

Trimethoprim in der Frühschwangerschaft

Leserbrief zu: Gerber AU. «Einfache» Harnwegsinfektionen: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Schweiz Med Forum* 2003;3:267–74.

Otmar Tönz

Herr Kollege Gerber empfiehlt in seinem kompetenten Artikel als Therapie bei einfachen Harnwegsinfekten in erster Linie TMP-Sulfa, bei Schwangerschaft während der ersten sechs Monate. Das letzte Trimenon wird wegen Gefahr eines Kernikerus beim Neugeborenen ausgeklammert.

Problematischer als die letzten drei erscheinen mir die ersten drei Monate. Trimethoprim ist ein Folsäure-Antagonist vom Typ der Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren. Auf diesen Punkt macht der Beipackzettel von Bactrim® zwar aufmerksam, gibt allerdings die beruhigende Auskunft, dass auf Grund von Studien bei Schwangeren [...] kein signifikantes Risiko einer teratogenen Wirkung bestehe. Es wird dann aber doch empfohlen, bei einer notwendigen Behandlung täglich 5 mg Folsäure dazuzugeben. Hersteller von Generika erklären Co-Trimoxazol während der Schwangerschaft als kontraindiziert.

Die oben genannte Aussage über die fehlende teratogene Wirkung ist insofern überholt, als Hernandez-Diaz und Mitarbeiter 2000/01 in einer grossen multizentrischen Fall-Kontrollstudie aufgezeigt haben, dass Folsäure-Antagonisten sehr wohl eine beträchtliche teratogene Wirkung aufweisen. Untersucht wurden Säuglinge mit Missbildungen, von denen angenommen wird, dass sie durch Folsäure vermieden werden können, vor allem angeborene Herzfehler, orale Spaltbildungen, Harnwegsmisbildungen; in einer gesonderten Publikation auch Neuralrohrdefekte. Das relative Risiko bei Kindern von Müttern, die in der Frühschwangerschaft Folsäure-Antagonisten ohne gleichzeitige Folsäuregabe erhielten, war für Herzfehler 7,7 (95% CI 2,8–21,7), für orale Spalten 4,9

(95% CI 1,5–16,7) [1] – für Harnwegsfehlbildungen und Extremitätendefekte sind die Fallzahlen für eine statistische Evaluation zu klein. Für TMP allein ergab sich für Herzfehler ein relatives Risiko von 4,2 (95% CI 1,5–11,5) [2], für Neuralrohrdefekte 4,8 (95% CI 1,9–25,7) [3]. Bei gleichzeitiger Zugabe von Folsäure konnte die erhöhte Inzidenz weitgehend vermieden werden. Andere Autoren berichten über sporadische Beobachtungen von Neuralrohrdefekten nach TMP [4].

Nach Lektüre dieser Arbeiten kommt man zum Schluss, dass TMP in der Frühschwangerschaft vorsichtiger eingesetzt werden muss. Keinesfalls erste Wahl bei «einfachen» Infekten, und – wenn schon – immer nur unter gleichzeitiger Gabe von 5 mg Folsäure (was Schwangere in den ersten 12 Wochen – in etwas geringerer Dosierung – ohnehin einnehmen müssten!).

Die Vorsichtsmassnahme bezüglich des letzten Trimenons erscheint demgegenüber weniger zwingend. Die Gefahr eines Kernikerus durch Sulfonamide in utero entspricht eher einer theoretischen Befürchtung, einer Phantasmagorie aus dem pädiatrischen Spätmittelalter (60er Jahre, in denen die «gelbe Gefahr» das neonatologische Denken dominierte), als dass sie auf objektiven Fakten beruht. Ein Einzelfall wurde bei G-6-PD-Mangel beschrieben [4].

Mit diesem Leserbrief möchte ich weniger Kritik an der Arbeit von Herrn Gerber üben als vielmehr grundsätzlich auf die zu wenig bekannte Problematik von Folsäure-Antagonisten, insbesondere Trimethoprim, in der Frühschwangerschaft aufmerksam machen.

Für Anregung und Mithilfe danke ich Frau Prof. V. Briner, KSL, und Herrn Dr. Th. Berger, KiSpi Luzern.

Literatur

1 Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608–14.

2 Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. Letter. *N Engl J Med* 2001;344:934–5.

3 Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153:961–8.

4 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 9th ed. Lippincott, Williams and Wilkins. Baltimore 2002.

Korrespondenz:
Prof. emer. Otmar Tönz
Schlösslihalde 26
CH-6006 Luzern