

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Fortbildungsveranstaltung von AkdÄ, ÄK u. KV Sachsen-Anhalt
Halle, 24.04.2021

Christof Schaefer

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

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte vorgeburtlicher Arzneirisiken
2. Die wichtigsten Teratogene
3. Mittel der Wahl
4. Risikokommunikation
5. Medikation in der Stillzeit

Arzneimittel im gebärfähigen Alter

- 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 Therapie-Sicherheit Schwangerschaft stehen also

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

Woran erkenne ich eine potentiell riskante Medikation?

- Angaben in Beipackzettel, Rote Liste sind meist unergiebig.
- Risikoklassifizierungen, z.B. der FDA (A,B,C,D,X) sind obsolet
- Fachinformation, Abschnitt 4.6 ist oft präziser. Aber...

Beispiel Citalopram: Datenlage versus...

- Hinsichtlich Verträglichkeit in der Schwangerschaft gehören die SSRI **Citalopram** und **Sertralin** mit weit über 100.000 ausgewerteten Schwangerschaften zu den am besten untersuchten Arzneimitteln.

...Fachinformation

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. Besondere Aspekte vorgeburtlicher Arzneirisiken
2. Die wichtigsten Teratogene
3. Mittel der Wahl
4. Risikokommunikation
5. Medikation in der Stillzeit

Teratogene Arzneimittel beim Menschen

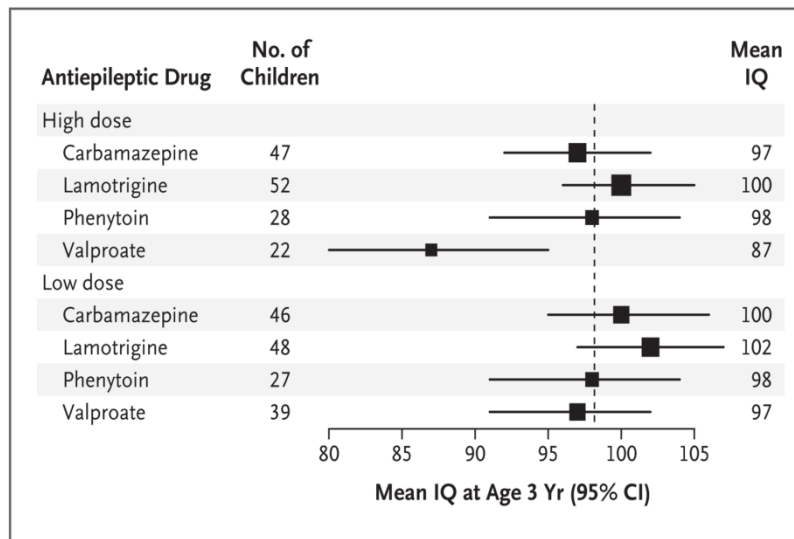
- Thalidomid
- Retinoide, z.B. Isotretinoin, Acitretin, Alitretinoin, Tretinoin
- Mycophenolat
- Valproinsäure

Starke Teratogene,
~10fach erhöhtes Risiko
für große Fehlbildungen

Valproinsäure

Valproinsäure ist der einzige Wirkstoff, bei dem ein bis zu 12fach 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%!

Teratogene Arzneimittel beim Menschen

- Thalidomid
- Retinoide, z.B. Isotretinoin, Acitretin, Alitretinoin, Tretinoin
- Mycophenolat
- Valproinsäure

- Carbamazepin, Topiramamat u.a. Antiepileptika
- Cumarin-Derivate
- MTX u.a. Zytostatika

Starke Teratogene,
~10fach erhöhtes Risiko
für große Fehlbildungen

Mittelstarke Teratogene,
~ 2-3fach erhöhtes
Risiko für große
Fehlbildungen

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

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

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

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

- **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-I	31	1 (3.2)	30
	ARB	24	7 (29.2)	17
Retrospective cases				
exposed GW \geq20		69	51 (73.9)	18
	ACE-I	19	5 (26.3)	14
	ARB	50	46 (92.0)	4

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte vorgeburtlicher Arzneirisiken
2. Die wichtigsten Teratogene
3. Mittel der Wahl
4. Risikokommunikation
5. Medikation in der Stillzeit

Antihypertensiva der Wahl

- α -Methyldopa
- Labetalol, Metoprolol
- Nifedipin

Reservemittel: Bisoprolol
Amlodipin
Urapidil
Dihydralazin

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

TABLE 1. Guideline recommendations on oral antihypertensives for nonsevere hypertension in pregnancy

Organizations	Acronym (guidelines presentation)	Year	Ref.#	Oral antihypertensive agents ^b for nonsevere hypertension (blood pressure >140/90 and <160/110 mmHg)			
				First-line	Second-line	Controversial/potentially harmful	Contraindication
Africa							
Egyptian Hypertension Society	EHS (CA)	2004	[10]	Methyldopa	βBs ^{Met, OX} , Labetalol, Nifedipine ^{LA}	βB ^a , Diuretics	ACEIs ^{AC} , ARBs ^{AC}
Southern African Hypertension Society	SAHS (PA)	2011	[11]	Methyldopa	Nifedipine ^{LA} ,Hydralazine, Labetalol	–	βB ^{a,PC} , Diuretics ^{PC} , ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC}
Asia							
Gulf Heart Association	GHA (PA)	2010	[12]	CCBs ^{NS} , Methyldopa, βBs ^{NS}	–	–	–
Ministry of Health, Bahrain	MOH, Bahrain (PA)	2008	[13]	Methyldopa, Labetalol ^{CRD}	βBs ^{NS} , CCBs ^{NS} , Hydralazine	Diuretics	ACEIs ^{AC} , ARBs ^{AC}
Ministry of Health, Malaysia	MOH, Malaysia (CA)	2008	[14]	Methyldopa, Labetalol	Nifedipine ^{NS, AT}	βB ^a	Diuretics ^{PC} , ACEIs ^C , ARBs ^C
Ministry of Health, Singapore	MOH, Singapore (PA)	2005	[15]	Methyldopa	Labetalol, βB ^{OX} , Hydralazine, Nifedipine ^{NS}	βB ^a , Diuretics	ACEIs ^C , ARBs ^C
Saudi Hypertension Management Society	SHMS (CA)	2011	[16]	Methyldopa, Labetalol	Nifedipine ^{LA, AT}	βB ^a	Diuretics ^{PC} , ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC}
Taiwan Society of Cardiology	TSC (CA)	2010	[17]	Methyldopa, Labetalol, CCBs ^{NS}	–	βB ^a , Diuretics	ACEIs ^C , ARBs ^C , DRI ^C
The Korean Society of Circulation	KSC (NA)	2006	[18]	–	–	–	–
The Task Force on Conceptual and Preventive Protocols (Hong Kong)	TFCPP-HK (NA)	2010	[19]	–	–	–	–
Australia							
Heart Foundation	HF (CA)	2008	[20]	Methyldopa, Labetalol	–	βB ^{a,OX}	ACEIs ^C , ARBs ^C
Caribbean and Latin America							
Latin America Society of Hypertension	LASH (CA)	2009	[21]	Methyldopa	Labetalol, Nifedipine ^{LA} ; Hydralazine	–	βB ^{a, RC} , Diuretics ^{RC} , ACEIs ^{AC} , ARBs ^{AC}
Pan America Health Organization/ Caribbean Health Res. Council	PAHO/CHRC (PA)	2006	[22]	Methyldopa	(Hydralazine + βBs) βBs ^{5,LP}	–	Diuretics ^C , ACEIs ^C , ARBs ^C , αBs ^C
Europe							
British Hypertension Society	BHS (CA)	2004	[23]	Methyldopa	Nifedipine ^{LA} , Hydralazine, Labetalol ^{TT}	βBs ^{NS} , Diuretics	ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC} ,
European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology	ESH/ESC (CA)	2013	[24]	Methyldopa, Labetalol, Nifedipine ^{NS}	–	βB ^{NS}	Diuretics ^{PC} , ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC} , DRI ^C
National Institute of Health and Clinical Excellence (UK)	NICE (PA)	2011	[25]	–	–	–	ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC}
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	SIGN (NA)	2007	[26]	–	–	–	–
International							
WHO/International Society of Hypertension	WHO/ISH(PA)	2003	[27]	–	–	–	ACEIs ^{AC} , ARBs ^{AC}
WHO	WHO (PA)	2007	[28]	Methyldopa	–	–	ACEIs ^{CC} , ARBs ^{CC}
North America							
American Assoc. of Clinical Endocrinologists Hypertension Task Force	AACE (CA)	2006	[29]	Methyldopa, Nifedipine ^{NS}	βBs ^{NS}	–	ACEIs ^C , ARBs ^C
Canadian Cardiovascular Society	CCS (NA)	2011	[30]	–	–	–	–
Dept. of Veterans Administration/Dept. of Defense (USA)	DVA/ DoD (PA)	2004	[31]	–	–	–	ACEIs ^C , ARBs ^C
Institute of Clinical Systems Improvement (USA)	ICSI (PA)	2010	[32]	–	–	–	ACEIs ^C , ARBs ^C
National Heart, Lung, Blood Institute (USA)	NHLBI (CA)	2003	[5]	Methyldopa, Labetalol	βBs ^{NS} , CCBs ^{NS} , Diuretics.	βB ^a	ACEIs ^C , ARBs ^C
Registered Nurses Association of Ontario	RNAO (PA)	2005	[33]	–	–	–	ACEIs ^C , ARBs ^C , CCBs ^C

^a, atenolol; ^{AC}, absolute contraindication; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; ^{AT}, add-on-therapy; ^C, contraindication; CA, completely addressed; ^{CC}, compelling contraindication; CCBs, calcium channel blockers; CRD, chronic renal disease; DRIs, direct renin inhibitors; ^{LA}, long-acting (retard); ^{LP}, late pregnancy; ^{Met}, metoprolol; NA, not addressed; ^{NS}, nonspecified; ^{OX}, oxprenolol; PA, partially addressed; ^{PC}, possible contraindication; ^{RC}, relative contraindication; ⁵, specified; ^{TT}, third trimester; αBs, α-receptor blockers; βBs, β-blockers. '–' indicated no data are available.

^bPresented according to the sequence cited in guidelines' text.

Schmerzmittel der Wahl

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

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)

*kontroverse Diskussion: Verursacht Paracetamol

- mentale Entwicklungsstörungen
- Asthma
- Hodenhochstand?

Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates

SDQ Domain ^a	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3188)	Partner's Postnatal Use ^c (n = 3183)	Partner's Postnatal Use ^d (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores ≥17)	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores ≥5)	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores ≥4)	<u>1.31 (1.03 - 1.67)</u>	<u>1.40 (1.08 - 1.82)</u>	<u>1.60 (1.09 - 2.35)</u>	<u>1.58 (1.08 - 2.33)</u>
Hyperactivity symptoms (scores ≥7)	1.18 (0.95 - 1.46)	<u>1.28 (1.02 - 1.60)</u>	<u>1.40 (1.01 - 1.95)</u>	<u>1.42 (1.02 - 1.99)</u>
Peer problems (scores ≥4)	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores ≤6)	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

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



Article

Maternal Biomarkers of Acetaminophen Use and Offspring Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Yuelong Ji ¹, Anne W. Riley ¹, Li-Ching Lee ^{2,3}, Xiumei Hong ¹, Guoying Wang ¹, Hui-Ju Tsai ⁴, Noel T. Mueller ², Colleen Pearson ⁵, Jessica Thermitus ⁵, Anita Panjwani ⁶, Hongkai Ji ⁷, Tami R. Bartell ⁸, Irina Burd ⁹, M. Daniele Fallin ^{2,3} and Xiaobin Wang ^{1,10,*}

Abstract: Previous studies have suggested a positive association between self-reported maternal acetaminophen use during pregnancy and risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in offspring. We sought to examine the prospective association between maternal plasma biomarkers of acetaminophen intake and ADHD diagnosis in the offspring. This report analyzed 1180 children enrolled at birth and followed prospectively as part of the Boston Birth Cohort, including 188 with ADHD diagnosis based on electronic medical record review. Maternal biomarkers of acetaminophen intake were measured in plasma samples obtained within 1–3 days postpartum. Odds ratios for having ADHD diagnosis or other developmental disorders were estimated using multinomial

OR for below median = 1.58, 95% CI (1.02, 2.46); OR for above median = 1.88, 95% CI (1.18, 3.00)).

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

JAMA Pediatrics | [Original Investigation](#) 2020

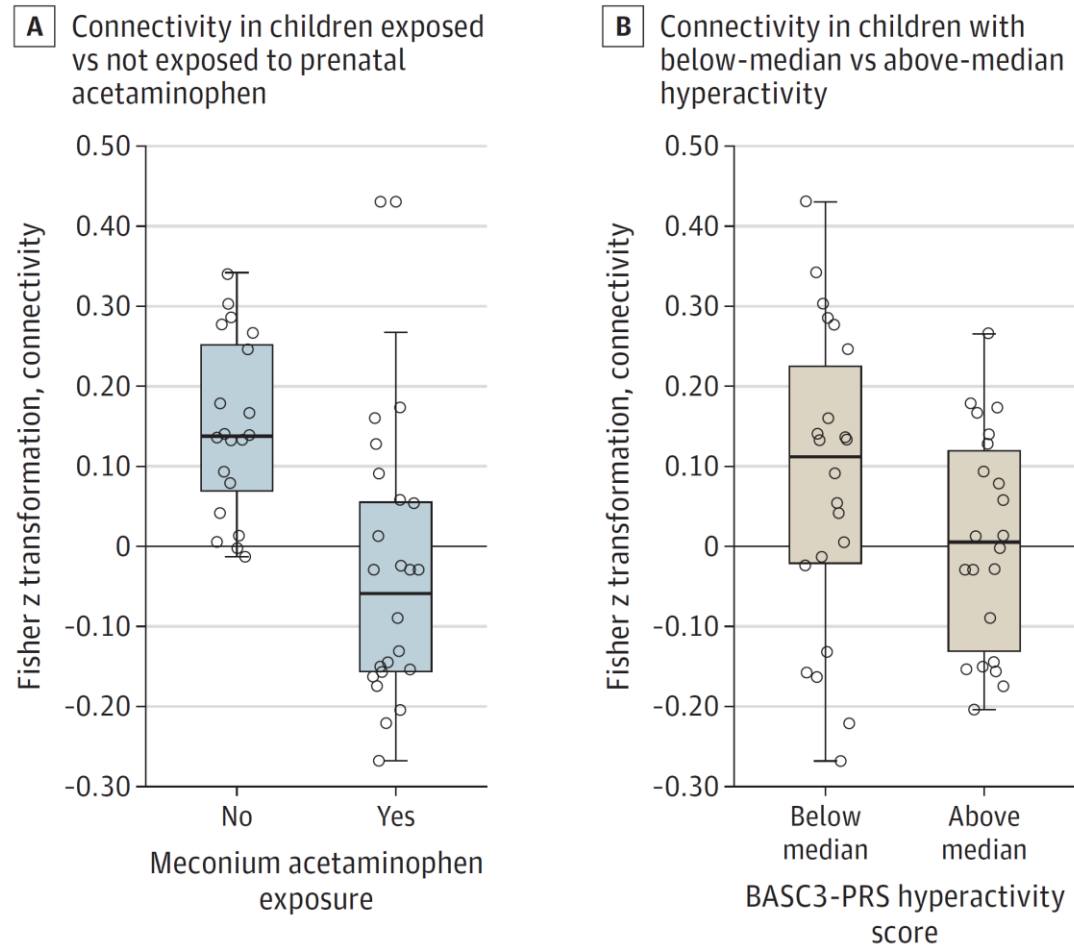
Association of Prenatal Acetaminophen Exposure Measured in Meconium With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Mediated by Frontoparietal Network Brain Connectivity

Brennan H. Baker, MA; Claudia Lugo-Candelas, PhD; Haotian Wu, PhD; Hannah E. Laue, ScD; Amélie Boivin, MSc; Virginie Gillet, PhD; Natalie Aw, MS; Tonima Rahman, BS; Jean-François Lepage, PhD; Kevin Whittingstall, MD; Jean-Philippe Bellenger, PhD; Jonathan Posner, MD; Larissa Takser, MD; Andrea A. Baccarelli, MD, PhD

RESULTS Among the 345 children included in the analysis (177 boys [51.3%]; mean [SD] age, 6.58 [0.54] years), acetaminophen was detected in 199 meconium samples (57.7%), and ADHD was diagnosed in 33 children (9.6%). Compared with no acetaminophen, detection of acetaminophen in meconium was associated with increased odds of ADHD (odds ratio [OR], 2.43; 95% CI, 1.41-4.21). A dose-response association was detected; each doubling of exposure increased the odds of ADHD by 10% (OR, 1.10; 95% CI, 1.02-1.19). Children with acetaminophen detected in meconium showed increased negative connectivity between frontoparietal and default mode network nodes to clusters in the sensorimotor cortices, which mediated an indirect effect on increased child hyperactivity (14%; 95% CI, 1%-26%).

Paracetamol und Entwicklungsstörungen

Figure 2. Causal Mediation by Frontoparietal Network–Frontal Cortex Connectivity



Baker, JAMA Pediatrics 2020

Schmerzmittel der Wahl

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

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)

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

Antiemetika der Wahl

- Meclozin
- Doxylamin plus Pyridoxin

Reserve:

Dimenhydrinat

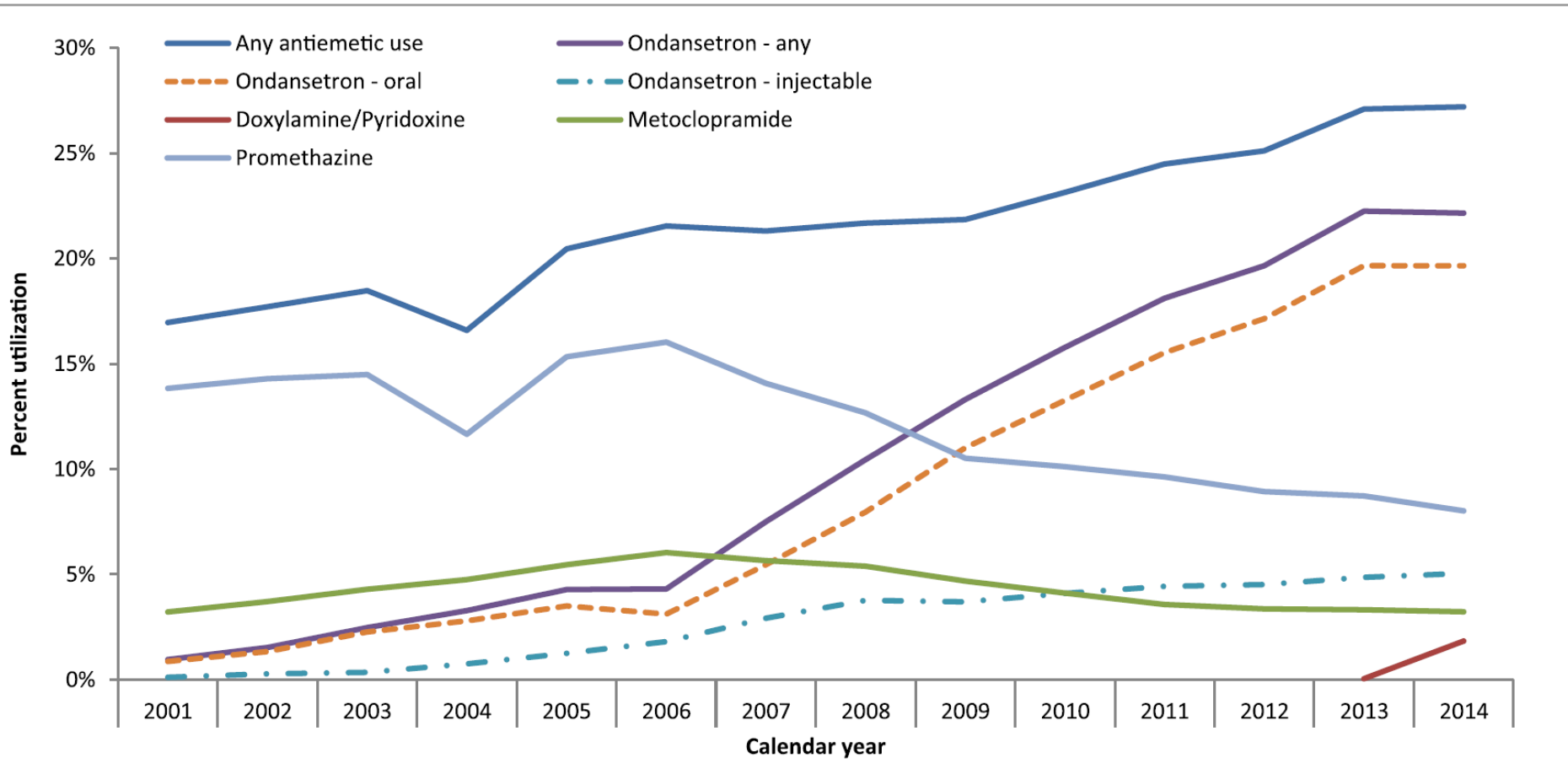
Phenothiazine (Chlorpromazin, Promethazin)

Metoclopramid

Ondansetron

Mirtazapin

Ondansetron



Taylor, PDS 2017

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.**

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

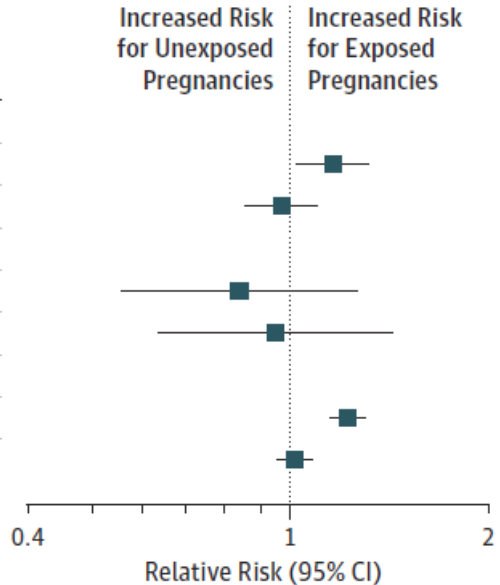
+ CME Quiz at
jamanetwork.com/
and CME Questions
page 2478

Huybrechts, JAMA 2018

Author Affiliations: Auth

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)



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

Kombinationspräparat 10 mg Doxylamin + 10 mg Pyridoxin (Cariban[®])
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 €
---	--------	-----------	--------

Antiallergika - Mittel der Wahl

- Loratadin
- Cetirizin
- Dimetinden

Antiasthmatika - Mittel der Wahl

Therapie laut Stufenplan wie außerhalb Schwangerschaft

- inhalierbare kurz wirksame β 2-Sympathikomimetika, z.B. Salbutamol
- ICS, z.B. Budesonid
- inhalierbare lang wirksame Sympathikomimetika, z.B. Formoterol (zusammen mit einem ICS)

Reserve

- Montelukast, Theophyllin rtd, Tiotropium, (Omalizumab)

Antidepressiva der Wahl

SSRI

- Sertralin
- Citalopram

Trizyklika

- Amitriptylin
- Imipramin
- Nortriptylin u.a.
- u.a.

Langzeitentwicklung nach SSRI?

- ängstliches Verhalten
 - impulsives Verhalten, ADHS
 - Autismusspektrumstörungen (ASD)
- } Durch SSRI bedingt oder mit SSRI assoziiert?

Leshem et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: a **True Effect or a Bias?** A Systematic Review & Meta-Analysis. Curr Neuropharmacol 2021

Multifaktorielle Ursachen und methodische Herausforderungen:

- Symptomatik (Verhalten) der Mutter während Schwangerschaft, Wochenbett, bis Untersuchungszeitpunkt
- Familiäre genetische Faktoren (Geschwisterstudien)
- ASD-Prävalenz von <math><5/10.000</math> (1980) \rightarrow 1/88 (in 2008):
Änderung Diagnosekriterien oder reale Zunahme?

Empfohlene vs. kritische Therapie bei ausgewählten chronischen Erkrankungen

Indikation	Mittel der Wahl	Tolerabel (Reservemittel)	Begründet kontraindiziert	Kommentar
Bipolare Störung, Phasenprophylaxe	Quetiapin Lamotrigin	Lithium andere etablierte Antipsychotika*	Valproinsäure	Lithium gehört zu den schwachen Teratogenen, bei stabiler Einstellung dennoch belassen; Anpassungsstörungen beim NG möglich, insbes. bei Lithium
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin Sulfasalazin Azathioprin 6-Mercaptopurin Ciclosporin Prednison/Prednisolon Budesonid lokal, ggf. andere system. wirkende Corticoide	Infliximab Adalimumab Certolizumab		Kontroverse Diskussion zu potenziellen Auswirkungen auf das Immunsystem des Säuglings bei TNF-alpha-Blockern in der 2. Hälfte der Schwangerschaft
Epilepsie, Anfallsprophylaxe	Lamotrigin Levetiracetam	Oxcarbazepin Carbamazepin Clobazam als Zusatztherapie	Valproinsäure Topiramat	Valproinsäure und Topiramat als stärkere Teratogene ausschließlich bei Unwirksamkeit weniger riskanter Antiepileptika einschl. der schwächeren Teratogene Oxcarbazepin und Carbamazepin
Rheumatoide Erkrankungen	Hydroxychloroquin Azathioprin Sulfasalazin Ciclosporin Prednison/Prednisolon etablierte NSAID bis SSW 20, in ED ggf. auch bis SSW 28****	Adalimumab Infliximab Etanercept Certolizumab	Leflunomid Cyclophosphamid Methotrexat Mycophenolat	Zu Leflunomid beim Menschen bisher keine Teratogenität belegt, Auswaschprozedur beachten. Kontroverse Diskussion zu potenziellen Auswirkungen auf das Immunsystem des Säuglings bei TNF-alpha-Blockern in der 2. Hälfte der Schwangerschaft

Off-label Use ist oft unumgänglich

Behandeln trotz
Warnhinweis Schwangerschaft
oder fehlender Indikation

Aufklärung der Patientin
dokumentieren!

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. Bei dieser Handlungsoption

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Besondere Aspekte vorgeburtlicher Arzneirisiken
2. Die wichtigsten Teratogene
3. Mittel der Wahl
4. Risikokommunikation
5. Medikation in der Stillzeit

Arzneimittel-Info relevant in 3 verschiedenen Situationen

Emotionale Besetzung

eher entspannt

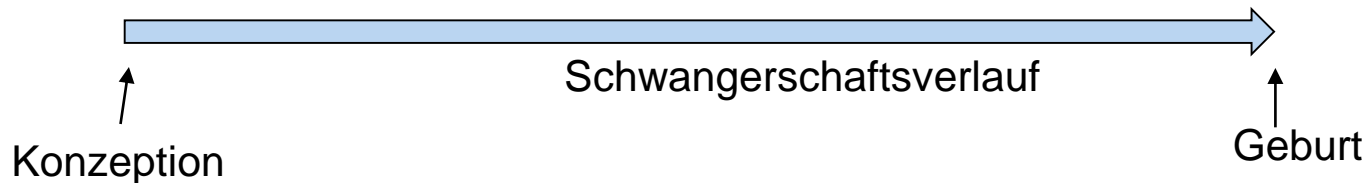
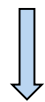
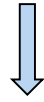
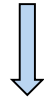
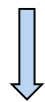
Angst

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

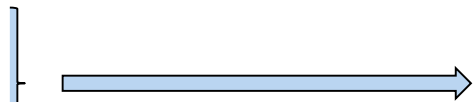
1. Besondere Aspekte vorgeburtlicher Arzneirisiken
2. Die wichtigsten Teratogene
3. Mittel der Wahl
4. Risikokommunikation
5. Medikation in der Stillzeit

Eine Einzeldosis, egal wovon, ist i.a. kein Problem

Ausnahmen, z.B.

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 von der Muttermilch

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

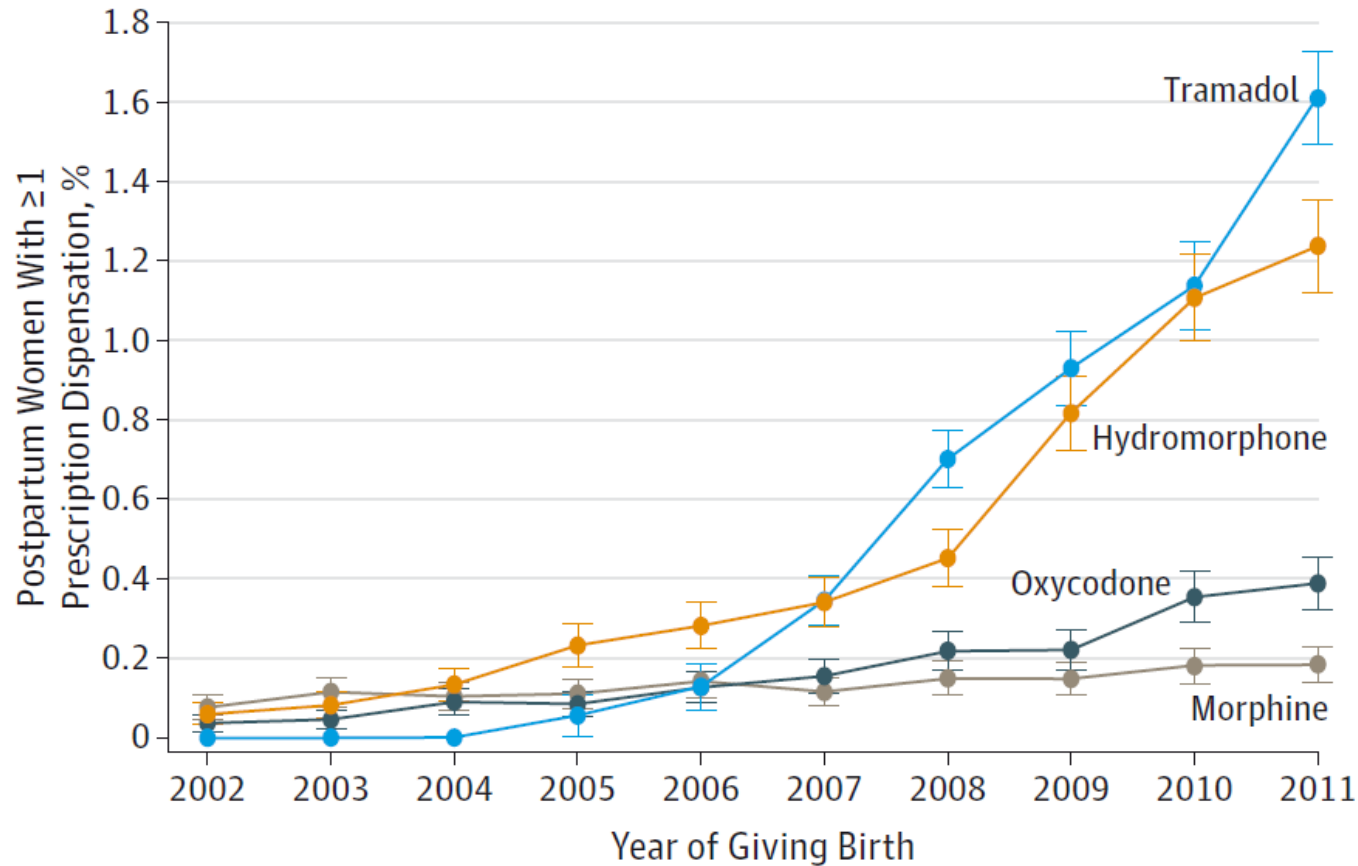
Post mortem 70 ng/ml Morphin (aktiver Metabolit des Codein) im Blut. In der Milch 87 ng/ml am Tag 10.

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.

Dramatischer Verlauf beim gestillten Säugling:

14 Jahre später zweifelt eine andere Arbeitsgruppe in Toronto diesen Fall an (Zipursky & Juurlink Clin Pharm Ther 2020):

- Therapeutische eingesetzte Morphin-Dosen bei Neugeborenen deutlich höher als damals gemessene Muttermilch-Werte
- Erhebliche Plasma-Codeinkonzentration (300 µg/l) des Säuglings seinerzeit nicht berichtet.

Fazit

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Arzneimittel.
- 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.
- Bei fraglich kritischer Medikation Embryotox einbeziehen!

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**