

# Medikamentenverschreibung in der Schwangerschaft

## Diskutiert am Beispiel einer Patientin mit Depressionen

Alice Panchaud, Laura E. Rothuizen, Thierry Buclin

Swiss Teratogen Information Service, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne



### Quintessenz

● Wie soll man vorgehen, wenn eine schwangere Frau eine medikamentöse Behandlung benötigt? In dieser Situation gilt es, einen Kompromiss zu finden zwischen der Notwendigkeit zur Behandlung und der Sicherheit für Fötus und Mutter. Dabei sollte man sich an einige einfache Grundregeln halten:

- Unser Wissen ist in diesem Bereich oft dürftig; deshalb ist vor allem einmal grosse Vorsicht geboten.
- Eine entscheidende Rolle bei den Überlegungen spielt der Zeitpunkt, zu dem der Fötus exponiert werden soll (erstes, zweites, drittes Trimenon).
- Unter den verfügbaren wirksamen Therapien ist derjenigen der Vorzug zu geben, die gemäss den bisherigen Beobachtungen beim Menschen das günstigste Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft aufweist.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Mutter und Fötus kann sich im Verlauf der Schwangerschaft grundlegend ändern.
- Jede problematische Medikamentenbehandlung während der Schwangerschaft sollte einem der schweizerischen Pharmakovigilanzzentren gemeldet werden. Solche Beobachtungen sind für unsere Erfahrung auf diesem Gebiet ausserordentlich wichtig (Teratovigilanz).
- Diese allgemeinen Grundsätze illustrieren wir anhand eines typischen Beispiels. Dazu haben wir ein Problem gewählt, das erst vor kurzem bekannt geworden ist: die Risiken bestimmter Antidepressiva während der Schwangerschaft.

### Summary

#### Prescribing for the pregnant woman. Example of antidepressant treatment

- *Should a drug be given to a pregnant woman? The answer to this question follows from an estimate of the optimal compromise between the indication to treat and the degree of risk for the foetus and the mother in relation to the drug intake. However, some principles may prove of assistance in this prescription process.*
  - *Little is known regarding the use of drugs in pregnancy, and a cautious attitude is warranted.*
  - *The exposure period (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> trimester) is a major factor to be considered.*
  - *When a choice exists between several effective treatments, the drug best documented for safety in pregnancy should be opted for.*
  - *The benefit/risk ratio for the woman and the foetus may change during pregnancy and should therefore be reevaluated regularly.*
  - *Problematic pregnancy issues (drug considered as a high risk for pregnancy, unexpected or abnormal outcome) should be reported to a Swiss pharmacovigilance centre, as these data are a valuable contribution to improving general knowledge in the field.*
- *To illustrate these principles, the example of depressive disease management has been chosen to clarify a current problem in teratovigilance: hazards associated with some antidepressant drugs in pregnancy.*

### Einleitung

Wie soll man eine schwangere Frau medikamentös behandeln, welche Medikamente, welche Dosierung wählen, um möglichst sicher zu gehen? Diese Fragen zeigen auf, wie komplex eine Medikamentenverschreibung bei einer schwangeren Patientin ist. Jede Situation erfordert eine eigene Antwort. Dabei handelt es sich immer um einen Kompromiss zwischen der Notwendigkeit zur Behandlung und den Risiken, welche diese für den Fötus – und die Mutter – mit sich bringt. Häufig fehlen aber Informationen über diese Risiken, die für einen fundierten Entscheid nötig wären. Nach wie vor wird die Sicherheit von Medikamenten während der Schwangerschaft zu wenig erforscht. Es gibt nur wenige Daten, und es ist angesichts des beschränkten Marktes, des Risikos für den Ruf und der Gefahr von Haftpflichtansprüchen für die Hersteller auch nicht interessant, entsprechende Studien durchzuführen. Im folgenden werden die grundlegenden Fragen, die sich bei einer Medikamentenverschreibung während der Schwangerschaft stellen, anhand einer konkreten, häufig anzutreffenden klinischen Situation dargestellt.

#### Ein Beispiel aus der Praxis: Fallbeschreibung

Eine 37jährige Patientin (II Gravida; I Para), die zurzeit an einer mittelschweren Depression leidet, hat festgestellt, dass sie trotz der Verwendung eines Intrauterinpressars unerwartet schwanger geworden ist. Die letzte Menstruation ist fünf Wochen her. Die Patientin hat zwei depressive Episoden hinter sich, bei einer – einer postpartalen Depression – war ein Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik nötig. Seit vier Monaten erhält sie Deroxat® (Paroxetin, 20 mg/d) mit gutem Erfolg. Eine erste Episode war mit Fluctin® (Fluoxetin, 40 mg/d) erfolgreich behandelt worden. Die Patientin möchte das Kind austragen.

### Indikationsstellung

Da wir über relativ wenig gesichertes Wissen verfügen, müssen wir uns vom Prinzip der Vorsicht leiten lassen. Deshalb fragt sich der Arzt

vor der Verschreibung eines Medikamentes zunächst, ob die Patientin nicht auch ohne medikamentöse Therapie auskommen könnte. Antidepressiva sind nicht selten Komfortmedikamente, deren Notwendigkeit auch ohne Schwangerschaft hinterfragt werden soll. In anderen Fällen lässt sich eine Medikamentenverschreibung aber auch während einer Schwangerschaft rechtfertigen. Zahlreiche Krankheiten, wie beispielsweise Epilepsie, Asthma, Krebs, AIDS usw. schaden dem Fötus mehr als deren Therapie. Eine schwere, ungenügend behandelte Depression kann zu einem Suizid führen oder eine Vernachlässigung der eigenen Hygiene und Gesundheit, einen Substanzabusus oder eine Störung der Beziehung zum erwarteten Kind zur Folge haben.

#### Ein Beispiel aus der Praxis: Indikation?

Die Patientin hat zwei depressive Episoden durchgemacht, eine schwere in der postpartalen Periode. Zurzeit leidet sie an einer mittelschweren Depression, die seit vier Monaten behandelt wird. Ohne auf detaillierte psychiatrische Überlegungen einzugehen, kann man doch davon ausgehen, dass in dieser Situation die *Notwendigkeit* einer medikamentösen Behandlung *gegeben ist*. Diese Therapie muss von psychotherapeutischen Massnahmen begleitet sein, die ja zum Glück für das ungeborene Kind nicht toxisch sind. Man muss der Frau helfen, die Notwendigkeit der medikamentösen Therapie einzusehen und den negativen körperlichen, affektiven und sozialen Folgen der Depression vorzubeugen.

### Expositionszeitraum

Entscheidend für die Beurteilung der Situation ist der Zeitraum, zu welchem die Exposition des Fötus vorgesehen ist (erstes, zweites bzw. drittes Trimenon) [1]. Die Teratogenität oder Fötotoxizität eines Medikamentes hängt vom Entwicklungsstadium des ungeborenen Kindes ab. Während der ersten zwei Gestationswochen gilt das «Alles-oder-nichts-Gesetz», das heisst normale Entwicklung der Blastula dank vollständiger Regeneration oder dann schlicht und einfach Verlust der Frucht. Nach dieser Periode kann die Exposition mit einem teratogenen Medikament während der Organogenese (erstes Trimenon) schwere Missbildungen zur Folge haben.

Relativ wenige in der Pharmakopöe verzeichnete Medikamente sind erwiesene Teratogene; je nach betroffenem Organ weisen sie einen bestimmten Zeitraum mit maximalem Schädigungspotential auf (Medikamente gegen Krebs, Antikoagulantien, Retinoide, Tetracykline). Bei einer Exposition im zweiten und dritten Trimenon besteht vor allem ein Risiko für Fötotoxizität. Auch diese Gefahr muss ernst genommen

werden, denn es können Funktionsstörungen, morphologische Anomalien und Wachstumsstörungen damit verbunden sein. Aus diesen Gründen kann je nach Schwangerschaftsphase, in der die Behandlung geplant ist, die therapeutische Wahl bei ein und derselben Indikation verschieden ausfallen.

#### Ein Beispiel aus der Praxis:

##### Expositionszeitraum

Die Patientin hatte ihre letzte Menstruation vor fünf Wochen, das heisst, die Schwangerschaft befindet sich in der dritten Gestationswoche. In den ersten zwei Wochen gilt das «Alles-oder-nichts-Gesetz». Allfällige Schäden sind entweder vollständig reparabel oder haben den Fruchttod zur Folge. Da dieser Zeitraum kaum überschritten ist, hat die Medikamentenexposition wahrscheinlich noch zu keinen Missbildungen beim Embryo geführt.

Die medikamentöse Therapie könnte in diesem Fall je nach Verlauf über *die gesamte Schwangerschaft* nötig sein. Man muss daher bei der Wahl des Medikamentes und der Dosierung sowohl das *teratogene* Potential durch die Exposition während der Organogenese (*erstes Trimenon*) als auch die Möglichkeit *funktioneller Störungen* durch die Exposition am *Ende der Schwangerschaft* (Sättigung mit dem Medikament, Intoxikation wegen Akkumulation, neonatales Entzugssyndrom, Störungen der Anpassung an das extrauterine Neugeborenenleben) in Betracht ziehen.

### Wahl von Medikament und Dosierung

Medikament der Wahl ist dasjenige, das unter den wirksamen Alternativen das beste Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft bietet. Bei optimaler Wahl resultiert ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis. Leider ist unser Wissen in diesem Bereich oft lückenhaft. Im allgemeinen weiss man nur bei älteren Wirkstoffen einigermaßen Bescheid darüber, ob sie unschädlich sind, das heisst bei Medikamenten, die der verschreibende Arzt sonst in vielen Fällen kaum mehr verwendet.

Bei der Dosierung sollte man die kleinste noch wirksame Dosis verschreiben, denn wahrscheinlich besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Risiko für Schäden (bei Antiepileptika beispielsweise ist ein solcher Zusammenhang beschrieben). Manchmal ist es auch nötig, im Laufe der Behandlung die Dosis zu ändern, um sich den physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft anzupassen. Das veränderte Plasmavolumen und das zusätzliche pharmakokinetische Kompartiment in Form der fötalen Amnionflüssigkeit können das Vertei-

lungsvolumen bestimmter Medikamente beeinflussen, und die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate während der Schwangerschaft (um bis zu 50% gegen das Ende hin) sowie Veränderungen des hepatischen Stoffwechsels können sich auf die Elimination auswirken [2].

#### Ein Beispiel aus der Praxis:

##### Wahl von Medikament und Dosierung

Daten, die in den letzten sechs Monaten publiziert worden sind [3–5], insbesondere auch durch den Hersteller [6], zeigen ein im Vergleich zu anderen Antidepressiva *erhöhtes Risiko von kongenitalen Herzmissbildungen* (besonders von Ventrikelseptumanomalien) bei Neugeborenen von Müttern, die während der ersten Schwangerschaftsmonate *Paroxetin* eingenommen hatten (4% unter Paroxetin verglichen mit 2,5% bei anderen Antidepressiva, für Herzmissbildungen im besonderen 1,5% gegenüber 1%).

Dementsprechend gelten für die *Verschreibung von Paroxetin bei Schwangeren* oder Frauen, die eine *Schwangerschaft beabsichtigen*, folgende *Empfehlungen*:

- Paroxetin sollte bei Frauen, die in absehbarer Zeit schwanger werden wollen oder bereits schwanger sind, nicht neu verschrieben werden.
- Bei Schwangeren, die bereits unter Behandlung mit Paroxetin stehen, sollte der Arzt prüfen, ob nicht auf eine andere Therapie umgestellt werden könnte. Auf jeden Fall sollte er Paroxetin nur dann weiterverschreiben, wenn dies wirklich unumgänglich ist.
- Ein plötzliches Absetzen einer Antidepressivatherapie während der Schwangerschaft sollte man wegen möglicher Entzugserscheinungen vermeiden. Letztere sollen übrigens bei Paroxetin stärker ausfallen als bei anderen Antidepressiva [7].

Bei unserer Patientin sollte man also einen Wechsel des Medikamentes erwägen. Man könnte Deroxat® durch *Fluoxetin* ersetzen. Dieses Medikament hat im vorliegenden Fall zwei Vorteile: Die Sicherheit der Anwendung im ersten Schwangerschaftsdrittel ist besser dokumentiert, und überdies hat sich das Medikament in der Vergangenheit bei dieser Patientin bereits als wirksam erwiesen. Es sollte mit einer Tagesdosis von 20 mg begonnen werden, die in der Folge wenn nötig angepasst werden kann.

#### Fortsetzung der Therapie

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Mutter und Kind kann sich im Laufe der Schwangerschaft verändern und ist daher unter Berücksichtigung

von Behandlungsziel und Gestationsalter (kritische Phasen) in geeigneten Zeitabständen immer wieder neu zu beurteilen. In besonderen Fällen können präventive Massnahmen angezeigt sein. Beispielsweise kann die Einnahme von Folsäure (5 mg/d) [8] schon ab der präkonzeptionellen Phase das bei der Einnahme von Folsäureantagonisten (bestimmten Antiepileptika und Antibiotika) leicht erhöhte Risiko von Neuralrohrdefekten verringern. In gewissen Situationen drängen sich zusätzliche pränatale Abklärungen wie eine detaillierte Sonographie oder eine Punktion der Chorionzotten auf. Manchmal muss man sogar die Möglichkeit einer Interruptio diskutieren (z.B. nach einer Retinoidexposition). Alle diese Massnahmen müssen zeitlich so abgestimmt werden, dass das bestmögliche Nutzen-Risiko-Verhältnis für Mutter und Fötus resultiert (Tab. 1 ↩).

**Tabelle 1. Was bei jeder Medikamentenverschreibung in der Schwangerschaft zu beachten ist.**

Die Indikation überprüfen
Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Fötus und Mutter bewerten
Das sicherste Medikament der entsprechenden Gruppe wählen
Eventuell die Dosierung anpassen, die niedrigste wirksame Dosis so kurz wie möglich verschreiben
Behandlungserfolg und Verträglichkeit überprüfen
Die Möglichkeiten spezifischer Prävention (z.B. Folsäure) nicht vergessen

#### Ein Beispiel aus der Praxis: Wie lange soll die Behandlung weitergeführt werden?


Die Indikation zur Behandlung sowie deren Verträglichkeit müssen bei dieser Patientin regelmässig überprüft werden. Alle Antidepressiva können beim Neugeborenen ein Entzugssyndrom (Blutungen, Verwirrung, Schwierigkeiten bei der Ernährung, Unrast, Hypertonie, Spasmen, gelegentlich Krämpfe) oder Intoxikationserscheinungen durch Akkumulierung mit Anpassungsstörungen an das extrauterine Leben hervorrufen. Eine kürzlich publizierte Studie weist darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Serotoninwiederaufnahme-Hemmern während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und dem Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie, einer seltenen, aber schweren Komplikation, beim Neugeborenen besteht [9].

Aus all diesen Gründen sollte man versuchen, die *Dosis im Verlauf des dritten Trimenons* so weit als möglich zu reduzieren oder sogar die Behandlung ganz abzubrechen, sofern es der Zustand der Patientin erlaubt. Seit langem hat man einen günstigen Einfluss der Sättigung mit Hormonen während der Schwangerschaft auf Affektstörungen postuliert, dies wird aber

kontrovers beurteilt. Eine neue Arbeit zeigt, dass schwangere Frauen mit schweren depressiven Störungen, die ihre antidepressive Behandlung bei der Diagnose der Schwangerschaft abbrechen, ein 2,6mal höheres Risiko für ein Rezidiv haben als diejenigen, die ihre Behandlung fortsetzen [10]. Daher ist es gerechtfertigt, die Behandlung auch im dritten Trimenon weiterzuführen, sofern die depressiven Symptome weiterhin bestehen; in diesen Fällen muss aber das Neugeborene bei der Geburt besonders sorgfältig überwacht werden.

### Das Schweizerische Zentrum für Teratovigilanz

Der Swiss Teratogen Information Service (STIS) in Lausanne informiert und berät seit 1975 Fachleute im Gesundheitswesen über Risiken durch eine Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft. Für die Beurteilung der Anfragen stützt er sich auf die verfügbaren epidemiologischen Daten und Erkenntnisse aus der Embryologie sowie auf Ergebnisse zu den Wirkungsmechanismen, der Toxikologie und der Pharmakokinetik der fraglichen Medikamente. Über diese Funktion als Informationszentrum hinaus sammelt er prospektiv Information über die ihm gemeldeten Fälle von Medikamentenexpositionen während der Schwangerschaft und deren Ausgang (postnatale Katamnese). Diese Datensammlung trägt zur Erhöhung der Sicherheit bei der Verwendung von Medikamenten in der Schweiz bei und hilft mit, unsere Erfah-

rungen über die Verwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft zu vergrössern. Diese Daten werden in anonymisierter Form auch an das Schweizerische Zentrum für Pharmakovigilanz (Swissmedic) sowie an die weiteren Zentren des europäischen Netzes für Teratovigilanz (ENTIS) weitergegeben; dank diesem Austausch können wir uns bei der Bearbeitung von Fragen auf die Erfahrung in grösseren Kollektiven von Exponierten abstützen (Tab. 2 )

#### Ein Beispiel aus der Praxis: Teratovigilanz

Wenn der praktizierende Arzt sich an den Swiss Teratogen Information Service wendet, erhält er auch einen Fragebogen, auf dem er über den Ausgang der Schwangerschaft berichten kann. So trägt er zur Verbesserung unserer Kenntnisse über die Sicherheit des Medikamentengebrauchs während der Schwangerschaft bei. Ganz allgemein sollte jedes Problem in Zusammenhang mit einer Medikamentenexposition in der Schwangerschaft einem schweizerischen Pharmakovigilanzzentrum gemeldet werden.

**Tabelle 2. Angaben zum Schweizerischen Zentrum für Teratovigilanz.**

Swiss Teratogen Information Service (STIS)  
Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques  
Hôpital de Beaumont 6<sup>e</sup> étage  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
Tel. 021 314 42 67  
stis@chuv.ch  
www.swisstis.ch



#### Literatur

- Buclin T. Medikamente, Schwangerschaft und Stillen. In: Buclin T, Desmeules J, Fattinger K, Krähenbühl S, Kupferschmidt H. Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage. Basel: Documed AG; 2005. p.253–62.
- Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989–1008.
- Williams M, Wooltorton E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. CMAJ. 2005; 173:1320–1.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio H, Clementi M, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study [abstract]. Reprod Toxicol. 2005; 20:459.
- Källen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect [letter]. Submitted for publication.
- Epidemiology Study: Preliminary report on Bupropion in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 2005.
- Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment: double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2000; 176:363–8.
- Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. JOGC. 2003; 25:959–73.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn [see comment]. N Engl J Med. 2006;354: 579–87.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006; 295:499–507.

#### Korrespondenz:

Dr. phil. Alice Panchaud  
Swiss Teratogen  
Information Service  
Division de Pharmacologie  
et Toxicologie cliniques  
Hôpital Beaumont 6<sup>e</sup> étage  
Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
[alice.panchaud@chuv.ch](mailto:alice.panchaud@chuv.ch)