

3

Punkte cme

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert.

Eine Teilnahme an der zertifizierten medizinischen Fortbildung im Deutschen Ärzteblatt ist nur im Internet möglich:

www.aerzteblatt.de/cme

Ausgewählte Kasuistiken stehen im Internet zur Verfügung:

www.aerzteblatt.de/cme/0509

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Leiter: Dr. med. Christof Schaefer), Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben

Zertifizierte medizinische Fortbildung

Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft

Christof Schaefer, Corinna Weber-Schöndorfer

Zusammenfassung

Viele Schwangerschaften entstehen ungeplant, daher sollte jede Therapie im reproduktionsfähigen Alter primär von einer möglichen Gravidität ausgehen und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Wirksamkeit und ihrer Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugen. Für die meisten Erkrankungen gibt es Therapeutika, die zwar in vielen Fällen formal für Schwangere nicht zugelassen sind, bei denen aber die klinischen Erfahrungen gegen nennenswerte entwicklungstoxische Risiken sprechen. Hinreichend erprobte Arzneimittel gibt es zum Beispiel für die Behandlung von Allergien, Asthma, bakteriellen Infektionen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, Gastritis, Glaukom, Hyperemesis, Hypertonus, psychiatrischen Erkrankungen, Refluxösophagitis und Schmerzen. Bei anderen Indikationen, wie zum Beispiel Epilepsie, rheumatischen Erkrankungen und Malignomen, kann man jedoch oft nicht auf teratogene oder unzureichend erprobte Medikamente verzichten. Dieser Artikel gibt Therapieempfehlungen zu häufigen Erkrankungen und skizziert den aktuellen Kenntnisstand zu potenziell problematischen Medikamenten wie ACE-Hemmern, AT-II-Rezeptor-Antagonisten, Antiepileptika, atypischen Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen, Coumarin-Antikoagulantien, Retinoiden, Zytostatika, Fluorchinolonen, Immunsuppressiva und immunmodulatorischen Substanzen.

Schlüsselwörter: Teratologie, Arzneimittel, Schwangerschaft, Embryotoxizität, Risikobewertung

Summary

Drug Therapy during Pregnancy

Many pregnancies are unplanned, therefore drug treatment during reproductive age should consider the possibility of pregnancy. Wherever feasible only medicinal drugs with proven efficacy and compatibility for the unborn should be preferred. For the majority of diseases drugs are available in which clinical experience argues against noteworthy risks for the unborn, although many of them are not licensed for use in pregnancy. Actual search in clinical teratology literature or consultation of a Teratology Information Service (TIS) are helpful for finding treatment recommendations, whereas information in package leaflets, pharmacopoeias etc. is often misleading. For allergies, asthma, bacterial infections, inflammatory bowel disease, diabetes mellitus, gastritis, nausea, reflux esophagitis, glaucoma, hypertension, psychiatric diseases, pain drugs without or very low risk are available whereas for epilepsy, rheumatic diseases and cancer, there is often no alternative to the use of teratogenic drugs or drugs with unknown risk. This article provides medical recommendations for common diseases and gives an overview on the current state of knowledge on potentially hazardous drugs such as ACE-inhibitors, AT II-receptor antagonists, antiepileptics, atypical neuroleptics, serotonin-reuptake-inhibitors, coumarin anticoagulants, retinoids, cancer chemotherapy, fluoroquinolones, immunosuppressants and immunomodulating drugs.

Keywords: teratology, drug, pregnancy, embryotoxicity, risk assessment

Risikoklassifikationen und kurz gefasste Informationen zur Schwangerschaft in der Roten Liste oder auf Packungsbeilagen sind häufig nicht aktuell, zu allgemein und daher irreführend. So bedeutet der Hinweis „kontraindiziert“ in einem Fall eine ernstzunehmende Warnung vor einem entwicklungstoxischen Risiko und im anderen Fall lediglich, dass die vorliegenden Erfahrungen als nicht ausreichend angesehen werden. Dieses Problem wird auch in anderen Ländern erörtert, zum Beispiel im Zusammenhang mit der FDA-Klassifizierung in den USA (1). Da

Die meisten akuten und chronischen Erkrankungen sprechen weder gegen das Austragen einer Schwangerschaft, noch rechtfertigt eine Schwangerschaft das Vorenthalten einer medikamentösen Therapie.

Kasten 1

Beispiele häufiger Indikationen, zu denen ausreichend erprobte Medikamente zur Behandlung Schwangerer zur Verfügung stehen

Prinzipiell akzeptable Arzneimittel (spezielle Einschränkungen beachten, gegebenenfalls individuelle Beratung!):

- Allergien
Loratadin, Dimetinden, Clemastin
- Asthma
β₂-Sympathikomimetika (inhalativ),
Glucocorticoide, Theophyllin
- Bakterielle Infektionen
Penicilline, Cephalosporine,
(Reserve: Makrolide)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Mesalazin, Sulfasalazin,
Glucocorticoide, (Reserve: Azathioprin)
- Diabetes mellitus
Humaninsulin
- Gastritis
Antazida, bewährte H₂-Blocker
wie Ranitidin
- Glaukom
Betarezeptorenblocker,
Carboanhydrasehemmstoffe,
Cholinergika
- Husten
Codein, Dextromethorphan
- Hyperemesis
Meclozin, Dimenhydrinat,
Metoclopramid
- Hypertonus
Metoprolol, α-Methyldopa,
Dihydralazin
- Refluxösophagitis
Omeprazol (am besten untersucht in
Schwangerschaft und Stillzeit)
- Schmerzen
Paracetamol, gegebenenfalls + Codein
Ibuprofen, Diclofenac (beide nur bis Woche 30)
gegebenenfalls Tramadol (cave sub partu)
bei Versagen im Falle einer Migränebehand-
lung Sumatriptan als in der Schwangerschaft
best untersuchtes Triptan.

auch Schwangere behandelt und gegebenenfalls krankheitsbedingte Auswirkungen auf den Embryo verhindert werden müssen, sind solche Warnhinweise im Einzelfall zu übergehen. Dies entspricht einem „Off label use“, also einer Verordnung von Arzneimitteln, die für Schwangere nicht zugelassen sind. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann nicht rechtswidrig, wenn das für Schwangere nicht zugelassene Medikament **nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand** hinreichend wirksam und unbedenklich ist und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht.

Die Unbedenklichkeit ist relativ zu verstehen, das heißt, es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter (persönliche Mitteilung Dr. iur. Göben, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte).

Juristische Grundlage zum Off-label-use ist auch heute noch das so genannte Aciclovir-Urteil des Oberlandesgerichtes Köln (30. 5. 1990 – 27 U 169/87), das wegen unterlassener Behandlung einer Herpes-Enzephalitis gefällt wurde. Damals lag für Aciclovir keine Zulassung für die Indikation Enzephalitis vor. Aus diesem Urteil kann sogar eine Anwendungspflicht abgeleitet werden, wenn für eine behandlungsbedürftige Erkrankung keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen (2). Natürlich muss die Patientin über Nutzen und mögliche Risiken aufgeklärt werden.

Bei der Auswahl eines akzeptablen Mittels muss im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das Medikament herausgefunden werden, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente vorliegen. Solcherart Therapieempfehlungen sind nur in einschlägiger Literatur zu finden (3, 4, 5) oder bei hierauf spezialisierten Beratungseinrichtungen.

Für die meisten im reproduktionsfähigen Alter vorkommenden Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapieoptionen (*Kasten 1*). Tierexperimentelle Ergebnisse helfen nur wenig weiter, weil die beim Menschen bekannten teratogenen Substanzen auch in geeigneten Tierversuchen zu Schädigungen führen, aber die oft ermittelten Auffälligkeiten im Tierversuch lassen umgekehrt nicht zwangsläufig teratogene Effekte beim Menschen erwarten. Daher müssen entwicklungs-toxische Ergebnisse aus Tierversuchen sehr sorgfältig interpretiert werden.

Die Autoren erleben immer wieder tragische Fehlentscheidungen, wenn allgemeine Warnhinweise, einzelne Fallberichte oder experimentelle Daten zum Anlass genommen werden, eine gewünschte und intakte Schwangerschaft abzubrechen. Bei kritischer Bewertung zeigt sich meist, dass auch nach Einnahme kontraindizierter Medikamente keineswegs eine Situation besteht, bei der ein Schwangerschaftsabbruch erörtert werden muss. Das für alle Schwangeren geltende Basisrisiko von etwa drei Prozent großer, bei Geburt äußerlich erkennbarer Fehlbildungen ist bei einer Monotherapie mit den heute bekannten Teratogenen höchstens um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Ausnahmen sind die deutlich riskanteren Retinoide und das Thalidomid. Im Einzelfall können zusätzliche, nichtinvasive Vorsorgeuntersuchungen wie hochauflösender Ultraschall sinnvoll sein; Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelvenenpunktion helfen hier nicht weiter.

Arzneimittel und andere Risikofaktoren

Drei bis sechs von 100 Kindern werden mit großen oder kleineren Fehlbildungen geboren. Nur circa zwei Prozent dieser Fehlbildungen werden durch chemische und physikalische Ursachen, einschließlich Arzneimittel und Drogen, verursacht (*Tabelle 1*). Nach wie vor werden mehr Kinder durch Alkoholkonsum in der Schwangerschaft geschädigt als durch ein teratogenes Medikament. Man schätzt, dass in der Bundesrepublik jährlich etwa 500 bis 800 Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom (FAS) und 4 000 bis 5 000 mit „leichteren“ fetalen Alkoholeffekten (FAE) geboren werden. Kinder mit FAE werden leicht übersehen, weil sie bei Geburt

Chemische und physikalische Ursachen einschließlich Medikamente sind nur für etwa zwei Prozent aller angeborenen Fehlbildungen verantwortlich.

Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen, sollte jede Therapie im reproduktionsfähigen Alter primär von einer möglichen Gravidität ausgehen und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Wirksamkeit und ihrer Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugen.

Für die meisten Erkrankungen gibt es Medikamente, die ausreichend für die Behandlung bei Schwangeren erprobt sind.

Tabelle 1

Ätiologie angeborener Entwicklungsstörungen des Menschen in Prozent*

Ätiologie	Prozentualer Anteil
Monogenetische Erkrankungen	8–20 %
Chromosomale Anomalien	3–10 %
Anatomische Faktoren einschließlich Uterusanomalien und Zwillingssgraviditäten	bis 3 %
Chemische und physikalische Ursachen einschließlich Arzneimittel und Drogen	bis 2 %
Mütterliche Erkrankungen einschließlich Infektionen	bis 3 %
Polygenetische Ursachen, Kombination und Interaktion exogener und endogener Faktoren	bis 49 %
Unbekannte Ursachen, spontane Entwicklungsstörungen	33 bis 70 %

* (in Anlehnung an [5, 6]). Drei bis sechs von 100 Kindern werden mit Fehlbildungen geboren. Die Prozentangaben geben die Ursachen dieser Fehlbildungen an. Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse variieren die Angaben zum Teil stark, geben aber einen ungefähren Eindruck der Ursachenanteile.

allenfalls durch Wachstumsrückstand auffallen und eine Alkoholanamnese der Mutter mit Fragen wie „Haben Sie Alkohol in der Schwangerschaft getrunken?“ nicht verlässlich aufgedeckt wird. Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Mittel beim Menschen als teratogen erwiesen (Tabelle 2). Die Mehrzahl der heute angebotenen Medikamente ist unzureichend untersucht. Man kann nicht ausschließen, dass zahlreiche Teratogene noch nicht entdeckt sind, insbesondere wenig verordnete Arzneimittel und solche, die nur bei Schwangeren mit einer seltenen genetischen Disposition ihr teratogenes Potenzial entfalten.

Eine genetische Disposition wurde zuerst beim Antiepileptikum Phenytoin diskutiert. Als einer der teratogenen „Mechanismen“ wird ein Mangel des mikrosomalen Enzyms Epoxidhydrolase bei den betroffenen Embryonen beziehungsweise Feten angesehen, der die Anhäufung teratogener Arenoxid-Metaboliten (des Phenytoin) begünstigt. Diese durch Cytochrom-P450-assoziierte Monooxygenase produzierten Arenoxide können nach Bindung an Makromoleküle die Zellfunktion stören und bis zum Zelltod führen.

Auch nach dem ersten Trimenon können Medikamente dem Feten schaden und Symptome beim Neugeborenen verursachen. Tabelle 3 gibt hierzu einen Überblick.

Arzneimittel mit hohem Beratungsbedarf

Aus der Perspektive des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie besteht vor allem zu folgenden Arzneimittelgruppen Beratungsbedarf hinsichtlich entwicklungstoxischer Risiken: ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten, Antiepileptika, atypische Neuroleptika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe, orale Antikoagulanzen, Retinoide, Methotrexat, Immunsuppressiva und Immunmodulatoren.

ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Beide Arzneimittelgruppen können im zweiten und dritten Trimenon über eine Hypotonie und Einschränkung der Nierenperfusion beim Feten zu einer ischämisch bedingten tubulären Dysgenese führen. Infolgedessen wurden Oligohydramnion, dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen, Verknöcherungsstörungen der Schädelkalot-

Die meisten Teratogene verdoppeln lediglich das Risiko für angeborene Fehlbildungen – Ausnahme: Retinoide und Thalidomid.

Nur wenige Medikamente sind erwiesenermaßen teratogen beim Menschen. Die Mehrzahl ist jedoch unzureichend untersucht.

Bei manchen Indikationen wie zum Beispiel Epilepsie, rheumatischen Erkrankungen und Malignomen kann man häufig nicht auf teratogene oder unzureichend erprobte Medikamente verzichten.

Tabelle 2	
Die wichtigsten teratogenen Arzneimittel*	
Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie, selten)
Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Retinoide	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten
Trimethadion	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (> 25 000 IE/Tag)	wie Retinoide
Zytostatika (vorwiegend Antimetabolite)	multiple Fehlbildungen
Als so genannte „schwache Teratogene“ (Risiko \leq 1 : 1 000 exponierte Feten) werden diskutiert	
Glucocorticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Methimazol	Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte
* Eine Monotherapie mit einem der genannten Medikamente führt keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im ersten Trimenon liegt das Fehlbildungsrisiko, mit Ausnahme des Thalidomid und der Retinoide, noch unter 10 Prozent. Präzisere Angaben lassen sich selbst zu den epidemiologisch am besten untersuchten Teratogenen, den nicht selten auch Schwangeren verordneten klassischen Antiepileptika, nicht machen (8). Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos angesehen werden. Zu den meisten Arzneimitteln liegen keine für eine fundierte Risikobewertung ausreichende Daten vor.	

te, Lungenhypoplasie und Gelenkkontrakturen beobachtet (7). Nach (versehentlich) Anwendung im ersten Trimenon wurden bisher keine Hinweise auf Teratogenität entdeckt.

Epilepsie und Antiepileptika

Die klassischen Antiepileptika Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital/Primidon und Phenytoin haben sich als teratogen erwiesen (9, 10). Die bisher vorliegenden Studien zusammenfassend, muss man bei einer Monotherapie durchschnittlich mit einer Verdopplung des Fehlbildungsrisikos rechnen (Kasten 2). Bei

Kasten 2

Empfehlungen zur antiepileptischen Therapie

- Da eine antiepileptische Medikation die häufigste Langzeittherapie mit einem potenziell teratogenen Arzneimittel darstellt, müssen Kinderärzte, Neurologen und Gynäkologen kooperieren, um schon bei Mädchen nach der Pubertät die Therapie in Hinsicht auf eine (unerwartete) Schwangerschaft zu optimieren.
- Auf Valproinsäure sollte, wenn irgend möglich, verzichtet werden.
- Bei Planung einer Schwangerschaft und mehrjähriger Anfallsfreiheit sollte ein Aussetzen der Medikation erörtert werden.
- Bei neurogenen Schmerzen, psychiatrischen und anderen Indikationen jenseits einer Epilepsie sollte möglichst auf Antiepileptika verzichtet werden.
- Wurde bereits ein Kind mit typischen Anomalien unter einer antiepileptischen Therapie geboren, sollte vor einer nächsten Schwangerschaft die Therapie auf andere Antiepileptika umgestellt werden, weil es aufgrund einer pharmakogenetischen Disposition erneut zu einer Schädigung kommen könnte.
- Eine Monotherapie ist anzustreben, die Arzneimitteldosis so niedrig wie möglich zu halten – und auf 2 – 4 Einzeldosen pro Tag zu verteilen. Konzentrationsbestimmungen des freien (nicht an Protein gebundenen) Wirkstoffs im mütterlichen Blut müssen mindestens einmal in jedem Trimenon oder auch monatlich durchgeführt werden.

ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten können im zweiten und dritten Trimenon zu bleibenden Nierenschäden beim Feten führen.

Valproinsäure ist das Risiko am höchsten. Dies gilt erst recht für eine Kombinationstherapie. Im Vordergrund stehen Fehlbildungen des Herzens, der Harnwege, des Skeletts, Mundspaltbildungen und bei Carbamazepin und Valproinsäure ein 10- bis 30fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, das heißt jedes 50. bis 100. exponierte Kind ist von einer Spina bifida betroffen. Die ebenfalls beobachtete Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie fasst man unter dem Begriff des Antiepileptika-Syndroms zusammen, das sich bei Carbamazepin, Phenobarbital-/Primidon und Phenytoin ähnelt. In mehreren Studien werden mentale Entwicklungsstörungen (Verhaltensauffälligkeiten, Sprachentwicklungsstörungen, Lernstörungen) nach intrauteriner Exposition mit klassischen Antiepileptika erörtert. Diese scheinen eher bei Kindern mit Mittelgesichtshypoplasie vorzukommen. Im Zusammenhang mit Valproinsäure werden auch autistische Symptome diskutiert. Die Angaben zur Häufigkeit mentaler Entwicklungsstörungen schwanken stark, können aber einen zweistelligen Prozentbereich erreichen. Die Epilepsie selbst sowie unkomplizierte Krampfanfälle während der Schwangerschaft scheinen entgegen früherer Ansichten keine nennenswerte teratogene Wirkung zu entfalten (11).

Von den neueren Antiepileptika erhofft man ein geringeres teratogenes Risiko, was unter anderem auf einem Metabolismus ohne potenziell teratogene Arenoxid- beziehungsweise Epoxidmetaboliten beruhen könnte. Im Gegensatz zu den klassischen Antiepileptika haben Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin und Levetiracetam tierexperimentell bisher keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität erbracht. Die mit Ausnahme von Lamotrigin – hierzu liegen rund 1000 prospektiv ausgewertete Schwangerschaften vor – noch recht spärlichen klinischen Verlaufsbeobachtungen lassen bei einer Monotherapie bisher keine spezifische Teratogenität erkennen.

Tabelle 3

Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel

Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Kontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	Fetale Hypoxie
Immunsuppressiva	Knochenmarksdepression
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioide/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen im körperlichen Sinne, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetracycline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos angesehen werden. Eine Exposition führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszeitraum.
SSRI, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoffe

Aufgrund eines erhöhten Rückfallrisikos sollte während einer Schwangerschaft und im Wochenbett eine stabile antipsychotische Behandlung nicht abgesetzt werden.

Bei den SSRI hat sich bisher kein teratogener Effekt beim Menschen gezeigt.

Cumarine sind teratogen und können Hirnblutungen beim Feten verursachen. Das Risiko für eine Cumarinembryopathie ist aber offenbar sehr gering, wenn nicht länger als bis zur 8. Schwangerschaftswoche (nach letzter Regel gerechnet) behandelt wurde.

Während der Schwangerschaft können Anfälle häufiger auftreten, weil der Wirkspiegel von Antiepileptika unter anderem durch schlechtere Compliance, wie das Absetzen der Medikation, um das Kind zu schützen, und erhöhte Clearance sinkt.

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Topiramate und Vigabatrin können als enzyminduzierende Arzneimittel die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren vermindern, mit der Folge eines neonatal erhöhten Blutungsrisikos. Kaaja et al. beobachteten jedoch keine höhere Rate an Blutungskomplikationen bei 667 exponierten Neugeborenen, die post partum 1 mg Vitamin K₁ i.m. erhalten hatten (12).

Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika werden zunehmend auch (potenziell) Schwangeren verordnet, weil eine bessere Verträglichkeit, unter anderem weniger extrapyramidale Nebenwirkungen und Spätdyskinesien, erwartet wird. Die bei den meisten atypischen Neuroleptika im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika wie Haloperidol geringere prolaktinerge Wirkung führt dazu, dass mehr psychotisch erkrankte Frauen nach Therapieumstellung geplant oder unabsichtlich schwanger werden. Zu Clozapin und Olanzapin liegen je 100 bis 200 ausgewertete Schwangerschaftsverläufe vor. Es existieren jeweils nur wenige Daten über Schwangerschaften unter Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon. Zwar sind bisher keine teratogenen Effekte beim Menschen erkennbar. Die Erfahrungen sind aber insbesondere im Vergleich zu Haloperidol und den Phenothiazinen noch unzureichend. Wenn individuell Wirksamkeit und Verträglichkeit für ein atypisches Neuroleptikum sprechen, erscheint angesichts der Risiken eines Rückfalls für Mutter und Kind eine solche Therapie jedoch akzeptabel. Weitere Informationen zu Neuroleptika siehe www.frauen-und-psychiatrie.de.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI)

Bei mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen (SSRI) ließen sich bisher keine teratogenen Effekte nachweisen (Garbis H: ENTIS-Studie, persönliche Mitteilung). Einige Publikationen berichten über Zittern, Übererregbarkeit, auffälliges Schlafverhalten sowie ein geringeres Repertoire an Verhaltensmustern bei manchen Neugeborenen. Die meisten dieser vorübergehenden Beobachtungen liegen zu Paroxetin vor (13). Zunächst als Entzugssymptomatik interpretiert, werden diese Störungen des autonomen Nervensystems – zumindest bei einer deutlich über der Nachweisgrenze liegenden Arzneikonzentration im kindlichen Serum – als direkte Serotoninintoxizität betrachtet (14).

Sprechen Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Mutter für eine Therapie mit den SSRI, können zumindest die länger eingeführten Produkte bei Beachtung der neonatalen Symptomatik verschrieben werden. Weitere Informationen zu Antidepressiva siehe www.frauen-und-psychiatrie.de.

Cumarin-Antikoagulanzen

Eine hypoplastische Nase, vorzeitige Epiphysen-Kalzifizierung, Skeletthypoplasien, Störungen der Augen- und Ohrentwicklung, intrauterine Wachstumshemmung und mentale Entwicklungsretardierung können Folge einer pränatalen Cumarinexposition sein. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen unter der Geburt.

In der älteren Literatur wird das Fehlbildungsrisiko mit 15 bis 30 Prozent angegeben. Eine Auswertung der bis 2002 publizierten Studien mit insgesamt 979 vorwiegend Acenocoumarol- und Warfarin-exponierten Schwangerschaften ergibt nur noch eine Cumarinembryopathie-Rate von rund sechs Prozent. Das war auch der Fall, wenn die gesamte Schwangerschaft durchbehandelt wurde (15). Die bisher größte kontrollierte, prospektive Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine

Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulant (vorwiegend Phenprocoumon und Acenocoumarol) behandelt wurde, ermittelt eine mit vier Prozent gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Häufigkeit großer Fehlbildungen (eigene Daten). Es wurden jedoch nur zwei Cumarinembryopathien beobachtet. Spontanaborte kamen zwei- bis dreimal häufiger vor als erwartet. Etwa 30 Prozent der Schwangerschaften wurden abgebrochen, vor allem aus Angst vor den möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf den Embryo oder aufgrund der mütterlichen Erkrankung.

Retinoide

Retinoide müssen heute als die stärksten Teratogene nach Thalidomid angesehen werden. Ihre Anwendung in der Schwangerschaft erhöht das Spontanabortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoidsyndrom: 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 Zentralnervensystems, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen.

Intelligenzdefizite werden ebenfalls beschrieben, zum Teil auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen (16). Wird bei Isotretinoin die 4-Wochen-Frist zwischen Therapieende und Konzeption deutlich unterschritten oder gar in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, muss insbesondere im letzt genannten Fall mit einer Schädigungswahrscheinlichkeit von 30 bis 50 Prozent gerechnet werden.

Das bei Psoriasis eingesetzte Acitretin mit seinem Metaboliten Etretinat hat eine wesentlich längere biologische Halbwertszeit bis zu mehreren Monaten. Daher muss hier eine Frist von zwei Jahren zwischen Therapieende und Schwangerschaft eingehalten werden.

Zytostatika

Da die antineoplastische Therapie im Allgemeinen aus einer Polychemotherapie nach etablierten Studienprotokollen besteht, ist es schwierig, das teratogene Potenzial einzelner Zytostatika beim Menschen zu bestimmen. Die Art und Prognose der malignen Grunderkrankung spielt nicht nur bei der Entscheidung über Fortsetzung oder Abbruch der Schwangerschaft eine Rolle, sondern auch für die Entwicklung des Feten.

Wenn im ersten Trimenon eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, entscheiden sich viele Paare aufgrund des unterstellten teratogenen Risikos einer Chemotherapie für einen Abbruch der Schwangerschaft, sodass hier die wenigsten Erfahrungen vorliegen. Die ausgewerteten Kasuistiken zeigen jedoch, dass Fehlbildungen keineswegs obligatorisch auftreten. Hochauflösende Ultraschalluntersuchungen sollten aber jeder dieser Frauen zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten angeboten werden. Die **Antimetabolite** haben neben der Retinsäure **Tretinoin** offenbar die stärkste teratogene Wirkung in der Gruppe onkologisch genutzter Medikamente.

Eine Polychemotherapie im zweiten oder dritten Trimenon kann je nach Substanz und verabreichter Dosis zu fetaler Wachstumsverzögerung und/oder zur passageren Knochenmarksdepression mit fetaler Anämie, Leukopenie mit erhöhtem Infektionsrisiko und selten Thrombozytopenie mit der Gefahr von Blutungen, insbesondere von Hirnblutungen, führen. Auch intrauteriner Fruchttod wird beschrieben.

In den meisten Fällen wird die Chemotherapie im zweiten und dritten Trimenon vom Feten jedoch ohne bleibende Schäden toleriert. Es gibt bisher keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der intellektuellen Entwicklung (17). Stichhaltige Hinweise auf vermehrt auftretende maligne Erkrankungen im späteren Leben sind bisher auch nicht gefunden worden. Im dritten Trimenon wird häufig eine vorzeitige Entbindung diskutiert, um dann „freie Hand“ für die Therapie zu haben und den Feten nicht weiter mit potenziell toxischen Substanzen zu belasten.

Retinoide müssen nach Thalidomid zu den stärksten Teratogenen gezählt werden.

Eine zurückliegende Chemotherapie stellt kein nenneswertes Risiko für spätere Schwangerschaften dar.

Vermehrt beobachtete Schwangerschaftskomplikationen bei Immunsuppressiva scheinen eher durch die Grunderkrankung bedingt zu sein.

Eine „versehentliche“ antirheumatische Methotrexat-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft stellt nach heutigem Wissen kein erhebliches teratogenes Risiko dar.

Azathioprin und Cyclosporin A sind die bei Schwangeren am besten untersuchten Immunsuppressiva.

Weitere Informationen

- **Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie**
 - berät zum Arzneirisiko in Schwangerschaft und Stillzeit
 - gibt Therapieempfehlungen und
 - nimmt Berichte über Schwangerschaftsverläufe mit suspekter Arzneitherapie entgegen (JAW-Meldungen) und bewertet den Verdacht einer Arzneimittelschädigung.
 - www.embryotox.de
 - Anfragen telefonisch (0 30) 30 30 81 11 (Mo.–Fr. 9–16.00 Uhr) per E-Mail: mail@embryotox.de
- **www.frauen-und-psychiatrie.de** ist ein gemeinsam mit der Abteilung für gynäkologische Psychosomatik der Universitätsklinik Bonn entwickeltes Internetportal, das für Ärzte und Laien Informationen zu psychischen Erkrankungen bei Frauen und zu Auswirkungen von Psychopharmaka auf den Menstruationszyklus, die Fruchtbarkeit, die vorgeburtliche Entwicklung, das gestillte Kind sowie Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva bietet. Außerdem sind über dieses Portal mittels Fragebogen individuelle Beratungen zur Arzneimittelsicherheit im Pharmakovigilanzzentrum möglich.

Eine zurückliegende Chemotherapie stellt nach heutigem Wissen kein nennenswertes Risiko für spätere Schwangerschaften dar, auch wenn das zytotoxische und mutagene Potenzial von Chemotherapeutika derartige Effekte begründen könnte (18, 19). Daher ist bei Unterschreiten der vielfach empfohlenen Zeitspanne von zwei Jahren bei der Frau und sechs Monaten beim Mann zwischen Therapieende und Konzeption eine invasive Diagnostik primär nicht indiziert.

Fluorchinolone

Bei Schwangeren liegen vor allem Erfahrungen zur Anwendung von Ciprofloxacin und Norfloxacin vor (20, 21). Diese lassen bisher weder ein teratogenes Risiko erkennen, noch gibt es Hinweise auf Störungen der Knorpel- beziehungsweise Skelettentwicklung nach vorgeburtlicher Exposition wie sie im Tierversuch bei jungen Hunden beobachtet wurden.

Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie

Zur niedrig dosierten **Methotrexat**therapie bei rheumatischen Erkrankungen liegen inzwischen Daten von mehr als 60 publizierten Schwangerschaftsverläufen mit einer Exposition im ersten Trimenon vor (23, 24). Über sieben Feten mit Fehlbildungen wird berichtet, von denen vier Charakteristika einer Methotrexat/Cyclophosphamid-Embryopathie aufweisen (24). Ein teratogenes Risiko unterhalb einer wöchentlichen Dosis von 10 mg wurde bisher nicht beschrieben. Die 20 im Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufe mit einer wöchentlichen Dosis zwischen 10 und 25 mg haben keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben, sodass, zusammengefasst, eine „versehentliche“ Exposition in anti-rheumatischer Dosierung kein erhebliches Fehlbildungsrisiko darstellt. Dennoch sollte bei Schwangerschaft die Methotrexattherapie durch eine andere Therapie ersetzt werden, weil ein geringes teratogenes Risiko auch bei dieser Dosis nicht auszuschließen ist.

Azathioprin und Cyclosporin A sind die am besten untersuchten Immunsuppressiva. Zu Azathioprin, das zum pharmakologisch wirksamen **6-Mercaptopurin** verstoffwechselt wird, existieren Daten von circa 1 000 Schwangerschaften, die teratogene Effekte beim Menschen nicht erkennen lassen ([25] und eigene Daten). Auf kleineren Fallzahlen beruhend, gilt dies auch für Cyclosporin A. Häufiger beobachtete Spontanaborte, Frühgeburten, erniedrigtes Geburtsgewicht, Präeklampsie und andere Schwangerschaftskomplikationen sind zumindest teilweise auf die Grunderkrankung, insbesondere bei Organtransplantation, zurückzuführen. Dies gilt auch für neuere Medikamente wie **Tacrolimus**, **Sirolimus** und **Mycophenolatmofetil** (26). Auch bei diesen Substanzen hat sich bisher kein Fehlbildungsmuster gezeigt, wobei nur zu Tacrolimus mit ungefähr 200 Lebendgeburten eine größere Fallzahl dokumentierter Schwangerschaftsverläufe vorhanden ist.

Von den Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörpern wie **Etanercept**, **Infliximab** und **Adalimumab** liegen zu Infliximab mit circa 40 im ersten Trimenon exponierten Schwangeren die meisten Erfahrungen vor (27). Eine erhebliche Embryotoxizität lässt sich daraus bisher nicht erkennen.

Leflunomid ist im Tierversuch teilweise teratogen. Bei den wenigen ausgetragenen Schwangerschaften wird vorwiegend über gesunde Neugeborene berichtet (22).

Tierexperimentelle Ergebnisse und einzelne Kasuistiken, die unter anderem eine Schädigung der Augen- und Gehörentwicklung beschreiben, begründen Vorbehalte gegen **Hydroxychloroquin** und **Chloroquin**. Erfahrungen an weit über hundert Schwangeren mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis konnten bisher keine erhöhte Fehlbildungsrate belegen (28). Dies gilt erst recht für die weitaus umfangreicheren Erfahrungen zur Malaria prophylaxe mit Chloroquin.

Die zu den verschiedenen **Interferonen** vorliegenden Fallberichte haben bisher keinen Anhalt für ein teratogenes Potenzial gezeigt. Für eine differenzierte Bewer-

Sulfasalazin ist das antirheumatische Basistherapeutikum der 1. Wahl für Schwangere.

tung ist die Datenlage aber noch unzureichend. Antirheumatisches Basistherapeutikum der ersten Wahl für Schwangere ist **Sulfasalazin**. Auch **Glucocorticoide** können eingesetzt werden (das Risiko für Gaumenspalten bei Therapie im ersten Trimenon gilt als sehr gering). **D-Penicillamin** und **Goldpräparate** bergen offenbar nur ein geringes entwicklungstoxisches Risiko für das Ungeborene.

Fazit

Für fast alle Behandlungsindikationen lassen sich Arzneimittel finden, deren Einsatz in der Schwangerschaft vertretbar ist. Die Auswahl muss jedoch sorgfältig anhand hierfür qualifizierter Literatur (3, 4, 5) oder nach Konsultation eines Beratungszentrums erfolgen. Neue, unzureichend untersuchte Medikamente sind ebenso zu meiden, wie nachweislich entwicklungstoxische Substanzen. Die Einnahme eines für Schwangere kontraindizierten Mittels stellt keineswegs zwangsläufig eine Risikosituation dar. Hier muss sorgfältig recherchiert werden, ob überhaupt und wenn, in welchem Umfang ein entwicklungstoxisches Risiko vorliegt. Der Abbruch einer erwünschten und intakten Schwangerschaft ist extrem selten aus Gründen einer Arznevertherapie erforderlich und darf nicht vorschnell aus vermeintlichen Haftungsgründen empfohlen werden.

Manuskript eingereicht: 30. 3. 2005, revidierte Fassung angenommen: 19. 7. 2005

Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

Literatur

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob and Stahl. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 207–8.
- Schwarz JA, Bass R, Holz-Slomczyk M, Völler RH, Wartensleben H: Therapieversuche mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen (Compassionate Use) und zugelassenen Arzneimitteln (Off-label-Use). *Pharm Ind* 1999; 61: 309–14.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. München, Jena: Urban & Fischer 2001 (2006 in Vorbereitung).
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*. New York: Marcel Dekker 2000.
- Rösch C, Steinbicker V: Aetiology of congenital malformations – analysis of malformation registry data compared with the Kalter & Warkany study (Abstract). *Reprod Toxicol* 2003; 17: 503–4.
- Schaefer C, Kudicke S: Fetotoxizität von Angiotensin-II-(AT-II-)Rezeptor-Antagonisten. Eine Auswertung protokollierter Schwangerschaftsverläufe in der Berliner Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie. *Bundesgesundheitsbl, Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz* 2003; 46: 751–5.
- Schaefer C: Major birth defects and classical anticonvulsants – How to resume the risk? *Reprod Toxicol* 2004; 19: 244–5.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al.: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132–8.
- Wide K, Windblad 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.
- Fried S, Cozer E, Nulman I et al.: Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. A meta-analysis. *Drug Safety* 2004; 27: 197–202.
- 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.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482–7.
- Zeskind PS, Stephens LE: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368–75.
- 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; 66: 127–140.
- Adams J, Lammer EJ: Relationship between dysmorphism and neuropsychological functions in children exposed to isotretinoin (in utero). In: Fujii T, Boer GJ, eds: *Functional neuroteratology of short term exposure to drugs*. Tokyo: Teiko University Press 1991; 159–68.
- Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 1611–8.
- Falconer AD, Ferns P: Pregnancy outcomes following treatment of cancer. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 43–4.
- Green DM, Whitton JA, Stovall M et al.: Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1070–80.
- 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.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T et al.: Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 83–9.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM: The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30: 241–6.
- Østensen M, Hartmann H, Salvesen K: Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of literature. *J Rheumatol* 2000; 27: 1872–5.
- Vaux KK, Kahole NCO, Jones KL: Cyclophosphamide, methotrexate and cytarabine embryopathy: Is apoptosis the common pathway? *Birth Defects Res A* 2003; 67: 403–8.
- Polifka JE, Friedman JM: Teratogen update: Azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240–61.
- Bar J, Stahl B, Hod M et al.: Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am J Med Genet* 2003; 116 A: 31–6.
- 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.
- 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.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 2480–2489 [Heft 37]

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Christof Schaefer
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
Berliner Betrieb für Zentrale
Gesundheitliche Aufgaben
Spandauer Damm 130
Haus 10, 14050 Berlin
E-Mail: schaefer@embryotox.de

Fragen zur zertifizierten Fortbildung (nur eine Antwort pro Frage ist jeweils möglich, zu suchen ist dabei die am ehesten zutreffende Antwort)

Frage 1:

Welches Medikament oder welche Medikamentengruppe gehört heute zu den stärksten Teratogenen?

- Antiretrovirale Medikamente
- Interferone
- Leflunomid
- Retinoide
- Zytostatika

Frage 2:

Nach neueren Zahlen erhöht eine orale Antikoagulation mit Cumarinen während der Frühschwangerschaft das Risiko für große Fehlbildungen auf

- unter 10 %
- 15–30 %
- 50–70 %
- gar nicht
- erhöht nur das Fehlgeburtsrisiko

Frage 3:

Welche Aussage trifft auf klassische Antiepileptika und Epilepsie zu?

- Klassische Antiepileptika sind nicht teratogen.
- Valproinsäure ist das riskanteste Antiepileptikum.
- Die Epilepsie als Grunderkrankung hat ein den Antiepileptika vergleichbares teratogenes Risiko.
- Phenytoin ist das riskanteste Antiepileptikum aufgrund des 20fach erhöhten Risikos für Neuralrohrdefekte.
- Antiepileptika für psychiatrische Indikationen beinhalten kein teratogenes Risiko.

Frage 4:

Die Auswahl von Medikamenten für Schwangere

- muss sich ausschließlich an den Warnhinweisen in der Roten Liste orientieren.
- darf ausschließlich unter solchen Mitteln vorgenommen werden, die ausdrücklich für Schwangere zugelassen sind.
- ist dann unmöglich, wenn kein Arzneimittel für Schwangere zugelassen ist. In einem solchen Fall muss die Schwangere unbehandelt bleiben.
- ist nach dem ersten Trimenon unbedenklich, weil das Ungeborene nur am Anfang der Schwangerschaft geschädigt werden kann.
- sollte sich am aktuellen Kenntnisstand orientieren und muss einschlägige Fachliteratur einbeziehen.

Frage 5:

Wie hoch ist das Basisrisiko (Prävalenz) für große, bei der Geburt sichtbare Fehlbildungen und um welchen Faktor wird es bei einer Monotherapie mit einem Teratogen (außer Retinoiden und Thalidomid) allenfalls erhöht?

- 1 % und Faktor 5
- 3 % und Faktor 3
- 8 % und Faktor 3
- 2 % und Faktor 4
- 10 % und Faktor 2

Frage 6:

Wie hoch ist der Anteil durch chemische und physikalische Ursachen einschließlich Arzneimittel und Drogen verursachter Fehlbildungen?

- 50 %
- 70 %
- 2 %
- 10 %
- ein Drittel

Frage 7:

Eine versehentliche Methotrexattherapie bei rheumatischer Erkrankung mit 10 mg/Woche bis Woche 6

- erfordert einen Schwangerschaftsabbruch.
- ist völlig unbedenklich.

- ist aufgrund des Folatantagonismus mit einem etwa 10 prozentigem Risiko für Neuralrohrdefekte assoziiert.
- sollte durch eine andere Therapie ersetzt werden; ein geringes teratogenes Risiko ist auch bei dieser Dosis nicht auszuschließen.
- sollte mit 7,5 mg/Woche fortgesetzt werden.

Frage 8:

Welche zusätzliche vorgeburtliche Diagnostik ist nach suspekter Medikation primär zu empfehlen?

- Keine
- Nabelschnurpunktion zur Messung der Arzneikonzentration
- hochauflösender Ultraschall
- Chorionzottenbiopsie
- Amniozentese mit Bestimmung des Alpha-Fetoproteins im Fruchtwasser

Frage 9:

Welche Aussage zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft trifft zu?

- Jede Arzneiverordnung im reproduktionsfähigen Alter muss eine noch nicht erkannte oder während der Therapie entstehende Schwangerschaft berücksichtigen.
- Bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft sollten Arzneimittel prinzipiell abgesetzt – und erst bei Auftreten einer Symptomatik erneut verordnet werden.
- Arzneimittel sind generell riskanter als die behandelte Erkrankung. Daher sollte im ersten Trimenon auf Medikamente verzichtet werden.
- Das Risiko steigt mit der Dosis. Im unteren Bereich einer empfohlenen Tagesdosis ist kein embryotoxischer Effekt zu erwarten.
- Neue Arzneimittel sind auch hinsichtlich embryotoxischer Risiken besser untersucht als alte, und daher bei Schwangeren zu bevorzugen.

Frage 10:

Eine Schwangere in der 11. Woche leidet unter Migräne. Welche Behandlung stellt die erste Wahl dar?

- Paracetamol in Säuglingsdosis
- Naratriptan
- Ergotaminartrat
- Keine Medikamente im ersten Trimenon
- Ibuprofen (bei Versagen auch Sumatriptan)

Deutsches Ärzteblatt

cme

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: www.aerzteblatt.de/cme

Einsendeschluss ist der **28. Oktober 2005**

Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.

Die Lösungen zu dieser cme-Einheit werden in Heft 45/2005 an dieser Stelle veröffentlicht.

Die cme-Einheit „Früherkennung von Alkoholabhängigkeit: Probleme identifizieren und intervenieren“ (Heft 33/2005) kann noch bis zum **30. September 2005** bearbeitet werden.

Für Heft 41/2005 ist das Thema „Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms“ vorgesehen.

Lösungen zur cme-Einheit in Heft 28–29/2005

Mahlberg R, Gutzmann H: Diagnostik von Demenzerkrankungen
1/a, 2/d, 3/b, 4/e, 5/b, 6/d, 7/a, 8/d, 9/e, 10/b