

# Anspruchsvolle Medikamente bei notwendigen Therapien

Barbara Lardi

**Die Risikoabschätzung für eine notwendige Therapie in der Schwangerschaft stellt die Fachpersonen vor grosse Herausforderungen. Im vorliegenden Artikel werden drei anspruchsvolle Medikamentengruppen diskutiert.**

## Antiemesis mit spezieller Betrachtung von Ondansetron

Bei einer Hyperemesis gravidarum mit anhaltendem Erbrechen (5–10 mal pro Tag), Elektrolytverschiebungen, Dehydratation, Vitaminmangel und massivem Gewichtsverlust, steigt ohne Behandlung das Risiko für eine nicht normale Entwicklung des Ungeborenen; mit einer gezielten Therapie kann jedoch ein normaler Schwangerschaftsverlauf erwartet werden. Die Therapie erfolgt nach einem Stufenschema (siehe Tab. 1), welches uns exemplarisch einmal mehr bewusst werden lässt, welchen Schwierigkeiten wir in der perinatalen Pharmakologie gegenüberstehen: Zur Behandlung von Schwangeren sollen gut bekannte, und daher oft alte Wirkstoffe eingesetzt werden, welche jedoch teilweise ausserhalb der Schwangerschaft kaum mehr Verwendung finden. So ist beispielsweise das gut wirksame und als sicher

geltende Chlorpromazin (Stufe 2) kaum mehr erhältlich (CH: a.H., Largactil® aus Frankreich). Ebenso sind ausser Meclozin (Itinerol B<sub>6</sub>®) keine dieser Arzneimittel für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen und die Therapien müssen im off-label use verordnet werden.

Obschon der Wirkungsmechanismus von Ondansetron (Stufe 4) bei Schwangerschaftsübelkeit und Erbrechen nicht geklärt ist, zeigt es über alle Schweregrade der Symptome eine gute klinische Wirksamkeit und nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Bisher wurde Ondansetron für den Embryo bzw. Fetus als sicher betrachtet (kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im dänischen Geburtsregister). In den letzten zwei Jahren wurden jedoch drei grosse Studien abgeschlossen (vier Publikationen von 2018–2020), welche die Sicherheit von Ondansetron teilweise in Frage stellen und dazu geführt haben, dass Swissmedic im Juli 2020 eine Warnung betreffend der Anwendung von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln im 1. Trimenon veröffentlicht hat. Alternativ zu Ondansetron kann Methylprednisolon verwendet werden: Die Wirksamkeit ist nicht klar belegt und die Sicherheit wird kontrovers diskutiert. Viele Befunde sind aufgrund der aktuellen Datenlage nicht abschliessend beurteilbar. So werden das Risiko für

Lippenkieferspalten, Gestationsdiabetes, vermehrtes Auftreten neonataler Anpassungsstörungen sowie neonataler Nebennierenrinden-Insuffizienz diskutiert. Für beide Wirkstoffe der Stufe 4 gilt daher: So wenig und so kurz wie möglich.

Referentin: Andrea Burch, eidg. dipl. Apothekerin, FPH klinische Pharmazie

## Blutdruckmittel in Schwangerschaft und Stillzeit – wie umstellen?

Bluthochdruck während der Schwangerschaft betrifft etwa 10% aller Schwangeren, und ist nicht nur für die Mutter gefährlich, sondern kann beim Fetus zu Fehlgeburten, perinatalem Tod, Wachstumsstillstand, Frühgeburtlichkeit oder Fehlbildungen führen. Zudem gibt es eine klare Assoziation zwischen Hypertonie und Präeklampsie. Die Risiken für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen oder Komplikationen bei einer nächsten Schwangerschaft bleiben auch nach der Schwangerschaft bestehen.

Eine frühzeitige Beratung bei Frauen mit Hypertonie ist wichtig, idealerweise präkonzeptionell (mediterrane Ernährung, Reduktion des Salzkonsums, Bewegung), damit allfällige Medikamente rechtzeitig umgestellt werden können (siehe Tab. 2). Zudem soll die Geburt in einem Zentrumsspital mit interdisziplinärer Betreuung stattfinden.

Es gibt noch zu wenige Daten, die einen klaren Nutzen einer frühen medikamentösen Therapie bei schwacher Hypertonie belegen würden; es scheint aber, dass man v.a. bei starker Hypertonie durch die Reduktion von Blutdruckspitzen das Risiko für Komplikationen verhindern kann. Dabei darf der Blutdruck während der Schwangerschaft nicht zu aggressiv

### Wichtige Differentialdiagnosen (DD) bei Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft

Zusätzliche Symptome	DD	Abklären
Mit Fieber:	Virale oder bakterielle Infektion	Labor
Mit Kopfschmerzen:	Präeklampsie	Blutdruck, Labor
Mit Kopfschmerzen und Oberbauchbeschwerden:	HELLP	Blutdruck, Labor
Mit Kopfschmerzen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Fieber:	Appendizitis	Labor, Ultraschall



**Tabelle 1:** Stufenschema für die Behandlung von Schwangerschaftsübelkeit und Erbrechen (ausgearbeitet im Universitätsspital Zürich (USZ), 2015).

<b>Stufe 1 (milde Symptome)</b>		
Lifestyle; Ernährung		
Vitamin B <sub>6</sub> (Streuli®)	2 mal 40 mg/Tag	Reduziert Nausea, jedoch nicht wirksam bei Emesis.
<b>und/oder</b> Ingwer Wurzelstock p. o. (Zintona®)	4 mal 250 mg/Tag	Wirkeintritt erst nach einigen Tagen. Ingwer ist dem Placebo überlegen und gleichwertig wie Vitamin B <sub>6</sub> ; keine Evidenz für abortiven Effekt. UAW: wärmend, reizend auf Magen. Studien wurden mit 0.5–1,5 g/Tag durchgeführt, deshalb wird in der Schwangerschaft maximal 1,5 g/Tag verabreicht.
<b>Stufe 2 (moderate Symptome): zusätzlich zu Stufe 1:</b>		
Meclozin/Vitamin B <sub>6</sub> /Coffein p. o. oder rektal (Itinerol B <sub>6</sub> ®)	2 mal 1 Supp/Tag 4 mal 1 Kapsel/Tag	Meclozin: reduziert Nausea und Emesis. Embryotoxizität beim Tier, beim Menschen, jedoch nie bestätigt; jahrzehntelange Erfahrung! UAW: sedierend.
<b>oder</b> Chlorpromazin p. o. (Largactil® 4% aus F; Dopaminantagonist aus der Gruppe der Phenothiazine mit antihistaminergen, anticholinergen und antiemetischen Effekten)	2 mal 13 mg (=13 Tropfen)/Tag	UAW: Hyperprolaktinämie und extrapyramidale Symptome und QTc-Zeit-Verlängerung. CAVE IA mit Metoclopramid (Stufe 3), Verstärkung der UAW. Grundsätzlich gelten Phenothiazine für den Embryo bzw. Fetus als sicher: Levomepromazin wurde in einigen Fällen bei Übelkeit in der Schwangerschaft eingesetzt.
<b>Stufe 3 (schwere Symptome): zusätzlich zu Stufe 2:</b>		
Metoclopramid i. v./p. o. (Paspertin®; Dopaminantagonist, 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist, 5-HT <sub>4</sub> -Agonist)		UAW: Mundtrockenheit, Hyperprolaktinämie, extrapyramidale Symptome und QTc-Zeit-Verlängerung CAVE IA mit Chlorpromazin, Verstärkung der UAW. Nicht geeignet für Schwangere mit Epilepsie (siehe unten)! Bisher kein erhöhtes Teratogenitätsrisiko gezeigt. Domperidon: Datenlage weniger gut; nur peripher wirksam.
<b>evtl.</b> Rehydratation i. v.	Ringerfundin: 2000 ml/Tag Vitamin C: 2000 mg/Tag Vitamin B1: 200 mg/Tag Vitamin B6: 200 mg/Tag	
<b>Stufe 4 (sehr schwere Symptome bzw. Hyperemesis): zusätzlich zu Stufe 3:</b>		
Ondansetron p. o. oder i. v. (Zofran® und Generika)	3 mal 4–8 mg /Tag	<b>Nicht im 1. Trimenon!</b>
<b>oder</b> Methylprednisolon i. v. (Solu-Medrol®)	2 mal 125–250 mg/Tag	Methylprednisolon wird in der Plazenta metabolisiert und ist deshalb das Kortikosteroid der Wahl für diese Indikation.
Rehydratation i. v.	Siehe oben	

#### Traditionelle Definition der arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft:

≥140/90 mm Hg mindestens 2 Messungen (idealerweise im Liegen) im Abstand von ≥4 Stunden\*

#### Definition der Präeklampsie

- Arterielle Hypertonie plus
- Proteinurie (≥300 mg/24 h; oder ≥1 Kreuz im Urin-Stick)
- Oder andere Symptome: Kreatinin erhöht, erhöhte Leberwerte, neurologische Symptome, Kopfschmerzen, hämatologische Veränderungen, uteroplazentare Dysfunktion

\* Andere Grenzwerte bei NICE (135/85 mm Hg) und der ACOG (120–160/80–105 mm Hg)

**Merke:** Generell sind folgende Blutdruck regulierende Medikamente bei Schwangere kontraindiziert:

- Alle Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
- Spironolacton bei männlichen Feten wegen Testosteronrezeptorinhibition
- Diuretika für Langzeittherapie (nur kurzfristig im klinischen Notfall)

gesenkt werden, damit eine gute plazentare Durchblutung weiterhin gewährleistet bleibt.

Physiologischerweise sinkt der Blutdruck bis zur 24. Schwangerschaftswoche ab und steigt dann langsam wieder an. In den allermeisten Fällen normalisiert sich

der Blutdruck innerhalb weniger Tage nach der Geburt. Cave: Bei Risikopatientinnen wurden Blutdruckspitzen vom 3. bis 6. Tag postpartal beobachtet, also genau dann, wenn die Frauen aus dem Wochenbett nach Hause entlassen werden. Die Therapie soll deshalb auch postpartal unbedingt fortge-

führt werden und die Frauen sollen instruiert werden, zu Hause den Blutdruck selber zu messen. Nach dem Abstillen soll eine Therapieumstellung auf einen ACE-Hemmer diskutiert werden.

Referent: Prof. Dr. med. Olav Lapaire

**Tabelle 2:** Empfehlungen für blutdrucksenkende Medikamente in der Schwangerschaft gemäss ACOG (2020).

1. Wahl		
Labetalol	200–2400 mg/Tag aufgeteilt in 2–3 Dosen pro Tag Beginn mit 100–200 mg 2 mal täglich	Potenziell bronchokonstriktive Effekte, daher nicht bei Asthma, vorbestehenden Herzerkrankungen etc. Andere Betablocker haben eine ungenügende Datenlage oder UAW (siehe Atenolol).
Nifedipin	30–120 mg/Tag in Retardform Beginn mit 30–60 mg 1 mal täglich	Nicht sublingual verabreichen. Schnell wirksame Formen nur bei schwer erhöhtem BD bei hospitalisierten Schwangeren.
2. oder 3. Wahl (in der Schweiz teilweise auch 1. Wahl)		
Alpha-Methyldopa	500–3000 mg/Tag in 2–4 Dosen aufgeteilt Beginn mit 250 mg 2–3 mal täglich	Sicherheitsdaten bei Kindern bis 7 Jahre vorhanden. Cave UAWs: Sedation, Depression, Schwindel.
Nicht empfohlen oder kontraindiziert		
Hydrochlorothiazid	12,5–50 mg/Tag	2. oder 3. Wahl: In sehr kritischen Fällen bzw. im Notfall kurzzeitig möglich. Diverse fetale UAW: neonatale Thrombozytopenie, Hypoglykämie, Elektrolytstörung. Kontraindiziert zur Langzeittherapie.
ACE-Hemmer	Kontraindiziert (während der ganzen Schwangerschaft)	Nierenschädigung, kardiale Fehlbildungen, ZNS-Fehlbildungen
Angiotensin II Antagonisten (Sartane)	Kontraindiziert (während der ganzen Schwangerschaft)	Ischämie durch maternale Hypotonie, Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, kardiovaskuläre-, Nieren- und ZNS-Fehlbildungen, fetaler/neonataler Tod usw. (Risiko höher als bei ACE-Hemmern).
Atenolol	Nicht empfohlen	Im 1. und 2. Trimenon erhöhtes Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung.

**Frühdagnostik der Präeklampsie in der Apotheke (Prävalenz: 3–5%):**

- Kopfschmerzen
- Drastische Gewichtszunahme innerhalb weniger Tage (Wassereinlagerung im extravasalen Raum)
- Proteinurie (Stick)
- Hypertonie (in der Apotheke Blutdruck messen)
- Cave: Zusätzlich und plötzlich einsetzende Oberbauchbeschwerden (rechts) → HELLP Syndrom wegen Leberkapselspannung

**Merke:** Eine neu auftretende Hypertonie während der Schwangerschaft hat oft eine plazentare Ursache (Präeklampsie).

**Möglichst kein Valproat in der Schwangerschaft und Stillzeit – wie beraten?**

In der Schweiz gebären jährlich zwischen 250 und 400 Frauen mit Epilepsie. Im Gegensatz zur lange herrschenden Lehr-

buchmeinung ist die Fehlbildungsrate bei Kindern mit Müttern, die keine Antiepileptika einnehmen, höchstens minimal erhöht (um ca. 1%). Allerdings können Antiepileptika teilweise schwere Fehlbildungen verursachen (Neuralrohrdefekte, Mehrgliedrigkeit, Harnröhrenentwicklungsstörung, Herzfehlbildung und Mikro- oder Makrozephalie).

Dieses Risiko kann durch vorausschauende Therapiestrategien (siehe Abb. 1) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (ab 16 Jahren) und ein sorgfältiges Monitoring während der Schwangerschaft und Stillzeit massgeblich verringert werden. Bei den allermeisten Antiepileptika konnte eine klare Dosisabhängigkeit der teratogenen Effekte beobachtet werden (Ausnahme: Levetiracetam).

Die Auswertung der prospektiven Schwangerschaftsregister zeigt, dass Lamotrigin (Fehlbildungsrate ca. 1,9–2,9%), Levetiracetam (0,7–2,8%), Carbamazepin (3,9%) und Oxcarbazepin (2,9%) als sicher

eingestuft werden können (Grundrassen Fehlbildungsrate ungefähr 2–2,5%). Auch die Kombination von Lamotrigin und Levetiracetam gilt als sicher.

Bei Valproat sind seit den 1980er Jahren Fehlbildungen bekannt. In neuerer Zeit wurden bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, auch kognitive Defizite (signifikant tiefere IQ-Werte) bis mindestens zum Alter von 6 Jahren (Daten für 10-Jährige noch ausstehend) sowie eine Zunahme von Autismus beobachtet. Dieser Effekt war stark dosisabhängig und nahm bei höheren Dosen oder Kombinationstherapien fast exponentiell zu (5–35%). Bei Dosierungen unter 600 mg pro Tag liegt das Risiko für Fehlbildungen unter 5%, so dass auch schwerwiegende Fehlbildungen, wie z. B. Spina bifida, nur noch selten auftreten.

**Merke:** Grundsätzlich kein Valproat für Frauen im gebärfähigen Alter (alle Indikationen!).

Leider ist Valproat ausgerechnet bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der generalisierten tonisch-klonischen Epilepsie mit Aufwuchsanfällen (sehr gefährliche Form mit hohem Verletzungsrisiko für Mutter und Fetus) oftmals das einzig wirksame Mittel. Wenn ein Therapieversagen mit Levetiracetam und Lamotrigin in den höchsten Dosierungen eindeutig nachgewiesen wurde und nach ausführlicher Diskussion mit der Schwangeren und ihrem Partner (Dokumentation auf amtlichem Formular!), kann die Therapie mit Valproat im Ausnahmefall durchgeführt werden (z. B. 4 x 75–150 mg/Tag oder 3 x 150–300 mg/Tag; vergleiche auch Hinweise im Kasten).

Die Plasmakonzentration der meisten Antiepileptika fällt während der Schwangerschaft ab und steigt nach der Geburt innert weniger Wochen wieder auf präkonzeptionelle Werte an (siehe Artikel Physiologische Veränderungen und medikamentöse Anpassungen im Wochenbett Teil 1, *pharmaJournal* 3/2020). Zur Vermeidung von Anfällen während der Schwangerschaft ist daher eine konsequente Dosisanpassung erforderlich.

Auch nach der Geburt sind engmaschige Kontrollen notwendig, da sich die Spiegel nun (meist innert vier Wochen) wieder erholen, aber gleichzeitig die Krampf-

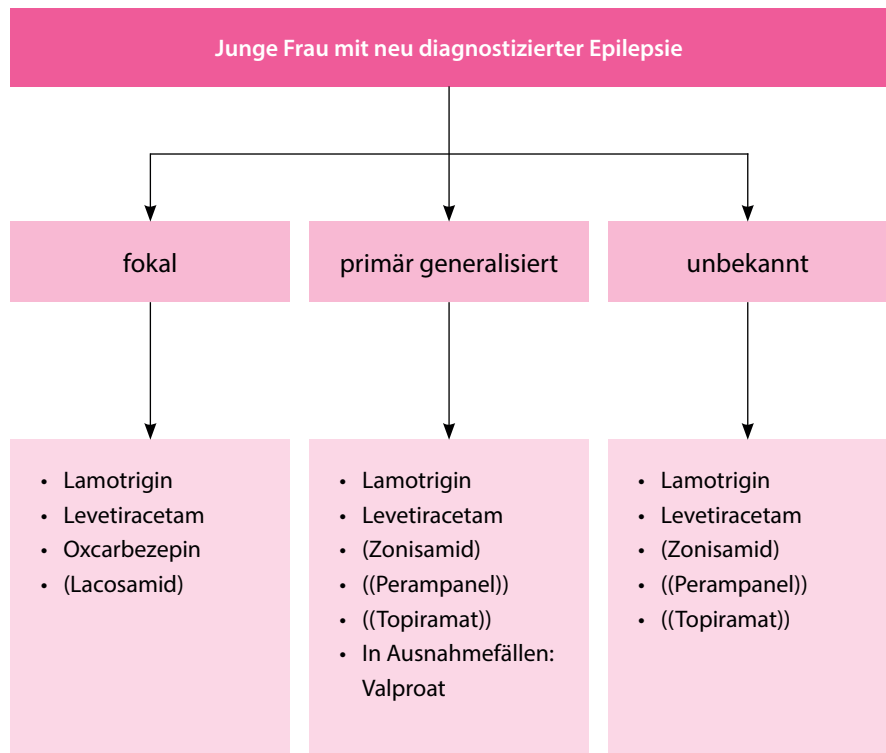


### Praktisches Vorgehen bei der Therapie von Frauen mit Epilepsie im gebärfähigen Alter:

- Essentiell: 5 mg Folsäure pro Tag ab der Diagnosestellung (ab 16 Jahren; potenzielle Interaktion mit Lamotrigin klinisch nicht relevant).
- Therapie VOR der Schwangerschaft etablieren (vgl. Abb. 1; wirksamer Antiepileptikumplasmaspiegel muss präkonzeptionell bekannt sein).
- Ziel: Vor einer Schwangerschaft 1 Jahr anfallsfrei (beste Gewähr für anfallsfreie Schwangerschaft).
- Wenn möglich Monotherapie in der geringsten wirksamen Dosis.
- Retardpräparate, um Wirkstoffspitzen zu vermeiden oder häufige niedrigen Dosen (3–4 mal täglich).
- Keine Therapieumstellungen in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 8. Schwangerschaftswoche. Präparatewechsel oder Dosisreduktion nach abgeschlossener Organogenese bringen keinen Nutzen mehr und erhöhen nur die Gefahr von Durchbruchanfällen (Ausnahme Valproat mit negativen Effekten auf die kognitive Entwicklung während der ganzen Schwangerschaft).
- Monatliche Plasmaspiegelkontrollen während der Schwangerschaft.

schwelle durch Schlafentzug absinkt (daher teilweise höhere Dosen nötig als präkonzeptionell). Auch wenn bei den neueren Antiepileptika aufgrund der tiefen Plasmaproteinbindung ein Grossteil des Wirkstoffs in die Muttermilch übertritt, wurden beim Neugeborenen nur relativ tiefe Plasmakonzentrationen gemessen und keine negativen Auswirkungen beobachtet. Die Frauen sollen ausdrücklich zum Stillen ermutigt werden (bei Schlafmangel abpumpen und Unterstützung durch Partner!).

**CAVE:** Valproat kann beim Mann zu Libidoverlust, erektiler Dysfunktion und Hypofertilität führen. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise, dass Valproat bei den Spermien zu genetischen Schäden führen würde. Im Tierversuch wurden jedoch transgenerationale epigenetische Effekte beobachtet.



**Abbildung 1:** Mögliche Antiepileptika für Frauen im gebärfähigen Alter

**Beachte:** Kein Metoclopramid für Schwangere mit Epilepsie bei Schwangerschaftsübelkeit und -Erbrechen, da dies die Krampfschwelle absenken kann.

Weiterführende Informationen: [www.epi.ch](http://www.epi.ch)

Referent: Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

Die drei hier besprochenen Beispiele verdeutlichen, dass auch für Schwangere und Stillende analog zur Pädiatrie dringend eine zentrale Datenbank etabliert und unterhalten werden muss. Durch die tragischen Fälle von schwerstbehinderten Kindern im Zusammenhang mit Depakine® wurden endlich die politischen Mühen in Gang gesetzt. Die SAPP setzt sich weiterhin dafür ein, dass die interdisziplinär ausgearbeiteten Empfehlungen offiziell und stets aktualisiert sowohl den Fachpersonen als auch Patientinnen jederzeit zur Verfügung stehen könnten.

Man darf hoffen, dass bald die notwendigen rechtlichen Grundlagen und finanziellen Mittel gesprochen werden, so dass in Zukunft solch verhinderbare, unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden können. ■

Nächste SAPP-Veranstaltung: «Ernährung von Mutter und Kind», am 4.11.2021, ab 14.00 Uhr. Ort: Universitätsspital Zürich.

#### Korrespondenzadressen

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler  
Seeblickstrasse 11  
8610 Uster  
E-Mail: [barbara.lardi@gmail.com](mailto:barbara.lardi@gmail.com)

Geschäftsstelle SAPP  
Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach, Präsidentin  
Universitätsspital Zürich  
Postfach 125  
8091 Zürich  
[www.sappinfo.ch](http://www.sappinfo.ch)  
E-Mail: [ursula.vonmandach@usz.ch](mailto:ursula.vonmandach@usz.ch)