

## Übersichtsarbeit

# Arzneimittelbehandlung der Schwangeren

Katarina Dathe, Christof Schaefer

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Arzneimitteltherapiesicherheit hat bei der Behandlung von Schwangeren höchste Priorität, da Auswirkungen auf die Entwicklung des Ungeborenen nicht unmittelbar nachweisbar sind und zu Schädigungen führen können, mit unter Umständen lebenslangen Folgen.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche, Experteneinschätzung auf Basis aktueller Evidenzlage.

**Ergebnisse:** Die hinsichtlich Wirkstärke und/oder Expositionshäufigkeit wichtigsten teratogenen und fetotoxischen Arzneimittel werden mit ihren charakteristischen Effekten dargestellt. Für die wichtigsten Behandlungsindikationen werden, unabhängig vom Zulassungsstatus Schwangerschaft, die derzeitigen „Mittel der Wahl“ angegeben. Als „tolerabel“ werden Arzneimittel bezeichnet, bei denen die Datenlage für eine qualifizierte Beurteilung unzureichend ist, aber bisher keine sicheren Hinweise für teratogene Effekte beim Menschen erkennbar sind. Diese Mittel können vor dem Hintergrund einer Risiko-Nutzen-Abwägung dann angewendet werden, wenn die „Mittel der Wahl“ nicht infrage kommen. „Tolerable“ Arzneimittel erzwingen auch kein abruptes Umsetzen, wenn darunter ungeplant eine Schwangerschaft entsteht. Erwiesenermaßen teratogene oder fetotoxische Mittel werden der Kategorie „kontra-indiziert“ zugeordnet. Im Falle einer Exposition mit diesen Arzneimitteln muss individuell das tatsächliche Risiko abgeschätzt und über ein Risikomanagement entschieden werden.

**Schlussfolgerung:** Für die meisten Behandlungsindikationen gibt es Arzneimittel mit einem ausreichend hohen Erfahrungsumfang. Informationen zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei Schwangeren müssen fachübergreifend präziser und praxistauglicher beschrieben und mit der Patientin so kommuniziert werden, dass unnötige Ängste vermieden und bestehende Risiken realistisch eingeschätzt werden können. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft bedarf einer kontinuierlichen Erhebung von Beobachtungsdaten, um bei neuen Arzneimitteln und Bestandsmedikation Risiken präzisieren und falsche Verdachtsmomente entkräften zu können. Hier setzt das PVZ Embryonaltoxikologie mit der kritischen Bewertung der aktuellen Datenlage und eigenen Beobachtungsstudien an.

## Zitierweise

Dathe K, Schaefer C: The use of medication in pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 783–90. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0873

Arzneimittelbehandlung in der Schwangerschaft ist die Regel – nicht die Ausnahme. Laut einer aktuellen französischen Studie werden 90 % aller Schwangeren Arzneimittel verschrieben (1). Doch verursacht dieses Thema nach wie vor Unbehagen, sowohl in der betreuenden Ärzteschaft als auch bei Patientinnen. Unsicherheit in der Bewertung des Arzneimittelrisikos für das Ungeborene resultiert nicht selten in irrationalen Verhalten bis hin zum Vorenthalten einer Behandlung, mangelhafter Compliance und Überreaktionen wie Abbruch einer gewünschten Schwangerschaft nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel. Der Contergan-Skandal vor 60 Jahren ist Vielen präsent.

Die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft betrifft immer zwei Individuen. Das „mitbehandelte“ Ungeborene befindet sich in der Lebensphase mit der höchsten Vulnerabilität. Im Gegensatz zum Kind oder Erwachsenen ist es beim Embryo unmöglich, Nebenwirkungen so rasch zu erkennen, dass die gegebenenfalls lebenslangen Schäden vermieden werden können. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft verdient daher höchste Priorität.

Für die meisten Indikationen gibt es ausreichend erprobte Arzneimittel. Details zur Verträglichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft beziehungsweise bei Kinderwunsch finden sich in Fachbüchern (2), in Internetdatenbanken (3, 4) und spezialisierten Beratungseinrichtungen, wie dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie (kurz: Embryotox) (5). Hingegen sind Informationen auf Beipackzettel, in Roter Liste und Fachinformation häufig zu allgemein gehalten und nicht selten irreführend. Die dort nicht selten verwendeten Hinweise auf den plazentaren Übergang des Arzneimittels und das Fehlen „kontrollierter“ Studien sind nicht hilfreich, da fast jedes Arzneimittel plazentagängig ist und aus ethischen Gründen die Bewertung der Sicherheit beim Menschen überwiegend auf Beobachtungsdaten beruht. Sowohl in der EU als auch in den USA werden für die Produktinformationen von Arzneimitteln in Hinblick auf die Schwangerschaft seit einigen Jahren differenzierte und praxistaugliche Angaben verlangt (6, 7) und ein Verzicht auf die viel zu kurz greifenden Risikoklassifizierungen, wie zum Beispiel die in Deutschland bisher verwendeten Schwangerschaftskategorien Gr 1–11 und das in den USA seit Jahrzehnten etablierte, aber ebenso unpräzise A, B, C, D, X-System. Die anstelle dessen geforderten detaillierten Angaben zur Studienlage des jeweiligen Arzneimittels wurden aber bei weitem noch nicht „flächendeckend“ umgesetzt – weder in der EU noch in Nordamerika.

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum; PD Dr. med. Katarina Dathe, Prof. Dr. med. Christof Schaefer

TABELLE 1

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

Wirkstoff	(Leit-)Symptome beim Neugeborenen, beziehungsweise vorwiegend betroffene Organsysteme
<b>Unzweifelhaft starke Teratogene, bei Monotherapie Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum 10-fachen (30 %)</b>	
Retinoide, systemisch (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten, multiple Fehlbildungen
Mycophenolat	Ohren, Gaumen
Valproinsäure	Neuralrohrdefekt (lumbale Spina bifida), Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
<b>Gesicherte Teratogene, bei Monotherapie Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum 3-fachen (10 %)</b>	
Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	Neuralrohrdefekt, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Nase, Extremitäten
Cyclophosphamid	multiple Fehlbildungen
Methotrexat <sup>*2</sup>	multiple Fehlbildungen
Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Topiramate	Gaumen
Vitamin A (deutlich mehr als 25 000 IE Retinol/Tag)	wie Retinoide
Zytostatika (allgemein) <sup>*3</sup>	multiple Fehlbildungen
<b>Als sogenannte „schwache Teratogene“ (Risiko 1:100 bis 1:1000 exponierter Feten) werden diskutiert</b>	
Glukokortikoide (systemisch)	Gaumen
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie, sehr selten)
Methimazol/Thiamazol/Carbimazol	Choanalatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Cotrimoxazol	Neuralrohrdefekt

<sup>\*1</sup> Die hier genannten Arzneimittel führen keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Monotherapie im 1. Trimenon liegt das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen selten über 10 %, mit Ausnahme von Thalidomid, Retinoiden, Mycophenolat und Valproinsäure. Arzneimittel, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher angesehen werden.

<sup>\*2</sup> Risiko bei antirheumatischer Dosierung gering

<sup>\*3</sup> Substanzspezifische Beurteilung notwendig

In der Verordnungspraxis ist eine Off-Label-Behandlung bei Schwangeren oft nicht zu umgehen, weil es fast keine Produkte ohne Warnhinweis gibt. Im Falle eines unumgänglichen „Off-Label-Use“ muss unter den wirksamen Arzneimitteln jenes ausgewählt werden, das nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand

am sichersten für das ungeborene Kind (und die Mutter) erscheint. Die Patientin muss selbstverständlich über den Widerspruch zwischen Produktinformation und Therapieentscheidung aufgeklärt werden, einerseits um die Compliance zu gewährleisten, andererseits um unbegründeten Kausalitätsannahmen im Falle einer koinzident auftretenden angeborenen Entwicklungsstörung oder Schwangerschaftskomplikation vorzubeugen.

Hundertprozentige Sicherheit gibt es für kein (wirksames) Arzneimittel, hierfür müssten unendlich große Kohorten exponierter Schwangerer untersucht werden. Daher können wir bei der Risikobewertung eines Arzneimittels nur von Wahrscheinlichkeiten sprechen und diese Risikowahrscheinlichkeit mit der Wahrscheinlichkeit eines Schadens für Mutter und Kind durch die unbehandelte Krankheit vergleichen.

Werden Arzneimittelrisiken mit der Schwangeren erörtert, müssen die bekannten Hintergrundrisiken angesprochen werden: Etwa 3 % aller Feten/Neugeborenen weisen eine sogenannte grobstrukturelle („große“) Fehlbildung auf (8). Aber nur ein kleiner Teil (2–4 %) aller angeborenen Fehlbildungen können eindeutig einer chemischen oder physikalischen Ursache zugeschrieben werden, zu denen auch die mütterliche Pharmakotherapie gehört (9). Alkoholkonsum gehört ebenfalls in diese Gruppe und schädigt intrauterin jedes Jahr auch in Deutschland mehr Kinder als irgendein Arzneimittel (10–12).

**Methode**

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche sowie eine Experteneinschätzung auf Basis aktueller Evidenzlage.

**Ergebnisse**

**Regeln zur Arzneimitteltherapie bei Schwangeren**

Jede chronische Erkrankung sollte bereits bei Planung einer Schwangerschaft stabil eingestellt werden, um einen ungestörten Schwangerschaftsverlauf zu unterstützen und eine potenziell riskante Therapieeskalation mit zusätzlichen Arzneistoffen während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Über 40 % der Schwangerschaften entstehen ungeplant (13, 14). Um riskante Arzneimittel in einer (Früh-) Schwangerschaft zu vermeiden, sollten vorausschauend alle Frauen im gebärfähigen Alter, das sind knapp 20 % der deutschen Bevölkerung, als die Zielgruppe von Patientinnen mit schwangerschaftskompatibler Medikation betrachtet werden (15). Mit anderen Worten: Frauen mit chronischen Erkrankungen beziehungsweise rezidivierender Symptomatik sollten mit schwangerschaftskompatiblen Arzneimitteln eingestellt werden, selbst wenn keine Schwangerschaft geplant ist. Zu den Ausnahmen gehören die Therapie maligner Erkrankungen, eine Therapieeskalation bei krisenhaftem Verlauf, zum Beispiel von systemischem Lupus erythematoses, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, etc.

Bei Schwangeren ist mehr noch als bei anderen Patientinnen/Patienten fachärztliche Verantwortung für die Medikation gefragt: Dies betrifft die Behandlung

einer Akne ebenso wie psychiatrische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder den Hypertonus. Da die Schwangerschaft im Allgemeinen erst während der höchstempfindlichen Phase der Embryogenese wahrgenommen wird, muss deren Schutz vor inadäquater Medikation bereits vorher ansetzen. Die betreuende Gynäkologin sollte bei jeder ihrer Patientinnen im gebärfähigen Alter einen fachübergreifenden Überblick potenziell Schwangerschafts-inadäquater Arzneimittel haben.

Das Nichtbehandeln einer ernsthaften Erkrankung kann die Schwangere, aber auch die Entwicklung ihres Kindes beeinträchtigen. Neben der Auswahl erprobter Arzneimittel gilt: „Wenn es der Mutter gut geht, geht es auch dem Kind gut“.

Die wirksame Behandlung einer ernsthaften Erkrankung mit vermeintlich Schwangerschafts-inkompatibler Medikation (zum Beispiel Warnhinweis Produktinformation) sollte nicht mit Feststellung einer Schwangerschaft abrupt abgesetzt werden, da dies die Stabilität sowohl des Therapieerfolgs als auch der Schwangerschaft erheblich gefährden kann – mit potenziellen Auswirkungen auf das Kind. Ausnahmen sind selbstverständlich nichtbedrohliche Erkrankungen, wie die sofort abzusetzende Retinoidtherapie bei Hauterkrankungen. In jedem Fall einer ungeplanten Schwangerschaft unter vermeintlich inkompatibler Medikation ist eine sofortige Klärung des weiteren therapeutischen Vorgehens durch die Gynäkologin und den für die Erkrankung zuständigen Facharzt unabdingbar.

Bei vital bedrohlichen Erkrankungen (zum Beispiel Onkologie, kardialer Notfall) dominiert die Optimierung der mütterlichen Therapiewirksamkeit das Prinzip der Vermeidung eines (vermeintlichen) teratogenen beziehungsweise fetotoxischen Risikos. In solchen Fällen kann die optimale Behandlung der Mutter Voraussetzung für das Überleben des Kindes sein. Eine individuelle Entscheidung muss in Abhängigkeit von Diagnose und notwendiger Therapie getroffen werden: abgesehen davon, dass selbst bei den starken Teratogenen (Tabelle 1) das Fehlbildungsrisiko maximal 30 % erreicht und daher die Mehrzahl der pränatal exponierten Kinder, also über 70 %, nicht von arzneimittelinduzierten Schäden betroffen sind (zum Beispiel [16–18]).

Neben der direkten Arzneimitteltoxizität beim ungeborenen Kind können Nebenwirkungen bei der Schwangeren indirekt Effekte beim Kind verursachen, zum Beispiel kann die durch atypische Neuroleptika begünstigte diabetische Stoffwechsellage der Mutter zur Makrosomie beim Fetus führen (19).

Bei regelmäßiger Einnahme zentral wirksamer Arzneimittel, also Opioide, Psychopharmaka und Antiepileptika bis zum Ende der Schwangerschaft, können Anpassungsstörungen beim Neugeborenen wie zum Beispiel Übererregbarkeit, Schlafstörungen, schrilles Schreien oder Schläfrigkeit auftreten (20–22). Diese sind meist leicht und selbst limitierend, wie zum Beispiel bei den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Bei Benzodiazepinen und Lithium bis zur Geburt können eine Atemdepression des Neugeborenen

TABELLE 2

**Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel mit Auswirkungen bei Anwendung im 2./3. Trimenon (nach [2–5, 27, 28])\***

Wirkstoff	(Leit-)Symptome beim Neugeborenen, beziehungsweise vorwiegend betroffene Organsysteme
<b>Zentral wirksame Arzneimittel</b>	
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioide/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome, Atemdepression
Psychopharmaka (allgemein)	Anpassungsstörungen, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Valproinsäure	ZNS-Funktionsstörung/-Intelligenzminderung möglich
<b>Andere</b>	
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (systemisch)	Innenohr und Nieren
Amiodaron	Hypothyreose
Androgene	Maskulinisierung
AT1-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Azathioprin	Knochenmarksdepression
Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	fetale Hypoxie
Radiojod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie/-aplasie
Tetrazykline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Thyreostatika	Hypothyreose
Zytostatika (allgemein)	Wachstumsstörungen, Knochenmarksdepression

\*Eine Exposition führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind Behandlungszeitraum und individuelle Pharmakokinetik. Arzneimittel, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher angesehen werden. ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, AT1, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (synonym „Sartane“); SSRI, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

resultieren und länger andauernde Symptome bis zur Floppy-Infant-Symptomatik auftreten. Schwere Entzugssymptome können bei Opiaten eine Substitution des Neugeborenen erfordern.

Generell sollte bei regelmäßiger Medikation bis zur Geburt, insbesondere bei zentral wirksamen Arzneimitteln, die Entbindung in einem Perinatalzentrum geplant werden, um gegebenenfalls pädiatrisch eingreifen zu können. Dies sollte aber keineswegs als Aufforderung verstanden werden, ein unauffälliges Kind nach der Geburt zur Beobachtung „prophylaktisch“ von der Mutter zu trennen.

Gelegentlich wird nach dem Risiko langfristiger Entwicklungsstörungen gefragt, insbesondere bei den Psychopharmaka. Auch wenn die Datenlage hierzu ta-

TABELLE 3

Mittel der Wahl nach Behandlungsindikation (nach [2, 4, 5, 24, 27, 28])

Indikation	Mittel der Wahl	Tolerabel	Begründet kontraindiziert	Kommentar
ADHS		Methylphenidat		kritische Indikationsstellung
Akne	Antiseptika, Antibiotika		Retinoide, insbes. systemisch	keine Konsequenzen nach lokaler Retinoidanwendung
Allergie	Loratadin, Cetirizin	andere H1-Blocker		
Angsterkrankung	Sertralin, Citalopram	Venlafaxin rtd, andere Antidepressiva* <sup>1</sup>		Anpassungsstörungen beim NG möglich
Asthma	inhalierbare kurz wirksame β2-Sympathikomimetika, z. B. Salbutamol; ICS, z. B. Budesonid; inhalierbare lang wirksame Sympathikomimetika, z. B. Formoterol (zusammen mit einem ICS)	Montelukast, Theophyllin rtd, Tiotropium, Omalizumab		Therapie laut Stufenplan wie außerhalb Schwangerschaft
Antibiose	Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Roxythromycin, Spiramycin, Fosfomycin	Cotrimoxazol, Doxycyclin bis SSW 15, Ciprofloxacin, Metronidazol, Clindamycin, andere Antibiotika* <sup>1</sup>	Tetrazykline ab SSW 16 kontraindiziert	
bipolare Störung	Quetiapin, Lamotrigin	Lithium, andere etablierte Antipsychotika* <sup>1</sup>	keine Valproinsäure zur Phasenprophylaxe	Lithium bei stabiler Einstellung belassen; Anpassungsstörungen beim NG möglich, insbes. bei Lithium
Cholestase	Ursodeoxycholsäure			
Condylomata acuminata	Kryotherapie, Trichloressigsäure, Lasertherapie, Elektrokauterisation			
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Prednisolon, Budesonid lokal, ggf. andere Kortikoide	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab		
depressive Symptomatik, agitiert	Amitriptylin, Mirtazapin	andere etablierte Antidepressiva* <sup>1</sup>		Anpassungsstörungen beim NG möglich
depressive Symptomatik, antriebsgemindert	Sertralin, Citalopram	andere etablierte Antidepressiva* <sup>1</sup>		Anpassungsstörungen beim NG möglich
Diabetes mellitus	Humaninsulin, Metformin	andere etablierte Insulinanaloga* <sup>1</sup>		andere orale Antidiabetika nicht empfohlen
Diurese	Hydrochlorothiazid	Furosemid		
Epilepsie	Lamotrigin, Levetiracetam	Oxcarbazepin, Carbamazepin, Clobazam	Valproinsäure, Topiramate	Valproinsäure, Topiramate nur bei Unwirksamkeit besser verträglicherer Antiepileptika
familiäres Mittelmeerfieber	Colchicin			Therapie zur Stabilisierung der Schwangerschaft erforderlich
Gastritis	Magaldrat, andere Antazida* <sup>1</sup> , Famotidin, Omeprazol			
Glaukom	Timolol, Dorzolamid, Brinzolamid	Latanoprost		
Harnwegsinfektion	Penicilline, Cephalosporine, Fosfomycin	siehe Antibiose	siehe Antibiose	
Herpes	Aciclovir			
Hustendämpfung	Dextromethorphan, Codein (kurzzeitig)			
Hyperthyreose	Propylthiouracil; ab 2. Trimenon: Carbimazol, Thiamazol			bevorzugt operative Behandlung vor Schwangerschaft, tetatogenes Restrisiko bei Thyreostatika nicht auszuschließen
Hypertonie (arterielle)	Methyldopa, Metoprolol	Bisoprolol, Labetalol (in Deutschland nicht zugelassen), Nifedipin, Amlodipin, Urapidil, Dihydralazin	AT1-Antagonisten, ACE-Hemmer nach 1. Trimenon	im Falle zwingend erforderlicher Therapie bis einschließlich 1. Trimenon: ACE-Hemmer statt AT1-Antagonisten bevorzugen
Hypothyreose	Thyroxin (T4)			keine Kombination mit T3
Impfungen	Diphtherie, Tetanus, (Pertussis)	andere Totimpfstoffe bei zwingender Indikation	Lebendimpfstoffe	keine Konsequenz nach versehentlicher Lebendimpfung in Schwangerschaft
Läuse	Dimeticon			

Lokalanästhesie	alle etablierten Mittel, ggf. einschl. Adrenalin			kein Bupivacain in der Geburtshilfe (z. B. Pudendusnästhesie)
Migräne	Sumatriptan, Ibuprofen bis SSW 28, Paracetamol	Zolmitriptan, Rizatriptan, Naproxen bis SSW 28	Ergotamintartrat	Metoclopramid bei begleitender Übelkeit
Migräneprophylaxe	Metoprolol, Amitriptylin		Valproinsäure,	
Multiple Sklerose	Interferon, Glatiramer, Prednisolon, Azathioprin, Immunglobuline		Dimethylfumarat, Fingolimod	individuelle Therapie nach Verlaufsform
Mykose	Nystatin, Clotrimazol, Miconazol, Amphotericin B	Fluconazol, Itraconazol	Terbinafin	Vermeiden: Amorolfon, Ciclopirox, Naftifin, Natamycin, Tolciclat, Tolnaftat; versehentliche Anwendung ohne Konsequenzen
Obstipation	Quellmittel, Lactulose, Macrogol, Bisacodyl		Anthrachinone, Rizinusöl	
Oxyuriasis	Pyruviumembonat, Mebendazol			
psychotische Symptome	Quetiapin, Olanzapin, Haloperidol, Risperidon	Aripiprazol, andere etablierte Antipsychotika* <sup>1</sup>		Anpassungsstörungen beim NG möglich
Refluxösophagitis	Omeprazol	Pantoprazol		
Restless legs	Cabergolin, Levodopa			kritische Indikationsstellung; geringer Erfahrungsumfang
rheumatoide Erkrankungen	Hydroxychloroquin, Azathioprin, Ciclosporin, Prednisolon, etablierte NSAID bis SSW 28	Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab	Leflunomid, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat	zu Leflunomid beim Menschen bisher keine Teratogenität belegt, Auswaschprozedur beachten
Schlafstörungen, Anspannung, Unruhe	Diphenhydramin, Amitriptylin, Mirtazapin, Promethazin, Quetiapin	Zolpidem, Zopiclon, Lorazepam (alle nur kurzzeitig)		Cave: Entzug beim NG bei Benzodiazepinen und Z-Substanzen
Schmerzen	Ibuprofen bis SSW 28, Paracetamol	andere NSAID/ Metamizol bis SSW 28, Codein, andere Opioide		Ibuprofen und andere NSAID nur bis SSW 28; Cave Entzug beim NG bei Opioiden; Kontroverse zu Paracetamol* <sup>2</sup>
Sekretolyse	Acetylcystein			
Skabies	Permethrin	Benzylbenzoat, Crothamiton		
Thromboseprophylaxe	„Low-dose“-Acetylsalicylsäure, fraktioniertes, niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin	Clopidogrel	Vitamin-K-Antagonisten, wie Phenprocoumon, Warfarin	bei Vitamin-K-Antagonisten in Frühschwangerschaft Umsetzen und Ultraschallfeindiagnostik
Tuberkulose	Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, Rifampicin			
Übelkeit	Doxylamin (mit Pyridoxin), Dimenhydrinat, Meclozin, Metoclopramid	Ondansetron* <sup>3</sup>		Meclozin derzeit in Deutschland nicht zugelassen, ggf. Import
Vergiftungen	im Allgemeinen primäre oder sekundäre Gifentfernung und Antidota wie außerhalb Schwangerschaft			
Zwangs-symptomatik	Sertralin, Citalopram	andere etablierte Antidepressiva* <sup>1</sup>		Anpassungsstörungen beim NG möglich

Bei Neueinstellung in der Schwangerschaft beziehungsweise im gebärfähigen Alter sollten Mittel der Wahl bevorzugt werden. Wenn diese unzureichend wirken oder nicht vertragen werden, können die als „tolerabel“ bezeichneten Mittel (die hier genannten stellen lediglich eine Auswahl dar) als Alternative betrachtet werden. Wird eine Schwangerschaft unter einem „tolerablen“ Mittel festgestellt, ist kein abruptes Absetzen oder Umsetzen erforderlich. Wird eine Schwangerschaft unter einem kontraindizierten Mittel festgestellt, bedeutet das nicht zwangsläufig eine Schädigung des Kindes. Es ist kein Grund, kategorisch die Schwangerschaft infrage zu stellen. Je nach Wirkstoff und Zeitfenster variiert die Schadenswahrscheinlichkeit zwischen „unbedeutend“ und 30 %. Eine individuelle Risikobestimmung ist Voraussetzung für die Entscheidung über das weitere Vorgehen. Bei allen zentral wirksamen Arzneimitteln (Opioide, Psychopharmaka, Antiepileptika) mit Exposition in den Wochen vor Entbindung sind Anpassungsstörungen beim Neugeborenen möglich. Daher sollte die Entbindung in einem Perinatalzentrum erfolgen. Eine „prophylaktische“ Trennung eines unauffälligen Kindes von der Mutter ist aber keineswegs erforderlich. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit bei der Einteilung von Arzneimitteln in eine der drei genannten Kategorien. Über die jeweils optimale Therapie in der Schwangerschaft muss individuell durch die betreuenden Ärzte und unter Berücksichtigung der allgemeinen Leitlinienempfehlungen entschieden werden.

\*<sup>1</sup> Gemeint sind andere Arzneimittel mit hohem Erfahrungsumfang in Bezug auf den Einsatz während der Schwangerschaft.

\*<sup>2</sup> In den letzten Jahren wurde in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme in der Schwangerschaft und Auffälligkeiten beim Kind wie z. B. ADHS (29), Sprachentwicklungsverzögerung (30), Hodenhochstand (31) und Asthma (32, 33) beobachtet. Verschiedene methodische Schwächen dieser Studien, deren statistisch signifikante Ergebnisse auf relativ kleinen Zahlen betroffener Kinder beruhen, mahnen allerdings zur vorsichtigen Interpretation. Neuerdings wird aufgrund des erfolgreichen Einsatzes von Paracetamol zum Verschluss des Ductus arteriosus botalli nach Geburt (34, 35) dessen Effekt auf den Ductus auch schon im 3. Trimenon diskutiert. Trotz der weltweiten Empfehlung als Analgetikum gibt es jedoch bisher keine Studiendaten, die ein den NSAID vergleichbares Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen beim Feten nahelegen (36). Umgekehrt ist der Beweis einer Abwesenheit der oben postulierten Effekte mit den vorliegenden Daten nicht zu führen. Letztendlich gilt Paracetamol nach wie vor als Mittel der Wahl und kann in der gesamten Schwangerschaft in üblichen Dosen verwendet werden. Allerdings sollte es nicht unkritisch über einen längeren Zeitraum eingenommen werden.

\*<sup>3</sup> Rote-Hand-Brief zu Ondansetron wegen Verdacht auf geringes Gaumenspalten-Risiko. Zusammenhang wird jedoch kritisch hinterfragt.

ADHS, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; ICS, inhalative Glukokortikosteroide; NG, Neugeborene; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; rtd, retardiert; SSW, Schwangerschaftswoche

TABELLE 4

**Die Art der Fragestellung bestimmt die Risiko-Charakterisierung. Beispiel Paroxetin in der Schwangerschaft und Herzfehler mit Annahme eines relativen Risikos (RR) von 1,5 für angeborene Herzfehler nach Exposition von Paroxetin im 1. Trimenon (37, 38) und einer Prävalenz (Hintergrundrisiko) von aufgerundet 100/10 000 für angeborene Herzfehler (8)**

Fragestellung	Antwort
Wie viele Kinder zusätzlich werden mit einer Herzfehlbildung geboren, wenn 10 000 Frauen Paroxetin im 1. Trimenon einnehmen?	50 Kinder
Wie hoch ist das individuelle Risiko für eine Herzfehlbildung beim Kind, wenn eine Schwangere im 1. Trimenon Paroxetin eingenommen hat?	1,5 % statt 1,0 %
Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für eine kausale Assoziation, wenn ein Kind nach Exposition im 1. Trimenon eine Herzfehlbildung aufweist?	1 : 2 (d. h. es ist doppelt so wahrscheinlich, dass die Herzfehlbildung unabhängig von Paroxetin entstanden ist)

TABELLE 5

**Die 10 im PVZ Embryonaltoxikologie am häufigsten angefragten Behandlungsindikationen in der Schwangerschaft\***

Behandlungsindikation	%
psychiatrische Erkrankungen	23,9
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17,2
chirurgische und medizinische Eingriffe	8,4
Erkrankungen des Nervensystems	7,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6,2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4,6
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4,6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3,3
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	3,2
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2,7

\* Auswertung der in 2018 im PVZ Embryonaltoxikologie eingegangenen Anfragen nach System Organ Class (SOC)-Einteilung MedDRA Version 21.1.

sächlich noch unbefriedigend ist, deuten bisherige Erfahrungen darauf hin, dass das Befinden der Mutter, das soziale Umfeld und die Interaktion mit dem Kind mindestens so prädiktiv für die spätere Entwicklung zum Beispiel von ängstlichen oder aggressiven Verhaltensweisen sind wie die pränatale Arzneimittelexposition (23–25).

Bisher gibt es keinen Wirkstoff, der sich, vom Vater bei erhaltener Fertilität zum Zeitpunkt der Zeugung eingenommen, als gesichert „paternal teratogen“ erwiesen hat. Allerdings muss eingeräumt werden, dass zu dieser Fragestellung weit weniger Daten vorliegen als zur Anwendung bei der Mutter.

Tabelle 1 fasst die wichtigsten erwiesenen Teratogene beim Menschen zusammen, deren Einsatz in der Schwangerschaft, vor allem im 1. Trimenon, vermieden

werden sollte, Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Fetotoxine und deren Auswirkungen bei Exposition im 2. und 3. Trimenon, und Tabelle 3 gibt nach ausgewählten Behandlungsindikationen geordnet einen Überblick zu den Mitteln der Wahl und für „tolerable“ Reservemittel. Diese Reservemittel sind meist weniger gut untersucht, ihr Sicherheitsbeleg ist weniger gut fundiert. Kontraindizierte beziehungsweise eindeutig inadäquate Mittel müssen unbedingt vermieden werden. Allerdings muss hier angemerkt werden, dass auch diese Mittel keineswegs jedes intrauterin exponierte Kind schädigen. Dies ist eine Frage des Expositionszeitfensters, der Dosis, und weiterer, oft nicht bekannter Faktoren. Daher darf eine versehentliche Anwendung in der Schwangerschaft keineswegs immer als Hochrisikosituation angesehen werden, die zum abrupten Absetzen der Medikation, unnötiger invasiver Diagnostik oder gar zum Abbruch der Schwangerschaft führt. Eine weiterführende, hochauflösende Ultraschalluntersuchung des Kindes („Feindiagnostik/Organultraschall“) ist das wichtigste diagnostische Instrument zur Beurteilung der Entwicklung des Fetus nach kritischer Exposition im 1. Trimenon.

Die Frage nach dem teratogenen Risiko eines Arzneimittels darf nicht nur kategorisch mit ja oder nein beantwortet werden, sondern erfordert unter Berücksichtigung der Studienlage Angaben zu Ausprägung und Wahrscheinlichkeit des Auftretens der dem Arzneimittel unterstellten Fehlbildungen. Nur bei sehr wenigen teratogenen Arzneimitteln liegt die Gesamtrate grobstruktureller Fehlbildungen bei über 10 % (Tabelle 1). Mittels weiterführender Ultraschalldiagnostik können negative Auswirkungen präzisiert werden. Die Beratung zum Arzneimittelrisiko muss zudem die individuelle klinische Situation (Therapieempfehlung, bereits stattgehabte Exposition, Kausalitätsbewertung bei Auffälligkeiten/Fehlbildungen) berücksichtigen – siehe Beispiel in Tabelle 4.

**Embryotox und die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft**

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie (Embryotox) gehört zur Charité Berlin und berät seit 1988 Ärzteschaft und Schwangere. Finanziert durch die Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie Industrie-unabhängige (Forschungs-)Projektförderung (unter anderem DFG, Bundesverband AOK, TK, KV Baden-Württemberg) hat sich Embryotox zum größten europäischen Referenzzentrum für Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft entwickelt. Jährlich werden etwa 14 000 Beratungen durchgeführt, ob zur Auswahl geeigneter Arzneimittel, zu Konsequenzen nach (vermeintlich) ungeeigneter Medikation oder differenzialdiagnostischen Erwägungen im Zusammenhang mit vorgeburtlichen Entwicklungsstörungen nach Arzneimittelaufnahme (siehe auch Tabelle 5). Außerdem nutzen durchschnittlich 10 000 Besucher täglich das Informationsangebot zu den wichtigsten 430 Arz-

neimitteln unter [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de). Über ein Online-Fragebogensystem kann eine individuelle Beratung auch von dieser Internetseite initiiert werden. Deutschsprachige Informationen zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft bieten auch Einrichtungen in Ulm ([www.reprotox.de](http://www.reprotox.de)), Österreich (Graz; [www.embryotox.at](http://www.embryotox.at)) und der Schweiz (Zürich; [www.sappinfo.ch](http://www.sappinfo.ch)).

Anlässlich der Beratung im PVZ Embryonaltoxikologie wird mit Zustimmung der Patientin mit einer Verlaufsdokumentation der Schwangerschaft begonnen. Die hierbei gewonnenen Daten einschließlich der Befunde beim Neugeborenen, neuerdings in einem Pilotprojekt bis zum Alter von zwei Jahren, werden Fall für Fall durch das multidisziplinär zusammengesetzte Embryotox-Team analysiert und fließen anonymisiert in prospektive Kohortenstudien und Fallserien ein. Auffällige Verläufe, manche erhält Embryotox auch retrospektiv als Berichte in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (sogenannte „UAW-Berichte“), werden nach Prüfung auf mögliche Kausalität an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise das Paul Ehrlich-Institut (PEI) weitergeleitet. Die genannten Maßnahmen dienen der kontinuierlichen Überwachung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft. Auf diese Weise können Signale generiert oder überprüft, Risiken quantifiziert oder Verdachtsmomente widerlegt werden. Dies betrifft nicht nur neu zugelassene Arzneimittel, sondern auch die Bestandsmedikation.

### Medikation in der Stillzeit

Anders als Informationen auf dem Beipackzettel vermuten lassen: Für fast jede Indikation finden sich „stillkompatible“ Arzneimittel. Wie in der Schwangerschaft müssen hierfür aber spezielle Informationsmedien wie zum Beispiel Embryotox oder [2–5, 24, 26–28] befragt werden. Bei richtiger Auswahl sind Stillpausen, Abpumpen oder gar Abstillen nicht gerechtfertigt. Einzeldosen erscheinen bei kaum einem Arzneimittel riskant für das gestillte Kind – wenn man von Ausnahmen wie beispielsweise Zytostatika und Radionuklidern absieht. Wiederholte Einnahme oder Langzeitmedikation können aber über die Muttermilch zur Anreicherung im Säugling und zu Nebenwirkungen führen. In erster Linie betrifft das zentral wirksame Arzneimittel: Opioiden, Psychopharmaka und Antiepileptika. Die betreuenden Pädiater beziehungsweise Hebammen sollten Kenntnis von der Arzneimitteltherapie der stillenden Mutter haben. Generell soll bei jeder mehrtägigen Medikation der Mutter darauf geachtet werden, ob Symptome beim Stillkind neu auftreten. Im Verdachtsfall sollte die Konzentration des Arzneimittels im Blut des Säuglings bestimmt und gegebenenfalls Embryotox zur weiteren Bewertung kontaktiert werden. Junge Säuglinge unter zwei Monaten reagieren empfindlicher auf eine (Dauer)Medikation der Mutter als ältere Säuglinge, dies gilt insbesondere für Frühgeborene. Da vor allem Frühgeborene und kranke Säuglinge von Muttermilch profitieren, sollte man bei dieser empfindlichen Population eine mütterliche Medikation nicht vorschnell zum Anlass

### Kernaussagen

- Die differenzierte Charakterisierung des Arzneimittelrisikos in der Schwangerschaft sichert die Compliance und vermeidet Ängste.
- Unkritisches Absetzen einer wirksamen Medikation kann auch das Ungeborene gefährden.
- Jede chronische Erkrankung sollte bereits bei Planung einer Schwangerschaft stabil eingestellt werden, um eine potenziell riskante Therapieeskalation in der Schwangerschaft zu vermeiden.
- Im gesamten gebärfähigen Alter sollten schwangerschaftskompatible Arzneimittel bevorzugt werden.
- Die betreuenden Gynäkologen sollte bei jeder ihrer Patientinnen im gebärfähigen Alter einen fachübergreifenden Überblick potenziell schwangerschaftsinadäquater Arzneimittel haben.

nehmen, abzustellen. Last but not least: Nach der Schwangerschaft kann vor der Schwangerschaft sein. Auch in der Stillzeit kann eine Schwangerschaft eintreten. Deshalb sollten bei einer Neueinstellung in der Stillzeit (auch) schwangerschaftskompatible Arzneimittel bevorzugt werden.

### Fazit

Für fast alle Behandlungsindikationen gibt es Arzneimittel, deren Anwendung in der Schwangerschaft (und der Stillzeit) vertretbar ist. Die Auswahl eines Arzneimittels muss anhand hierfür qualifizierter Literatur [2–5, 24, 26–28] oder nach Konsultation einschlägiger Einrichtungen (zum Beispiel Embryotox) erfolgen – bei chronischen Erkrankungen oder wiederkehrender behandlungspflichtiger Symptomatik möglichst schon vor einer Schwangerschaft. Primär sollten Frauen im gebärfähigen Alter mit schwangerschaftskompatiblen Arzneimitteln behandelt werden. Neue beziehungsweise unzureichend untersuchte Arzneimittel sind nur dann akzeptabel, wenn die Mittel der Wahl nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden. Nachweislich entwicklungstoxische Substanzen sind strikt zu meiden. Andererseits stellt die Einnahme eines für Schwangere kontraindizierten Mittels nicht zwangsläufig eine Hochrisikosituation dar. Allein die Tatsache einer solchen Exposition begründet keineswegs einen Schwangerschaftsabbruch. Die Beratungs-assoziierte Verlaufserfassung von exponierten Schwangerschaften durch Embryotox ermöglicht qualitativ hochwertige Beobachtungsdaten zur Präzisierung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

### Förderung

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie wird unter anderem durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und durch die Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit finanziert.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 28. 5. 2019, revidierte Fassung angenommen: 5. 9. 2019

Literatur

1. Berard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, et al.: The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One* 2019; 14: e0219095.
2. Schaefer C, Peters P, Miller RK: *Drugs during pregnancy and lactation*. 3rd. eds. New York: Elsevier/Academic Press; 2015.
3. Mother to baby: Medications & more during pregnancy & breast-feeding. Ask the experts. In: *Fact Sheets. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS)*, Brentwood, Tennessee. 2019. [www.mothers-to-baby.org/fact-sheets-parent/](http://www.mothers-to-baby.org/fact-sheets-parent/). (last accessed on 1 September 2019).
4. Reprotox 2019. [www.reprotox.org/](http://www.reprotox.org/). (last accessed on 1 September 2019).
5. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Berlin. 2019. [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de). (last accessed on 1 September 2019).
6. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP): *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*. London: European Medicines Agency; 2008. 1–18.
7. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: *Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling*. Final rule. 2014; 1–54.
8. European Platform on Rare Disease Registration: *Prevalence per 10 000 births. All anomalies – 2011 to 2017 – All full registries – include genetic anomalies*. [www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables](http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables). (last accessed on 1 September 2019).
9. Rösch C, Steinbicker V: *Aetiology of congenital malformations-analysis of malformation registry data compared with the Kalter & Warkany-study (Abstract)*. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 503–4.
10. Landgraf MN, Heinen F, et al.: *S3-Leitlinie Diagnose der Fetalen Alkoholspektrumstörungen FASD*. Langfassung. Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP); 2016. 1–221.
11. Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J, Burd L, Popova S: *Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth. A systematic review and meta-analysis*. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 948–56.
12. Landgraf MN, Nothacker M, Kopp IB, Heinen F: *Clinical practice guideline: The diagnosis of fetal alcohol syndrome*. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 703–10.
13. Finer LB, Zolna MR: *Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008–2011*. *N Engl J Med* 2016; 374: 843–52.
14. Sedgh G, Singh S, Hussain R: *Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends*. *Stud Fam Plann* 2014; 45: 301–14.
15. Statistisches Bundesamt: *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011, 2016: Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019; 2019/01/31*.
16. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ: *Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate Mofetil*. *J Pediatr Genet* 2015; 4: 42–55.
17. Henry D, Dormuth C, Winquist B, et al.: *Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy*. *CMAJ* 2016; 188: 723–30.
18. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S: *Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis*. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 417–41.
19. Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, et al.: *Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes*. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 564–74.
20. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al.: *The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e309–e20.
21. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al.: *Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications*. *JAMA* 2005; 293: 2372–83.
22. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al.: *Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes*. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1214–20.
23. Nonnenmacher N, Noe D, Ehrental JC, Reck C: *Postpartum bonding: the impact of maternal depression and adult attachment style*. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19: 927–35.
24. Rohde A, Dorsch V, Schaefer C: *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. 4<sup>th</sup> edition Stuttgart: Thieme; 2016.
25. Erickson NL, Hancock GR, Oberlander TF, Brain U, Grunau RE, Gartstein MA: *Prenatal SSRI antidepressant use and maternal internalizing symptoms during pregnancy and postpartum: exploring effects on infant temperament trajectories for boys and girls*. *J Affect Disord* 2019; 258: 179–94.
26. *LactMed: A toxnet database. drugs and lactation database*. U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD. 2019. [www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm) (last accessed on 1 September 2019).
27. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8<sup>th</sup> edition. Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
28. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB: *Drugs in pregnancy and lactation*. 11<sup>th</sup> edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
29. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P-C, Olsen J: *Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders*. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 313–20.
30. Bornehag C-G, Reichenberg A, Hallerback MU, et al.: *Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months*. *Eur Psychiatry* 2018; 51: 98–103.
31. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, et al.: *Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study*. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27: 1191–201.
32. Henderson AJ, Shaheen SO: *Acetaminophen and asthma*. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: 9–16.
33. Shaheen SO, Lundholm C, Brew BK, Almqvist C: *Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma*. *Eur Respir J* 2019; 53. pii: 1801090.
34. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG: *Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial*. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 3647–54.
35. Ohlsson A, Shah PS: *Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants*. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD010061.
36. Dathe K, Frank J, Padberg S, et al.: *Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort*. *BJOG* 2019; [Epub ahead of print].
37. Wemakor A, Casson K, Garne E, et al.: *Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study*. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 1187–98.
38. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF: *First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies*. *Birth Defects Res (Part A)* 2010; 88: 159–70.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Christof Schaefer  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie  
 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
 Campus Virchow Klinikum  
 Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
[christof.schaefer@charite.de](mailto:christof.schaefer@charite.de)

**Zitierweise**

Dathe K, Schaefer C: *The use of medication in pregnancy*. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 783–90. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0783

► **Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:**  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Berichtigung**

Der Artikel von Ralph Buchert und Co-Autoren „Nuklearmedizinische Diagnostik bei Parkinson-Syndromen“ wird auf dem Titelblatt zu Heft 44 bedauerlicherweise falsch angekündigt als: „Pankreas-Syndrom: Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren“. Richtigerweise muss es lauten: „**Parkinson-Syndrom: Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren**“.

MWR