

Teil A Arzneimittel in der Schwangerschaft

A

B



Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen

Gerd Neumann, Klaus Friese

1	Embryonalentwicklung des Menschen.....	5
2	Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen	17
3	Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster	23
4	Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	25
5	Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität.....	29
6	Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen.....	34
7	Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft.....	94
8	Substanzgebrauchsstörungen, Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit.....	96
9	Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen	99

1 Embryonalentwicklung des Menschen

In der Schwangerschaft führt eine Vielzahl physiologischer Prozesse zu Veränderungen der Arzneimittelwirksamkeit. Die Wirkstoffe werden teilweise bei Schwangeren in einer anderen Form verteilt, abgebaut oder ausgeschieden, d.h. ihre Pharmakokinetik ist verändert und dadurch auch die Pharmakodynamik. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass, abgesehen von wenigen Ausnahmen, praktisch alle Arzneimittel in unterschiedlichem Ausmaß über die Plazenta auch den Embryo beziehungsweise den Fetus erreichen und abhängig vom Entwicklungszustand in der Embryonal- und Fetalperiode unspezifische oder arzneistoffspezifische Wirkungen auslösen können [7, 98, 102]. Arzneimittel und andere Substanzen/Noxen haben Einfluss auf reproduktionsmedizinische Vorgänge und können die Fertilität beeinträchtigen sowie prä-, peri- und postnatale Schädigungen verursachen. Einige Arzneimittel sind besonders im ersten Schwangerschaftsdrittel als kritisch anzusehen, andere haben erst später in der Schwangerschaft schädliche Auswirkungen [103].

Insgesamt betrachtet ist durch die Arzneimitteltherapie während der gesamten Schwangerschaft ein spezifisches Schädigungsrisiko der Frucht denkbar [4].

Für die meisten Substanzen besteht gemäß FDA (Food and Drug Administration) eine Zuordnung in Kategorie C zur Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft. Katego-

rie C besagt, dass ein fetotoxisches Risiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, da humanmedizinische Daten nicht vorliegen und Tierstudien teilweise ein fetales Risiko mit unerwünschten Effekten gezeigt haben. Um bei der Beurteilung einer von der Norm abweichenden Entwicklung die mechanistischen Zusammenhänge analysieren zu können, wird eine Vielzahl biomedizinischer Aspekte untersucht. Neben den relevanten embryologischen und morphologischen Veränderungen gehören dazu genetische, zell- und molekularbiologische sowie biochemische und physiologische Prozesse.

Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstörungen und angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und mögliche Fehlbildungen von großer praktischer Bedeutung.

Jede Embryonalentwicklung, auch die des Menschen, zeigt eine große Variabilität. Die Zeitangaben für bestimmte Entwicklungsschritte sind daher nur als Mittelwerte zu betrachten. Die Größe der Variabilität hängt vom erreichten Entwicklungsstand ab. Als Richtwerte kann man für den ersten und zweiten Monat etwa \pm eine halbe Woche und für die Fetalzeit \pm eine Woche annehmen. Dabei muss die Entwicklung verschiedener Organe des glei-

▣ **Tab. 1.1** Embryonale und fetale Entwicklungsperioden. Nach [91]

Periode	Zeitpunkt	Biologische Vorgänge	Entwicklungsstörungen
Gameto- genese	Vor der Konzeption	Entwicklung der männlichen und weiblichen Keimzellen	Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21)
Blasto- genese	0.–18. Tag	Erste Teilung der Zygote, Entwicklung der Blastula, Differenzierung in Embryoblast und Trophoblast	Keimtod; symmetrische und asymmetrische Doppelfehlbildungen
Embryo- genese	19. Tag – 8. Woche	Bildung der Organe und Organsysteme, Organdifferenzierung; Anschluss an den mütterlichen Kreislauf, Ausdifferenzierung der Plazenta	Einzelfehlbildungen, z. B. Dysraphien, Herz- und Gefäßanomalien; Schäden durch Virusinfektionen, z. B. Röteln-Embryopathie
Feto- genese	9. Woche – Geburt	Weiteres Wachstum, Abschluss der Organdifferenzierung, Ausreifung	Schädigung durch Infektionen, z. B. durch Spirochäten, Toxoplasmen; Morbus haemolyticus neonatorum

chen Embryos durchaus nicht gleichsinnig verlaufen, d. h., Embryonen mit dem gleichen Befruchtungsalter entwickeln sich nicht notwendigerweise auch gleich schnell. Eine Übersicht über die verschiedenen embryonalen und fetalen Entwicklungsperioden enthält ▣ Tab. 1.1.

1.1 Gametogenese

Männliche und weibliche Keimzellen durchlaufen im Rahmen ihrer Entwicklung Reifeteilungen und zelluläre Differenzierungen. Während der Reifeteilung (Meiose) wird die Chromosomenzahl im Vergleich zur normalen somatischen Zelle auf die Hälfte reduziert, d. h. von 46 (diploider Chromosomensatz) auf 23 (haploider Chromosomensatz). Diese Chromosomenzahlreduzierung ist notwendig, weil sonst die Verschmelzung einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle ein Individuum ergäbe, dessen Zellen doppelt so viele Chromosomen besitzen würden wie die der Eltern.

1.1.1 Spermatogenese

Die Stammzelle der Spermatogenese wird als Spermatogonie bezeichnet. Spermatogonien werden im embryonalen Hoden in der 5. bis 6.

Woche post conceptionem (p. c.) zusammen mit den Sertoli-Zellen in die soliden Keimstränge aufgenommen und lagern dort bis zur Pubertät. Erst mit der Pubertät treten die Spermatogonien in die Phase der mitotischen Vermehrung ein. Die Spermatogenese umfasst folgende Perioden:

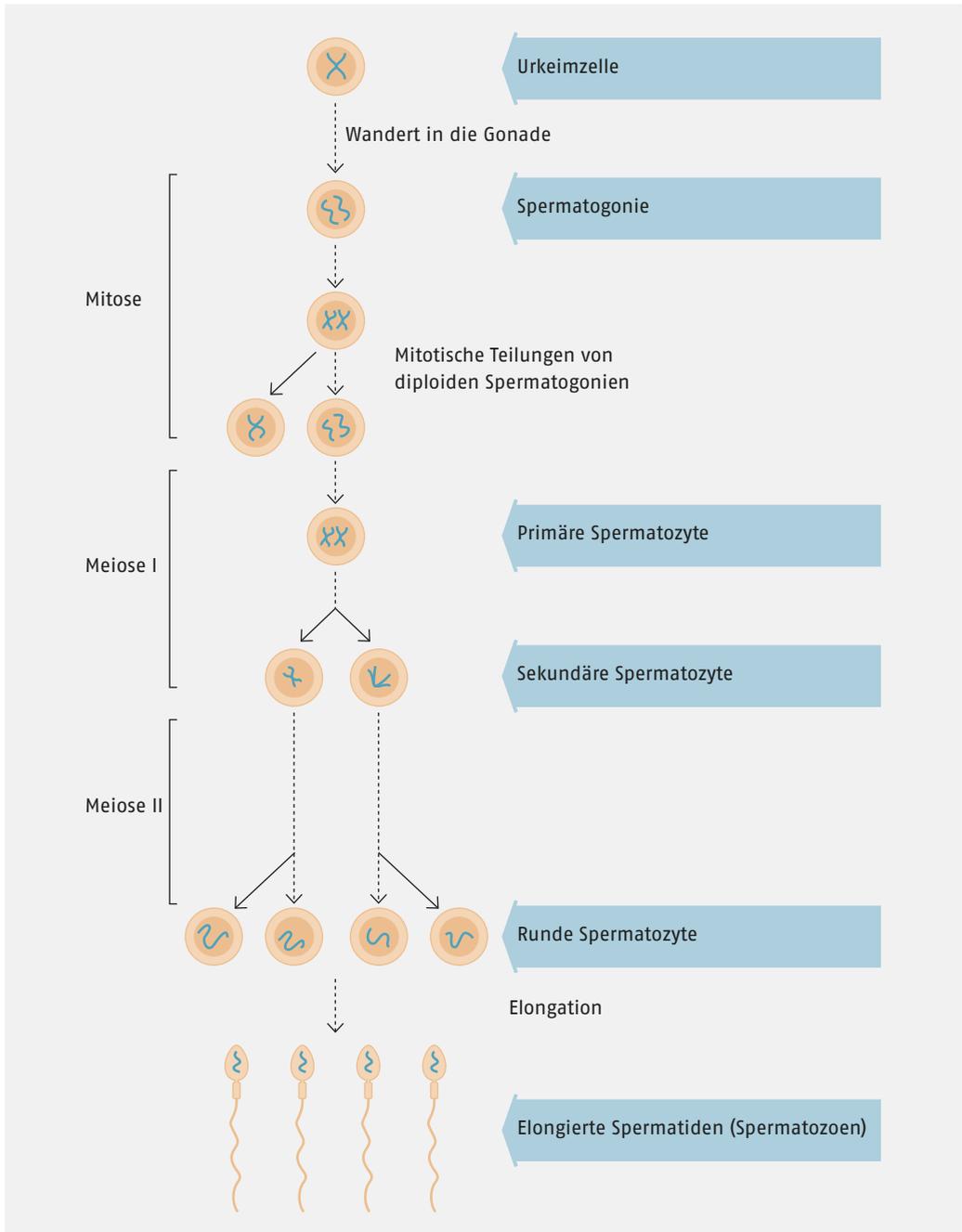
- Vermehrungsperiode,
- Wachstumsperiode,
- Reifungsperiode.

Insgesamt werden bei der Spermatogenese vier Stufen durchlaufen (◉ Abb. 1.1):

1. Spermatogonie (diploid: 23 als homologe Paare vorhandene Chromosomen),
2. Spermatozyte erster Ordnung (vier Chromatiden),
3. Spermatozyte zweiter Ordnung (zwei Chromatiden),
4. Spermatiden (ein Chromatid wächst zu einem Chromosom).

Die weitere Differenzierung der Spermatiden (Spermiogenese) führt zu den reifen befruchtungsfähigen Spermien.

Bei der Spermatogenese entstehen aus einer Stammzelle (Spermatogonie) vier gleichartige Zellen (Spermien); davon sind 50 % männlicher (Y-Chromosom) und 50 % weiblicher Prägung



AI
1

• **Abb. 1.1** Schematische Darstellung der Spermatogenese beim Mann. Nach [144]

(X-Chromosom). Die Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermium dauert beim Menschen 64 Tage.

1.1.2 Oogenese

Urkeimzellen differenzieren sich beim weiblichen Embryo in der 5. Woche zu Oogonien, die dann eine mitotische Vermehrungsperiode durchlaufen. Etwa 4 bis 7 (–10) Millionen Oogonien differenzieren sich zwischen dem 3. und 7. Monat zu primären Oozyten, die nach Replikation ihrer DNA in die erste Reifungsteilung eintreten (● Abb. 1.2). Bis zur Geburt werden alle Oogonien und ein Großteil der primären Oozyten atretisch. Die noch verbleibenden (400 000–)700 000 bis 1(–2) Millionen primären Oozyten – die Zahlenangaben hierzu differieren stark – bilden zusammen mit den sie umgebenden Epithelzellen die Primärfollikel des Ovars. Bis zur Pubertät vermindert sich die Anzahl der primären Oozyten weiter auf ca. 40 000. Etwa 400 davon vollenden im Laufe der folgenden Jahre bis zur Menopause nach Follikelreifung im Rahmen des Ovarialzyklus die erste Reifeteilung. Dabei entstehen eine sekundäre Oozyte und ein erstes Polkörperchen. Die zweite Reifeteilung beginnt unmittelbar danach, sie wird aber nur bei Befruchtung der Eizelle abgeschlossen. Jedes Ovum besitzt als Geschlechtschromosom somit nur ein X.

1.2 Blastogenese

1.2.1 Erste Entwicklungswoche

Die Befruchtung der Eizelle erfolgt beim Menschen in der Pars anularis der Tube und ist nur in einem Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach der Ovulation möglich. Die aus der Befruchtung hervorgehende Zygote entwickelt sich durch mitotische Zellteilung weiter (● Abb. 1.3). Hierbei erfolgen sowohl äquatoriale als auch meridionale Teilungen. Nachdem die Zygote das 2-Zell-Stadium erreicht hat, durchläuft sie eine Reihe weiterer Mitosen, sodass die Zellzahl weiter ansteigt. Die Zellen werden mit jeder Furchungsteilung kleiner. Man bezeichnet sie als

Blastomeren. Etwa 3 Tage nach der Befruchtung erreicht die Zygote das 16-Zell-Stadium und sieht wie eine Maulbeere (Morula) aus.

Die Morula entwickelt sich aus der Zygote auf dem Weg von der Tube in den Uterus. Dabei geht zunächst die Corona radiata des ursprünglichen Eies verloren, dann auch die Zona pellucida. Die Zona pellucida scheint die Aufgabe zu haben, die ersten Furchungszellen (Blastomeren) zusammenzuhalten, um eine zu frühe Einnistung in die Tubenwand zu verhindern. Aus der Morula bildet sich die Blastozyste. Diese besteht aus:

- Trophoblast,
- Embryoblast,
- Exozölon.

Die Blastozyste ist implantationsreif, d. h., sie besitzt die Fähigkeit, sich in das Endometrium einzunisten (Implantation). Die Implantation beginnt etwa 6 bis 7 Tage nach der Ovulation.

1.2.2 Zweite Entwicklungswoche

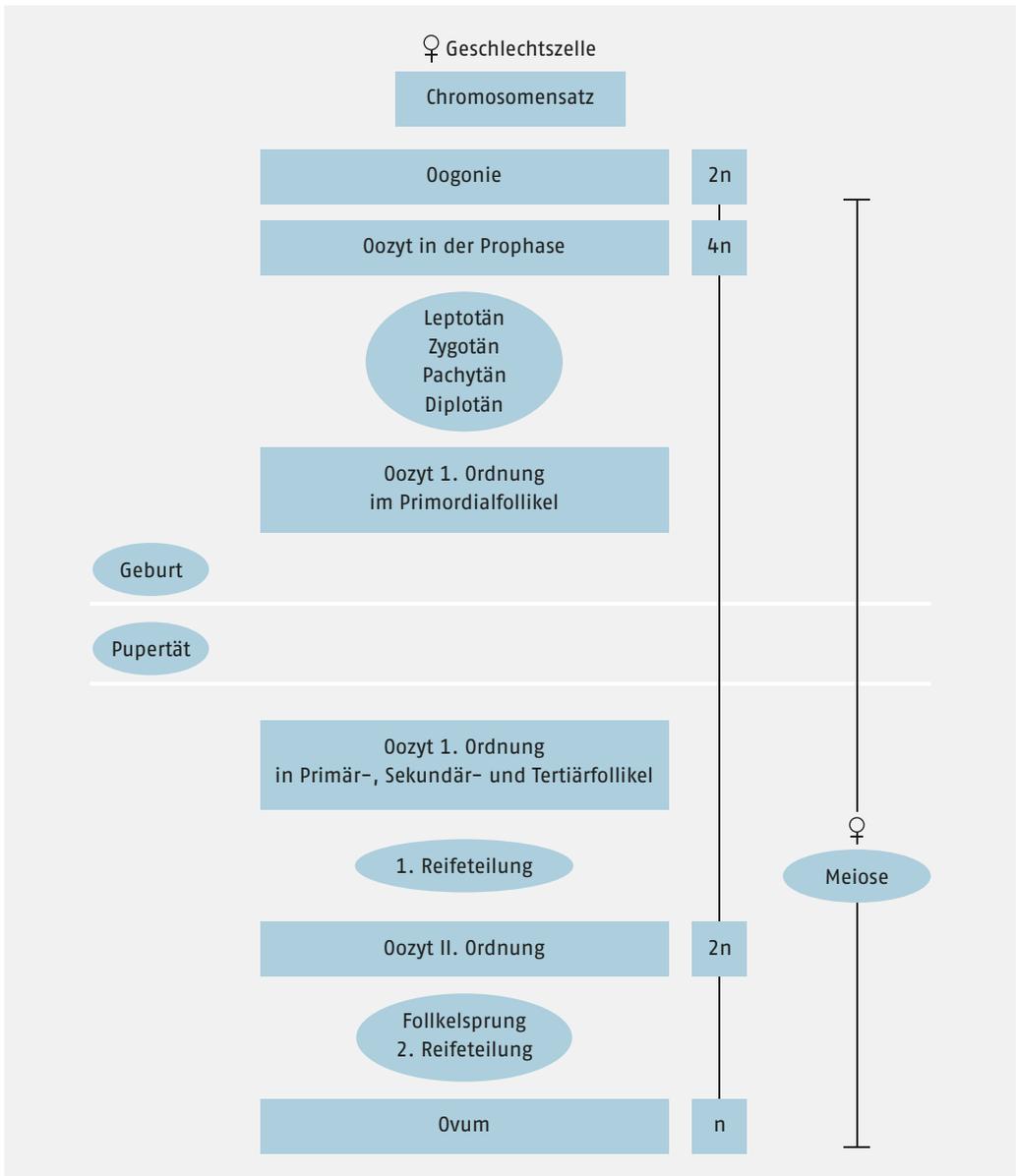
In der zweiten Entwicklungswoche dringt die Blastozyste in das Endometrium ein und bewirkt die vollständige interstitielle Implantation. Nach abgeschlossener Implantation sind an der jungen Blastozyste vier Strukturen erkennbar (● Abb. 1.4):

Trophoblast: Der Trophoblast bildet eine innere aktive proliferierende Schicht, den Zytotrophoblasten, und eine äußere vielkernige Schicht, den Synzytiotrophoblasten. Im Synzytiotrophoblasten treten Lakunen auf. Aus mütterlichen Gefäßen fließt Blut in diese Lakunen ein, sodass ein einfacher uteroplazentärer Kreislauf entsteht.

Embryoblast: Die Zellen des Embryoblasten bilden eine Entoderm- und eine Ektoderm-schicht aus.

Amnionhöhle: Über dem Ektoderm kommt es in einem Spaltraum zwischen Trophoblast und Ektoderm zur Ausbildung der Amnionhöhle.

Primärer Dottersack: Die Entodermzellen kleiden die Blastozystenhöhle aus und bilden so den primären Dottersack.



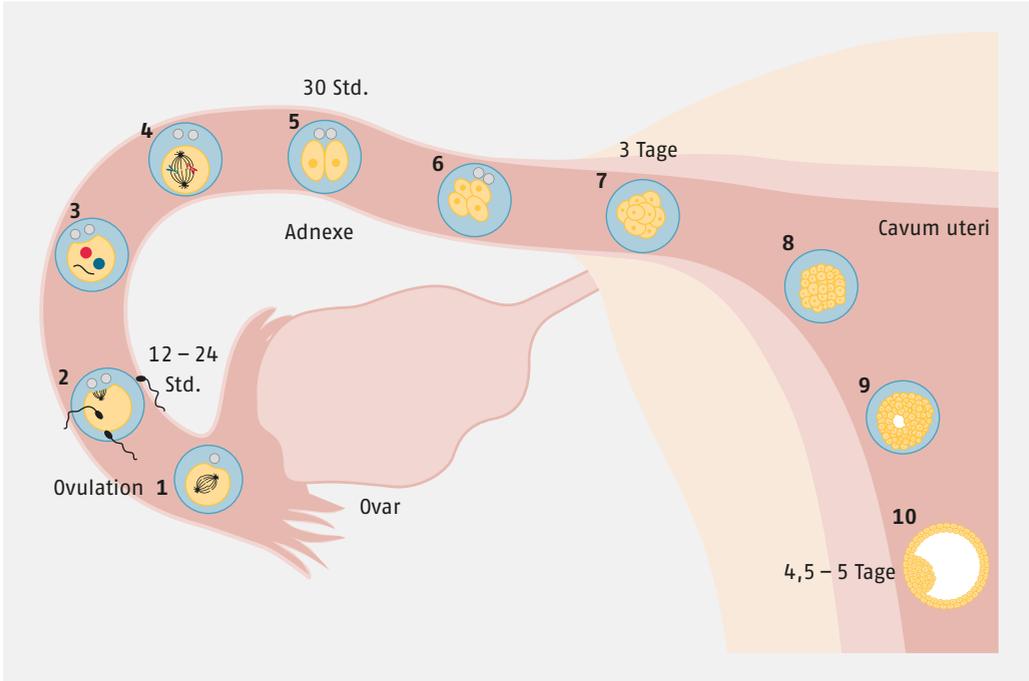
● **Abb. 1.2** Chronologische Zuordnung der weiblichen Geschlechtszellenentwicklung. Nach [138]

1.3 Embryogenese

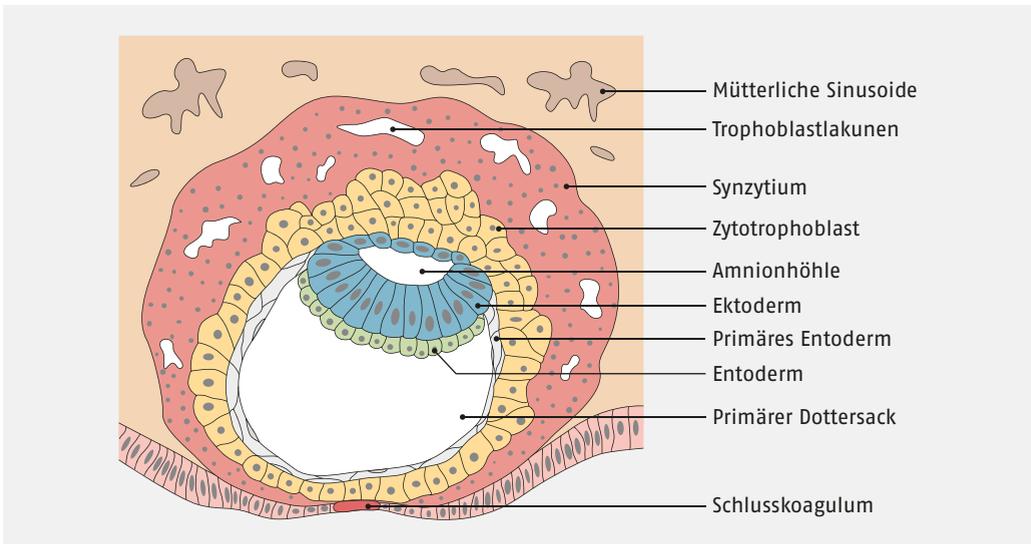
Im Anschluss an die Blastogenese, deren Entwicklungsperiode von der Zygote bis zur implantationsreifen Blastozyste reicht, folgt die Phase der Embryogenese. In der dritten Embryonalwoche bilden sich der Primitivstreifen und

an seinem kranialen Ende der Primitivknoten aus. Das Zellmaterial aus dem Ektoderm wandert entlang des Primitivstreifens in die Tiefe und bildet die intraembryonale Mesodermis (● Abb. 1.5).

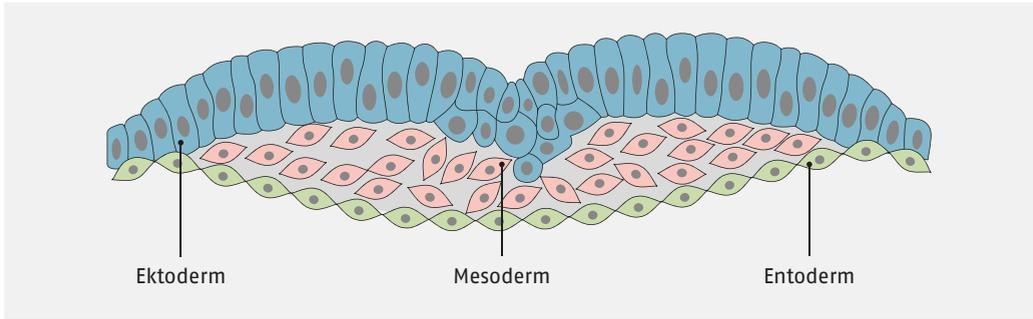
Im Zeitraum zwischen der 4. und 8. Entwicklungswoche entwickeln sich aus Ektoderm,



• **Abb. 1.3** Ovulation, Fertilisation, Embryonalentwicklung und Tubentransport nach der Ovulation [76]. (1) Expulsion der Oozyte mit 1. Polkörperchen und Spindel in der 2. Metaphase; (2) Spermatozoenpenetration der Oozyte, Bildung des 2. Polkörperchens; (3) Formation des männlichen und weiblichen Pronukleus, Spermatozoenschwanz in Oozytenzytoplasma; (4) Spindel der Metaphase der 1. Teilung; (5) Zweizellstadium; (6) Vierzellstadium; (7) Achtzellstadium; (8) Morula; (9) Blastozyste in der Frühphase der 1. Teilung; (10) Blastozyste im Stadium der Implantation



• **Abb. 1.4** Blastozyste in der 2. Schwangerschaftswoche. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München



• **Abb. 1.5** Dreiblättrige Keimscheibe. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München

Mesoderm und Entoderm die für jedes Keimblatt charakteristischen Organsysteme.

1.3.1 Dritte Entwicklungswoche

Die Zotten der aus dem Trophoblasten gebildeten jungen **Plazenta** haben sich stark vermehrt und verzweigt. Dadurch ist die Kontaktfläche zum mütterlichen Organismus stark vergrößert. In den Zotten bilden sich Blutgefäße. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Embryo findet nun über die Plazenta statt. In den Embryo wachsen vom Dottersack her Blutgefäße ein, auch Blutzellen werden im Dottersack gebildet; die Erythrozyten sind in diesem Stadium kernhaltig. Die Neuralgrube beginnt sich zum **Neuralrohr** zu schließen, in dessen vorderem Teil bläschenartige Ausweitungen als erste Grobeinteilung des Gehirns erscheinen. Die ersten **Somiten** (Vorläufer der Wirbelsäule) entstehen. Das primitive, schlauchartige Herz schlägt vereinzelt. Als **Organanlagen** treten Lunge, Darm, Leber, Ohr, Auge, Niere, Schilddrüse und Muskulatur in Erscheinung. Der Embryo ist am Ende der dritten Woche 2 mm groß.

1.3.2 Vierte Entwicklungswoche

Das jetzt geschlossene Neuralrohr weist erste **Hirnnerven** und **Ganglien** als nervöse Schaltzentralen auf. Die Somiten sind vollständig vorhanden. Der primitive **Blutkreislauf** schließt sich. Der einfache **Herzschlauch** unterteilt sich jetzt und kontrahiert rhythmisch. Die Anlagen der **Extremitäten** sind als Knospen erkennbar. Kieferwülste bilden sich aus. Eine Augengrube

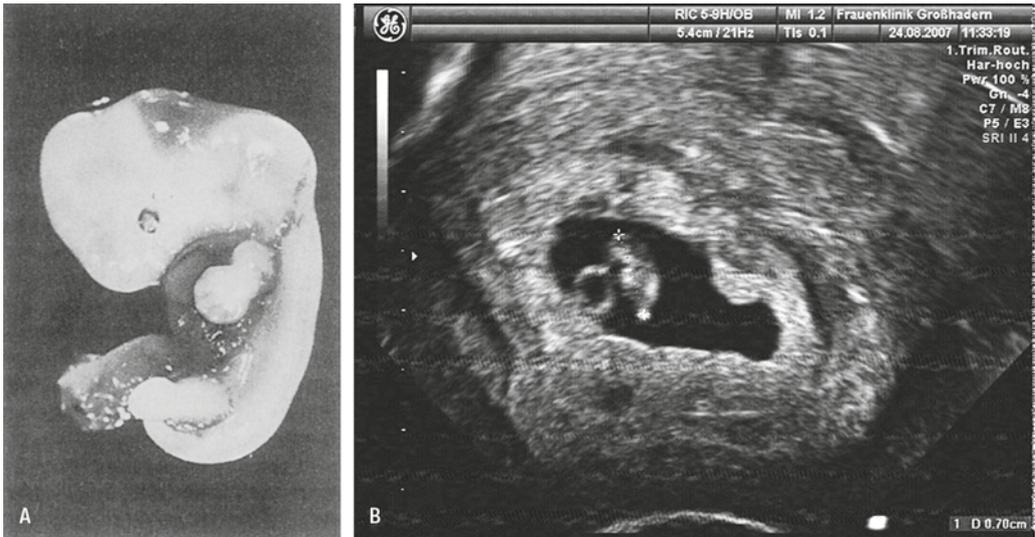
und eine Ohrgrube sind vorhanden. Die primitive **Nierenentwicklung** schreitet weiter fort, die endgültige Niere ist angelegt. Des Weiteren sind Anlagen von Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen), Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge zu beobachten. Die Größe des Embryos beträgt 8 mm.

1.3.3 Fünfte Entwicklungswoche

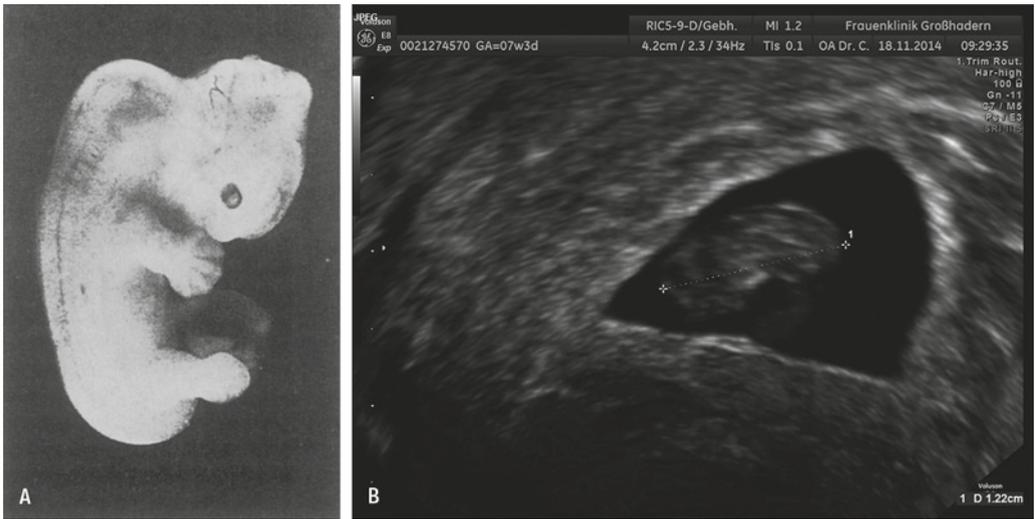
Das hintere Neuralrohr differenziert sich bereits zum **Rückenmark**. Im **Gehirn** sind nun die wichtigsten Teile angelegt. Im **Auge** differenziert sich die Retina. Pigment tritt auf und die Linsengrube hat sich zum Linsenbläschen geschlossen. Die **Blutgefäße** wandern aus dem Rumpf in Kopf und Gliedmaßen ein; dort bilden sich jetzt auch **Muskeln**. In den paddelförmigen vorderen Gliedmaßen werden Gewebverdichtungen als Vorläufer der Knochen gebildet. In der vorderen Wirbelsäule beginnt die Knorpelbildung. Der **Darm** hat sich in mehrere Abschnitte unterteilt. Die **Haut** bekommt eine zweite Zellschicht. Die **Lunge** verzweigt sich. Als neue Anlagen sind zu beobachten: Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), Epiphyse (Zirbeldrüse), Harnleiter, primitive Genitaleiste, Gallenblase, Milz und Thymus. Der Embryo ist 14 mm groß (•Abb. 1.6).

1.3.4 Sechste Entwicklungswoche

In diesem Stadium dominiert die Kopfentwicklung. Das Vorderhirn wächst stark, Hirnhäute sind angelegt. Der Nervus opticus (Sehnerv) wandert in die Augen ein. Augenlider sind ange-



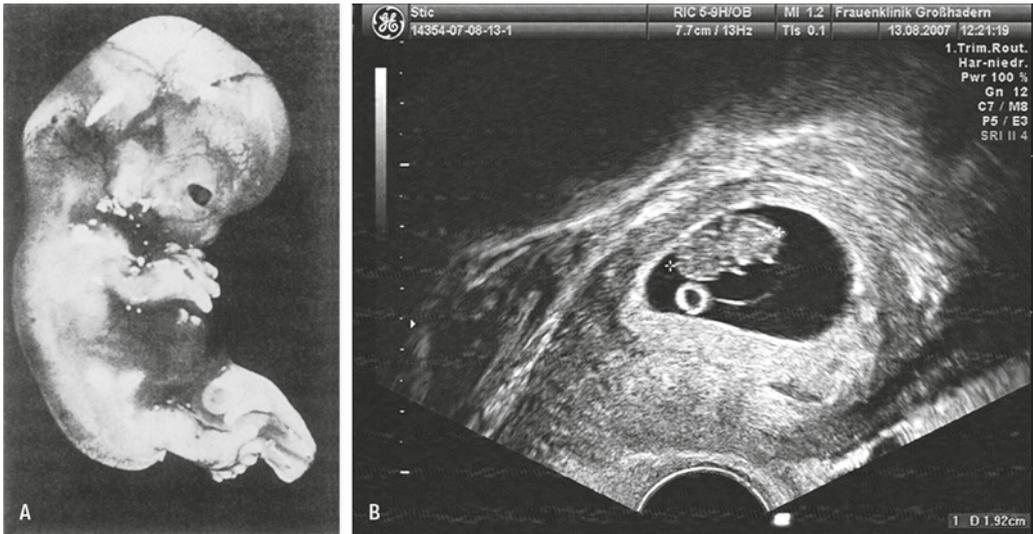
● **Abb. 1.6** (A) Menschlicher Embryo am Ende der 5. Entwicklungswoche, Länge 14 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 5. Entwicklungswoche (6 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 7 mm



● **Abb. 1.7** (A) Menschlicher Embryo am Anfang der 6. Entwicklungswoche, Länge 23 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 6. Entwicklungswoche (7 + 3 SSW p. m.). Scheitelsteißlänge 12 mm

legt. Das äußere Ohr ist zu erkennen. Das **Herz** hat nun vier Kammern. Die **Blutbildung** hat sich in die Leber verlagert. In den vorderen **Extremitäten** haben sich die Finger getrennt, während die Zehen erst fast frei sind. Knorpel tritt erstmals in den Gliedmaßen auf, in der Wirbelsäule ist er dagegen schon verbreitet. Ableitende **Genitalgänge** erscheinen; die Urkeimzellen

wandern, vom Dottersack herkommend, in die Genitaleisten ein; diese können sich daraufhin zur Keimdrüse entwickeln. Als neue Anlage treten auf: Milchdrüsen, Speicheldrüsen, Mittelohr, Hornhaut des Auges. Der Embryo ist 23 mm groß (●Abb. 1.7).



• **Abb. 1.8** (A) Menschlicher Embryo in der Mitte der 7. Entwicklungswoche, Länge 30 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 7. Entwicklungswoche (8 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 19 mm

1.3.5 Siebte Entwicklungswoche

Die ab der 5. Woche vorhandene Schwanzknospe degeneriert jetzt wieder. Die **Zehen** sind frei; in den **Gliedmaßen** beginnt die Verknöcherung. Das **Schädelskelett** entwickelt sich stark. Die **Hauptarterien** verästeln sich. Die **Muskeln** setzen die in der vorhergehenden Woche begonnene Differenzierung fort. Die endgültige **Niere** beginnt mit der Differenzierung. Die definitive **Magenform** ist erreicht. Das Lumen des Zwölffingerdarms ist vorübergehend mit Epithelzellen ausgefüllt. (Kann dies nicht rückgängig gemacht werden, so spricht man später von Duodenalstenose oder -atresie, wie sie etwa nach Einwirkung von Thalidomid beobachtet wurde. Auch andere Hohlorgane werden während der Embryonalentwicklung zeitweise verschlossen.) Der Embryo ist nun 3 cm lang (• Abb. 1.8).

1.3.6 Achte Entwicklungswoche

Das Gesicht bildet sich. Im **Vorderhirn** beginnt die Feindifferenzierung. Die großen **Blutgefäße** sind in ihrer endgültigen Position. In der vorderen **Wirbelsäule** beginnt die Verknöcherung. Die **Muskeln** sind ausgebildet und innerviert. Der **Darm** zeigt erste Zotten. Erstmals sind

Hoden und **Eierstöcke** zu unterscheiden. Die **Schilddrüse** bildet Follikel. Es tritt ein physiologischer Nabelbruch ein. Anlagen von Lymphknoten und Tastkörperchen treten in Erscheinung. Der Embryo ist 4 cm lang und wiegt 5 Gramm.

Die wichtigsten Entwicklungsschritte während der Embryonalperiode sind in ■ Tab. 1.2 zusammengefasst.

1.4 Fetogenese

Der Zeitraum vom Beginn des 3. Monats p. c. bis zur Geburt wird als **Fetalperiode** bezeichnet. Sie ist hauptsächlich durch das schnelle Größewachstum des Fetus und die Ausreifung der Organsysteme gekennzeichnet. Es entstehen dadurch kaum noch Fehlbildungen, obwohl zytotoxische Faktoren noch zum Zelluntergang und zu späteren funktionellen Störungen führen können. Verhaltensstörungen und verminderte Intelligenz können somit durch eine Schädigung des Gehirns während der Fetalperiode entstanden sein.

II

Arzneimittel in der Schwangerschaft – Spezieller Teil

Klaus Mörike, Klaus Friese

10 Einführung.....	111
11 Analgetika, Antirheumatika, Lokalanästhetika, Narkosemittel und Muskelrelaxanzien.....	116
12 Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	151
13 Antiinfektiva.....	166
14 Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des Magen–Darm–Trakts.....	217
15 Mittel zur Beeinflussung der Hämostase.....	232
16 Mittel zur Behandlung von Herz–Kreislauf–Erkrankungen.....	248
17 Mittel zur Behandlung allergischer Erkrankungen, des Asthma bronchiale und anderer Atemwegserkrankungen	277
18 Mittel zur Behandlung endokriner Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen.....	293
19 Mittel zur Behandlung neurologischer Erkrankungen.....	317
20 Psychopharmaka und andere Zentralnervensystem–wirksame Mittel	351
21 Antineoplastische Mittel und Protektiva	387
22 Mittel zur Behandlung von Hauterkrankungen	402
23 Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung.....	413
24 Antidota.....	416
25 Vitamine, Mineralstoffpräparate und Spurenelemente, Antianämika, Fluorid	420
26 Wehenfördernde Mittel	428
27 Ophthalmika.....	429
28 Urologika.....	431

10 Einführung

Der Spezielle Teil enthält Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur. Gesichtspunkte, die eine Wirkstoffklasse insgesamt betreffen, sind den einzelnen Kapiteln vorangestellt.

Für die einzelnen Wirkstoffe werden unter dem Punkt „Bewertung“ jeweils die Risikokategorien der **Food and Drug Administration (FDA)** der Vereinigten Staaten (▣ Tab. 10.1) sowie des **Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)** (▣ Tab. 10.2) für die Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft – soweit verfügbar – angegeben [1]. Im Anschluss folgt eine Zusammenschau relevanter Studienergebnisse und Literaturstellen, ergänzt – soweit möglich und sinnvoll – um klinisch relevante Hinweise des Verfassers zur Anwendung des Arzneistoffes in der Schwangerschaft.

Hinweise

- Die Auswahl der im Folgenden bei den einzelnen Wirkstoffen aufgeführten Handelspräparate erfolgt exemplarisch und ist nicht gleichzusetzen mit einer Empfehlung.
- Bei einigen Arzneimittelgruppen werden Arzneistoffe aufgeführt, deren bestimmungsgemäße Anwendung in der Schwangerschaft nach heutigem Stand als sicher gilt (Kasten „Bewertungsübersicht“). Diese Aussagen können jedoch eine individuelle Beratung der Schwangeren und eine therapeutische Entscheidung im Einzelfall nicht ersetzen. Nicht so gekennzeichnete Arzneimittel bedeuten nicht notwendigerweise ein erhöhtes Risiko für den Fetus bzw. Embryo.
- Die medizinische Wissenschaft unterliegt einem ständigen Wandel. Daher sollte vor der Verabreichung von Arzneimitteln an Schwangere grundsätzlich die jeweils aktuelle Fachinformation konsultiert werden. Dies gilt insbesondere auch für Dosangaben.

▣ **Tab. 10.1** Definitionen der Schwangerschaftskategorien der Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten von Amerika [2]

Kategorie	Definition
A	Kontrollierte Studien bei Frauen zeigen kein Risiko für den Fetus im ersten Trimenon (und es gibt keine Hinweise für ein Risiko in späteren Trimenons), und die Möglichkeit eines Schadens für den Fetus erscheint fern.
B	Entweder Reproduktionsstudien am Tier haben kein fetales Risiko ergeben, aber es existieren keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen, <i>oder</i> Reproduktionsstudien am Tier haben eine unerwünschte Wirkung (außer Reduktion der Fertilität) gezeigt, die in kontrollierten Studien bei Frauen im ersten Trimenon nicht bestätigt wurde (und es gibt keine Hinweise auf ein Risiko in späteren Trimenons).
C	Entweder Studien am Tier haben unerwünschte Wirkungen auf den Fetus (teratogene oder embryozide oder andere) gezeigt, und es gibt keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen, <i>oder</i> Studien bei Frauen und Tieren sind nicht verfügbar. Diese Arzneimittel sollten nur gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.
D	Es gibt tatsächliche Hinweise auf ein Risiko für den menschlichen Fetus, aber der Nutzen aus der Verwendung bei schwangeren Frauen kann trotz des Risikos (z. B. wenn das Arzneimittel in einer lebensbedrohlichen Situation oder für eine ernsthafte Erkrankung, für die sicherere Arzneimittel nicht verwendet werden können oder ineffektiv sind, benötigt wird) akzeptabel sein.
X	Studien beim Tier oder beim Menschen haben fetale Abnormalitäten gezeigt, <i>und/oder</i> es liegen Hinweise für ein fetales Risiko auf der Basis von Erfahrungen beim Menschen vor, <i>und</i> das Risiko der Verwendung des Arzneimittels bei schwangeren Frauen überwiegt klar über dem möglichen Nutzen. Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können.

10.1 Dosisabhängigkeit

Für die Mehrzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist Dosisabhängigkeit ein zentrales Merkmal [4]. Wenn für eine UAW eine Dosisabhängigkeit gezeigt worden ist, stellt dies einen Beitrag zur Wahrscheinlichkeit einer Kausalbeziehung zwischen einer beobachteten UAW und einer Arzneimittelexposition dar, wie z. B. aus der so genannten Naranjo-Skala [5] hervorgeht. Für die Teratogenität, eine UAW des Typs D („delayed“), trifft die

Dosisabhängigkeit ebenfalls zu [6]. Die Dosisabhängigkeit kommt in der sechsten Grundregel der Teratologie zum Ausdruck. Aus umfangreichen Datenbanken zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft werden mehr Informationen zur Dosisabhängigkeit menschlicher Teratogene hervorgehen und diese Daten werden die Genauigkeit bei der Risikoabschätzung weiter steigern [6]. Beispiele für die Dosisabhängigkeit der Teratogenität finden sich unter den älteren Antiepileptika [7] und anderen Arzneimitteln.

■ **Tab. 10.2** Definitionen der Schwangerschaftskategorien des Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) [3]

Kategorie	Definition
A	Arzneimittel, die von einer großen Zahl schwangerer Frauen und von Frauen im gebärfähigen Alter verwendet worden sind, ohne dass ein gesicherter Anstieg der Häufigkeit von Fehlbildungen oder anderen direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf den Fetus beobachtet worden ist.
B1	Arzneimittel, die nur von einer begrenzten Zahl von schwangeren Frauen und von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen worden sind, ohne dass ein Anstieg der Häufigkeit von Fehlbildungen oder anderen direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf den menschlichen Fetus beobachtet worden ist. Studien beim Tier haben keine Hinweise auf eine erhöhte Häufigkeit von Schäden beim Fetus gezeigt.
B2	Arzneimittel, die nur von einer begrenzten Zahl von schwangeren Frauen und von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen worden sind, ohne dass ein Anstieg der Häufigkeit von Fehlbildungen oder anderen direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf den menschlichen Fetus beobachtet worden ist. Studien beim Tier sind unzureichend oder fehlen, aber die verfügbaren Daten zeigen keinen Hinweis für ein erhöhtes Vorkommen von Schäden beim Fetus.
B3	Arzneimittel, die nur von einer begrenzten Zahl von schwangeren Frauen und von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen worden sind, ohne dass ein Anstieg der Häufigkeit von Fehlbildungen oder anderen direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf den menschlichen Fetus beobachtet worden ist. Studien beim Tier haben Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von fetalem Schaden gezeigt, wobei die Bedeutung für den Menschen als unklar angesehen wird.
C	Arzneimittel, die aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften schädliche Wirkungen auf den menschlichen Fetus oder das menschliche Neugeborene verursacht haben oder in einem solchen Verdacht stehen, ohne Fehlbildungen zu verursachen. Diese Wirkungen können reversibel sein. Begleitende Ausführungen sollten für Einzelheiten zurate gezogen werden.
D	Arzneimittel, die eine erhöhte Häufigkeit fetaler Fehlbildungen oder einen irreversiblen Schaden beim menschlichen Fetus verursacht haben, in einem solchen Verdacht stehen oder von denen eine solche Wirkung erwartet werden kann. Diese Arzneimittel können auch unerwünschte pharmakologische Wirkungen haben. Begleitende Ausführungen sollten für Einzelheiten zurate gezogen werden.
X	Arzneimittel, die ein so hohes Risiko haben, dem Fetus dauerhaften Schaden zuzufügen, dass sie in der Schwangerschaft oder wenn die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, nicht verwendet werden sollten.

Anmerkung: Für Arzneimittel der Kategorien B1, B2 und B3 fehlen Daten beim Menschen oder sind unzureichend, und die Unterklassifizierung beruht auf verfügbaren Daten vom Tier. Die Zuweisung einer B-Kategorie impliziert nicht eine größere Sicherheit als die C-Kategorie. Arzneimittel in Kategorie D sind in der Schwangerschaft nicht zwingend absolut kontraindiziert (z. B. bestimmte Antiepileptika). Außerdem ist in einigen Fällen die D-Kategorie aufgrund eines Verdachts zugewiesen worden.

10.2 Pharmakokinetik

Bislang existieren keine konkreten Empfehlungen, ob bzw. inwieweit sonst übliche Arzneimittel-Dosierungsschemata für die Schwangerschaft anzupassen sind. Darin unterscheiden sich Schwangere von anderen bestimmten Patientengruppen, wie z. B. niereninsuffizienten Patienten, was die Dosierung renal eliminiertes Arzneimittel angeht [8].

Derweil sind zahlreiche Arbeiten publiziert worden, die schwangerschaftsassozierte Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmter Arzneimittel beschreiben. Dabei handelt es sich meist, wenngleich nicht generell, um Plasmakonzentrationen, die im Verlauf einer Schwangerschaft niedriger sind als sie unter derselben Dosis des betreffenden Mittels außerhalb der Schwangerschaft erfahrungsgemäß erwartet werden. Beispiele werden in Übersichtsarbeiten [9] genannt und unten im Speziellen Teil jeweils besprochen.

Die Clearance, der für eine Dauertherapie entscheidende pharmakokinetische Parameter, steht dabei im Fokus. Ist die Clearance, z. B. während der Schwangerschaft, erhöht, sind die Konzentrationen im Plasma, verglichen zur Situation vor und nach der Schwangerschaft, erniedrigt, solange die Dosis nicht erhöht wird.

Ist nun für Arzneimittel, deren Clearance während der Schwangerschaft zunimmt, eine Dosiserhöhung für Schwangere angebracht, um den Rückgang der Plasmakonzentration auszugleichen? Intuitiv neigt man zunächst dazu, diese Frage zu bejahen. Voraussetzung dafür ist jedoch die Annahme, dass gleiche Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für Schwangere wie für nichtschwangere Patientinnen bestehen. Ob diese Annahme tatsächlich zutrifft, ist bislang nicht klar bewiesen, jedoch anzunehmen.

Das Plasmaspiegel-Monitoring (therapeutisches Drugmonitoring, TDM) ist dann – unter vorrangiger Priorität der klinischen Symptomatik hinsichtlich der erwünschten therapeutischen Wirkung sowie etwaiger unerwünschter Nebenwirkungen – ein zusätzliches Hilfsmittel.

Die vorgenannten Aspekte gelten zunächst für die therapeutische Wirksamkeit bei der Mutter. Inwieweit sich im Falle einer fetalen Pharmakotherapie solche Änderungen der Pharmakokinetik während der Schwangerschaft auch auf den Feten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit auswirken, ist bislang weitgehend unbekannt.

- [1] Micromedex® 2.0. Truven Health Analytics Inc. www.micromedex.com
- [2] Food and Drug Administration (FDA), Department of Health and Human Services: Subchapter C – Drugs: General. Part 201 – Labeling. Subpart B – Labeling Requirements for Prescription Drugs and/or Insulin. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=201&showFR=1&subpartNode=21:4.0.1.1.2.2> (Zugriff 31.08.2020)
- [3] Australian Drug Evaluation Committee (ADEC): Medicines in Pregnancy – An Australian Categorisation of Risk of Drug Use in Pregnancy. 3rd ed. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia, 1996
- [4] Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000 Oct 7; 356(9237): 1255–9
- [5] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug; 30(2): 239–45

- [6] Koren G, Berkovitch M, Ornoy A: Dose-dependent teratology in humans: Clinical implications for prevention. *Paediatr Drugs* 2018 Aug; 20(4): 331–335. doi: 10.1007/s40272-018-0294-0
- [7] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 Jul; 10(7): 609–17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
- [8] Koren G, Pariente G: Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. *Pharm Res* 2018 Feb 12; 35(3): 61. doi: 10.1007/s11095-018-2352-2
- [9] Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK: Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2020 Feb 6. doi: 10.1007/s10928-020-09677-1. [Epub ahead of print]

11 Analgetika, Antirheumatika, Lokalanästhetika, Narkosemittel und Muskelrelaxanzien

Unter den Nicht-Opioidanalgetika haben **Paracetamol** und einige nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) wie **Ibuprofen** und **Diclofenac** die größte Bedeutung. Relevante Hinweise auf Teratogenität fehlen für diese Mittel. NSAR sollten im dritten Trimenon gemieden werden. **Paracetamol** gilt für die bestimmungsgemäße Anwendung in der Schwangerschaft als weitgehend sicher und als Analgetikum der ersten Wahl. Allerdings sind auch für dieses Mittel einige Fragen aufgetaucht, und der unkritische Gebrauch sollte daher vermieden werden.

Codein darf bis kurz vor der Geburt als Analgetikum bzw. Antitussivum gegeben werden. Als Opioid der WHO-Stufe III darf **Morphin**, wenn indiziert, bis kurz vor der Geburt gegeben werden. **Levomethadon** bzw. **Buprenorphin** werden in der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit verwendet.

■ BEWERTUNGSÜBERSICHT Als sicher gelten:

- Ibuprofen im 1. und 2. Trimenon,
- Paracetamol,
- Codein bis kurz vor Geburt.

11.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs)

Aus der Hemmung der Prostaglandinsynthese kann eine Konstriktion des Ductus arteriosus resultieren. Werden solche Mittel im dritten Trimenon nahe dem Geburtstermin verwendet, kann eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen resultieren. Außerdem können diese Mittel wehenhemmend wirken – für diesen Zweck ist Ibuprofen in der Vergangenheit therapeutisch eingesetzt worden – und die Schwangerschaft verlängern. Ein reduziertes Volumen der Amnionflüssigkeit ist bei dieser Verwendung beobachtet worden.

Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, sollten Prostaglandinsynthesehemmer vermeiden, weil in verschiedenen Tiermodellen die Implantation der Blastozyste blockiert wurde [1].

Inkonsistent sind die Studienergebnisse zu der Frage, ob die Häufigkeit von Spontanaborten nach fetaler NSAIDs-Exposition erhöht ist. Keine solche Risikoerhöhung – mit der möglichen Ausnahme von Indometacin – wurde in einer großen israelischen Kohortenstudie gefunden [2]. Dagegen ergaben zwei andere Kohortenstudien ein erhöhtes Risiko [3, 4]. Die Assoziation war stärker ausgeprägt, wenn die erste Verwendung um die Zeit der Konzeption stattfand und wenn der Gebrauch länger als eine Woche dauerte [4]. Eine Studie, die Daten aus

dem dänischen Geburtsregister sowie Verschreibungen zusammenführte, fand keinen Zusammenhang zwischen der Verwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika in der Schwangerschaft und dem Risiko für angeborene Fehlbildungen, niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburt, jedoch eine signifikante Assoziation mit Fehlgeburten [5].

NSAIDs-Exposition in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für ausgewählte Geburtsdefekte assoziiert zu sein [5]. Allerdings ließ in der entsprechenden prospektiven Kohortenstudie die für die einzelnen Kategorien zu geringe Fallzahl den Ausschluss spezifischer Geburtsdefekte bei NSAR-exponierten Kindern nicht zu [6].

Die Auswirkungen der Verwendung verschiedener NSAIDs (hier: Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam) auf den Schwangerschaftsausgang wurden in einer prospektiven Kohortenstudie aus Norwegen untersucht [7]. Kein Effekt auf das Überleben des Kindes, angeborene Fehlbildungen oder strukturelle Herzanomalien wurde gefunden. Die Verwendung von Ibuprofen im zweiten Trimenon war signifikant mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,7 mit 95 %-Konfidenzintervall 1,3–2,3), die Ibuprofen-Verwendung im zweiten und dritten Trimenon war signifikant mit Asthma bei 18 Monate alten Kindern assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,5 mit 95 %-Konfidenzintervall 1,2–1,9 bzw. adjustierte Odds Ratio 1,5 mit 95 %-Konfidenzintervall 1,1–2,1). Die Verwendung von Diclofenac im zweiten Trimenon war signifikant mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert (adjustierte Odds Ratio 3,1; 95 %-Konfidenzintervall 1,1–9,0), und die Verwendung von Diclofenac im dritten Trimenon war signifikant mit mütterlicher Vaginalblutung assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,8; 95 %-Konfidenzintervall 1,1–3,0). Es wurden keine Assoziationen mit anderen neonatalen Komplikationen gefunden [7].

Das Fehlen eines erhöhten Fehlbildungsrisikos in dieser Studie ist beruhigend. Die signifikante Assoziation zwischen Diclofenac- bzw. Ibuprofen-Verwendung in den späten Stadien der Schwangerschaft und mütterlicher Blutung

bzw. kindlichem Asthma ist mit den pharmakologischen Wirkungen konsistent. Das erhöhte Risiko niedrigen Geburtsgewichts konnte teilweise durch die zugrunde liegenden entzündlichen Erkrankungen bedingt sein und lag beruhigenderweise im erwarteten Bereich des Grundrisikos für niedriges Geburtsgewicht [7].

Die Verwendung von NSAIDs in der Schwangerschaft ist vertretbar. Allerdings sollten sie im dritten Trimenon wegen der bekannten Risiken gemieden werden [10].

Im dritten Trimenon (nach der 28. SSW) können NSAIDs zu vorzeitiger Verengung bzw. vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. In den späteren SSW steigt das Risiko weiter an. Spätestens im dritten Trimenon kommen Auswirkungen auch auf die fetale Nierenfunktion (Oligohydramnion) hinzu. NSAIDs sollten nach der 28. SSW nicht mehr verwendet werden [11].

Die Verwendung von NSAIDs sollte nach einer Stellungnahme der European League Against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahr 2016 auf das erste und zweite Trimenon beschränkt werden [12].

Eine Übersicht über 26 relevante Publikationen ergab, dass von NSAIDs-Exposition im zweiten Trimenon kein substanzielles Risiko für unerwünschte Auswirkungen beim Fetus ausging [13].

In einer retrospektiven Kohortenstudie bei Frauen mit Präeklampsie und schweren Merkmalen vor der Entbindung wurde keine statistisch signifikante Assoziation zwischen NSAIDs-Anwendung und erhöhten Raten persistierender Hypertension gefunden [14].

Zusammenfassend kann derzeit festgestellt werden [8], dass NSAIDs

- während eines Konzeptionszyklus gemieden werden sollten, um die Implantation nicht zu behindern,
- im ersten und zweiten Trimenon gut vertragen werden,
- nach der 28. Schwangerschaftswoche abgesetzt werden sollten, weil sie einen vorzeitigen Schluss des Ductus arteriosus verursachen können.

Die Kenntnisse bei Schwangeren über die Wirkungen von NSAIDs in der Schwangerschaft sind insgesamt ungenügend, wie eine Untersuchung mit Interviews in Frankreich ergab [9]. Die Bedeutung der adäquaten Beratung durch ÄrztInnen und ApothekerInnen wird hier ersichtlich.

- [1] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed., Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2011
- [2] Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ* Feb 3, 2014 [Epub ahead of print]
- [3] Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 183(15): 1713–1720, 2011
- [4] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 327: 368–372, 2003
- [5] Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 322: 266–270, 2001
- [6] van Gelder MMH, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One* 6(7), e22174, 2011
- [7] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG* 120(8): 948–959, 2013
- [8] Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 26(3): 334–340, 2014
- [9] Damase-Michel C, Christaud J, Berrebi A, Lacroix I, Montastruc JL. What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(11): 1034–1038, 2009
- [10] Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, Demirkol A: Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract* 2019 Nov; 19(8): 875–899. doi: 10.1111/papr.12814
- [11] Dathe K, Schaefer C. Therapie mit NSAID und Paracetamol in der Schwangerschaft. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Informationen aus BfArM und PEI* 1–2020; 9–15. www.bfarm.de/bulletin
- [12] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016 May; 75(5): 795–810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17
- [13] Dathe K, Hultzsich S, Pritchard LW, Schaefer C: Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2019 Oct; 75(10): 1347–1353. doi: 10.1007/s00228-019-02712-2
- [14] Viteri OA, England JA, Alrais MA, Lash KA, Villegas MI, Ashimi Balogun OA, Chauhan SP, Sibai BM: Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs and postpartum hypertension in women with preeclampsia with severe features. *Obstet Gynecol* 2017 Oct; 130(4): 830–835. doi: 10.1097/AOG.0000000000002247

Celecoxib

Fertigarzneimittel: z. B. Celebrex®.

Bewertung: FDA-Kategorie C (erstes und zweites Trimenon) bzw. D (drittes Trimenon); ADEC-Kategorie B3.

Über die Anwendung von selektiven Cyclooxygenase-2-(COX-2-)Inhibitoren bei Schwangeren gibt es bislang kein hinreichendes Datenmaterial, das eine Sicherheit begründen würde. Ob ein für die Schwangerschaft relevanter Wirkungsunterschied zwischen selektiven COX-2-Inhibitoren (z. B. Celecoxib, Etoricoxib) und nichtselektiven (traditionellen) NSAIDs besteht, ist nicht bekannt. Eine tierexperimentelle Untersuchung lässt auf eine Beteiligung der COX-2 bei der Aufrechterhaltung des fetalen Ductus arteriosus schließen [1].

Selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase-2 (COX-2) gehören auch zu den NSAIDs. Celecoxib und Etoricoxib sind derzeit die bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, der so genannten Coxibe. Das pharmakologische Wirkprofil, speziell die Balance zwischen COX-2- und COX-1-Hemmung, der Coxibe entspricht weitgehend dem von Diclofenac. Daher ist davon auszugehen, dass die Wirkungen und Risiken der Coxibe auch die von Diclofenac und anderen NSAIDs einschließen.

Die Datenlage zur Verwendung von Coxiben in der Schwangerschaft ist sehr begrenzt. Die Einnahme kann Schwangeren nicht empfohlen werden. Etablierte Alternativen sind zu bevorzugen.

Die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 174 Schwangerschaften nach Coxibe-Exposition im ersten Trimenon unterstützen die Annahme, dass die Coxibe keine größeren Teratogene sind [2].

- [1] Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, Clyman RI. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 278: R1496–R1505, 2000
- [2] Dathe K, Padberg S, Hultzsch S, Köhler LM, Meixner K, Fietz AK, Tissen-Diabaté

T, Meister R, Schaefer C: Exposure to cox-2 Inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: A prospective observational cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2018 Apr; 74(4): 489–495. doi: 10.1007/s00228-017-2385-1

Dexibuprofen

Fertigarzneimittel: z. B. Deltaran®, Dolomagon®.

Dexibuprofen ist das aktive S-Enantiomer von Ibuprofen (s. unten) und dementsprechend zu bewerten.

Dexketoprofen

Fertigarzneimittel: Sympal®.

Dexketoprofen ist eines der Enantiomere von Ketoprofen (s. unten) und dementsprechend zu bewerten.

Diclofenac

Fertigarzneimittel: z. B. Voltaren®.

Bewertung: FDA-Kategorie C (erstes und zweites Trimenon) bzw. D (drittes Trimenon); ADEC-Kategorie C.

Insgesamt beruhigende Ergebnisse zu NSAR, insbesondere auch Diclofenac, erbrachte die einleitend zu ►Kap. 11.1 erwähnte neuere Analyse norwegischer Daten [1]. Darin wurden keine Auswirkungen auf die Raten des Überlebens der Neugeborenen, angeborener Fehlbildungen oder struktureller kardialer Defekte gefunden. Die Verwendung von Diclofenac im zweiten Trimenon war signifikant mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert (adjustierte Odds Ratio 3,1; 95 %-Konfidenzintervall 1,1–9,0). Die Verwendung von Diclofenac im dritten Trimenon war signifikant mit vaginalen Blutungen der Mütter assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,8; 95 %-Konfidenzintervall 1,1–3,0) [1].

Bemerkenswert ist ein isolierter Fallbericht, wonach es nach Anwendung eines Diclofenac-Gels und von Methylsalicylat beim Feten zu einer reversiblen Konstriktion des Ductus arteriosus kam [2].

Vergleiche auch Ibuprofen (s. unten) und Indometacin (s. unten).

Diclofenac ist ein Vertreter der NSAIDs. Die oben für NSAIDs genannten Gesichtspunkte gelten entsprechend.

Eine prospektive Beobachtungsstudie ergab keine Hinweise darauf, dass Diclofenac-Exposition im ersten Trimenon mit erhöhtem Risiko für größere Geburtsdefekte oder Spontanaborte assoziiert war [3].

- [1] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG* 120(8): 948–959, 2013
- [2] Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LM, Santana RM, Moron AF. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(2): 227–229, 2006
- [3] Padberg S, Tissen-Diabaté T, Dathe K, Hultsch S, Meixner K, Linsenmeier V, Meister R, Schaefer C: Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2018 Apr; 77: 122–129. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.02.007

Etoricoxib

Fertigarzneimittel: z. B. Arcoxia®.

Vergleiche Celecoxib (s. oben) zu Gesichtspunkten für selektive COX-2-Inhibitoren.

Ibuprofen

Fertigarzneimittel: z. B. Aktren® u. v. a.

Bewertung: FDA-Kategorie C (erstes und zweites Trimenon) bzw. D (drittes Trimenon); ADEC-Kategorie C.

In einer Untersuchung wurde ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis gefunden [1]. Darüber hinaus existieren keine publizierten Berichte über angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Ibuprofen.

Insgesamt beruhigende Ergebnisse zu NSAIDs, insbesondere auch Ibuprofen, erbrachte eine neuere Analyse norwegischer Daten [2]. Darin wurden keine Auswirkungen auf die Raten des Überlebens der Neugebore-

nen, angeborener Fehlbildungen oder struktureller kardialer Defekte gefunden. Die Verwendung von Ibuprofen im zweiten Trimenon war signifikant mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,7; 95%-Konfidenzintervall 1,3–2,3). Die Ibuprofen-Verwendung im zweiten bzw. dritten Trimenon war signifikant mit Asthma bei 18 Monate alten Kindern assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,5 mit 95%-Konfidenzintervall 1,2–1,9 bzw. adjustierte Odds Ratio 1,5 mit 95%-Konfidenzintervall 1,1–2,1) [2].

Ibuprofen ist einer der wichtigsten Vertreter der NSAIDs. Die oben für NSAIDs genannten Gesichtspunkte gelten entsprechend.

Ibuprofen ist das NSAID der Wahl in der Schwangerschaft bis zur 28. SSW. Wie auch die anderen NSAIDs ist es ab der 28. SSW kontraindiziert, weil dann bei der Verwendung von NSAIDs die Risiken für vorzeitigen Schluss des Ductus arteriosus und für die Beeinträchtigung der fetalen Nierenfunktion zunehmen [3].

Von Ibuprofen-Exposition im ersten Trimenon ging kein substanzielles embryotoxisches Risiko aus. Dies ergab eine Analyse der Embryotox-Datenbank [4].

Ibuprofen führte in einer randomisierten Doppelblindstudie bei Schwangeren mit milder Hypertonie nicht zu einer Erhöhung des postpartalen Blutdrucks. Die Kontrollgruppe erhielt keine NSAIDs, sondern Paracetamol [5]. Andere Studien führten zu ähnlichen Ergebnissen [6, 7].

- [1] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 54: 84–92, 1996
- [2] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome. a prospective cohort study. *BJOG* 120(8): 948–959, 2013
- [3] Hultsch S, Schaefer C: Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Schmerz* 2016 Dec; 30(6): 583–593

- [4] Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Meister R, Schaefer C.: No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester – evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol* 2018 Aug; 79: 32–38. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.003
- [5] Penfield CA, McNulty JA, Oakes MC, Nageotte MP: Ibuprofen and postpartum blood pressure in women with hypertensive disorders of pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2019 Dec; 134(6): 1219–1226. doi: 10.1097/AOG.0000000000003553
- [6] Triebwasser JE, Hesson A, Langen ES: A randomized-controlled trial to assess the effect of ibuprofen on postpartum blood pressure in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2019 Oct; 18: 117–121. doi: 10.1016/j.preghy.2019.09.012
- [7] Blue NR, Murray-Krezan C, Drake-Lavelle S, Weinberg D, Holbrook BD, Katukuri VR, Leeman L, Mozurkewich EL: Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Jun; 218(6): 616.e1–616.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.016

Indometacin

Fertigarzneimittel: z. B. Indomet-ratiopharm®.

Bewertung: ADEC-Kategorie C.

Indometacin wirkt tokolytisch. Sein diesbezüglicher Stellenwert im Vergleich zu den Beta-Sympathomimetika ist umstritten [1]. Bei Kindern, die in oder vor der 30. SSW geboren wurden, führte die wegen vorzeitiger Wehen durchgeführte antenatale Indometacin-Therapie zu einem Anstieg des Risikos schwerer Komplikationen [2]. Wie eine Analyse ergab, ist bei einem Gestationsalter von 32 Wochen oder darunter die Tokolyse mit Indometacin möglicherweise eine vernünftige Strategie [3]. In einer systematischen Übersicht mit Metaanalyse wurden keine signifikant erhöhten Risiken unerwünschter Wirkungen einer Indometacin-Tokolyse identifiziert. Allerdings reichte die Power der publizierten randomisierten Studien nicht aus,

die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen beim Neugeborenen auszuschließen [4].

In der Therapie des idiopathischen Hydramnions ist, nachdem Chromosomenaberrationen, fetale Fehlbildungen, Diabetes der Mutter, Rh-Inkompatibilität und die für die Entwicklung eines Hydramnions typischen Infektionen ausgeschlossen wurden, Indometacin versucht worden [5]. Möglicherweise stellt dies eine effektive Therapie dar [6].

Die Einnahme im ersten Trimenon führt offenbar nicht zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko; später kann das Komplikationsrisiko für den Fetus (z. B. Konstriktion des Ductus arteriosus und Trikuspidalinsuffizienz, die potenziell zu Herzinsuffizienz, Hydrops und Tod des Fetus führen kann) bzw. für das Neugeborene (pulmonale Hypertonie, offener Ductus arteriosus, Nierendysfunktion, nekrotisierende Enterocolitis, Darmperforation, intrakranielle Blutung und zystische Hirnläsionen) ansteigen; dabei hängt das Risiko dieser Komplikationen teilweise vom Alter der Schwangerschaft bei Indometacin-Anwendung bzw. von deren Zeitabstand zur Entbindung ab [1].

In einer retrospektiven Fall-Kohorten-Studie wurde bei Neugeborenen von Schwangeren, die Indometacin erhalten hatten, keine erhöhte Häufigkeit von Komplikationen gefunden. Die Gesamtdosis betrug zwischen 25 und 6300 mg (Median 413 mg), die Behandlungsdauer zwischen 1 und 73 Tagen (Median 5 Tage) und das Gestationsalter bei Behandlungsbeginn zwischen 18 und 32 Wochen (Median 24 Wochen) [7].

Schwangere, die Indometacin erhalten, sollten in Hinblick auf die Entwicklung einer Konstriktion des Ductus arteriosus oder eines Oligohydramnions kontrolliert werden. Die antenatale Anwendung sollte unterbleiben, wenn die Geburt bevorsteht, nach der 32. SSW bzw. wenn eine angeborene kardiale Erkrankung, die mit dem Ductus in Verbindung steht, vorliegt [1].

Vergleiche auch Ibuprofen (s. oben) und Acetylsalicylsäure (► Kap. 15.2).

I Bedeutung der Stillzeit, Arzneimittleinnahme, Risikoabschätzung



29 Bedeutung der Stillzeit, Arzneimitteleinnahme, Risikoabschätzung

29.1 Bedeutung der Stillzeit

Nach wie vor gilt Muttermilch als die beste und verlässlichste Ernährung für den Säugling in den ersten sechs bis acht Lebensmonaten. Die Ernährung eines Säuglings mit Muttermilch ist nicht nur verbunden mit einer eindeutigen Verminderung der kindlichen Mortalität insgesamt, sondern auch speziell mit der Verminderung der Häufigkeit von Infektionskrankheiten. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Muttermilch sind wichtig für eine optimale Entwicklung des kindlichen Gehirns. Stillen fördert demnach auch die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten. Des Weiteren wird das Risiko von immunologisch beeinflussten Erkrankungen wie Morbus Crohn und Diabetes mellitus vermindert.

Es ist einerseits der ernährungsphysiologische Aspekt, der die Muttermilch so vorteilhaft vor anderen Milchzubereitungen macht: Das Kind erhält mit der Muttermilch die Nahrung, die seinen Bedarf an Eiweißen, Kohlenhydraten, Elektrolyten und Vitaminen – allerdings außer Vitamin D und Vitamin A – optimal deckt.

Mindestens ebenso wichtig ist jedoch der psychologische Aspekt. Die körperliche und emotionale Nähe, der Blick- und Hautkontakt beim Stillen können von herausragender Bedeutung für das Entstehen einer guten Mutter-Kind-Bindung sein. Dieser Aspekt kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden, wie die moderne

Bindungsforschung belegt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass Stillen – auch bei Medikamenteneinnahme der Mutter – immer gefördert werden muss, solange keine nachweisbaren Nachteile für den Säugling entstehen.

Die Belastung der Muttermilch mit Umweltgiften und Schadstoffen ist inzwischen so weit zurückgegangen, dass aus diesem Grunde keine zeitliche Einschränkung der Stillphase erforderlich ist.

Literatur: [6, 36, 44, 45, 224]

29.2 Arzneimitteleinnahme

Viele stillende Mütter erhalten in der ersten Woche post partum verschiedene Medikamente. Die meisten dieser Medikationen werden jedoch nicht für längere Zeit eingesetzt und spielen daher für das gestillte Kind keine wesentliche Rolle. Eine vor einigen Jahren durchgeführte dänische Studie an 16001 Frauen belegt, dass 34 % der Frauen im dritten Monat nach der Entbindung Medikamente eingenommen hatten. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Schmerzmittel, Abführmittel, Vitamine, Antibiotika, Antiemetika sowie Schlaf- und Beruhigungsmittel. In einer holländischen Erhebung wurde sogar bei 53 % der stillenden Frauen die Einnahme von Medikamenten registriert und zwar ebenfalls vor allem Schmerzmittel (36 %), Husten-Schnupfen-Mittel (7 %) und

Antibiotika (14%). Diese Zahlen machen deutlich, dass sowohl Ärzte als auch stillende Mütter relativ häufig mit der Frage nach der Vereinbarkeit von Medikamenteneinnahme und Stillen konfrontiert werden.

Es ist nachvollziehbar, wenn stillende Mütter unsicher sind und sich fragen, ob eine Beeinflussung oder sogar Gefährdung ihres Kindes durch den Übertritt eines Medikaments vom mütterlichen Blut in die Muttermilch möglich ist. Diese Befürchtungen sind verständlich, da einerseits gerade das Zentralnervensystem des jungen Säuglings in einer besonders entscheidenden Entwicklungsphase ist und andererseits die metabolischen sowie die exkretorischen Funktionen von Leber und Niere in den ersten Lebenswochen und -monaten noch nicht ihre volle Funktionsfähigkeit erreicht haben. Dadurch könnten z. B. unerwartete Arzneimittelkumulationen beim Kind sowie auch Medikamentenwechselwirkungen bei der gleichzeitigen Gabe verschiedener Medikamente eintreten, die unter den pharmakologischen Bedingungen eines Erwachsenen nicht gegeben sind.

Tatsächlich besteht aber in der Fachliteratur, die sich kritisch mit diesem Thema beschäftigt, zunehmend ein Trend, der besagt, dass die Vorteile der Muttermilch – und zwar sowohl in ernährungsphysiologischer als auch in emotionaler Hinsicht – in Bezug auf die kindliche Entwicklung in den meisten Fällen überwiegen im Vergleich zu einer eher theoretischen Gefährdung durch eine medikamentöse Therapie der Mutter. Von den meisten Medikamenten nimmt das gestillte Kind – auf die gewichtsbezogene mütterliche Dosis umgerechnet – nur wenige Prozent mit der Muttermilch auf; nur wenige Medikamente sind daher als absolut kontraindiziert in der Stillperiode zu klassifizieren. Wichtig zu beachten ist aber vor allem, dass der Gefährdungsaspekt bei einer nur kurzfristigen medikamentösen Behandlung ein völlig anderer ist als bei einer längerfristigen Therapie. Auch hier ist, wie bei psychischen oder neurologischen Erkrankungen, jeder Einzelfall gesondert zu betrachten. Bei der Abwägung eines Stillverbotes muss immer der große physische und psy-

chische Vorteil des Stillens ausreichend in Rechnung gestellt werden, bevor unter der Devise „das Medikament geht in die Muttermilch über“ ein Abstillen verlangt oder ein Stillverbot erteilt wird. Selbstverständliche Voraussetzung für jede medikamentöse Therapie ist, besonders auch in der Stillzeit, eine strenge Indikationsstellung; dies soll daher bei der Betrachtung der einzelnen Medikamente nicht mehr gesondert betont werden.

Literatur: [46, 18, 19, 20, 43, 44, 91, 210, 239, 388]

29.3 Risikoabschätzung

29.3.1 Faktoren, die die Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch beeinflussen

Die meisten der von einer stillenden Mutter eingenommenen Fremdstoffe (Medikamente, Suchtmittel) gelangen in mehr oder weniger starkem Ausmaß aus dem mütterlichen Serum in die Muttermilch. Der Mechanismus des Übertrittes ist bei der Mehrzahl der Substanzen eine passive Diffusion; für manche Stoffe ist jedoch auch ein aktiver, z. B. durch Carrier vermittelter, Transport nachgewiesen.

Das Ausmaß des Übertrittes hängt vor allem von den physikalisch-chemischen und pharmakologischen Charakteristika der Fremdstoffe ab:

- Plasmaproteinbindung,
- Ionisationsgrad,
- Lipophilie,
- Molekulargewicht,
- Verteilungsvolumen.

Das Ausmaß der Proteinbindung und die Fettlöslichkeit spielen bei dem Übertritt eine besonders wichtige Rolle. Zusätzlich wird der aktive oder passive Transport eines Medikaments aus dem mütterlichen Plasma in die Muttermilch durch eine Reihe von Strukturbarrieren positiv oder negativ beeinflusst. Hierbei handelt es sich z. B. um:

- Kapillarendothelien,
- Interstitialflüssigkeit,

- alveoläres Brustdrüsenepithel,
- Plasmamembranen.

Das Alveolarepithel stellt eine Lipidmembran mit kleinen wassergefüllten Poren dar, durch die hydrophile Substanzen mit einem Molekulargewicht von unter 200 direkt in die Muttermilch übertreten können.

Für Stoffe mit einem Molekulargewicht größer 200 ist der Mechanismus der passiven Diffusion durch Epithelzellmembranen für die Überwindung der Blut-Milch-Schranke charakteristisch. Gute Lipidlöslichkeit, das Vorliegen einer nichtionisierten Form des Medikaments, geringes Molekulargewicht und eine niedrige Plasmaproteinbindung im mütterlichen Plasma begünstigen den Übertritt des Medikaments in die Muttermilch.

Ein weiterer Aspekt ist die Eigenschaft der Muttermilch, für basische Substanzen als Ionenfalle zu wirken. Da der pH-Wert der Muttermilch niedriger ist als der des mütterlichen Plasmas, kann die Konzentration eines Arzneimittels mit alkalischen Eigenschaften in ionisierter Form in der Muttermilch höher sein als im Plasma der stillenden Mutter. Da die Muttermilch im Gegensatz zum mütterlichen Plasma eine Emulsion mit einem Fettgehalt von 3–5% darstellt, können sich fettlösliche Medikamente in der Muttermilch anreichern.

Ein wichtiger Faktor für die Gefährdungsabschätzung eines Medikaments ist seine Konzentration im mütterlichen Blut.

Zahlreiche Faktoren sind demnach für eine Risikoabschätzung erforderlich, machen diese aber wegen ihrer unterschiedlichen Ausprägung auch sehr schwierig.

Literatur: [6, 33, 35, 36, 239, 266, 357, 406]

29.3.2 Kindliche Faktoren, die die Medikamentenwirkung verstärken können

Die Bedeutung der vom Säugling mit der Muttermilch aufgenommenen Arzneimittelmengen wird neben der Konzentration in der Muttermilch und der Trinkmenge noch durch einige kindliche Faktoren beeinflusst, und zwar durch

- die möglicherweise veränderte orale Bioverfügbarkeit der Substanz beim Kind,
- das unterschiedliche Ausmaß der Proteinbindung von Kind und Mutter,
- die Ausscheidungs- und Abbaugeschwindigkeit beim Kind:
 - die verzögerte hepatische Clearance z. B. durch Cytochrom P₄₅₀,
 - die verzögerte renale Clearance,
- das unterschiedliche Verteilungsvolumen im kindlichen und mütterlichen Organismus.

Praktisch gar nicht einschätzbar ist die Situation allerdings bei der gleichzeitigen Gabe verschiedener Medikamente, da mögliche Medikamentenwechselwirkungen bei unterschiedlichen pharmakokinetischen Parametern bei stillender Mutter und gestilltem Kind zusätzlich eine Rolle spielen können. Dies soll Stillen zwar nicht verhindern, aber die Notwendigkeit einer guten Kontrolle des Kindes unterstreichen.

Literatur: [12, 13, 20, 35, 44, 357, 388, 406]

29.3.3 Möglichkeiten der Risikoabschätzung

Das Ausmaß einer möglichen Medikamentenwirkung auf das gestillte Kind vorherzusagen, hat sich als problematisch erwiesen. Eine Voraussage von kindlichen Serumkonzentrationen – lediglich ausgehend von der mütterlichen Dosis – ist zu ungenau. Die Summe der Daten, d. h. die mütterlichen Medikamentenkonzentrationen sowie die physikalisch-chemischen oder pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Medikamente, lässt demnach zwar keine direkte Schlussfolgerung in Bezug auf die Konzentration in der Muttermilch zu, ermöglicht aber doch das Erkennen von Tendenzen, ob nämlich der Übertritt eines Medikaments in die Muttermilch begünstigt oder erschwert wird.

Für die Beurteilung, ob ein Arzneimittel in der Stillzeit eingesetzt werden kann, gibt die Messgröße „M/P-Quotient unter den Konzentrationskurven“ (Milch/Plasma-Quotient AUC) einen gewissen Anhalt. Er wird daher immer wieder – so auch in diesem Buch – als Hilfsgröße für eine Risikoabschätzung herangezogen.

gen. Die von einem Kind mit der Muttermilch aufgenommene Dosis eines Medikaments ist jedoch nur der Ausgangspunkt der Schätzung, denn ausschlaggebend für den Säugling sind die resultierenden Plasmakonzentrationen und die pharmakodynamischen Konsequenzen, d. h. die oft noch verzögerte Abbau- und Ausscheidungsfähigkeit des Säuglingsorganismus.

Eine wesentliche Unsicherheit in der Risiko-bewertung bei der alleinigen Verwendung des M/P-AUC-Quotienten zur Abschätzung der kindlichen Konzentration eines Medikaments ist die nicht korrekte Annahme, dass die Kurven der Arzneimittelkonzentrationen in Milch und Plasma zeitgleich und parallel verlaufen. In der Regel liegen jedoch komplexe Einflüsse vor, sodass Muttermilch- und Plasmakonzentrationen zeitlich nicht parallel verlaufen. Während die Konzentration im mütterlichen Plasma bereits abfällt, kann diejenige in der Milch noch deutlich ansteigen, sodass identische Plasmakonzentrationen zu unterschiedlichen Zeiten mit verschiedenen korrespondierenden Milchkonzentrationen einhergehen. Diese Ausführungen verdeutlichen die Problematik der Bewertung des M/P-Quotienten; besonders deutlich wird dies, wenn lediglich Einzelmessungen vorliegen, da zu verschiedenen Zeiten die Quotienten unterschiedlich sein können.

Exakte Angaben über die Aufnahme eines Medikaments mit der Muttermilch durch einen gestillten Säugling sind demnach kaum möglich. Die Summe der einzelnen Parameter kann höchstens eine gewisse Tendenz erkennen lassen, deren Bedeutung jedoch erheblichen Interpretationsschwankungen unterliegen kann.

Aus den meist geringen für das Kind verfügbaren Medikamentenmengen („kindliche Medikamentendosis“) kann nicht automatisch auf die Unschädlichkeit einer mütterlichen Therapie geschlossen werden, aus dem Vorhandensein jedoch auch nicht unbedingt auf eine Gefährlichkeit.

Die Abbau- und Ausscheidungsmechanismen bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen sind noch unvollkommen ausgebildet, sodass durch erheblich verlängerte Plasmahalbwerts-

zeiten der von der Mutter eingenommenen Medikamente beim Kind über längere Zeit unerwartete Konzentrationserhöhungen eintreten können. Auch dies ist durch einmalige Bestimmungen sowie über die alleinige Bewertung des Milch/Plasma-Quotienten (M/P-AUC-Quotienten) nicht erfassbar. Wegen dieser Unzulänglichkeiten hatte das Motherisk Team des Hospital for Sick Children in Toronto/Kanada bereits vor mehreren Jahren als weiteren Parameter den Exposure Index (EI) eingesetzt. Dieser beinhaltet neben dem M/P-Quotienten auch die Clearance-Rate des entsprechenden Medikaments. Damit entspricht der EI der prozentualen Verfügbarkeit des mütterlichen Medikaments für ein gestilltes Kind.

Andere Berechnungsmöglichkeiten sind z. B. die vom Kind aufgenommene Medikamentendosis als Produkt aus Medikamentenkonzentration in der Milch und getrunkenen Milchmenge; oder die relative kindliche Dosis, kalkuliert aus der mütterlichen Dosis (mg/kg/d) und der mit der Muttermilch aufgenommenen kindlichen Dosis.

Da in den meisten Fällen jedoch kaum Informationen über den EI oder genauere Angaben im Zusammenhang mit den anderen Beurteilungsmethoden vorliegen, ist man bei der Beurteilung der möglichen Gefährdung eines Kindes immer noch weitgehend gezwungen – auch mit allem Vorbehalt – auf den M/P-AUC-Quotienten zurückzugreifen. Wenn man auch gegenwärtig davon ausgehen kann, dass bei der Mehrzahl der Medikamente, die bei stillenden Müttern eingesetzt werden, vor allem bei kurzfristiger Einnahme, das Stillen fortgesetzt werden kann, so erfordert dennoch jede – vor allem längerfristige – medikamentöse Therapie einer stillenden oder stillbereiten Frau eine sorgfältige Entscheidung und Abwägung im Einzelfall. Die **American Academy of Pediatrics (AAP)** verpflichtet immer wieder Bewertungen für Arzneimittel hinsichtlich ihres möglichen Einsatzes in der Stillzeit. Eine weitere Institution, die **WHO Working Group on Human Lactation**, beurteilt ebenfalls die Bedenklichkeit von Medikamenten in der Stillzeit und kommt in Einzel-

fällen durchaus zu anderen, nämlich strengeren Beurteilungen als die AAP.

Vorgenommene Risikobeurteilungen können daher in manchen Fällen nur eine Diskussionsgrundlage für den behandelnden Arzt und die stillwillige Mutter sein, um entscheiden zu können, welche Therapie im Einzelfall unbedingt erforderlich ist und welches Risiko tragbar zu sein scheint.

In Fällen, in denen die Risikobeurteilungen der oben aufgeführten Expertengremien oder von Wissenschaftlern widersprechend sind, erfolgt im vorliegenden Werk ggf. auch eine z. B. von den AAP-Empfehlungen abweichende eigene Bewertung des Autors (►Kap. 30).

Es sollen an dieser Stelle Bertino et al. zitiert werden, die sowohl für den verschreibenden Arzt wie auch für die zu behandelnde Mutter die nachfolgend aufgeführten Empfehlungen geben.

Empfehlungen für den Arzt:

- Finden und Benutzen der korrekten Informationsquellen.
- Verbessern der Mutter-Arzt-Kommunikation: der Mutter die ärztliche Entscheidung nachvollziehbar und verständlich machen, vor allem, wenn eine Diskrepanz zum „Beipackzettel“ besteht.
- Immer nachhaltig zum Stillen motivieren, vor allem auch dann, wenn in Ausnahmefällen tatsächlich das Stillen unterbrochen werden sollte.
- Bedenken, dass in dem meisten Fällen nur geringe Mengen von der Mutter via Muttermilch auf das Kind übertreten und daher in den meisten Fällen auch bei einer medikamentösen Behandlung der Mutter gestillt werden kann.
- Bedenken, dass Medikamente, die während der Schwangerschaft eingenommen werden mussten, in der Stillzeit wegen der in der Regel geringen Konzentration bei dem gestillten Kind eine erheblich geringere Gefährdung aufweisen.
- Bedenken, dass Medikamente, die nicht vom Verdauungstrakt resorbiert werden, in der

Regel kaum eine Gefahr für das Kind darstellen.

- Vermeiden von Medikamenten mit langer Halbwertszeit.

Empfehlungen für die Mutter:

- Keine Anwendung von rezeptfrei zu erhaltenden Medikamenten ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt.
- Einnahmezeiten für die einzelnen Medikamente, wenn möglich, in Abstimmung mit dem Stillvorgang.
- Gute Beobachtung des gestillten Kindes und Information des behandelnden Arztes über auftretende Besonderheiten.
- Bedenken, dass sich auch die sogenannte Naturmedizin aus einer Vielzahl meist unbekannter chemischer Substanzen zusammensetzt und daher – in größerer Menge eingenommen – unbekanntere Gefahren für das Kind in sich bergen kann.

Mathew gab für den Schutz gestillter Kinder bei mütterlicher Antibiotikabehandlung eine dreistufige Strategie an, die im Prinzip in wesentlichen Teilen auf die Gabe aller Medikamente übertragen werden kann:

Strategie 1: Genaue Überlegung bei der Verschreibung eines Antibiotikums:

- Ist ein Antibiotikum wirklich erforderlich?
- Wenn ja, muss es systemisch eingesetzt werden?
- Abwägen zwischen Vorteil und Risiko.
- Diskussion mit der Mutter über Vorteile und Risiken.

Strategie 2: Verringerung des Übertritts des Antibiotikums in die Muttermilch:

- Verschreibung eines Medikaments mit geringer oraler Verfügbarkeit/Resorption.
- Bevorzugung von Antibiotika mit schnellem Abbau/Ausscheidung; Füttern des Kindes unmittelbar vor der Antibiotika-Gabe.
- Aussetzen des Stillens als allerletzte Option.

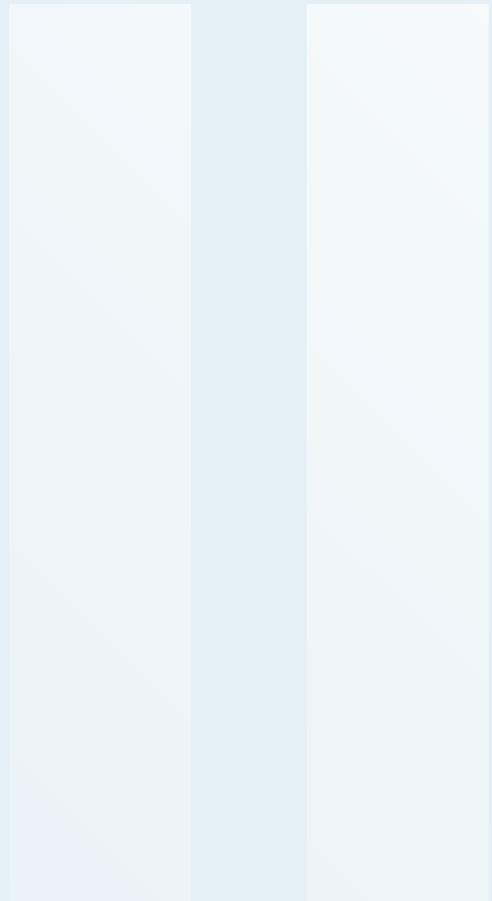
Strategie 3: Monitoring/genaue Beobachtung des Kindes:

- Genaues Beobachten von unerwarteten und sonst unerklärlichen Effekten.
- Sicherung, dass diese mit der mütterlichen Antibiotika-Gabe in Zusammenhang stehen könnten.
- Monitoring der Blutspiegel.

Literatur: [6, 12, 13, 18, 19, 20, 35, 46, 47, 212, 300, 357, 388, 406]

II

Arzneimittel in der Stillzeit – Spezieller Teil



30 Einführung

30.1 Bewertungskriterien

Bewertungskategorien

Kategorie 1: Stillen ist möglich, eine Gefährdung des Säuglings ist nicht zu erwarten.

Kategorie 2: Bei der Einnahme von Medikamenten dieser Gruppe ist eine kritische Risikoabwägung unerlässlich. Stillen ist dann jedoch prinzipiell möglich, eine gute Beobachtung des Kindes und Kontrolle, z. B. auch durch einen Kinderarzt, vorausgesetzt.

Kategorie 3: Eine einmalige oder sehr kurzzeitige Einnahme von Medikamenten dieser Gruppe ist vertretbar. Bei längerfristiger Therapie ist ein Stillverbot oder ein Umstellen auf ein anderes Medikament zu empfehlen.

Kategorie 4: Die Einnahme von Medikamenten dieser Gruppe ist nicht mit dem Stillen vereinbar, deshalb ist eine Stillpause, ein Stillverbot, bzw. das Umstellen auf ein anderes Medikament dringend zu empfehlen.

Der Spezielle Teil enthält Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen. Anhand der vorliegenden Literatur werden für die einzelnen Substanzen vom Verfasser Bewertungen hinsichtlich ihrer Vertretbarkeit während des Stillens vorgenommen. Um die eigenen Bewertungen übersichtlich darstellen zu können, erfolgt eine Emp-

fehlungseinteilung der besprochenen Medikamente in jeweils eine der vier nachfolgend aufgeführten Kategorien.

30.2 Empfehlungen der Roten Liste

Die Rote Liste enthält meist kurz gefasste Hinweise zur Anwendung von Arzneimitteln in der Stillzeit. Diese Hinweise sind jedoch für die praktische Beratung nicht hilfreich, da Untersuchungen für die Zulassung eines Medikaments durch einen Hersteller hinsichtlich der Unbedenklichkeit eines Medikaments in der Stillzeit nicht möglich sind und daher einschränkende Angaben („das Medikament geht in die Muttermilch über“) aus rechtlichen Gründen erforderlich sind. Beispielsweise führt gelegentlich allein die Tatsache, dass ein Wirkstoff in die Muttermilch übertritt, in der Roten Liste bereits zu der Aussage, dass nicht gestillt werden sollte. Diese Empfehlungen sind in vielen Fällen in der Praxis auf Grund späterer Daten nicht zu begründen, da die meisten Medikamente in geringer – oft aber tatsächlich unproblematischer – Menge in die Muttermilch übergehen. Der beratende Arzt hat seine Datenquelle daher in erster Linie aus der wissenschaftlichen Literatur zu beziehen, deren Ergebnisse praktisch immer erst Jahre nach Zulassung des entsprechenden Medikaments vorliegen können.

31 Arzneimittelgruppen

Hinweise

- Die Auswahl der im Folgenden bei den einzelnen Wirkstoffen aufgeführten Handelspräparate erfolgt exemplarisch, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist nicht gleichzusetzen mit einer Empfehlung.
- Bei den einzelnen Arzneimittelgruppen sind einleitend in Form einer „Bewertungsübersicht“ die Arzneistoffe zusammengefasst, die vom Autor in die Kategorien 1 bis 4 hinsichtlich ihrer Vertretbarkeit während des Stillens eingeordnet werden (►Kap.30). – Diese Aussagen können jedoch eine individuelle Beratung der Stillenden und eine therapeutische Entscheidung im Einzelfall nicht ersetzen.

31.1 Analeptika, Antihypoxämika

■ BEWERTUNGSÜBERSICHT

- Kategorie 2: Coffein.

Coffein

Fertigarzneimittel: Coffein in Kombinationspräparaten verschiedener Hersteller; Coffein in Kaffee, Tee.

Bewertung: Kategorie 2.

Bei Coffein handelt es sich um eine lipophile schwache Base, das Molekulargewicht liegt unter 200; die Substanz ist schwach proteingebunden. Der M/P-Quotient liegt zwischen 0,5 und 0,8. Die pharmakologischen Charakteristika machen einen schnellen Übertritt der Substanz in die Muttermilch verständlich. Da die beim Erwachsenen ca. 3,5 Stunden betragende Halbwertszeit beim jungen Säugling über 80 und bei Frühgeborenen sogar über 100 Stunden betragen kann, ist bei regelmäßiger Aufnahme größerer Mengen Coffein, d. h. bei mehr als drei Tassen Kaffee bzw. schwarzem Tee pro Tag oder mehr als einer Flasche eines Cola-Getränks durch die Mutter, eine Kumulation von Coffein beim Kind vorstellbar. In der Muttermilch wurden Spitzenkonzentrationen von 1,9–4,3 µg/ml gemessen. Die Konzentrationen im mütterlichen Plasma betragen dabei 3,6–6,15 µg/ml. Berichte von einer Übererregbarkeit der gestillten Säuglinge und Schlafschwierigkeiten, wenn die stillenden Mütter größere Mengen eines coffeinhaltigen Getränkes eingenommen hatten, liegen vor. Bei einer Coffeinzufuhr von maximal drei Tassen Kaffee pro Tag bzw. schwarzem Tee oder einer Flaschen Cola pro Tag werden jedoch keine Gefahren gesehen.

Besonders bei sehr jungen Säuglingen, bei denen noch eine lange Halbwertszeit des Coffeins vorliegt, sollten Mütter nur geringe Mengen coffeinhaltiger Produkte zu sich nehmen. Stillen direkt vor der Einnahme coffeinhaltiger

Medikamente oder coffeinhaltiger Genussmittel kann dazu beitragen, die Coffeinaufnahme des Säuglings über die Milch etwas zu reduzieren. Wenn eine Mutter regelmäßig coffeinhaltige Getränke konsumiert, sollte das gestillte Kind hinsichtlich seines Schlafverhaltens gut beobachtet werden.

Literatur: [13, 51, 52, 436]

31.2 Analgetika, Antirheumatika

- **BEWERTUNGSÜBERSICHT** Zentral wirksame Analgetika
 - Kategorie 2: Nalbuphin
 - Kategorie 3: Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin, Piritramid, Tramadol.

Nicht zentral wirksame Analgetika, Antirheumatika

- Kategorie 1: Diclofenac (bei lokaler Behandlung), Ibuprofen.
- Kategorie 2: Ketoprofen, Paracetamol.
- Kategorie 3: Acetylsalicylsäure, Celecoxib, Diclofenac (bei systemischer Behandlung), Indometacin, Naproxen, Piroxicam.
- Kategorie 4: Metamizol, Phenylbutazon.

Spezifische Antirheumatika, Basis-therapeutika, TNF- α -Antagonisten

- Kategorie 2: Natriumaurothiomalat, Abatacept, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab.

Prinzipiell muss bei älteren nichtsteroidalen Medikamenten, auch bei ausgezeichneter analgetischer Wirkung mit einer relativ hohen Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie Beeinflussungen der Plättchenfunktion gerechnet werden. Dies gilt nicht nur für die Mutter, sondern kann bei einzelnen Präparaten auch für das gestillte Kind gelten.

31.2.1 Zentral wirksame Analgetika Hydromorphon

Fertigarzneimittel: z. B. Hydromorphon verschiedener Hersteller.

Bewertung: Kategorie 3.

Das halbsynthetische Morphinderivat wird als Kapsel, Tablette, Lösung oder Suppositorium eingesetzt und vollständig durch Glukuronidierung abgebaut.

Hydromorphon geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Nach intranasaler Einmalgabe von 2 mg Hydromorphon beträgt die gewichtsbezogene Exposition des Säuglings ca. 0,67% der Mutter. Bei 30 stillenden Müttern fanden sich in der Milch ca. 0,7% einer therapeutischen Dosis.

Komplikationen durch Einmalgabe von Hydromorphon sind daher nicht zu erwarten. Allerdings fehlen Erfahrungen mit einer Langzeitanwendung von Hydromorphon in der Stillzeit.

Literatur: [116, 194, 510]

Morphin

Fertigarzneimittel: Morphin verschiedener Hersteller.

Bewertung: Kategorie 3.

Da es sich bei Morphin um eine schwache Base handelt, ist eine Anreicherung in der Muttermilch durch den Mechanismus der Ionenfalle möglich. Die Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden bei der Mutter ist bei Kindern auf 6 bis 14 Stunden verlängert. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40%, die orale Bioverfügbarkeit liegt wegen des First-pass-Effektes nur bei 20%. Wegen des M/P-Quotienten von 2,5 liegt die Konzentration in der Muttermilch im Durchschnitt deutlich über denen des mütterlichen Plasmas. Die Konzentration von Morphin in der Muttermilch ist in den ersten 48 Stunden etwa konstant, um erst dann deutlich abzufallen. Bei einem Kind, dessen Mutter am Tag vor der Muttermilchuntersuchung 4×10 mg Morphin und am Tag der Untersuchung 2×5 mg erhalten hatte, wurde mit 4 ng/ml eine Morphin-Serumkonzentration im analgetischen Bereich gemessen. Wenn auch eine einmalige oder sehr kurzzeitige Gabe, nach den vorliegenden Literaturangaben vertretbar zu sein scheint, so ist bei einem regelmäßigen Einsatz von Morphin wegen der Gefahr der Kumulation und vor allem

wegen der unbekanntenen Auswirkung auf die neuropsychologische Entwicklung dringend vom Stillen abzuraten.

Literatur: [46, 116, 329, 389, 496]

Nalbuphin

Fertigarzneimittel: Nalpain®.

Bewertung: Kategorie 2

Nalbuphin ist ein Analgetikum, das bei mittelschweren bis schweren Schmerzzuständen indiziert ist. Die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden, die Plasmaproteinbindung liegt bei 50 %. Der M/P-Quotient liegt bei 0,46. Die in die Muttermilch ausgeschiedene Menge ist im Durchschnitt geringer als die Hälfte der Plasmakonzentration und entspricht nach einmaliger Gabe von 20 mg einem Anteil von 0,012 % der verabreichten Dosis. Die Konzentration des Medikaments im Plasma von Säuglingen lag bei Untersuchungen unterhalb der Nachweisgrenze. Selbst bei wiederholter Applikation in der Stillzeit werden demnach Nebenwirkungen bei einem gestillten Kind, dessen Mutter Nalbuphin erhält, nicht erwartet. Klinische Beobachtungen von unerwünschten Effekten liegen nicht vor. Dennoch sollte bei einer länger dauernden Anwendung wegen der insgesamt unbekanntenen und bisher nicht verfolgten Langzeiteffekte der Opiatrezeptoragonisten auf das kindliche ZNS doch Vorsicht geboten sein und eine gute Beobachtung bzw. Kontrolle des gestillten Kindes erfolgen.

Literatur: [10, 212, 214, 224, 327, 492]

Oxycodon

Fertigarzneimittel: z. B. OXYGESIC®, Oxycodon Tabletten verschiedener Hersteller.

Bewertung: Kategorie 3

Für Oxycodon wurde in einer älteren Studie an 6 Mutter-Kind-Paaren ein Milch/Plasma-Quotient von durchschnittlich 3,4 ermittelt. Nach 1,5 bis 2 Stunden wurden jeweils das Konzentrationsmaximum in Plasma bzw. Muttermilch gemessen. Angesichts der Exposition des Säuglings sollte auf gastrointestinale Komplikationen, Sedierung und Trinkschwäche geachtet werden (Marx et al 1986).

In einer neuen Studie wurde die postoperative Analgesie in den ersten drei Tagen nach Sectio caesarea mit Oxycodon (bis 90 mg pro Tag) bei 50 Mutter-Kind-Paaren untersucht. Dabei fand sich im Median ebenfalls ein Milch/Plasma-Quotient von 3,2. Damit könnten Säuglinge prinzipiell mehr als 10 % einer Säuglingsdosis über die Muttermilch aufnehmen. Allerdings ließ sich Oxycodon nur bei einem Säugling im Plasma nachweisen. Angesichts der geringen Trinkmengen in den ersten 72 Stunden nach Kaiserschnitt wäre das Stillen unter moderaten Dosen von Oxycodon durchaus vertretbar (Seaton et al. 2007).

Ein voll gestilltes Neugeborenes fiel durch Lethargie Hypothermie und schwachen Saugreflex auf, nachdem die Mutter 15 mg Oxycodon eingenommen hatte. Das Befinden des Kindes ließ sich nur durch Gabe des Opiatantagonisten Naloxon verbessern.

Die längerfristige mütterliche Anwendung von Oxycodon kann zu einer kindlichen Sedierung führen. Bei Neugeborenen mit ihrem noch relativ unreifen Stoffwechsel genügen dafür schon relativ geringe Dosen. Als maximale Tagesdosis werden in der Stillzeit 30 mg Oxycodon angesehen. Allerdings variiert die Elimination des Wirkstoffs bei Säuglingen erheblich. Daher muss aufmerksam auf Schläfrigkeit, Trinkverhalten (Gewichtszunahme) und neurologische Entwicklung von Säuglingen unter mütterlicher Therapie mit Oxycodon geachtet werden. Grundsätzlich wären Nichtopioidanalgetika bei mütterlicher Dauertherapie in der Stillzeit vorzuziehen.

Literatur: [249, 264, 407, 453, 511, 512]

Pethidin (Meperidin)

Fertigarzneimittel: z. B. Dolantin®.

Bewertung: Kategorie 3.

Pethidin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei einem Milch/Plasma-Quotienten von 1,12 wird der Säugling mit 0,8 % einer therapeutischen Dosis belastet. Zwei Stunden nach intramuskulärer Injektion von 50 mg wurde in der Muttermilch eine Spitzenkonzentration von 0,13 µg/ml gemessen (v. Peiker et al.

1980). Bislang wurden nach kurzfristiger Gabe von Pethidin in der Stillzeit keine Komplikationen bei den Säuglingen berichtet.

Im Vergleich zu einer Periduralanästhesie fanden sich nach Schmerzlinderung mit Pethidin unter der Geburt etwas geringere Raten eines erfolgreichen Stillbeginns.

Die WHO Working Group on Human Lactation geht davon aus, dass eine Einmalgabe von Pethidin in der Stillzeit unproblematisch ist, weist aber auf eine mögliche Kumulation von Metaboliten nach wiederholtem Einsatz hin. Die American Academy of Pediatrics betrachtet Pethidin grundsätzlich als kompatibel mit dem Stillen. Nach Mehrfachgabe von Pethidin wäre eine Stillpause von 24 Stunden zu erwägen.

Literatur: [513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524]

Piritramid

Fertigarzneimittel: z. B. Dipidolor®.

Bewertung: Kategorie 3

Zehn Frauen erhielten Piritramid intravenös über 48 Stunden nach Kaiserschnittentbindung. Bei Bestimmung des Wirkstoffs in der Muttermilch lag der Spiegel bei sechs Frauen unter der Nachweisgrenze von 30 µg/l; in den anderen vier Fällen betrug die höchste Konzentration in der Muttermilch 75 µg/l.

Nach Einmalgabe von Piritramid wäre keine Stillpause erforderlich. Bei mehrmaliger Applikation sind Kumulationseffekte nicht auszuschließen.

Literatur: [416]

Tramadol

Fertigarzneimittel: z. B. Tramal®.

Bewertung: Kategorie 3.

Tramadol und der aktive Metabolit O-Desmethyltramadol gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Diese Mengen scheinen den Säugling nicht zu beeinträchtigen.

In einer Studie wurden drei Milchproben von 75 Müttern am Tag 2 bis 4 nach Geburt jeweils über 6 Stunden nach Einnahme von 100 mg Tramadol analysiert. Der Spiegel von Tramadol betrug im Mittel 748 µg/l (681–815 µg/l), beim

Metaboliten O-Desmethyltramadol 203 µg/l (188–217 µg/l). Der Säugling würde dadurch täglich ca. 112 bzw. 30 µg/kg aufnehmen. Dies entspräche gewichtsbezogen 2,24 % der mütterlichen Dosis von Tramadol bzw. 0,64 % des Metaboliten O-Desmethyltramadol. Damit erhielt der Säugling ca. 3 % einer typischen intravenösen Neugeborendosis.

In Abhängigkeit von der CYP2D6-Metabolisierungsleistung würde der Säugling nach einer neueren Auswertung zwischen 2,16 und 2,60 % einer Neugeborendosis von Tramadol bzw. zwischen 0,93 und 0,47 % seines Metaboliten aufnehmen.

Die FDA riet 2018 wegen des theoretischen Risikos einer kindlichen Atemdepression bei schneller mütterlicher Metabolisierung vom Stillen unter Tramadol ab.

Zwei anschließend publizierte Übersichtsarbeiten sehen jedoch nur einen geringen Einfluss von Tramadol auf den Atemantrieb. Außerdem seien derartige Komplikationen bislang in der Stillzeit nicht berichtet worden. Daher halten die Autoren die Anwendung von Tramadol in der Stillzeit durchaus für vertretbar.

Eine Beeinträchtigung des Säuglings wäre zumindest bei vorübergehender Behandlung in moderaten Dosen nicht zu befürchten. Allerdings sollte bei hochdosierter Langzeitanwendung beim Säugling auf mögliche Symptome wie Schläfrigkeit, Trinkschwäche oder Ateminsuffizienz geachtet werden.

Literatur: [525, 526, 527, 528, 529, 530, 531]

31.2.2 Nicht zentral wirksame Analgetika, Antirheumatika

Acetylsalicylsäure

Fertigarzneimittel: z. B. Aspirin®.

Bewertung: Kategorie 3. Die Gabe eines anderen Medikaments, z. B. Paracetamol, ist zu bevorzugen.

Acetylsalicylsäure und andere Salicylate gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da Salicylate langsamer aus der Muttermilch als aus dem Plasma eliminiert werden, kann man in der Muttermilch Spitzenwerte 9 Stunden nach Einnahme feststellen.