001; Persad et al. 2001). Auch in der Bundesrepublik Deutschland wird die Folsäureanreicherung von Nahrungsmitteln erörtert, da die Substitution mit Tabletten nur von wenigen Schwangeren praktiziert wird (Herrmann und Obeid 2011).

Nebenwirkungen Eine Überdosierung der Folsäure schädigt nach bisherigen Erfahrungen die embryonale Entwicklung nicht. Die Maskierung einer seltenen Vitamin-B12-Mangelanämie durch Folsäure ist zwar möglich, hat aber angesichts der zeitlich begrenzten Einnahme keine Bedeutung. Eine tumorfördernde Wirkung wurde vielfach diskutiert (Herrmann und Obeid 2011), ist aber unterhalb von 1 mg/Tag weder zu erwarten noch bestätigt worden. Auch eine Interaktion mit Folat-antagonistischen Medikamenten wie z.B. Antiepileptika, die eine Dosiserhöhung dieser Medikamente erforderlich machen könnte, wird diskutiert, ist aber bei 400–800 µg Folsäure/Tag praktisch nicht relevant. Schließlich wurde in einigen Studien ein Zusammenhang mit Folatsubstitution insbesondere in der 2. Schwangerschaftshälfte und vermehrtem Auftreten asthmatischer Symptome im Kleinkindalter diskutiert (Sharland et al. 2011). Auch hier fehlen klare Belege und ein plausibler Wirkmechanismus.

Empfehlung für die Praxis

Um die protektive Wirkung der Folsäure bei Neuralrohrdefekten zu nutzen, sollten möglichst schon bei der Planung einer Schwangerschaft sowie während der ersten 8 Wochen 400–800 µg/Tag eingenommen werden. Die Substitutionsdosis sollte 800 µg betragen, wenn die Mutter bereits ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt zur Welt gebracht hat oder wenn sie Folsäure-antagonistische Medikamente einnimmt, z.B. bestimmte Antiepileptika. Höhere Dosen über 1 mg/Tag sind nach heutigem Wissen nicht gerechtfertigt, stellen nach erfolgter Einnahme aber auch keinen Grund zur Besorgnis oder für irgendwelche Interventionen dar. Ein nachgewiesener ausgeprägter Folsäuremangel, z.B. mit Anämie, ist in üblicher Weise in jeder Phase der Schwangerschaft zu therapieren.

2.18.7 Nicotinsäure und Pantothersäure

Nicotinsäure und *Pantothersäure* sind weitere B-Vitamine, die sich u.a. in Nahrungsergänzungsmitteln finden. Der tägliche Bedarf für Nicotinsäure wird mit 13–15 mg, der für Pantothersäure mit 6 mg gedeckt. Bei ausgewogener Ernährung ist eine Substitution nicht erforderlich. Mangelzustände in der Schwangerschaft sind ebenso wenig bekannt wie Hinweise auf potenzielle teratogene Effekte.

Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen wird Nicotinsäure (z.B. Niaspan®) in Dosen von 1.000–2.000 mg/Tag verordnet. Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor. Es wird empfohlen, die Hyperlipoproteinämie in der Schwangerschaft mit diätetischen Maßnahmen zu kontrollieren (► Kap. 2.5.14).

Empfehlung für die Praxis

Bei Schwangeren gibt es keine Indikation für die Substitution mit Nicotin- oder Pantothersäure.

2.18.8 Nicotinamid

Nicotinamid (z.B. Nicotinsäureamid JENAPHARM®) ist ein Vitamin-B-Derivat und Bestandteil mehrerer wichtiger Enzyme. Mangelzustände in der Schwangerschaft sind nicht bekannt.

Empfehlung für die Praxis

Bei Schwangeren gibt es keine Indikation für die Gabe von Nicotinamid.

2.18.9 Panthenol

Panthenol (z.B. in Multi-Sanostol® Saft) ist ein Vitamin-B-Derivat und spielt eine wichtige Rolle im Intermediärstoffwechsel. Mangelzustände in der Schwangerschaft sind nicht bekannt.

Empfehlung für die Praxis

Bei Schwangeren gibt es keine Indikation für die Gabe von Panthenol.

2.18.10 Vitamine C (Ascorbinsäure) und E (Tocopherol)

Vitamin C (z.B. Cebion®, Cetebe®) ist im zellulären Stoffwechsel zur Aufrechterhaltung des Oxidations-Reduktions-Gleichgewichts wichtig. Der Tagesbedarf an Vitamin C beträgt in der Schwangerschaft etwa 110 mg. Vitamin-C-Mangel führt zu Skorbut mit Störungen des Kollagenstoffwechsels und zur Blutungsneigung. *Vitamin E* (z.B. Optovit®) ist für den Menschen nicht essenziell und Mangelzustände sind nicht bekannt. Der Tagesbedarf einer Schwangeren an Vitamin E beträgt etwa 13 mg. Der normale Vitamin-E-Bedarf wird mit der üblichen Nahrung gedeckt (10–20 IE/Tag bzw. 22–30 mg/Tag). Ein Vitamin-E-Mangel in der Schwangerschaft wurde bisher nicht beobachtet.

Toxikologie

Diskutiert werden Zusammenhänge zwischen mütterlichem Vitamin-C-Mangel und einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes (Zhang 2004a, b) sowie zwischen der mütterlichen Vitamin-C-Konzentration im Plasma und in den Leukozy-

ten bzw. einer protektiven Vitamin-C-Substitution im 2. und 3. Trimenon und vorzeitigem Blasensprung (Casanueva et al. 2005; Tejero et al. 2003).

Nach hohen Dosen Vitamin E im 1. Trimenon wurde ein signifikant geringeres Geburtsgewicht beobachtet als in einer Kontrollgruppe (Boskovic et al. 2005). Die große placebokontrollierte Untersuchung des Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium (Poston et al. 2006) ergab einen Anstieg der Rate von untergewichtigen Kindern nach Hochdosisgabe der Vitamine C und E im 2. und 3. Trimenon. Die Autoren warnen vor der Gabe hoher Vitamin-C- und -E-Dosen in der Schwangerschaft. Andere Autoren (Villar et al. 2009; Rumbold et al. 2006) konnten dies nicht bestätigen, sahen aber auch keinen Vorteil einer Vitamin-C- und -E-Therapie zur Vermeidung von Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung. In einer multizentrischen Kontrollstudie (INTAPP), die über 2.000 Frauen einschloss, wurde keine Reduktion von Präeklampsie und Gestationshypertonus durch hohe Dosen von Vitamin C und E festgestellt. Es kam jedoch zu einem Anstieg der Häufigkeit von vorzeitigem Blasensprung und zu einer Zunahme des Risikos von Fehlgeburten und perinataler Sterblichkeit (Xu et al. 2010). Auch ein systematischer Review (Conde-Agudelo et al. 2011) von 9 Studien mit mehr als 19.000 Frauen konnte unter Vitamin-C- und -E-Substitution keine Prävention von Präeklampsien feststellen, jedoch zeigte sich auch hier ein erhöhtes Risiko für vorzeitigem Blasensprung.

Eine Teiluntersuchung des VIP Trial Consortium (Greenough et al. 2010) beschäftigte sich mit der Hypothese, dass eine Hochdosistherapie mit den Vitaminen C und E bei Müttern mit Präeklampsie respiratorische Komplikationen der Kinder vermindert. Dies konnte nicht bestätigt werden.

Die Rate an Frühgeburten ließ sich unter Hochdosis von Vitamin C und E in einer großen placebokontrollierten Studie ebenfalls nicht senken (Hauth et al. 2010).

Eine retrospektive niederländische Studie (Smedts et al. 2009) kam zu dem Ergebnis, dass eine perikonzeptionelle Vitamin-E-Einnahme der Mutter von 8,1–20,4 mg/Tag das Risiko für kongenitale Herzfehlbildungen erhöht. Hierbei handelte es sich vor allem um perimembranöse Ventrikelseptumdefekte, Pulmonalklappenstenosen, Fallot-Tetralogie und Transposition der großen Gefäße.

Empfehlung für die Praxis

Bei ausgewogener Ernährung ist die Gabe der Vitamine C und E in der Schwangerschaft nicht erforderlich. Ein Morbus Wilson stellt ebenfalls keine Indikation für eine Vitamin-E-Therapie dar (► Kap. 2.12.10).

2.18.11 Vitamin D und seine Derivate

Vitamin D ist der Oberbegriff für eine Reihe biologisch aktiver Calciferole. *Colecalciferol* (Vitamin D₃) ist das physiologische D-Vitamin, das unter Einwirkung von UV-B-Strahlung in den Keratinozyten der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet wird. Durch Hydroxylierung in der Leber entsteht zunächst die Speicherform 25-Hydroxycolecalciferol (*Calcifediol*, *Calcidiol*), die anschließend in der Niere zur eigentlichen Wirkform von Vitamin D₃, dem 1,25-Dihydroxycolecalciferol (*Calcitriol*, D-Hormon), umgewandelt wird. Bei geringem Calcitriol-Bedarf wird 24,25-Dihydroxycolecalciferol gebildet. Ein Großteil der Vitamin-D₃-Intermediate ist im Plasma an das Vitamin-D-bindende Protein gebunden. Freies Vitamin D₃ und seine Hydroxylierungsprodukte sind im Zusammenspiel mit Parathormon für die Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration im Blut erforderlich. Der Hauptbe-

darf an Vitamin D₃ wird durch die Eigensynthese in der Haut gedeckt und ist deshalb bei ausreichender Sonnenlichtexposition gering. *Ergocalciferol* (Vitamin D₂) wird unter UV-Einfluss aus Ergosterol gebildet, das in Pilzen (z.B. Hefen) und Pflanzen vorkommt. Einige Autoren haben nachgewiesen, dass Vitamin D₂ biologisch weniger aktiv ist als Vitamin D₃ (z.B. Heaney et al. 2011; Armas et al. 2004), während andere keinen Unterschied sehen (z.B. Holick et al. 2008). Vitamin D entfaltet über den Knochenstoffwechsel hinausgehende wichtige physiologische Aktivitäten, z.B. die Modulation der Immunantwort oder die Regulation von Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Inwieweit ein Vitamin-D-Mangel mit dem Risiko für bestimmte Erkrankungen, z.B. Krebserkrankungen, kardiovaskuläre oder Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, das durch eine entsprechende Supplementierung gesenkt werden kann, ist aktueller Forschungsgegenstand. Eine Schlussfolgerung kann jedoch anhand der vorliegenden Daten derzeit nicht gezogen werden (Institute of Medicine 2011).

Vitamin D in der Schwangerschaft

Calcitriol und 24,25-Dihydroxycolecalfiferol werde auch von Decidua und Plazenta synthetisiert (Weisman 1979). Die fetalen Nieren sind aufgrund ihrer Ausstattung mit 1 α -Hydroxylase ebenfalls in der Lage, Calcitriol zu bilden, während 25-Hydroxycolecalfiferol und 24,25-Dihydroxycolecalfiferol transplazentar übertreten (Salle et al. 2000). Die Datenlage zur transplazentaren Passage von Calcitriol in physiologischen Konzentrationen ist hingegen weniger eindeutig. Die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxycolecalfiferol bei Schwangeren unterscheiden sich nichtsignifikant von denen nichtschwangerer Frauen. Allerdings steigen die Serumkonzentrationen von Calcitriol im Vergleich zu Nichtschwangeren im 2. Trimenon an. Man geht dabei hauptsächlich von einer gesteigerten mütterlichen renalen Calcitriolsynthese aus (Übersicht in Lewis et al. 2010).

Die Bedeutung des Vitamin-D-Status für den Schwangerschaftsverlauf und die fetale Entwicklung ist derzeit trotz intensiver Forschung nicht geklärt. In der Schwangerschaft steigt die Calcitriolkonzentration zwar an, jedoch scheinen andere Faktoren die maternale Calciumresorption zu stimulieren. Auch der Calciumtransfer von der Mutter zum Feten ist offenbar unabhängig von Calcitriol (Institute of Medicine 2011). Bezüglich der fetalen Skelettentwicklung liefern die vorliegenden Studien widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Untersucher keinen Zusammenhang zwischen mütterlichen Vitamin-D-Spiegeln und fetalen/neonatalen knochenspezifischen Parametern fanden, wurden in anderen Arbeiten niedrige maternale Vitamin-D-Serumspiegel mit verminderter Skelettentwicklung und Mineralisation in Verbindung gebracht. Als gesichert gilt jedoch die Prädisposition für neonatale Rachitis und Hypocalcämie bei sehr schwerem Vitamin-D-Mangel der Mutter. Ein Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. Präeklampsie oder Gestationsdiabetes lässt sich anhand der bisherigen Untersuchungen nicht eindeutig belegen. Hingegen waren eine erhöhte Inzidenz von mütterlichen Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft (bakterielle Vaginose, HIV-Transmission, schwere Parodontitis) und auch das Risiko für entzündliche Atemwegserkrankungen später beim Kind mit einem niedrigen maternalen Vitamin-D-Status assoziiert (Übersicht in Brannon und Picciano 2011).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. empfiehlt für Jugendliche und Erwachsene bis 65 Jahren eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 5 µg (200 IE; 1 µg = 40 IE). Dies gilt auch für Schwangere und Stillende. Im Gegensatz dazu wird in den USA und Kanada eine tägliche Zufuhr von 15 µg (600 IE) für Kinder und Erwachsene inkl. Schwangerer und Stillender vorgeschlagen (Institute of Medicine 2011). In vielen Ländern ist von einer Vitamin-D-Unterversorgung auszugehen. In Deutschland unterschreiten 91% der Frauen die täglich empfohlene Zufuhr von 5 µg/Tag. Die mittlere Vitamin-D-Zufuhr bei deutschen Frauen liegt bei 2,2 µg/Tag, wie anhand der Nationalen Verzehrstudie II ermittelt wurde (Nationale Verzehrstudie II 2008).

Toxikologie

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen deuteten auf die Möglichkeit einer Vitamin-D-induzierten Teratogenese hin. So wurden beispielsweise bei sehr hohen Dosen kraniofaziale Abnormalitäten und supravulväre Aortenstenosen (SAS) gefunden. Auch beim Menschen wurde früher eine Assoziation zwischen maternaler Hypervitaminose D und SAS vermutet, die jedoch nicht bestätigt wurde.

Bislang liegen keine Berichte über teratogene Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung beim Menschen vor. Auch hohe Dosen weisen nicht auf Teratogenität oder Fetotoxizität hin. Der Konsum von Milch während der Schwangerschaft, die fälschlicherweise mit der 100- bis 600-fachen Vitamin-D-Menge der empfohlenen Tagesdosis versetzt war, führte zu keinem Anstieg unerwünschter Effekte bei 36 untersuchten Kindern. Drei Fehlbildungen waren zu verzeichnen, jedoch bei normalen neonatalen Vitamin-D- und Calciumwerten (O'Brien et al. 1993).

Bei Exposition mit hohen Vitamin-D-Dosen ist eine fetale Hypercalcämie nicht auszuschließen. Ein Fallbericht beschreibt die vorübergehende milde Hypercalcämie eines Neugeborenen, dessen Mutter bei erblicher Unempfindlichkeit gegenüber Calcitriol extrem hohe Dosen (17–36 µg/Tag) von Calcitriol während der Schwangerschaft erhalten hatte. Nach 2 Tagen war das Kind normocalcämisch und zeigte keinerlei Auffälligkeiten (Marx et al. 1980). In anderen Fällen war keine neonatale Hypercalcämie trotz hoher mütterlicher Vitamin-D-Gaben nachzuweisen (Übersicht in Roth 2011).

Vitamin-D-Mangelerkrankungen

Verringerte Zufuhr, Malabsorption, UV-Licht-Mangel oder die verminderte endogene Synthese (z.B. bei Niereninsuffizienz) können zu einem Vitamin-D-Mangel und somit zu Störungen des Knochenstoffwechsels führen, die sich bei Kindern als Rachitis und bei Erwachsenen als Osteomalazie manifestieren. Je nach Ursache kommen therapeutisch verschiedene Vitamin-D-Derivate zum Einsatz. Zur Prophylaxe und Therapie von Vitamin-D-Mangelerkrankungen, z.B. aufgrund einer Malabsorption, können *Colecalciferol* (z.B. D3-Vicotrat[®], Dekristol[®]) oder *Ergocalciferol* (frubiase[®] calcium forte) verabreicht werden. Behandlungsoptionen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz (renale Osteodystrophie) stellen u.a. die Anwendung von bereits in 1 α -Stellung hydroxylierten Vitamin-D-Derivaten wie *Calcitriol* (z.B. Decostriol[®], Rocaltrol[®]) und 1-Hydroxycalciferol (*Alfacalcidol*; z.B. Bondiol[®], EinsAlpha[®]) sowie das Vitamin-D-Analogon *Paricalcitol* (Zemplar[®]) dar. *Calcifediol* (Dedrolyl[®]) wird u.a. bei Osteomalazie infolge einer Leberzirrhose eingesetzt. Eine Therapieoption des idiopathischen oder postoperativen Hypoparathyreoidismus sowie des Pseudohypoparathyreoidismus stellt das Ergosterol-Derivat *Dihydrotachysterol* (Tachystin[®]) dar.

Die Gabe von 0,25–3,25 µg/Tag Calcitriol bei Hypoparathyreoidismus führte in einer kleinen Fallserie nicht zu Fehlbildungen oder fetotoxischen Effekten (Callies et al. 1998). Eine Untersuchung an 15 Schwangeren mit Hypoparathyreoidismus, die zur Aufrechterhaltung normaler Serum-Calciumwerte durchschnittlich 107.000 IE/Tag Vitamin D eingenommen hatten, konnte ebenfalls keine Auffälligkeiten bei den 27 geborenen Kinder ermitteln, deren Entwicklung z.T. bis zum 16. Lebensjahr dokumentiert wurde (Goodenday und Gordon 1971).

Erfahrungen zur Anwendung der Vitamin-D-Analoga *Paricalcitol* und *Dihydrotachysterol* in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Je nach Grunderkrankung ist eine kombinierte Anwendung von Vitamin D und Calcium (► Kap. 2.18.16) angezeigt.

Zur Behandlung der Osteoporose ► Kapitel 2.18.18.

Empfehlung für die Praxis

Eine routinemäßige Supplementierung mit Vitamin D₃ ohne nachgewiesenen Mangel ist in der Schwangerschaft bei gesunden Frauen nicht erforderlich. Allerdings ist auf eine ausgewogene Ernährung und ausreichende Sonnenlichtexposition des Gesichts und der Hände von mindestens 30 min täglich zu achten.

Bei Vitamin-D-Mangelerkrankungen muss auch in der Schwangerschaft bis zum Erreichen physiologischer Verhältnisse substituiert werden. Stellt die Anwendung von Paricalcitol oder Dihydrotachysterol einen therapeutischen Vorteil gegenüber den anderen Vitamin-D-Derivaten dar, können sie nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Hypervitaminose D und Hypercalcämie sind zu vermeiden. Die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Blut der Mutter und des Neugeborenen sollten kontrolliert werden. Wenn hohe Dosen bei erblichen Störungen des Vitamin-D- bzw. des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels notwendig sind, scheint auch dies akzeptabel zu sein.

Vitamin-D-Derivate zur topischen Anwendung

Die regulierende Wirkung von Vitamin D auf Zellproliferation und -differenzierung wird bei der Therapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris genutzt (► Kap. 2.17.9). *Calcitriol* (Silkis®) sowie die synthetischen Vitamin-D₃-Derivate *Calcipotriol* (z.B. Daivonex®, Psorcutan®) und *Tacalcitol* (1,24-Dihydroxycalciferol; Curatoderm®) hemmen nach lokaler Applikation die Proliferation der Keratinozyten, fördern ihre Differenzierung und modulieren Entzündungsprozesse. Die Wirksamkeit ist für Calcipotriol und Calcitriol anscheinend vergleichbar; für Tacalcitol liegen nur wenige klinische Studien vor (DDG 2011). Die perkutane Resorption bei Patienten mit Psoriasis liegt bei Calcipotriol und Tacalcitol unter 1%. Bei vorschriftsmäßigem Gebrauch treten keine Störungen des Calciumstoffwechsels auf. Bei der Verwendung übermäßiger Mengen kann jedoch auch nach lokaler Applikation eine mütterliche Hypercalcämie nicht ausgeschlossen werden. Dokumentierte Erfahrungen zur Lokaltherapie in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf keine nennenswerten embryo- oder fetotoxischen Effekte nach kutaner Applikation hin.

Empfehlung für die Praxis

Vitamin-D-Derivate können auch bei Schwangeren zur topischen Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt werden. Falls therapeutisch möglich, sollten Calcitriol oder Calcipotriol bevorzugt werden.

2.18.12 Biotin

Biotin (z.B. Gabunat®) ist beim Menschen an verschiedenen Stoffwechselreaktionen beteiligt und u.a. für Haut- und Haarbildung und andere Wachstumsprozesse verantwortlich. Der tägliche Bedarf wird mit etwa 60 µg gedeckt. Bei ausgewogener Ernährung ist eine zusätzliche Substitution in der Schwangerschaft nicht erforderlich. Im mittleren Drittel der Schwangerschaft wurden beim Feten 3- bis 17-fach höhere Konzentrationen von Biotin im Blut gemessen als bei der Mutter (Mantagos et al. 1998). Erfahrungen zur Einnahme überhöhter Dosierungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Im Tierversuch führte ein Biotinmangel zu Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte und Extremitätenverkürzung. Beim Menschen gibt es bisher keine gesicherten Hinweise für teratogene Effekte durch Biotinmangelzustände (Mock 2009; Zemleni und Mock 2000).

Empfehlung für die Praxis

Bei ausgewogener Ernährung ist die Gabe von Biotin in der Schwangerschaft nicht erforderlich.

2.18.13 Vitamin K

► Kapitel 2.9.8

2.18.14 Multivitaminpräparate und Spurenelemente

Multivitaminpräparate (z.B. Multibionta®) werden während der Schwangerschaft von Patientinnen häufig in der Annahme eingenommen, die Versorgung und Entwicklung des Kindes zu optimieren. Bei ausgewogener und vielseitiger Ernährung ist dies jedoch nicht notwendig. Auch Spurenelemente wie *Chrom*, *Kupfer*, *Selen* oder *Zink* müssen in der Schwangerschaft nicht substituiert werden.

Zur Folsäureprophylaxe ► Kapitel 2.18.6; zur Therapie mit Zink bei Morbus Wilson ► Kapitel 2.12.10; zur Anwendung von Selen bei Hashimoto-Thyreoiditis ► Kapitel 2.15.6.

Empfehlung für die Praxis

Die prophylaktische Gabe von Multivitaminpräparaten ist bei gesunden Schwangeren mit ausgewogener Ernährung nicht angezeigt. Die Substitution von Spurenelementen wie Chrom, Kupfer, Selen und Zink ist abgesehen von nachgewiesenen Mangelzuständen oder einer tatsächlichen Indikation (z.B. Morbus Wilson) nicht erforderlich. Eine dennoch erfolgte Einnahme dieser Spurenelemente erfordert keine Konsequenzen.

2.18.15 Eisen

Die Gesamtmenge an Eisen im menschlichen Körper beträgt 4–5 g, davon sind etwa 70% im Hämoglobin (Hb) gebunden. Eisen wird aus dem Darm durch aktiven Transport mit Hilfe des Proteins Ferritin resorbiert. Im Blut liegt es gebunden an das Transportprotein Transferrin vor und gelangt in dieser Form über die Plazenta zum Feten. Der Tagesbedarf an Eisen beträgt etwa 15 mg, bei Schwangeren 30 mg.

In der Schwangerschaft steigt der Eisenbedarf durch Zunahme des mütterlichen Blutvolumens sowie durch den Mehrbedarf von Fet und Plazenta. Das mütterliche Plasmavolumen nimmt stärker zu als die Menge der Erythrozyten (Hämodilution),

was zu einer Abnahme des Hb-Werts um etwa 2 g/dl führt – parallel zum Hämatokrit um ca. 4 Prozentpunkte. Der Eisenbedarf des Embryos bzw. Feten steigt während der Schwangerschaft von 4 auf 6,6 mg/Tag an. Der erhöhte Eisenbedarf in der Schwangerschaft wird durch die Nahrung nicht immer ausreichend gedeckt. Deshalb wird gespeichertes Eisen aus abgebautem Hämoglobin der Mutter mobilisiert. Nach unkompliziertem Geburtsverlauf und Normalisierung des Blutvolumens erreicht der Hb-Wert am Ende des Wochenbetts wieder Normalwerte.

Tab. 2.4 Anämie und Eisenmangel in der Schwangerschaft (Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2011)

Screening		Therapie	Prophylaxe
Ferritin [$\mu\text{g/l}$]	Hämoglobin, g% [mmol/l]		
< 70			30–40 mg/1 \times tgl. p.o.*
< 30	< 11 [6,8] (Trimenon 1, 3)	100 mg Fe/Tag p.o.*#	
< 30	10,5 [6,5] (Trimenon 2)	100 mg Fe/Tag p.o.*#	
< 12	< 9 [5,9]	Fe i.v.	
	< 7 [4,3] (bei Volumenmangelsymptomen)	Transfusion	
	< 7 [4,3] (unmittelbar präpartal)	Transfusion	
	< 9 [5,9] (+ erhöhtes Blutungsrisiko)	Transfusion	

* Gabe eines gut bioverfügbaren und verträglichen Eisenpräparats

Der Hb- bzw. Ferritinanstieg sollte belegt werden. Falls oral unwirksam oder nicht anwendbar \rightarrow i.v.

Eisen(II)-Salze (z.B. ferro sano[®] duodenal) werden nach oraler Gabe gut resorbiert und sind für die Eisensubstitution in der Schwangerschaft geeignet. Kombinationspräparate mit Folsäure sind nicht zu empfehlen, da die Eisenresorption aus diesen Zubereitungen um bis zu 60% reduziert ist (Pietrzik 1988). Etwa 15–20% der Patientinnen, die Eisen(II)-Präparate einnehmen, klagen über gastrointestinale Beschwerden, die bei vorbestehender morgendlicher Übelkeit zum Wechsel auf ein anderes Präparat oder zur Beendigung der Eisensubstitution zwingen können (Letzky 1983).

Die parenterale Applikation von Eisenpräparaten (Singh und Fong 2000) wie *Eisen(III)-Gluconat-Komplex* (Ferrlecit[®]) oder Eisen(III)-Carboxymaltose-Komplex (Ferinject[®]) ist bei ausgeprägter Eisenmangelanämie indiziert und macht in Kombination mit anderen Antianämika eine Transfusionstherapie in der Schwangerschaft weitgehend überflüssig. Als entscheidend für eine parenterale Therapie werden entleerte Eisenspeicher angesehen, charakterisiert durch einen Ferritinspiegel < 12 $\mu\text{g/l}$.

Empfehlung für die Praxis

In der Schwangerschaft ist eine Eisensubstitution ab einem Hb-Wert $< 10,5$ g/dl bzw. einem Ferritinspiegel < 30 $\mu\text{g/l}$ indiziert. Sie sollte oral mit einem Eisen(II)-Präparat durchgeführt werden. Falls in Ausnahmefällen bei ausgeprägter Anämie mit Hb < 9 g/dl bzw. < 12 $\mu\text{g/l}$ Ferritin eine parenterale Eisensubstitution erforderlich ist, sollte sie i.v. mit einem Eisen(III)-Präparat erfolgen.

2.18.16 Calcium

Der menschliche Organismus enthält ca. 1 kg *Calcium*. Etwa 99% finden sich in Knochen und Zähnen als hydroxylierte Calciumphosphatverbindung Hydroxylapatit. Ionisiertes Calcium liegt im Plasma zu etwa 50% an Proteine gebunden und zu 50% in freier Form vor, in der es eine essenzielle Rolle im Knochenstoffwechsel und bei der Regulation von Zellfunktionen spielt. Der Calciumhaushalt wird durch Parathormon, Calcitonin und Calcitriol gesteuert. Während der Schwangerschaft wird Calcium aktiv durch die Plazenta zum Feten transportiert, sodass die Konzentration im fetalen Kreislauf höher ist als im mütterlichen System. Es spielt nicht nur eine wichtige Rolle bei der fetalen Skelettentwicklung, sondern ist darüber hinaus als sekundärer Botenstoff bei der Implantation der Blastozyste und der Entwicklung der Plazenta beteiligt (Baczyk et al. 2011). Im Lauf der Schwangerschaft nimmt der Fet etwa 30 g Calcium auf.

Ein maternaler Calciummangel wird mit dem vermehrten Auftreten von Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht. Ein systematischer Review von 13 Studien mit 15.730 Schwangeren, in denen die Gabe von 1.000–2.000 mg/Tag Calcium mit Placebo verglichen wurde, kam zu dem Schluss, dass die Supplementierung das Risiko für Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit senkt. Dieser Effekt war besonders bei Frauen mit geringer Calciumaufnahme über die Nahrung oder hohem Risiko für Präeklampsie ausgeprägt (Hofmeyr et al. 2010). Das fetale Wachstum wird durch exogen zugeführtes Calcium nicht beeinflusst. Der mütterliche Metabolismus passt sich während der Schwangerschaft entsprechend an, um den erhöhten Calciumbedarf des Feten zu decken, z.B. durch Erhöhung der intestinalen Resorption und durch Mobilisierung aus dem mütterlichen Skelett. Die Supplementierung mit 1.500 mg/Tag (Beginn vor 20. SSW, Fortführung bis zur Entbindung) bei Schwangeren mit geringer Calciumzufuhr über die Nahrung (< 600 mg/Tag) zeigte zwischen den Kindern der exponierten Gruppe und den Kindern der Placebogruppe bis zum Alter von 1 Jahr keine Unterschiede (z.B. Abdel-Aleem et al. 2009).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. empfiehlt für Erwachsene ab 19 Jahren (einschl. Schwangeren und Stillenden) die tägliche Aufnahme von 1.000 mg Calcium mit der Nahrung. Kann dies nicht erreicht werden, eignen sich zur Supplementierung u.a. *Calciumcitrat* (z.B. in Calcipot®), *Calciumaspartat* (Calciretard®) oder *Calciumgluconat* (z.B. frubiase® calcium). Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) gibt den oberen Grenzwert für die Calciumaufnahme mit 2.500 mg/Tag an. Der Dachverband Osteologie empfiehlt im Rahmen der Osteoporosebehandlung ein Maximum von 1.500 mg/Tag (Dachverband Osteologie 2009).

Je nach Grunderkrankung ist eine kombinierte Anwendung von Calcium und Vitamin D (► Kap. 2.18.11) angezeigt.

Toxikologie

Bislang liegen keine Berichte über teratogene oder fetotoxische Effekte nach prophylaktischer oder therapeutischer Calciumgabe vor. Exzessive Calciumdosen kön-

nen jedoch sowohl bei der Mutter als auch beim Feten eine Hypercalcämie verursachen. Anamnestisch sind ggf. auch eine wochenlange übermäßige Milchzufuhr und Einnahme calciumhaltiger Antacida zu berücksichtigen. Bei primärem Hyperparathyreoidismus und infolgedessen hohen mütterlichen Calciumwerten wurden in einem Fallbericht Hypoparathyreoidismus und Hypocalcämie beim Neugeborenen beobachtet (Croom und Thomas 1984).

Zur Behandlung der Osteoporose ▶ Kapitel 2.18.18.

Empfehlung für die Praxis

Die routinemäßige Supplementierung ist bei gesunden Schwangeren unter der Voraussetzung, dass der empfohlene Tagesbedarf von 1.000 mg Calcium durch die Ernährung gedeckt wird, nicht nötig. Liegen jedoch Knochenerkrankungen oder Risikofaktoren vor, die einen Calciummangel begünstigen, sollte Calcium zusätzlich eingenommen werden.

2.18.17 Fluorid

Der Tagesbedarf an *Fluorid* beträgt für Frauen ab 19 Jahren (einschl. Schwangeren und Stillende) 3,1 mg. In Abhängigkeit vom Fluoridgehalt des Trinkwassers kann eine Nahrungsergänzung in Form von Fluoridspeisesalz (250 mg/kg) oder mit 0,5 bis 1,0 mg in Tablettenform (*Natriumfluorid*; z.B. Fluoretten®) durchgeführt werden.

Eine Untersuchung an 25 Neugeborenen zeigte, dass Nabelschnurblut etwa 60% der mütterlichen Fluoridkonzentration enthält (Gupta et al. 1993). Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Fluoridzufuhr während der Schwangerschaft die Häufigkeit von Karies im Kindesalter senkt. Frühere Verdachtsmomente hinsichtlich reproduktionstoxischer Auswirkungen einer regelmäßigen Fluoridzufuhr (z.B. erhöhtes Risiko für Down-Syndrom) wurden nicht bestätigt (Whiting et al. 2001). Selbst hohe Fluoriddosen durch umweltbedingt kontaminiertes Trinkwasser (12–18 mg/l) verursachten keine Zunahme von Fehlbildungen, jedoch wurden Zahnfluorosen im Milchgebiss der pränatal exponierten Kinder beobachtet.

Außerhalb der Schwangerschaft kommen zur Behandlung der Osteoporose Präparate mit 20–25 mg Fluorid zum Einsatz (z.B. Ossofortin® plus, Natriumfluorid 25 Baer®), wenn die Mittel der Wahl z.B. aufgrund von Unverträglichkeiten nicht verordnet werden können (▶ Kap. 2.18.18).

Empfehlung für die Praxis

Eine Fluoridsubstitution mit 0,5–1,0 mg/Tag kann während der Schwangerschaft ohne Risiko für das Kind durchgeführt werden. Eine hoch dosierte Fluoridtherapie bei Osteoporose ist kontraindiziert.

2.18.18 Behandlung der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine verschlechterte Mikroarchitektur im Knochengewebe gekennzeichnet ist und zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Zum überwiegenden Teil tritt sie primär als postmenopausale oder senile Osteoporose auf. Sie kann aber auch sekundär z.B. infolge hormoneller Erkrankungen oder durch die Langzeitanwendung bestimmter Medikamente, z.B. Glucocorticoide, ausgelöst werden. Daneben ist das Phänomen der schwangerschaftsassozierten Osteoporose bekannt, die sich gegen Ende der Schwangerschaft oder kurz nach der Entbindung manifestiert. Auslöser und Pathophysiologie dieser Erkrankung sind bislang nicht vollständig geklärt.

Die Basistherapie der Osteoporose umfasst die Supplementierung mit Calcium, wenn eine Zufuhr von 1.000 mg/Tag über die Nahrung nicht erreicht wird (► Kap. 2.18.16). Kann eine tägliche 30-minütige Sonnenlichtexposition von Gesicht und Armen nicht erzielt werden, ist die Gabe von Vitamin D3 angezeigt (► Kap. 2.18.11).

Ist eine zusätzliche spezifische medikamentöse Therapie indiziert, kommen außerhalb der Schwangerschaft folgende Arzneistoffe in Frage: Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat), Estrogene, Raloxifen, Strontiumranelat, Parathormon und Teriparatid. Bei diesen ist die fraktursenkende Wirkung am besten belegt. Sie sind zur Behandlung der Osteoporose postmenopausaler Frauen zugelassen, Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Teriparatid auch für die glucocorticoidinduzierte Osteoporose. Osteoporose-Präparate, deren Wirkung in Bezug auf eine Senkung von Wirbelkörperfrakturen mit einem geringeren Evidenzgrad belegt ist, sind Alfacalcidol (► Kap. 2.18.11), Calcitonin (► Kap. 2.18.19), Etidronat (s. unten), Fluoride (► Kap. 2.18.17) und Nandrolon-Decanoat (► Kap. 2.15.16). Eine periphere Fraktursenkung ist für diese Präparate mit Ausnahme von Alfacalcidol nicht belegt. Indikationen für die Verordnung sind die Unverträglichkeit gegen Präparate des Empfehlungsgrads A oder die Patientenpräferenz (Dachverband Osteologie 2009).

Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen einerseits die Knochenresorption, v.a. über die Verminderung der Osteoklastenzahl und die Hemmung der Osteoklastenaktivität, andererseits interferieren sie mit dem Einbau von Calcium und somit der Mineralisation des Skeletts. Des Weiteren unterdrücken sie die Adhäsion von Tumorzellen an die Knochensubstanz und senken pathologisch erhöhte Serum-Calciumspiegel. Als Indikationen ergeben sich Osteoporose, Morbus Paget sowie tumorinduzierte Hypercalcämie und die Behandlung von Knochenmetastasen. Für die einzelnen Substanzen bestehen Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirkprofile und somit der zugelassenen Anwendungsgebiete.

Zu den Bisphosphonaten gehören *Alendronsäure* (z.B. Fosamax®), *Clodronsäure* (z.B. Bonefos®), *Etidronsäure* (z.B. Didronel®), *Ibandronsäure* (z.B. Bondronat®), *Pamidronsäure* (z.B. Aredia®), *Risedronsäure* (Actonel®), *Tiludronsäure* (Skelid®) und *Zoledronsäure* (z.B. Aclasta®).

Die Erfahrung zur Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen ist begrenzt. Bisphosphonate können über Jahre hinweg aus den Knochen freigesetzt werden. Daher bestehen theoretische Bedenken sowohl gegenüber ihrem Einsatz während einer Schwangerschaft als auch bei präkonzeptioneller Gabe. Jedoch lassen die bislang vorliegenden Daten kein spezifisches Risiko erkennen.

Alendronsäure Bei einer 49-jährigen Patientin mit Verdacht auf postmenopausale Osteoporose wurde mit 10 mg/Tag in Unkenntnis der Schwangerschaft über den gesamten Zeitraum behandelt. Ein gesundes Kind mit normaler Knochenstruktur sowie einer normalen Entwicklung bis zum 1. Lebensjahr wurde geboren (Rutgers-Verhage und de Vries 2003). Eine weitere Untersuchung zu Alendronsäure umfasste 24 Schwangere mit präkonzeptioneller Exposition (n = 8) oder Behandlung während der Frühschwangerschaft (n = 15); eine Patientin wurde bis zur 21. SSW therapiert. Die erhöhte Rate an Spontanaborten, ein geringeres Gestationsalter und niedrigeres Geburtsgewicht führten die Autoren hauptsächlich auf die mütterliche

Grunderkrankung und Begleitmedikation mit Glucocorticoiden zurück. Unter den 19 Lebendgeborenen fanden sich keine großen Fehlbildungen (Ornoy et al. 2006).

Etidronsäure Ein Fallbericht beschreibt die präkonzeptionelle Therapie einer Patientin mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose nach der ersten Schwangerschaft. Bei den 2 folgenden Schwangerschaften wurde Etidronsäure jeweils 3 Monate vor der Konzeption abgesetzt. Es wurden keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte beobachtet. Das 3. Kind wies im Alter von knapp 7 Jahren eine geringe Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich auf. Dabei ist jedoch unklar, ob dies auf der mütterlichen Bisphosphonattherapie oder einer genetischen Veranlagung beruht (Vujanisovic-Stupar et al. 2011).

Pamidronsäure Einige Fallberichte schildern die erfolgreiche präkonzeptionelle Therapie u.a. bei Osteogenesis imperfecta und fibröser Dysplasie ohne teratogene oder fetotoxische Effekte (z.B. Chan und Zacharin 2006). Die i.v. Anwendung in der Frühschwangerschaft bei Morbus Gaucher ließ ebenfalls keine unerwünschten Effekte auf die Skelettentwicklung und den Calciumhaushalt des Kindes erkennen (Mastaglia et al. 2010). Die Anwendung im 3. Trimenon bei metastasiertem Mammakarzinom führte in zwei dokumentierten Schwangerschaftsverläufen ebenfalls nicht zu fetotoxischen Effekten. Beide Neugeborenen waren vorübergehend hypocalcämisch. Die angesichts der niedrigen Calciumwerte zu gering erscheinenden neonatalen Parathormonspiegel führen die Autoren eher auf die lang anhaltende mütterliche Hypercalcämie als auf einen Effekt des Bisphosphonats zurück (Illidge et al. 1996; Dunlop et al. 1990). Bei einer Patientin mit tumorinduzierter Hypercalcämie und infolgedessen Uteruskontraktionen in der 28. SSW konnte die Anwendung von Pamidronsäure beides erfolgreich beheben, ohne dass es beim Kind zu unerwünschten Effekten kam (Culbert und Schfirin 2006).

Zoledronsäure Zur Therapie mit Zoledronsäure im 2. und 3. Trimenon bei Mammakarzinom liegt ein Fallbericht vor. Die Patientin erhielt zusätzlich diverse Zytostatika im 1. Trimenon. Das Kind, mit 35 SSW geboren, wies keine Fehlbildungen auf und war auch nach dem 1. Lebensjahr altersentsprechend entwickelt (Andreadis et al. 2004).

In einer prospektiven Studie wurden die Schwangerschaften von 21 Frauen mit Bisphosphonattherapie, davon 15 mit Exposition im 1. Trimenon, mit 21 Kontrollfällen verglichen. Bei 6 Patientinnen wurde die Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor Konzeption beendet. Folgende Bisphosphonate wurden eingesetzt: *Alendronsäure* (n = 12), *Etidronsäure* (n = 5), *Pamidronsäure* (n = 2), *Risedronsäure* (n = 2). Als Indikationen wurden primäre Osteoporose (n = 5), Osteoporose im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung (n = 1) und glucocorticoidinduzierte Osteoporose (n = 15) angegeben. Die Schwangerschaften der Bisphosphonat-Gruppe endeten mit 18 Lebendgeborenen, 2 Spontanaborten und 1 therapeutischen Abbruch. In der Kontrollgruppe traten ebenfalls 2 Spontanaborte auf, 19 Kinder wurden gesund geboren. Unter den 18 Neugeborenen der exponierten Mütter fand sich ein Kind mit Apert-Syndrom. Der Nachweis der entsprechenden FGFR2-Genmutation macht einen Zusammenhang mit der mütterlichen präkonzeptionellen Etidronsäuretherapie unwahrscheinlich (Levy et al. 2009).

Zur Anwendung von *Ibandronsäure*, *Clodronsäure* und *Tiludronsäure* in der Schwangerschaft liegen keine Daten vor.

Empfehlung für die Praxis

Bisphosphonate sollten in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn sie therapeutisch zwingend erforderlich sind. Ibandronsäure, Clodronsäure und Tiludronsäure sollten möglichst gemieden werden. Eine Behandlung mit Bisphosphonaten (präkonzeptionell oder im 1. Trimenon) rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Raloxifen

Raloxifen (z.B. EVISTA®) ist ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM) zur Prävention und Therapie der Osteoporose in der Postmenopause. Er besitzt selektive agonistische (z.B. auf den Knochenstoffwechsel) und antagonistische Wirkungen auf estrogenempfindliche Gewebe. Zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es keine Erfahrungen.

Empfehlung für die Praxis

Raloxifen sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter gemieden werden. Eine dennoch erfolgte Anwendung im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Strontiumranelat

Strontiumranelat (Protelos®) ist das Distrontiumsals der Ranelicsäure, die pharmakologisch inaktiv ist. Strontiumranelat fördert den Knochenaufbau durch Vermehrung von Vorstufen der Osteoblasten und Steigerung der Kollagensynthese. Gleichzeitig hemmt es die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität. Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Strontium ist in der Schwangerschaft zu meiden. Eine dennoch erfolgte Applikation rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Parathormon und Teriparatid

Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren und wird als Preoctact® therapeutisch eingesetzt. *Teriparatid* (FORSTEO®) ist das gentechnologisch hergestellte, aus den Aminosäuren 1–34 bestehende aktive Fragment des endogenen humanen Parathormons. Beide Präparate binden an den Parathormonrezeptor und aktivieren somit verschiedene Signalwege, die zu einer Anregung von Osteoblasten führen. Zum medikamentösen Einsatz in der Schwangerschaft liegen keine dokumentierten Erfahrungen vor.

Empfehlung für die Praxis

Parathormon und Teriparatid sind in der Schwangerschaft zu meiden. Eine dennoch erfolgte Applikation rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch

invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

2.18.19 Andere Calcium- und Knochenstoffwechsel-Regulatoren

Calcitonin

Calcitonin ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Calcitonin hemmt die Knochenresorption u.a. aufgrund einer direkten Wirkung auf die Osteoklastenaktivität und senkt die Serum-Calciumwerte. Zusätzlich besitzt Calcitonin eine analgetische Wirkung. Therapeutisch wird synthetisches Lachs-Calcitonin (z.B. CalciHEXAL®) u.a. bei Osteoporose, Morbus Paget und tumorinduzierter Hypercalcämie eingesetzt.

Im Nabelschnurblut ist die Konzentration höher als im mütterlichen Blut, was darauf hinweist, dass Calcitonin auch in der Plazenta und vom Feten gebildet wird. Außerdem wird eine Produktion in der laktierenden Brustdrüse vermutet. Maternales Calcitonin ist anscheinend auch über plazentare Calcitoninrezeptoren bei der Implantation des Embryos beteiligt (Übersicht in Singh und Aplin 2009).

Es gibt kaum dokumentierte Erfahrungen zur therapeutischen Anwendung in der Schwangerschaft. Ein Fallbericht schildert die erfolgreiche tägliche Behandlung eines zentralen Riesenzellgranuloms ab der 15. SSW und Entbindung eines gesunden Kindes in der 32. SSW (O'Regan et al. 2001). Calcitonin wurde auch ab 33 SSW bei primärem Hyperparathyreoidismus (plus Cinacalcet ab 32. SSW) eingesetzt. In der 34. SSW wurde ein gesundes Kind per Sectio entbunden, das keine Störung des Calciumstoffwechsels aufwies (Horjus et al. 2009). Ein weiterer Fallbericht dokumentiert die erfolgreiche Therapie bei primärem Hyperparathyreoidismus ab der 8. SSW bis zum Ende der Schwangerschaft. Das gesunde Neugeborene entwickelte postnatal eine milde Hypocalcämie, die jedoch rasch durch eine Calciuminfusion behandelt werden konnte (Krysiak et al. 2010).

Empfehlung für die Praxis

Calcitonin sollte nur eingesetzt werden, wenn es zwingend erforderlich ist. Nach langfristiger mütterlicher Therapie bis zur Entbindung sollte der Calciumspiegel des Neugeborenen kontrolliert werden.

Cinacalcet

Cinacalcet (Mimpara®) ist ein Calcimimetikum, das die Sensitivität des calciumsensitiven Rezeptors auf der Zelloberfläche der Nebenschilddrüsen gegenüber extrazellulärem Calcium erhöht und somit den Parathormonspiegel erniedrigt. Die Reduktion von Parathormon korreliert mit der Senkung des Serum-Calciumspiegels. Ein Fallbericht beschreibt die Anwendung ab 32 SSW (in Kombination mit Calcitonin) und die Geburt eines gesunden Kindes (s. Calcitonin, Horjus et al. 2009).

Empfehlung für die Praxis

Nur wenn zwingend erforderlich, sollte Cinacalcet in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Nach Anwendung im 1. Trimenon sollte zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen. Nach langfristiger mütterlicher Therapie bis zur Entbindung sollte der Calciumspiegel des Neugeborenen kontrolliert werden.

Denosumab

Der humane monoklonale IgG₂-Antikörper *Denosumab* (Prolia®) hemmt den Tumornekrosefaktor RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand) und somit die Aktivität von Osteoklasten. Er ist seit 2010 in der EU u.a. zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bislang nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Denosumab sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Eptotermin alpha

Eptotermin alpha (Osigraft®), rekombinantes humanes osteogenes Protein-1 (OP-1), wird zur Behandlung traumatisch bedingter Tibiafrakturen mit Pseudarthrosenbildung eingesetzt, wenn eine autologe Transplantation fehlgeschlagen ist oder nicht in Frage kommt. Bei chirurgischen Eingriffen wird es an die Stelle des Defekts direkt auf die präparierte Knochenoberfläche aufgetragen, an der es nachfolgend die Knochenbildung induziert. Tierexperimentelle Daten zeigten eine geringe systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffs. Bei 66% der Patienten bildeten sich OP-1-Antikörper, die möglicherweise den Feten gefährden könnten. Zur Anwendung von Eptotermin alpha in der Schwangerschaft liegen bislang keine dokumentierten Erfahrungen vor.

Empfehlung für die Praxis

Nur wenn zwingend erforderlich, sollte Eptotermin alpha in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Eine Therapie im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16).

2.18.20 Iodid

► Kapitel 2.15.5

2.18.21 Fischöl (Omega-3-Fettsäuren)

Fischöl ist reich an essenziellen Fettsäuren wie z.B. Docosahexaensäure (DHA). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2008) empfiehlt eine tägliche Aufnahme von 200 mg DHA in der Schwangerschaft und Stillzeit in Form eines moderaten See-fischkonsums (zur Methylquecksilberbelastung von Fisch ► Kap. 2.23.2 und ► Kap. 4.18.2). Fischöl werden verschiedene protektive Effekte zugeschrieben, z.B. bei Dysmenorrhö, Schwangerschaftshypertonus, Gestationsdiabetes, intrauteriner Wachstumsretardierung, postpartaler Depression sowie Senkung des Frühgeburtsrisikos und Förderung der kindlichen ZNS-Entwicklung (Saldeen und Saldeen 2004). Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Frühschwangerschaft gibt es nicht. In einer umfangreichen randomisierten, kontrollierten Studie wurde eine Reduktion des Wiederholungsrisikos für Frühgeburten nach Einnahme von *Omega-3-Fettsäuren* in der 2. Schwangerschaftshälfte nachgewiesen. Bei Zwillingschwangerschaften hatte die Einnahme jedoch keinen Effekt (Olsen et al. 2000). Harper et al. (2010) kommen dagegen in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie zu dem Ergebnis, dass eine zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren bei Frauen mit Frühgeburten in der Anamnese zu keiner Schwangerschaftsverlänge-

rung führt. Alle Frauen erhielten außerdem wöchentlich Hydroxyprogesteron i.m. als Prophylaxe. In einer kleinen retrospektiven Untersuchung an Frauen mit Ato-
pieneigung wurde ein protektiver Effekt gegen das Auftreten einer Neurodermitis
des Kindes festgestellt (Dunstan et al. 2003). Dies wurde durch eine große deutsche
prospektive Kohortenstudie (LISA) bestätigt. Eine an Omega-3-Fettsäuren reiche
Ernährung im 3. Trimenon konnte das Allergierisiko, insbesondere das Ekzemrisi-
ko der Kinder bis zum Alter von 2 Jahren reduzieren (Sausenthaler et al. 2007). Eine
umfangreiche australische Multicenterstudie (Makrides et al. 2010) konnte keinen
Einfluss einer DHA-Substitution in der 2. Schwangerschaftshälfte auf die Entwick-
lung einer postpartalen Depression bzw. auf die kognitive Entwicklung des Kindes
feststellen.

Therapeutisch werden Omega-3-Fettsäuren (Ameu®) auch zur Senkung stark er-
höhter Triglyceridspiegel eingesetzt (► Kap. 2.5.14).

Empfehlung für die Praxis

Bei ausgewogener Ernährung besteht keine überzeugende Notwendigkeit zur Substitu-
tion mit Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft.

Literatur

- Abdel-Aleem H, Merialdi M, Elsnosy ED, et al.: The effect of calcium supplementation during pregnancy on fetal and infant growth: a nested randomized controlled trial within WHO calcium supplementation trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 94–100.
- Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 252–5.
- Armas LA, Hollis BW, Heany RP: Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387–91.
- Bailey LB, Berry RJ: Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1213–7.
- Baczyk D, Kingdom JCP, Uhlén P: Calcium signaling in placenta. *Cell Calcium* 2011; 49(5): 350–6.
- Biesalski HK: Bedeutung von Vitamin A für die Lungenentwicklung. *Monatsschr Kinderheilk* 2001; 149: 25–32.
- Boskovic R, Gargaun L, Oren D, et al.: Pregnancy outcome following high doses of vitamin E supplementation. *Reprod Toxicol* 2005; 20(1): 85–8.
- Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, et al.: Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001; 12: 491–6.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD: Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.
- Botto LD, Lisi A, Bower C, et al.: Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76(10): 693–705.
- Boyles AL, Billups AV, Deak KL, et al.: Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1547–1552.
- Boyles AL, Ballard JL, Gorman EB, et al.: Association between inhibited binding of folic acid to folate receptor α in maternal serum and folate-related birth defects in Norway. *Hum Reprod* 2011; 26(8): 2232–8

- Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr* 2011;31:89–115.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2011.
- Bundesgesundheitsamt: Teratogenität von Retinoiden (Isotretinoin, Etretrinat) und Vitamin A. *Bundesgesundheitsblatt* 1988; 31: 281.
- Callies F, Arlt W, Scholz HJ, et al.: Management of hypoparathyroidism during pregnancy – report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 284–9.
- Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, et al.: Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 859–63.
- Chan B, Zacharin M: Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 2017–20.
- Cleary RE, Lumeng L, Li T: Maternal and fetal plasma levels of pyridoxal phosphate at term: adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 25–8.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, et al.: Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6): 503.e1–503.e12.
- Croom RD, Thomas CG: Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery* 1984; 96: 1109–18.
- Culbert EC, Schfirin BS: Malignant hypercalcemia in pregnancy: effect of pamidronate on uterine contractions. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 789–91.
- Czeizel AE, Dobó M, Vargha P: Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004 [a]; 70(11): 853–61.
- Czeizel AE, Puhó E, Bánhidy F, et al.: Oral pyridoxine during pregnancy: potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs R D* 2004 [b]; 5(5): 259–69.
- Czeizel AE: Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(4): 260–8.
- Dachverband Osteologie (DVO): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. AWMF-Leitlinie 034/003 S3. 2009.
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2011. AWMF-Leitlinie 013/001 S3.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Update 2008; www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage?pid=3&page=1.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Stellungnahme zur „Diagnostik und Behandlung des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und im Wochenbett“, 2011; www.dggg.de.
- Dudas I, Czeizel AE: Use of 6,000 IU vitamin A during early pregnancy without teratogenic effect. *Teratology* 1992; 45: 335–6.
- Dunlop DJ, Soukop M, McEwan HP: Antenatal administration of aminopropylidene diphosphonate. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 955–7.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al.: Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–84.
- Eckloff C, Collins MD, Nau H: Human plasma all-trans-, 13-cis and 13-cis oxoretinoic acid profiles during subchronic vitamin A supplementation. *J Nutr* 1991; 121: 1016–25.
- Eck J: Plasma and red cell folate values in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. *J Pediatr* 1980; 97: 288–92.

- Gindler J, Li Z, Berry RJ, et al.: Folic acid supplements during pregnancy and the risk of miscarriage. *Lancet* 2001; 358: 796–800.
- Goedhart G, van der Wal MF, van Eijdsen M, et al.: Maternal vitamin B-12 and folate status during pregnancy and excessive infant crying. *Early Hum Dev* 2011; 87(4): 309–14.
- Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, et al.: Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010; 65(11): 998–1003.
- Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, et al.: Low maternal dietary intake of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J Nutr* 2004; 134: 1516–22.
- Gupta S, Seth AK, Gupta A, et al.: Transplacental passage of fluorides. *J Pediatr* 1993; 123: 139–41.
- Goodenday LS, Gordon GS: No risk from vitamin D in pregnancy. *Ann Intern Med* 1971; 75: 807–8.
- Harper M, Thom E, Klebanoff MA, et al.: Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 234–42.
- Hartmann S, Brørs O, Bock J, et al. Exposure to retinyl esters, retinol, and retinoic acids in non-pregnant women following increasing single and repeated oral doses of vitamin A. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 155–64.
- Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al.: Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3): 653–8.
- Heaney RP, Becker RR, Grote J, et al.: Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E447–52.
- Herrmann W, Obeid R: Die obligatorische Folsäurefortifikation von Nahrungsmitteln. *Dtsch Ärztebl* 2011; 108(15): 249–54.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al.: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001059.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677–81.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al.: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981–6.
- Horjus C, Groot I, Telting D, et al.: Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 741–9.
- Hubbard ED, Smithells RW: Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1: 1254.
- Illidge TM, Hussey M, Godden CW: Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 257–8.
- Institute of Medicine (IOM) 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
- Johansen AMW, Lie RT, Wilcox AJ, et al.: Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1164–70.
- Julvez J, Fortuny J, Mendez M, et al.: Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(3): 199–206.
- Koletzko B, Pietrzik K: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: 1338–48.

- Krapels IP, van Rooij IA, Ocké MC, et al.: Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *J Nutr* 2004; 134: 3106–13.
- Krysiak R, Wilk M, Okopien B. Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:531–4.
- Laschinski G, Spielmann H: Empfehlungen zur Gabe von Vitamin A in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1988; 48: 196–7.
- Laurence KM, James N, Miller MH, et al.: Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509–11.
- Letzky E: Anaemia and haematinics in pregnancy. In: Lewis P (ed.) *Clinical Pharmacology in Obstetrics*. Bristol: Wright PSG 1983; 28–48.
- Levy S, Fayed I, Taguchi N, et al.: Pregnancy outcome following in utero exposition to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44: 428–30.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, et al.: Vitamin D deficiency and pregnancy: From pre-conception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1092–1102.
- Maalouf NM: The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 408–15.
- Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al.: Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(15): 1675–83.
- Malone JJ: Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol* 1975; 2(2): 295–307.
- Mantagos S, Malamitsi-Puchner A, Antsaklis A, et al.: Biotin plasma levels of the human fetus. *Biol Neonate* 1998; 74: 72–4.
- Marx SJ, Swart EG Jr, Hamstra AJ, et al.: Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1138–42.
- Mastaglia SR, Watman NP, Oliveri B. Intravenous bisphosphonate treatment and pregnancy: its effects on mother and infant bone health. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1959–62.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, et al.: High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 7–11.
- Mills JL, Signore C: Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 844–5.
- Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, et al.: Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 69–76.
- Mock DM: Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. *J Nutr* 2009; 139(1): 154–7.
- Munger RG, Sauberlich HE, Corcoran C, et al.: Maternal vitamin B-6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70(7): 464–71.
- Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, et al.: Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1051–6.
- Nationale Verzehrsstudie II 2008. Max-Rubner-Institut und Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al.: Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4): 519–24.
- O'Brien J, Rosenwasser S, Feingold M, et al.: Prenatal exposure to milk with excessive vitamin D supplementation. *Teratology* 1993; 47: 387.
- O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW: Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 532–8.
- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al.: Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382–95.

- Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O: The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 578–9.
- Persad V, Zimmer PC, van den Hof MC: Folic acid fortification: a population-based study of its effect on the incidence of open neural tube defects (ONTDs). *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 144.
- Pietrzik K: Zur Biokinetik von Mikronährstoffen und deren Interaktionen. *Dialog Ernährung und Vitamine* 1988; 6: 13.
- Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al.: Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008, 255(12): 1926–31.
- Polifka JE, Donlan CR, Donlan MA, et al.: Clinical teratology counseling and consultation report: high-dose-Carotene use during early pregnancy. *Teratology* 1996; 54: 103–7.
- Poston L, Briley AL, Seed PT, et al.: Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145–54.
- Robbins JM, Tilford JM, Bird TM, et al.: Hospitalizations of newborns with folate-sensitive birth defects before and after fortification of foods with folic acid. *Pediatrics* 2006; 118: 906–915.
- Rosa EW, Wilk AL, Kelsey EO: Vitamin A congeners. *Teratology* 1986; 33: 355–64.
- Rosenberg IH: Folic acid and neural-tube defects – time for action? *N Engl J Med* 1992; 327: 1875–7.
- Roth DE: Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J Perinatol* 2011; 31(7): 449–59.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al.: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369–73.
- Royal College of General Practitioners: Morbidity and drugs in pregnancy. *J Royal Coll Gen Practitioners* 1975; 25: 631–5.
- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al.: Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354: 1796–806.
- Rumbold AR, Middleton P, Pan N, et al.: Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004073.
- Rutgers-Verhage AR, de Vries TW: No effects of bisphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 203–4.
- Saldeen P, Saldeen T: Women and omega-3 fatty acids. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 722–30.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillone A, et al.: Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1317S–24S.
- Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, et al.: Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 530–7.
- Sharland E, Montgomery BD, Granell R: Folic acid in pregnancy – Is there a link with childhood asthma or wheeze? *Aust Fam Physician* 2011; 40(6): 421–4.
- Shaw GM, Velie EM, Schaffer DM: Is dietary intake of methionine associated with a reduction in risk for neural tube defect-affected pregnancies? *Teratology* 1997; 56: 295–9.
- Shaw GM, Croen LA, Todoroff K, et al.: Periconceptional intake of vitamin supplements and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 93: 188–93.
- Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, et al.: Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(8): 749–51.
- Singh H, Aplin JD: Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat* 2009; 215: 3–13.
- Singh K, Fong YF: Letter to the editor: Intravenous iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy resistant to oral iron therapy. *Eur J Haematol* 2000; 64: 272–4.

- Smedts HP, de Vries JH, Rakhshandehroo M, et al.: High maternal vitamin E intake by diet or supplements is associated with congenital heart defects in the offspring. *BJOG* 2009; 116(3): 416–23.
- Smithells KW, Sheppard S, Schorah CJ, et al.: Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1: 339–400.
- Stegers-Theunissen RPM, et al.: Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med* 1991; 324:199.
- Tejero E, Perichart O, Pfeffer F, et al.: Collagen synthesis during pregnancy, vitamin C availability, and risk of premature rupture of fetal membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 29–34.
- Teratology Society: Summary of the 1993 Teratology Society Public Affairs Committee Symposium: folic acid prevention of neural tube defects – public policy issues. *Teratology* 1994; 49: 239–41.
- Teratology Society: Position paper: recommendations for Vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 1987; 35: 269–75.
- U.S. Preventive Services Task Force: Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 626–31.
- Villar J, Purwar M, Merialdi M, et al.: World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009; 116: 780–8.
- Vujanisovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, et al.: Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol Int* 2011; Feb 16 [Epub ahead of print].
- Wacker J, Fruhauf J, Schulz M, et al.: Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 38–44.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al.: Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069–73.
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281 :317–9.
- Whiting P, MacDonagh M, Kleijnen J: Association of Down's syndrome and water fluoride level: a systematic review of the evidence. *BMC Public Health* 2001; 1:6.
- Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H: Safety of vitamin A: recent results. *Int J Vit Nut Res* 1998; 68: 411–6.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al.: Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334: 464.
- Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al.: An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 239.e1–10.
- Yazdy MM, Honein MA, Xing J: Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 16–23.
- Zempleni J, Mock DM: Marginal biotin deficiency is teratogenic. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 14–21.
- Zhang C, Williams MA, Sorensen TK, et al.: Maternal plasma ascorbic acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus. *Epidemiol* 2004 [a]; 15: 597–604.
- Zhang C, Williams MA, Frederick IO, et al.: Vitamin C and the risk of gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Reproduct Med* 2004 [b]; 49: 257–66.

2.19 Phytotherapeutika

Die Marktbedeutung von Phytopharmaka und anderen alternativen Heilmitteln ist nicht zu unterschätzen. Der Trend zur Selbstmedikation mit diesen Mitteln ist anhaltend, nicht zuletzt aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen von chemisch-

synthetischen Arzneistoffen. Die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft ist nicht systematisch untersucht. Aus diesem Grund sind ein gewissenhafter Umgang und eine verantwortungsvolle Beratung durch Fachkreise zu fordern.

Das ► Kapitel fokussiert auf die traditionellen pflanzlichen Zubereitungen, ohne auf ayurvedische oder traditionelle chinesische Medizin Bezug zu nehmen.

2.19.1 Phytopharmaka allgemein

Phytopharmaka sind Arzneimittel, die als wirksame Bestandteile ausschließlich pflanzliche Zubereitungen enthalten (dies können Pflanzenteile, Extrakte, Presssäfte oder Destillate sein), die im Sinne einer wissenschaftlich belegten Therapie (Phytotherapie) angewendet werden.

Die Bedeutung von Arzneipflanzen und Extrakten hat in den letzten Jahren wieder an Bedeutung gewonnen. Pflanzliche Arzneimittel werden von der Bevölkerung in den meisten Fällen als unbedenklich angesehen mit der Begründung, dass die Inhaltsstoffe aus der Natur kommen. Es besteht der Irrglaube, dass Phytopharmaka besser verträglich und frei von Nebenwirkungen seien, da es sich um natürliche Stoffe handele. Des Weiteren wird die Wirksamkeit als mild angesehen. Aus diesem Grund werden Phytopharmaka auch in der Schwangerschaft häufig angewendet. Eine Befragung von 139 deutschen Frauen ergab, dass 96 % in der Schwangerschaft mindestens ein Naturheilmittel, meist ein Phytotherapeutikum, eingenommen hatten (Gut et al. 2004).

Für die meisten Phytopharmaka liegen nur unzureichende Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor, und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind häufig nicht einmal untersucht.

Aus den vorangehenden Informationen ergibt sich ein hoher Aufklärungsbedarf, der gewissenhaft durch die Fachkreise erfolgen sollte. Ein natürlicher Stoff bedeutet mitnichten, dass dieser harmlos ist. Die Natur selbst produziert die stärksten Gifte, die wir kennen, z.B. Botulinus-Toxin oder Curaregifte.

Um den Umgang mit Phytopharmaka im Zuge einer Schwangerschaft zu erleichtern, dienen folgende Empfehlungen für die Praxis:

- *Herkunft der Arzneidroge bzw. Zubereitungen sollten kritisch bewertet werden.* In Zeiten des Internets können diese auch aus Ländern importiert sein, in denen beispielsweise hierzulande verbotene Pestizide wie DDT verwendet werden, die Identität nicht gewährleistet ist oder die Drogen mit unbekanntem (evtl. toxischen) Beimischungen gestreckt werden.
- *Zulassungsstatus des pflanzlichen Arzneimittels und Wirksamkeit sollten beachtet werden.* Handelt es sich um ein zugelassenes Arzneimittel mit standardisierten Inhaltsstoffen und nachgewiesener Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit?
- *Nichtalkoholische Zubereitungen sollten immer bevorzugt werden.*
- *Keine Arzneidroge bzw. Zubereitungen verwenden, die den Uterus stimulieren können.* Hierzu zählen z.B. Frauenwurz, Traubensilberkerze, Angelikawurzel, Hirtentäschel.
- *Pyrrolizidinalkaloidhaltige Arzneidroge oder Zubereitungen sollten nicht verwendet werden.* Pyrrolizidinalkaloide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die akut und/oder chronisch toxisch, mutagen, karzinogen und teratogen wirksam sein können (► Kap. 2.19.7).

2.19.2 Teedrogen

Tees dienen zum einen als Genussmittel, z.B. Schwarztee, Pfefferminztee, oder werden traditionell bei leichten Beschwerden hausmedizinisch als Einzeldroge, z.B. Brennnesselblätter, oder als Gemisch, z.B. Erkältungstee, eingesetzt. Teedrogen in Apotheken unterscheiden sich durch ihre Qualität von Teedrogen in Kräutlerläden und aus anderen Quellen, da sie den entsprechenden Einzelmonografien des Arzneibuchs entsprechen müssen. Dazu zählen u.a. Prüfungen auf Rückstände der pflanzlichen Drogen wie z.B. mikrobielle Reinheitsanforderungen, Schwermetallbelastungen bzw. Kontamination mit Pflanzenschutzmitteln.

Empfehlung für die Praxis

Tees als Therapeutika sollten nicht exzessiv getrunken werden, die Herkunft und damit die Qualität (Reinheit) von Arzneitees sollte unbedingt geprüft werden. Die allgemeinen Empfehlungen zur Anwendung von Phytopharmaka (► Kap. 2.19.1) sollten beachtet werden. Kamillen-, Pfefferminz-, Hibiskustee und ähnliche andere aus dem Supermarkt dürfen zum Durstlöschen selbstverständlich ohne Einschränkung getrunken werden.

2.19.3 Spezielle Phytopharmaka

Aloe vera

Aloe vera (z.B. HemoClin®, Chol-Kugeletten®) wird extern zur Förderung der Wundheilung oder bei Hautproblemen und intern zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur oralen Anwendung in der Schwangerschaft fehlen bisher. Aloe soll eine stimulierende Wirkung auf die Uterusmuskulatur haben, sodass theoretisch das Risiko für einen Spontanabort erhöht sein könnte (Ernst 2002). Die lokale Anwendung in der Schwangerschaft erscheint unproblematisch (Nordeng und Havnen 2004).

Empfehlung für die Praxis

Auf die orale Anwendung von Aloe vera sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden.

Arnika (*Arnica montana*)

Arnika (z.B. Arnikatinktur Hoffmann's®, doc® Arnikasalbe) wird äußerlich bei Verletzungen, z.B. Hämatomen, Prellungen und Quetschungen, oder lokal bei Entzündungen der Schleimhäute von Mund- und Rachenraum eingesetzt. Systematische Untersuchungen zum Gebrauch in der Schwangerschaft fehlen. Längere und häufige äußerliche Anwendungen können allergische Kontaktdermatitiden auslösen. Auf eine orale Einnahme sollte verzichtet werden, da die enthaltenen Sesquiterpenlactone u.a. eine nachgewiesene Uteruswirksamkeit aufweisen, weshalb Arnika früher missbräuchlich als Abortivum eingesetzt wurde.

Empfehlung für die Praxis

Auf die orale Anwendung von Arnika (ausgenommen homöopathische Verdünnungen) sollte verzichtet werden. Kurzzeitige äußerliche Anwendungen scheinen akzeptabel, die Möglichkeit einer Kontaktdermatitis sollte bedacht werden.

Bärentraubenblätter (*Uvae ursi folium*)

Bärentraubenblätter (z.B. Uvalysat®) enthalten den Wirkstoff Arbutin, das zu Hydrochinon metabolisiert wird. Sie werden zur Therapie von Harnwegserkrankungen eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlen. Diskutiert wird eine Erhöhung des Uterustonus und eine damit verbundene Abortgefahr, die im Tierversuch nicht nachgewiesen werden konnte (Shipochliev 1981). Hinweise auf ein erhöhtes Abort- oder Fehlbildungsrisiko beim Menschen liegen nicht vor. Die Kommission E des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) rät von der Anwendung in der Schwangerschaft ab (Wichtl 2009).

Empfehlung für die Praxis

Der Einsatz von Bärentraubenblättern in der Schwangerschaft sollte kritisch hinterfragt werden.

Baldrian (*Valeriana officinalis*)

Baldrian (z.B. Baldrian Dispert®) wird bei Unruhe und Schlafstörungen eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur Schwangerschaft fehlen, jedoch gibt es trotz der breiten Anwendung bisher keine Hinweise auf teratogene Effekte. Laut Monografie der Kommission E des BfArM besteht keine eindeutige Kontraindikation für die Anwendung von Baldrian in der Schwangerschaft (Wichtl 2009). Die Kinder von zwei Müttern, die Baldrian in suizidaler Absicht in der 20. SSW einnahmen, wiesen schwere mentale Schäden auf. Da beide Mütter weitere Medikamente eingenommen hatten, erscheint der kausale Zusammenhang mit Baldrian sehr fraglich (Czeizel et al. 1988). Zwei andere Kinder zeigten nach intrauteriner Baldrianexposition in suizidalen Mengen keine Spätschäden (Czeizel et al. 1997).

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Baldrian in der Schwangerschaft ist akzeptabel.

Beinwell (*Symphytum officinale*)

Beinwell (z.B. Kytta-Salbe®) wird äußerlich bei Prellungen, Zerrungen und Verstauchungen eingesetzt. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft fehlen.

Empfehlung für die Praxis

Zu den Inhaltsstoffen der verschiedenen Beinwellarten zählen u.a. Pyrrolizidinalkaloide (► Kap. 2.19.6). Deshalb sollte die Anwendung in der Schwangerschaft nur bei intakter Haut und nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

Bromelain

Bromelain (z.B. Bromelain-POS®, Traumanase®) ist der Rohextrakt der Ananas, der u.a. proteolytische Enzyme und Protease-Inhibitoren enthält. Er wird bei Schwellungszuständen nach Verletzungen und Operationen, insbesondere der Nase und der Nasennebenhöhlen, und zur Entzündungshemmung eingesetzt. Systematische Untersuchungen, zur Schwangerschaft gibt es nicht. Aufgrund der Zusammensetzung besteht kein ernsthafter Verdacht auf Schäden beim Ungeborenen nach Anwendung durch die Mutter.

Empfehlung für die Praxis

Die kurzzeitige Anwendung üblicher Dosierungen von Bromelain in der Schwangerschaft erscheint tolerabel.

Campher

Campher (z.B. Korodin[®], Pulmotin[®]) ist ein häufiger Zusatz in pflanzlichen Antihypotonika (interne Anwendung). Aufgrund seiner durchblutungsfördernden Wirkung findet sich Campher auch in externen Einreibungen. Der Tierversuch zeigte selbst im hochtoxischen Dosisbereich keine teratogenen Effekte (Leuschner 1997). Beim Menschen gibt es bisher keine Hinweise darauf, dass therapeutische Dosen teratogen sind, allerdings wurde dies nicht systematisch untersucht. Campher ist plazentagängig, und der Fet bildet noch keine Enzyme zur Hydroxylierung und Glucuronidierung, deshalb könnte er theoretisch abortauslösend wirken (Rabl et al. 1997). Eine Untersuchung des Collaborative Perinatal Project (CPP) zur externen Anwendung als Einreibung mit 763 Schwangeren erbrachte keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Effekte (Heinonen et al. 1977).

Empfehlung für die Praxis

Die orale Anwendung von Campher ist in therapeutischer Dosierung bei entsprechender Indikationsstellung akzeptabel, jedoch sollte auf eine Anwendung im 1. Trimenon verzichtet werden.

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*, Großfrüchtige Moosbeere)

Cranberry wird zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen eingesetzt und findet vor allem in Nordamerika Anwendung. Die Daten einer kalifornischen randomisierten Kontrollstudie mit 188 Schwangeren weisen darauf hin, dass eine tägliche Einnahme von Cranberrysaft einer asymptomatischen Bakteriurie bzw. einem symptomatischen Harnwegsinfekt vorbeugen kann. Bei den beobachteten Schwangerschaften zeigte sich gegenüber Placebo kein erhöhtes teratogenes oder fetotoxisches Risiko (Wing et al. 2008). Die regelmäßige Einnahme von Cranberry als Lebensmittel erbrachte bisher keine Hinweise für eine schädigende Wirkung auf den Feten. Für die Anwendung als Arzneimittel in höheren Dosierungen gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen. Wegen des hohen Gehalts an Oxalsäure ist bei Frauen mit Prädisposition für Nierensteine Vorsicht geboten (Dugoua et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Die kurzzeitige Anwendung von Cranberryprodukten in der Schwangerschaft erscheint bei kritischer Indikationsstellung tolerabel.

Echinacea (*Echinacea angustifolia*, Sonnenhut)

Echinacea (z.B. Echinacin[®], Esberitox[®]) wird zur Stärkung der natürlichen Abwehrkräfte, insbesondere bei Erkrankungen der oberen Atemwege, eingesetzt. Vor allem die parenterale Anwendung kann zu allergischen Reaktionen führen. Eine placebo-kontrollierte Studie ergab, dass Echinacea bei Rhinovirus-Infektionen nicht wirksam ist (Turner et al. 2005). Im Tierversuch zeigte sich bei einigen Echinacea-Präparaten eine Hemmung des fetalen Wachstums durch Beeinflussung der Angiogenese-

Aktivität und eine eventuell erhöhte Spontanabort/Resorptionsrate (Barcz et al. 2007; Chow et al. 2006).

Die Ergebnisse einer kanadischen Studie zur Anwendung in der Schwangerschaft bei 206 Frauen, davon 112 im 1. Trimenon, deuten nicht auf ein teratogenes Risiko hin (Gallo und Koren 2001).

Empfehlung für die Praxis

Die kurzzeitige Anwendung üblicher Dosierungen von oralen Echinacea-Präparaten in der Schwangerschaft erscheint bei kritischer Indikationsstellung tolerabel.

Frauenwurz (Caulophyllum thalictroides)

Frauenwurz wird unter der Geburt zur Wehenförderung eingesetzt. Systematische Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Im Tierversuch fanden sich Neuralrohrdefekte (Jurgens 2003), kardiovaskuläre Fehlbildungen und kraniofaziale Auffälligkeiten (Wu et al. 2010). In Wurzel und Rhizom der Pflanze findet sich zudem das Alkaloid Anagyrin, das in verschiedenen Spezies Skelettanomalien auslöst. Beim Menschen liegen keine Hinweise auf derartige Effekte vor. Zwei Fallberichte beschreiben toxische Auswirkungen unter der Geburt. Ein Kind wies postpartum einen Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Schock auf. Die Wirkung wurde den in der Frauenwurz enthaltenen kardiotoxischen Alkaloiden wie Caulosaponin zugeschrieben, die eine Konstriktion der Koronarien bewirken sollen. Ein anderes Kind entwickelte postpartal Krampfanfälle, war beatmungspflichtig und zeigte Symptome einer Nierenschädigung (Ernst 2002).

Empfehlung für die Praxis

Frauenwurz ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba (z.B. Rökan[®], Tebonin[®]) wird u.a. zur Verbesserung der Blutzirkulation, bei Konzentrationsstörungen, Schwindel und Tinnitus eingesetzt. Im Tierversuch wurden bei einer mütterlichen nichttoxischen Tagesdosis von 7 und 14 mg/kg intrauterine Wachstumsretardierungen beobachtet (Pinto et al. 2007). Dies konnte in einer späteren Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe mit einem kürzeren Beobachtungszeitraum nicht bestätigt werden (Fernandes et al. 2010).

Bisher gibt es keine Hinweise für teratogene Effekte, systematische Untersuchungen fehlen jedoch (Jurgens 2003). Aufgrund von Anhaltspunkten, dass ginkgohaltige Präparate die mütterliche Blutungsbereitschaft erhöhen können, ist bei Komedikation mit anderen Arzneistoffen, die eine Wirkung auf die Blutgerinnung haben, Vorsicht geboten. Ein Einfluss auf die Metabolisierung anderer Arzneistoffe durch Wirkung auf verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme wird diskutiert.

Empfehlung für die Praxis

Die kurzzeitige Anwendung üblicher Dosierungen von Ginkgo biloba in der Schwangerschaft erscheint bei kritischer Indikationsstellung tolerabel. Mögliche Komedikationen sollten bezüglich Wechselwirkungen geprüft werden.

Ginseng (*Panax ginseng*)

Ginseng (z.B. Orgaplasma® Dragees) wird bei Stresserscheinungen, Müdigkeit sowie nachlassender Konzentrations- und Leistungsfähigkeit angewendet. Irrtümlicherweise wurde es in einem Fallbericht mit einer fetalen Androgenisierung assoziiert. Später wurde aber festgestellt, dass es sich um eine Fälschung handelte und eine andere Substanz diesen Effekt verursachte (Jurgens 2003). Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Die kurzzeitige Anwendung von Ginseng erscheint zumindest nach dem 1. Trimenon akzeptabel, falls eine Behandlungsindikation wirklich gegeben ist.

Glycyrrhizin (Süßholzwurzel)

Glycyrrhizin ist der Hauptinhaltsstoff des Süßholzstrauchs (*Glycyrrhiza glabra*) und Bestandteil der *Lakritze*. Süßholzwurzel (z.B. HEUMANN Bronchialtee SOLUBIFIX®, Iberogast®) ist ein häufiger Bestandteil von „Erkältungstees“ und wird traditionell bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden angewendet.

Glycyrrhizin kann über verschiedene Mechanismen den Abbau von Cortisol hemmen und zu einem erhöhten fetalen Cortisolspiegel führen. Theoretisch ist ein Zusammenhang mit einem geringeren Geburtsgewicht denkbar. In großen Mengen kann Glycyrrhizin über die Wirkung auf den Mineralstoffwechsel zu einer Erhöhung des Blutdrucks, Ödemen, Muskelschwäche und Hypokaliämie führen.

In einer retrospektiven Studie wurden 1.049 Frauen zu ihrem Lakritzkonsum (starke „skandinavische Lakritze“) in der Schwangerschaft, dem Geburtsgewicht der Kinder sowie dem Schwangerschaftsalter bei Entbindung befragt. Bei einem wöchentlichen Lakritzkonsum ab 500 mg Glycyrrhizin war zwar keine signifikante Reduzierung des Geburtsgewichts nachweisbar, es fand sich jedoch ein leicht erhöhtes Risiko für eine Geburt vor der 38. SSW (Strandberg et al. 2001).

In einer retrospektiven finnischen Studie wurden 95 Mütter von Frühgeborenen mit 107 Müttern von Reifgeborenen hinsichtlich ihres Lakritzkonsums („skandinavische Lakritze“) verglichen. Ein wöchentlicher Lakritzkonsum ≥ 500 mg Glycyrrhizin war mit einem 2- bis 3-fach erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert. Es wird vermutet, dass Glycyrrhizin einen lokalen Anstieg des Prostaglandinspiegels im Uterus bewirkt und dadurch vorzeitige Wehen auslösen könnte (Strandberg et al. 2002). Die Methodik der Studie wurde jedoch wegen fehlender Adjustierung auf weitere Faktoren des Lebensstils kritisiert (Hughes et al. 2003). Die Kinder der o.g. finnischen Studie wurden bezüglich ihrer kognitiven Entwicklung und psychiatrischer Auffälligkeiten in einer weiteren Untersuchung beobachtet. Die Autoren stellten in der Gruppe der Mütter mit dem hohen Lakritzkonsum u.a. verminderte Gedächtnisleistung, verminderte verbale und räumlich-visuelle Fähigkeiten sowie Aufmerksamkeitsdefizite fest (Räikkönen et al. 2009). Unberücksichtigt blieben in der Studie u.a. andere Nahrungsgewohnheiten der Mütter sowie die kognitiven Eigenschaften und der Bildungsgrad der Mütter.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung empfiehlt, den Konsum von Glycyrrhizin speziell in der Schwangerschaft auf eine Menge von weniger als 100 mg pro Tag zu beschränken. Dies gilt besonders bei vorbestehendem Hypertonus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus. Übliche deutsche Lakritzwurzel enthält 34–

200 mg Glycyrrhizin pro 100 g, kennzeichnungspflichtige Starklakritze mehr als 200 mg. 100 mg Glycyrrhizin entsprechen etwa 1 g Süßholzwurzel oder ca. 50–400 g niedrig dosierter Lakritzware. Bei apothekenpflichtigen Teezubereitungen mit Süßholzwurzel wird bei Einhaltung der entsprechenden Dosierungsempfehlungen die Glycyrrhizinnenge in der Regel nicht überschritten.

Empfehlung für die Praxis

Bei der Einnahme glycyrrhizinhaltiger Arzneimittel, Tees oder beim Konsum von Lakritze sollte darauf geachtet werden, dass in der Schwangerschaft eine tägliche Dosis von 100 mg nicht überschritten wird.

Himbeerblätter (*Rubus idaeus*)

Himbeerblätterttee wird gelegentlich zur Therapie der morgendlichen Übelkeit in der Schwangerschaft sowie zur Vorbereitung auf die Geburt empfohlen.

Bei einer Untersuchung von 51 Frauen fand sich kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Nach Gabe von Himbeerblätterttee zur Erleichterung und Verkürzung der Geburt bei 192 Frauen waren keine Nebenwirkungen nachweisbar. Eine Verkürzung der Geburt konnte in der ersten Phase nicht, in der 2. Phase um 10 min registriert werden. Weiterhin fanden sich signifikant weniger Forceps-Entbindungen als in der Kontrollgruppe (Ernst 2002).

Empfehlung für die Praxis

Himbeerblätterttee darf in normalem Maß auch in der Schwangerschaft konsumiert werden.

Ingwer (*Zingiber officinale*)

*Ingwer*produkte (z.B. Zintona®) werden häufig gegen Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen eingesetzt, bevorzugt im 1. Trimenon.

Eine Vielzahl von randomisierten Doppelblindstudien untersuchten die Wirksamkeit von Ingwer bei Hyperemesis gravidarum und Übelkeit und fand z.T. widersprüchliche Ergebnisse. Unbestritten ist die Überlegenheit gegenüber Placebo (Willets et al. 2003; Keating und Chez 2002; Vutyavanich et al. 2001; Fischer-Rasmussen et al. 1990). Einige Studien zeigten außerdem eine effektivere Reduktion von Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Pyridoxin (Vitamin B6) (Chittumma et al. 2007; Ensiyeh und Sakineh 2007).

Bei einer Untersuchung an 187 Schwangeren mit Ingwertherapie im 1. Trimenon war kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachweisbar (Portnoi et al. 2003). In weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudien fanden sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Abort- oder Fehlbildungsrisiko (Smith et al. 2004; Willets et al. 2003; Vutyavanich et al. 2001; Fischer-Rasmussen 1990). Auch andere substanzspezifische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet (Betz et al. 2005).

Da Ingwer *in vitro* eine Hemmung der Thromboxansynthese bewirkt, nahmen einige Autoren an, dass er die Testosteronrezeptorbindungen beim Feten beeinflussen und somit auf die Geschlechtsdifferenzierung im kindlichen Hirn einwirken könnte (Backon 1991). Dieser Effekt erscheint jedoch im üblichen Dosisbereich unwahrscheinlich. Im Tierversuch wurden in 2 Studien keine entsprechenden Effekte beobachtet (Weidner und Sigwart 2001; Wilkinson 2000).

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Ingwer in üblicher Dosierung bei Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen stellt nach bisherigen Erkenntnissen kein Problem dar.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Johanniskraut (z.B. Laif[®], Jarsin[®]) wird bei leichten depressiven Verstimmungen und nervöser Unruhe mit Erfolg eingesetzt (Nordeng und Havnen 2004). Durch eine Induktion von Cytochrom P450 3A4 können Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten, z.B. eine Beeinträchtigung der Wirkung oraler Kontrazeptiva (► Kap. 2.11). Weiterhin wurden unter Johanniskrauttherapie Zyklusstörungen (Zwischenblutungen, Menstruationsunregelmäßigkeiten) beobachtet (Yue et al. 2000). Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise für teratogene Effekte (Jurgens 2003). Eine prospektive kanadische Kohortenstudie an 54 Frauen mit Johanniskrauteinnahme, davon 49 mit Einnahme im 1. Trimenon, zeigte weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch vermehrt Frühgeburtlichkeit gegenüber einer Kontrollgruppe mit gesunden Frauen bzw. einer Kontrollgruppe von Frauen mit anderer antidepressiver Therapie (Moretti et al. 2008). Bisher gibt es keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko und nach vorliegenden Einzelfallberichten auch keine Hinweise auf funktionelle Auffälligkeiten bei den Kindern.

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Johanniskraut bei depressiven Störungen in der Schwangerschaft ist akzeptabel. Photosensibilisierung ist möglich. Außerhalb einer Schwangerschaft muss bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva die kontrazeptive Wirkung durch kontinuierliche Einnahme monophasischer, niedrig dosierter Präparate verstärkt oder ein Intrauterinpressar benutzt werden. Mögliche Komedikationen sollten bezüglich Wechselwirkungen geprüft werden.

Kamille (*Matricaria recutita*, Deutsche oder Echte Kamille)

Kamille (z.B. Kamillosan[®], Kamistad[®]) wird innerlich bei Entzündungen und Spasmen im Gastrointestinaltrakt und äußerlich bei Haut- und Schleimhautentzündungen, u.a. im Mund und am Zahnfleisch eingesetzt. Systematische Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Bisher gibt es aber weder Hinweise für ein teratogenes Risiko noch für funktionelle Auffälligkeiten bei den Kindern. Durch die Anwendung kann es zu allergischen Reaktionen wie z.B. Kontaktdermatitis kommen.

Empfehlung für die Praxis

Übliche äußerliche und innere Anwendungen von Kamille sind akzeptabel. Auf die Anwendung der *Römischen Kamille* (*Chamaemelum nobile*, auch Hundskamille) sollte wegen des Verdachts auf abortive Wirkung verzichtet werden.

Mistel (*Viscum album*)

Mistelpräparate (z.B. Helixor[®], Iscador[®]) werden parenteral zur Therapie von Malignomen und oral traditionell zur Unterstützung der Kreislauffunktion eingesetzt. Praktische Erfahrungen zur Schwangerschaft liegen nur in einigen Fallbeobachtungen ohne Hinweise auf nennenswerte Schädigung des Ungeborenen vor. Bei In-vit-

ro-Untersuchungen an Amnionflüssigkeit konnten nach hoch dosierter Zugabe von *Viscum album* (Iscador® P) keine zytogenetische Schädigung bzw. keine mutagenen Effekte nachgewiesen werden (Büssing et al. 1995).

Als Nebenwirkung einer Misteltherapie kann es zur Fieberentwicklung kommen. Dies ist in der Schwangerschaft aufgrund der zumindest bei hohen Temperaturen möglichen Komplikationen primär nicht erwünscht (► Kap. 2.6.35).

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Mistelpräparaten in der Schwangerschaft sollte nur nach kritischer Indikationsstellung erfolgen.

Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus*)

Mönchspfeffer (z.B. Agnucaston®, Agnolyt®) ist ein Pflanzenextrakt mit estrogenartiger Wirkung. Er kommt bei einer Vielzahl gynäkologischer Probleme zum Einsatz, z.B. Dysmenorrhö, prämenstruellen Beschwerden oder Mastodynie. Ein Fallbericht diskutiert, dass Mönchspfeffer über eine ovarielle Hyperstimulation zu einem erhöhten Spontanabortrisiko führen könnte (Cahill et al. 1994). Es liegen keine Daten zur Bewertung des teratogenen Risikos vor.

Empfehlung für die Praxis

Für die Anwendung von Mönchspfeffer besteht in der Schwangerschaft keine Indikation. Eine dennoch erfolgte Einnahme erfordert keine Konsequenzen.

Nachtkerzensamenöl (*Oenothera biennis*)

Nachtkerzensamenöl p.o. wurde früher bei drohender Übertragung und zur Verkürzung der Geburt empfohlen. In einer Studie wurden jeweils 54 Schwangere mit und ohne Einnahme von Nachtkerzensamenöl ab SSW 37 hinsichtlich der Dauer der Schwangerschaft und der Wehentätigkeit verglichen. Insgesamt fanden sich keine Unterschiede im Schwangerschaftsverlauf. Tendenziell fanden sich in der behandelten Gruppe sogar eine längere Geburtsdauer, eine Verzögerung des Blasensprungs und häufiger Anzeichen für einen Geburtsstillstand mit der Notwendigkeit zur Vakuumextraktion (Dove und Johnson 1999).

Zur Langzeitanwendung von Nachtkerzensamenöl (z.B. Epogam®) bei Neurodermitis in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

In-vivo- und In-vitro-Tierstudien zeigen, dass Nachtkerzensamenöl die Blutplättchenaggregation hemmt. Diese Eigenschaft könnte Ursache für den Bericht über ein Neugeborenes mit vorübergehender starker Ausbildung von Petechien und Ekchymose sein. Die Mutter hatte in der Woche vor der Geburt begonnen, 500 mg Kapseln mit Nachtkerzensamenöl (vaginal und oral – Gesamtdosis 6,5 g) und Himbeerblättereetee einzunehmen, um eine Erleichterung und Verkürzung der Geburt zu erreichen (Wedig und Whitsett 2008). Aufgrund der Zusammensetzung des Nachtkerzensamenöls besteht nach äußerlicher Anwendung durch die Mutter kein ernsthafter Verdacht auf Schädigung des Ungeborenen.

Empfehlung für die Praxis

Die orale Anwendung von Nachtkerzensamenöl sollte sehr kritisch geprüft werden.

Roskastanie (*Aesculus hippocastanum*)

Roskastanienextrakt (*Aescin*präparate; z.B. Aescorin®, Venostasin®) kommt traditionell als Venentherapeutikum zum Einsatz. Systematische Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt es nicht, bisher jedoch auch keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko.

Empfehlung für die Praxis

Da die Wirksamkeit bei den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht belegt ist, befürwortet die Kommission E des BfArM eine therapeutische Anwendung nicht. Daher sollte die Anwendung von Roskastanienextrakt in der gesamten Schwangerschaft kritisch geprüft werden.

Salbei (*Salvia officinalis*)

Vor der Anwendung von *Salbei* (z.B. Apersian® Mundgel, Salvysat®) in der Schwangerschaft als reines ätherisches Öl oder als alkoholischen Extrakt wird von der Kommission E des BfArM gewarnt, da diese epileptiforme Krämpfe auslösen könnten. Die gelegentliche Anwendung als Gewürz oder in Form von Salbeete oder als Hustenbonbons ist wahrscheinlich unproblematisch. Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Salbei in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Salbei sollte nicht als reines ätherisches Öl oder in alkoholischen Zubereitungen in der Schwangerschaft eingenommen werden. Die gelegentliche Anwendung als Gewürz oder Tee ist zulässig.

Weihrauch (*Boswellia serrata*)

Für *Weihrauch* liegen erst wenige klinische Studien vor, die eine Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Asthma bronchiale beschreiben. Die Datenlage reicht auch außerhalb der Schwangerschaft nicht für eine abschließende Risikobewertung aus. Extrakte aus indischem Weihrauch (v.a. die Acetyl-11-keto-beta-boswelliasäure) besitzen auf verschiedene Tumoren eine antiproliferative und zytotoxische Wirkungen (Park et al. 2002). Eine antiinflammatorische Wirksamkeit der Boswelliasäuren wird auf eine Beeinflussung der Cyclooxygenase (COX) und damit der Prostaglandinbildung zurückgeführt (Siemonit et al. 2011).

Empfehlung für die Praxis

Die orale Anwendung von Weihrauch in der Schwangerschaft sollte aufgrund der unzureichenden Datenlage unterbleiben.

Zimt (*Cinnamomum zeylanicum*)

*Zimt*konsum in der Schwangerschaft wurde aufgrund einer Studie kontrovers diskutiert, in der nach täglicher Einnahme von 1–6 g Zimt über 40 Tage ein Absinken des Nüchtern-Serumglucosespiegels sowie vorübergehend der Triglyceride, des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins festgestellt wurde (Khan et al. 2003). Theoretisch ist bei häufigem Zimtconsum in der Schwangerschaft eine fetale Hypoglykämie möglich.

Empfehlung für die Praxis

Die gelegentliche Anwendung von Zimt als Gewürz in der Schwangerschaft stellt bei sonst ausgewogener Ernährung kein Problem dar.

2.19.4 Pflanzliche Karminativa

Pflanzliche Karminativa wie *Anis*, *Kümmel* oder *Pfefferminze* sowie ihre entsprechenden Öle sind in der Schwangerschaft nicht systematisch untersucht. Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen liegen bisher nicht vor.

Empfehlung für die Praxis

Pflanzliche Karminativa dürfen in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.19.5 Andere Phytopharmaka und Kombinationspräparate

Gelomyrtol® ist ein Gemisch *ätherischer Öle* in Kapselform, das bei der Therapie der akuten oder chronischen Bronchitis oder Sinusitis Anwendung findet. Systematische Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor, allerdings auch keine Fallberichte mit Hinweisen auf Teratogenität.

Sinupret® ist ein Gemisch aus *Enzianwurzel*, *Schlüsselblumenwurzel*, *Gartensauerampferkraut*, *Holunderblüten* und *Eisenkraut*, das zur Behandlung der akuten und chronischen Sinusitis oder Bronchitis eingesetzt wird. In Zusammenarbeit mit dem Geburtsregister Mainz wurden in einer Untersuchung von 762 Schwangerschaften mit Sinupret-Exposition keine Hinweise auf ein teratogenes oder embryotoxisches Risiko gefunden (Ismail et al. 2003). Die Studie enthält allerdings keine Angaben zum Therapiezeitpunkt.

Phytodolor® wird aus Blättern und Rinde der *Pappel* (*Polulus tremula*), dem Kraut der *Goldrute* (*Solidago virgaurea*) und der Rinde der *Esche* (*Fraxinus excelsior*) im Verhältnis 3:1:1 gewonnen. Seine antiphlogistische Wirkung wird bei der Therapie leichter bis mäßiger rheumatischer Beschwerden genutzt. Die Wirksamkeit wurde in randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen. In umfassenden toxikologischen Untersuchungen ergab sich kein Hinweis auf ein toxisches, mutagenes oder teratogenes Potenzial, auch nicht bei Langzeittherapie (Chrubasik und Pollak 2002).

Zu anderen Phytopharmaka wie z.B. *Efeublättertrockenextrakt* (z.B. Prospan®) und *Pelargoniumwurzel* (Umckaloabo®) gibt es keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft; die toxikologischen Untersuchungen im Rahmen der Zulassung ergaben keine Anhaltspunkte für Reproduktionstoxizität.

Empfehlung für die Praxis

Die Indikation für obige Phytopharmaka sollte kritisch geprüft werden. Auf alkoholische Zubereitungen sollte verzichtet werden. Eine Behandlung in der Frühschwangerschaft erfordert keine zusätzliche Diagnostik (► Kap. 1.16).

2.19.6 Pyrrolizidinalkaloide

Pyrrolizidinalkaloide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die akut und/oder chronisch toxisch, mutagen, karzinogen und teratogen wirksam sein können. Im Vordergrund steht bei ihrer Langzeitanwendung die lebertoxische Wirkung. Pyrrolizi-

dinalkaloide kommen u.a. in folgenden Pflanzenfamilien vor: Asteraceae, Eupatoriaceae, Boraginaceae, Fabaceae. Pflanzen, die Pyrrolizidinalkaloide enthalten, sind z.B. Borretsch (*Borago officinalis*), verschiedene Beinwellarten (u.a. *Symphytum officinale*), *Huflattich* (*Tussilago farfara*), verschiedene Kreuzkrautarten (z.B. *Senecio vulgaris*) oder *Pestwurz* (*Petasites hybridus*).

Publiziert wurden 2 Fälle, in denen eine längere Einnahme von pyrrolizidinalkaloidhaltigen Zubereitungen in der Schwangerschaft zu einer Leberschädigung mit venöser Verschlusskrankheit (veno-occlusive disease) und zum Tod des Kindes führte. Im ersten Fall trank die Mutter während der gesamten Schwangerschaft einen Pflanzentee, bei dem später festgestellt wurde, dass er Pyrrolizidinalkaloide enthielt (Ernst 2003). Zunächst war der Huflattich im Tee angeschuldigt worden, schließlich stellte sich heraus, dass die Ursache an einer Verunreinigung mit Pestwurz lag. Im zweiten Fall hatte die Schwangere zum täglichen Kochen eine türkische Gewürzmischung verwendet, die diverse Pyrrolizidinalkaloide enthielt (Rasenack et al. 2003). Eine südafrikanische Veröffentlichung soll mehr als 20 Kinder mit venöser Verschlusskrankheit nach mütterlicher Einnahme pyrrolizidinalkaloidhaltiger Phytotherapeutika und hoher Mortalitätsrate beobachtet haben. Bei den überlebenden Kindern entwickelte sich eine Leberzirrhose mit portaler Hypertonie (Ernst 2003).

Empfehlung für die Praxis

Pflanzentees und andere Zubereitungen mit ungeklärter Herkunft, bei denen Pyrrolizidinalkaloide enthalten sein könnten, sollten in der Schwangerschaft strikt gemieden werden.

2.19.7 Homöopathika

Für die Anwendung von *Homöopathika* in der Schwangerschaft liegen keine für eine Risikobewertung ausreichenden Daten vor. Trotz umfangreicher Anwendung auch in der Schwangerschaft gibt es bisher keine Einzelfallberichte mit Hinweisen auf teratogene Effekte.

Vorsicht ist bei giftigen Inhaltsstoffen wie z.B. Atropin, Aconitin und *Colchicum* geboten, da diese in niedrigen Potenzen noch nennenswerte Wirkstoffmengen enthalten können.

Für die Anwendung einzelner Homöopathika werden in der Geburtshilfe folgende Indikationen angegeben, zu denen die Wirksamkeit in Studien geprüft wurde:

- *Caulophyllum* D5 bei vorzeitigen Wehen,
- die Kombination aus *Aceta racemosa*, *Arnica*, *Caulophyllum*, *Gelsemium* und *Pulsatilla*, jeweils in einer Potenz von D5, zur Therapie kontraktionsbedingter Schmerzen sowie
- die Mischung aus *Pulsatilla*, *Secale*, *Caulophyllum*, *Aceta racemosa* und *Arnica* ab 2 Wochen vor Geburtstermin und während der Geburt bei erhöhtem Risiko für uterine Kontraktionsstörungen.

Nur bei der zuletzt genannten Indikation wurde in einer Studie näher auf die Entwicklung der Neugeborenen eingegangen: Die Apgar-Werte zeigten keine Unterschiede im Vergleich zur schulmedizinischen Therapie. Weiterhin fanden sich signifikant weniger Forceps-Entbindungen in der homöopathisch behandelten Gruppe. Bei der Häufigkeit der Kaiserschnitt-Entbindungen waren keine Unterschiede nachweisbar (Hochstrasser und Mattmann 1994).

Eine Metaanalyse unter Einschluss von 2 placebokontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 133 Frauen untersuchte *Caulophyllum* zur zervikalen Reifung und Weheninduktion. Im Vergleich zur herkömmlichen Therapie fand sich kein Unterschied. Aussagen zu den Neugeborenen fehlen (Smith 2003).

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung von Homöopathika in der Schwangerschaft ist bei Potenzierungen größer D₃ und C₁ akzeptabel, da ab dieser Verdünnung in der Regel keine nennenswerten Mengen toxikologisch relevanter Inhaltsstoffe mehr enthalten sind. Verschreibungspflichtige Homöopathika sollten im Einzelfall geprüft werden. Nichtalkoholische Zubereitungen sollten bevorzugt werden.

Literatur

- Backon J: Letter to the editor: Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy; a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 163–4.
- Betz O, Kranke P, Geldner G, et al.: Ist Ingwer ein klinisch relevantes Antiemetikum? Eine systematische Übersicht randomisierter kontrollierter Studien. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilk* 2005; 12: 14–23.
- Barcz E, Sommer E, Nartowska J, et al.: Influence of Echinacea purpurea intake during pregnancy on fetal growth and tissue angiogenic activity. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007; 45 (Suppl 1): 35–39.
- Büssing A, Lehnert A, Schink M, et al.: Effect of *Viscum album* L. on rapidly proliferating amniotic fluid cells. Sister chromatid exchange frequency and proliferation index. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 81–3.
- Cahill DJ, Fox R, Wardle PG, et al.: Multiple follicular development associated with herbal medicine. *Hum Reprod* 1994; 9: 1469–70.
- Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B: Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 15–20.
- Chow G, Johns T, Miller SC: Dietary Echinacea purpurea during murine pregnancy: effect on maternal hemopoiesis and fetal growth. *Biol Neonate* 2006; 89: 133–8.
- Czeizel A, Szentesi I, Szekeres I, et al.: A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988; 62(1): 1–7.
- Czeizel AE, Tomcsik M, Tímár L: Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90(2): 195–201.
- Chrubasik S, Pollak S: Schmerzbehandlung mit pflanzlichen Antirheumatika. *Wien Med Wschr* 2002; 152: 198–203.
- Dove D, Johnson P: Oral evening primrose oil: its effect of length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women. *J Nurs Midwifery* 1999; 44: 320–4.
- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, et al.: Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Pharmacol* 2008; 15(1): e80–6.
- Ensiyeh J, Sakineh MA: Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery* 2009; 25(6): 649–53.
- Ernst E: Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe. *BJOG* 2002; 109: 227–35.
- Ernst E: Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 72–80.
- Fernandes ES, Pinto RM, de Paula Reis JE, et al.: Effects of Ginkgo biloba extract on the embryo-fetal development in Wistar rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010; 89(2): 133–8.

- Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, et al.: Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 19–24.
- Gallo M, Koren G: Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on echinacea. *Can Fam Physician* 2001; 47: 1727–8.
- Gut E, Melzer J, von Mandach U, et al.: Naturheilmittel während Schwangerschaft und Stillzeit. *Gynäkol Geburtshilf Rundsch* 2004; 44: 233–7.
- Heinonen OP, et al.: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group 1977.
- Hochstrasser B, Mattmann P: Homöopathie und Schulmedizin in der Schwangerschafts- und Geburtsbetreuung. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 28–35.
- Hughes J, Sellick S, King R, et al.: Re: Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 190–1.
- Ismail C, Wiesel A, März R, et al.: Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 196–201.
- Jurgens TM: Potential toxicities of herbal therapies in the developing fetus. *Birth Defects Res A* 2003; 68: 496–8.
- Keating A, Chez RA: Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med* 2002; 8: 89–91.
- Khan A, Safdar M, Muzaffar M, et al.: Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3215–8.
- Leuschner J: Reproductive toxicity studies of D-camphor in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 124–8.
- Moretti ME, Maxson A, Hanna F, et al.: Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28(1): 96–9.
- Nordeng H, Havnen GC: Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 371–80.
- Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, et al.: Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) is cytotoxic for meningioma cells and inhibits phosphorylation of the extracellular signal-regulated kinase 1 and 2. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 387–93.
- Pinto RM, Fernandes ES, Reis JE, et al.: Intra-uterine growth retardation after prenatal administration of Ginkgo biloba to rats. *Reprod Toxicol* 2007; 23(4): 480–5.
- Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L: Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1374–7.
- Rabl W, Katzgraber F, Steinlechner M: Camphor ingestion for abortion (case report). *Forensic Sci Int* 1997; 89: 137–40.
- Räikkönen K, Pesonen AK, Heinonen K, et al.: Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *Am J Epidemiol* 2009; 170(9): 1137–46.
- Rasenack R, Müller C, Kleinschmidt M, et al.: Veno-occlusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 223–5.
- Shipochliev T: Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants. *Vet Med Nauki* 1981; 18: 94–8.
- Siemoneit U, Koerberle A, Rossi A, et al.: Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *Br J Pharmacol* 2011; 162(1): 147–62.
- Smith CA: Homeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003399.
- Smith C, Crowther C, Willson K, et al.: A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 639–45.
- Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, et al.: Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1085–8.

- Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL, et al.: Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 803–5.
- Turner RB, Bauer R, Woelkart K, et al.: An evaluation of *echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353: 341–8.
- Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA: Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 577–82.
- Wedig KE, Whitsett JA: Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *J Pediatr* 2008; 152(1):140, 140.e1.
- Weidner MS, Sigwart K: Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 75–80.
- Wichtl M: Teedrogen und Phytopharmaka. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2009.
- Wilkinson JM: Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 507–12.
- Willetts KE, Eakangaki A, Eden JA: Effect of ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 139–44.
- Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH: Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* 2008; 180(4): 1367–72.
- Wu M, Hu Y, Ali Z, et al.: Teratogenic effects of blue cohosh (*Caulophyllum thalictroides*) in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) are probably mediated through GATA2/EDN1 signaling pathway. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(8): 1405–16.
- Yue QY, Bergquist C, Gerden B, et al.: Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000; 355: 576–7.

2.20 Diagnostika

2.20.1 Bildgebende Diagnostik

Vor jeder Untersuchung einer Schwangeren mit bildgebenden Verfahren sollten Nutzen und Risiko der jeweiligen Untersuchung gegeneinander abgewogen werden.

Röntgenuntersuchungen

Röntgenstrahlen gehören zu den *ionisierenden Strahlen*. Die Energiedosis dieser Strahlung wird in Gray (Gy) angegeben (alte Dosisbezeichnung rad: 1 Gray = 100 rad). In der Schwangerschaft ist vor allem die *Uterusdosis* bzw. die des Embryos relevant. Die im Zielorgan (Embryo) tatsächlich wirksame Äquivalent-Dosis wird in Sievert (Sv) angegeben (alte Dosisbezeichnung rem: 1 Sv = 100 rem). Zur vereinfachten Berechnung der wirksamen *Organdosis* wird ein dimensionsloser Strahlungswichtungsfaktor herangezogen, der die Auswirkung von Strahlung auf den menschlichen Körper beschreibt. Er wird experimentell bestimmt und für Röntgen- bzw. γ - und für β -Strahlung auf 1 festgesetzt, d.h. 1 Sv = 1 Gy. Für den praktischen Gebrauch wird für die Organdosen meist das Millisievert (1 mSv = 0,001 Sv) verwendet.

Dosisbereiche üblicher Röntgenuntersuchungen Die Fruchtdosis üblicher Röntgenuntersuchungen (einschl. Unterbauch) liegt meist deutlich unter 50 mSv. Bei einer einzelnen Abdomen-, Becken- oder LWS-Aufnahme ohne Abschirmung ist die *Gonadendosis* häufig sogar niedriger als 2 mSv. Diese Größenordnung gilt für Röntgenaufnahmen mit Filmmaterial und für digitale Aufzeichnung mit korrekt eingestellten Geräten (DGMP-Bericht 2002). Bei mehreren Aufnahmen des Uterus

im direkten Strahlengang muss die Gesamt-Uterusdosis berechnet werden. Dafür benötigt man u.a. die Röhrenspannung in Kilovolt (kV), die Dicke der Aluminiumfilter in mm, den Filter-Haut-Abstand in cm und die Strahlenrichtung. Längere *Durchleuchtungszeiten* bei Darmuntersuchungen oder bei der Darstellung der ableitenden Harnwege können durchaus zu einer Uterusbelastung von 20 mSv führen. Die Uterusdosis bei Durchleuchtungsuntersuchungen ist stark von der Geräte- und der Untersuchungstechnik abhängig (DGMP-Bericht 2002). ► Tabelle 2.5 geht vom ungünstigsten Fall aus und gibt die Höchstwerte pro Minute an, wenn der Uterus im direkten Strahlengang liegt. Die Werte variieren je nach Konstitution der Patientin (Durchmesser in cm) und Durchleuchtungsrichtung.

Tab. 2.5 Höchstwerte der Äquivalent-Dosisleistung für den Uterus in mSv/min bei Röntgendurchleuchtung mit Bildverstärker-Fernsehkette (nach DGMP-Bericht 2002)

Projektion	a.p.	a.p.	a.p.	p.a.	p.a.	p.a.	lateral
Konstitution	dünn, 17 cm	normal, 22 cm	dick, 26 cm	dünn, 17 cm	normal, 22 cm	dick, 26 cm	normal, 36 cm
Äquivalent-Dosisleistung	16	24	40	8	12	20	32

a. p. = anterior-posterior
p. a. = posterior-anterior

Auch bei *computertomografischen (CT)* Untersuchungen ist der Ort der Untersuchung wichtig. Nur wenn der Uterus sich im Strahlengang befand, ist bei CT-Untersuchungen in modernen Mehrschicht-Spiral-CTs mit einer Uterusdosis zwischen 20 und 40 mSv, sehr selten über 50 mSv zu rechnen. Die Dosis ist u.a. von der Anzahl der Scans, der Schichtdicke, der Röhrenspannung und dem Röhrenstrom abhängig. Zur vereinfachten Abschätzung der Uterusdosis kann der Volumen-CTDI ($CTDI_{vol}$), also die mittlere Dosis im Volumen einer Rotation, herangezogen werden (Huda et al. 2010; Jaffe et al. 2009). Dieser Wert wird von allen modernen CT-Konsolen angegeben. Nur wenn der Volumen-CTDI deutlich über 20 mGy liegt und der Uterus sich im Strahlengang befand, sollte ein spezialisiertes Zentrum zur detaillierten individuellen Abschätzung der Uterusdosis mittels patienten- und gerätespezifischer Daten zu Rate gezogen werden. Die Streustrahlung bei Untersuchung anderer Körperregionen wie Oberbauch, Thorax, Extremitäten oder Zahnrontgen ist zu vernachlässigen, weil sie in der Regel weit unter 1 mSv liegt. Trotzdem sollte immer auf die Verwendung einer Bleischürze zum Schutz vor Streustrahlung geachtet werden, da dies die Strahlendosis weiter reduziert (Kennedy et al. 2007).

Auswirkungen von Röntgenstrahlung Röntgenstrahlen zählen zu den ionisierenden Strahlen, bei denen man zwei Kategorien biologischer Strahleneffekte unterscheidet: deterministische und stochastische Wirkungen. *Deterministische Wirkungen* treten erst oberhalb einer bestimmten *Schwellendosis* auf und führen infolge von Zellabtötungen zur Reduzierung oder zum kompletten Verlust einer Organ- oder Gewebefunktion (Minkow et al. 2009). Hierzu zählen auch die teratogenen Wirkungen der ionisierenden Strahlen. In Abhängigkeit von der Dosis und vom Entwicklungsstadium des Embryos kommt es zu Fruchttod, Fehlbildungen verschiedener Organsysteme, vor allem der Augen, allgemeiner Wachstumsretardierung, Mikrozephalie und mentaler Retardierung. Dies ist sowohl tierexperimentell als auch empirisch beim Menschen belegt (Brent 1999a). In den ersten 5 Tagen nach

Konzeption (also noch während der „Alles-oder-Nichts-Phase“) wird die niedrigste Letaldosis mit 100 mGy angegeben. Während der eigentlichen Embryogenese wird dieser Wert mit 250–500 mGy, später mit > 1 Gy beziffert (Brent 1999a). Schwere ZNS-Fehlbildungen während der frühen Embryogenese (18–36 Tage nach Konzeption) sollen erst ab 200 mGy zu erwarten sein. Mit bleibender Wachstumsretardierung rechnet man bei 250–500 mGy. Mikrozephalie und mentale Retardierung wurden vor allem nach Dosen > 200 mGy zwischen Woche 10 und 17 beobachtet.

Die meisten Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass bei einer Strahlendosis < 50 mGy nicht mit einem nennenswerten Anstieg des Fehlbildungsrisikos beim Menschen zu rechnen ist (Brent 1999a; Sternberg 1973). Eine Studie beobachtet ein geringeres Geburtsgewicht im Zusammenhang mit Zahnrontgen in der Schwangerschaft und interpretiert dies als Folge einer Funktionsstörung der Schilddrüse, die beim Zahnrontgen ebenfalls getroffen werde (Hujuel et al. 2004). Andere Autoren widersprechen dieser Hypothese und halten eher die zugrunde liegende Zahnerkrankung für ursächlich (Lockhart et al. 2004).

Weitaus schwieriger als die Beurteilung des teratogenen Strahlenrisikos ist die Frage nach mutagenen und krebsauslösenden Effekten zu beantworten, weil es hier keine Schwellendosis gibt, unterhalb deren kein Effekt zu erwarten ist. Hier handelt es sich um *stochastische Strahlenwirkungen*: Die Schädigung einer einzelnen Zelle kann zu einer Erkrankung führen, die bei höherer Belastung in höherer Inzidenz auftritt, z.B. Leukämie nach pränataler Strahlenexposition (Brent 2009). Punktmutationen ereignen sich bekanntermaßen auch spontan. Die zur Verdopplung der Punktmutationsrate führende Strahlendosis wird mit 1–2 Gy angegeben (Brent 1999a; Neel 1999). Einerseits bedeutet eine Verdopplung der Mutationsrate eines bestimmten Gens noch keine Häufigkeitsverdopplung einer daran gekoppelten Erkrankung. Andererseits sollten die völlig unzureichenden Kenntnisse über die Auswirkungen auf spätere Generationen zu großer Zurückhaltung bei der Definition unbedenklicher Expositionsgrenzwerte für die Gesamtbevölkerung führen (Brent 1999a).

Bei den Eltern von etwa 500 an Neuroblastom erkrankten Kindern wurden Röntgenanwendungen vor der Schwangerschaft nicht häufiger durchgeführt als bei einer gesunden Kontrollgruppe (Patton et al. 2004). In einer Studie an Zwillingsschwangerschaften ermittelten Harvey et al. (1985) bei einer Fetaldosis von 0,01 Sv einen Anstieg des Leukämierisikos um den Faktor 2,4. Lengfelder (1990) zieht bereits ein erhöhtes Leukämierisiko in Erwägung, wenn die zusätzliche pränatale Strahlenexposition des Embryos im Bereich der natürlichen Hintergrundbelastung von etwa 0,001 Sv liegt. Dagegen nehmen andere Autoren bei Exposition mit 0,02–0,05 Sv noch kein Risiko für den Embryo an (Boice und Miller 1999). In einer Fall-Kontroll-Studie aus den USA fand sich ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyosarkome bei Kindern von Müttern, die sich während der Schwangerschaft einer Röntgenuntersuchung unterzogen hatten (Grufferman et al. 2009). Aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten sollten diese Ergebnisse aber mit der nötigen Vorsicht interpretiert werden.

Wakeford und Little (2003) haben für Kinder < 15 Jahren das relative und absolute Risiko errechnet, nach intrauteriner Strahlenexposition an einem Karzinom zu erkranken. Das absolute Risiko geben sie mit 8% pro Gray an. Ihre detaillierte Berechnung basiert auf der weltweit größten Datensammlung zum Karzinomrisiko durch intrauterine Röntgenexposition, vorwiegend Pelvimetrie, dem Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC). Die Autoren leiten vergleichbare Risikoeffizien-

enten aus den japanischen Daten von Atombombenopfern ab und fassen zusammen, dass selbst für eine vergleichsweise niedrige Fetaldosis von 10 mSv, die in den 1950er-Jahren bei einer Röntgenaufnahme des Beckens erreicht wurde, bereits ein erhöhtes Risiko vorliegt. Andere Autoren halten solche Risikoannahmen für zu hoch. Sie berufen sich ebenfalls auf die nicht einmal 1.000 Überlebende umfassende Gruppe intrauterin exponierter Hiroshimaopfer und auf Verlaufsdaten von exponierten Kindern in Hiroshima. Diese nicht selten als Beleg für ein vergleichsweise niedriges Krebsrisiko nach radioaktiver Exposition zitierten Untersuchungen sind jedoch angesichts methodischer Mängel und der damaligen politischen Interessenslage der amerikanischen Untersucher kritisch zu bewerten.

Ultraschall

Seit rund 30 Jahren wird Ultraschall in allen Phasen der Schwangerschaft angewendet. Zahlreiche tierexperimentelle (Übersicht in Jensh und Brent 1999) und epidemiologische Untersuchungen (Übersicht in Ziskin 1999) haben die Auswirkungen auf den Feten analysiert. Negative Effekte könnten in erster Linie durch lokale Hyperthermie ausgelöst werden. Obwohl Auffälligkeiten wie die Zunahme fetaler Bewegungsaktivität, vermindertes Geburtsgewicht, verzögerte Sprachentwicklung und vermehrte Linkshändigkeit als Folge von Ultraschalluntersuchungen von einzelnen Untersuchern erörtert wurden (Newnham et al. 1993; Visser et al. 1993), ließen sich diese Auswirkungen nicht bestätigen. Nachfolgeuntersuchungen an weit mehr als 1.000 Kindern im Alter von 1–8 Jahren, deren Mütter zwischen Woche 18 und 38 per Ultraschall untersucht worden waren, ergaben hinsichtlich Gewichtszunahme und anderer Entwicklungsparameter keine Unterschiede zwischen den Kindern, deren Mütter 5-mal per Ultraschall untersucht wurden, und denen von Müttern mit nur einer Ultraschalluntersuchung (Newnham et al. 2004). Gepulste Doppleruntersuchungen, Flowmessungen und Untersuchungen im 1. Trimenon erfordern eine höhere Energiedosis und können bei längerer Fokussierung eines Bereichs theoretisch eher zur Überwärmung embryonalen Gewebes und zu Entwicklungsschäden führen. Daher wird weiterhin empfohlen, Ultraschall nur medizinisch indiziert anzuwenden (Bly et al. 2005). Das American Institute of Ultrasound in Medicine schreibt in seinem Consensus Report, dass zwar einerseits die vorhandenen Daten nicht ausreichen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen medizinisch indizierten Ultraschalluntersuchungen und schädigenden Auswirkungen auf den Feten nachzuweisen. Andererseits sind thermische oder nichtthermische Schädigungen des Feten gerade auch bei den leistungsfähigen modernen Geräten nicht auszuschließen und theoretisch denkbar (Abramowicz 2008; Stratmeyer et al. 2008).

Magnetresonanztomografie (MRT)

Bei der MRT werden Magnetfelder erzeugt, die sich nicht von anderen elektrischen Anwendungen (einschl. Radiowellen) unterscheiden. Die Magnetfeldstärke wird für die Patienten mit 1,5–3 Tesla (T) und für das Untersuchungspersonal mit 5 bis 100 mT angegeben.

Die MRT wird seit rund 20 Jahren auch in der Schwangerschaft angewendet. Mittels MRT wurde z.B. die Plazenta lokalisiert, fetale Diagnostik betrieben und geprüft, ob die Beckenmaße eine vaginale Entbindung zulassen (de Wilde et al. 2005). Die überwiegend im 2. und 3. Trimenon gemachten Erfahrungen haben bislang keine negativen Auswirkungen der dabei erzeugten elektromagnetischen Felder und des Gerätelärms auf den Feten erbracht (Kok et al. 2004; Brent 1999b; Übersicht in

Robert 1999; Brent et al. 1993). Dies betrifft auch Nachuntersuchungen von Kindern im Alter von 3 bzw. 8–9 Jahren einschließlich Hör- und Sehtests (Kok et al. 2004; Baker et al. 1994). Untersuchungen an MRT-Personal ergaben keinen Anhalt für ein reproduktionstoxisches Risiko (Evans et al. 1993).

Empfehlung für die Praxis

Bei Anwendung bildgebender diagnostischer Verfahren in der Schwangerschaft ist die Sonografie das Mittel der 1. Wahl, besonders bei Fragestellungen im Abdominalbereich. Videoaufnahmen und Bilder für das Familienalbum sind aber medizinisch nicht indiziert. Röntgenverfahren im Bereich des Unterbauchs sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter zurückhaltend genutzt werden, insbesondere wenn eine Schwangerschaft nicht sicher auszuschließen ist. Die mit „Nein“ beantwortete Frage nach einer vorliegenden Schwangerschaft schließt eine solche bekanntermaßen nicht aus! Jede Röntgenuntersuchung des Unterbauchs, von deren Ergebnis nicht unmittelbar vital indizierte Therapiemaßnahmen abhängen, sollte sicherheitshalber nur in der ersten Zyklushälfte durchgeführt werden. Falls Röntgenuntersuchungen im Bereich des Uterus unverzichtbar sind, darf nur mit den modernsten Geräten und unter optimalem Schutz der Fruchthöhle gearbeitet werden. Röntgenaufnahmen außerhalb der Genitalregion und der Fruchthöhle stellen weder eine Indikation für einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch für weitere Vorsorgemaßnahmen dar (► Kap. 1.16). Dies gilt auch für die üblichen Röntgenuntersuchungen, bei denen (versehentlich) der schwangere Uterus erfasst wird. Bei Abwägung der potenziellen Risiken von Röntgen-CT und MRT ist der MRT in allen Phasen der Schwangerschaft der Vorzug zu geben. Im Zweifelsfall sollte zur genauen Berechnung der Strahlendosis ein Medizinphysiker oder ein embryonal-toxikologisches Zentrum (Adressen ► Kap. 1.18) zu Rate gezogen werden.

2.20.2 Kontrastmittel

Bariumsulfat-Kontrastmittel

Zur röntgenologischen Darstellung des Magen-Darm-Trakts wird *Bariumsulfat* eingesetzt. Diese Verbindung ist unlöslich und wird im Darm nicht resorbiert. Daher ist in der Schwangerschaft nicht mit einer Schädigung des Ungeborenen durch dieses Kontrastmittel zu rechnen, systematische Studien dazu fehlen jedoch.

Iodhaltige Kontrastmittel

Zu den iodhaltigen Kontrastmitteln zählen *Iobitridol* (Xenetix®), *Iodamid*, *Iodixanol* (Accupaque®, Visipaque®), *Iobexol* (z.B. Omnipaque®), *Iomeprol* (Imeron®), *Iopamidol* (z.B. Unilux®, Solustrast®), *Iopansäure*, *Iopentol* (Imagopaque®), *Iopodate* (Biloptin®), *Iopromid* (Ultravist®), *Iotalaminsäure* (Conray®), *Iotrolan* (Isovist®), *Iotroxinsäure* (Biliscopin®), *Ioversol* (Optiray®), *Ioxaglinsäure* (Hexabrix®), *Ioxitalaminsäure* (Telebrix®), *Lysinamidotrizoat* (z.B. in Peritrast®), *Megluminamidotrizoat* und *Natriumamidotrizoat* (kombiniert z.B. in Urografin®, Urovison®, *Metrizamid* und *Metrizoat*).

Bei den iodhaltigen Kontrastmitteln unterscheidet man zwischen ionischen, hyperosmolaren und nichtionischen Präparaten. Die ionischen Kontrastmittel dürfen wegen ihrer hohen Osmolarität nicht mehr i.v. verabreicht werden, werden also hauptsächlich in der Magen-Darm-Diagnostik verwendet. Die neueren nichtionischen Präparate weisen eine geringere Osmolarität auf und sind besser verträglich. Man

unterscheidet nieren- und gallengängige Präparate. Gallenkontrastmittel sind lipophil und weisen eine hohe Plasmaproteinbindung auf. Das erleichtert ihre Ausscheidung über die Leber, bedingt jedoch auch eine gute Plazentagängigkeit. Zur Untersuchung der Gallenwege wird heute allerdings meist die Sonografie angewendet. Zur Nieren- und Harnwegsdarstellung sowie zur Angiografie werden i.v. applizierbare hydrophile nichtionische iodhaltige Kontrastmittel verwendet, die nur in geringem Umfang an Plasmaprotein gebunden sind und schnell über die Niere ausgeschieden werden. Es wurden Fallberichte publiziert, die nach i.v. Applikation nichtionischer Kontrastmittel, z.B. Ioversol (Hill et al. 2007; Saigal und Abdenour 2007), einen transplazentaren Übergang beschreiben, da sich der Darm der Neugeborenen im postpartalen Röntgenbild kontrastreich darstellte. In den beiden geschilderten Fällen war eine Anomalie der Plazenta (Hämatom bzw. Infarkt) nachweisbar, sodass die Autoren hier evtl. einen Zusammenhang sehen. Das Kontrastmittel wurde mit dem Einsetzen der Darmfunktion folgenlos ausgeschieden. Der Anteil an freiem Iod im Kontrastmittel liegt unter 1 ‰ der Kontrastmittelmenge, kann aber im Verlauf der Lagerung zunehmen. Nach Applikation ist im Organismus eine weitere enzymatische Freisetzung durch Deiodasen möglich. Freies Iodid kann die fetale Schilddrüse erreichen und dort gespeichert werden. Somit kann ab SSW 12, wenn die fetale Schilddrüse ihre endokrine Funktion aufnimmt, eine Iodüberladung eine vorübergehende Hypothyreose verursachen. Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) empfiehlt deshalb in ihren Leitlinien (Version 7.0, ESUR 2010), in der Schwangerschaft möglichst keine iodhaltigen Kontrastmittel zu verwenden.

Empfehlung für die Praxis

Die Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel ist spätestens ab SSW 12 auf vitale diagnostische Indikationen zu beschränken; postpartal sollte bei dennoch in der späteren Schwangerschaft erfolgter Anwendung die Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen überprüft werden.

Magnetresonanz-Kontrastmittel

Gadopentetsäure (Magnevist®), *Gadobensäure* (MultiHance®), *Gadodiamid* (Omniscan®), *Gadofosveset* (Vasovist®), *Gadoteridol* (ProHance®), *Gadotersäure* (Dotarem®), *Gadoversetamid* (OptiMARK®) und *Gadoxetsäure* (Primovist®) sind ionische, paramagnetische Kontrastmittel, die bei der Magnetresonanzdarstellung (MRT) benutzt werden. Schon wenige Sekunden nach der Injektion bei der Mutter sind sie in der fetalen Harnblase nachweisbar und werden ins Fruchtwasser ausgeschieden, das wiederum vom Feten oral aufgenommen wird. In den Kontrastmitteln liegt das an sich hoch giftige Gadolinium in chelatgebundener, gut verträglicher Form vor. Nach theoretischen Überlegungen könnten bei längerem Verbleib im Körper toxische Gadoliniumionen aus dem Komplex frei werden und den Feten schädigen. Die bisher vorliegenden Fallberichte zur Anwendung von *Gadolinium*-verbindungen beim Menschen (de Santis et al. 2007; Marcos et al. 1997) ergaben keine Hinweise auf Embryo- oder Fetotoxizität.

Ferristen (Abdoscant®) ist aus theoretischen Erwägungen als unbedenklich zu betrachten.

Zum manganhaltigen *Mangafodipir* (Teslascan®) ist aufgrund unzureichender Erfahrungen keine Risikoabschätzung möglich. Laut ESUR (2010) ist eine Anwendung in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Empfehlung für die Praxis

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel dürfen bei strenger Indikationsstellung in der niedrigstmöglichen Dosierung eingesetzt werden, wenn die Diagnose ohne ihre Verwendung nicht gestellt werden kann und damit die Behandlung der Patientin beeinträchtigt wird (ESUR 2010; Kanal et al. 2007). Ferristen darf angewendet werden. Mangafodipir sollte aufgrund unzureichender Risikoabschätzung möglichst nicht zur Anwendung kommen.

Ultraschall-Kontrastmittel

Als Kontrastmittel wird bei der Ultraschalldiagnostik *D-Galactose* (Echovist-200®, Echovist-300®) eingesetzt, von der kein pränatal toxisches Risiko zu erwarten ist. Zu *Perflutren* (Luminity®), das in der Echokardiografie eingesetzt wird, liegen keine Daten zur Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf eine direkte oder indirekte Beeinträchtigung der vorgeburtlichen Entwicklung schließen.

Empfehlung für die Praxis

D-Galactose darf bei gegebener Indikation zur Diagnostik eingesetzt werden. Perflutren sollte aufgrund mangelnder Erfahrung mit Vorsicht verwendet werden.

2.20.3 Radioaktive Isotope

Die meisten Radiopharmaka sind heute mit Technetium-99m markiert. Auch in der Schilddrüsenszintigrafie hat *Technetium* das Iod weitgehend ersetzt. Radioaktive Iodverbindungen werden fast nur noch für die Schilddrüsendiagnostik (Radioiod-Test) im Zusammenhang mit einer geplanten *Radioiodtherapie* verwendet. Bei der *Positronen-Emissions-Tomografie* (PET) wird ¹⁸FDG (2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose) i.v. appliziert.

Die Aktivität eines Radiopharmakons wird in Becquerel angegeben, das die mittlere Anzahl der Atome angibt, die in einer Sekunde zerfallen ($1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$). Im medizinischen Gebrauch wird meist von Megabecquerel gesprochen ($1 \text{ MBq} = 10^6 \text{ Bq}$). Die Strahlendosis für den Embryo im Rahmen einer *Szintigrafie* ist abhängig von den Strahlungseigenschaften des Radionuklids, der applizierten Aktivität (Dosis in MBq) sowie dem Verteilungsmuster und Eliminationsverhalten des Radiopharmakons (DGMP-Bericht 2002). Sie ist nicht messbar, sondern muss unter vereinfachenden Annahmen bezüglich der Anatomie der Patientin und der Biokinetik des Radiopharmakons einschließlich seiner Halbwertszeit berechnet werden. Dabei werden Dosiskoeffizienten für den Embryo bzw. Feten in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft verwendet (0, 3, 6, 9 Monate). In ► Tabelle 2.6 wird jeweils der höchste anzunehmende Wert dargestellt. Allerdings handelt es sich hier um Schätzungen, die im Einzelfall bei ungewöhnlicher individueller Kinetik auch nach oben abweichen können. In der Regel fallen Dosiskoeffizient und Dosis vom Anfang bis zum Ende der Schwangerschaft hin ab.

Eine Besonderheit stellt der Iodstoffwechsel dar. Die Anreicherung von Iod und damit auch *Radioiod* in der fetalen Schilddrüse beginnt etwa 90 Tage nach der Konzeption. Damit kommt es für den Feten neben der externen Strahlenbelastung durch das umliegende Gewebe auch zu einer internen Strahlenexposition, welche die effektive Dosis erhöht und einberechnet werden muss (Minkow et al. 2009). Obwohl Untersuchungen der Anreicherung und Retention in der Schilddrüse des menschlichen Feten vorliegen, ist die zugehörige Dosimetrie nach wie vor mit großen Unsi-

cherheiten behaftet. Das Dosismaximum für die fetale Schilddrüse wird bei Gabe von Radioiod Mitte bis Ende des 2. Trimenons erreicht. Bei der Anwendung von ^{131}I zur Therapie einer Hyperthyreose sind die Schilddrüsendosen bei Fet und Mutter dann etwa gleich groß. ▶ Tabelle 2.7 fasst die Ergebnisse entsprechender Berechnungen zusammen. Aus ▶ Tabelle 2.6 ergibt sich, dass diagnostische Anwendungen eine vergleichsweise geringe Fetaldosis bedingen. Da jedoch die Dosen, die bei der Therapie der Hyperthyreose und der Struma maligna mit ^{131}I eingesetzt werden, 50 – 300 mGy betragen, ist eine solche Therapie für den Feten sehr riskant. Wie ▶ Tabelle 2.7 zeigt, kann ^{131}I schon bei diagnostischer Anwendung zu einer hohen fetalen Schilddrüsendosis führen. Die therapeutische Applikation von ^{131}I bei der Mutter führt nach dem 1. Trimenon mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Ablation der fetalen Schilddrüse. Jedoch wurden, vor allem nach versehentlicher Anwendung in der Frühschwangerschaft, auch unauffällige Verläufe beobachtet. Das durch Nabelschnurpunktion gewonnene fetale TSH kann Aufschluss über die Einwirkung der mütterlichen ^{131}I -Therapie auch bei noch (kompensiert) euthyreoten Feten und Hinweise auf eine postnatal erforderliche Thyroxin-Supplementierung bis zur TSH-Normalisierung geben (Welch et al. 1997).

Der Radioiod-Test wird heute fast ausschließlich vor einer Radioiodtherapie angewendet. Die übliche nuklearmedizinische Diagnostik ist mit Werten von meist weniger als 10 mGy für den Embryo oder Feten verbunden (DGMP-Bericht 2002; Adelstein 1999).

Eine in den Jahren vor der Schwangerschaft erfolgte therapeutische (ablative) Anwendung von ^{131}I bei Hyperthyreose oder Schilddrüsenkarzinom hat mehreren Studien mit einigen 100 ausgewerteten Schwangerschaften zufolge keine ungünstigen Auswirkungen auf die vor- und nachgeburtliche Entwicklung des Kindes (Bal et al. 2005; Chow et al. 2004; Read et al. 2004; Schlumberger et al. 1996). Von zahlreichen Kindern dieser Studien liegen Berichte zu ihrer Entwicklung bis ins Erwachsenenalter vor, aus denen keine Hinweise auf Spätfolgen wie Karzinomentstehung oder genetische Defekte erkennbar sind. Schlumberger et al. (1996) beobachten jedoch eine erhöhte Abortrate, wenn die Behandlung innerhalb eines Jahres vor der Schwangerschaft stattfand. Die Autoren diskutieren sowohl die Exposition der Gonaden als auch eine ungenügende Schilddrüsenhormoneinstellung nach der nuklearmedizinischen Therapie als Ursachen. Read et al. (2004) beobachteten keine Fehlbildung bei 36 Schwangerschaften, bei denen der Vater eine ablative Behandlung mit ^{131}I in der Vorgeschichte angab.

Nach Technetium-Szintigrafie der Schilddrüse bzw. der Knochen fand sich keine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos (Schaefer et al. 2009). Bei Berechnung der Dosis nach Lymphangioszintigrafie zur Sentinel-Lymphknotenlokalisation (Mammakarzinom oder Melanom) zeigte sich eine minimale fetale Dosis, die unter der jährlichen Hintergrundbelastung liegt (Spanheimer et al. 2009; Pandit-Taskar et al. 2006).

Schwieriger ist die Dosisberechnung nach PET mit ^{18}F FDG (2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose); die Strahlenbelastung durch die CT addiert sich hier zur abgeschätzten Belastung durch das Radiopharmakon. Der Dosiskoeffizient für ^{18}F FDG ist nicht unumstritten und wird noch diskutiert. Stabin (2004) gibt 22 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ für die Frühschwangerschaft und das 1. Trimenon und 17 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ für das 2. und 3. Trimenon an und bezieht sich dabei auf Messungen an Primaten. Zanotti-Fregonara et al. (2010) berechneten die Strahlendosis für einen menschlichen Feten der 10. SSW und ermittelten einen Dosiskoeffizienten von 40 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$.

Tab. 2-6 Energie dosis für den Embryo/Feten bei ausgewählten diagnostischen und therapeutischen nuklearmedizinischen Verfahren. Für abweichende applizierte Aktivitäten sind die Dosiswerte entsprechend zu modifizieren (nach DGMP-Bericht 2002).

Organ bzw. Methode	Radionuklid	Radiopharmakon	Dosiskoeffizient $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$	Applizierte Aktivität MBq	Energiedosis (Embryo/Fet) mGy
Knochen	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	MDP, HDP	6,1	750	4,6
Schilddrüse	^{131}I	Iodid	72	2	0,1
Schilddrüse	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Pertechnetat	11	75	0,8
Nieren	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	MAG3	18	200	3,6
Lunge	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Mikrosphären	2,8	200	0,6
Therapie der Hyperthyreose	^{131}I	Iodid	72	750	54
Therapie der Struma maligna	^{131}I	Iodid	72	4.000	288

Tab. 2-7 Fetale Schilddrüsendosis bei einmaliger Zufuhr des Radiopharmakons zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft (nach DGMP-Bericht 2002)

Methode	Radionuklid	Applizierte Aktivität MBq	Fetale Schilddrüsendosis mSv; 95 Tage	Fetale Schilddrüsendosis mSv; 130 Tage	Fetale Schilddrüsendosis mSv; 250 Tage
SD-Szintigrafie	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat	75	0,7	1,7	0,6
SD-Szintigrafie	^{123}I Iodid	10	29	70	27
Radioiod-Test	^{131}I Iodid	2	810	1.950	760
Therapie der Hyperthyreose	^{131}I Iodid	750	300.000	730.000	280.000

Empfehlung für die Praxis

Die diagnostische und therapeutische Anwendung von Radioisotopen während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Eine dennoch erfolgte diagnostische Exposition rechtfertigt jedoch weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Bei Anwendung von ^{131}I od in therapeutischer Dosierung bei Hyperthyreose oder Schilddrüsenkarzinom ist über diagnostische und therapeutische Konsequenzen individuell zu entscheiden. Ein Beratungszentrum für Medikamente in der Schwangerschaft sollte zu Rate gezogen werden (Adressen ► Kap. 1.18).

2.20.4 Stabile Isotope

Für verschiedene Elemente konnten *stabile Isotope* entwickelt werden, die nicht radioaktiv strahlen und die sich im Atomgewicht vom ursprünglichen Element unterscheiden. Chemische Verbindungen, z.B. Arzneimittel, lassen sich nach Einbau stabiler Isotope mit analytischen Methoden wie z.B. der Massenspektrometrie nachweisen. Weder im Tierexperiment (Spielmann und Nau 1986) noch beim Menschen wurden bislang embryotoxische Effekte beobachtet.

Empfehlung für die Praxis

Aus reproduktionstoxikologischer Sicht bestehen keine Bedenken gegen die Anwendung diagnostischer Verfahren mit stabilen Isotopen.

2.20.5 Farbstoffe

Speziell entwickelte Farbstoffe wurden zur Funktionsdiagnostik des Herz-Kreislauf-Systems, der Leber und der Niere eingesetzt. Es handelt sich z.B. um *Bromsulphthalein*, *Evans-Blau*, *Indigokarmin*, *Kongorot*, *Methylenblau*, *Phenolrot*, *Tricarbocyanin* und *Trypaflavin*.

Methylenblau wird einerseits zur Therapie der Methämoglobinämie eingesetzt und diente andererseits bei Zwillingsschwangerschaften zur Differenzierung bei der Amniozentese sowie präpartal zur Lokalisierung eines Lecks der Fruchtblase. Als fetotoxische Wirkungen wurden Ileum- bzw. Jejunalatresien beschrieben. Diese sind wahrscheinlich Folge einer Perfusionsstörung im Dünndarm, die entweder hämolysebedingt oder mit der Vasoaktivität von Methylenblau zu erklären ist.

Nach Anwendung am Ende der Schwangerschaft zeigten sich bei den Neugeborenen gehäuft eine Hämolyse mit neonataler Hyperbilirubinämie, Hautverfärbungen sowie Atemnotsyndrome (Gauthier 2000; Übersicht in Cragan 1999).

Vor allem *Indigokarmin*, aber auch *Evans-Blau* wurden in zahlreichen Fällen mit guter Verträglichkeit zur Markierung bei Amniozentese verwendet. *Indigokarmin* ist dem Serotonin ähnlich, daher ist eine indirekt vasoaktive Wirkung nicht auszuschließen. Dennoch wurden bei über 150 dokumentierten Schwangerschaften keine dem Methylenblau vergleichbaren Effekte beobachtet (Cragan et al. 1993). Über die Wirkung der anderen Stoffe in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Fluoreszierende Farbstoffe *Fluorescein* (z.B. Pancreolauryl-Test® N) wird als Diagnostikum am Auge, oral und i.v. (Angiografie) angewendet. Eine Fallsammlung mit über 100 Schwangeren, die mit Fluorescein angiografiert wurden, erbrachte keine eindeutigen Hinweise auf fetale Unverträglichkeiten (Halperin et al. 1990). Tier-

experimente zeigten ebenfalls keine teratogenen Effekte. Die Substanz wurde nach Applikation am Auge in der Amnionflüssigkeit einer Schwangeren nachgewiesen.

Auch zur Retina-Angiografie, zur Messung der Mikrozirkulation und des hepatischen Blutflusses mit *Indocyaningrün* (mit *Natriumiodid* in ICG-Pulsion[®]) liegen keine Hinweise auf Unverträglichkeit für das Ungeborene vor. Indocyaningrün konnte nicht im Nabelvenenblut nachgewiesen werden (Fineman et al. 2001). Der Natriumiodid-Anteil von 5% der Trockenmasse kann bei üblicher Dosierung zu einer Iodid-Dosis von 700 µg/Tag führen, die bei der üblicherweise kurzfristigen bzw. einmaligen Anwendung keine fetale Schilddrüsensuppression bewirken sollte.

Empfehlung für die Praxis

Bei Schwangeren sollte außer bei vitaler Indikation auf den Einsatz diagnostischer Farbstoffe verzichtet werden. Die Anwendung von Methylenblau zur Markierung bei der Amniozentese ist kontraindiziert. Eine versehentliche Applikation rechtfertigt dennoch weder den risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft noch invasive Diagnostik (► Kap. 1.16). Fluoreszierende Farbstoffe dürfen in der Schwangerschaft angewendet werden.

2.20.6 Andere Diagnostika

Hauttests wie *Tuberkulintest* (z.B. *Tuberculin GT*[®]), *Multitest* (z.B. *Multitest Immunost*[®]) oder *Allergietests* sind als unbedenklich zu betrachten.

Gleiches gilt für *Enzymtests*, z.B. mit *Secretin* (*Secrelux*[®]).

Empfehlung für die Praxis

Die genannten Diagnostika dürfen in der Schwangerschaft verwendet werden.

Literatur

- Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, et al.: Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 2008; 27(4): 541-59.
- Adelstein SJ: Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 1999; 59: 236-9.
- Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, et al.: A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 32-3.
- Bal C, Kumar A, Tripathi M, et al.: High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 449-55.
- Bly S, van den Hof MC; Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Obstetric ultrasound biological effects and safety. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 572-80.
- Boice JD, Miller RW: Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999; 59: 227-33.
- Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999 [a]; 59: 182-204.
- Brent RL: Reproductive and teratologic effects of low-frequency electromagnetic fields: a review of in vivo and in vitro studies using animal models. *Teratology* 1999 [b]; 59: 261-86.
- Brent RL: Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1): 4-24.

- Brent RL, Gordon WE, Bennett WR, et al.: Reproductive and teratogenic effects of electromagnetic fields. *Reprod Toxicology* 1993; 7: 535–80.
- Chow SM, Yau S, Lee SH, et al.: Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 992–1000.
- Cragan JD: Teratogen update: methylene blue. *Teratology* 1999; 60: 42–8.
- Cragan JD, Martin ML, Khoury MJ, et al.: Dye use during amniocentesis and birth defects. *Lancet* 1993; 341: 1352.
- De Santis SM, Straface G, Cavaliere AF, et al.: Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 99–101.
- De Wilde JP, Rivers AW, Price DL: A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 335–53.
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik und Deutsche Röntgengesellschaft (DGMP): Bericht Nr. 7: Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosisermittlung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. 2002. www.dgmp.de
- ESUR-Leitlinien (2010): www.esur.org/Contrast-media.51.0.html?&lang=de&no_cache=1#c257
- Evans JA, Savitz DA, Kanal E, et al.: Infertility and pregnancy outcome among magnetic resonance imaging workers. *J Occup Med* 1993; 35: 1191–5.
- Fineman MS, Maguire JL, Fineman SW, et al.: Safety of indocyanine green angiography during pregnancy: a survey of the retina, macula, and vitreous societies. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 353–5.
- Gauthier TW: Methylene blue-induced hyperbilirubinemia in neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 252–4.
- Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, et al.: Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1271–6.
- Halperin LS, et al.: Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 563–6.
- Harvey EB, Bolce JD, Honeyman M, et al.: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312: 541–5.
- Hill BJ, Saigal G, Patel S, et al.: Transplacental passage of non-ionic contrast agents resulting in fetal bowel opacification: a mimic of pneumoperitoneum in the newborn. *Pediatr Radiol* 2007; 37(4): 396–8.
- Huda W, Randazzo W, Tipnis S, et al.: Embryo dose estimates in body CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(4): 874–80.
- Hujoel PP, Bollen A-M, Noonan CJ, et al.: Antepartum dental radiography and infant low birth weight. *JAMA* 2004; 291: 1987–93.
- Jaffe TA, Neville AM, Anderson-Evans C, et al.: Early first trimester fetal dose estimation method in a multivendor study of 16- and 64-MDCT scanners and low-dose imaging protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(4): 1019–24.
- Jensh RP, Brent RL: Intrauterine effects of ultrasound: animal studies. *Teratology* 1999; 59: 240–251.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al.: ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *Am J Roentgenol* 2007; 188(6): 1447–74.
- Kennedy EV, Iball GR, Brettell DS: Investigation into the effects of lead shielding for fetal dose reduction in CT pulmonary angiography. *Br J Radiol* 2007; 80(956): 631–8.
- Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, et al.: Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 851–4.
- Lengfelder E: Strahlenwirkung. Strahlenrisiko. Landsberg/Lech: ecomed 1990.
- Lockhart PB, Brennan MT, Sasser H, et al.: Antepartum dental radiography and low birth weight [letter]. *JAMA* 2004; 292: 1020.

- Marcos HB, Semelka RC, Worawattanakul S: Normal placenta: gadolinium-enhanced, dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 205: 493–6.
- Minkov V, Nekolla EA, Nosske D, et al.: Nuklearmedizinische Strahlenexpositionen während der Schwangerschaft – Risikoabschätzungen für die Leibesfrucht. *Nuklearmedizin* 2009; 48(1): 10–6.
- Neel JV: Changing perspectives on the genetic doubling dose of ionizing radiation for humans, mice, and drosophila. *Teratology* 1999; 59: 216–21.
- Newnham JP, Evans SF, Michael CA, et al.: Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1993; 342: 887–91.
- Newnham JP, Doherty DA, Kendal GE, et al.: Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2038–44.
- Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al.: Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47(7): 1202–8.
- Patton T, Olshan AF, Neglia JP, et al.: Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 178–85.
- Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y: A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229–33.
- Robert E: Intrauterine effects of electromagnetic fields (low frequency, mid frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999; 59: 292–8.
- Saigal G, Abdenour GE: Another case of transplacental passage of the non-ionic contrast agent ioversol. *Pediatr Radiol* 2007; 37(7): 726–7.
- Schaefer C, Meister R, Wentzack R, et al.: Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28(2): 161–6.
- Schlumberger M, de Vathaire F, Ceccarelli C, et al.: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 606–12.
- Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al.: Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5): 1143–7.
- Spielmann H, Nau H: Embryotoxicity of stable isotopes and use of stable isotopes in studies of teratogenic mechanisms. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 474–80.
- Stabin MG: Proposed addendum to previously published fetal dose estimate tables for ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med* 2004; 45(4): 634–5.
- Sternberg J: Radiation risk in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16: 235–78.
- Stratmeyer ME, Greenleaf JF, Dalecki D, et al.: Fetal ultrasound: mechanical effects. *J Ultrasound Med* 2008; 27(4): 597–605.
- Visser GHA, de Vries JIP, Mulder EJH, et al.: Effects of frequent ultrasound during pregnancy. *Lancet* 1993; 342: 1360.
- Wakeford R, Little MP: Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 293–309.
- Welch CR, Hocking M, Franklyn JA, et al.: Fetal thyrotrophin: the best indicator of long term thyroid function after in utero exposure to iodine-131. *Fetal Diagn Ther* 1997; 13: 176–8.
- Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, et al.: Absorbed ¹⁸F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 803–5.
- Ziskin MC: Intrauterine effects of ultrasound: human epidemiology. *Teratology* 1999; 59: 252–60.

2.21 Genussmittel und Drogen

2.21.1 Alkohol

Erst vor 40 Jahren wurde ein schon seit Jahrhunderten bekannter Zusammenhang zwischen *Alkohol (Ethanol)* in der Schwangerschaft und kindlicher Schädigung „wiederentdeckt“, ein Zusammenhang, der schon in der Bibel erwähnt wird und während der großen Gin-Epidemie 1720–1750 in England vom englischen Maler W. Hogarth 1740 in seinem berühmten Bild „Gin Lane“ festgehalten wurde.

Alkohol und seine Abbauprodukte sind Fehlbildungen erzeugende teratogene Substanzen. Alkoholismus in der Schwangerschaft verursacht einen spezifischen Komplex angeborener organischer und funktioneller Entwicklungsstörungen. Dieser Zusammenhang wurde von Jones und Smith (1973) erstmals wissenschaftlich belegt und als fetales Alkoholsyndrom (FAS) bezeichnet. Rasch wurde das Syndrom bei Kindern chronisch alkoholabhängiger Frauen weltweit diagnostiziert und gilt heute als eine der führenden Ursachen für eine angeborene psychomentele Retardierung.

Alkohol wird rasch über die Mund- und Magenschleimhaut und vor allem im oberen Duodenum zu 70–80% aufgenommen. Er erreicht 30–60 min nach Aufnahme seine höchste Serumkonzentration. Alkohol löst sich gleichmäßig in allen Körperflüssigkeiten, passiert ungehindert die Plazenta und erreicht im Gehirn infolge der hohen Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke für Ethanol dieselbe Konzentration wie im Blut. Aufgrund dieser Kinetik bestehen im Blut und ZNS des Ungeborenen dieselben Konzentrationen wie im mütterlichen Organismus.

Ethanol hemmt die Ausschüttung der Hormone Oxytocin und Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen. Bei gesteigerter Wehentätigkeit führt Ethanol in hoher Dosis (> 2‰) sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe bei $\frac{2}{3}$ der Schwangeren zur Wehenhemmung.

Toxikologie

Die pränatale Schädigung durch chronischen Alkoholkonsum beruht auf der direkten teratogenen Wirkung von Ethanol und seines Abbauprodukts Acetaldehyd auf den Feten. Das FAS und seine Varianten treten nur bei chronischem mütterlichem Alkoholabusus auf, wobei eine Korrelation zwischen FAS-Risiko und Fortschreiten der mütterlichen Alkoholkrankheit besteht (Majewski et al. 1978). Für die eigentlichen Schädigungen werden u.a. eine Erhöhung des oxidativen Stresses, Störungen im Glucose-, Lipid-, Protein- und DNA-Stoffwechsel, verminderte Neurogenese und gesteigerte Apoptose, endokrine Effekte und eine Beeinflussung der Genexpression verantwortlich gemacht. Diese unterschiedlichen Mechanismen sprechen für ein multifaktorielles Geschehen (Ornoy und Ergaz 2010).

Die in einigen Tierversuchen beobachteten entwicklungstoxischen Auswirkungen väterlichen Alkoholkonsums ließen sich beim Menschen bisher nicht belegen (Passar et al. 1998). Es ist lange bekannt, dass Alkoholabusus bei Männern zu Impotenz führen kann.

Konsumverhalten und Auswirkungen

Die embryotoxischen Alkoholwirkungen sind dosisabhängig, wobei es keine scharfen Grenzen zwischen einzelnen Dosisbereichen aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns, Schwierigkeiten bei der Feststellung der tatsächlich getrunkenen Alkoholmenge sowie interindividuellen Unterschieden im Alkoholmetabolismus gibt.

Im Wesentlichen werden folgende Kategorien unterschieden, bei denen teratogene Effekte auftreten können: starker Alkoholkonsum (mehr als 48–60 g/Tag), moderat hoher Konsum (ca. 24–48 g/Tag) und Binge-Drinking, d.h. das gelegentliche heftige Trinken von mehr als 4–5 alkoholischen Getränken am Tag (Ornoy und Ergaz 2010). Dennoch ist auch bei nur leichtem („sozialem“) Konsum ein Risiko nicht auszuschließen.

Leichter bis moderater Alkoholkonsum

Mögliche neurologische Folgen für das Kind durch regelmäßigen leichten Konsum während der Schwangerschaft lassen sich nur schwer dokumentieren. Kelly fand keine Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern im Alter von 3 (Kelly et al. 2009) und 5 Jahren (Kelly et al. 2010), wenn die Mütter 1 bis 2 alkoholhaltige Getränke pro Woche zu sich genommen hatten.

Ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum von mehr als 4 Drinks pro Woche mit erhöhter Totgeburtenrate sowie Neugeborenen- und Kindersterblichkeit im 1. Lebensjahr wurde beschrieben (Aliyu et al. 2008; Strandberg-Larsen et al. 2009). Eine Metaanalyse von mehreren Studien mit 24.000 Schwangerschaften erbrachte bei Frauen mit 2–14 Drinks pro Woche kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Polygenis et al. 1998). In der multizentrischen European Maternal Alcohol Consumption Study (EUROMAC 1992) wurde bei ca. 6.000 Frauen der Alkoholkonsum während der Schwangerschaft ermittelt und wurden die Neugeborenen kinderärztlich untersucht. Es fand sich bei durchschnittlich 120 g Alkoholkonsum pro Woche – das entspricht etwa 0,2 l Wein pro Tag – im Vergleich zu den abstinenten Schwangeren ein signifikanter Unterschied in der Körperlänge. Weitere Auffälligkeiten im Verhalten und bei den kognitiven Leistungen konnten jedoch mit Hilfe von pädiatrischen Entwicklungstests nicht festgestellt werden.

Allerdings fanden andere Untersuchungen bleibende kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen, wenn ihre nicht alkoholkranken Mütter während der Schwangerschaft regelmäßig moderate Mengen an Alkohol (7 Drinks bzw. mehr als 60 g pro Woche) konsumierten (Kelly et al. 2010; O’Leary et al. 2010; O’Callaghan et al. 2007; Jacobson und Jacobson 1999). Auch nach 14 Jahren waren in einer prospektiven Studie bei den Jugendlichen Auffälligkeiten wie antisoziales Verhalten, Schulprobleme und Lernstörungen mit der pränatalen Alkoholexposition assoziiert (Day et al. 2002).

Eher abwegig erscheint ein in einer einzelnen Studie (Menegaux et al. 2007) beschriebener Zusammenhang zwischen pränataler Alkoholexposition (> 1 alkoholhaltiges Getränk pro Tag) und dem Auftreten von Leukämien während der Kindheit.

„Binge Drinking“

Nicht nur die absolute Menge, sondern auch das Trinkmuster sind für die Schädigung des ungeborenen Kindes ausschlaggebend (Bailey et al. 2004). Das sog. Binge Drinking oder Saturday Night Drinking, also gelegentliches heftiges Trinken, ist in der Schwangerschaft für das Kind gefährlicher als das regelmäßige Trinken moderater Mengen, da höhere Alkohol-Spitzenkonzentrationen erreicht werden. Sayal et al. (2009) und Nulman et al. (2004) fanden dosiskorrelierte Verhaltensstörungen bei Kindern im Vorschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft Binge Drinking praktiziert hatten.

Es existieren weitere Studien zu diesem Trinkverhalten, die verschiedene Auffälligkeiten beschreiben, für eine abschließende Bewertung des Risikos jedoch insgesamt

zu heterogen sind. So konnte ein erhöhtes Risiko für Neugeborenensterblichkeit durch 3 oder mehr Binge-Drinking-Episoden während der Schwangerschaft in einer prospektiven Untersuchung gezeigt werden (Strandberg-Larsen et al. 2009). DeRoos et al. (2008) ermittelten, dass das Risiko für Lippen- und Gaumenspalten anscheinend mit der Häufigkeit der Alkoholexzesse steigt. Einmaliges Binge Drinking während SSW 11–16 soll zu einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle und Epilepsie führen (Sun et al. 2009).

Im Gegensatz zu fetalen Alkoholeffekten ist das fetale Alkoholsyndrom (FAS, s. unten) als Folge einer oder mehrerer Einzelepisoden starken Alkoholkonsums bisher nicht beschrieben worden.

Starker Alkoholkonsum

Unter dem Begriff Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) werden heute alle Formen der kindlichen Schädigung durch chronischen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zusammengefasst: Dazu gehören das klassische fetale Alkoholsyndrom (FAS) als schwerste Ausprägung, das nur bei täglichem hohem Konsum (bei Alkoholikerinnen) beschrieben wird, die fetalen Alkoholeffekte (FAE) ohne die typische kraniofaziale Dismorphie, die durch Alkohol bedingten funktionellen entwicklungsneurologischen Störungen (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders, ARND) und die als Alcohol Related Birth Defects (ARBD) bezeichneten Fehlbildungen.

Das fetale Schädigungsmuster hängt von der Dauer und Intensität des mütterlichen Alkoholkonsums in der Schwangerschaft ab. So führt ein intensiver Alkoholmissbrauch in der Frühschwangerschaft überwiegend zu den typischen kraniofazialen Dismorphien und Organschädigungen, während heftiges Trinken in der späteren fetalen Phase der Schwangerschaft zu ausgeprägten neuronalen Schädigungen des rasch wachsenden Gehirns mit den Folgen psychomentaler und kognitiver Störungen sowie ausgeprägten Verhaltensveränderungen führt.

- **Fetales Alkoholsyndrom (FAS):** Die Häufigkeit des Auftretens eines klassischen FAS bei einer alkoholkranken Schwangeren liegt bei 10–30% (Abel 1999), die Inzidenz des FAS bei 1:1.000 Geburten (Abel 1995). Diese Zahlen sind Schätzwerte und hängen stark vom sozialen Umfeld des untersuchten Kollektivs ab. Das Bild eines voll ausgeprägten FAS ist gekennzeichnet durch eine prä- und postnatale Dystrophie, Mikrozephalie, mentale Retardierung, Verhaltensauffälligkeiten und Kleinwuchs.

Außerdem gehören dazu eine typische kraniofaziale Dismorphie mit schmalen Lidspalten (Blepharophimose), schmalen Lippenrot, kurzem breitem Nasenrücken, langem unmodelliertem Philtrum und geringgradig dysmorphen Ohren sowie verschiedene fakultative Organschädigungen, insbesondere Herzfehler, Nierenfehlbildungen, Neuralrohrdefekte und Gaumenspalten sowie kleinere Hautveränderungen. Des Weiteren können unspezifische Fehlbildungen des Herzens, der Niere und der Extremitäten auftreten (Übersicht bei Jones 2011). Die Diagnose kann prima vista gestellt werden.

- **Fetale Alkohol-Effekte (FAE):** Die Häufigkeit der weniger ausgeprägten FAE ist deutlich höher und liegt etwa bei 4–5 von 1.000 Geburten (Schöneck et al. 1992). Kinder mit FAE weisen gegenüber jenen mit FAS nur geringe dysmorphe Störungen auf, es werden Mikrozephalus, Kleinwuchs, diskrete mentale Retardierung, verminderter IQ und Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS) und häufig ausgeprägte psychische Verhaltensauffälligkeiten wie z.B. Angststörungen und Depressionen beobachtet (Übersicht bei Jones 2011). Die Diagnose gelingt nur bei bekanntem mütterlichem Alkoholabusus.

- Langzeituntersuchungen:** Kinder mit FAS zeigen eine Persistenz des klinischen Bildes. So bildet sich zwar die kraniofaziale Dysmorphie langsam zurück, aber Mikrozephalie, Kleinwuchs, Aufmerksamkeitsstörungen, kognitive und motorische Defizite bleiben unverändert (z.B. Rasmussen et al. 2011; Simmons et al. 2011). In einer 10-Jahres-Langzeitstudie verschlechterten sich die Schulleistungen trotz erheblicher Förderung der Kinder durch ihre Pflegeeltern ebenso wie ihre soziale Integration. Während der Pubertät verstärken sich in der Regel die Probleme der betroffenen Kinder, sodass noch in diesem Alter an die Diagnose FAS zu denken ist (Streissguth et al. 1996). Bis ins Erwachsenenalter reichen die Folgen der intrauterinen Alkoholschädigung mit körperlichem Kleinwuchs (häufiger bei männlichen Patienten), mentalen Entwicklungsproblemen und Anpassungsstörungen besonders in der Arbeitswelt (Larkby et al. 2011; Autti-Ramo et al. 2006; Barr et al. 2006; Steinhausen und Spohr 1998).
- Nur etwa 30% aller in der Kindheit diagnostizierten FAS/FAE-Patienten konnten als Erwachsene selbstständig leben und nur 20% einen Beruf ausüben. Für die Prognose im Erwachsenenalter ergab die Diagnose FAE zum FAS keinen Unterschied; die FAE-Patienten hatten eine eher ungünstigere Prognose, da sie oft erst sehr spät diagnostiziert wurden (Spohr et al. 2007). In einer unkontrollierten retrospektiven Studie wurde bei 425 FASD-Patienten eine etwa 10-fach erhöhte Epilepsieprävalenz gegenüber der Normalbevölkerung festgestellt. Dieses Ergebnis ist allerdings als vorläufig zu betrachten, und der Zusammenhang mit pränataler Alkoholexposition muss noch in weiteren Studien bestätigt werden (Bell et al. 2010).

Empfehlung für die Praxis

Kein Alkohol während der Schwangerschaft! Da Alkohol ein erwiesenes Teratogen ist, muss vor regelmäßigem und auch vor gelegentlichem exzessivem Genuss gewarnt werden. Da eine sicher unschädliche Dosis bisher nicht bekannt ist, muss auch von geringem Konsum abgeraten werden. Chronischer Alkoholabusus während der Schwangerschaft führt zu einer lebenslangen Schädigung des betroffenen Kindes. Die Alkoholkrankheit gehört zu den wenigen Situationen, in denen ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch mit der Patientin zu diskutieren ist (► Kap. 1.16).

Eine ehemals alkoholranke Frau kann bei Abstinenz in einer erneuten Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt bringen. Eine alkoholranke Frau kann auch durch Abstinenz während der Schwangerschaft das ungeborene Kind weitgehend vor schwerem Schaden schützen.

Die Einnahme von alkoholhaltigen Stärkungsmitteln und alkoholischen Zubereitungen von Medikamenten (bei Konzentrationen > 10%) ist zwar nicht mit einem Abusus vergleichbar, sollte aber in der Schwangerschaft dennoch vermieden werden. Zu beachten ist auch, dass als alkoholfrei deklarierte Biere und Weine tatsächlich noch Restmengen an Alkohol enthalten.

Wurde zu Beginn einer (noch nicht bemerkten) Schwangerschaft gelegentlich Alkohol „in sozialem Umfang“ genossen, so ist dies nicht mit einem individuell erhöhten Risiko für funktionelle oder morphologische Schäden verbunden und bedarf keiner Intervention.

2.21.2 Coffein und weitere Methylxanthine

Die Methylxanthine *Coffein* und *Theobromin* sind die pharmakologisch wirksamen Komponenten in einer Reihe von Getränken wie *Kaffee*, *Tee*, *Kakao* und Softdrinks. Man rechnet mit 100 mg Coffein in einer Tasse Kaffee und 50 mg in einer Tasse Tee. Je nach Zubereitungsart (Espresso, Instantkaffee) können auch über

100 mg pro Portion vorliegen. In *Colagetränken* sind bis zu 25 mg/100 ml enthalten, in *Energy Drinks* neben weiteren stimulierenden Substanzen auch mehr. Coffein ist als Bestandteil von Medikamenten, z.B. in Schmerzmitteln, und als Monopräparat (Coffeinum N®, Percoffedrinol®) im Handel. Das Asthmamittel Theophyllin gehört ebenfalls zu den Methylxanthinen (► Kap. 2.3.3).

Coffein wird als lipophile Substanz gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, passiert die Plazenta und kann bei stärkerem Konsum eine vermehrte Aktivität des Feten mit Zunahme der Atembewegungen und Veränderungen seiner Herzfrequenz einschließlich Arrhythmien hervorrufen. Nach bisheriger Erfahrung sind jedoch keine negativen Folgen für das Neugeborene und die weitere Entwicklung im Kindesalter zu erwarten (Übersicht bei Aden 2011).

Eine prospektive dänische Untersuchung fand eine leicht erhöhte Totgeburtenrate, wenn die Schwangere täglich mehr als 8 Tassen Kaffee getrunken hatte (Wisborg et al. 2003). Weitere Studien konnten das Risiko nicht schlüssig belegen (Übersicht bei Peck et al. 2010). Zahlreiche Publikationen befassen sich mit einer möglicherweise erhöhten Abortrate, Frühgeburten, intrauteriner Wachstumsretardierung und Fehlbildungen bei Coffeingenuss (Brent et al. 2011; Signorello und McLaughlin 2004; Leviton und Cowan 2002). Eine aktuelle Metaanalyse mit 22 Studien fand keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum während der Schwangerschaft und Frühgeburtslichkeit (Maslova et al. 2010). Eine weitere Metaanalyse unter Einbeziehung von rund 50.000 Schwangeren ergab Hinweise auf eine leicht erhöhte Rate an Spontanaborten und wachstumsretardierten Kindern (IUGR), wenn die Mutter mehr als 150 mg Coffein pro Tag trank (Fernandes et al. 1998). Bis heute sind die beschriebenen Auswirkungen bei durchschnittlichem Konsum nicht eindeutig dem Kaffee zuzuschreiben und lassen sich nicht von anderen Einflüssen wie z.B. Rauchen und Alkohol trennen (Peck et al. 2010).

In einer Untersuchung wurde im Zusammenhang mit Coffeinkonsum nur bei männlichen Neugeborenen eine Reduktion des Geburtsgewichts beobachtet (Vik et al. 2003). Bakker et al. (2010) fanden bei einer Coffeinemenge von täglich mehr als 540 mg ein verringertes Geburtsgewicht. Die Ergebnisse weiterer Studien zu Geburtsgewicht und Körpergröße sind uneinheitlich (Brent et al. 2011) und lassen nicht mit Bestimmtheit einen Zusammenhang erkennen. Für schnell coffeinmetabolisierende Mütter könnte ein höheres Risiko für Wachstumsretardierung bestehen (Grosso et al. 2006). Berichte über Coffeineinnahme und Zusammenhänge mit Kryptorchismus, Analatresien oder Lippen-/Gaumenspalten sind im Hinblick auf die Berücksichtigung zusätzlicher Faktoren ebenfalls kritisch zu beurteilen (Peck et al. 2010; Mongraw-Chaffin et al. 2008; Bille et al. 2007). Auch ein Zusammenhang zwischen beschleunigtem Coffeinmetabolismus und Neuralrohrdefekten wurde beschrieben (Schmidt et al. 2010), in dieser Studie wurde jedoch die konsumierte Coffeinemenge nicht berücksichtigt.

Barr und Streissguth (1991) konnten bei den Kindern von 500 Schwangeren, die durchschnittlich mehr als 150 mg Coffein täglich konsumiert hatten, keinen Effekt auf somatische Entwicklungsparameter und IQ bis zum Alter von 7,5 Jahren finden. In einer prospektiven Untersuchung wurde ein leichter Zusammenhang mit dem Auftreten von Hyperaktivität bei Kindern im Alter von 18 Monaten gefunden, wenn die Mutter in der Schwangerschaft coffeinhaltige Softdrinks getrunken hatte (Bekkhuis et al. 2010); eine andere Studie fand dagegen keinen Zusammenhang zwischen Coffeingenuss in der Schwangerschaft und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen (Linnet et al. 2009).

Eine Beeinträchtigung der weiblichen und männlichen Fertilität durch regelmäßigen Genuss größerer Mengen von Coffein wird zwar diskutiert, wurde bisher jedoch nicht abschließend nachgewiesen (Jensen et al. 1998). Die Vermutung, dass speziell das im Kakao vorliegende Methylxanthin Theobromin das Risiko der Präeklampsierate vermindern könnte, ließ sich nicht bestätigen (Klebanoff et al. 2009).

Empfehlung für die Praxis

Gegen den Konsum üblicher Coffeinmengen, also 3 Tassen Kaffee normaler Stärke mit bis zu je 100 mg Coffein oder äquivalente Mengen von Tee oder anderen Getränken, bestehen auch in der Schwangerschaft keine Bedenken. Die Coffeinmenge, die in Arzneimitteln enthalten ist, sollte zusätzlich beachtet werden. Wurden größere Mengen als 300 mg pro Tag eingenommen, erfordert dies keine zusätzliche Diagnostik. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf sollte der Konsum jedoch reduziert werden.

2.21.3 Tabak und Nicotinersatztherapie

Pharmakologie

Tabakrauch ist ein Gemisch verschiedener Gase (hauptsächlich Kohlenmonoxid) und einer tröpfchen- und partikelhaltigen Phase, die neben den Hauptbestandteilen Wasser und *Nicotin* den sog. Tabakteer mit mehr als 4.000 verschiedenen Substanzen beinhalten (Rogers 2008), dazu kommen Zusatzstoffe wie Geschmacks- und Geruchskorrigenzen. Nicotin ist das Hauptgenussgift des Tabaks. Eine 1 g schwere Zigarette enthält ca. 10 mg Nicotin, von denen etwa 1–1,5 mg im Rauch erscheinen. Nicotin wird über die Schleimhäute der Mundhöhle, der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts resorbiert. Im Mundraum werden nur 25–50% aufgenommen, bei tiefem Inhalieren in der Lunge 90%. Nicotin hat eine HWZ von 2 h, 90% des aufgenommenen Nicotins werden in der Leber zu Hydroxynicotin und *Cotinin* (HWZ bis zu 20 h) metabolisiert.

Das Risiko einer Fertilitätsminderung bei Frauen durch Tabakrauchen ließ sich in mehreren Studien nachweisen (Rogers 2009). Nicotin passiert die Plazenta ungehindert, reichert sich im fetalen Blut und Fruchtwasser an und lässt die fetale Herzfrequenz ansteigen. Außer dem Schwermetall Cadmium wurden das Organochlorpestizid Hexachlorbenzol (HCB) und polychlorierte Biphenyle (PCB) im Serum der Neugeborenen vor der ersten oralen Nahrungsaufnahme nachgewiesen (Lackmann et al. 2000). Statistisch signifikant waren in dieser Studie die jeweiligen Konzentrationsunterschiede zwischen Kindern von aktiven und passiven Raucherinnen sowie von Frauen aus Nichtraucherhaushalten.

Fehlbildungen

Rauchen ist embryo- und fetotoxisch, birgt aber offenbar kein erhebliches Fehlbildungsrisiko. Allerdings wird von zahlreichen Autoren ein Zusammenhang von Rauchen während der Frühschwangerschaft mit Lippen- und Gaumenspalten diskutiert (z.B. Shi et al. 2008; Zeiger et al. 2005; Little 2004a, b), insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von Polymorphismen der Transforming-Growth-Factor-(TGF)- oder Glutathion-S-Transferase-Gene als Beispiele für eine Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren bei der Teratogenese (Shi et al. 2007). In einer Metaanalyse von 24 internationalen Publikationen ließ sich nachweisen, dass mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für nichtsyndromale orofaziale Spalten verbunden ist, wobei der Effekt bei Lippenspalten mit und ohne Gaumenbeteiligung konstanter und deutlicher war als bei isolierten Gau-

menspalten (Little 2004a, b). Das Risiko für Kinder von Raucherinnen mit genetischer Disposition wird mit maximal dem 2,73-fachen angegeben (Chung et al. 2000). Dies entspricht einer Prävalenz von etwa 1 : 200 gegenüber 1 : 500 in der Gesamtbevölkerung. In anderen Untersuchungen wurden leicht erhöhte Risiken für Kraniosynostose (Honein und Rasmussen 2000; Källén 1999), Gastroschisis (Dra-per et al. 2008; Martinez-Frias et al. 1997), Harnwegsanomalien (Li et al. 1996), Herzfehlbildungen (Malik et al. 2008), Extremitätendefekte (Källén 1997; Wasserman et al. 1996), Zwerchfellhernien (Caspers et al. 2010) und Klumpfuß (Skelly et al. 2002) erörtert, die bislang aber nicht als erwiesen gelten. Genetische Dispositionen spielen offenbar eine Rolle (Übersicht bei Shi et al. 2008).

Schwangerschaftskomplikationen

- Rauchen erhöht das Spontanabortrisiko offenbar nur gering, wenn man andere Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, Schwangerschaftsanamnese, Sozialstatus und genetische Dispositionen berücksichtigt. Ein signifikanter Zusammenhang wurde nur in einigen Studien gefunden. In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie erhöhte sich das Abortrisiko trotz Adjustierung der Risikofaktoren auf etwa das Doppelte bei aktiven Raucherinnen und auf das 1,7-fache bei Passivraucherinnen (George et al. 2006).
- Neben entzündlichen Erkrankungen der Beckenorgane ist Rauchen ein Hauptrisikofaktor für eine Extrauterinschwangerschaft. Das Risiko ist dosisabhängig. Eine Verdoppelung des Risikos wurde bereits ab 10 Zigaretten pro Tag festgestellt (Rogers 2009).
- Placenta praevia kommt bei Raucherinnen häufiger vor, auch eine Risikoerhöhung für eine Plazentaabruptio wird dem mütterlichen Rauchen zugeschrieben. Das Risiko steigt mit der Zigarettenzahl und der Dauer des Rauchens (Ananth et al. 1999). Die durch Plazentaabruptio bedingte perinatale Mortalität ist unter den Kindern von Raucherinnen 2- bis 3-mal höher als bei Nichtraucherinnen. 10% der Gesamtzahl dieser beiden Plazentastörungen sind durch Rauchen bedingt (Werler 1997).
- Rauchen verringert das Geburtsgewicht um durchschnittlich 200 g, abhängig von der Zahl täglich gerauchter Zigaretten. Der Effekt wird vermutlich durch pathophysiologische Veränderungen der Plazenta, Verringerung des uterinen Blutflusses und damit einhergehende fetale Wachstumsretardierung verursacht. Auch die hypoxämische Wirkung des Kohlenmonoxids wird als Ursache diskutiert. Bei 20% aller untergewichtigen Kinder ist das niedrige Geburtsgewicht Folge des Rauchens. Bezieht man das Geburtsgewicht auf die Schwangerschaftswoche und betrachtet den Anteil intrauterin wachstumsretardierter Kinder (IUGR), ist dieser bei Raucherinnen 2,5-fach erhöht. Am höchsten ist das Risiko wiederum für Erstgebärende und ältere Frauen. Frauen, die in der Frühschwangerschaft das Rauchen aufgeben, können Kinder mit normalem Geburtsgewicht erwarten (Übersichten bei Rogers 2009; Werler 1997).
- Frühgeburten (< 37 Wochen) sind bei Raucherinnen im Durchschnitt auch dann noch um 30% häufiger, wenn die o.g. Plazentationsstörungen unberücksichtigt bleiben; dabei ist das Ausmaß des Zigarettenkonsums maßgeblich. Bei Frauen, die 20 Zigaretten täglich rauchen, verdoppelt sich das Risiko für einen Blasenprung vor der 33. Woche. Insbesondere bei Frauen, die bereits mehrfach entbunden haben, steigt das Risiko für eine Frühgeburt vor der 33. Woche (Werler 1997).
- Die perinatale Mortalität (Fruchttod nach der 20. Woche und Kindstod bis 28 Tage nach der Geburt) ist bei Raucherinnen – bedingt durch das niedrige Ge-

birthsgewicht, durch Frühgeburtlichkeit und Plazentationsstörungen – um 30% erhöht. Wird das Geburtsgewicht nach Schwangerschaftswochen und dem jeweiligen Durchschnittsgewicht standardisiert, haben bei entsprechendem Geburtsgewicht Kinder von Raucherinnen ein höheres Risiko als Kinder von Nichtraucherinnen. Im Vergleich hierzu findet man bei Kindern von Müttern, die in großer Höhe leben, also ebenfalls unter Bedingungen mit verringertem Sauerstoffangebot, keine erhöhte perinatale Mortalität (Übersicht in Werler 1997).

- Rauchen in der Schwangerschaft gilt als eine Hauptursache für plötzlichen Kindstod (Fleming und Blair 2007). Eine große prospektive Studie aus Dänemark mit über 25.000 Schwangerschaften ergab, dass sich bei aktiv rauchenden Müttern das Risiko sowohl für Totgeburten als auch für die Kindersterblichkeit (innerhalb des 1. Lebensjahrs) etwa verdoppelt. Unter Kindern von Müttern, die während des 1. Trimenons das Rauchen aufgaben, war das Risiko für Totgeburt und Kindstod gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr erhöht (Anderson et al. 2005; Wisborg et al. 2001). In einer aktuellen Metaanalyse mit 96 eingeschlossenen Studien wird mütterliches Rauchen mit mindestens 4–7% der auftretenden Totgeburten in Zusammenhang gebracht (Flenady et al. 2011).
- In Gebieten mit marginalem Iodmangel, dazu zählt u.a. auch Deutschland, kann Rauchen beim Feten bzw. Neugeborenen eine Schilddrüsenvergrößerung hervorrufen (Chanoine et al. 1991).

Erkrankungen im Kindesalter

- Morbidität und Mortalität in der Kindheit sind im Zusammenhang mit Rauchen schwierig zu beurteilen, weil fast immer sowohl eine pränatale als auch eine postnatale Exposition besteht (Übersicht bei Bruin et al. 2010). Soweit bekannt, hat Rauchen in der Schwangerschaft keine längerfristigen Auswirkungen auf das postnatale Wachstum. Eine Untersuchung an Neugeborenen, die nach der Geburt noch nicht direkt Zigarettenrauch ausgesetzt waren, zeigte, dass Kinder von Raucherinnen häufiger Einschränkungen respiratorischer Funktionen aufwiesen. Ein kombinierter Effekt von prä- und postnataler Exposition auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien in den ersten 3 Lebensjahren wurde von einer Untersuchergruppe beobachtet (Kulig et al. 1999). Eine weitere Publikation betont den prädiktiven Wert der Konzentration des Metaboliten Cotinin im Mekonium für das Risiko frühkindlicher Atemwegsinfektionen (Nuesslein et al. 1999). In einer prospektiven Studie wurde bei Kindern im Alter von 8 Jahren ein erhöhtes Risiko für Übergewicht nachgewiesen (Chen et al. 2006), das in einer weiteren Studie bestätigt wurde (Rogers 2009). Eine vermehrte Infektneigung, besonders für Otitiden, unter den Kleinkindern rauchender Mütter ist inzwischen allgemein akzeptiert. Auch Darmkoliken kommen bei diesen Kindern häufiger vor (Shenassa und Brown 2004). Eine Erhöhung des Blutdrucks bei Kindern ließ sich dagegen nach Adjustierung auf Kofaktoren nicht bestätigen (Brion et al. 2007).
- Eine kanzerogene Wirkung mütterlichen Rauchens auf das Kind ist verschiedentlich untersucht worden. Die Ergebnisse bestätigen kein hohes Risiko. Es gibt jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang mit kindlichen Hirntumoren, Leukämien und Lymphomen (Übersicht bei Sasco und Vainio 1999). Eine schwedische prospektive Studie mit 1,4 Mio. Geburten untersuchte den Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und dem kindlichen Risiko für Hirntumoren. Die Autoren fanden zwar einen signifikanten Anstieg der Häufigkeit von benignen und malignen Hirntumoren, interpre-

tierten einen möglichen Zusammenhang jedoch sehr vorsichtig (Brooks et al. 2004). Bei Neugeborenen rauchender Mütter lassen sich tabakspezifische kanzerogene Nikotin-Metaboliten wie 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) nachweisen. Die mittlere Konzentration im Urin betrug etwa 10% des bei erwachsenen Aktivrauchern gemessenen Werts, und es bestand eine positive Korrelation mit der Anzahl gerauchter Zigaretten und der Nicotin- und Cotininkonzentration im Urin. In T-Lymphozyten der Kinder wurden Mutationen im HPRT-Gen beobachtet, die für kindliche Leukämien und Lymphome charakteristisch sind (Lackmann et al. 1999). Auch über chromosomale Instabilitäten und Mikrokernbildung (ein Hinweis auf chromosomale Schäden) im Nabelschnurblut von Neugeborenen rauchender Mütter wurde berichtet (Zalacain et al. 2006; de la Chica et al. 2005).

Kognitive Entwicklung

- Aussagen zur Wirkung des mütterlichen Rauchens auf die kognitive und Verhaltensentwicklung ihrer Kinder sind nicht abschließend zu beurteilen, obwohl immer wieder Beeinträchtigungen erörtert werden. Insbesondere wird ein Einfluss des Nicotins auf das sich entwickelnde Gehirn diskutiert (Dwyer et al. 2008). Täglich 10 und mehr Zigaretten in der Schwangerschaft sollen zu einer Verdoppelung des Risikos führen, dass die Kinder im Alter von 8 Monaten noch nicht „lautmalen“ können (Obel et al. 1998). Fergusson et al. (1998) haben in einer Langzeitstudie über 15 Jahre bei 1.265 neuseeländischen Kindern einen Zusammenhang zwischen Rauchen während der Schwangerschaft und kindlichen Verhaltensproblemen nachgewiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Cornelius et al. (2011, 2001), die bei pränataler Tabakexposition noch im Alter von 10 Jahren Defizite im verbalen Lernen, im Gedächtnis und in der Hand-Augen-Koordination sowie Aufmerksamkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten fanden.
- Eine Störung der kognitiven Entwicklung des Kindes nach mütterlichem Tabakkonsum während der Schwangerschaft konnten Breslau et al. (2005) an einer großen Kohorte belegen, wobei sich der IQ von Nicotin-exponierten Kindern und der Kontrollgruppe nicht generell unterschied. Dagegen hatten Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht einen geringeren IQ im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollen. Die kognitive Störung war demnach auf das nicotininduzierte niedrigere Geburtsgewicht der Kinder zurückzuführen.
- In Fall-Kontroll-Studien wurde eine 1,5- bis 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein kindliches hyperkinetisches Syndrom (HKS) festgestellt, wenn die Mutter in der Schwangerschaft rauchte (Obel et al. 2009; Linnet et al. 2005). Dieses Ergebnis wurde nicht durch andere Faktoren wie Auffälligkeiten in der Neugeborenenperiode, elterlichen sozioökonomischen Status oder eine psychiatrische Familienanamnese beeinflusst. Weitere Einflussfaktoren können jedoch nicht ausgeschlossen werden, zumal eine weitere Studie mit geschwisterbasierter Auswertung einen wesentlich schwächeren Zusammenhang zeigte (Obel et al. 2011). Eine Studie an 14-Jährigen, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, ergab häufiger psychische Symptome, aggressives Verhalten und soziale Probleme im Vergleich zu nichtexponierten Gleichaltrigen (Indredavik et al. 2007).
- Eine Langzeitstudie hat 808 Kinder bis zum 12. Lebensjahr beobachtet und häufiger anhaltende Schlafstörungen festgestellt, wenn die Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten. Der Effekt war dosisabhängig und bestand auch nach Adjustierung auf andere Faktoren weiter; dieses Ergebnis wurde von den Autoren nur als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang interpretiert (Stone et al. 2010).

Passivrauchen

Auch Passivrauchen kann Effekte auf das sich entwickelnde Kind haben. Eine Metaanalyse stellte ein um 22% erhöhtes Risiko für geringeres Geburtsgewicht (< 2.500 g) fest (Leonardi-Bee et al. 2008); auch eine erhöhte Spontanabortalrate konnte nicht ausgeschlossen werden (George et al. 2006). Ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko bestand, wenn die Schwangeren mindestens für 7 h/Tag Rauch ausgesetzt waren (Hanke et al. 1999). Lee et al. (2011) fanden Defizite in der mentalen Entwicklung im Alter von 6 Monaten. Experimentelle Untersuchungsergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Passivrauchen zu histologischen und grobstrukturellen fetotoxischen Schäden führen kann (Nelson et al. 1999a, b). Es ist davon auszugehen, dass Passivrauchen in der Schwangerschaft qualitativ alle Risiken des aktiven Rauchens in sich birgt.

Medikamentöse Therapie der Nicotinabhängigkeit

Vorteile bzw. Risiken der *Nicotinersatztherapie* in der Schwangerschaft in Form von Kaugummi, Tabletten, transdermalen oder inhalativen Systemen (z.B. Nicorette®, NiQuitin®) werden kontrovers diskutiert (Bruin et al. 2010). Bis heute gibt es keinen begründeten Nachweis dafür, dass die Substitution tatsächlich häufiger zur Einstellung des Rauchens während der Schwangerschaft führt oder die Frühgeburts-, Aborts- oder Mortalitätsrate senkt (Coleman et al. 2011). Durch diese Form der Therapie wird zwar die Exposition mit den anderen im Tabakrauch enthaltenen Stoffen vermieden, gleichwohl geht das Hauptrisiko vom Nicotin aus. So fand eine dänische Studie eine zwar nur leicht, aber statistisch signifikant erhöhte Rate von Fehlbildungen bei Anwenderinnen von Ersatztherapie im 1. Trimenon, die keine Zigaretten zusätzlich rauchten (Morales-Suárez-Varela et al. 2006); diese aufgrund des Studiendesigns nur begrenzt aussagekräftigen Ergebnisse konnten bisher nicht von anderen Untersuchern bestätigt werden (Forinash et al. 2010). Kanzerogene Metaboliten des Nicotins entstehen, wenn auch in geringerem Maße, auch bei der Ersatztherapie (Hatsukami et al. 2004). „Smokeless tobacco“-Zubereitungen, also Kautabak, Schnupftabak oder Snus, führten ebenfalls zu geringeren Geburtsgewichten, Früh- und Totgeburten (Übersicht in Rogers 2009). Die Empfehlung, rauchenden Schwangeren generell eine Nicotinersatztherapie anzuraten, kann daher nicht gegeben werden. Ob diese bei starken Raucherinnen eine sinnvolle Hilfeleistung sein kann, muss individuell entschieden werden. Es gibt aber keinen Grund, von einer bereits erfolgten (und im Hinblick auf das Rauchverhalten evtl. erfolgreichen) Therapie Abstand zu nehmen.

Vareniclin (Champix®) wirkt als partieller Agonist an nicotinergen Acetylcholinrezeptoren und ist zur Raucherentwöhnung zugelassen. Untersuchungen zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor, prinzipiell müssen jedoch aufgrund des Wirkmechanismus dieselben Effekte angenommen werden, die Nicotin verursacht (Maritz 2009). Im Tierversuch zeigten sich bei Nachkommen von behandelten Ratten eine Abnahme der Fertilität und eine Erhöhung der durch Geräusche verursachten Schreckreflexe, aber keine Teratogenität, auch nicht beim Kaninchen. Zum Antidepressivum Bupropion, das ebenfalls zur Raucherentwöhnung zugelassen ist (Zyban®), ► Kapitel 2.11.5.

Empfehlung für die Praxis

Da der Fet während aller Phasen der pränatalen Entwicklung durch Rauchen gefährdet ist, muss für die gesamte Schwangerschaft vom Rauchen abgeraten werden. Die oft geäußerte Empfehlung, sich auf maximal 5 Zigaretten pro Tag zu beschränken, ist wissenschaftlich

nicht begründet und allenfalls als ein Kompromiss bei starken Raucherinnen anzusehen, denen eine Abstinenz nicht gelingt. Auch Passivrauchen soll möglichst vermieden werden. Über eine Nicotinersatztherapie bei starken Raucherinnen sollte individuell entschieden werden. Eine Raucherentwöhnung sollte stets im Zusammenhang mit unterstützenden Maßnahmen erfolgen. Rauchen stellt keinen Grund für einen Schwangerschaftsabbruch oder invasive Diagnostik dar.

2.21.4 Drogen allgemein

Die wichtigsten Drogen können folgendermaßen eingeteilt werden:

- Stimulanzien (Analeptika): Amphetamine (einschl. MDMA) und Kokain
- Halluzinogene: Cannabis, LSD, Phencyclidin, Mescaline und Psilocybin
- Sedativa: Opiate (v.a. Heroin, Opium, Morphin und Codein) und γ -Hydroxybutyrat
- Schnüffelstoffe

Ein häufiges Problem bei der Bewertung des Risikos einzelner Drogen in der Schwangerschaft ist der oftmalige gleichzeitige Gebrauch mehrerer verschiedener Substanzen. Insbesondere bei den „harten Drogen“ Heroin und Kokain ist zu bedenken, dass gesundheitliche Auswirkungen auf das Ungeborene häufig durch eine Polytoxikomanie (Alkohol und Nicotin eingeschlossen) verstärkt werden. Dazu kommt die Ungewissheit, welche Substanzen tatsächlich eingenommen wurden. Die verwendeten Tabletten, Pulver oder anderen Zubereitungen beinhalten häufig nicht nur einen einzelnen Wirkstoff, sondern können mit weiteren Stoffen verschnitten sein. Im sozial vernachlässigten Umfeld können Mangelernährung, Infektionen und Traumatisierungen zusätzlich teratogen wirken. Daher sind bei drogenabhängigen Schwangeren Aborte, Frühgeburt, intrauterine Wachstumsverzögerung und Fruchttod meistens nicht einer einzelnen Substanz anzulasten. Beim Neugeborenen lassen sich Drogen nicht nur im Urin, sondern ebenso zuverlässig im Mekonium mit radioimmunologischen Verfahren nachweisen.

2.21.5 Amphetamine

Amphetamine

Amphetamine wirken auf das ZNS stimulierend, indem sie über verschiedene Mechanismen die Katecholaminkonzentration erhöhen. Sie werden oral eingenommen, geschnupft, geraucht oder injiziert. Vorwiegend wird das *Methylamphetamin* (*Methamphetamin*) benutzt, in reiner Form u.a. *Crank*, *Crystal*, *Ice*, *Meth* oder *Yaba* genannt. *Speed* ist in der Regel eine Mischung verschiedener Amphetamine. Weitere Amphetamin-Derivate (z.B. 2-CB, *Methylthioamphetamin*, *Dimethoxymethylamphetamin*, *Dimethyltryptamin* u.a.) müssen mindestens als genauso riskant eingestuft werden wie Methamphetamin, auch wenn differenzierte Studien zur Schwangerschaft bisher nicht vorliegen. Das Risiko ist aufgrund ähnlicher Wirkmechanismen als gleichartig anzusehen. Dies gilt auch für Zubereitungen aus der *Kath*-Pflanze (*Catha edulis*, *Herbal Ecstasy*) mit dem hauptsächlichen Wirkstoff *Cathinon*, der ebenfalls ein Amphetamin ist.

Aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung können Amphetamine ähnlich wie Kokain oder Nicotin zur Minderdurchblutung der fetoplazentaren Einheit oder in einzelnen Organen des Feten führen. Durch ihre anorektische Wirkung können Mangelernährungszustände verursacht werden.

Retrospektive Untersuchungen deuten auf eine Häufung von Gastroschisis nach Anwendung von Amphetaminen oder verwandten Substanzen in der Frühschwangerschaft hin, die möglicherweise ebenfalls auf dem vasokonstriktorischem Effekt beruhen (Elliott et al. 2009; Draper et al. 2008). Ein Fallbericht beschreibt eine Cholestase bei einem Neugeborenen nach pränataler Methamphetamin-Exposition (Dahshan 2009). Ältere Studien aus den 1960er- bis 1980er-Jahren mit etwa 400 Schwangeren erbrachten keine Hinweise darauf, dass beim Menschen sporadischer Konsum von amphetaminhaltigen Drogen bei sonst intakten Lebensverhältnissen zur Häufung angeborener grobstruktureller Fehlbildungen führt, obwohl einzelne Fallberichte Fehlbildungen beschreiben (Übersicht in Golub et al. 2005).

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden mehr als 200 Methamphetamin-exponierte Neugeborene mit über 3.000 nichtexponierten verglichen und ein erhöhtes Risiko für eine Mangelentwicklung gefunden (Nguyen et al. 2010). Frühgeburtlichkeit, intrauterine Mangelentwicklung und Entzugssymptomatik wurden auch von anderen Untersuchern beschrieben (Ladhani et al. 2011; Oei et al. 2010; Good et al. 2010; Smith et al. 2003).

Veränderungen einzelner Hirnstrukturen, wie z.B. eine Verringerung des Hippokampusvolumens, wird auch bei Kindern mit pränataler Methamphetamin-Exposition beobachtet, wobei die Vorhersagekraft der in dieser Studie angewandten bildgebenden Verfahren hinsichtlich der psycho-kognitiven Entwicklung als gering anzusehen ist (Chang et al. 2007). In einer Untersuchung an 228 Schwangeren wurde eine Verdoppelung kleiner Entwicklungsanomalien im Vergleich zu einer nichtexponierten Kontrollgruppe beobachtet. In der Neugeborenenzeit zeigten sich gehäuft neurologische Auffälligkeiten, darunter Störungen des Muskeltonus und Übererregbarkeit. Die Spontanabortrate war nicht erhöht, aber es ereigneten sich drei Totgeburten in der exponierten Gruppe (Felix et al. 2000). Neurologische Auffälligkeiten wurden auch in einer prospektiven Studie mit über 200 exponierten Neugeborenen beobachtet. Die Kinder zeigten erhöhte Stressparameter, Erregbarkeit, Lethargie, geringere Bewegungsqualität und verringerten Muskeltonus. Die Zuordnung der Neugeborenen zu der exponierten Gruppe erfolgte durch Selbstbericht der Mütter oder positiven Amphetaminnachweis im Mekonium (LaGasse et al. 2011). Im 3. Lebensjahr wurde in der Studie von Smith et al. (2011) kein Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt, jedoch ein geringerer Effekt auf feinmotorische Leistungen. In den beschriebenen Untersuchungen wurden neben Rauchen und Alkohol z.T. noch weitere Drogen eingenommen. Bei 65 bis zum 14. Lebensjahr nachuntersuchten Kindern wurden signifikant häufiger Lernschwierigkeiten in der Schule beobachtet. Allerdings betrieb ein Großteil der Mütter während der Schwangerschaft nicht nur Amphetaminabusus, sondern konsumierte zusätzlich Opiate und Alkohol, rauchte mehr als 10 Zigaretten täglich und befand sich in einer problematischen psychosozialen Lage. Nur 22% der Kinder lebten mit 14 Jahren noch bei ihren Müttern (Cernerud et al. 1996).

MDMA (Ecstasy)

Ecstasy mit der Hauptsubstanz MDMA (Methylendioxyethylamphetamin) gehört ebenfalls in die Gruppe der Amphetamine und ist ähnlich zu bewerten. Tierversuche zeigten Wachstumsstörungen nach hoher Dosierung. In einer englischen Fallserie mit 136 prospektiv erfassten MDMA-exponierten Schwangeren wurden 12 Kinder mit Auffälligkeiten unter insgesamt 78 Lebendgeborenen beschrieben. Es handelte sich dabei z.T. um kleine Anomalien, z.B. Fußdeformitäten; ein typisches

Muster war nicht zu erkennen. Etwa die Hälfte der Mütter hatte zusätzlich Alkohol oder andere Drogen eingenommen (McElhatton et al. 1999).

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen Amphetamine und MDMA unter allen Umständen meiden. Eine dennoch erfolgte Exposition rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Nach mehr als sporadischem Konsum im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

2.21.6 Kokain

Pharmakologie

Kokain (Koks, Schnee) oder *Benzoylëkgoninmethylester* ist ein Alkaloid des hauptsächlich in den Anden wachsenden Coca-Strauchs (*Erythroxylon coca*). Es ist den Lokalanästhetika chemisch verwandt, hat sich aber nur zur äußerlichen Anwendung in der Augen- und HNO-Heilkunde durchgesetzt. *Crack* ist die freie Base des Kokains und wird geraucht. Kokain blockiert die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin an der Synapse und erhöht auf diese Weise die Katecholaminkonzentration. Dies führt zu einem sympathomimetischen und zentral stimulierenden Effekt. Bei oraler Aufnahme wird Kokain wegen seiner vasokonstriktorischen Wirkung und der hydrolytischen Spaltung im Magen nur langsam resorbiert. In der Leber wird es innerhalb von 2 h zum unwirksamen Hauptmetaboliten Benzoylëkgonin metabolisiert. Etwa 20% werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Resorption erfolgt intranasal innerhalb von 20 min. Intravenöse Applikation oder Rauchen von Crack führen innerhalb weniger Minuten zum Wirkungseintritt. Kokain tritt diaplazentar über und findet sich in relativ hoher Konzentration in der Amnionflüssigkeit. Diese fällt aufgrund der geringeren Clearance nur langsam ab. Der Fet kann auch über die bis SSW 24 gut durchlässige Haut aus der Amnionflüssigkeit Kokain aufnehmen (Woods 1998).

Toxikologie

In den USA wurde bei 4–20% aller Schwangeren ein Kokainkonsum ermittelt (Fantel und Shepard 1990). Kokain ruft bei Schwangeren stärkere Herz-Kreislauf- und neurologische Wirkungen hervor als bei Nichtschwangeren. Sporadischer Gebrauch in der Frühschwangerschaft bei intakten Lebensverhältnissen und ohne weitere schädigende Faktoren wie Alkohol, andere Drogen, Infektionen, Mangelernährung und Traumata führt nach den bisher vorliegenden Erfahrungen nicht zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko. Erwiesene Folgen des ausgeprägten Abusus sind – unabhängig von anderen Drogen – eine höhere Plazentaabruptio- und Blasensprungrate (Addis et al. 2001). Eine Metaanalyse von 31 Studien ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen pränataler Kokain-Exposition mit Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht (Gouin et al. 2011). Vermehrte Spontanaborte, Totgeburten und Mikrozephalie konnten dagegen nicht spezifisch dem Kokaingebrauch zugeordnet werden. Es wurde über Herzfehlbildungen, Gaumenspalten, Gastroschisis, zerebrale Infarkte, nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen, Fehlbildungen von Urogenital- und Skelettsystem sowie über intestinale Atresien und Infarkte berichtet (Draper et al. 2008; Forrester und Merz 2007; Eyler et al. 1998a; Hoyme et al. 1990; Schaefer und Spielmann 1990; Mercado et al. 1989; Chasnoff et al. 1988). Eine prospektive Studie mit 717 Kokain-exponierten Kindern fand keine signifikante Erhöhung der Fehlbildungsrate, allerdings Wachstumsretardierungen und ein erhöhtes Risiko für vorübergehende postpartale neurologische Symptome wie Zittrigkeit und Erregbarkeit (Bauer et al. 2005). Eine Verminderung der

Wachstumsrate (Gewicht und Kopfumfang) wurde in einer prospektiven Langzeitstudie im Alter von 7 und 10 Jahren, nicht jedoch im Alter von 1 und 3 Jahren, festgestellt. Die Exposition fand hier zumindest im ersten Trimenon statt, die Kokaindosis wurde nicht berichtet (Richardson et al 2007).

Das weite Spektrum der weiter oben dargestellten morphologischen Veränderungen könnte durch eine Vasokonstriktion mit Minderdurchblutung der Plazenta und der fetalen Organe erklärt werden. Als weitere Mechanismen wird die Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentrationen und der Expression von embryonalen, entwicklungstypischen Genen diskutiert (Übersicht bei Lester und Padbury 2009). Während der gesamten Schwangerschaft kann es infolgedessen zu (fokalen) Differenzierungs- und Wachstumsstörungen kommen. Trotz der Vielzahl publizierter Einzelschädigungen exponierter Kinder von kokainabhängigen Müttern ließ sich bis heute kein typisches „Kokain-Syndrom“ mit charakteristischen persistierenden morphologischen und psychomentalen Folgen („Crack-Baby“) definieren (Little et al. 1996).

Postnatale Entwicklung

Die kokainbedingten Entzugssymptome beim Neugeborenen sind weniger ausgeprägt als nach mütterlichem Heroinkonsum: Schlafstörungen, Tremor, Trinkschwäche, Erbrechen, schrilles Schreien, Niesen, Tachypnoe, weiche Stühle und Fieber. Darüber hinaus wurden in verschiedenen Studien Auffälligkeiten in neurologischen Tests bei Neugeborenen sowie spätere Verhaltensabweichungen, Entwicklungsstörungen, EEG-Veränderungen und vereinzelt plötzlicher Säuglingstod beobachtet (Eyler et al. 1998b).

Die Auffälligkeiten in der Neonatalzeit sind in der Regel nach 1 Jahr nicht mehr nachweisbar. Zwar finden sich in sorgfältigen prospektiven Studien diskrete physiologische und entwicklungsneurologische Effekte. So wurden im Alter von 6 Monaten Muskeltonus- und Haltungsanomalien sowie eine verminderte Orientierungsleistung (Chiriboga et al. 2007) und im Alter von 7 Monaten eine verminderte Anpassung an Stresssituationen festgestellt (Eiden et al. 2009). Die Bedeutung dieser Effekte auf die weitere kindliche Entwicklung kann jedoch noch nicht abschließend bewertet werden.

Bandstra et al. (2002, 2004) fanden in einer prospektiven Longitudinalstudie an 200 Kindern bis zum 7. Lebensjahr, dass auch eine ausgeprägte Kokain-Exposition während der Schwangerschaft nicht eindeutig als unabhängiger Risikofaktor für die mentale und psychomotorische Entwicklung sowie die Verhaltensentwicklung der Kinder nachzuweisen war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Beeghly et al. (2006) in einer Untersuchung zur Sprachentwicklung im Alter von 6 und 9,5 Jahren. Auch spezifische Effekte auf die neurokognitive Entwicklung im Alter von 12 Jahren, die dem Kokain zugeordnet werden könnte, wurden nicht festgestellt (Hurt et al. 2009). Eine Auswertung von 31 weiteren Langzeitstudien kommt zu dem Schluss, dass eine pränatale Kokain-Exposition mit Defiziten in der Aufmerksamkeit und Verhaltensregulation zusammenhängen könnte, nicht aber mit generellen Entwicklungsparametern wie Wachstum oder kognitiven Störungen. Die Effekte sind allerdings nur schwer von umweltbedingten Risiken zu trennen, die durch eine drogenaffine Lebensführung der Eltern bedingt sind (Ackerman et al. 2010).

Richardson et al. (1996) sowie Messinger et al. (2004) stellten fest, dass Frauen, die während der Schwangerschaft Kokain einnahmen, eher an Stress und Ernährungsstörungen litten, öfter alleinstehend waren und dazu neigten, zusätzlich Marihuana, Tabak, Alkohol und Tabletten zu konsumieren. Zusammengefasst muss man davon ausgehen, dass Kokainkonsum zu einer Hochrisikoschwangerschaft führt.

Die beim Kind beobachteten mentalen und motorischen Defizite sind nicht nur direkte Folge dieser Exposition, sondern assoziiert mit den anderen Risikofaktoren und außerdem eine Folge des häufig verminderten Geburtsgewichts.

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen Kokain unter allen Umständen meiden. Eine dennoch erfolgte Exposition rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Bei wiederholter Anwendung, vor allem unter problematischen Lebensbedingungen, sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

2.21.7 Cannabis

Marihuana, die Blüten und Blätter von *Cannabis*arten (*Hanf*) und *Haschisch*, das Harz der Blüten, gehören neben Alkohol, Nicotin und Opiaten zu den häufig in der Schwangerschaft konsumierten Drogen. Beim Rauchen werden eine 5-fach höhere Kohlenmonoxidkonzentration und ein 3-fach höherer Teergehalt im Blut erreicht als nach Zigarettenkonsum. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) ist der wichtigste von mehreren 100 Inhaltsstoffen des Cannabis. Die Rauschwirkung entsteht durch Interaktion mit dem Endocannabinoidsystem des ZNS. Die Substanz passiert die Plazenta und kann zu Minderperfusion, Hypoxie und Abnahme der kindlichen Herzfrequenz führen. Perinatal muss nach vorherigem Cannabiskonsum bei Narikosen der additive sedierende und tachykarde Effekt berücksichtigt werden.

Im Tierversuch sowie in klinischen Untersuchungen ergaben Cannabis bzw. THC keine eindeutigen Hinweise auf eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos oder ein spezifisches Fehlbildungsmuster. Die in früheren tierexperimentellen Untersuchungen Marihuana zugeordneten Chromosomenbrüche haben vermutlich keine klinische Relevanz. Einige Studien deuten darauf hin, dass Wachstumsinderungen häufiger auftreten (z.B. Gray et al. 2010). Eine Metaanalyse ergab jedoch keine schlüssigen Hinweise auf eine Verringerung des Geburtsgewichts, zumindest bei moderatem, nur gelegentlichem Cannabiskonsum (English et al. 1997). Wie bei anderen Drogen können embryotoxische Effekte auch durch Einnahme zusätzlicher Drogen wie z.B. Zigarettenrauchen oder Alkohol bedingt sein.

Neugeborene können Entzugserscheinungen und neurologische Symptome wie Unruhe und Erregbarkeit nach der Geburt zeigen (de Moraes Barros et al. 2006). Eine Fall-Kontroll-Studie mit 538 an Neuroblastomen erkrankten Kindern fand einen schwachen Zusammenhang zum mütterlichen Cannabiskonsum während des 1. Trimenons (Bluhm et al. 2006).

Die Daten zur kognitiven Entwicklung im Kindesalter sind uneinheitlich (Übersicht bei Campolongo et al. 2009). Eine Langzeitstudie fand bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft regelmäßig, d.h. mehrfach pro Woche, Marihuana konsumiert hatten, im Alter von 4 Jahren eine signifikant beeinträchtigte Sprach- und Gedächtnisleistung (Fried et al. 1990) sowie einen signifikant kleineren Kopfumfang auch noch bei älteren Kindern, obwohl die Geburtsmaße nicht auffällig waren (Fried et al. 1999). Die Abweichungen der kognitiven Entwicklung dieser Kinder werden als subtil beschrieben, und es wurden keine Auswirkungen auf das spätere Wachstum und die Pubertätsentwicklung gesehen (Fried et al. 2001). Eine weitere Langzeitstudie bewertete die Entwicklung der Kinder von 284 Müttern, die während der Schwangerschaft Cannabis konsumiert hatten, im Alter von 6 Jahren anhand verschiedener Tests. Hatte die Mutter mindestens täglich Marihuana geraucht, fanden sich häufiger

Einschränkungen der kognitiven Leistungen (Goldschmidt et al. 2008). Im Alter von 10 Jahren wurden 253 dieser Kinder nochmals untersucht und durch die Lehrer beurteilt. Dabei wurden weiterhin signifikante Beeinträchtigungen festgestellt. Zudem wurde vermehrt über Ängstlichkeit und depressive Symptome berichtet (Goldschmidt et al. 2004). Die Auffälligkeiten blieben jeweils nach Adjustierung auf anderen Substanzmissbrauch – darunter Alkohol, Nicotin und Kokain – bestehen.

THC wird unter dem Freinamen *Dronabinol* (Marinol® in den USA) als Arzneistoff gegen Anorexie und zytostatikainduziertes Erbrechen eingesetzt. In Deutschland ist es derzeit nicht als Fertigarzneimittel zugelassen. Es existieren keine Studien zu dieser speziellen Anwendung in der Schwangerschaft. Ein Fallbericht beschreibt eine 26-jährige Patientin mit hyperkinetischer Erkrankung und Anorexie, die während der gesamten Schwangerschaft mit 25 mg/Tag Dronabinol behandelt wurde. Die Therapie war im Hinblick auf die Gewichtszunahme erfolgreich, der Geburtsverlauf und das Neugeborene waren unauffällig (Farooq et al. 2009). Eine verbindliche Empfehlung kann aufgrund der Datenlage nicht gegeben werden. Zu dem Cannabinoïdpräparat Sativex® existieren keine Untersuchungen zur Schwangerschaft.

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen Cannabis und THC-haltige Präparate unter allen Umständen meiden. Ein dennoch erfolgter Konsum rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Sporadischer Genuss begründet keine zusätzliche Diagnostik.

2.21.8 Halluzinogene

LSD

In älteren Arbeiten wurde der Verdacht geäußert, das Halluzinogen LSD (*Lyserg-säurediethylamid*) könne Fehlbildungen an Augen, Gehirn und Skelett verursachen (Übersicht in Schardein 2000). Auch über Chromosomenbrüche und Spontanaborte wurde berichtet. Die im Wesentlichen in Einzelfallberichten beschriebenen klinischen Auffälligkeiten können nicht als erwiesen angesehen werden. Allerdings sind die vorliegenden Daten für eine differenzierte Risikobewertung unzureichend. Zu bedenken ist, dass sehr häufig weitere Drogen gleichzeitig verwendet werden.

Mescaline

Mescaline ist ein Halluzinogen aus mexikanischen Kakteen (*Peyote*-Kaktus, *Lophophora williamsii*) und verwandt mit Amphetaminen (► Kap. 2.21.5). Tierexperimentelle Ergebnisse zur Teratogenität sind widersprüchlich; zur pränatalen Toxizität beim Menschen gibt es keine Erfahrungen. Chromosomenanomalien wurden nicht beobachtet.

Phencyclidin

Phencyclidin (*PCP*, *Angeldust*) wird oral eingenommen oder mit Marihuana, Tabak und Oregano vermischt geraucht. Bei schwerer Intoxikation stehen die sympathomimetische Wirkung und depressorische Effekte auf das ZNS im Vordergrund. Nach oraler Aufnahme wird Phencyclidin rasch im Dünndarm resorbiert. Es überquert die Plazenta und kann im fetalen Gewebe akkumulieren. In einzelnen Fällen wurden im Zusammenhang mit Phencyclidinabusus Mikrozephalie, Gesichtssymmetrie und ein komplexes intra- und extrakraniales Fehlbildungssyn-

drom beschrieben. Intrauterine Wachstumsretardierung und postnatale Anpassungsstörungen sowie andere neurologische Abweichungen wurden ebenso beobachtet wie opiattypische Entzugsscheinungen. Nachuntersuchungen an 62 Kindern im Alter von 1 Jahr erbrachten keine Auffälligkeiten gegenüber einer Kontrollgruppe (Wachsman et al. 1989). Tierexperimentell wurde eine Degeneration fetaler Kortexneurone beschrieben (Übersicht bei Schardein 2000).

Psilocybin

Psilocybin ist ein Halluzinogen aus *Psilocybe*-Pilzen und anderen Arten (*magic mushrooms*). Die getrockneten Pilze oder das Pulver werden oral eingenommen. Die Erfahrungen in der Schwangerschaft reichen für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus. Bisher wurden keine Anomalien im Zusammenhang mit Psilocybineinnahme oder im Tierversuch beschrieben.

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen Halluzinogene unter allen Umständen meiden. Ein dennoch erfolgter Konsum rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Nach wiederholter Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

2.21.9 Sedativ wirksame Drogen

Opiate

Heroin Die Abhängigkeit von Opiaten einschließlich *Heroin* (*Diacetylmorphin*) ist auch unter Schwangeren nicht selten. Heroin ist lipophiler als Morphin und gelangt schnell in das ZNS. Das hohe Abhängigkeitspotenzial beruht auf der euphorisierenden Wirkung bei i.v. Anwendung.

Heroin und andere Opiate haben offenbar kein teratogenes Potenzial, allerdings werden intrauterin die Atembewegungen und die Herzfrequenz vermindert. Das häufig beobachtete geringe Geburtsgewicht der Neugeborenen kann – zusammen mit Frühgeburt, vorzeitigem Blasensprung und der für Opiate charakteristischen Atemdepression – zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit führen. Die Begleitumstände während der Schwangerschaft, d.h. andere Drogen einschließlich Alkohol, die Ernährungslage der Mutter, Lebensstil, Infektionen (HIV, Hepatitis B und C) und Traumata („Beschaffungskriminalität“), sind ebenfalls entscheidend für den Ausgang der Schwangerschaft. Ein akuter Opiatentzug während der Schwangerschaft kann Fruchttod und vorzeitige Wehen auslösen und sollte deshalb nicht durchgeführt werden.

Bei den Neugeborenen können die schweren, nach der Geburt auftretenden Entzugssymptome mit Atemnotsyndrom, Hyperirritabilität, Tremor, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Störungen des Schlaf-wach-Rhythmus und z.T. therapieresistente zerebrale Krampfanfälle ohne Behandlung zum Tod führen. Bei etwa 95% der Kinder treten die Symptome innerhalb der ersten 5 Lebenstage auf (Goel et al. 2011), allerdings wird auch über ein verzögertes Auftreten erst nach bis zu 5 Wochen berichtet. Das Risiko für lebensbedrohliche Entzugssymptome ist besonders hoch, wenn die Abhängigkeit der Mutter nicht bekannt ist und ein zuverlässiges Monitoring sowie die rechtzeitige medikamentöse Prophylaxe mit Opiaten (Opiumtinktur, Morphin) nicht eingeleitet werden (Übersicht bei Bandstra et al. 2010). Der Schweregrad der

Entzugssymptome korreliert nicht eindeutig mit der Höhe des Opiatkonsums (Thajam et al. 2010).

Nach erfolgreicher Therapie der Entzugssymptome sind bleibende Defekte nicht zu erwarten. Jedoch scheint der plötzliche Kindstod (SIDS) bei pränatal Opiat-exponierten Kindern häufiger aufzutreten als in Kontrollgruppen nichtexponierter Kinder.

Substitutionstherapie Gute Erfolge wurden mit der Umstellung der Schwangeren auf die langwirksame Substanz *Methadon* (Eptadone[®], Methaddict[®]) bzw. dessen aktives Enantiomer *Levomethadon* (L-Polamidon[®]) mit einer HWZ von 13–60 h erzielt, die sich im Verlauf der Schwangerschaft aber auf 8–20 h verringern kann. Methadon passiert die Plazenta; die fetalen Konzentrationen sind abhängig von Gestationsalter, mütterlicher Dosis und Plasmakonzentration. Die Neugeborenen von Müttern, die mit Methadon behandelt werden, haben gegenüber denen von unbehandelten heroingebrauchenden Müttern ein höheres Geburtsgewicht und ein vermindertes Sterblichkeitsrisiko. Dennoch treten neonatale Atemdepression und Entzugssymptome auch unter Methadon auf. Es gibt Hinweise darauf, dass die Entzugssymptomatik nach Methadon sogar schwerer ist und länger verläuft als nach intrauteriner Heroin-Exposition (Übersicht bei Farid et al. 2008). Am wirksamsten und verträglichsten wird der Entzug beim Säugling mit einer oralen Opiatzufuhr therapiert (Arlettz et al. 2005; Jackson et al. 2004; Siddappa et al. 2003). Obwohl es plausibel erscheint, dass die Entzugerscheinungen mit der mütterlichen Dosis am Ende der Schwangerschaft korrelieren, konnten Berghella et al. (2003) bei den Neugeborenen keine signifikanten Unterschiede zwischen 40, 60 oder 80 mg methadonsubstituierten Schwangeren erkennen.

Buprenorphin (Cras[®], Subuxone[®], Subutex[®]) weist gegenüber den anderen Opioiden partialantagonistische Eigenschaften am μ -Rezeptor auf. Die HWZ beträgt initial 2–5 h, die Wirkdauer ist jedoch aufgrund der hohen Rezeptoraffinität deutlich länger. Im Vergleich zu anderen Opiaten ist der plazentare Transfer geringer (Nanovskaya et al. 2002; Rohrmeister et al. 2001). Nach den Erfahrungen einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie mit 131 Neugeborenen verläuft die Entzugssymptomatik im Vergleich zu Methadon milder (Jones et al. 2010). Die 58 Kinder in der Buprenorphin-Gruppe benötigten eine signifikant geringere Morphindosis, wurden kürzer therapiert und konnten schneller entlassen werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Binder und Vavrinkova (2008), die in einer prospektiven Studie 117 Schwangere, eingeteilt nach Methadon-, Buprenorphin- oder Heroingebrauch, untersuchten. Die schwersten Entzugssymptome traten in der Methadon-Gruppe auf, in der Heroin-Gruppe bestand dagegen das höchste Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht. Diese Ergebnisse bestätigen ältere Studien an über 300 Schwangeren (Kakko et al. 2008; Übersicht bei Johnson et al. 2003). Lejeune et al. (2006) fanden dagegen keine signifikanten Unterschiede in Auftreten und Schweregrad der Entzugssymptome in einer prospektiven Studie mit insgesamt 259 Schwangeren. Von 23 retrospektiv ausgewerteten Kindern nach Buprenorphintherapie während der Schwangerschaft benötigten 8 eine Behandlung der Entzugssymptome. Bei diesen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Buprenorphindosis und Geburtsgewicht, Schweregrad der Entzugssymptome und Zeit bis zum Auftreten der Symptome gefunden werden (O'Connor et al. 2011).

Bei anderen Therapiekonzepten für heroinabhängige Schwangere wurden orale *Naltrexon*formulierungen (z.B. Nemexin[®]) oder Naltrexonimplantate eingesetzt (Hulse et al. 2001, 2004). Die Ergebnisse dieser Studien reichen jedoch nicht aus, um

ihre Wirksamkeit und Sicherheit in der Schwangerschaft zu beurteilen. Über eine erfolgreiche Substitution mit Heroin (als *Diamorphin* für diese Indikation verschreibungsfähig) während der Schwangerschaft berichten Hartwig et al. (2008). Unabhängig von der gewählten Therapie müssen Schwangere unter Substitution engmaschig kontrolliert und multidisziplinär begleitet werden.

Langzeituntersuchungen Anders als bei alkoholgeschädigten Kindern ist die neurologische und kognitive Entwicklung offenbar stärker durch das soziale Umfeld in den ersten Lebensjahren beeinflusst als durch den Umfang der pränatalen Opiat-Exposition. Intakte Familienverhältnisse (z.B. durch Adoption nach der Geburt) erlauben offenbar eine weitgehend normale intellektuelle Entwicklung der Kinder (Ornoy et al. 2001; Coles und Platzman 1993). Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) traten auch bei adoptierten Kindern häufiger auf als bei unbelasteten Kontrollkindern, allerdings mit 37% deutlich seltener als bei den im Drogenumfeld verbliebenen Kindern (67%). Dies ergab eine Nachuntersuchung an 5- bis 10-jährigen Kindern (Ornoy et al. 2001). Hunt et al. (2008) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 133 Opiat-exponierten Kindern im Alter von 3 Jahren neben geringerer Körpergröße auch Defizite in der mentalen, sprachlichen und sozialen Entwicklung. Verschiedene Studien haben nach pränataler Methadon-Exposition Langzeiteffekte wie Verhaltensauffälligkeiten, Aggressivität und verzögerte kognitive und soziale Entwicklung noch im Alter von 7 Jahren beobachtet. Andere Studien konnten dagegen keine Langzeitdefizite feststellen (Übersicht bei Farid et al. 2008).

Empfehlung für die Praxis

Akuter Opiatentzug sollte während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden! Bei Heroinabhängigkeit ist eine Einstellung auf Methadon oder Buprenorphin zu empfehlen, wobei Buprenorphin nach aktuellem Stand die besser verträgliche Alternative zu sein scheint. Die Substitution erfordert eine genaue Dosistrierung und sollte nur von erfahrenen Ärzten vorgenommen werden. Zusätzlicher Drogenkonsum kann durch Screening im Urin nachgewiesen werden. Durch umfangreiche soziale Hilfestellung muss versucht werden, die Beschaffungskriminalität zu beenden. In aussichtslosen Fällen ist rechtzeitig auf eine Adoption bzw. auf eine Pflegefamilie hinarbeiten (s. oben). Neugeborene müssen ggf. über mehrere Wochen beobachtet werden, damit auch verzögert auftretende schwere Entzugerscheinungen mit Opiaten behandelt werden können.

Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)

Ebenfalls in die Gruppe der sedativ wirksamen Drogen gehört *Gamma-Hydroxybutyrat* (γ -Hydroxybuttersäure oder *GHB*). Es ist als Psychopharmakon (Xyrem[®]) gegen Narkolepsie mit Kataplexie zugelassen, verwandt mit dem Neurotransmitter GABA und selbst auch ein natürlich vorkommender Neurotransmitter. In den 1960er-Jahren wurde es auch in der geburtshilflichen Anästhesie bei Kaiserschnittentbindungen verwendet (Laget-Corsin und Baroche 1972). Als *Liquid Ecstasy* wird es missbräuchlich verwendet. Ein transplazentarer Transfer wurde beschrieben, es existieren jedoch keine systematischen Studien zur Schwangerschaft, weder zur Verträglichkeit therapeutischer Anwendungen noch zu Folgen wiederholten Gebrauchs bei Abhängigen. Ein Fallbericht beschreibt ein gesundes Neugeborenes einer GHB-missbrauchenden Mutter, die selbst unter der Geburt eine Atemdepression entwickelte (Kuczowski 2004). Tierversuche zeigten Gehirnveränderungen und kognitive Einschränkungen.

Empfehlung für die Praxis

Schwangere sollen GHB unter allen Umständen meiden. Ein dennoch erfolgter Konsum rechtfertigt keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). Nach wiederholter Exposition im 1. Trimenon sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

2.21.10 Schnüffelstoffe

Höhere Dosen organischer Lösungsmittel wie *Toluol*, *Benzin*, „*Nitroverdünner*“ und *chlorierte Kohlenwasserstoffe* (z.B. *Trichlorethylen*), die als „Schnüffelstoffe“ zur Abhängigkeit führen und missbräuchlich benutzt werden, verursachen toxische Effekte an ZNS, Leber und Nieren. Studien zur Teratogenität liegen nach Missbrauch als Rauschdrogen nicht vor. Zur umweltbedingten oder beruflichen Exposition ► Kapitel 2.23.5.

Im Tierversuch wurden nach inhalativer Applikation von *Toluolkonzentrationen*, die denen einer missbräuchlichen Anwendung beim Menschen ähneln, Wachstumsdefekte und verschiedene Fehlbildungen wie fehlende Gliedmaßen, Ossifikationsstörungen, Kryptorchismus, Positionsanomalien innerer Organe und Herzfehlbildungen beobachtet (Bowen et al. 2009). Fallbeschreibungen vermitteln den Eindruck, dass nach Toluolschnüffeln in der Schwangerschaft ein dem fetalen Alkoholsyndrom (► Kap. 2.21.1) ähnlicher Komplex an Entwicklungsauffälligkeiten einschließlich Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, kraniofazialen Dysmorphien sowie Störungen der motorischen und kognitiven Fähigkeiten auftreten kann (Jones und Balster 1998; Wilkins-Haug 1997; Hersh et al. 1985). Außerdem wurden bei 9 von 16 untersuchten Schwangerschaften mit messbarem Toluolserumspiegel oder Intoxikation vorzeitige Wehen und Frühgeburten beobachtet (Wilkins-Haug und Gabow 1991). Eine erhöhte Spontanabortalrate wurde bisher bei Toluol schnüffelnden Schwangeren nicht gefunden (Bukowski 2001).

Empfehlung für die Praxis

Das Schnüffeln von Lösungsmitteln in der Schwangerschaft ist unter allen Umständen zu vermeiden. Sporadischer Abusus rechtfertigt nicht zwangsläufig einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch (► Kap. 1.16). In schweren Fällen ist dieser aber zu diskutieren. Mit Hilfe einer weiterführenden Ultraschalluntersuchung sollte die fetale Entwicklung kontrolliert werden.

Literatur

- Abel EL: An update on the incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 437–43.
- Abel EL: What really causes FAS? *Teratology* 1999; 59: 4–6.
- Ackerman JP, Riggins T, Black MM: A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics* 2010; 125: 554–65.
- Aden U: Methylxanthines during pregnancy and early postnatal life. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 200: 373–89.
- Addis A, Moretti ME, Ahmed SF, et al.: Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 341–69.
- Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, et al.: Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. *Alcohol* 2008; 42: 369–74.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM: Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 622–8.

- Anderson ME, Johnson DC, Batal HA: Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the Back to Sleep era. *BMC Med* 2005; 3: 4.
- Arlettaz R, Kashiwagi M, Das Kundu S, et al.: Methadone maintenance in a Swiss perinatal center: II. Neonatal outcome and social resources. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 145–50.
- Autti-Ramo I, Fagerlund A, Ervalahti N, et al.: Fetal alcohol spectrum disorders in Finland: Clinical delineation of 77 older children and adolescents. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 137–43.
- Bailey BN, Delaney-Black V, Covington JH, et al.: Prenatal exposure to binge drinking and cognitive and behavioral outcomes at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1037–43.
- Bakker R, Steegers EA, Obradov A, et al.: Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1691–8.
- Bandstra ES, Morrow CE, Vogel AL, et al.: Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Teratology* 2002; 24: 297–308.
- Bandstra ES, Vogel AL, Morrow CE, et al.: Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Subst Use Misuse* 2004; 39: 25–59.
- Bandstra ES, Morrow CE, Mansoor E, et al.: Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis* 2010; 29: 245–58.
- Barr HM, Streissguth AP: Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 441–8.
- Barr HM, Bookstein FL, O'Malley KD, et al.: Binge drinking during pregnancy as a predictor of psychiatric disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in young adult offspring. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1061–5.
- Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, et al.: Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 824–34.
- Beeghly M, Martin B, Rose-Jacobs R, et al.: Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9.5 years: moderating effects of child age, birthweight, and gender. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 98–115.
- Bekkhuis M, Skjothaug T, Nordhagen R, et al.: Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatr* 2010; 99: 925–8.
- Bell SH, Stade B, Reynolds JN, et al.: The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1084–9.
- Berghella V, Lim PJ, Hill MK, et al.: Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 312–7.
- Bille C, Olsen J, Vach W, et al.: Oral clefts and life style factors – a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 173–81.
- Binder T, Vavrinkova B: Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 80–6.
- Blumh EC, Daniels J, Pollock BH, et al.: Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 663–9.
- Bowen SE, Irtenkauf S, Hannigan JH, et al.: Alterations in rat fetal morphology following abuse patterns of toluene exposure. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 161–9.
- Brent RL, Christian MS, Diener RM: Evaluation of the Reproductive and Developmental Risks of Caffeine. *Birth Def Res B* 2011; 92: 152–87.
- Breslau N, Paneth N, Lucia VC, et al.: Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1047–53.

- Brion MJ, Leary SD, Smith GD, et al.: Similar associations of parental prenatal smoking suggest child blood pressure is not influenced by intrauterine effects. *Hypertension* 2007; 49: 1422–8.
- Brooks DR, Mucci LA, Hatch EE, et al.: Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in offspring. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 997–1005.
- Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC: Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010; 116: 364–74.
- Bukowski JA: Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33: 147–56.
- Campolongo P, Trezza V, Palmery M, et al.: Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations. *Int Rev Neurobiol* 2009; 85: 117–33.
- Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, et al.: Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 1040–9.
- Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, et al.: Amphetamine addiction during pregnancy: 14 year follow-up of growth and school performance. *Acta Paediatr* 1996; 85: 204–8.
- Chang L, Alicata D, Ernst T, et al.: Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction* 2007; 102 (Suppl 1):16–32.
- Chanoine JP, Toppet V, Bordoux P, et al.: Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 65–8.
- Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE: Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology* 1988; 37: 201–4.
- Chen A, Penell ML, Klebanoff MA, et al.: Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 121–30.
- Chiriboga CA, Kuhn L, Wasserman GA: Prenatal cocaine exposures and dose-related cocaine effects on infant tone and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 2007; 29: 323–30.
- Chung KC, Kowalski CP, Kim HY, et al.: Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 485–91.
- Coleman T, Chamberlain C, Cooper S, et al.: Efficacy and safety of nicotine replacement therapy for smoking cessation in pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2011; 106: 52–61.
- Coles CD, Platzman KA: Behavioral development in children prenatally exposed to drugs and alcohol. *Int J Addict* 1993; 28: 1393–433.
- Cornelius MD, De Genna NM, Leech SL et al. Effects of prenatal cigarette smoke exposure on neurobehavioral outcomes in 10-year-old children of adolescent mothers. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 137–44.
- Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, et al.: Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 217–25.
- Dahshan A: Prenatal exposure to methamphetamine presenting as neonatal cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 88–90.
- Day NL, Leech SL, Richardson GA, et al.: Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1584–91.
- De la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, et al.: Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005; 293: 1212–22.
- De Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araujo PC, et al.: Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr* 2006; 149: 781–7.
- DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, et al.: First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 638–46.
- Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al.: Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol* 2008; 167: 485–91.
- Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM: Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008; 84: 30–44.

- Eiden RD, McAuliffe S, Kachadourian L, et al.: Effects of prenatal cocaine exposure on infant reactivity and regulation. *Neurotoxicol Teratol* 2009; 31: 60–8.
- Elliott L, Loomis D, Lottritz L, et al.: Case-control study of a gastroschisis cluster in Nevada. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 1000–6.
- English DR, Hulse GK, Milne E, et al.: Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997; 92: 1553–60.
- EUROMAC: A European Concerned Action: Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1–87.
- Eyler FD, Behnke M, Conlon M, et al.: Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics* 1998 [a]; 101: 229–37.
- Eyler FD, Behnke M, Conlon M et al.: Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics* 1998 [b]; 101: 237–41.
- Fantel AG, Shepard TH: Prenatal cocaine exposure. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 83–5.
- Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, et al.: The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: review of human and animal data. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 125–50.
- Farooq MU, Ducommun E, Goudreau J: Treatment of a hyperkinetic movement disorder during pregnancy with dronabinol. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 249–51.
- Felix RJ, Chambers CD, Dick LM, et al.: Prospective pregnancy outcome in women exposed to amphetamines. *Teratology* 2000; 61: 441.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT: Maternal smoking before and after pregnancy: effect on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1998; 97: 815–22.
- Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, et al.: Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 435–44.
- Fleming P, Blair PS: Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev* 2007; 83: 721–5.
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al.: Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377: 1331–40.
- Forinash AB, Pitlick JM, Clark K, et al.: Nicotine replacement therapy effect on pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1817–21.
- Forrester MB, Merz RD: Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986–2002. *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70: 7–18.
- Fried PA, Watkinson B: 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Develop Behavioral Pediatrics* 1990; 11: 49–58.
- Fried PA, Watkinson B, Gray R: Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotox Teratol* 1999; 21: 513–25.
- Fried PA, James DS, Watkinson B: Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 431–6.
- George L, Granath F, Johansson AL, et al.: Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 2006; 17: 500–5.
- Goel N, Beasley D, Rajkumar V, et al.: Perinatal outcome of illicit substance use in pregnancy-comparative and contemporary socio-clinical profile in the UK. *Eur J Pediatr* 2011; 170(2): 199–205.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, et al.: Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 521–32.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, et al.: Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 254–63.

- Golub M, Costa L, Crofton K, et al.: NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 471–84.
- Good MM, Solt I, Acuna JG, et al.: Methamphetamine use during pregnancy: maternal and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 330–4.
- Gouin K, Murphy K, Shah PS: Effects of cocaine use during pregnancy on low birth-weight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 340–12.
- Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, et al.: Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem* 2010; 56: 1442–50.
- Grosso LM, Triche EW, Belanger K, et al.: Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1035–41.
- Hanke W, Kalinka J, Florek E, et al.: Passive smoking and pregnancy outcome in central Poland. *Hum Experiment Toxicol* 1999; 18: 265–71.
- Hartwig C, Haasen C, Reimer J, et al.: Pregnancy and birth under maintenance treatment with diamorphine (heroin): a case report. *Eur Addict Res* 2008; 14: 113–4.
- Hatsukami DK, Lemmonds C, Zhang Y, et al.: Evaluation of carcinogen exposure in people who used „reduced exposure“ tobacco products. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 844–52.
- Hersh JH, et al.: Toluene embryopathy. *J Pediat* 1985; 106: 922–7.
- Honein MA, Rasmussen SA: Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 2000; 62: 145–6.
- Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, et al.: Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85: 743–51.
- Hulse GK, O'Neill G, Pereira C, et al.: Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 424–8.
- Hulse GK, O'Neil G, Arnold-Reed DE: Methadone maintenance vs. implantable naltrexone treatment in the pregnant heroin user. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 170–1.
- Hunt RW, Tzioumi D, Collins E, et al.: Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Hum Dev* 2008; 84: 29–35.
- Hurt H, Betancourt LM, Malmud EK, et al.: Children with and without gestational cocaine exposure: a neurocognitive systems analysis. *Neurotoxicol Teratol* 2009; 31: 334–41.
- Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, et al.: Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence. *Acta Paediatr* 2007; 96: 377–82.
- Jackson L, Ting A, McKay S, et al.: A randomised controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F300–4.
- Jacobson JL, Jacobson SW: Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 25–30.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NHI, et al.: Caffeine intake and fecundability: A follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 289–95.
- Johnson RE, Jones HE, Fischer G: Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 87–101.
- Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999–1001.
- Jones KL: The Effects of Alcohol on Fetal Development. *Birth Def Res C* 2011; 93: 3–11.
- Jones HE, Balster RL: Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 153–67.
- Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al.: Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2320–31.

- Källén K: Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87: 29–32.
- Källén K: Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999; 60: 146–50.
- Kakko J, Heilig M, Sarman I: Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96: 69–78.
- Kelly Y, Sacker A, Gray R, et al.: Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol* 2009; 38: 129–40.
- Kelly YJ, Sacker A, Gray R, et al.: Light drinking during pregnancy: still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age? *J Epidemiol Community Health* 2010.
- Klebanoff MA, Zhang J, Zhang C, et al.: Maternal serum theobromine and the development of preeclampsia. *Epidemiology* 2009; 20: 727–32.
- Kuczowski KM: Liquid ecstasy during pregnancy. *Anaesthesia* 2004; 59: 926.
- Kulig M, Luck W, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group, Germany: The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. *Hum Experiment Toxicol* 1999; 18: 241–44.
- Lackmann GM, Salzberger U, Chen M et al.: Tabakspezifische transplazentare Kanzenogene, Nikotin und Cotinin im Urin von Neugeborenen rauchender Mütter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 333–8.
- Lackmann GM, Angerer J, Töllner U: Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 2000; 47: 598–601.
- Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE: Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; Apr 16 [Epub ahead of print].
- LaGasse LL, Woules T, Newman E et al.: Prenatal methamphetamine exposure and neonatal neurobehavioral outcome in the USA and New Zealand. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 166–75.
- Laget-Corsin L, Baroche J: L'anesthésie au gamma-hydroxybutyrate de sodium dans l'opération césarienne. *Anesth Anal Rean* 1972; 29: 43–9.
- Larkby CA, Goldschmidt L, Hanusa BH, et al.: Prenatal alcohol exposure is associated with conduct disorder in adolescence: findings from a birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 262–71.
- Lee BE, Hong YC, Park H, et al.: Secondhand smoke exposure during pregnancy and infantile neurodevelopment. *Environ Res* 2011; 111: 539–44.
- Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, et al.: Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: 250–7.
- Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, et al.: Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F351–61.
- Lester BM, Padbury JF: Third pathophysiology of prenatal cocaine exposure. *Dev Neurosci* 2009; 31: 23–35.
- Leviton A, Cowan L: A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risks of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1271–310.
- Li D-K, Mueller BA, Hickok DE, et al.: Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies. *Am J Public Health* 1996; 86: 249–53.
- Linnet KM, Wisborg K, Obel C, et al.: Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005; 116: 462–7.
- Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, et al.: Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatr* 2009; 98: 173–9.
- Little BB, Wilson GN, Jackson G: Is there a cocaine syndrome? Dysmorphic and anthropometric assessment of infants exposed to cocaine. *Teratology* 1996; 54: 145–9.

- Little J, Cardy A, Arslan MT, et al.: United Kingdom-based case-control study. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004 [a]; 41: 381–6.
- Little J, Cardy A, Munger RG: Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004 [b]; 82: 213–8.
- Majewski E, Fischbach H, Pfeiffer J et al.: Zur Frage der Interruption bei alkoholkranken Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 895–8.
- Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al.: Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 121: e810–6.
- Maritz GS: Are nicotine replacement therapy, varenicline or bupropion options for pregnant mothers to quit smoking? Effects on the respiratory system of the offspring. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 193–210.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L: Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997; 56: 241–3.
- Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, et al.: Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1120–32.
- McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, et al.: Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354: 1441–2.
- Menegaux F, Ripert M, Hemon D, et al.: Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 293–9.
- Mercado A, Johnson G, Calver D, et al.: Cocaine, pregnancy and postpartum intracerebral hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 467–72.
- Messinger DS, Bauer CR, Das A, et al.: The maternal lifestyle study: cognitive, motor and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics* 2004; 113: 1677–85.
- Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, et al.: Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies cohort, 1959–1967. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 257–61.
- Morales-Suárez-Varela MM, Bille C, Christensen K, et al.: Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 51–7.
- Nanovskaya T, Deshmukh S, Brooks M, et al.: Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 26–33.
- Nelson E, Jodscheit K, Guo Y: Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicology. Part 1: gross morphological effects. *Hum Experiment Toxicol* 1999 [a]; 18: 252–6.
- Nelson E, Goubet-Wiemers C, Guo Y et al.: Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicology. Part 2: histological changes. *Hum Experiment Toxicol* 1999 [b]; 18: 257–64.
- Nguyen D, Smith LM, LaGasse LL, et al.: Intrauterine growth of infants exposed to prenatal methamphetamine: results from the infant development, environment, and lifestyle study. *J Pediatr* 2010; 157: 337–9.
- Nuesslein TG, Beckers D, Rieger CHL: Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections. *Hum Experiment Toxicol* 1999; 18: 283–90.
- Nulman I, Rovet J, Kennedy D, et al.: Binge alcohol consumption by non-alcohol-dependent women during pregnancy affects child behavior, but not general intellectual functioning; a prospective controlled study. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7: 173–81.
- Obel C, Henriksen TB, Heedegard M, et al.: Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 37–48.
- O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM, et al.: Prenatal alcohol exposure and attention, learning and intellectual ability at 14 years: a prospective longitudinal study. *Early Hum Dev* 2007; 83: 115–23.

- Obel C, Linnert KM, Henriksen TB, et al.: Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring – comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 698–705.
- Obel C, Olsen J, Henriksen TB, et al.: Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for hyperkinetic disorder? – Findings from a sibling design. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 338–45.
- O'Connor A, Alto W, Musgrave K, et al.: Observational study of buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women in a family medicine residency: reports on maternal and infant outcomes. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 194–201.
- Oei J, Abdel-Latif ME, Clark R, et al.: Short-term outcomes of mothers and infants exposed to antenatal amphetamines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F36–F41.
- O'Leary CM, Nassar N, Zubrick SR, et al.: Evidence of a complex association between dose, pattern and timing of prenatal alcohol exposure and child behaviour problems. *Addiction* 2010; 105: 74–86.
- Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R, et al.: Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 668–75.
- Ornoy A, Ergaz Z: Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 364–79.
- Passar KT, Little RE, Savitz DA, et al.: Effect of paternal alcohol consumption before conception on infant birth weight. *Teratology* 1998; 57: 294–301.
- Peck JD, Leviton A, Cowan LD: A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 2549–76.
- Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, et al.: Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotox Teratol* 1998; 20: 61–7.
- Rasmussen C, Soleimani M, Pei J: Executive functioning and working memory deficits on the CANTAB among children with prenatal alcohol exposure. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18: e44–e53.
- Richardson GA, Conroy ML, Day NL: Prenatal cocaine exposure: effects on the development of school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18: 627–34.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C: Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics* 2007; 120: e1017–e1027.
- Rogers JM: Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008; 84: 1–15.
- Rogers JM: Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152–60.
- Rohrmeister K, Bernert G, Langer M, et al.: Opiatabhängigkeit in der Schwangerschaft – Konsequenzen für das Neugeborene. Ergebnisse eines interdisziplinären Betreuungsmodells. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205: 224–30.
- Sasco AJ, Vainio H: From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Experiment Toxicol* 1999; 18: 192–201.
- Sayal K, Heron J, Golding J, et al.: Binge pattern of alcohol consumption during pregnancy and childhood mental health outcomes: longitudinal population-based study. *Pediatrics* 2009; 123: e289–96.
- Schaefer C, Spielmann H: Kokain in der Schwangerschaft: ein zweites Contergan? *Geburtsh Frauenheilk* 1990; 50: 899–900.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2000.
- Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, et al.: Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 560–9.

- Schöneck U, Spohr HL, Willms J et al.: Alkoholkonsum und intrauterine Dystrophie; Auswirkungen und Bedeutung im Säuglingsalter. *Monatschr Kinderheilk* 1992; 140: 34–41.
- Shenassa ED, Brown MJ: Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics* 2004; 114: 497–505.
- Shi M, Christensen K, Weinberg CR, et al.: Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 76–90.
- Shi M, Wehby GL, Murray JC: Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008; 84: 16–29.
- Siddappa R, Fletcher J, Heard A, et al.: Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 805–810.
- Signorello LB, McLaughlin JK: Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15: 229–39.
- Simmons RW, Madra NJ, Levy SS, et al.: Co-regulation of movement speed and accuracy by children with heavy prenatal alcohol exposure. *Percept Mot Skills* 2011; 112: 172–82.
- Skelly AC, Holt VL, Mosca VS, et al.: Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington State. *Teratology* 2002; 66: 91–100.
- Smith L, Yonekura ML, Wallace T, et al.: Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 17–23.
- Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, et al.: Motor and cognitive outcomes through three years of age in children exposed to prenatal methamphetamine. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 176–84.
- Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC: Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *J Pediatr* 2007; 150: 175–9, 179.
- Steinhausen HC, Spohr HL: Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome: Psychopathology, behavior and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 334–8.
- Stone KC, Lagasse LL, Lester BM, et al.: Sleep problems in children with prenatal substance exposure: the Maternal Lifestyle study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 452–6.
- Strandberg-Larsen K, Gronboek M, Andersen AM, et al.: Alcohol drinking pattern during pregnancy and risk of infant mortality. *Epidemiology* 2009; 20: 884–91.
- Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM: A dose-response study of the enduring effects of prenatal alcohol exposure: Birth to 14 years. In: Spohr HL, Steinhausen HC (eds.) *Alcohol, pregnancy and the developing child*. New York: Cambridge University Press 1996; pp.141–68.
- Sun Y, Strandberg-Larsen K, Vestergaard M, et al.: Binge drinking during pregnancy and risk of seizures in childhood: a study based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 313–22.
- Thajam D, Atkinson DE, Sibley CP, et al.: Is neonatal abstinence syndrome related to the amount of opiate used? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010; 39: 503–9.
- Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, et al.: High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 324–31.
- Wachsmann L, Schuetz S, Chan LS, et al.: What happens to babies exposed to phencyclidine (PCP) in utero? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15: 31–9.
- Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, et al.: Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996; 53: 261–7.
- Werler MM: Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997; 55: 382–8.

- Wilkins-Haug L: Teratogen update: toluene. *Teratology* 1997; 55: 145–51.
- Wilkins-Haug L, Gabow PA: Toluene abuse during pregnancy: Obstetric complications and perinatal outcomes. *Obst Gynecol* 1991; 77: 504–9.
- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al.: Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 322–7.
- Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, et al.: Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003; 326: 420–3.
- Woods JR: Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann New York Acad Sci* 1998; 46: 1–11.
- Zalacain M, Sierrasesumaga L, Larrannaga C, et al.: Effects of benzopyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) in vitro and of maternal smoking in vivo on micronuclei frequencies in fetal cord blood. *Pediatr Res* 2006; 60: 180–4.
- Zeiger JS, Beatty TH, Liang KY: Oral clefts, maternal smoking, and TGFA: a meta-analysis of gene-environment interaction. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 58–63.

2.22 Vergiftungen und Toxine

2.22.1 Schwangerschaftsverlauf nach Vergiftungen

Zur Einwirkung tierischer und pflanzlicher Toxine sowie Vergiftungen durch Arzneimittel und Chemikalien und ihrer Therapie in der Schwangerschaft liegen vorwiegend Einzelfallberichte vor. Daher ist eine differenzierte Risikobewertung schwierig. Eine epidemiologische Studie aus Ungarn untersucht den Schwangerschaftsverlauf von 109 Frauen, die wegen akuter Vergiftungen während verschiedener Phasen der Schwangerschaft im Krankenhaus behandelt wurden. In 70% der Fälle handelte es sich um Suizidversuche, meist mit Arzneimitteln (Czeizel et al. 1988). Von den 96 lebend geborenen Kindern wiesen 7 Fehlbildungen auf, nur bei 2 Kindern schien ein kausaler Zusammenhang plausibel. Bei der Beurteilung aller Entwicklungsparameter war der mit 6,5% erhöhte Anteil geistig retardierter Kinder der einzig signifikante Befund, der aber aufgrund der kleinen Fallzahl nicht verallgemeinert werden sollte. In einer späteren, deutlich erweiterten Untersuchung derselben Autorengruppe findet sich ebenfalls keine signifikant erhöhte Fehlbildungsrate. Das gilt auch für die 27 Schwangeren, die zwischen Woche 5 und 10 hohe Medikamentendosen in suizidaler Absicht eingenommen hatten (Czeizel et al. 1997). In einer dänischen Publikation zu Suizidversuchen bei 122 Schwangeren fand man zwar eine verdoppelte Rate an Spontanaborten, aber kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko und keine Zunahme der Frühgeburten (Flint et al. 2002). Die ungarische Arbeitsgruppe (Czeizel et al. 2008) betont den Nutzen ihrer zwischen 1960 und 1993 erhobenen Daten zu Suizidversuchen bei etwa 1.000 Schwangeren für die Prüfung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei den betreffenden Medikamenten.

2.22.2 Behandlung von Vergiftungen in der Schwangerschaft

Häufig wird die Frage gestellt, wie eine Schwangere nach Suizidversuch behandelt werden sollte. Dabei spielen sowohl die Sorge um die spezifische Embryotoxizität der eingenommenen Noxe eine Rolle als auch die Unbedenklichkeit der indizierten Antidotbehandlung. Bisherige Erfahrungen belegen, dass eine Gefährdung des Feten primär von der Noxe und nicht von der Antidotbehandlung ausgeht. Dies wurde z.B. bei Methanol-Intoxikation ebenso beobachtet wie bei Überdosen von Paracetamol und Eisenpräparaten.

Andererseits gibt es praktisch zu keinem Antidot epidemiologische Studien im 1. Trimenon, welche die Verträglichkeit der Therapie für den Embryo belegen. Die vorliegenden Fallberichte und Fallserien geben bislang jedoch keinerlei Hinweise auf Teratogenität oder Fetotoxizität, abgesehen vom *Chelatbildner Penicillamin*, der *Ethanoltherapie* und *Methylenblau* (nach Injektion in die Amnionhöhle). Zum Chelatbildner *Dimercaprol* (2,3-Dimercaptopropanol, Synonym: *British Anti-Lewisite* = BAL) liegen mehrere Fallberichte zur Anwendung bei Arsen- und Bleivergiftung vor, die keine Hinweise für ein embryotoxisches Risiko geben (Bailey 2003). Der chemisch verwandte, in Deutschland zugelassene Chelatbildner *2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure* (DMPS; Dimaval[®]), ist ähnlich zu bewerten. Allerdings ist bei jeder länger dauernden Chelattherapie zu bedenken, dass auch essenzielle Nahrungsbestandteile wie z.B. Zink eliminiert werden und sich daraus potenziell riskante Mangelzustände für den Feten ergeben können.

Umfangreichere Erfahrungen gibt es zu Antidotsubstanzen, die vor allem bei anderen Indikationen eingesetzt werden, wie z.B. *Atropin*, *Pyridoxin*.

Bei der auch in der Schwangerschaft häufiger beschriebenen Paracetamol-Vergiftung in suizidaler Absicht besteht ein doppeltes Risiko der mütterlichen und fetalen Leberschädigung. Die Therapie mit dem Antidot *Acetylcystein* (Fluimucil Antidot[®]) richtet sich wie bei Nichtschwangeren nach der eingenommenen Menge Paracetamol oder der Paracetamolkonzentration im Serum der Mutter (McElhatton et al. 1996). Acetylcystein überwindet die Plazenta und ist auch beim Feten als Antidot wirksam (Horowitz et al. 1997).

Auch bei Eisenvergiftungen in suizidaler Absicht würde das Unterlassen einer Antidottherapie mit *Deferoxamin* (Desferal[®]) Mutter und Feten gefährden (McElhatton et al. 1991; Olenmark et al. 1987). *Silibinin* (Legalon[®] SIL), ein „Leberschutzmittel“ aus *Mariendistel*, das bei Knollenblätterpilzvergiftung eingesetzt wird, hat sich bei Anwendung im 1. Trimenon bisher nicht als teratogen erwiesen. Die Erfahrungen beruhen allerdings auf nur 5 betroffenen Kindern im spanischen Geburtenregister (Rodriguez-Pinilla, pers. Mitteilung 2007).

Empfehlung für die Praxis

Grundsätzlich muss jede Schwangere mit einer Intoxikation so behandelt werden wie eine Nichtschwangere, d.h. es müssen alle therapeutischen Maßnahmen, die aus klinisch-toxikologischer Sicht indiziert sind, eingesetzt werden. Allerdings sollte die Entgiftungsbehandlung aktuellen Richtlinien folgen. Die in den folgenden Fallberichten beschriebenen Therapiemaßnahmen sind nicht immer aktuell, da es sich z.T. um „historische“ Berichte handelt. Aufgrund neuer Erkenntnisse haben sich die Therapieempfehlungen bei Vergiftungen in den vergangenen Jahren teilweise grundlegend geändert. Da es den Rahmen dieses Buchs sprengen würde, darauf einzugehen, sollten im Bedarfsfall kompetente Gifteinformationszentren befragt werden.

2.22.3 Chemikalien

Arsen

Mehrere Fallberichte beschreiben Arsenvergiftungen bei Schwangeren nach dem 1. Trimenon. In den meisten Fällen waren die Neugeborenen gesund, sogar bei intoxikationsbedingten Enzephalopathien der Mutter. Es wurde jedoch auch über letale Verläufe berichtet und über Frühgeburten mit kurz darauf verstorbenen Neugeborenen (Bollinger et al. 1992; Daya et al. 1989; Lugo et al. 1969; Kantor und Levin 1948).

Kohlenmonoxid (CO)

CO überwindet die Plazenta und kann im fetalen Blut zu vergleichbaren Konzentrationen wie im mütterlichen Blut führen. Empirische Beobachtungen, tierexperimentelle Ergebnisse und theoretische Berechnungsmodelle zeigen, dass im Feten sowohl beim Anfluten als auch beim Abbau des CO mit einer mehrstündigen Verzögerung zu rechnen ist. Erst nach etwa 14–24 h wird ein Gleichgewicht erreicht, die Eliminationshalbwertszeit ist beim Feten 4- bis 5-mal länger als bei der Mutter (Übersicht in Barlow und Sullivan 1982).

ZNS-Schäden beim Feten werden insbesondere dann beschrieben, wenn die Mutter bewusstseins eingeschränkt war bzw. eine Grad-4- oder -5-Symptomatik aufwies, auch dann, wenn sie sich rasch wieder erholte. Zu den möglichen späteren klinischen Auffälligkeiten beim Kind zählen mentale und motorische Entwicklungsretardierungen, aber auch schwere zerebralparetische Schädigungen. Der reife Fet reagiert empfindlicher auf die CO-Intoxikation als der Embryo während der Organogenese.

Eine geringgradige akute Exposition der Mutter mit vorübergehenden leichten Symptomen wie Kopfschmerzen und Übelkeit (entsprechend Grad 1–2) oder die chronische CO-Exposition, z.B. im Rahmen der beim Rauchen üblichen Belastungen (1 Packung Zigaretten/Tag oder bis etwa 30 ppm Raum- bzw. Stadtluft aufgrund gewerblicher oder Umweltextposition) führt zu mütterlichen COHb-Konzentrationen von 2–10% und ist offenbar nicht mit fetalen Schäden assoziiert (Koren et al. 1991; Übersicht in Barlow und Sullivan 1982). Der Fet einer Raucherin toleriert eine zusätzliche CO-Exposition keineswegs besser, weil er bereits daran gewöhnt ist, denn seine Kompensationsfähigkeit ist möglicherweise schon ausgeschöpft.

Seit über 70 Jahren (Maresch 1929) gibt es Berichte über CO-Vergiftungen in der Schwangerschaft, die sowohl unauffällige Verläufe als auch Fruchttod und ZNS-Defekte beschreiben (Yildiz et al. 2010; Aubard und Magne 2000; Kopelman und Plaut 1998; eigene Beobachtungen).

Abgesehen von den ZNS-Schäden sind teratogene, also fehlbildungsauslösende, Wirkungen des CO unwahrscheinlich.

Bedenken zur fetalen Verträglichkeit der Therapie der CO-Vergiftung mit der hyperbaren Sauerstofftherapie wegen möglicher Retinaschädigung oder vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus wurden geäußert, aber nicht bestätigt (Silverman und Montano 1997). Auf jeden Fall birgt eine unzureichend behandelte schwere CO-Intoxikation das größere fetotoxische Risiko.

Empfehlung für die Praxis

Aufgrund der stark verzögerten Kinetik des CO im fetalen Organismus und den daraus resultierenden erhöhten Risikos hypoxischer ZNS-Schädigung beim Kind muss die Indikation zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei Schwangeren mit CO-bedingten Bewusstseins Einschränkungen großzügig gestellt werden. Die Therapie sollte länger durchgeführt werden, als es Symptome und CO-Konzentrationsverlauf bei der Mutter nahelegen. Jede Schwangere mit Bewusstseins Einschränkung durch CO, mit einer COHb-Konzentration > 20% oder mit Abweichungen der fetalen Herzfrequenz (Dezelerationen, Tachykardie, silente Herzfrequenz) muss so rasch wie möglich hyperbar behandelt werden und bis zum Beginn der Therapie 100% Sauerstoff erhalten. Da CO den Feten stark verzögert erreicht und nur sehr langsam wieder abgebaut wird, ist auch ein um viele Stunden verzögerter Behandlungsbeginn bei bereits einsetzender Spontanbesserung mütterlicher Symptome noch sinnvoll und indiziert!

Methanol

Eine *Methanol*-Vergiftung in der Schwangerschaft kann den Feten bei länger bestehender Azidose sekundär schädigen. Obwohl Methanol plazentagängig ist, scheint der Fet zunächst durch seine langsamere Verstoffwechslung des Methanols zu dessen toxischen Metaboliten Formaldehyd und Ameisensäure relativ geschützt zu sein. Die klassische Therapie mit Ethanol i.v. exponiert natürlich auch den Feten mit Alkohol und ist aufgrund der nicht auszuschließenden neurologischen Folgen, die vom Binge Drinking und von der Tokolyse mit Alkohol bekannt sind, nicht völlig unbedenklich. Daher wird *Fomepizol* als alternatives Antidot vorgeschlagen (Velez et al. 2003). Auf jeden Fall darf weder bei Methanol noch bei *Ethylenglykol*-Intoxikation eine (Alkohol-)Therapie aus falscher Rücksicht auf den Embryo unterbleiben (Tenenbein 1997). Ein Fallbericht mit Methanol-Intoxikation in der Spätschwangerschaft beschreibt ein gesundes Neugeborenes nach Behandlung der Mutter mit Ethanol, Hämodialyse und Alkalisierung (Hantson et al. 1997). In einem weiteren Fall verstarben die Mutter und das per Sectio in Woche 30 entbundene Kind einige Tage nach der Geburt. Bei der azidotischen Mutter (pH 7,17) wurde nach 36 h eine Alkoholtherapie begonnen und erst am 3. Tag mit Fomepizol behandelt. Im Blut des azidotischen Neugeborenen (pH 6,9) fanden sich mit 61,6 mg/dl Methanol ähnliche Konzentrationen wie bei der Mutter (Belson und Morgan 2004).

Organophosphate

Einige Fallberichte schildern akzidentelle und suizidale Überdosierungen mit unterschiedlichem Ausgang. Eine Mutter in SSW 19 berichtete, 2 h nach Aufnahme von *Chlorpyrifos* in suizidaler Absicht keine Kindsbewegungen mehr gespürt zu haben. Nach anfänglicher Magenspülung wurde erst 10 h später eine Intensivtherapie begonnen. Inzwischen war der Fet verstorben. Außer niedrigen mütterlichen Pseudocholinesterase-Konzentrationen fanden sich hohe Konzentrationen an Chlorpyrifos im fetalen Blut. Einige weitere (suizidale) Organophosphat-Intoxikationen von Schwangeren endeten mit der Geburt gesunder Kinder. In diesen Fällen erfolgte eine rasche Therapie, u.a. mit Atropin und *Pralidoxim*, nicht immer überlebte aber die Mutter (Jajoo et al. 2010; Kamha et al. 2005; Sebe et al. 2005a). Eines dieser Kinder entwickelte sich bis zum Alter von 4 Jahren unauffällig.

Paraquat

In Berichten über 9 Schwangere, die in suizidaler Absicht größere Mengen des Herbizids *Paraquat* eingenommen hatten, wurde geschildert, dass kein Fet und nur zwei Mütter die Intoxikation überlebten. Die Paraquatkonzentrationen waren im Feten höher als im mütterlichen Serum (Talbot 1988). Ein weiterer Fallbericht beschreibt die Einnahme von 80–100 ml Paraquat in suizidaler Absicht in SSW 6. Die Mutter wurde erfolgreich u.a. mit Hämodialyse behandelt. Die Schwangerschaft schien sich unbeeinträchtigt weiterzuentwickeln, wurde aber in Woche 9 abgebrochen. Im embryonalen Gewebe fanden sich 0,25 µg/g und in der Amnionflüssigkeit 0,05 µg/ml Paraquat. Die mütterlichen Serumwerte sollen zu diesem Zeitpunkt deutlich darunter gelegen haben (initial waren es 4,8 µg/ml). Die Autoren diskutieren einen größeren Schutz des Embryos gegenüber Paraquat im Vergleich zum reifen Feten. Sie weisen darauf hin, dass insbesondere bei Intoxikationen in der späteren Schwangerschaft der dann ohnehin stärker gefährdete Fet ein für die Mutter riskantes Reservoir für rückflutendes Paraquat darstelle und unter diesem Aspekt ein Schwangerschaftsabbruch erörtert werden müsse (Tsatsakis et al. 1996). Eine

Ausnahme ist der Bericht über die Geburt eines reifen, gesunden und sich bis zum Alter von 5 Jahren normal entwickelten Mädchens, dessen Mutter in SSW 27 eine Überdosis Paraquat zu sich genommen hatte und anschließend mit Kohle-Hämoperfusion, Hochdosis-Cyclophosphamid und Methylprednisolon behandelt worden war (Jenq et al. 2005).

Thallium

Berichtet wird über rund 20 Fälle von *Thallium*-Ingestion in suizidaler Absicht oder zur Provokation eines Aborts sowie über einen Fall mit chronischer Intoxikation durch ein thalliumhaltiges Rodentizid am Arbeitsplatz. Die meisten Kinder überlebten die mütterliche Vergiftung bei adäquater Therapie der Mutter. Außer Alopecie scheinen Frühgeburt und intrauterine Wachstumsretardierung, nicht aber Fehlbildungen mögliche Folgen einer pränatalen Exposition – auch im 1. Trimenon – zu sein (Hoffmann 2000).

Wasserintoxikation

Vereinzelte gibt es Berichte zur *Wasserintoxikation* unter der Geburt, z.B. den Fall eines 6 h alten Neugeborenen, das durch Krämpfe und eine Hyponatriämie mit 121 mmol/l auffiel (Mutter: 126 mmol/l). In diesem Fall hatte die Mutter wenige Stunden vor der Geburt 3 Liter Wasser getrunken. Die weitere Entwicklung des Kindes war unauffällig (West und Harding 2004).

2.22.4 Arzneimittel

Wie bereits einleitend beschrieben, ist ein erhebliches Risiko für den Feten offenbar erst dann gegeben, wenn die Mutter nach einer Überdosis von Medikamenten selbst vital bedroht ist und nicht adäquat mit Entgiftungsmaßnahmen oder supportiver Therapie versorgt wird. Generell muss die Mutter bei entsprechender Intoxikation wie eine Nichtschwangere behandelt werden. Ein Schwangerschaftsabbruch aus Furcht vor einer Schädigung der Frucht ist im Allgemeinen nicht gerechtfertigt. Die Entwicklung des Feten muss nach einem solchen Ereignis per Ultraschall – ggf. wiederholt – kontrolliert werden.

Acetylsalicylsäure

Zur Überdosis von *Acetylsalicylsäure* (ASS) in der Schwangerschaft gibt es nur wenige Verlaufsdokumentationen. Ein Fallbericht zur Einnahme von 16 g ASS in Woche 38 beschreibt bei der Mutter nach stationärer Aufnahme eine Salicylat-Blutkonzentration von 31,7 mg/dl. Wegen fetaler Hypoxie mit Bradykardie bis 60/min und späten Dezelerationen wurde eine Entbindung per Kaiserschnitt vorgenommen. Die direkt davor ermittelte ASS-Konzentration bei der Mutter betrug nur noch 14 mg/dl. Beim Neugeborenen waren es jedoch 35,2 mg/dl. Der Nabelarterien-pH betrug 7,49, pCO₂ 27 mmHg und Bicarbonat 18 mmol/l; die weitere Entwicklung des Kindes bis zur Entlassung war unauffällig (Anonymus 2001).

Das teratologische Beratungszentrum Newcastle in Großbritannien hat 101 Schwangerschaften nach ASS-Intoxikation nachverfolgt. In 26 Fällen hatte die Mutter ausschließlich ASS genommen, in 75 Fällen Kombinationspräparate oder zusätzlich andere Medikamente. Nur ein Kind wies eine Anomalie (Fußdeformität) auf, 82 Neugeborene waren gesund (McElhatton et al. 2001). Die in manchen Fällen bei der Mutter gemessenen ASS-Konzentrationen lagen über denen, die im Tierversuch

such bereits teratogene Schäden induzieren. Entwickelte die Mutter keine schweren toxischen Symptome, so traten weder fetale Blutungen noch Spontanaborte oder intrauteriner Fruchttod auf. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der in anderen Studien beobachteten Zunahme der Spontanabortrate nach therapeutischer Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) einschließlich ASS, Ibuprofen etc. (Li et al. 2003; Nielsen et al. 2001). Palatnick und Tenenbein (1998) postulierten, dass der Fet aufgrund höherer Sensibilität gegenüber ASS stärker gefährdet sei als die Mutter.

Carbamazepin

Eine *Carbamazepin*-Intoxikation in SSW 33 in suizidaler Absicht führte zum Koma der Patientin und wurde mit Aktivkohle und Plasmapherese behandelt. Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Feten zeigten sich nach der Geburt nicht; Apgar und Nabelarterien-pH waren normal (Saygan-Karamursel et al. 2005).

Clozapin

Eine an Schizophrenie erkrankte Mutter, deren Psychiater zu Beginn ihrer Schwangerschaft die Clozapintherapie abgesetzt hatte, nahm im 9. Monat 100–200 Tabletten à 100 mg in suizidaler Absicht ein. Die Mutter, zunächst bewusstlos und krampfend, überlebte, der neugeborene Knabe, intrauterin noch mit normaler Herzfrequenz, verstarb nach der Geburt. Die bei ihm nachgewiesenen Clozapinkonzentrationen erklären nach Einschätzung der Autoren den Verlauf (Klys et al. 2007).

Colchicin

In SSW 34 nahm eine Frau 8 mg/kg *Colchicin* ein. Das Kind wurde 10 h später per Sectio geboren, war gesund und wies nur einen sehr niedrigen Colchicinspiegel im Serum auf (< 5 ng/ml). Die Mutter verstarb trotz intensivmedizinischer Maßnahmen (Blache et al. 1982).

Digitalis

Ein Fallbericht beschreibt eine *Digitalis*-Intoxikation mit 8,9 mg *Digitoxin* im 7. Schwangerschaftsmonat. Nach Spontangeburt in Woche 30 verstarb das Kind am 3. Lebenstag. Beidseits fanden sich hämorrhagische Infarkte der Nieren und degenerative neuronale Veränderungen im ZNS, die als hypoxische Folge der anhaltenden Bradykardie gewertet wurden (Sherman und Locke 1960).

Eisenpräparate

Es gibt mehrere Publikationen zur *Eisen*-Überdosierung in der Schwangerschaft (Tran et al. 2000, 1998; McElhatton et al. 1998, 1993; Lacoste et al. 1992; Dugdale und Powell 1964). In einer Fallserie wurden 85 Schwangere mit Überdosis nachverfolgt. Sechs waren im 1. Trimenon exponiert, 37 im 2. und 41 im 3. Insgesamt gab es 73 Neugeborene ohne Fehlbildungen, 5 davon waren Frühgeborene, eines hatte einen angeborenen Genitalherpes und ein anderes – nach mütterlicher Eisen-Intoxikation in SSW 36/37 – einen ausgeprägten Neugeborenenikterus. Fünf Kinder wiesen unterschiedliche Fehlbildungen auf, alle waren im 2. oder 3. Trimenon exponiert. Zwei Spätaborte in Woche 22 und 29 wurden beobachtet, einer nach unmittelbar vorangehender Vergiftung, ein anderer nach einem Abdominaltrauma. Fünf Schwangerschaften wurden abgebrochen. Serumeisenkonzentrationen wurden in

51 Fällen ermittelt, davon lagen 21 im mittleren toxischen Bereich (60–89 $\mu\text{mol/l}$) und 8 im hoch toxischen ($> 90 \mu\text{mol/l}$) (McElhatton et al. 1998).

Eine Chelattherapie mit i.v. verabreichtem *Deferoxamin* ist indiziert, wenn die Serumeisenkonzentration über 55 $\mu\text{mol/l}$ liegt oder wenn eine Überdosis anzunehmen ist und die Schwangere krampft, bewusstlos oder im Schock ist. In diesen Fällen ist keine Serumeisen-Bestimmung abzuwarten.

In der o.g. Fallserie erhielten 41 Frauen Deferoxamin und 20 eine andere Entgiftungsbehandlung (Ipecac: 10, Magenspülung: 6, Aktivkohle: 3, Bicarbonat: 1). Alle Mütter überlebten. Es wurden keine toxischen Effekte durch Deferoxamin beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren beschrieben (Houry et al. 1995; Turk et al. 1993).

Ibuprofen

Zur Überdosierung von *Ibuprofen* in der Schwangerschaft gibt es nur wenige Publikationen. In einer Fallserie mit 60 Schwangerschaften fanden sich ein Kind mit einer nicht teratogen verursachten Fehlbildung des weichen Gaumens (Überdosis in Woche 27), 4 Spontanaborte und 16 Schwangerschaftsabbrüche (McElhatton et al. 2001). In einer späteren Zusammenfassung von McElhatton liegen Informationen zu 100 Schwangeren mit einer Überdosis Ibuprofen vor. Von 73 Lebendgeborenen wiesen 3 Kinder kardiale Anomalien auf. Dies sind zwar mehr als erwartet, die Fallzahl ist aber zu gering, um daraus einen Beleg für einen kausalen Zusammenhang abzuleiten (McElhatton, persönl. Mitteilung 2003). Die von anderen Autoren (Li et al. 2003) nach therapeutischer Anwendung von NSAID beobachtete erhöhte Spontanabortrate wird in dieser Fallserie nicht bestätigt.

Paracetamol

Beim Erwachsenen wird *Paracetamol* zu einem aktiven Metaboliten verstoffwechselt, der in hohen Konzentrationen hepatotoxisch wirkt und nur begrenzt durch Konjugation mit Glutathion entgiftet werden kann. Diese Konjugationsleistung entwickelt sich beim Feten mit fortschreitender Schwangerschaft. Die Metabolisierung des Paracetamols erfolgt in der fetalen Leber 10-mal langsamer als in der des Erwachsenen. Hierdurch bildet der Fet weniger toxische Metaboliten und ist dadurch relativ geschützt.

Vom teratologischen Beratungszentrum Newcastle in Großbritannien wurden 450 Schwangere mit Paracetamol-Überdosis erfasst und nachverfolgt (McElhatton et al. 2001), davon 40 mit Kombinationspräparaten, die zusätzlich Dextropropoxyphen enthielten. In 140 Fällen erfolgte die Einnahme im 1. Trimenon.

Insgesamt 11 Kinder wiesen verschiedenartige Fehlbildungen auf, die nicht für einen Kausalzusammenhang mit der Einnahme sprachen, zumal die Exposition jenseits des 1. Trimenons lag. Die Spontanabortrate war mit 8–10% nicht erhöht. Keines der Neugeborenen oder keiner der untersuchten abortierten Feten wies Zeichen einer Leber- oder Nierenschädigung auf. Dies trifft auch auf ein Kind zu, dessen Mutter in SSW 32/33 zweimal so hohe Paracetamol-Dosen eingenommen hatte, dass eine Lebertransplantation erwogen wurde (Rosevear et al. 1989).

Soweit Daten zu Acetylcystein als Antidot vorliegen, deuten diese nicht auf eine spezifische entwicklungstoxische Eigenschaft hin, sondern sprechen für einen Einsatz auch im Interesse des Feten (Wilkes et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

Wie auch außerhalb einer Schwangerschaft muss in Abhängigkeit von der Serumkonzentration des Paracetamols unverzüglich mit einer Antidottherapie begonnen werden, und zwar im Interesse von Mutter und Fet. Ein Aufschieben dieser Therapie hat in einzelnen Fällen zum Absterben des Feten bzw. zum Tod der Mutter geführt. Andererseits gibt es keine Hinweise auf Fetotoxizität, wenn toxische Symptome bei der Mutter ausbleiben oder keine toxischen Serumkonzentrationen erreicht werden. Daher ist ein Schwangerschaftsabbruch aus Furcht vor einer Paracetamol-Schädigung der Frucht primär nicht gerechtfertigt.

Podophyllin

Podophyllin, in hoher Dosis äußerlich aufgetragen, hat bei einzelnen Schwangeren zu psychiatrischer Symptomatik geführt, zu einem mütterlichen Todesfall, einem intrauterinen Fruchttod (Stoudemire et al. 1981; Slater et al. 1978; Montaldi et al. 1974; Chamberlain 1972; Ward et al. 1954) und einer Fehlbildung mit Beteiligung von Extremitäten, Herz und Ohr nach Exposition zwischen SSW 5 und 9 (Karol et al. 1980). Heute wird das besser verträgliche *Podophyllotoxin* anstelle des inzwischen obsoleten Rohprodukts Podophyllin verwendet.

Psychopharmaka

Trizyklische Antidepressiva wie z.B. *Amitriptylin* und *Dothiepin* können in Überdosis schwere toxische Symptome einschließlich Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle verursachen und hierüber auch den Feten gefährden. In einer Fallserie des teratologischen Beratungszentrums Newcastle in Großbritannien mit 18 Schwangeren, die zwischen 150 und 1.000 mg Amitriptylin eingenommen hatten, kam es in 16 Fällen zur Geburt eines gesunden Kindes, ein intrauteriner Fruchttod wurde registriert und eine Schwangerschaft abgebrochen (McElhatton et al. 2001). Von den gesunden Neugeborenen hatten 6 Mütter die Überdosis im 1. Trimenon eingenommen, 8 im 2. (davon hatten 3 mittlere bis schwere Vergiftungssymptome) und 2 im 3. Trimenon. Der intrauterine Fruchttod ereignete sich kurz nach einer Mischintoxikation mit schwerer Symptomatik in Woche 24.

Von 21 Schwangeren (ebenfalls Newcastle) mit *Dothiepin*-Überdosis nahmen 10 das Medikament im 1. Trimenon, 8 im 2. und 3 im 3. ein. Zwei Mütter entwickelten schwere Vergiftungssymptome, eine hatte Krampfanfälle. Es wurden 18 gesunde Neugeborene registriert, ein Neugeborenes wies ein systolisches Herzgeräusch auf (Exposition in Woche 23, zusätzlich Alkoholproblematik), jeweils eine Schwangerschaft endete mit Spontanabort und Abbruch. Zu den abortierten Feten lagen keine Untersuchungsbefunde vor.

Im Zusammenhang mit dem Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoff *Fluoxetin* wurden ebenfalls 21 Schwangerschaften mit Überdosis nachverfolgt. In 16 Fällen erfolgte die Einnahme im 1. Trimenon: 13 Neugeborene waren unauffällig, 3 Kinder zeigten folgende Auffälligkeiten: kavernöses Hämangiom, Hautanhängsel am Ohr plus Nävus an der Wange, schwere ZNS-Fehlbildung. Da bei allen 3 Müttern eine Mischintoxikation vorlag, ist ein kausaler Bezug zu Fluoxetin nicht ohne weiteres herzustellen (McElhatton et al. 2001). Eine spätere Analyse im Zentrum in Newcastle umfasst Informationen zu 160 Schwangeren mit Überdosierungen von Antidepressiva, die weiterhin keine Hinweise auf spezifische Effekte erkennen lassen (McElhatton, persönl. Mitteilung 2003).

Eine neonatale *Bromid*-Intoxikation mit Hypotonie und späterer normaler Entwicklung nach Einnahme einer hohen Dosis durch die Mutter am Ende der Schwangerschaft belegt die Anreicherung dieser Substanz im Feten (Pleasure und Blackburn 1975).

Fallsammlungen zu *Diazepam*-Intoxikationen haben bisher kein spezifisches entwicklungstoxisches Risiko erkennen lassen (Cerqueira et al. 1988). Ein Fallbericht beschreibt eine Schwangere in Woche 33, die ca. 100 mg eines Benzodiazepins, wahrscheinlich Diazepam, eingenommen hatte. In ihrem Serum fanden sich 175 µg/l des Benzodiazepins, im Urin 303 µg/l. In der Kinetokardiotokografie etwa 8 h nach Aufnahme sah man erwartungsgemäß Phasen einer silenten bis eingeschränkt undulatorischen Oszillation der fetalen Herzfrequenz. Darüber hinaus fanden sich unmittelbar nach Klinikaufnahme eine Abnahme der kindlichen Herzfrequenz, die nicht mit Uteruskontraktionen einherging, sondern mit Phasen gesteigerter Kindsbewegungen. Die Basalfrequenz war dabei nicht besonders auffällig. Nach etwa 6 h hatte sich dies, als Normalisierung gedeutet, wieder umgekehrt, d.h., es folgten Akzelerationen auf die Kindsbewegungen. Dieses von der Lage der Schwangeren unabhängige Phänomen wurde als passagere Hypoxämie infolge der Intoxikation gedeutet (Heinrich 1996).

Nach einer Überdosis von 300 mg *Haloperidol* in SSW 34 wurden für einige Tage verminderte Kindsbewegungen im Ultraschall beobachtet. Das in Woche 39 geborene Kind entwickelte sich bis zum 18. Lebensmonat normal (Hansen et al. 1997).

Zu (suizidalen) Überdosen anderer Psychopharmaka ▶ Kapitel 2.11.

2.22.5 Tierische Gifte

Über zahlreiche Fälle von *Schlangenbissen* bei Schwangeren wird in der Literatur berichtet, der Verlauf aber nur in einem Teil davon detailliert beschrieben (Sebe et al. 2005b; Langley 2004; Nasu et al. 2004; Dao et al. 1997; Pantanowitz und Guidozzi 1996). Außerdem gibt es wenige Fallberichte zu *Spinnenbissen* (Pantanowitz und Guidozzi 1996). Genauer zur Wirksamkeit der verschiedenen speziesabhängigen Neurotoxine, Zytotoxine und Hämatoxine auf den Feten ist nicht bekannt. Berichtet wird z.B. über 4 Frauen in Sri Lanka, von denen in SSW 32–34 je 2 von *Kobras* und *Vipern* gebissen wurden (James 1985). Drei der Frauen zeigten keine Vergiftungssymptome, sie bemerkten jedoch übereinstimmend eine starke Abnahme der Kindsbewegungen. Auch die fetale Herzfrequenz sank. Nach Gabe spezifischer Antiseren normalisierten sich Kindsbewegungen und Herzfrequenz innerhalb von 24 h. Diese 3 Mütter brachten termingerecht gesunde Kinder zur Welt. Die 4. Schwangere bemerkte ebenfalls innerhalb der ersten 24 h eine Verlangsamung der Kindsbewegungen, sie wurde jedoch erst mit Antiserum behandelt, nachdem sich ein schweres Vergiftungsbild mit Hämolyse und Nierenversagen entwickelt hatte. Kurz darauf kam es zu einer Totgeburt. Die von den Schwangeren übereinstimmend beobachtete Verminderung der Kindsbewegungen zeigt, dass Schlangengift den Feten anscheinend schon bei niedrigen Dosen erreicht, selbst wenn bei der Mutter keine Vergiftungssymptome zu beobachten sind. In einer anderen Fallserie mit 4 Schwangeren in Burkina Faso kam es bei zweien zu einem intrauterinen Fruchttod. Eine der beiden Mütter starb infolge einer schweren Gerinnungsstörung und Anämie (Dao et al. 1997). Bei einer weiteren Mutter mit Gerinnungsstörung, Vaginalblutung und Anämie nach Vipernbiss in der 33. Woche in Nepal starb der Fet, sie selbst konnte erfolgreich behandelt werden (Pant et al. 2010). Bei einer eben-

falls deutlich symptomatischen Mutter mit starker Beinschwellung, Okulomotoriusparese und Rhabdomyolyse nach Vipernebiss in Woche 10 kam es trotz Intensivtherapie zum Fruchttod (Nasu et al. 2004). Bei 11 Schwangeren, deren (Klinik-)Behandlung unter Beratung durch US-amerikanische Giftinformationszentren erfolgte, gab es keine spezifischen Probleme (LaMonica et al. 2010). Eine kleine Fallserie mit insgesamt 9 Schwangeren, davon 3 im 1. Trimenon, beobachtet eine gute Verträglichkeit der weniger immunogenen *FabAV* (*Fab Antibody Fragment Antivenom*)-Therapie bei Schlangenbissen (Barry et al. 2008).

Frühgeburt und Plazentaablösung, auch intrauteriner Fruchttod (Hanprasertpong und Hanprasertpong 2008) mit oder ohne Koagulopathie können Folge von Schlangenbissen sein. Nur in einem Fall wird über Fehlbildungen eines Kindes berichtet, nachdem die Mutter im 3. Monat von einer Viper gebissen wurde. Das Kind hatte einen Hydrozephalus und zahlreiche andere Anomalien und starb kurz nach der Geburt (Pantanowitz und Guidozzi 1996). Ein teratogenes Potenzial beim Menschen lässt sich aus diesem Fallbericht nicht ableiten. In einem Review der bis 2009 publizierten 213 Fälle von Giftschlangenbissen bei Schwangeren wurden eine Müttersterblichkeit von 4% und ein Fruchttodrisiko von etwa 20% ermittelt (Langley 2010).

Zwei Fallberichte zu *Spinnenbissen* (*Schwarze Witwe*) in der Schwangerschaft berichten über gesunde Neugeborene. Die Mütter waren mit Antiserum und symptomatisch behandelt worden (Übersicht in Pantanowitz und Guidozzi 1996). Bei 97 Schwangeren, deren (Klinik-)Behandlung unter Beratung durch US-amerikanische Giftinformationszentren stattfand, wurde kein erhebliches Risiko für das ungeborene Kind beobachtet (Wolfe et al. 2011).

Sechs unauffällige Schwangerschaftsverläufe wurden auch nach Bissen der nordamerikanischen braunen Einsiedlerspinne (*Loxosceles reclusa*) berichtet (Elghblawi 2009).

Antiseren stehen bislang nicht im Verdacht, entwicklungstoxisch zu wirken. Sie können jedoch im Falle einer mütterlichen Anaphylaxie mittelbar auch den Feten gefährden. Eine Serumkrankheit infolge der Therapie eines Vipernebisses wurde von Mutter und Kind gut überstanden (Lurie und Bentur 2010).

Ein Fallbericht über ein Kind mit multiplen Fehlbildungen, dessen Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat von einer Biene gestochen wurde (Schneegans et al. 1961), hat anekdotischen Charakter und belegt selbstverständlich keinen Kausalzusammenhang.

Empfehlung für die Praxis

Die Behandlung mit Antiseren nach Schlangen- oder Giftspinnenbissen darf nicht wegen der Schwangerschaft unterbleiben. Sie kann auch bei Fehlen von Vergiftungssymptomen der Mutter indiziert sein, wenn Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzaktion oder eine Abnahme der Kindsbewegungen beobachtet werden.

2.22.6 Pilze

Nach Pilzvergiftung mit dem hochgiftigen *Knollenblätterpilz* (*Amanita phalloides*) erlitt eine Patientin im 1. Schwangerschaftsdrittel einen Abort (Kaufmann et al. 1978). Das zyklische Oktapeptidtoxin *Alpha-Amanitin* hemmt die Proteinsynthese und kann über die Plazenta hinweg die fetale Leber schädigen. In einem weiteren

Fall brachte eine Patientin nach Vergiftung im 8. Monat und erfolgreicher Behandlung mit Plasmapherese ein gesundes Kind zur Welt (Belliadro et al. 1983). Im Blut der zuletzt genannten Patientin ließ sich Alpha-Amanitin nachweisen, in der Amnionflüssigkeit gelang der Nachweis jedoch nicht. In weiteren Publikationen zu über 20 Knollenblätterpilzvergiftungen in der Schwangerschaft ergab sich bei adäquater Therapie der Mutter kein Anhalt für entwicklungstoxische Wirkungen, auch nicht nach Exposition im 1. Trimenon (Wacker et al. 2009; Schleufe und Seidel 2003; Boyer et al. 2001; Timar und Czeizel 1997). Ein gegenüber einer Kontrollgruppe niedrigeres durchschnittliches Geburtsgewicht wurde beobachtet (Timar und Czeizel 1997). Die Fallzahl ist allerdings zu gering, um dies eindeutig als intoxikationsbedingte intrauterine Wachstumsretardierung zu interpretieren.

2.22.7 Andere pflanzliche Gifte

Obwohl eine große Zahl pflanzlicher Giftstoffe im Tierexperiment in einzelnen Spezies teratogen wirkt, wie z.B. *Aflatoxine* und *Cytochalasin B* und *D*, gibt es bisher keine sicheren Anhaltspunkte dafür, dass diese Giftstoffe auch beim Menschen Fehlbildungen hervorrufen (Übersicht in Schardein 2000). Über Zusammenhänge zwischen Aflatoxin im mütterlichen Blut und erniedrigtem Geburtsgewicht (Shuaib et al. 2010a) sowie Anämie (Shuaib et al. 2010b) wurde jedoch berichtet.

Pflanzliche Heilmittel werden auch in der Schwangerschaft häufig eingenommen. Ein Bericht über ein Kind mit Androgenisierungserscheinungen nach mütterlicher *Ginseng*therapie (Koren et al. 1990) lässt erahnen, dass ggf. auch pflanzliche Gesundheitsprodukte kritisch beobachtet werden müssen. Dafür spricht auch eine Publikation über Leberschäden bei einem Neugeborenen, dessen Mutter große Mengen Pflanzentees zu sich genommen hatte, die *Pyrrrolizidinalkaloide* enthielten (Roulet et al. 1988). *Huflattich* (z.B. in Bronchialtees) gehört zu den Pflanzen mit derartigen Alkaloiden. „Verunreinigungen“ von Pflanzentees mit pyrrolizidinhaltigem Pestwurz werden ebenfalls diskutiert. Solche Tees stellen aber sicherlich nur bei exzessivem anhaltendem Konsum ein Problem dar (► Kap. 2.19).

Wie langwierig die Klärung hypothetischer Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen und Giften in Nahrung oder Heilmitteln pflanzlicher Herkunft sein kann, wird an dem von Renwick (1972) vermuteten Zusammenhang zwischen Neuralrohrdefekten (Exenzephalie, Spina bifida) und dem Verzehr von bräunlich verfärbten Kartoffeln deutlich. Es dauerte fast ein Jahrzehnt, bis zweifelsfrei gezeigt werden konnte, dass die genannten Fehlbildungen nicht Folge des Verzehrs von (verdorbenen) Kartoffeln waren (Übersicht in Schardein 2000).

2.22.8 Bakterielle Endotoxine

Weder zu *bakteriellen Toxinen*, wie sie bei Lebensmittelvergiftungen z.B. durch Staphylokokken, *E. coli* und Salmonellen vorkommen, noch zu anderen bakteriellen Toxinen (z.B. Diphtherie) gibt es Berichte über spezielle embryotoxische Auswirkungen nach Erkrankung der Mutter in der Schwangerschaft (Übersicht in Schardein 2000). Es wird über 5 Mütter mit *Botulismus-Intoxikation* im 2. oder 3. Trimenon berichtet (Morrison et al. 2006; Polo et al. 1996; Robin et al. 1996; St. Clair et al. 1975). Keines der Kinder wies Schäden durch diese für die Mutter lebensbedrohliche Erkrankung auf. In einem Fall (Polo et al. 1996) wird ausdrücklich erwähnt, dass die einzigen Bewegungen bei der zeitweise völlig gelähmten Mutter die des Feten waren. Offenbar überwindet das Botulinum-Toxin die Plazenta nicht.

.....

Literatur

- Anonymus: Aspirin overdose in mother and fetus. North American Conference of Clinical Toxicology (NACCT) Abstract Review 2001.
- Aubard Y, Magne I: Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 833–8.
- Bailey B: Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 133–40.
- Barlow SM, Sullivan FM: Reproductive hazards of industrial chemicals. London: Academic Press 1982.
- Barry JD, Chin EJ, Borys DJ: Snake envenomation in pregnant patients during the Fab Antibody Fragment Antivenom Era (abstract). *Clin Toxicol* 2008; 46: 597.
- Belliadro E, Massano G, Accomo S: Amatoxins do not cross the placental barrier. *Lancet* 1983; 1: 1381.
- Belson M, Morgan BW: Methanol toxicity in a newborn. *J Toxicol* 2004; 42: 673–7.
- Blache JL, Jean Ph, Vigouroux C, et al.: Fatal colchicine poisoning. Two particular cases. (Abstract). *Intensive Care Med* 1982; 8: 249.
- Bollinger CT, van Zijl P, Louw JA: Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration* 1992; 59: 57–61.
- Boyer JC, Hernandez F, Estorc J, et al.: Management of maternal Amanita phalloides poisoning during the first trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *Clin Chem* 2001; 47: 971–4.
- Cerqueira MJ, Olle C, Bellart J, et al.: Intoxication by benzodiazepines during pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 1341.
- Chamberlain MJ, Reynolds AL, Yeoman WB: Toxic effect of podophylline application in pregnancy. *BMJ* 1972; 3: 391–2.
- Czeizel A, Szentesi I, Szekeres I, et al.: A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988; 62: 1–7.
- Czeizel AE, Tomcsik M, Timar L: Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 195–201.
- Czeizel AE, Gidai J, Petik D, et al.: Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxicol Ind Health* 2008; 24(1–2): 11–28.
- Dao B, Da E, Koalaga AP, et al.: Morsures de serpents au cours de la grossesse. *Méd Trop* 1997; 57: 100–1.
- Daya MR, Irwin R, Parshley MC, et al.: Arsenic ingestion in pregnancy. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31: 347.
- Dugdale AE, Powell LW: Acute iron poisoning: its effects and treatment. *Med J Aust* 1964; 11: 990–2.
- Elghblawi E: Loxoscelism in a pregnant woman. *Eur J Dermatol* 2009; 19(3): 289.
- Flint C Larsen H, Nielsen GL, et al.: Pregnancy outcome after suicide attempt by drug use: a Danish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 516–22.
- Hanprasertpong J, Hanprasertpong T: Abruptio placentae and fetal death following a Malaysian pit viper bite. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(2): 258–61.
- Hansen LM, Megerian G, Donnenfeld AE: Haloperidol overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 659–61.
- Hantson P, Lambermont J-Y, Mahieu P: Methanol poisoning during late pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 187–91.
- Heinrich J: KCTG-Verlaufsbeobachtung nach Diazepam-Intoxikation. *Zentralblatt Gynäk* 1996; 118: 689–92.
- Hoffmann RS: Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 767–75.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et al.: Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 447–51.
- Jajoo M, Saxena S, Pandey M: Transplacentally acquired organophosphorus poisoning in a newborn: case report. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30(2): 137–9.
- James RF: Snake bite in pregnancy. *Lancet* 1985; 2: 731.

- Jenq CC, Wu CD, Lin JL: Mother and fetus both survive from severe paraquat intoxication. *Clin Toxicol* 2005; 43: 291–5.
- Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA, et al.: Organophosphate poisoning in pregnancy: a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 397–8.
- Kantor HI, Levin PM: Arsenic encephalopathy in pregnancy with recovery. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 370–4.
- Karol MC, Connor CS, Murphey KJ: Podophyllum: suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980; 16: 283–6.
- Kaufmann MM, Müller A, Paweletz N, et al.: Fetal damage due to mushroom poisoning with *Amanita phalloides* during the first trimester of pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk* 1978; 38: 122–4.
- Khoury S, Odeh M, Oettinger M: Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 756–7.
- Klys M, Rojek S, Rzepecka-Woźniak E: Neonatal death following clozapine self-poisoning in late pregnancy: an unusual case report. *Forensic Sci Int* 2007; 171(1): e5–e10.
- Kopelman AE, Plaut TA: Fetal compromise caused by maternal carbon monoxide poisoning. *J Perinat* 1998; 18: 74–7.
- Koren G, Randor S, Martin, et al.: Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization. *JAMA* 1990; 264: 2866.
- Koren G, Sharav T, Pastuszak A: A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 397–405.
- Lacoste H, Goyert GL, Goldman LS, et al.: Acute iron intoxication in pregnancy: Case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 500–1.
- LaMonica GE, Seifert SA, Rayburn WF: Rattlesnake bites in pregnant women. *J Reprod Med* 2010; 55(11–12): 520–2.
- Langley RL: A review of venomous animal bites and stings in pregnant patients. *Wilderness Environ Med* 2004; 15: 207–15.
- Langley RL: Snakebite during pregnancy: a literature review. *Wilderness Environ Med* 2010; 21(1): 54–60.
- Li D-K, Liu L, Odouli R: Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population-based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368–72.
- Lugo G, et al.: Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child* 1969; 117: 328–30.
- Lurie Y, Bentur Y: *Vipera palaestinae* bite and serum sickness during pregnancy. *J Emerg Med* 2010; 38(5): e67–70.
- Maresch R: Über einen Fall von Kohlenoxydgasschädigung des Kindes in der Gebärmutter. *Wien Med Wochenschr* 1929; 79: 454–6.
- McElhatton PR, Roberts JC, Sullivan FM: The consequences of iron overdose and its treatment with desferrioxamine in pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 251–9.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN: Outcome of pregnancy following deliberate iron overdose by the mother. *Human Exp Toxicol* 1993; 12: 579.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN: Paracetamol overdose in pregnancy: analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol* 1996; 11: 85–94.
- McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, et al.: The outcome of pregnancy following iron overdose by the mother. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 212–3.
- McElhatton PR, Garbis H, Schaefer C: Poisons and overdoses. In: Schaefer C (ed.) *Drugs during Pregnancy and Lactation*. Amsterdam: Elsevier 2001, pp. 206–213.
- Montaldi D, Giambrone JP, Courney NG: Podophyllin poisoning associated with the treatment of condyloma acuminatum. A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1130–1.
- Morrison GA, Lang C, Huda S: Botulism in a pregnant intravenous drug abuser. *Anaesthesia* 2006; 61(1): 57–60.

- Nasu K, Ueda T, Miyakawa I: Intrauterine fetal death caused by pit viper venom poisoning in early pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 114–6.
- Nielsen GL, Sorensen T, Larsen H, et al.: Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population-based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266–70.
- Olenmark M, Biber B, Dottori O, et al.: Fatal iron intoxication in late pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25: 347–59.
- Palatnick W, Tenenbein M: Aspirin poisoning during pregnancy: Increased fetal sensitivity. *Am J Perinatol* 1998; 15: 39–41.
- Pant HP, Poudel R, Dsovza V: Intrauterine death following green tree viper bite presenting as antepartum hemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19(1): 102–3.
- Pantanowitz L, Guidozzi F: Management of snake and spider bite in pregnancy. *Obstet Gynecol Review* 1996; 51: 615–20.
- Pleasure JR, Blackburn MG: Neonatal bromide intoxication: prenatal ingestion of a large quantity of bromides with transplacental accumulation in the fetus. *Pediatrics* 1975; 55: 503–6.
- Polo JM, Martin J, Berciano J: Botulism and pregnancy. *Lancet* 1996; 348: 195.
- Renwick JH: Spina bifida, anencephaly, and potato blight. *Lancet* 1972; 2: 976–86.
- Robin L, Herman D, Redett R: Botulism in a pregnant woman. *N Engl J Med* 1996; 335: 823–4.
- Rosevear SK, Hope PL: Favourable neonatal outcome following maternal paracetamol overdose and severe fetal distress. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 491–3.
- Roulet M, Laurini R, Rivier L, et al.: Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988; 112: 433–6.
- Saygan-Karamursel B, Guven S, Onderoglu L, et al.: Mega-dose carbamazepine complicating third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 72–5.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2000.
- Schleufe P, Seidel C: Amanita poisoning during pregnancy *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 716–8.
- Schneegans E, Keller R, Kohmer A, et al.: Mort néonatale par malformations multiples à la suite de l'action du poison d'abeilles. *Ann Pédiatr* 1961; 37: 376–9.
- Sebe A, Satar S, Alpay R: Organophosphate poisoning associated with fetal death: a case study. *Mount Sinai J Med* 2005 [a]; 72: 354–6.
- Sebe A, Satar S, Acikalın A: Snakebite during pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 2005 [b]; 24: 341–5.
- Sherman JL Jr, Locke RV: Transplacental neonatal digitalis intoxication. *Am J Cardiol* 1960; 6: 834–7.
- Shuaib FM, Ehiri J, Abdullahi A, et al.: Reproductive health effects of aflatoxins: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2010 [a]; 29(3): 262–70.
- Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, et al.: Association between anemia and aflatoxin B1 biomarker levels among pregnant women in Kumasi, Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2010 [b]; 83(5): 1077–83.
- Silverman RK, Montano J: Hyperbaric oxygen treatment during pregnancy in acute carbon monoxide poisoning. *J Reprod Med* 1997; 42: 309–11.
- Slater GE, Rumack BH, Peterson RG: Podophyllin poisoning: systemic toxicity following cutaneous application. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 94–6.
- St. Clair EH, DiLiberti JH, O'Brien ML: Observations of an infant born to a mother with botulism. *J Pediatr* 1975; 87: 658.
- Stoudemire A, Baker N, Thompson TL: Delirium induced by topical application of podophyllin: a case report. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1505–6.
- Talbot AR, Fu CC, Hsieh MF: Paraquat intoxication during pregnancy: A report of 9 cases. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 12–7.
- Tenenbein M: Methanol poisoning during pregnancy – prediction of risk and suggestions for management. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 193–4.

- Timar L, Czeizel AE: Birth weight and congenital anomalies following poisonous mushroom intoxication during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 861–6.
- Tran T, Wax JR, Steinfeld JD, et al.: Acute intentional iron overdose in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 678–80.
- Tran T, Wax JR, Philput C, et al.: Intentional iron overdose in pregnancy – management and outcome. *J Emerg Med* 2000; 18: 225–8.
- Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E: Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Vet Human Toxicol* 1996; 38: 113–7.
- Turk J, Aks S, Ampuero F, et al.: Successful therapy of iron intoxication in pregnancy with intravenous deferoxamine and whole bowel irrigation. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 441–4.
- Velez LI, Kulstad E, Shepherd G, et al.: Inhalational methanol toxicity in pregnancy treated twice with fomepizole. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 28–30.
- Wacker A, Riethmüller J, Zilker T, et al.: Fetal risk through maternal *Amanita phalloides* poisoning at the end of pregnancy. *Am J Perinatol* 2009; 26(3): 211–3.
- Ward JW, Clifford WS, Monaco AR: Fatal systemic poisoning following podophylline treatment of condyloma acuminatum. *South Med J* 1954; 47: 1204–6.
- West CR, Harding JE: Maternal water intoxication as a cause of neonatal seizures. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 709–10.
- Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL: Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J* 2005; 98(11): 1118–22.
- Wolfe MD, Myers O, Caravati EM, et al.: Black widow spider envenomation in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(1): 122–6.
- Yildiz H, Aldemir E, Altuncu E, et al.: A rare cause of perinatal asphyxia: maternal carbon monoxide poisoning. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(2): 251–4.

2.23 Industriechemikalien und Umweltbelastungen

Zur Umwelt gehören die belebte und unbelobte Umgebung des Menschen. Umwelteinflüsse auf die Schwangere umfassen Fremdstoffe in der Atemluft, in der Nahrung und auf der Haut, im häuslichen Umfeld sowie am Arbeitsplatz. Zu den Umwelteinflüssen gehören ferner physikalische Einwirkungen wie ionisierende Strahlung und elektromagnetische Felder. Da die Wohnung formal betrachtet in Deutschland zur Umwelt gehört, werden Belastungen durch Schadstoffe in der Raumluft durch die Umweltgesetzgebung geregelt.

2.23.1 Schadstoffe im Umfeld der Schwangeren

Für Schadstoffe in der Umwelt und chemische Substanzen am Arbeitsplatz sind Auswirkungen auf die vorgeburtliche Entwicklung viel schlechter untersucht als für Arzneimittel. Eine Unterscheidung zwischen Umwelt- und Arbeitsplatzschadstoffen ist nicht sinnvoll, da viele Umweltschadstoffe aus industriellen Prozessen freigesetzt werden. Bei der Risikobewertung von Umweltchemikalien kann deshalb auf die Informationen über gesundheitliche Risiken von Industriechemikalien zurückgegriffen werden. Diese sind nach dem Arbeitsschutzgesetz vorgeschrieben und im sog. „Sicherheitsdatenblatt“ zusammengefasst. Toxikologische Informationen über Industriechemikalien und Arbeitsstoffe beruhen überwiegend auf Ergebnissen von Tierexperimenten, und nur in einigen Fällen liegen zusätzlich Ergebnisse von epidemiologischen Studien vor, bei denen aussagefähige Daten zum Ausmaß der Exposition meist fehlen (APUG 2008; Schaefer et al. 2007; Spielmann 1986). Da nach der gesetzlichen Regelung für Industriechemikalien nur bei einem begründeten Verdacht reproduktionstoxikologische Tierexperimente durchgeführt werden müssen,

fehlen nach Schätzungen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) und der EU-Kommission diese Daten bei 80% der ca. 30.000 Industriechemikalien, die in der EU in einer Menge von jährlich mehr als 1 Tonne produziert werden (Höfer et al. 2004; van der Jagt et al. 2004).

Grundsätzlich ist es beruhigend, dass, soweit untersucht, mit den verfügbaren epidemiologischen Methoden kein erhöhtes Fehlbildungsrisikos bei der in Europa vorkommenden Exposition mit Chemikalien am Arbeitsplatz und in der Umwelt feststellbar ist. Kritischer zu sehen ist allerdings die Belastung in Industriegebieten, in denen z.B. Schwermetalle, Organochlorverbindungen oder organische Lösungsmittel verarbeitet werden, die potenziell Auswirkungen auf die Fertilität, die Abortrate sowie die Entwicklung der Hirnleistung und des Immunsystems haben können, denn die Symptome sind meistens erst im Kindes- oder Erwachsenenalter nachweisbar. In Einzelfällen wurde bei Vergiftungen der Mutter mit solchen Stoffen auch das ungeborene Kind schwer geschädigt. Deshalb sind der sorglose Umgang mit Schadstoffen und die unkritische Weiterbeschäftigung einer Schwangeren an potenziell belasteten Arbeitsplätzen weder aus medizinischer noch aus arbeitsrechtlicher Sicht zu verantworten.

In Deutschland werden die Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) für Industriechemikalien von der MAK-Werte-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG 2010) geregelt. Seit 1986 gibt die MAK-Werte-Kommission auch Empfehlungen für den Umgang mit Industriechemikalien in der Schwangerschaft am Arbeitsplatz, die kontinuierlich überarbeitet werden und die wir auch als Grundlage der Bewertung ansehen. In diesem ► Kapitel werden einleitend die wichtigsten Schadstoffe mit ihren Wirkungen in der Gravidität vorgestellt und anschließend die MAK-Werte in der Schwangerschaft, soweit sie vergeben wurden, diskutiert.

2.23.2 Quecksilber (► Kap. 4.18.2)

Im Gegensatz zu den in der Bundesrepublik Deutschland durchschnittlich gemessenen Konzentrationen von $< 1 \mu\text{g/l}$ *Quecksilber* (Hg) im Blut fanden sich in Schweden und Japan aufgrund häufigeren Verzehrs belasteter Fische höhere Durchschnittswerte, bei den Inuit (Eskimos) wurden sogar über $16 \mu\text{g/l}$ Hg im mütterlichen Blut und über $35 \mu\text{g/l}$ im Nabelschnurblut gemessen (Bjerregard und Hansen 2000). Anorganisches Hg kann die Plazenta kaum überwinden, reichert sich aber in ihr an. Hingegen gelangt organisches Hg fast ungehindert durch die Plazenta. Hg findet sich vorwiegend in Gehirn, Leber und Niere.

Hg-Vergiftungen in der Schwangerschaft

Schwere vorgeburtliche Schädigungen durch organisches Hg wurden in den 1950er-Jahren im japanischen Minamata beobachtet. Stark Hg-haltige Industrieabwässer führten dort nach Methylierung des Hg durch Bakterien zur Anreicherung in Fischen. Mütter, die vor und besonders während der Schwangerschaft hochgradig belastete Fische verzehrt hatten, bemerkten meist nur leichte Parästhesien. Nach überwiegend normalem Schwangerschaftsverlauf waren die Kinder bei der Geburt unauffällig, aber im Alter von etwa 6 Monaten entwickelten sie Zeichen einer psychomotorischen Entwicklungsstörung bis hin zur z.T. letal verlaufenden Zerebralparese. Neben diesen Symptomen der fetotoxischen Hirnschädigung, die in leichten Fällen nur durch mäßig ausgeprägte mentale Retardierung auffiel, kamen bei manchen Kindern Fehlbildungen und Funktionsstörungen von Augen und Ohren hinzu. Die Hg-Konzentration im Blut der Minamata-Kinder lag über $1.000 \mu\text{g/l}$ (Übersicht bei Schaefer et al. 2007).

Hg-haltiges Amalgam

In der Zahnmedizin wird Amalgam, eine Legierung von Hg mit anderen Metallen, wie Silber, Kupfer, Indium, Zinn und Zink, als Zahnfüllungsmaterial eingesetzt. Aufgrund des Hg-Gehalts wurden bei zahnärztlichem Personal Störungen der Fruchtbarkeit und eine erhöhte Abortrate vermutet, nennenswerte Effekte wurden aber nicht bestätigt. Ausführliche epidemiologische Studien konnten bei Müttern mit und ohne Amalgamfüllungen keine Unterschiede in Bezug auf das Geburtsgewicht oder die Häufigkeit von Entwicklungsstörungen feststellen (Hujoel et al. 2005). Nach derzeitigem Wissensstand gibt es keinen Beleg dafür, dass die Belastung des Ungeborenen mit Quecksilber aus Amalgamfüllungen der Mutter gesundheitliche Schäden beim Kind verursacht. Aus Gründen der Vorsicht empfehlen jedoch nationale und internationale Gesundheitsbehörden, während der Schwangerschaft und Stillzeit auf neue Zahnfüllungen mit Amalgam zu verzichten (APUG 2008).

Mentale Entwicklung nach „normaler“ Exposition

Untersuchungen an 182 Schwangeren auf den Färöer-Inseln zeigten, dass der Verzehr von Hg-belasteten Seefischen bei Säuglingen zu einer konzentrationsabhängigen Verschlechterung neurologischer Testergebnisse führte (Steuerwald et al. 2000). Auch über kognitive Defizite bei 7-jährigen Kindern wurde nach mütterlichem Verzehr Hg-belasteter Fische berichtet (Grandjean et al. 1997).

Ein Review von 48 Studien zur neurologischen Langzeitentwicklung der Kinder in Relation zur Methylquecksilberbelastung durch mütterlichen Fischverzehr errechnet einen Grenzwert von 0,3 µg/g für den Quecksilbergehalt in den Haaren der Mutter, unterhalb dessen nicht mit Beeinträchtigungen der Entwicklung der Kinder zu rechnen ist (Schoeman et al. 2009).

Bei üblichem Fischverzehr wurden in einer Studie an 740 Mutter-Kind-Paaren auf den Seychellen bis zum Alter von 9 Jahren keine mit der Hg-Exposition korrelierenden Entwicklungsdefizite beobachtet (Myers et al. 2003). Neuere Untersuchungen des amerikanischen National Institute of Health (NIH) an 11.000 Schwangeren ergaben, dass sich eine wöchentliche Fischmahlzeit positiv auf die frühkindliche Entwicklung auswirkt (Hibbeln et al. 2007).

Um den erhöhten Iodbedarf zu decken, empfiehlt das BfR neben der Verwendung von Iodsalz 1–2 Fischmahlzeiten pro Woche. Manche Fischarten, vor allem große und alte Raubfische, die am Ende der Nahrungskette stehen (z.B. Butterfisch, Hai, weißer Heilbutt, Schwertfisch oder Thunfisch), weisen allerdings häufig hohe Quecksilberbelastungen auf. Daher wird Schwangeren und stillenden Müttern empfohlen, den Verzehr dieser Fischarten einzuschränken. Die in Deutschland bevorzugt verzehrten Fische wie Seelachs, Lachs, Hering, Forelle und Karpfen gehören nicht in die Kategorie der besonders belasteten Fische (APUG 2008).

Empfehlung für die Praxis

Hg, insbesondere organisches Hg, ist der am stärksten entwicklungstoxisch wirksame Umweltschadstoff. Die heutige Hg-Belastung in Deutschland durch Fischverzehr, Amalgam-Plomben und berufliche Exposition verursacht jedoch keine Vergiftung des Feten. Folgende Empfehlungen sollten beachtet werden:

- Arbeitshygienische Vorgaben bei gewerblichem Kontakt auch schon vor Eintreten einer Schwangerschaft strikt einhalten.
- Quecksilber anreichernde Fische (s. oben) nicht (regelmäßig) verzehren.

- Ist eine Zahnfüllung während der Schwangerschaft oder Stillzeit notwendig (z.B. Schmerzbehandlung, Füllungsverlust), sollte auf alternative Werkstoffe wie Glasionomere, Kompomere o.Ä. zurückgegriffen werden. Umfangreiche Arbeiten an mehreren Amalgam-Füllungen, die über eine Notfallbehandlung hinausgehen, sollten nicht während der Schwangerschaft erfolgen.
- Eine sog. „Amalgam-Entgiftung“ mit Chelatbildnern (► Kap. 2.22) ist in der Schwangerschaft zu unterlassen, weil Amalgam-Plomben keine Quecksilber-Vergiftung verursachen. Außerdem ist der häufig empfohlene Chelatbildner DMPS beim Feten nicht wirksam, weil die besonders problematischen ZNS-Depots nicht erreicht werden.

2.23.3 Blei (► Kap. 4.18.3)

Während einer Schwangerschaft kann die *Bleikonzentration* im Blut der Mutter ansteigen, weil im Knochen gespeichertes Blei mobilisiert wird und die enterale Bleisorption zunimmt. Etwa ab Woche 12 kann Blei die Plazenta passieren und über die Blut-Hirn-Schranke auch das fetale Gehirn erreichen. Die in der Nabelschnur gemessenen Bleiwerte korrelieren mit denen bei der Mutter und liegen etwas unter diesen. Fallberichte zeigen, dass die Benutzung von Geschirr mit *bleihaltigen Glasuren*, die Ingestion von Farbstoffen und Abortversuche mit bleihaltigen Substanzen zu Konzentrationen von 800 µg/l im Blut der Mutter und des Neugeborenen führen können. Wir beobachteten Fälle mit mütterlicher Bleivergiftung und entsprechenden Bleikonzentrationen beim Neugeborenen nach regelmäßiger Nutzung von bleiglierten Tassen, nach *ayurvedischer* Behandlung mit Bleizusätzen, die angeblich die therapeutische Wirksamkeit verbessern sollten (z.B. auch Shamsheer et al. 2009), nach Jagdunfällen mit *Bleischrot* und durch regelmäßiges Trainieren beim *Sportschießen*.

Blei und anorganische Bleiverbindungen sind in der aktuellen „MAK- und BAT-Werte-Liste 2011“ als krebserzeugend eingestuft, d.h., nach den vorliegenden Erkenntnissen ist bei Exposition Schwangerer eine Fruchtschädigung auch bei Einhaltung des BAT-Werts (Biologischer Arbeitsplatztoleranzwert für Frauen < 45 Jahre: 100 µg/l Blut) nicht auszuschließen. Die organischen Verbindungen Bleitetraethyl und Bleitetramethyl werden in der MAK-Liste in Gruppe B eingestuft, d.h. mit einer fruchtschädigenden Wirkung muss nach den vorliegenden Informationen auch bei Einhaltung des MAK-Werts gerechnet werden; eine genaue Bewertung ist anhand der zurzeit vorliegenden Daten nicht möglich (DFG 2011).

Schwangerschaftskomplikationen

Fehl-, Früh- und Totgeburten durch Blei sind im 19. Jahrhundert beschrieben. Die damaligen arbeitshygienischen Bedingungen sind nicht mit unserem heutigen Standard zu vergleichen. Man schätzt, dass noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts bei schwangeren Frauen nach gewerblicher Exposition Bleiwerte im Blut von deutlich über 800 µg/l erreicht wurden. Bleioxid wurde auch als Abortivum eingenommen. Mehrere Autoren haben im Bereich von unter 50 bis 300 µg/l bei der Mutter einen Zusammenhang mit Abortneigung, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburtslichkeit und intrauteriner Wachstumsverzögerung untersucht (Vigeh et al. 2011a, b; 2010a, b). Nach heutiger Erkenntnis verursacht Blei keine Fehlbildungen im eigentlichen Sinn.

Mentale Entwicklung

Bei Kindern mit hohen Bleikonzentrationen im Blut treten zerebrale Krampfanfälle und andere Störungen der ZNS-Funktion sowie Anämie, Splenomegalie und radiologisch sichtbare Knochenveränderungen auf. In einem Fall wurde trotz mütterlicher Anämie und kolikartiger Symptomatik bei einer Bleikonzentration von 2.400 µg/l mit nachfolgender Chelattherapie im 8. Schwangerschaftsmonat ein gesundes Kind am Termin entbunden, das auch im Alter von 4 Jahren neurologisch unauffällig entwickelt war. Uns ist eine akute Bleivergiftung bekannt, die durch saures Brunnenwasser (pH 5,5) begünstigt wurde. Der (voll gestillte) Säugling entwickelte im Alter von 3 Monaten eine schwere Zerebralparese. Im Leitungswasser wurden 4.000 µg/l Blei gemessen, in der Muttermilch 80 µg/l. Zu welchen Anteilen die pränatale Exposition oder die Exposition über die Muttermilch zu dieser Blei-Intoxikation beigetragen haben, war nicht zu entscheiden.

Da der Fet im Vergleich zum Erwachsenen wenig Blei im Knochen binden kann, die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger und die Neurogenese leicht störfähig ist, sind pränatale ZNS-Funktionsstörungen von besonderem Interesse. Mehrere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass bereits im niedrigen Konzentrationsbereich (um 100 µg/l im Nabelschnurblut) signifikante Korrelationen zur mentalen bzw. kognitiven Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter bestehen (Emory et al. 2003). In einer mit Blei belasteten Region Jugoslawiens wurden feimotorische Entwicklungseinschränkungen bei 283 Kindern im Alter von 4½ Jahren festgestellt, die mit den postnatal ermittelten Bleikonzentrationen im Blut korrelierten (Wasserman et al. 2000). Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes mit etwa 720 µg/l Blei im Blut, dessen Mutter knapp 580 µg/l aufwies. Nach der Geburt wurde beim Kind eine Austauschtransfusion, gefolgt von einer Chelattherapie, durchgeführt. Mit 2 Jahren wurde bei einem Bleiwert von 90 µg/l eine unauffällige Entwicklung diagnostiziert (Chinnakaruppan und Marcus 2010).

Die Exposition mit Blei nach der Geburt soll nach den Ergebnissen der sog. Port-Pirie-Studie für Einschränkungen der Intelligenzentwicklung entscheidender sein als die Exposition während der Schwangerschaft (Tong et al. 1996; Baghurst et al. 1992).

Empfehlung für die Praxis

Da es für Blei keinen sicheren Grenzwert gibt, unter dem negative Auswirkungen auf die mentale Entwicklung von Kindern ausgeschlossen werden können, ist jede Exposition am Arbeitsplatz und in der Umwelt/im Alltag zu meiden. Dies betrifft vor allem Geschirr mit bleihaltigen Glasuren und obskure (pflanzliche) Heilmittel. Andererseits sind nach heutigem Wissen Bleileitungen im Haus bei Anschluss an das öffentliche Wassernetz kein Grund zur Sorge, da bei üblichem pH-Wert des Wassers keine erhebliche Belastung des Feten über die Mutter beobachtet wurde. Allerdings sollte Säuglingsnahrung nur mit Leitungswasser hergestellt werden, dessen Bleigehalt deutlich unter den heute empfohlenen Grenzwerten liegt.

2.23.4 Persistierende halogenierte Kohlenwasserstoffe

Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe (► Kap. 4.18.1) sind die Pflanzenschutzmittel (Pestizide) DDT (*Dichlordiphenyltrichlorethan*), *Dieldrin*, α -, β - oder γ -Hexachlorcyclohexan (HCH, *Lindan*), Hexachlorbenzol (HCB) sowie die in der Vergangenheit als synthetische Öle und Weichmacher verwendeten *polychlorierten*

Biphenyle (PCB), und die als „Abfallprodukte“ entstehenden polychlorierten *Dibenzodioxine* und *-furane*. Die biologische Halbwertszeit dieser halogenierten Kohlenwasserstoffe ist sehr lang, sie beträgt bei Dioxinen etwa 7 Jahre.

Vergiftungen

Auf PCB ist die 1968 in Japan beobachtete angeborene Yusho-Krankheit mit colaartiger Haut- und Schleimhautverfärbung, Zahnfleischhyperplasie, Konjunktivitis, intrauteriner Wachstumsretardierung und Totgeburten zurückzuführen. Bei manchen Kindern blieben akneartige Hautveränderungen und Nagelverfärbungen bestehen. Die betroffenen Mütter hatten Speiseöl verwendet, das mit etwa 1.000 ppm PCB und 5 ppm polychlorierten Furanen kontaminiert war. Unter ähnlichen Umständen kam es 1979 in Taiwan zu vergleichbaren Schäden bei Neugeborenen. Nachuntersuchungen ergaben unabhängig vom körperlichen Befund einen erhöhten Anteil mental entwicklungsgestörter Kinder. Wegen der langen Speicherung der PCB im Körper brachten Mütter auch noch mehrere Jahre nach der akuten Vergiftung geschädigte Kinder zur Welt. Eine nachträgliche vergleichende Untersuchung der Nabelschnurkonzentrationen an PCB, Dioxinen und Furanen zwischen ehemaligen „Yusho-Babies“ und gesunden Vergleichskindern erbrachte das Ergebnis, dass die intrauterine Belastung mit polychlorierten Dibenzofuranen und nicht jene mit PCB mit der Erkrankung assoziiert war (Nagayama et al. 2010).

Das im Vietnamkrieg eingesetzte Entlaubungsmittel *Agent Orange* war mit Dioxinen verunreinigt und verursachte bei der vietnamesischen Zivilbevölkerung einen Anstieg der Fehlbildungsrate (Ngo et al. 2006) und anderer Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. Blasenmolen (Sterling und Arundel 1986). Doch diesen Ergebnissen wurde entgegengehalten, dass das Ausmaß aufgrund methodischer Mängel überschätzt sein könnte (z.B. www.reprotox.org). Noch mehr erstaunt, dass sich wesentlich mehr Veröffentlichungen mit dem Verdacht beschäftigen, dass amerikanische Vietnamkriegsveteranen durch das Hantieren mit *Agent Orange* unter Reproduktionsstörungen leiden könnten. Ein Beweis hierfür wurde nicht erbracht.

In *Seveso* (Italien) wurden 1976 bei der Herstellung von Unkrautvernichtungsmitteln bei einem Unfall Dioxine freigesetzt, u.a. das später als „Sevesogift“ bezeichnete TCDD (*2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin*). Mehrere Untersuchungen an den danach geborenen Kindern kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen, vor allem weil viele Schwangerschaften aus Angst vor Fehlbildungen abgebrochen wurden. Letztlich konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der TCDD-Konzentration im mütterlichen Blut und Störungen der Entwicklung der Kinder bei der Geburt gesichert werden (Eskenezai et al. 2003). TCDD ist als nicht genotoxischer, krebserzeugender Stoff (Gruppe 4) und gleichzeitig in die Schwangerschaftsgruppe C eingestuft (kein Risiko bei Einhaltung des MAK-Werts; DFG 2010).

„Normale“ Umweltbelastung

Eine Studie in Michigan (USA) ermittelte einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von PCB-kontaminiertem Fisch aus den Großen Seen und einer Verminderung von Geburtsgewicht und Kopfumfang (Fein et al. 1984). Dagegen konnte eine Untersuchung an 197 Kindern in der Ukraine keinen Einfluss persistierender Organochlorverbindungen auf das Geburtsgewicht feststellen (Gladden et al. 2003). Bei den Inuit fand man eine Verringerung der Körperlänge bei Neugeborenen in Abhängigkeit von der Kontamination mit persistierenden Organochlorverbindungen bei den Müttern (Dewailly et al. 1993). Im Blut von 182 Schwangeren auf den Färöer-Inseln wurden erhöhte Konzentrationen von PCB und ihren Metaboliten festgestellt (Fängström et al. 2002). In epidemiologischen Studien an Schwangeren in Ita-

lien und den Niederlanden, die in der Landwirtschaft beruflich mit Pflanzenschutzmitteln gearbeitet hatten, wurden keine Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit und des Schwangerschaftsverlaufs beobachtet (Bretveld et al. 2008; Clementi et al. 2007, 2008). Eine indische Untersuchung findet hingegen ein erhöhtes Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung bei Kontakt mit Organochlorpestiziden in der Schwangerschaft (Pathak et al. 2011).

Polychlorierte Dioxine/Furane und PCB haben estrogenartige Eigenschaften. Ein Einfluss dieser Umweltbelastung auf das zahlenmäßige Verhältnis von Mädchen zu Jungen zugunsten von Mädchengeburten wurde diskutiert, ließ sich bisher jedoch nicht bestätigen (Rogan et al. 1999).

Neurologische Auffälligkeiten bei „normaler“ Belastung

Bei 141 Neugeborenen von Müttern, die mit PCB belastete Fische aus dem Ontariosee (USA) verzehrt hatten, korrelierten Abweichungen in Verhaltenstests und bei autonomen Reflexen mit einer erhöhten PCB-Konzentration ($> 133 \text{ ng/g}$ Fett) im Nabelschnurblut (Stewart et al. 2000). Eine Kontamination der verzehrten Fische mit anderen organischen Umweltschadstoffen führte hingegen nicht zur Beeinträchtigung der Reaktionen beim Neugeborenen. Auch andere Publikationen beschreiben Abweichungen beim Muskeltonus, beim visuellen Erkennen und bei verschiedenen psychomotorischen Eigenschaften bei Neugeborenen und älteren Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft vermehrt mit PCB exponiert waren (Übersicht in Jacobson und Jacobson 1997). Es wird diskutiert, dass PCB und Dioxine durch die Beeinträchtigung der fetalen Schilddrüsenfunktion die ZNS-Reifung stören und zu Entwicklungsauffälligkeiten führen (Koopman-Esseboom et al. 1994). Insgesamt vermitteln diese Studien den Eindruck, dass die vorgeburtliche Exposition mit PCB die Entwicklung des Kindes stärker beeinflusst als jene über die Muttermilch (Patandin et al. 1999).

Jacobson und Jacobson (1997) beschrieben psychomentele Auswirkungen nach perinataler PCB-Exposition und das Fortbestehen intellektueller Defizite bis zum Alter von 11 Jahren nach leicht erhöhten PCB-Konzentrationen während der Schwangerschaft, die von anderen Autoren nicht bestätigt wurden (Stewart et al. 2003; Lackmann 2002).

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit *polybromierten Biphenylen* (PBB) kontaminiertes Fleisch gegessen hatten, wurde in Michigan (USA) eine neuropsychologische Entwicklungsverzögerung festgestellt, die im Alter von 4–6 Jahren nicht mehr nachzuweisen war. Das Flammschutzmittel PBB war mit Tierfutter verwechselt worden (Givens et al. 2007).

Empfehlung für die Praxis

Die vorliegenden Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikobeurteilung nicht aus. Es wird vermutet, dass persistierende halogenierte Kohlenwasserstoffe in höherer Dosis Aborte, Früh- und Totgeburten und in sehr hoher Dosis auch Fehlbildungen verursachen können. Die heute bei uns übliche Umweltbelastung mit diesen Stoffen führt offenbar nicht zu Störungen des Schwangerschaftsverlaufs oder einem erhöhten Fehlbildungsrisiko. Mögliche psychomotorische Auswirkungen bei erhöhter Exposition in der Schwangerschaft sowie der geringe Sicherheitsabstand zum tierexperimentell ermittelten NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bei polychlorierten Dioxinen und Furanen erfordern weiterhin energische Präventivmaßnahmen.

2.23.5 Organische Lösungsmittel

Unter organischen *Lösungsmitteln* versteht man zahlreiche – auch chlorierte – Kohlenwasserstoffe, die leicht flüchtig und lipophil sind. Dazu gehören *Aceton*, *Benzol*, *Ethylether*, *n-Hexan*, *Methylethylketon*, *Tetrachlorethen* (PER), *Toluol*, *Trichlorethen* (TRI) und *Xylol*. Lösungsmittel werden Farben und Klebstoffen zugesetzt, zur chemischen Reinigung benutzt und in großen Mengen bei verschiedenen industriellen Prozessen (Entfettung, Lederverarbeitung, Nahrungsmittelherstellung etc.) eingesetzt. Organische Lösungsmittel können durch Inhalation und über die Haut aufgenommen werden. Ihre biologische Halbwertszeit kann – wie bei Tetrachlorethen – mehr als 120 h betragen.

Besonderheiten in der Schwangerschaft

Für die meisten Lösungsmittel wurde ein plazentarer Übergang experimentell nachgewiesen. Zur pränatalen Exposition beim Menschen gibt es einige Falldarstellungen von geschädigter Kinder und retrospektive Arbeiten, bei denen die Auswirkungen von Gemischen verschiedener Lösungsmittel am Arbeitsplatz untersucht wurden.

Mehrere Berichte beschreiben Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Lösungsmittel schnüffelten. Intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, kraniofaziale Dysmorphien, ZNS-Funktionsstörungen und auch Fälle von partieller Schädel-/Hirnagenesie wurden in diesem Zusammenhang beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um einen Abusus mit *Toluol* (Übersicht in Jones und Balster 1998; Wilkins-Haug 1997).

Eine Häufung von ZNS-Fehlbildungen wurde auch bei Kindern von Müttern beschrieben, die beruflich mit Lösungsmitteln exponiert waren (Kucera 1968). Außerdem wurde über ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Anomalien und Inguinalhernien nach beruflicher Exposition der Mutter mit *Kohlendisulfid* und über ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten, kardiovaskuläre, intestinale und multiple Fehlbildungen bei nicht spezifiziertem gewerblichem Lösungsmittelkontakt berichtet (Laumont et al. 1996). Andere Entwicklungsstörungen sowie Früh- und Fehlgeburten wurden ebenfalls nach gewerblicher Exposition publiziert. Mehrere Studien über Frauen, die in *chemischen Reinigungen* arbeiteten, sind widersprüchlich (z.B. Doyle et al. 1997; Zielhuis et al. 1989). So scheint die Abortrate erhöht zu sein, jedoch ließen sich weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch ein typisches Fehlbildungsmuster belegen (McMartin et al. 1998). Im Zusammenhang mit beruflicher Lösungsmittelexposition der Mutter beschreibt eine Studie mit 33 Kindern im Alter von 3–7 Jahren Einschränkungen in der Sprachentwicklung (Siambani et al. 2000). Dagegen wurden in einer prospektiven Studie an 206 Schwangeren in Frankreich, die am Arbeitsplatz mit organischen Lösungsmitteln arbeiteten, weder negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf noch auf die Fruchtbarkeit beobachtet. Zumindest für Laborarbeitsplätze halten die Autoren eine Weiterbeschäftigung für diskutabel (Testud et al. 2010).

In Kalifornien wurden wiederholt Auswirkungen einer Trinkwasserkontamination mit *Trichlorethen* auf die vorgeburtliche Entwicklung untersucht. Entgegen anfänglichen Verdachtsmeldungen gab es keinen signifikanten Anstieg pränataler Entwicklungsstörungen (Bove et al. 2002).

Eine Metaanalyse von Studien aus den Jahren 1996–2003, bei der 380.000 Schwangerschaften erfasst wurden, ergab Hinweise darauf, dass Kinder von Vätern mit beruflichem Kontakt zu organischen Lösungsmitteln ein gering erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte haben; auch wurden tendenziell mehr Fehlgeburten beobachtet (Logman et al. 2005).

Empfehlung für die Praxis

Die Daten zur pränatalen Toxizität von organischen Lösungsmitteln lassen keine abschließende Beurteilung zu. Bei konsequenter Einhaltung arbeitshygienischer Vorgaben sowie bei gelegentlichen Arbeiten mit Lösungsmitteln im Haushalt (Reinigung, Renovierung) ist nicht mit einem messbaren Anstieg des Fehlbildungsrisikos zu rechnen. Weil Schwangerschaftskomplikationen und geringe Funktionsdefizite unzureichend oder gar nicht untersucht sind oder zu widersprüchlichen Ergebnissen führten, sollen Schwangere nicht mit organischen Lösemitteln arbeiten, wenn wiederholt mit „quantitativem“ Kontakt gerechnet werden muss. Im gewerblichen Bereich sollte eine individuelle Expositionsabschätzung veranlasst werden.

2.23.6 Weitere Schadstoffe

In Polen wurde bei 117 Müttern mit Kontakt zu unterschiedlichen *Pflanzenschutzmitteln* (*Pestiziden*) lediglich eine geringfügige Verkürzung der Schwangerschaftsdauer festgestellt, jedoch weder eine Veränderung des Geburtsgewichts noch eine Zunahme von Fehlbildungen (Dabrowski et al. 2003).

Mehrere Untersuchungen haben sich mit der Auswirkung von *Trinkwasserchlorierung* beschäftigt, die zur Kontamination des Wassers mit *Trihalomethanen* (Chloroform, Bromoform u.a.) führen kann. Als mögliche Folge wurden sowohl eine erhöhte Fehlbildungsrate, speziell Neuralrohrdefekte, ein verringertes Geburtsgewicht, verringerte Körperlänge und Kopfumfang sowie Frühgeburtlichkeit und höhere Abortraten diskutiert. In diesen retrospektiven Studien fehlen meistens Informationen über die tatsächliche Exposition der Schwangeren und im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollgruppen waren die relativen Risiken nur gering erhöht (Källén und Robert 2000; Nieuwenhuijsen et al. 2000).

Umweltbelastungen mit *Arsen-* und *Borverbindungen* sowie mit *Phthalaten*, bei denen estrogenartige Nebenwirkungen (► Kap. 1.13) vermutet werden, haben zur Reproduktionstoxizität beim Menschen keine klinisch relevanten Ergebnisse erbracht (Storgaard et al. 2006; Moore 2000; DeSesso et al. 1998; Fail et al. 1998).

Bisphenol A (BPA) wird bei der Herstellung verschiedener Kunststoffe verwendet und in großen Mengen produziert. Umwelt- und Arbeitsplatzbelastungen mit BPA werden kritisch betrachtet, da BPA zumindest experimentell zu den *endokrinen Disruptoren* zählen, die estrogenartige Eigenschaften haben und die vorgeburtliche Entwicklung stören können. Beim Menschen gibt es bisher keine für eine fundierte Bewertung ausreichenden Erkenntnisse (Golub 2010).

Ein tendenziell verringertes Geburtsgewicht wurde mit zunehmender *Kohlenmonoxid-Konzentration* als Indikator für Luftverschmutzung festgestellt. Eine retrospektive Studie hat die Geburtsdaten von über 125.000 Kindern im Raum Los Angeles und Messdaten von Monitorstationen in Wohnortnähe ausgewertet (Ritz und Yu 1999). Obwohl der beobachtete Trend biologisch plausibel erscheint, wurden in dieser Studie weitere relevante Faktoren wie Passivrauchen unzureichend dokumentiert.

Acrylamid ist in industriellen Prozessen weit verbreitet. Generell kann es in hohen Dosen neurotoxisch wirken. Acrylamid findet sich im Zigarettenrauch und lässt sich im Blut von Rauchern in erhöhtem Maße nachweisen. Außerdem wird es in verschiedenen Nahrungsprodukten wie z.B. Kartoffelchips und Pommes frites gefunden. Bisher gibt es weder Studien noch Fallberichte, die Schädigungen Neugeborener beschreiben. In Tierversuchen bzw. Zellkulturexperimenten hat sich Acrylamid als mutagen, karzinogen und neurotoxisch erwiesen.

Widersprüchlich sind die Ergebnisse von Studien, die den Einfluss von *chemischem Giftmüll* auf den Schwangerschaftsverlauf untersuchen. Eine Studie aus Kalifornien berichtet, dass Neuralrohrdefekte und Herzanomalien häufiger bei Kindern von Frauen auftraten, die in der Nähe von Giftmülldeponien wohnten, und dass mit der Entfernung der Wohnung von der Mülldeponie die Wahrscheinlichkeit abnahm, ein fehlgebildetes Kind zur Welt zu bringen (Croen et al. 1997). In der europäischen EUROHAZCON-Studie war das Risiko bei Frauen, ein fehlgebildetes Kind zur Welt zu bringen, erhöht, wenn sie im Umkreis von 3 km zu einer Giftmülldeponie wohnten. Außerdem gab es Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten chromosomaler Störungen (Vrijheid et al. 2002; Dolk et al. 1998). Umfang und Art der individuellen Exposition lassen sich aus diesen Studien jedoch nicht ablesen.

2.23.7 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) von Industriechemikalien

1986 wurde die Rubrik „Schwangerschaft“ in die Liste „Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte“ (MAK-Werte-Liste, Deutsche Forschungsgemeinschaft, jährliche Aktualisierung) für chemische Arbeitsstoffe bzw. Industriechemikalien aufgenommen. Mit Zustimmung des Bundesarbeitsministers von der DFG herausgegeben, hat die Liste für betroffene Frauen und Berufsgenossenschaften nicht nur arbeitsrechtliche Konsequenzen, sondern sie ist bis heute die einzige „amtliche“ Grundlage für die ärztliche Beratung von Schwangeren, die am Arbeitsplatz oder auch außerhalb ihrer Arbeit mit Industrie- und Umweltchemikalien in Kontakt kommen. In ► Tabelle 2.8 sind die Stoffe aufgelistet, welche die MAK-Werte-Kommission hinsichtlich ihrer fruchtschädigenden Eigenschaften verschiedenen Risikogruppen zugeordnet hat.

Im Jahr 2000 wurden in dieser Liste zum ersten Mal auch Keimzellmutagene berücksichtigt. Dabei geht es um Genmutationen in männlichen und weiblichen Keimzellen, die von chemischen Stoffen hervorgerufen und an die Nachkommen vererbt werden können.

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011)

Gruppe A

Ein fruchtschädigende Wirkung ist beim Menschen sicher nachgewiesen und auch bei Einhaltung des MAK- und BAT-Werts zu erwarten.

(Methylquecksilber wird seit MAK-Werte-Liste 2000 nicht mehr in Gruppe A, sondern in die Gruppe krebserzeugender Substanzen eingestuft.)

Gruppe B

Mit einer fruchtschädigenden Wirkung muss nach den vorliegenden Informationen auch bei Einhaltung des MAK- und BAT-Werts gerechnet werden.

(Blei und anorganische Bleiverbindungen (einatembare Fraktion) außer Bleiarsenat und Bleichromat sind ab 2004 als krebserzeugende und krebverdächtige Stoffe ohne MAK-Werte sowie als keimzellmutagene Stoffe der Kategorie 3A klassifiziert (s. dort). Bei Frauen < 45 Jahren gilt ein BAT-Wert von 100 µg/l Blut.)

Bleitetraethyl	Methenamin-3-chlorallyl-chlorid
Bleitetramethyl	Methoxyessigsäure
Borsäure und Tetraborate	2-Methoxyethanol

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011) (Forts.)

Gruppe B	
2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan	2-Methoxyethylacetat
Di-n-butylzinnverbindungen	2-Methoxypropanol-1
Tri-n-butylzinnverbindungen	2-Methoxypropylacetat-1
Carbendazim	Natriumfluoracetat
chlorierte Biphenyle	Natriumpyrithion
Chlormethan	Di-n-Octylzinnverbindungen
Diethylenglykoldimethylether	Tri-n-Octylzinnverbindungen
N,N-Dimethylformamid	Perfluoroctansäure
1,3-Dioxolan	Perfluoroctansulfonsäure und ihre Salze
2-Ethoxyethanol	Schwefelkohlenstoff
2-Ethoxyethylacetat	Triethylenglykol
2-Ethylhexanol	Warfarin und Natriumwarfarin
Kohlenmonoxid	
Gruppe C	
Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Werts und des BAT-Werts nicht befürchtet zu werden.	
Acetaldehyd	Glutardialdehyd
Acetonitril	Glycerin
Acetylaceton	Glycerintrinitrat
Ameisensäure	Graphit
2-Aminoethanol	Hexamethylenbis-(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl-)propionat
Aminopropan	n-Hexan
Amitrol	Isopren
Ammoniak	3-Iod-2-propinylbutylcarbamat
Anilin	2-Isopropoxyethanol
Bariumsulfat, alveolengängig	Kaliumcyanid
Baumwollstaub	Kieselsäuren und Kieselglas
Bisphenol A	Kupfer
Borate – Tetraborate und Dinatrium-tetraborat-Pentahydrat	D-Limonen
Bromtrifluormethan	Lindan
1-Butanol; iso-Butanol; tert-Butanol	Magnesiumoxid
2-Butanon	Maleinsäureanhydrid
1-Butanthiol	Mangan und seine anorganischen Verbindungen
2-Butin-1,4-diol	Mercaptobenzothiazol
2-Butoxyethanol	Methacrylsäure
2-Butoxyethylacetat	Methanol
1-Butylacetat; iso-Butylacetat; tert-Butylacetat	1-Methoxypropanol-2

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011) (Forts.)

Gruppe C	
n-Butylacrylat	1-Methoxypropylacetat-2
n-Butylamin; iso-Butylamin; sec-Butylamin	Methylacetat
Butyldiglykol	Methylformiat
Butyldiglykolacetat	Methylmethacrylat
tert-Butyl-4-hydroxyanisol	4-Methylpentan-2-on
Butylhydroxytoluol	N-Methyl-2-pyrrolidon
n-Butylzinnverbindungen	Methyl-tert-butylether
Calciumcyanamid	Methylvinylether
Calciumsulfat	Monochlordifluormethan
ε-Caprolactam	Naled
Chlor	Natriumcyanid
Chlorameisensäurebutylester	2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on
Chlorameisensäuremethylester	Mono-n-Octylzinnverbindungen
Chlorbenzol	Pentan, alle Isomeren
Chloressigsäuremethylester	Pentanol, Isomeren
2-Chlorethanol	1-Pentylacetat
5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on	2-Phenoxyethanol
Chloroform	p-Phenyldiamin
2-Chlor-1,1,2-trifluorethyl-difluormethylether	Phenylzinnverbindungen
Chlorwasserstoff	Phosgen
Cyanamid	Phosphor, weiß/gelb
Cyanide	Phosphorpentachlorid
Cyanwasserstoff	Phosphorsäure
Cyclohexylamin	Phosphorwasserstoff
Cyfluthrin	Phosphorylchlorid
Destillate (Erdöl)	m-Phthalsäure; p-Phthalsäure
Diazinon	Polyacrylsäure
Di-n-butylphthalat	Polyalphaolefine
Dicarbonsäure(C ₄ -C ₆)-dimethylester	Polyethylenglykole
1,2-Dichlorbenzol; 1,3-Dichlorbenzol	polymeres MDI
Dichlordifluormethan	Polyvinylchlorid
1,1-Dichlorethan	2-Propanol
1,1-Dichlorethen	Propionsäure
2,4-Dichlorphenoxyessigsäure	iso-Propylacetat
Dichlorvos	iso-Propylbenzol
Diethanolamin	2-(Propoxy)ethanol
2-Diethylaminoethanol	2-(Propoxy)ethylacetat
Diethylenglykol	Schwefeldioxid

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011) (Forts.)

Gruppe C	
Di-(2-ethylhexyl)-phthalat	Schwefelsäure
Diisopropylether	Schwefelwasserstoff
Dimethoxymethan	Selen
N,N-Dimethylacetamid	Selenwasserstoff
1,4-Dioxan	Styrol
Diphenylether	Sulfotep
Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat	Tantal
Diphosphorpentaoxid	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin
Dipropylenglykol	Tetrachlormethan
Distickstoffmonoxid	1,1,1,2-Tetrafluorethan
Di-tert-dodecyl-penta-sulfid	Tetrahydrofuran
Endrin	Tetrahydrothiophen
Essigsäure	Thiabenzazol
Ethanol	Thiram
1-Ethoxy-2-propanol	Toluol
1-Ethoxy-2-propylacetat	Tri-n-butylphosphat
Ethylacetat	1,1,2,3-Trichlorbenzol; 1,3,5-Trichlorbenzol
Ethylacrylat	1,1,1-Trichlorethan
Ethylbenzol	Trichlorfluormethan
Ethyldiglykol	2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure
Ethylenglykol	Triethylenglykolmonomethylether
Ethyl-3-ethoxypropionat	Trimethylamin
Ethylformiat	Trimethylbenzol
2-Ethylhexylacrylat	3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-on
Fluoride	Triphenylphosphin
Fluorwasserstoff	Wasserstoffperoxid
Formaldehyd	Zink und seine anorganischen Verbindungen
Gruppe D	
Für die Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung liegen entweder keine Daten vor oder die vorliegenden Daten reichen für eine Einstufung in eine der Gruppen A, B, oder C nicht aus.	
Aceton	Methanthiol
Aluminium	Methoxychlor
aluminiumhydroxidhaltige Stäube	Methylacrylat
aluminiumoxidhaltige Stäube	Methylamin
Bariumverbindungen	N-Methylanilin
Baumwollstaub	Methylcyclohexan
Brommethan	5-Methylheptan-3-on
Bromwasserstoff	5-Methylhexan-2-on

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011) (Forts.)

Gruppe D	
Butan, beide Isomeren	Methylisocyanat
1-Methylbutylacetat	4-Methylpentan-2-ol
p-tert-Butylbenzoesäure	4-Methylpent-3-en-2-on
p-tert-Butylphenol	Morpholin
iso-Butylvinylether	Naphtha
1-Chlor-1,1-difluoethan	Natriumazid
Chlordioxid	Natriumdiethyldithiocarbamat
Chlortrifluormethan	4-(2-Nitrobutyl)-morpholin
Cyanacrylsäuremethylester	Nitroethan
Cyclohexan	1-Nitropropan
1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluoethan	Octan
Dicyclopentadien	Tetra-n-Octylzinnverbindungen
Diethylamin	Oxalsäuredinitril
Diethylether	Parathion
Dimethylamin	1,1-Dimethylpropylacetat
N,N-Dimethylanilin	1-Methylbutylacetat
Dimethylether	3-Pentylacetat
N,N-Dimethylethylamin	2-Phenylpropan
N,N-Dimethylisopropylamin	Propan
Dimethylsulfoxid	Propargylalkohol
Dipropylenglykolmonomethylether	n-Propylacetat
Disulfiram	Quecksilber
Eisenpentacarbonyl	Schwefelhexafluorid
Essigsäureanhydrid	Silber und Silbersalze
Essigsäureisopropenylester	Stickstoffdioxid
Ethanthiol	Stickstoffmonoxid
Ethylamin	1,1,1,2-Tetrachlor-2,2-difluoethan
Heptachlor	1,1,2,2-Tetrachlor-1,2-difluoethan
n-Heptan	1,1,2,2-Tetrachlorethan
Heptan-3-on	Tetraethylsilicat
Hexachlorbenzol	1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluoethan
Hexamethylendiisocyanat	Triethanolamin
Hexan, alle Isomeren außer n-Hexan	Triethylamin
Hexylenglykol	Xylol, alle Isomeren
4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on	Zinnverbindungen, organische
Isophorondiisocyanat	Zirkonium
Malathion	

Tab. 2.8 MAK-Werte und Schwangerschaft: Einstufung der chemischen bzw. gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe anhand der MAK-Werte-Liste 2011 (DFG 2011) (Forts.)

Gruppe Krebserzeugende Stoffe ohne MAK-Wert und krebserverdächtige Stoffe

Diese Stoffe sind im Kapitel III der MAK-Werte-Liste als „Krebserzeugende Arbeitsstoffe“ aufgeführt. Nach dem Mutterschutzgesetz und nach der Gefahrstoffverordnung ist in der Schwangerschaft die Exposition mit dieser Stoffgruppe zu vermeiden. Es werden dabei 6 Stoffgruppen bezüglich ihres krebserzeugenden Potenzials unterschieden. Einzelheiten über die insgesamt 250 als krebserzeugend eingestufteten Stoffe sind der MAK-Werte-Liste zu entnehmen.

Relevanz der MAK-Werte für Schwangere

Generell sind MAK-Werte die höchstzulässigen Konzentrationen von Arbeitsstoffen als Gas, Dampf oder Schwebestoff in der Luft am Arbeitsplatz, die bei 8-stündiger täglicher Exposition und einer wöchentlichen Arbeitszeit von 40 Stunden die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigen. Für krebserzeugende und mutagene Arbeitsstoffe lassen sich unbedenkliche Schwellendosen nicht definieren, daher werden keine MAK-Werte festgesetzt. Für Schwangere gibt es keine eigenen MAK-Werte, stattdessen wird für einzelne chemische Stoffe angegeben, ob bei Einhaltung des MAK-Werts ein fruchtschädigendes Risiko besteht oder nicht. Der Begriff „fruchtschädigend“ wird dabei sehr weit definiert und umfasst jeden Effekt eines Stoffs, der ein Abweichen von der Normalentwicklung hervorruft und „prä- oder postnatal zum Tod oder zu permanenten morphologischen oder funktionellen Schädigungen der Leibesfrucht führt.“

Die bewerteten Substanzen werden in vier Kategorien (A–D) eingestuft. Mit krebserzeugenden Stoffen muss in der Schwangerschaft jeglicher Kontakt gemieden werden. Wie einleitend angesprochen, gibt es nur für wenige Arbeits- bzw. Schadstoffe ausreichende Erfahrungen beim Menschen, die eine differenzierte Risikobewertung ermöglichen.

Epidemiologische Studien in diesem Bereich weisen meist methodische Unzulänglichkeiten auf und besitzen eine zu geringe statistische Aussagekraft. Mischexpositionen, Lebensstil und andere individuelle Einflussfaktoren erschweren eine eindeutige Aussage zu stoffspezifischen Wirkungen und Effektschwellen.

Die Anzahl der in ► Tabelle 2.8 wiedergegebenen Stoffe ist, gemessen an der Gesamtzahl der weltweit produzierten Arbeits- und Schadstoffe, sehr klein und die humantoxikologischen Daten sind in den meisten Fällen unzureichend. Das muss besonders bei den Substanzen der Gruppe C berücksichtigt werden, bei denen bei Einhaltung des MAK-Werts ein fruchtschädigendes Risiko ausgeschlossen wird. Die Orientierung am sog. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), der in Tierversuchen ermittelt wird, ist in den meisten Fällen für die beim Menschen übliche komplexe Expositionssituation nicht ausreichend, insbesondere weil NOAEL-Werte nur in Ausnahmefällen reproduktionstoxikologisch fundiert sind.

Stoffe, die bei Einhaltung des MAK-Werts als nicht fruchtschädigend klassifiziert werden (Schwangerschaftsgruppe C)

Die Einstufung von 178 in der Schwangerschaft unbedenklichen Stoffen in die Gruppe C (► Tab. 2.8) ist bemerkenswert, denn Experten in anderen Ländern haben sich bisher gescheut, aufgrund von Tierexperimenten und den meist unzureichenden epidemiologischen Daten ein Risiko für die Schwangerschaft auszuschließen.

Bei genauer Analyse dieser Gruppe überrascht zudem, dass im Jahr 2010 auch Stoffe mit krebserzeugenden Eigenschaften in Gruppe C eingestuft wurden, für die ein nicht genotoxischer Wirkungsmechanismus angenommen wird. Dazu gehören u.a. *Formaldehyd* und das „Sevesogift“ *2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD)*.

Auch *Toluol* wird der Gruppe C zugeordnet, obwohl es embryotoxisch wirkt, wenn es von abhängigen Frauen missbräuchlich in Konzentrationen inhaliert wird (Sniffing), die den MAK-Wert in manchen Fällen nur um das 5-fache überschritten haben (Wilkins-Haug 1997). Es ist daher problematisch, diesem Stoff aufgrund der beim Menschen sporadisch erhobenen Daten eine Unbedenklichkeit bei Einhalten des MAK-Werts zu attestieren.

Stoffe, die bei Einhaltung des MAK-Werts als fruchtschädigend klassifiziert werden (Schwangerschaftsgruppe A)

Organische Quecksilberverbindungen (Methylquecksilber) waren die einzige Stoffgruppe, die ursprünglich in Schwangerschaftsgruppe A der MAK-Werte-Liste eingestuft wurde. Inzwischen werden sie den krebserzeugenden Stoffen zugeordnet (s. oben).

Stoffe, für die bei Einhaltung des MAK-Werts ein Risiko der Fruchtschädigung als wahrscheinlich angenommen wird (Schwangerschaftsgruppe B)

Es mag überraschen oder beruhigend wirken, dass bis heute nur 22 Industriechemikalien in Schwangerschaftsgruppe B eingestuft wurden (► Tab. 2.8). Diese Stoffe werden auch bei Einhaltung der üblichen Arbeitsschutzbedingungen als potenziell fruchtschädigend angesehen. Ein Risiko ist auch bei Exposition außerhalb des Arbeitsplatzes gegeben, wenn überdurchschnittliche Mengen über die Nahrung aufgenommen werden. Zu dieser Gruppe gehören u.a. *polychlorierte Biphenyle* (PCB), deren toxische Wirkung in der Schwangerschaft weiter oben beschrieben wird.

Stoffe, bei denen für die Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung entweder keine Daten vorliegen oder die Daten für eine Einstufung in die Gruppe A, B und C nicht ausreichen (Schwangerschaftsgruppe D)

Diese Gruppe umfasst eine große Zahl wichtiger Industriechemikalien wie z.B. Aceton und verschiedene Schwermetalle, für die sowohl Tierversuchsdaten als auch Erfahrungen aus dem Arbeitsschutz vorliegen. Es überrascht daher, dass es bisher nicht gelungen ist, diese Stoffe konkret in die Gruppen B, C oder ggf. auch A einzustufen. Das mag nicht nur wissenschaftliche, sondern auch wirtschaftliche Gründe haben, da die Einstufung in Gruppe B oder gar A einschneidende arbeitsrechtliche Konsequenzen hat.

Krebserzeugende und krebserzeugende Stoffe

Schwangere dürfen nach Ansicht der MAK-Werte-Kommission nicht mit krebserzeugenden Stoffen in Berührung kommen. Eine Ausnahme bilden seit 2005 die nicht genotoxisch wirkenden Karzinogene, für die eine Schwellendosis angenommen wird. Sie werden Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet, für die „ein Risiko der Fruchtschädigung bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet werden muss“. Zu diesen Stoffen mit nicht genotoxischen, krebserzeugenden Eigenschaften gehören u.a. die *Dioxine TCDD* und *Formaldehyd*.

Insbesondere die Erfahrungen mit dem Hormonpräparat *Diethylstilbestrol*, das nach vorgeburtlicher Exposition bei den Töchtern nach der Pubertät u.a. zu Scheidenkarzinomen führte, hat die Aufmerksamkeit auf das Risiko einer „transplazentaren Karzinogenese“ gelenkt. Mit mehr als 200 Stoffen ist die Gruppe der krebser-

zeugenden und krebserzeugenden Arbeitsstoffe die umfangreichste Risikogruppe im Abschnitt MAK-Werte. Zu den Chemikalien, die beim Menschen nicht nur fruchtschädigende, sondern möglicherweise auch krebserzeugende oder tumorfördernde Wirkungen haben, gehören u.a. *organisches Quecksilber* und die organischen Lösungsmittel *Trichlorethen (TRI)* und *Tetrachlorethen (PER)*. Allerdings sind beim Menschen in der Schwangerschaft vermittelte karzinogene Effekte wie beim Diethylstilbestrol bisher bei keiner anderen Substanz nachgewiesen worden.

Keimzellmutagene

Keimzellmutagene erzeugen in den Keimzellen (Eizellen und Spermien) während deren Reifung Genmutationen sowie strukturelle oder numerische Chromosomenveränderungen, die vererbt werden. Die Auswirkungen von Keimzellmutationen umfassen sowohl genetisch bedingte Variationen ohne Krankheitswert als auch Fruchtbarkeitsstörungen, Fruchttod, Fehlbildungen und Erbkrankheiten. Aufgrund der Zufälligkeit der Verteilung von Mutationsereignissen im Erbgut (Genom) ist nicht zu erwarten, dass ein mutagener Stoff eine spezifische Fehlbildung hervorruft. Deshalb ist der Nachweis zwischen einer Exposition und dem Auftreten von Erbkrankheiten beim Menschen kaum zu erbringen. In dieser Situation kann man Keimzellmutagene bisher nur aufgrund erhöhter Mutationsraten bei den Nachkommen exponierter Versuchstiere erkennen. Die von der MAK-Werte-Kommission benannten Substanzen sind in Anlehnung an krebserzeugende Stoffe in fünf Kategorien eingeteilt (► Tab. 2.9). Obwohl bisher der Nachweis fehlt, dass durch Keimzellmutagene beim Menschen genauso wie bei Versuchstieren die nachfolgenden Generationen geschädigt werden können, sollten Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter jeden Kontakt mit solchen Stoffen vermeiden.

Tab. 2.9 Keimzellmutagene

Die Keimzellmutagene werden in weitgehender Analogie zu den Kategorien für krebserzeugende Arbeitsstoffe in folgende Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1

Keimzellmutagene, deren Wirkung anhand einer erhöhten Mutationsrate unter den Nachkommen exponierter Personen nachgewiesen wurde.

Bisher wurde noch kein chemischer Stoff dieser Kategorie zugeordnet.

Kategorie 2

Keimzellmutagene, deren Wirkung anhand einer erhöhten Mutationsrate unter den Nachkommen exponierter Säugetiere nachgewiesen wurde.

Acrylamid	Ethylenimin
Benzo[a]pyren	Ethylenoxid
1,3-Butadien	Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA)
1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan	N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-chinoxalin-carb-oxamid-1,4-dioxid
Chrom(VI)-Verbindungen	N-Methyl-bis(2-chlorethyl)amin
1,2-Dibrom-3-chlorpropan	Trimethylphosphat
Diepoxybutan	Vanadium
Diethylsulfat	

Tab. 2.9 Keimzellmutagene (Forts.)

Kategorie 3A

Stoffe, für die eine Schädigung des genetischen Materials der Keimzellen beim Menschen oder im Tierversuch nachgewiesen wurde oder für die gezeigt wurde, dass sie mutagene Eigenschaften in somatischen Zellen von Säugetieren in vivo hervorrufen und dass sie in aktiver Form die Keimzellen erreichen.

Aflatoxine	Cobalt und Cobaltverbindungen
Arsen und anorganische Arsenverbindungen	Dibenz[a,h]anthracen
Benomyl	1,4-Dichlor-2-buten
Benzo[a]anthracen	1,4-Dihydroxybenzol
1,4-Benzochinon	Ethylcarbamat
Benzol	Hartmetall, wolframcarbid- und cobalthaltig
Blei	o-Toluidin
Cadmium	Uran, schwer lösliche anorganische und lösliche organische Verbindungen
4-Chlor-o-toluidin	

Kategorie 3B

Stoffe, für die aufgrund ihrer genotoxischen Wirkungen in somatischen Zellen von Säugtieren in vivo ein Verdacht auf eine mutagene Wirkung in Keimzellen abgeleitet werden kann. In Ausnahmefällen Stoffe, für die keine In-vivo-Daten vorliegen, die aber in vitro eindeutig mutagen sind und die eine strukturelle Ähnlichkeit zu In-vivo-Mutagenen haben.

o-Aminoazotoluol	Dibenzo[a,e]pyren; Dibenzo[a,h]pyren; Dibenzo[a,i]pyren; Dibenzo[a,l]pyren
Antimon	1,4-Dichlorbenzol
Auramin	Ethidiumbromid
1,4-Benzochinon	Naphthalin
Benzo[b]fluoranthen; Benzo[j]fluoranthen; Benzo[k]fluoranthen	2-Nitrotoluol
Benzo[b]naphtho-[2,1-d]thiophen	Ochratoxin A
Bromdichlormethan	Phenol
2-Butenal	Propylenimin
1-Chlor-2,3-epoxypropan	Trichlorethen
Cyclopenta[cd]pyren	2,4,6-Trinitrotoluol

Kategorie 4

Die Kategorie 4 für krebserzeugende Arbeitsstoffe berücksichtigt nicht genotoxische Wirkungsmechanismen. Da einer Keimzellmutation per definitionem eine genotoxische Wirkung zugrunde liegt, entfällt (derzeit) eine solche Kategorie 4 für Keimzellmutagene.

Kategorie 5

Keimzellmutagene, deren Wirkungsstärke als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK-Werts kein nennenswerter Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen zu erwarten ist.

Acetaldehyd	Formaldehyd
Carbendazim	Isopren
Ethanol	Thiabendazol

2.23.8 Umweltbedingte Strahlenexposition

Nach der Explosion des russischen Atomreaktors in Tschernobyl 1986 hat eine große Zahl von Schwangeren in Europa ungewollt radioaktive Isotope in unbekannter Menge aufgenommen. Sperling et al. (1994) haben in West-Berlin im Frühjahr 1987, also 9 Monate nach dem Unglück, signifikant häufiger als in der Zeit vorher und danach Neugeborene mit einer Trisomie 21 (Down-Syndrom) beobachtet. Andere Autoren stellten jedoch einen kausalen Zusammenhang in Frage (Boice und Linet 1994). Eine dosisabhängige Zunahme von Spontanaborten nach Tschernobyl wurde in einer finnischen Studie beschrieben. Die Autoren interpretierten einen ursächlichen Zusammenhang zurückhaltend (Auvinen et al. 2001). In der Umgebung von Tschernobyl wurde über eine erhöhte Fehlbildungsrate und eine Zunahme von Schilddrüsenkrebs bei pränatal exponierten Kindern berichtet (Boice und Linet 1994; Baverstock 1986).

Einen Hinweis darauf, dass radioaktive Nuklide bereits präkonzeptionell durch paternal-mutagene Wirkung, d.h. nach Strahlenexposition der Väter, das Malig-nomrisiko von Kindern erhöhen können, ergaben Studien an Vätern mit einem Arbeitsplatz in der Kernbrennstoffaufbereitungsanlage Sellafield in England (Gardner et al. 1987). Eine umfangreiche Analyse von ca. 250.000 Geburten in der Umgebung von Sellafield in der Zeit von 1950 bis 1989 zeigte auch eine erhöhte Rate von Totgeburten bei solchen Vätern (Parker et al. 1999). Eine andere Untersuchung an über 11.000 in der britischen Atomindustrie beschäftigten Männern und knapp 2.000 beschäftigten Frauen ergab nur für die präkonzeptionell exponierten Frauen ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko; Totgeburten waren jedoch nicht häufiger, auch nicht die Fehlbildungen (Doyle et al. 2000).

Gelegentliche *Fernreisen* mit dem *Flugzeug* gelten als unbedenklich, da sie die natürliche (z.B. kosmische) Strahlenbelastung nur minimal erhöhen. Häufige *Langstreckenflüge* sollten allerdings besser unterlassen werden (APUG 2008).

Empfehlung für die Praxis

Die übliche Exposition mit ionisierender Strahlung in der Umwelt erfordert keine Konsequenzen während der Schwangerschaft. Dies betrifft auch die regional unterschiedliche *Radon-* und andere *Hintergrundstrahlung*. Nahrungsmittel, von denen eine Anreicherung radioaktiver Nuklide bekannt ist, sollten selbstverständlich gemieden werden. Schwangere, die eine weite Flugreise planen, müssen individuell beraten werden. Bei Flügen gegen Ende der Schwangerschaft wird von vielen Fluggesellschaften ein ärztliches Attest verlangt. Das größte Risiko ist eine außerplanmäßige Entbindung unter ungünstigen Bedingungen. Daher muss von einer Flugreise im letzten Schwangerschaftsmonat dringend abgeraten werden.

2.23.9 Elektromagnetische Felder

Mögliche Auswirkungen *elektromagnetischer Felder* auf die Schwangerschaft wurden wiederholt diskutiert. Methodische Schwierigkeiten mit der Definition von Exposition und potenziellen Effekten erschweren jedoch Schlussfolgerungen aus den bisher vorliegenden, meist unbedenklichen Ergebnissen. Elektromagnetische Felder wurden beispielsweise im Zusammenhang mit elektrisch beheizten Wasserbetten, elektrischen Heizdecken und anderen Geräten untersucht. Sowohl eine leicht erhöhte Abortrate als auch Harnwegsanomalien wurden in einzelnen Untersuchungen beobachtet, allerdings ist die Einwirkung anderer Begleitfaktoren nicht auszu-

schließen (Übersicht in Robert 1999). Speziell mit dem Gebrauch von Heizdecken beschäftigt sich eine Studie an 530 Schwangeren (Shaw et al. 1999). Entwicklungstoxische Effekte wurden nicht nachgewiesen. Auch bei einer Wohnung in der Nähe von Hochspannungsleitungen konnten bisher keine Störungen des Schwangerschaftsverlaufs nachgewiesen werden (Blaasaas et al. 2004; Robert 1999).

Zu den Auswirkungen von *Mobiltelefonnutzung* und den digitalen Mobiltelefon-sendern in Wohnraumnähe gibt es bisher keine aussagefähigen Studien (Celik und Hascalik 2004). Die in der Umwelt vorkommenden Feldintensitäten liegen im Mittel weit unter den gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwerten. Bei Einhaltung der Grenzwerte ist nach derzeitigem Wissenstand keine Gesundheitsgefährdung für ungeborene Kinder anzunehmen (APUG 2008). An manchen Arbeitsplätzen können sehr viel höhere Feldstärken als in der Umwelt auftreten. Da für beruflich exponierte Personen höhere Grenzwerte gelten, muss die Exposition Schwangerer an solchen Arbeitsplätzen individuell geprüft werden.

Bei den 15 in der Literatur erwähnten Schwangeren, die vom *Blitzschlag* getroffen wurden, überlebten alle Mütter und die Hälfte der Kinder ohne jeden Schaden, während die anderen 6 Kinder in utero bzw. kurz nach der Geburt starben. Anatomische Entwicklungsstörungen wurden nicht beobachtet (Vatter 1998). Der Tod der Feten wird anscheinend durch Herzstillstand (Asystolie) und der im Vergleich zum Erwachsenen begrenzten Fähigkeit zur Ausbildung eines stabilen Kammerersatzrhythmus verursacht.

Auch andere *Stromschlagereignisse* können, wenn der Stromfluss über die Uterusregion erfolgt, kardiale Störungen des Feten bis zum Fruchttod verursachen. Darüber hinaus wurde eine vorübergehende Reduktion der fetalen Spontanmotorik beobachtet. In den meisten Fällen ist jedoch eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes zu erwarten (Einarson et al. 1997).

Empfehlung für die Praxis

Zu den Auswirkungen von Mobiltelefonnutzung und digitalen Mobiltelefonsendern in Wohnraumnähe gibt es bisher keine aussagefähigen Studien zu potenziellen Auswirkungen auf eine Schwangerschaft. Nach einem Stromschlag während der Schwangerschaft sollte das fetale Befinden per Ultraschall kontrolliert werden. Regelmäßige Applikationen von erheblichen elektromagnetischen Feldern sollten vermieden werden. Nach einer Exposition sind jedoch keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

.....

Literatur

- APUG – Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit: Start ins Leben – Einflüsse aus der Umwelt auf Säuglinge, ungeborene Kinder und die Fruchtbarkeit. Berlin: Umweltbundesamt 2008 www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3518.pdf.
- Auvinen A, Vahteristo M, Arvela H, et al.: Chernobyl fallout and outcome of pregnancy in Finland. *Environm Health Perspect* 2001; 109: 179–85.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al.: Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *N Engl J Med* 1992; 327: 1279–84.
- Baverstock KF: A preliminary assessment of the consequences for inhabitants of the UK of the Chernobyl accident. *Int J Radiat Biol* 1986; 50: III–XIII.
- Bjerregard P, Hansen JC: Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. *Science Total Environm* 2000; 245: 195–202.
- Blaasaas KG, Tynes T, Lie RT: Risk of selected birth defects by maternal residence close to power lines during pregnancy. *Occup Environ Med* 2004; 61: 174–6.
- Boice J, Linet M: Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. *BMJ* 1994; 309: 131–40.

- Bove F, Shim Y, Zeitz P: Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 61–74.
- Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, et al.: Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 107–14.
- Celik O, Hascalik S: Effect of magnetic field emitted by cellular phones on fetal heart rate. *Europ J Obstet Gynecol* 2004; 112: 55–6.
- Chinnakaruppan NR, Marcus SM: Asymptomatic congenital lead poisoning – case report. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48(6): 563–5.
- Clementi M, Causin R, Marzocchi C, et al.: A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 1–8.
- Clementi M, Tiboni GM, Causin R, et al.: Pesticides and fertility: An epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 13–8.
- Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, et al.: Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997; 8: 347–54.
- Dabrowski S, Hanke W, Polanska K, et al.: Pesticide exposure and birth weight: an epidemiological study in central Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2003; 16: 31–9.
- DeSesso JM, Jacobson CF, Scially AR, et al.: An assessment of the developmental toxicity of inorganic arsenic. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 385–433.
- DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste. Weinheim: Wiley-VCH 2011.
- Dewailly E, Bruneau S, Ayotte P, et al.: Health status at birth of Inuit newborns prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere* 1993; 27: 359–66.
- Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, et al.: Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 352: 423–7.
- Doyle P, Roman DP, Beral V, et al.: Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1997; 54: 848–53.
- Doyle P, Maconochie N, Roman E, et al.: Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000; 356: 1293–9.
- Emory E, Ansari Z, Pattillo R, et al.: Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S26–S32.
- Einarson A, Bailey B, Inocencion G, et al.: Accidental electrical shock in pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 678–81.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al.: Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 947–53.
- Fängström B, Athanasiadou M, Garandjean P, et al.: Hydroxylated PCB metabolites and PCBs in serum from pregnant Faroese women. *Envir Health Perspect* 2002; 110: 895–9.
- Fail PA, Chapin RE, Price CJ, et al.: General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 1–18.
- Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, et al.: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 315–9.
- Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, et al.: Follow-up study of children born to mothers resident in seascale, West Cumbria. *BMJ* 1987; 295: 822–7.
- Givens ML, Small CM, Terrell ML, et al.: Maternal exposure to polybrominated and polychlorinated biphenyls: infant birth weight and gestational age. *Chemosphere* 2007; 69: 1295–304.
- Gladen BC, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N, et al.: Persistent organochlorine compounds and birth weight. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 151–7.
- Golub MS, Wu KL, Kaufman FL, et al.: Bisphenol A: developmental toxicity from early prenatal exposure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010; 89(6): 441–66.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, et al.: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417–28.
- Höfer T, Gerner I, Gundert-Remy U, et al.: Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation. *Arch Toxicol* 2004; 78: 549–64.

- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al.: Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369: 578–85.
- Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Bollen AM, et al.: Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 734–40.
- Jacobson JL, Jacobson SW: Teratogen update: Polychlorinated biphenyls. *Teratology* 1997; 55: 338–47.
- Jones HE, Balster RL: Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 24: 153–67.
- Källén B, Robert E: Drinking water chlorination and delivery outcome – a registry-based study in Sweden. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 303–9.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, et al.: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468–73.
- Kucera J: Exposure to fat solvents: A possible cause of sacral agenesis in man. *J Pediatr* 1968; 72: 857–9.
- Lackmann GM: Effect of polychlorinated biphenyls on psychodevelopment. *Lancet* 2002; 359: 1437–8.
- Laumont B, Martin JL, Bertucat I, et al.: Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: as case control study. *Reproduct Toxicol* 1996; 10: 15–9.
- Logman JFS, de Vries LE, Hemmels MEH, et al.: Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Indust Med* 2005; 47: 37–44.
- McMartin KI, Chu M, Kopecky E, et al.: Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998; 34: 288–92.
- Moore NP: The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 183–92.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al.: Prenatal methyl mercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361: 1686–92.
- Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, et al.: Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere* 2010; 80(5): 513–8.
- Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton NE, et al.: Chlorination disinfection by products in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 2000; 57: 73–85.
- Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, et al.: Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1220–30.
- Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, et al.: Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear processing plant. *Lancet* 1999; 354: 1407–14.
- Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, et al.: Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *Pediatr* 1999; 134: 33–41.
- Pathak R, Mustafa MD, Ahmed T, et al.: Intra uterine growth retardation: Association with organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress markers. *Reprod Toxicol* 2011; 31(4): 534–9.
- Ritz B, Yu F: The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children in Southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 17–25.
- Robert E: Intrauterine effects of electromagnetic fields – (low frequency, mid frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999, 59, 292–8.
- Rogan WJ, Gladen BC, Leon Guo YL, et al.: Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 1999; 353: 206–7.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK: *Drugs during Pregnancy and Lactation*. 2nd ed. London: Academic Press 2007.

- Schoeman K, Bend JR, Hill J, et al.: Defining a lowest observable adverse effect hair concentrations of mercury for neurodevelopmental effects of prenatal methylmercury exposure through maternal fish consumption: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2009; 31(6): 670–82.
- Shamshirsaz AA, Yankowitz J, Rijhsinghani A, et al.: Severe lead poisoning caused by use of health supplements presenting as acute abdominal pain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (2 Pt 2): 448–50.
- Shaw GM, Nelson V, Todoroff K, et al.: Maternal periconceptional use of electric bed-heating devices and risk for neural tube defects and orofacial clefts. *Teratology* 1999; 60: 124–9.
- Siambani C, Westall CA, Koren G, et al.: Maternal occupational exposure to organic solvents during pregnancy and subsequent cognitive and visual functioning in the child: a prospective controlled study. *Teratology* 2000; 61: 522.
- Sperling K, Pelz J, Wegner RD, et al.: Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *BMJ* 1994; 309: 158–62.
- Spielmann H: Bewertung des embryotoxischen Risikos von Industriechemikalien in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1986; 46: 335–9.
- Sterling TD, Arundel A: Review of recent Vietnamese studies on the carcinogenic and teratogenic effects of phenoxy herbicide exposure. *Int J Health Serv* 1986; 16: 265.
- Stewart P, Reihmann J, Lonky E, et al.: Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 21–9.
- Stewart P, Reihmann J, Lonky E, et al.: Cognitive development of preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; 25: 11–22.
- Steuerwald U, Weihe P, Jorgensen PJ, et al.: Maternal seafood diet, methylmercury exposure and neonatal neurologic function. *Pediatrics* 2000; 136: 599–605.
- Storgaard L, Bonde JP, Olsen J: Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 4–15.
- Testud F, D'Amico A, Lambert-Chhum R, et al.: Pregnancy outcome after risk assessment of occupational exposure to organic solvents: a prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2010; 30(3): 409–13.
- Tong SL, Baghurst P, McMichael A, et al.: Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11–13 years – the Port Pirie cohort study. *BMJ* 1996; 312: 1569–75.
- Van der Jagt K, Munn S, et al.: Alternative approaches can reduce the use of test animals under REACH. JRC Report EUR 21405 EN, 2004 <http://ecb.jrc.it/documents/REACH/publications>
- Vatter G: Blitzschlag – tödliche Schädigung des Fetus in der Spätschwangerschaft. *Chir Praxis* 1998; 53: 493–502.
- Vigeh M, Yokoyama K, Kitamura F, et al.: Early pregnancy blood lead and spontaneous abortion. *Women Health* 2010 [a]; 50(8): 756–66.
- Vigeh M, Yokoyama K, Shinohara A, et al.: Early pregnancy blood lead levels and the risk of premature rupture of the membranes. *Reprod Toxicol* 2010 [b]; 30(3): 477–80.
- Vigeh M, Saito H, Sawada S: Lead exposure in female workers who are pregnant or of childbearing age. *Ind Health* 2011 [a]; 49(2): 255–61.
- Vigeh M, Yokoyama K, Seyedaghamiri Z, et al.: Blood lead at currently acceptable levels may cause preterm labour. *Occup Environ Med* 2011 [b]; 68(3): 231–4.
- Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, et al.: Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. *Lancet* 2002; 359: 320–2.
- Wasserman GA, Musabegovic A, Liu X, et al.: Lead exposure and motor functioning in 4½-year-old children: the Yugoslavia prospective study. *J Pediatr* 2000; 137: 555–61.
- Wilkins-Haug L: Teratogen Update: toluene. *Teratology* 1997; 55: 145–51.
- Zielhuis GA, Gijzen R, van der Gulden JWJ: Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 238.