



## Arzneimittel in der Schwangerschaft

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene beim Menschen
3. Risikokommunikation
4. Mittel der Wahl
5. Das Internetprojekt Embryotox

### Was ist anders?

- Mitbehandlung eines gesunden „Zweitpatienten“
- Spezielle Pharmakokinetik (3-Kompartiment-Modell)
- Spezielle Pharmakodynamik
- Einwirkungen während Organogenese
- Nebenwirkungen schwer messbar
- Verborgene/latente Nebenwirkungen fördern Angst und Fehlentscheidungen

### Erlauben keine exakte Abschätzung des Risikos in der Schwangerschaft:

- Beipackzettel
- Rote/Gelbe Liste



## Die 25 häufigsten Gründe für eine Anfrage 2008

(insgesamt 13.835)

1. Psychiatrische Erkrankungen	2.412	
2. Atemwegserkrankungen (außer Asthma und Allergien)	1.243	
3. Hauterkrankungen	900	
4. Schmerzen einschl. Migräne	719	
5. Allergische Erkrankungen	673	
6. Magen/Darmerkrankungen ohne CED	570	
7. Herz/Kreislaufkrankungen	422	
8. Zahnerkrankungen	405	
9. bakterielle Infektionen (Antibiotika)	379	
10. Nieren- und Harnwegserkrankungen	377	
11. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	367	
12. Epilepsie	349	
13. Vaginosen	340	
14. Gynäkologische u. hormonelle Erkrank. außer Vaginosen		321
15. Impfungen	298	
16. Röntgen und andere Diagnostik	290	
17. chronische Arthritiden und Autoimmunerkrankungen	270	
18. Asthma	258	
19. Chemikalien Arbeitsplatz/Umwelt	235	
20. Schilddrüsenerkrankungen	235	
21. Augenerkrankungen	227	
22. Operationen/Narkose	185	
23. Drogen	181	
24. Multiple Sklerose	125	
25. Gerinnungsstörungen	111	

## Auswirkungen vorgeburtlicher Entwicklungsschädigung

- Fruchttod, Spontanabort
- Fehlbildung
- Wachstumshemmung (IUGR, Mikrocephalie)
- Frühgeburt
- ZNS-Funktionsstörung (mentale Entwicklung!)
- Transplazentare Karzinogenese (Diethylstilbestrol)

## Basisrisiko für angeborene Entwicklungsstörungen

„Große“ Fehlbildungen	2-4%
Herzfehlbildungen	0,8%
Alle pränatalen Entwicklungsstörungen, auch später diagnostiziert	8-10-?%

## Arzneimittel in der Schwangerschaft

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene beim Menschen
3. Risikokommunikation
4. Mittel der Wahl
5. Das Internetprojekt Embryotox

## Alkohol!!!

- Mikrozephalie
- Gesichtsdysmorphie
- Lippen-Gaumenspalte,
- Herz- und Nierenfehlbildungen etc.
- Mentale Retardierungen
- Verminderter IQ
- Verhaltensauffälligkeiten



## Alkohol!!!



- Zusammenhang schon lange bekannt, vor ca. 40 Jahren wieder entdeckt.
- Allein in Deutschland jährlich
  - ca. 600 Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom (FAS)
  - ca. 4000 Kinder mit fetalen Alkoholeffekten (FAE)
  - zusammengefasst als FASD Fetal Alcohol Spectrum Disorder

## Relevante Teratogene beim Menschen Risikozunahme nach Exposition im sensiblen Zeitraum:

- Thalidomid/Contergan
- Retinoide, z.B. Isotretinoin
- Antiepileptika, z.B. Valproat
- Vitamin K-Antagonisten
- Zytostatika
- Mycophenolatmofetil

10faches  
Risiko

2-3  
faches  
Risiko  
oder  
weniger

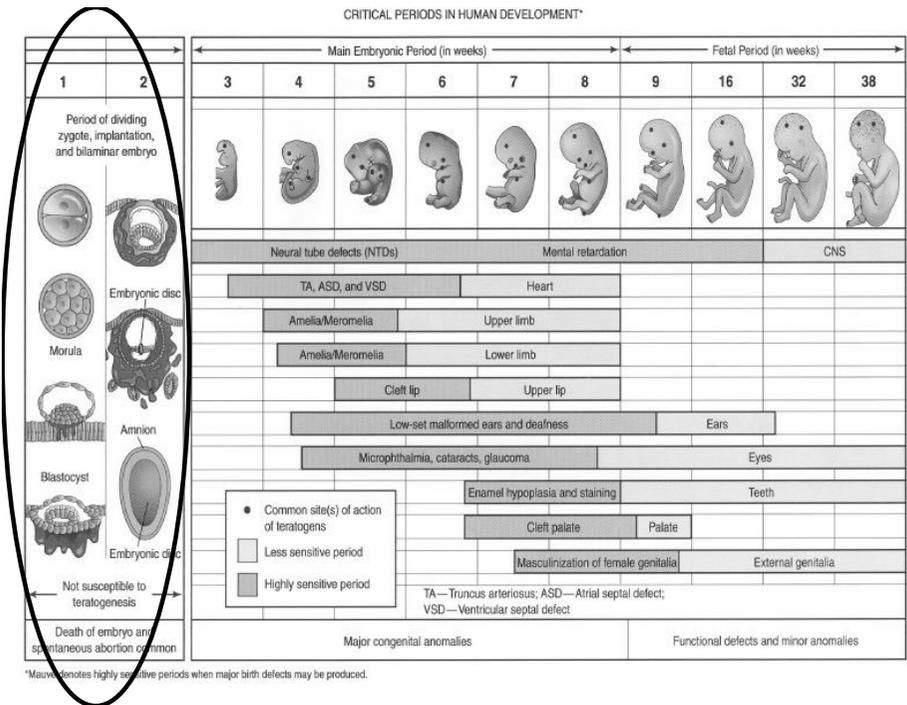
## Teratogene Wirkung beim Menschen gering - oder kontrovers diskutiert

- Glucocorticoide
- Lithium
- Methimazol
- Misoprostol
- Penicillamin
- SSRI
- Trimethoprim

Teratogenes  
Risiko, wenn  
überhaupt,  
sehr gering.  
Nur 1/100  
bis 1/1000 im  
sensiblen  
Zeitraum  
exponierter  
Embryonen  
betroffen

## Maßgeblich für teratogene Effekte:

- Zeitraum (Definition!)
- Dosis
- Genetische Disposition



## Maßgeblich für teratogene Effekte:

- Zeitraum (Definition!)
- Dosis
- Genetische Disposition

## Maßgeblich für teratogene Effekte:

- Zeitraum (Definition!)
- Dosis
- Genetische Disposition

## Retinoide

- Isotretinoin (Roaccutan) gegen Akne
- Acitretin bei Psoriasis

## Fehlbildungen bei Retinoiden

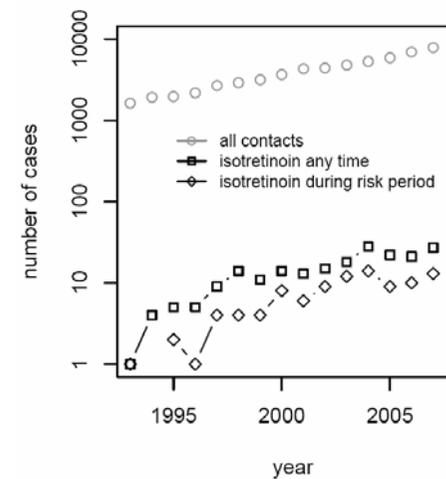


Ohren, Gehörgängen, Innenohr  
Gaumen  
Herz  
Thymus  
ZNS (Hydrocephalus)  
Augen  
mentale Entwicklungsretardierung

## Halbwertszeiten Retinoide

- Isotretinoin 29 (-168) Std.
- Acitretin ⇔ Etretinat 80-100 Tage

## Das Aknemittel Isotretinoin



Beobachtungsstudie im PVZ  
Embryotox: Das  
Schwangerschafts-  
verhütungsprogramm wird nicht  
konsequent befolgt.

## Sind SSRI teratogen?

### Einerseits:

Vorwiegend keine erhöhten Gesamtfehlbildungsraten bei >100.000 im 1. Trimenon exponierten Schwangerschaften  
(z.B. Einarson 2008, Bruyère 2008, Davis 2007, Vial 2006, Garbis 2005, Malm 2005, Hallberg 2005)

### Andererseits: Hinweise auf Herzfehlbildungen

Schwedisches medizinisches Geburtsregister: Bei Paroxetin schwach signifikantes Ergebnis für Herzfehlbildungen (Septumdefekte) bei nicht signifikant erhöhter Gesamtfehlbildungsrate (Källén 2007).

## Epilepsie und Schwangerschaft

- 0,3 – 0,5% aller Schwangeren leiden unter einer Epilepsie

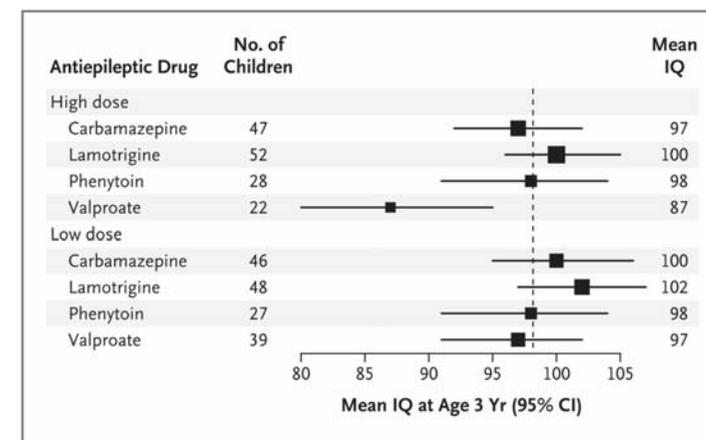
## Valproinsäure und andere Antiepileptika

- Valproinsäure am riskantesten Neuralrohrdefekt-Risiko (Spina bifida) 20fach erhöht, außerdem Herz-, Extremitäten- und andere Fehlbildungen
- Antiepileptische Kombinationstherapie riskanter als Monotherapie
- Epilepsie - von schwersten Verläufen abgesehen – wohl kein teratogener Faktor

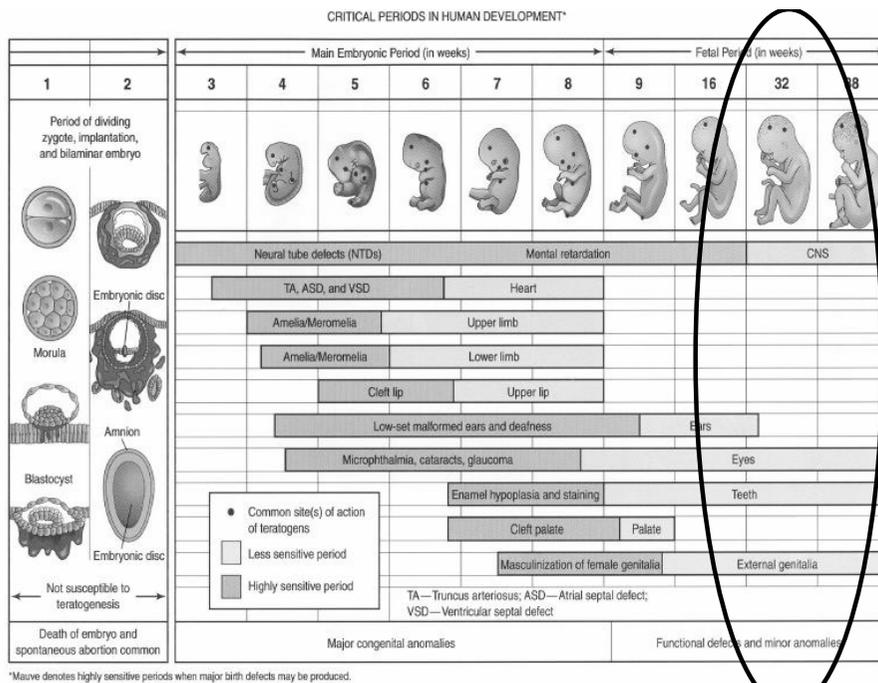


FAZIT: Ab Pubertät Valproat bei Mädchen unbedingt meiden, Lamotrigin am besten untersucht, geringes Risiko, wenn überhaupt.

## Valproinsäure und andere Antiepileptika - mentale Effekte



IQ nur bei VPA nicht korreliert mit mütterlichem IQ (Meador NEJM 2009)



\*Mauve denotes highly sensitive periods when major birth defects may be produced.

## ACE-Hemmer und Sartane in der 2. Schwangerschaftshälfte:

- Oligo/Anhydramnion
- Kontrakturen großer Gelenke
- Schädelkalottenhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Anurie nach der Geburt

Zu Sartanen etwa 20 Fallberichte mit renaler Fetotoxizität im PVZ Embryotox, davon alleine 5 in 2010!

## Arzneimittel in der Schwangerschaft

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene beim Menschen
3. Risikokommunikation
4. Mittel der Wahl
5. Das Internetprojekt Embryotox

## Risikointerpretation richtet sich nach klinischer Situation

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

Inadäquate Risikokommunikation kann resultieren in:

mangelnder Compliance  
Therapieverweigerung  
überzogener (invasiver) Diagnostik  
Abbruch gewünschter Schwangerschaften

Einnahme riskanter Medikamente

## Arzneimittel in der Schwangerschaft

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene beim Menschen
3. Risikokommunikation
4. Mittel der Wahl
5. Das Internetprojekt Embryotox

## Schmerzmittel - Mittel der Wahl

- Paracetamol
- Ibuprofen (in der Schwangerschaft bis Woche 30)
- Bei Migräne auch Sumatriptan

## Schmerzmittel - Mittel der Wahl

- Paracetamol???
- Ibuprofen (in der Schwangerschaft bis Woche 30)
- Bei Migräne auch Sumatriptan

## Paracetamol

Macht Paracetamol Hodenhochstand?  
(Kristensen 2010, Jensen 2010)  
– Methodische Mängel

Macht Paracetamol Asthma im Kindesalter?  
(z.B. Perzanowski 2010, Kang 2009)  
- Widersprüchliche Ergebnisse.

## Antibiotika - Mittel der Wahl

- Penicilline
- Cephalosporine

Reserve: Makrolide (Erythromycin etc.)  
Co-trimoxazol/Trimethoprim  
Metronidazol

## Antiallergika - Mittel der Wahl

- Loratadin
- Cetirizin
- Dimetinden

## Asthmabehandlung - Mittel der Wahl

Alle dem Therapiestufenplan entsprechenden Medikamente sind akzeptabel. Ausreichend dosieren.

- Cromoglicinsäure
- Beta<sub>2</sub>-Sympathikomimetika Salbutamol, Reproterol, ggf. mit
- Ipratropiumbromid, ggf. auch lang wirksame: Formoterol, Salmeterol
- Glucocorticoide (inhalierbare, ggf. auch systemisch Predni)
- Theophyllin

## Antiemetika - Mittel der Wahl

- Meclozin

### Reserve:

Dimenhydrinat  
Phenothiazine (Chlorpromazin, Promethazin)  
Metoclopramid  
Ondansetron  
Mirtazapin

## Antihypertensiva - Mittel der Wahl

- Methyldopa
- Metoprolol

Reserve: ggf. andere Betablocker  
Nifedipin  
Dihydralazin  
Urapidil  
Prazosin

## Bei Erkältung

- Ausreichend Trinken, Inhalieren, (Rauchen?)
- Abschwellende Nasentropfen: Xylometazolin (0,05%)
- ggf. Paracetamol
- ggf. N-Acetylcystein

## Vitamine

- Generell „gesunde“ Ernährung wichtig für Schwangere und für das spätere Kind
- Folsäure
- Jodid
- Vitamin K fürs Neugeborene
- Andere???

# Arzneimittel in der Schwangerschaft

1. Besondere Aspekte
2. Teratogene beim Menschen
3. Risikokommunikation
4. Mittel der Wahl
5. Das Internetprojekt Embryotox



Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit; Einführung - Mozilla Firefox

www.embryotox.de Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

Embryotox Hinweise Fragebogen Wirkstoffe / Produkte Erkrankungen Frauen u. Psyche

Embryotox

- Einführung
- Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie
- Aktuelles
- Impressum

**Guten Tag,**  
 hier sind Sie auf der Informationseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. Als öffentlich gefördertes, unabhängiges Institut bieten wir seit über 20 Jahren Ärztinnen und Ärzten sowie anderen im Gesundheitswesen Engagierten unabhängige Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente und zur Behandlung von häufig vorkommenden Krankheiten in Schwangerschaft und Stillzeit. Die Angaben auf dieser im Oktober 2000 neu eröffneten Internetseite beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Daten und stimmen nicht immer mit den Informationen überein, die Sie in den Produktinformationen, auf dem Beipackzettel und in der Roten Liste finden. Beim ersten Lesen beachten Sie bitte unbedingt unsere Hinweise und Erläuterungen zur Nutzung unseres Internetportals; dies gilt auch für Laien.

Informationen zur neuen Grippe ("Schweinegrippe") finden Sie hier ebenfalls.

Die Datenbank wächst und deckt bei weitem nicht alle Medikamente ab. Wir haben mit denen begonnen, die uns am wichtigsten erschienen. Wir haben die relevanten wissenschaftlichen Daten so aufbereitet, dass die beiden folgenden Fragestellungen beantwortet werden können:

embryotox.de https://www.embryotox.de/schwanger.html

Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

www.embryotox.de Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

Embryotox Hinweise Fragebogen Wirkstoffe / Produkte Erkrankungen Frauen u. Psyche

Fragebogen

Übersicht Schwanger Kinderwunsch Zurückliegende Schwangerschaft Stillzeit

Benutzen Sie bitte diesen Fragebogen "Schwanger", wenn es bei einer bestehenden Schwangerschaft um Medikamente, Erkrankungen oder aktuell um die neue Grippe ("Schweinegrippe"), deren Impfung oder Behandlung geht.

Mit einem Sternchen \* gekennzeichnete und blau unterlegte Felder müssen ausgefüllt werden. Sie können den Fragebogen direkt online ausfüllen und abschicken oder den Fragebogen herunterladen, ausdrucken, ausfüllen und uns per Post oder fax schicken.

Adresse Anfragende(r)

\*Vorname:  \*Anrede:  Bitte auswählen

\*Nachname:

Fachrichtung, wenn Praxis oder Klinik:

Institutsbezeichnung:

\*Straße:

\*Postleitzahl:  \*Ort:

Bundesland / Land:  Bitte auswählen

\*Telefon:

Fax:

\*E-mail:



8. Auflage 2012



## Zusammenfassung

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Medikamente, diese lassen sich aber nicht anhand Beipackzettel oder Roter Liste finden.
- Neue Medikamente sind nicht sicherer als bewährte - und oft auch nicht besser, daher sollten nicht nur bei Schwangeren sondern (da die Hälfte aller Schwangerschaften ungeplant entsteht) im reproduktionsfähigen Alter erprobte Mittel bevorzugt werden.
- Sorgfältige quantifizierende Risikobewertung im Falle „versehentlicher“ Exposition, keine Schwarz-Weiß-Darstellung

## Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie - CC4  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

 +49-30-30308111

Mo-Fr 9-12:30 und (außer Mi) 13:30-16:00  
mail@embryotox.de

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