

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ, Stuttgart 08.02.20

Christof Schaefer

Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Allgemeine Aspekte
2. Problematische Arzneimittel und Mittel der Wahl
3. Risikokommunikation
4. Medikation in der Stillzeit

Arzneimittel in der Schwangerschaft

- Es gibt keine Plazentabarriere
- Fast jedes Arzneimittel erreicht den Embryo/Fetus, d.h. „Mitbehandlung“ eines gesunden Zweitpatienten
- Teratogene Effekte erst mit Latenz nachweisbar, daher oft irreversibel.
- Folgebelastrungen pränataler UAW länger als in jeder anderen Lebensphase
- >40% aller Schwangerschaften entstehen ungeplant
- mit Feststellung der Schwangerschaft befindet sich der Embryo bereits in der vulnerabelsten Phase seines Lebens

Arzneimittel im gebärfähigen Alter

Im Fokus der Arzneimittelsicherheit Schwangerschaft stehen also

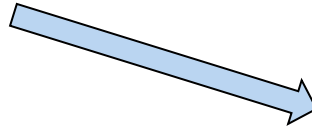
- nicht nur die ca. 1,2% aktuell Schwangeren, sondern
- ca. 20% der Bevölkerung

Auswirkungen entwicklungstoxischer Medikamente

- Fehlbildungen
- Fruchttod, Spontanabort
- Wachstumshemmung (IUGR, Mikrocephalie)
- Frühgeburt
- (ZNS)-Funktionsstörungen

Wo suche ich nach Informationen?

- Beipackzettel?
- Rote Liste?
- Fachinformation?
- Risikokategorien?



Sweden	USA	Australia	Germany
Category A	Category A	Category A	Group 1
			Group 2
			Group 3
Category B	Category B	Category B1	Group 4
Category B1		Category B2	Group 5
Category B2			
Category B3	Category C	Category B3	Group 6
Category C	Category D	Category C	Group 7
			Group 8
		Category D	Group 9
			Group 10
Category D	Category X	Category X	Group 11

Lindfors master thesis, 2014

Problem:

Diese Medien erlauben meist keine Spezifizierung von Risiko bzw. Sicherheit

Fachinformation, Beispiel Citalopram

Cipramil®

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten reproduktionstoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Citalopram sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Allgemeine Aspekte
2. Problematische Arzneimittel und Mittel der Wahl
3. Risikokommunikation
4. Medikation in der Stillzeit

Die wichtigsten Arzneimittel, deren teratogenes Potenzial nach Anwendung im 1. Trimenon erwiesen ist (nach [2-5, 27, 28])*¹

Wirkstoff	(Leit-)Symptome beim Neugeborenen, beziehungsweise vorwiegend betroffene Organsysteme
Unzweifelhaft starke Teratogene, bei Monotherapie Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum 10-fachen (30 %)	
Retinoide , systemisch (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten, multiple Fehlbildungen
Mycophenolat	Ohren, Gaumen
Valproinsäure	Neuralrohrdefekt (lumbale Spina bifida), Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dismorphien des Gesichts

[Dathe DÄB 2019]

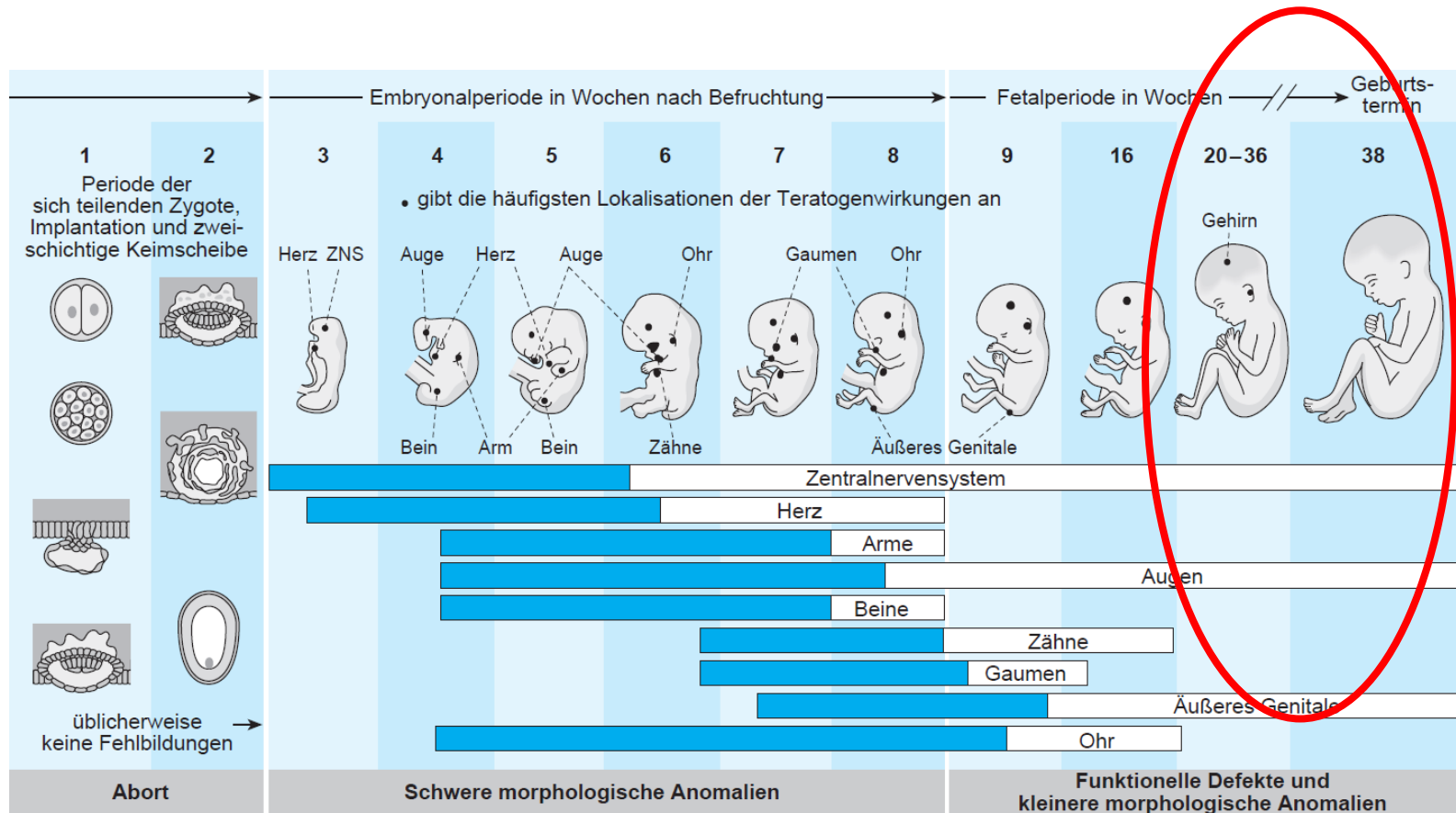
Gesicherte Teratogene, bei Monotherapie Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum 3-fachen (10 %)

Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	Neuralrohrdefekt, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Nase, Extremitäten
Cyclophosphid	intrauterine Fehlbildungen
Methotrexat	intrauterine Fehlbildungen
Misoprostol (Aborteil)	Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Topiramamat	Gaumen
Vitamin A (deutlich mehr als 25 000 IE Retinol/Tag)	wie Retinoide
Zytostatika (allgemein)* ³	multiple Fehlbildungen

- Zytostatika
- Antiepileptika
- Cumarin-Derivate

[Dathe DÄB 2019]

...es gibt noch mehr Teratogene - und es gibt fetotoxische Arzneimittel



Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

weniger problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

weniger problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- **Akne**
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

Retinoid-Embryopathie

- **Ohren**
 - Mikrotie, Ohrmuschel deformiert/fehlend, Fehlen des Gehörganges
- **Zentralnervensystem**
 - Hydrocephalus, Mikrocephalus, Optikushypoplasie
- **Herz - Kreislauf**
 - Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose
- **Gaumenspalte, Mikrognathie**

Isotretinoin - trotz Schwangerschaftsverhütungsprogramm

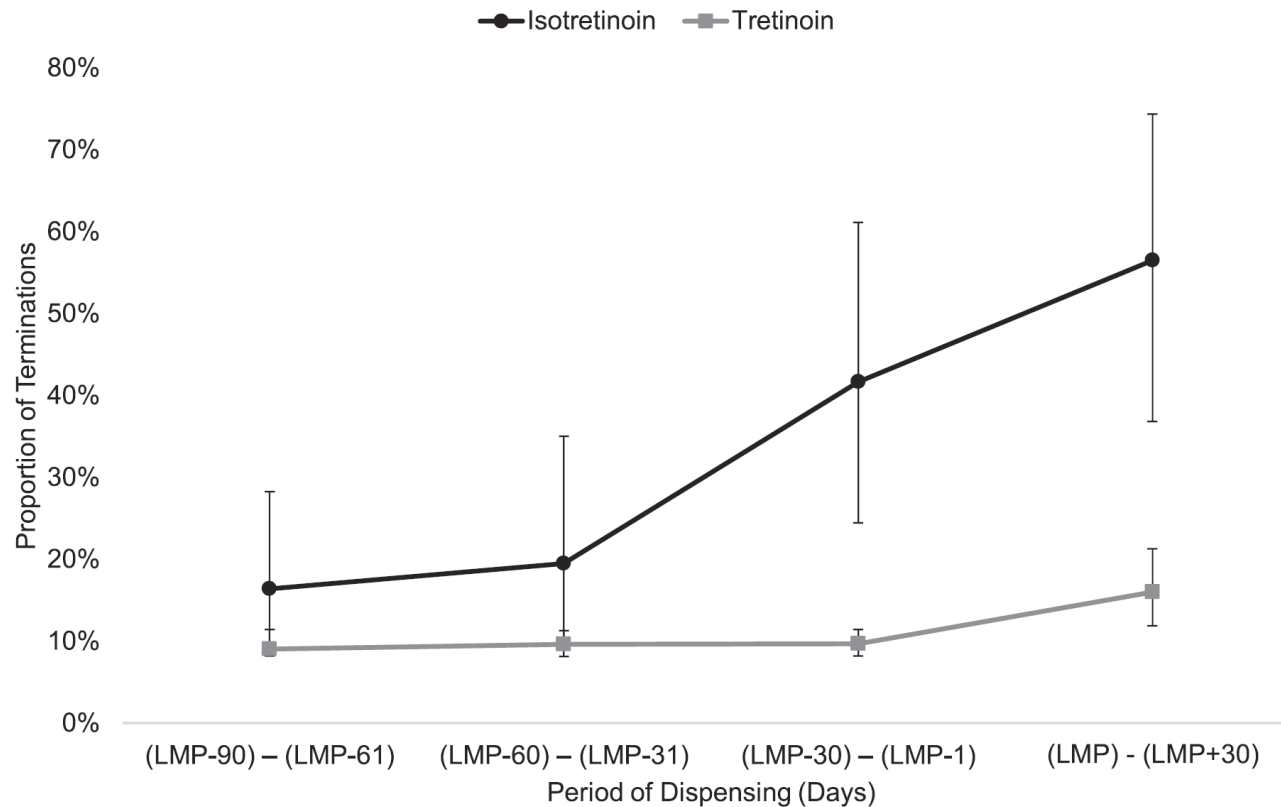


FIGURE 5 Proportion of terminations by period of dispensing (n = 4215). LMP, last menstrual period. Error bars represent 95% confidence intervals

[MacDonald PDS 2019]

Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

weniger problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

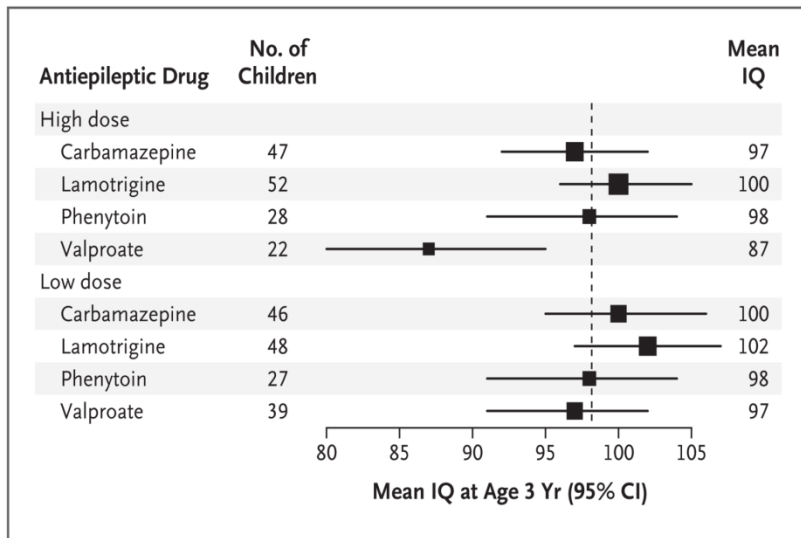
potentiell problematisch

- Akne
- **Epilepsie**
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Valproinsäure

Valproinsäure ist der einzige Wirkstoff, bei dem ein bis zum 12fachen erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bekannt ist; außerdem:

- Herz-, Extremitäten- und andere Fehlbildungen
(z.B. Jentink NEJM 2010)
- reduzierter IQ



(Meador NEJM 2009)

Valproinsäure



EMA (2014): Keine Erstlinienpräparat bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter

Dezember 2014

- Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.
- Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.

Valproatverordnungen bei Frauen im gebärfähigen Alter (2015 Abrechnungsdaten 4 KK)

Indikation	Gesamtzahl N = 7.972	%
Epilepsie	5.333	66,9
Bipolare Störung	1.085	13,6
Migräne/Kopfschmerzen	450	5,6
Schizoaffektive Störung	341	4,3
Andere psychische Störungen	708	8,9
Keine dieser Indikationen	55	0,7

33,1%!

Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

weniger problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- **Hypertonus**
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

ACE-Hemmer und AT-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“)

- Bisher keine Evidenz für Teratogenität beim Menschen
- Aber erwiesene Fetotoxizität zumindest ab SSW 20
[Weber-S et al. 2019, Oppermann 2013, Diav-Citrin 2011, Li 2011, Moretti 2012]

ACE-Hemmer und AT-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) in der 2. Schwangerschaftshälfte

bewirken Perfusionsminderung der fetalen Nieren

- **Erstes Leitsymptom: Oligo/Anhydramnion!**
- Kontrakturen großer Gelenke
- Schädelkalottenhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Anurie nach der Geburt

ACE-Hemmer und AT-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) in der 2. Schwangerschaftshälfte

		n	Fetopathy	
			YES, n (%)	NO, n
Prospective cases				
exposed GW \geq20		55	8 (14.5)	47
	ACE-Hemmer	31	1 (3.2)	30
	ARB (Sartane)	24	7 (29.2)	17
Retrospective cases				
exposed GW \geq20		69	51 (73.9)	18
	ACE-Hemmer	19	5 (26.3)	14
	ARB (Sartane)	50	46 (92.0)	4

Antihypertensiva der Wahl

- α -Methyldopa
- Metoprolol

Reservemittel: Bisoprolol, Labetalol
Nifedipin, Amlodipin
Urapidil
Dihydralazin

Bei zwingend erforderlicher RAAS-I Therapie ACE-Hemmer gegenüber Sartanen vorziehen und mit Feststellung der Schwangerschaft im 1. Trimenon auf Antihypertensiva der Wahl umstellen.

Weniger problematische vs. problematische Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- **Schmerzen**

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol*
- Ibuprofen, (Diclofenac), aber nur bis Woche 28!

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

*kontroverse Diskussion: mentale Entwicklungsstörungen, Asthma, Hodenhochstand beim Kind nach wochenlanger Einnahme in der Schwangerschaft?

Paracetamol und Sprachentwicklung

Association between APAP use during pregnancy and language delay at 30 months of age ($N=754$).

	Adjusted odds ratio ^a (95% CI)	
	Girls ($N=366$)	Boys ($N=388$)
Any pills		
Any vs. no pills	4.64 (1.02–21.05)	0.89 (0.47–1.66)
Number of pills		
0	REF	REF
1–3	4.62 (0.87–24.64)	1.10 (0.51–2.36)
4–6	3.45 (0.56–21.42)	0.84 (0.35–2.06)
>6	5.92 (1.10–31.94)	0.68 (0.27–1.72)

^a Adjusted for mother's education (completed university vs. less education), mother's weight at enrollment (kg), mother's smoking at enrollment, and week of enrollment.

Paracetamol und Entwicklungsstörungen

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood

Yuelong Ji, PhD; Romuladus E. Aзуine, DrPH, MPH, RN; Yan Zhang, PhD; Wenpin Hou, PhD; Xiumei Hong, MD, PhD; Guoying Wang, MD, PhD; Anne Riley, PhD; Colleen Pearson, BA; Barry Zuckerman, MD; Xiaobin Wang, MD, MPH, ScD

[+ Supplemental cont](#)

IMPORTANCE Prior studies have raised concern about maternal acetaminophen use during pregnancy and increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) in their children; however, most studies have relied on maternal self-report.

OBJECTIVE To examine the prospective associations between cord plasma acetaminophen metabolites and physician-diagnosed ADHD, ASD, both ADHD and ASD, and developmental disabilities (DDs) in childhood.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This prospective cohort study analyzed 996 mother-infant dyads, a subset of the Boston Birth Cohort, who were enrolled at birth and followed up prospectively at the Boston Medical Center from October 1, 1998, to June 30, 2018.

EXPOSURES Three cord acetaminophen metabolites (unchanged acetaminophen, acetaminophen glucuronide, and 3-[N-acetyl-L-cysteine-S-yl]-acetaminophen) were measured in archived cord plasma samples collected at birth.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Physician-diagnosed ADHD, ASD, and other DDs as documented in the child's medical records.

RESULTS Of 996 participants (mean [SD] age, 9.8 [3.9] years; 548 [55.0%] male), the final sample included 257 children (25.8%) with ADHD only, 66 (6.6%) with ASD only, 42 (4.2%) with both ADHD and ASD, 304 (30.5%) with other DDs, and 327 (32.8%) who were neurotypical. Unchanged acetaminophen levels were detectable in all cord plasma samples. Compared with being in the first tertile, being in the second and third tertiles of cord acetaminophen burden was associated with higher odds of ADHD diagnosis (odds ratio [OR] for second tertile, 2.26; 95% CI, 1.40-3.69; OR for third tertile, 2.86; 95% CI, 1.77-4.67) and ASD diagnosis (OR for second tertile, 2.14; 95% CI, 0.93-5.13; OR for third tertile, 3.62; 95% CI, 1.62-8.60). Sensitivity analyses and subgroup analyses found consistent associations between acetaminophen burden and ADHD and acetaminophen burden and ASD across strata of potential confounders, including maternal indication, substance use, preterm birth, and child age and sex, for which point estimates for the ORs vary from 2.3 to 3.5 for ADHD and 1.6 to 4.1 for ASD.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Cord biomarkers of fetal exposure to acetaminophen were associated with significantly increased risk of childhood ADHD and ASD in a dose-response fashion. Our findings support previous studies regarding the association between prenatal and perinatal acetaminophen exposure and childhood neurodevelopmental risk and warrant additional investigations.

Ji, JAMA Psychiatry 2019

Paracetamol und Entwicklungsstörungen

RESULTS Of 996 participants (mean [SD] age, 9.8 [3.9] years; 548 [55.0%] male), the final sample included 257 children (25.8%) with ADHD only, 66 (6.6%) with ASD only, 42 (4.2%) with both ADHD and ASD, 304 (30.5%) with other DDs, and 327 (32.8%) who were neurotypical. Unchanged acetaminophen levels were detectable in all cord plasma samples. Compared with being in the first tertile, being in the second and third tertiles of cord acetaminophen burden was associated with higher odds of ADHD diagnosis (odds ratio [OR] for second tertile, 2.26; 95% CI, 1.40-3.69; OR for third tertile, 2.86; 95% CI, 1.77-4.67) and ASD diagnosis (OR for second tertile, 2.14; 95% CI, 0.93-5.13; OR for third tertile, 3.62; 95% CI, 1.62-8.60). Sensitivity analyses and subgroup analyses found consistent associations between acetaminophen burden and ADHD and acetaminophen burden and ASD across strata of potential confounders, including maternal indication, substance use, preterm birth, and child age and sex, for which point estimates for the ORs vary from 2.3 to 3.5 for ADHD and 1.6 to 4.1 for ASD.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Cord biomarkers of fetal exposure to acetaminophen were associated with significantly increased risk of childhood ADHD and ASD in a dose-response fashion. Our findings support previous studies regarding the association between prenatal and perinatal acetaminophen exposure and childhood neurodevelopmental risk and warrant additional investigations.

How safe is paracetamol?

Objective Risk of fetotoxicity after paracetamol exposure in the third trimester.

Design Observational cohort study and retrospective case assessment.

Setting Germany, 2008–2017.

Population Pregnant women exposed to paracetamol.

Methods Prospectively enrolled third-trimester pregnancies that had been exposed to paracetamol (604) were compared with pregnancies exposed to paracetamol in the first and/or second trimester only (1192). Exclusion criteria were exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the second or third trimester. Additionally, the Embryotox ‘adverse drug reaction in pregnancy’ database was screened for cases of fetotoxicity.

Main outcome measures The prenatal study end points focused on narrowing or closure of ductus arteriosus Botalli, late fetal death, and oligohydramnios. The postnatal end points included patent ductus arteriosus (PDA), primary pulmonary hypertension (PPHT), and impaired renal function.

Results In both cohorts, no fetus with intrauterine narrowing or closure of the ductus arteriosus Botalli was reported (0/604 versus 0/1192). Oligohydramnios was diagnosed at a similar frequency in both cohorts: 1.3% (8/604) versus 1.6% (19/1192). There was one stillbirth in the study cohort (1/604, 0.2%) and four stillbirths in the comparison cohort (4/1192, 0.3%). The rates of PDA in neonates were similar: 0.7% (4/615) versus 0.7% (9/1212). PPHT as well as serious postnatal renal disorders were reported once in each cohort. In 12 out of 96 retrospective cases, there were indicators for study end points; however, co-exposure to NSAIDs or complex situations weaken the assumption of paracetamol toxicity.

Conclusions Fetal cardiovascular or renal toxicity of maternal third-trimester paracetamol use appears to be negligible.

Keywords Closure of ductus arteriosus Botalli, ductus arteriosus, fetal renal impairment, fetus, oligohydramnios, paracetamol (acetaminophen), persistent fetal circulation, third trimester of pregnancy, stillbirth.

Tweetable abstract Paracetamol use in the third trimester does not seem to be associated with a relevant risk of fetotoxicity.

Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol*
- Ibuprofen*, nur bis Woche 28

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

***aber** keine unkritische (länger dauernde) Einnahme

Antiemetika

Ondansetron



Oktober 2019

Ondansetron: Erhöhtes Risiko orofazialer Fehlbildungen bei der Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft

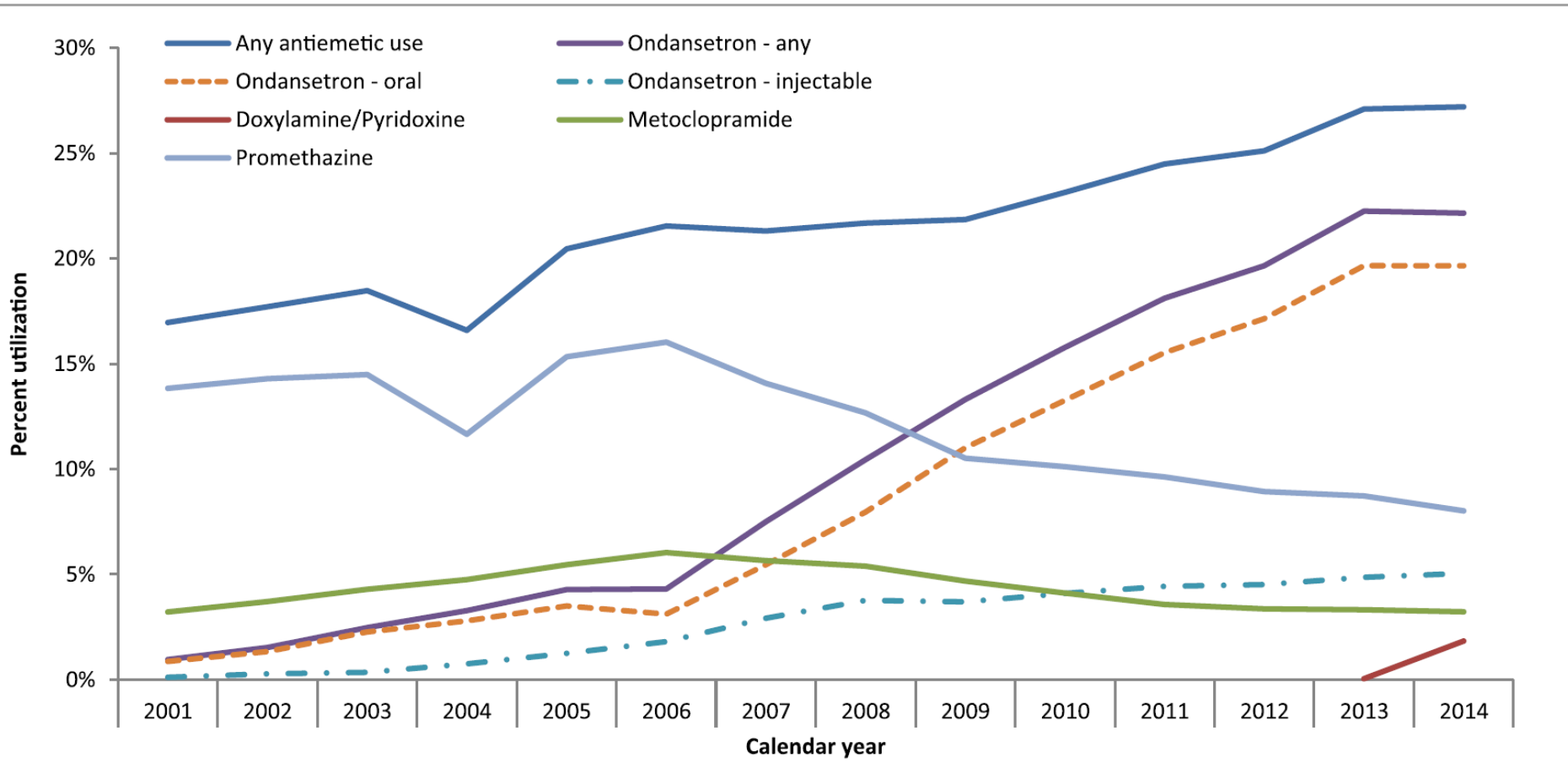
Sehr geehrte Damen und Herren,

die unten aufgeführten Firmen möchten Sie, in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), über neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft informieren.

Zusammenfassung

- **Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird.**
- **In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer, Gaumenspalten verbunden [3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko 1,24 (95%-KI 1,03-1,48)].**
- **Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse.**
- **Ondansetron sollte nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden.**
- **Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.**

Ondansetron



Taylor, PDS 2017

Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring

Krista F. Huybrechts, MS, PhD; Sonia Hernández-Díaz, MD, DrPH; Loreen Straub, MD, MS; Kathryn J. Gray, MD, PhD; Yanmin Zhu, MS, PhD; Elisabetta Paterno, MD, DrPH; Rishi J. Desai, PhD; Helen Mogun, MS; Brian T. Bateman, MD, MS

IMPORTANCE Evidence for the fetal safety of ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist that is commonly prescribed for nausea and vomiting during pregnancy, is limited and conflicting.

OBJECTIVE To evaluate the association between ondansetron exposure during pregnancy and risk of congenital malformations.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A retrospective cohort study nested in the 2000-2013 nationwide Medicaid Analytic eXtract. The cohort consisted of 1 816 414 pregnancies contributed by 1 502 895 women enrolled in Medicaid from 3 months before the last menstrual period through 1 month or longer after delivery; infants were enrolled in Medicaid for at least 3 months after birth. The final date of follow-up was December 31, 2013. Analyses were conducted between November 1, 2017, and June 30, 2018. Propensity score stratification was used to control for treatment indication and other confounders.

EXPOSURES Ondansetron dispensing during the first trimester, the period of organogenesis.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary outcomes were cardiac malformations and oral clefts diagnosed during the first 90 days after delivery. Secondary outcomes included congenital malformations overall and subgroups of cardiac malformations and oral clefts.

RESULTS Among 1 816 414 pregnancies (mean age of mothers, 24.3 [5.8] years), 88 467 (4.9%) were exposed to ondansetron during the first trimester. Overall, 14 577 of 1 727 947 unexposed and 835 of 88 467 exposed infants were diagnosed with a cardiac malformation, for an absolute risk of 84.4 (95% CI, 83.0 to 85.7) and 94.4 (95% CI, 88.0 to 100.8) per 10 000 births respectively. The absolute risk of oral clefts was 11.1 per 10 000 births (95% CI, 10.6 to 11.6; 1921 unexposed infants) and was 14.0 per 10 000 births (95% CI, 11.6 to 16.5; 124 exposed infants). The risk of any congenital malformation was 313.5 per 10 000 births (95% CI, 310.9 to 316.1; 54 174 unexposed infants) and was 370.4 (95% CI, 358.0 to 382.9; 3277 exposed infants). The adjusted relative risk (RR) for cardiac malformations was 0.99 (95% CI, 0.93 to 1.06) and the adjusted risk difference (RD) was -0.8 (95% CI, -7.3 to 5.7 per 10 000 births). For oral clefts, the adjusted RR was 1.24 (95% CI, 1.03 to 1.48) and the RD was 2.7 (95% CI, 0.2 to 5.2 per 10 000 births). The adjusted estimate for congenital malformations overall was an RR of 1.01 (95% CI, 0.98 to 1.05) and an RD of 5.4 (95% CI, -7.3 to 18.2 per 10 000 births).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among offspring of mothers enrolled in Medicaid, first-trimester exposure to ondansetron was not associated with cardiac malformations or congenital malformations overall after accounting for measured confounders but was associated with a small increased risk of oral clefts.

← Editorial page 2425

+ Supplemental cont

+ CME Quiz at
jamanetwork.com/
and CME Questions
page 2478

Huybrechts, JAMA 2018

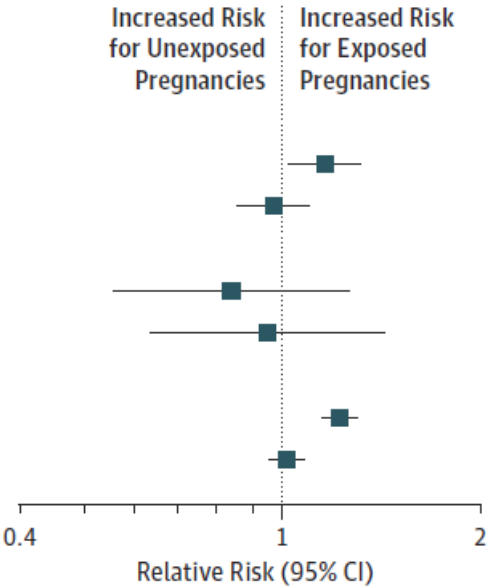
Author Affiliations: Auth

eTable 4. Relative risks and 95% confidence intervals comparing the risk for congenital malformations between ondansetron-exposed and unexposed pregnancies - Different levels of adjustment

ORAL CLEFTS							
Cleft Palate							
Unadjusted	65	88,467	988	1,727,947	1.29	1.00	1.65
Propensity score stratified (level 1)	65	88,467	988	1,727,947	1.24	0.96	1.59
Propensity score stratified (level 2)	65	88,446	987	1,727,546	1.20	0.94	1.55
High-dimensional propensity score stratified	65	88,467	988	1,727,925	1.31	1.02	1.69
Cleft Lip							
Unadjusted	33	88,467	620	1,727,947	1.04	0.73	1.48
Propensity score stratified (level 1)	33	88,467	620	1,727,947	1.07	0.75	1.52
Propensity score stratified (level 2)	33	88,446	620	1,727,546	1.08	0.76	1.53
High-dimensional propensity score stratified	33	88,467	620	1,727,925	1.05	0.74	1.49
Cleft Lip and Palate							
Unadjusted	48	88,467	925	1,727,947	1.01	0.76	1.35
Propensity score stratified (level 1)	48	88,467	925	1,727,947	1.02	0.76	1.36
Propensity score stratified (level 2)	48	88,446	925	1,727,546	1.11	0.83	1.48
High-dimensional propensity score stratified	48	88,467	925	1,727,925	1.00	0.75	1.34

Figure. Risk of Congenital Malformations in Infants Following Exposure to **Intravenous** Ondansetron During the First Trimester

Outcome	Exposed Pregnancies		Unexposed Pregnancies		Relative Risk (95% CI)
	No. of Events	Total No.	No. of Events	Total No.	
Cardiac malformations					
Unadjusted	240	23 877	16 063	1 856 717	1.16 (1.02-1.32)
Propensity score stratified	240	23 866	15 221	1 762 018	0.97 (0.86-1.10)
Oral clefts					
Unadjusted	23	23 877	2 134	1 856 717	0.84 (0.56-1.26)
Propensity score stratified	23	23 866	2 012	1 762 018	0.95 (0.63-1.43)
Any congenital malformation					
Unadjusted	958	23 877	60 837	1 856 717	1.22 (1.15-1.30)
Propensity score stratified	958	23 866	57 249	1 762 018	1.02 (0.96-1.08)



Antiemetika der Wahl

- Meclozin
- Doxylamin plus Pyridoxin

Reserve:

Dimenhydrinat

Phenothiazine (Chlorpromazin, Promethazin)

Metoclopramid

Ondansetron

Mirtazapin

12 Jahre nach Marktrücknahme von Meclozin „endlich wieder“ eine Zulassung für Emesis gravidarum

Kombinationspräparat 10 mg Doxylamin + 10 mg Pyridoxin (Cariban[®], ITF Pharma) für Schwangerschaftsübelkeit zugelassen.

Vermeidung des Off-label Use verzehnfacht den Preis von Doxylamin:

24 Hartkapseln Cariban [®] (pro Tag max. 4 empfohlen)	43,73 €	1,82 €
--	---------	--------

vs.

20 Tbl. Doxylamin Schlaf tabs Ratiopharm je 25 mg (teilbar)	6,15 €	
---	--------	--

plus 100 Tbl Vitamin B6 Jenapharm 20 mg	3,99 €	0,15+0,02	0,17 €
---	--------	-----------	--------

Indikation	Mittel der Wahl (Auswahl)
Allergie	Loratadin, Cetirizin
Antibiose	Penicilline, Cephalosporine, Macrolide, Fosfomycin
Asthma	gemäß Therapiestufenplan (SABA, ICS, LABA)
Bipolare Störung	Quetiapin, Lamotrigin, Lithium
Chron. entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin, Sulfasalazin, Glucokortikoide, Azathioprin, Ciclosporin
Epilepsie	Lamotrigin, Levetiracetam
Glaukom	Timolol, Dorzolamid, Brinzolamid
Migräne	Sumatriptan
Rheumatoide Arthritis	Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Prednisolon
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schlafstörungen	Diphenhydramin, Amitriptylin

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Allgemeine Aspekte
2. Problematische Arzneimittel und Mittel der Wahl
3. Risikokommunikation
4. Medikation in der Stillzeit

Basisrisiken

Grobstrukturelle Fehlbildungen 2-4%

Herz, Gefäße	0,9%
Urogenitalsystem	0,8%
Magendarmtrakt	0,7%
Skelett	0,5%

Kleinere Fehlbildungen 5-?%

Spontanaborte 15%

AM-Info relevant in 3 verschiedenen Situationen

Emotionale Besetzung

eher entspannt

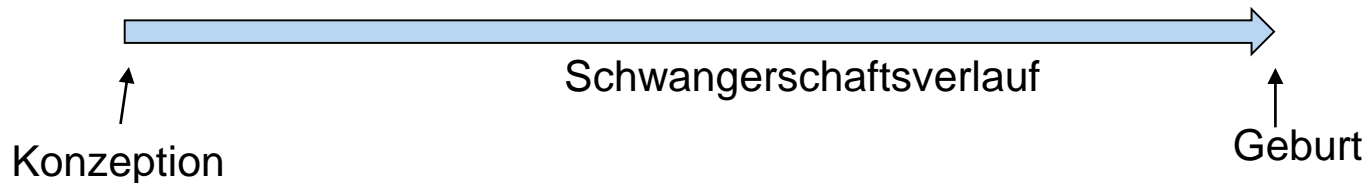
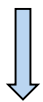
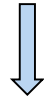
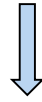
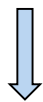
Angst

Schuldgefühl, Ärger

Planung Schwangerschaft
und/oder Medikation

Pränatale Exposition
bereits erfolgt

Kausale Bewertung
Medikation → Outcome



Risikocharakterisierung gemäß 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

Adäquate Risikokommunikation zur Vermeidung von:

mangelnder Compliance

Therapieverweigerung

überzogener (invasiver) Diagnostik

Abbruch gewünschter Schwangerschaften

Einnahme riskanter Medikamente

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Allgemeine Aspekte
2. Problematische Arzneimittel und Mittel der Wahl
3. Risikokommunikation
4. Medikation in der Stillzeit

Arzneimittel und Stillen

Die meisten Arzneimittel erscheinen in der Milch.
Die entscheidende Frage ist, in welcher Menge sie vom gestillten Kind aufgenommen werden.

Madonna del latte
Teverina/Cortona
unbek. Künstler 15. Jahrh.



Unabhängig von der relativen Dosis i.a. kein Problem:

- die Einzeldosis, (fast) egal wovon

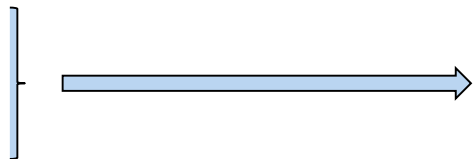
Ggf. auch als Einzeldosis problematisch beim Stillen:

Zytostatika

Radionuklide

[Drogen]

Spezielle Vorsicht

- Langzeitbehandlung
 - Hohe Dosen, Kombinationstherapie
 - Neonatalzeit
 - Frühgeborene
 - Kranke Kinder
- 
- Unreife Blut-Hirn-Schranke
Serumalbumin ↓
Enzymkapazität ↓
Nierenfunktion ↓

Spezielle Vorsicht

- Langzeitbehandlung
- Hohe Dosen, Kombinationstherapie
- Neonatalzeit
- Frühgeborene
- Kranke Kinder



aber gerade diese profitieren
besonders vom Stillen

Stillpause/Abstillen nicht erforderlich:

- Narkose (nach Kaiserschnitt)
- Lokalanästhesie (bei Zahnbehandlung)
- Standard-Antibiotika, z.B. auch Makrolide und Cotrim
- Glukokortikoide
- Ergotamin-Abkömmlinge (falls zwingend indiziert)
- "Pille"

Dramatischer Verlauf beim gestillten Säugling:

Mutter:

- 2x 60 mg Codein +1g Paracetamol wg. Episiotomieschmerzen
- Somnolenz bei der Mutter. Daher **halbe Dosis ab Tag 2.**

Reifgeborenes Kind:

- ab Tag 7: Intermittierend Trinkschwierigkeiten und Lethargie
- Tag 12: Graues Hautkolorit und abnehmende Trinkmenge
- Tag 13: Auffinden des toten Kindes

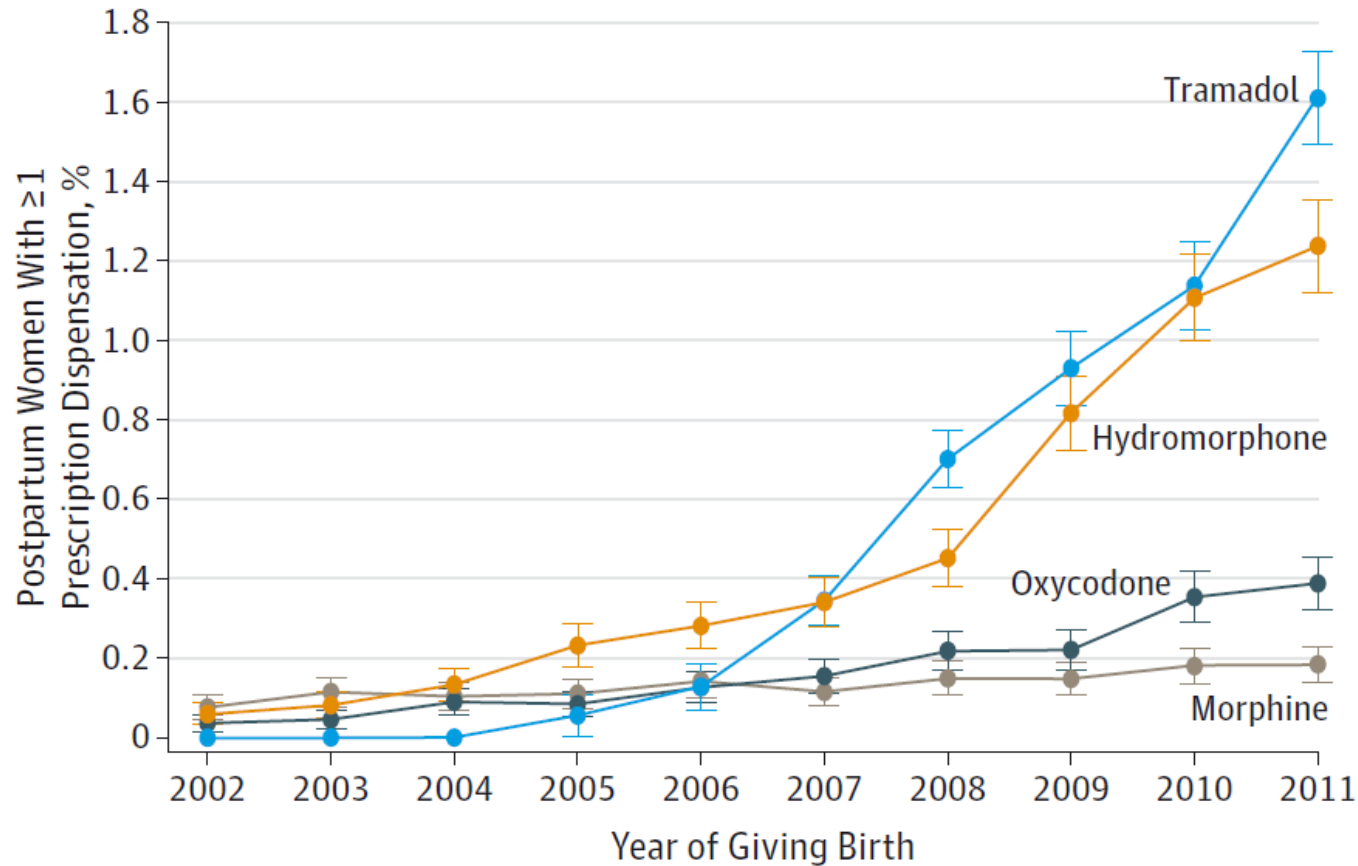
Post mortem 70 ng/ml Morphin (aktiver Metabolit des Codein) im Blut. In der Milch 87 ng/ml am Tag 10.

Familiärer Polymorphismus des Enzyms CYP2D6 mit der Folge eines ultra-schnellen Metabolismus von Codein zu Morphin

Konkordanz mütterlicher und neonataler ZNS-Depression

(Koren, Lancet 2006)

Figure 2. Dispensing Rates of Opioids Other Than Codeine During the First 6 Months of the Postpartum Period Before and After 2 Public Health Advisories, British Columbia, Canada, 2002-2011



Error bars indicate 95% confidence intervals.

Beachten bei Neueinstellung in der Stillzeit:

....nach der Schwangerschaft...
ist vor der Schwangerschaft...

Arzneimittel

Informationen

Erkrankungen

Informationen

Beratung

Fragebogen

UAW

Meldungen

Das Institut

Embryotox

Hinweise

Zur Nutzung der Seite



Herzlich Willkommen

Wir sind das Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, ein mit öffentlichen Geldern gefördertes Institut. Seit 1988 bieten wir unabhängige Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit an. Im Oktober 2008 wurde unser Internetportal eröffnet. Sie finden bei uns derzeit Informationen zu mehr als 400 **Arzneimitteln**. Die Angaben beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Daten, stimmen aber nicht immer mit den Informationen überein, die Sie in den Fachinformationen, auf dem Beipackzettel und in der Roten Liste finden (Off-label-Use). Sie können sich auf dieser Webseite auch über einige häufige **Erkrankungen** und deren Behandlung in der Schwangerschaft informieren.

Natürlich beraten wir Sie auch individuell, wenn Sie dies wünschen. Die **Beratung** ist für Sie kostenlos.

Beim ersten Besuch unseres Internetportals beachten Sie bitte unbedingt unsere **Hinweise, Haftungseinschränkung**

Zusammenfassung

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Medikamente.
- Hinweise in Produktinformationen ermöglichen meist weder eine vergleichende Risikobewertung bei Therapieplanung noch eine individuelle Risikospezifizierung nach (ungeplanter) Exposition.
- Signifikante Ergebnisse einzelner Studien sind kein Kausalitätsbeweis. Kritische Interpretation vor dem Hintergrund aller verfügbarer Erfahrungen.
- Eine „inadäquate“ Exposition in der Schwangerschaft erfordert sorgfältige Spezifizierung des Risikos. Unkritisches Absetzen kann Mutter und Kind gefährden.
- **Im gesamten reproduktionsfähigen Alter** sollten etablierte, gut untersuchte Mittel bevorzugt werden.
- Überwachung der AMTS Schwangerschaft Hersteller-unabhängig durch multidisziplinäre Experten-Teams wie z.B. Embryotox.