

Pharmakotherapie in der Schwangerschaft – ein Refresher

Vertr.-Prof. Dr. Dr. med. Charles Christian Adarkwah
Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin
Lehrstuhl für Versorgungsforschung
Universität Siegen



Das Problem



- Erkenntnisse zu vielen Medikamenten in der Schwangerschaft weiter unzureichend
- Mangel betrifft v.a. neuere Arzneimittel
- RCTs liegen aus ethischen Gründe nicht vor
- Arzneimitteltherapiesicherheit nicht primäres Outcome
- Dennoch: Zahl von Studien bei Schwangeren unter Medikation nimmt zu

Grundregeln der Teratologie

6 Grundregeln der Teratologie aus 1977 weiterhin aktuell:

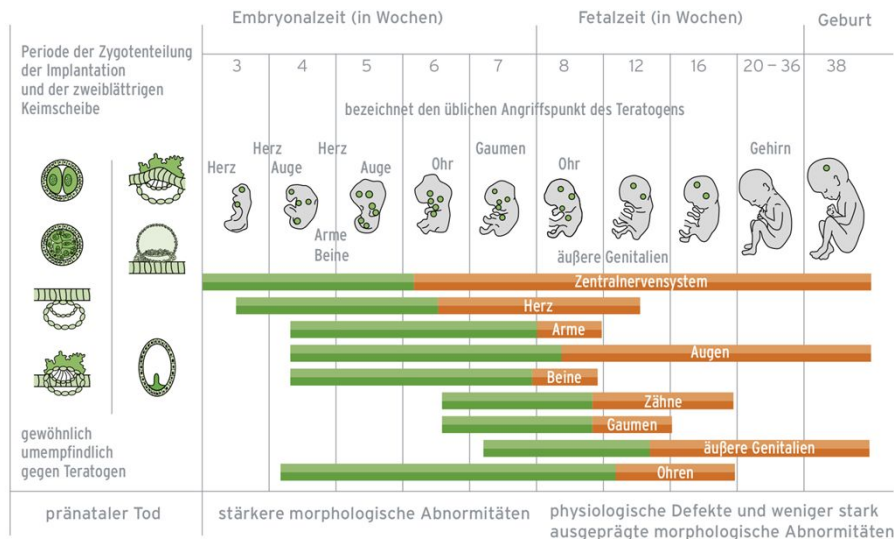
1. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen hängt vom Genotyp der Frucht und von der Art seiner Wechselwirkung mit Umweltfaktoren ab.
2. Die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen ist nach Entwicklungsstadium zur Expositionszeit unterschiedlich.
3. Teratogene Agenzien wirken in spezifischer Weise (Mechanismen) auf in Entwicklung befindliche Zellen und Gewebe, indem sie eine abnormale Embryo- genese initiieren (Pathogenese).

Grundregeln der Teratologie

6 Grundregeln der Teratologie aus 1977 weiterhin aktuell:

4. Die Manifestationen einer abnormalen Entwicklung sind Tod, Fehlbildung, Wachstumsretardierung und Funktionsstörung.
5. Der Zugang ungünstiger Umwelteinflüsse auf sich entwickelnde Gewebe hängt von der Art der Einflüsse ab (Agens).
6. Manifestationen abweichender Entwicklung nehmen in Abhängigkeit von der Dosis zu und können im Extremfall zum letalen Verlauf führen.

Bedeutung des Entwicklungsstadiums



- Präimplantationsphase (1-14)
„Alles-oder-nichts“-Prinzip;
Fehlbildungsrisiko gering
- Organogenese (15-56)
Sensibilität gegenüber exogenen Noxen sehr hoch!!
- Fetalperiode (ab Tag 56)
Empfindlichkeit gegenüber exogenen Noxen nimmt ab; cave:
Funktionsstörungen (z.B. durch C2, ACE-Hemmer, Tetracycline)

Wie sieht es in der Praxis aus?

- In der Regel 3 verschiedene Situationen:
 1. Eine schwangere Frau kommt mit einer akuten Erkrankung in die Praxis und es ergibt sich die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie.
 2. Eine Frau benötigt aufgrund einer chronischen Erkrankung eine Arzneimitteltherapie und möchte schwanger werden.
 3. Eine Frau hat — meist in Unkenntnis einer bereits vorliegenden Frühschwangerschaft — ein Arzneimittel verwendet und ist besorgt, ob es ihrem Kind geschadet hat und wie weiter verfahren werden soll.

Eine Betrachtung häufiger Beratungsanlässe in der Hausarztpraxis



- I. Schmerzen
- II. Allergien und Asthma
- III. Bakterielle Infekte & Antibiotika

Eine Betrachtung häufiger Beratungsanlässe in der Hausarztpraxis



I. Schmerzen

NSAR + Coxibe

- Ibuprofen = Mittel der Wahl
- Diclofenac auch akzeptabel
 - ist sicher im 1. und 2. Trimenon, danach cave: D. arteriosus – Verschluss
- Coxibe:
Nicht verwenden, keine ausreichenden Erfahrungen



Paracetamol

- ist neben Ibuprofen das Mittel der Wahl in allen Stadien der Schwangerschaft
- „Gerüchte“:
 - schwache Studienlage zu Asthma / Kryptorchismus
 - signifikant höheres Risiko für Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter (Liew et al. 2014) → nach Adjustierung (Rauchen, Alkohol, Alter der Mutter, BMI, Psychiatrische Anamnese)
 - dennoch: keine unkritische Dauergabe



Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In: Wehling M (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. 2. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011

Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J: Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr 2014; 168(4): 313-20

Metamizol

- Unzureichende Erfahrungen
- Studienlage:
 - 1. Trimenon: Zusammenhang mit Auftreten von Wilms-Tumoren (Sharpe)
 - 1. Trimenon: Zwerchfeldefekte (Banhidy et al. 2007)
 - 2./3. Trimenon: Oligohydramnion
 - 3. Trimenon: vorzeitiger D. arteriosus – Verschluss

➡ Nicht in der Schwangerschaft einsetzen



Sharpe CR, Franco EL: Use of dipyrrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology 1996; 7: 533-5
Bánhidý F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE: A population-based case-control teratologic study of oral dipyrrone treatment during pregnancy. Drug Safety 2007; 30: 59-70

Opioide: Morphin

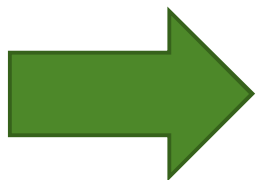
- Keine Berichte über Zusammenhang zu erhöhter Fehlbildungsrate
- Potentielle Probleme:
 - Atemdepression **v.a. nach längerfristiger Einnahme**
 - Verzögerte Entzugserscheinungen **und Einnahme sub partu !**
 - Verminderte fetale Atembewegungen
 - Verengung der fetalen A. cerebri media und Umbilical-Arterien
 - Unsicher: erhöhtes Risiko für SIDS oder Verhaltensauffälligkeiten



Sharpe CR, Franco EL: Use of dipyrrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology 1996; 7: 533-5
Bánhidly F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE: A population-based case-control teratologic study of oral dipyrrone treatment during pregnancy. Drug Safety 2007; 30: 59-70

Opioide: Tramadol

- Keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität
- Potentielle Probleme:
 - Herzfehler
 - Klumpfuß
 - Atemdepression (weniger als Morphin)
 - Entzugssymptome (weniger als Morphin)



Opioide können bei entsprechender Indikation verwendet werden
Langzeitanwendung meiden
falls Einnahme bis zur Geburt oder Abusus: Perinatalzentrum
Opiatentzug in der SS meiden!
Einzeldosen beim Stillen unbedenklich

Was tun bei refraktärer Migräne?

- Sumatriptan am besten untersucht
- Kann bei Bedarf (Indikation) zum Einsatz kommen



Eine Betrachtung häufiger Beratungsanlässe in der Hausarztpraxis



II. Allergien und Asthma

Asthma & schwanger – was nun?

- Inhalative Corticosteroide
- Beta-2-Sympathomimetika (SABA/LABA)
- Anticholinergika (LAMA)
- Montelukast
- Theophyllin

(Inhalative) Corticosteroide



- gelten als sicher bezüglich der fetalen Entwicklung
- Risiko schweren, unkontrollierten Asthmas → orale Corticosteroide beim Management des schweren Asthmas auch in der Schwangerschaft einsetzen

Worth H: Asthma und Schwangerschaft. Pneumologie 2013; 10: 409-17

Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M for the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-80

Beta-2-Sympathomimetika



- wie gewohnt einsetzen !

Worth H: Asthma und Schwangerschaft. Pneumologie 2013; 10: 409-17

Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M for the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-80

Anticholinergika



- Für Ipratropiumbromid im Tierversuch keine Hinweise auf Teratogenität
 - Andere LAMAs noch schlechter untersucht
- Keine ausreichende Erfahrung;
→ Wenn möglich: ICS / LABA

Worth H: Asthma und Schwangerschaft. Pneumologie 2013; 10: 409-17

Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M for the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-80

Antiallergika

- Cromoglicinsäure
- Loratadin
- Cetirizin

Was ist mit Cromoglicinsäure?

- Kann man bedenkenlos einsetzen
- Kein Hinweis auf teratogenes Risiko



Loratadin

- In der Schwangerschaft am besten untersucht, Mittel der Wahl
- Nicht sedierend
- Kein Hinweis auf teratogenes Risiko



Kann ich auch Cetirizin verordnen?

- JA
- Kein Hinweis auf teratogenes Risiko



Antiasthmatika und Antiallergika

- Für die meisten Mittel gibt es keine relevanten Sicherheitsbedenken
- Die gängigen Antihistaminika und LABA/ICS können bedenkenlos eingesetzt werden

xxxx

Eine Betrachtung häufiger Beratungsanlässe in der Hausarztpraxis



III. Bakterielle Infekte und Antibiotika

Antibiotika



- Betalaktamantibiotika
 - Makrolide
- ➔ in Schwangerschaft und Stillzeit
- Substanzen, die länger eingeführt sind, bevorzugen (mehr Erfahrung)

Betalaktam-Antibiotika



- Mittel der ersten Wahl
- Substanzen, die länger eingeführt sind, bevorzugen
- Penicilline und Cephalosporine
- !! Clearance kann in der Schwangerschaft erhöht sein !!

Makrolide



- Können gegeben werden (2nd line)
- Erythromycin am besten untersucht
- Kein Hinweis auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften
- Hypertrophe Pylorusstenose ?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Vertr.-Prof. Dr. Dr. med.
Charles Christian Adarkwah
Lehrstuhl für Versorgungsforschung
Universität Siegen
charles@adarkwah.de

