

Antipsychotika in der Schwangerschaft

Eine Betrachtung aus regulatorischer Sicht

Martin Huber, Gabriele Schlosser-Weber, Norbert Paeschke und Karl Broich, Bonn

Bei der Therapie psychischer Erkrankungen während einer Schwangerschaft sind vielschichtige Aspekte zu berücksichtigen. Der potenziellen Schädigung des ungeborenen Kindes durch die Medikation stehen die Risiken einer Nichtbehandlung der werdenden Mutter gegenüber. Letztere kann sich ebenfalls negativ auf das Kind auswirken. Insbesondere das abrupte Absetzen einer bestehenden und wirksamen Therapie bei Eintritt einer Schwangerschaft ist als problematisch anzusehen und mit dem Risiko eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung der Erkrankung verbunden. Neben dem Einsatz anderer Interventionsmöglichkeiten (u. a. Psychotherapie) ist daher die Gabe von Psychopharmaka, beispielsweise Antipsychotika, in vielen klinischen Situationen unverzichtbar. Allerdings ist derzeit in Deutschland kein einziges Antipsychotikum explizit für die Anwendung während der Schwangerschaft zugelassen. Doch nur bei wenigen antipsychotisch wirksamen Substanzen stellt eine Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation dar. In vielen Fällen ist eine individuelle Abwägung von erwartetem Nutzen und potenziellen Risiken vor Einsatz des entsprechenden Arzneimittels erforderlich.

Der folgende Beitrag möchte und kann kein Leitfaden für die Behandlung von psychischen Erkrankungen während einer Schwangerschaft in der klinischen Praxis sein. Ziel ist es vielmehr, einen kurzen Überblick über die Thematik zu geben und hierbei insbesondere wichtige Aspekte aus regulatorischer Sicht darzustellen.

Schlüsselwörter: Antipsychotika, Schwangerschaft, Nebenwirkungen

Psychopharmakotherapie 2015;22:278–85.

Psychische Erkrankungen wie Schizophrenie oder bipolare Störung während einer Schwangerschaft stellen den behandelnden Arzt vor besondere Herausforderungen. Gerade hinsichtlich des Auftretens einer bipolaren Störung sind Frauen im gebärfähigen Alter in besonderem Maße betroffen: Die Erstdiagnose erfolgt am häufigsten im jungen Erwachsenenalter, und im Gegensatz zur Schizophrenie treten bipolare Störungen bei Frauen insgesamt häufiger auf [11]. Schwere psychische Störungen während der Schwangerschaft können teilweise langfristige Auswirkungen auf das Wohlergehen von Mutter und Kind selbst, aber auch auf das Umfeld haben [15]. In vielen Fällen ist daher im Interesse der Sicherheit der Mutter und des Kindes bzw. im Hinblick auf eine Sicherstellung der Versorgung des

Neugeborenen nach der Geburt eine (medikamentöse) Behandlung unumgänglich [6].

Im klinischen Alltag ergeben sich meist vier verschiedene Szenarien (modifiziert nach [12]):

- Erkrankte Frauen unter stabiler antipsychotischer Medikation mit Kinderwunsch
- Erkrankte Frauen unter stabiler antipsychotischer Medikation, die schwanger werden
- Schwangere Frauen, die erstmalig eine psychische Erkrankung entwickeln
- Schwangere Frauen mit einem Wiederauftreten/Rückfall der psychischen Erkrankung

Auch vor dem Hintergrund ungeplanter Schwangerschaften sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter mit schweren

psychischen Störungen Zugang zu entsprechenden Beratungsmöglichkeiten haben; hierbei ist insbesondere das individuelle Risiko eines Rückfalls oder eines Wiederauftretens der Erkrankung zu berücksichtigen [15]. Ein abruptes Absetzen einer bestehenden und wirksamen antipsychotischen Therapie bei Eintritt einer Schwangerschaft sollte aufgrund des damit verbundenen Rückfallrisikos nach Möglichkeit vermieden werden [12]. In jedem einzelnen Fall muss aber schlussendlich eine individuelle Abwägung gegenüber den möglichen Risiken für das ungeborene Kind

Dr. Martin Huber, Dr. Gabriele Schlosser-Weber, Dr. Norbert Paeschke, Prof. Dr. Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: martin.huber@bfarm.de

durch die Anwendung des Arzneimittels erfolgen.

Antipsychotika während der Schwangerschaft – regulatorische Aspekte

Antipsychotika (synonym: Neuroleptika) lassen sich anhand ihrer Eigenschaften in zwei Gruppen gliedern: in konventionelle (typische) und in sogenannte atypische Antipsychotika. Ebenfalls gebräuchlich sind die Bezeichnungen Antipsychotika der ersten bzw. zweiten Generation. Unabhängig von dieser Aufteilung handelt es sich bei den Antipsychotika hinsichtlich chemischer Struktur und Wirkprofil um eine sehr heterogene Klasse von Arzneimitteln – auch innerhalb der beiden genannten Gruppen bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. In Deutschland existiert derzeit kein einziges Antipsychotikum, welches explizit für die Anwendung während der Schwangerschaft zugelassen ist. Bei nur wenigen dieser Arzneimittel stellt allerdings eine Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation dar. In vielen Fällen ist vor Einsatz des entsprechenden Antipsychotikums eine individuelle Abwägung von erwartetem Nutzen und potenziellen Risiken notwendig. Neben dem Risiko für Fehlbildungen spielen hierbei unter anderem auch mögliche perinatale Komplikationen sowie Auswirkungen auf die kindliche Verhaltensentwicklung eine Rolle [9].

Für die vorliegende Arbeit wurde jeweils der Abschnitt 4.6 *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit* der Fachinformation für die in Deutschland verkehrsfähig zugelassenen Antipsychotika (basierend auf der jeweiligen Originatorzulassung, soweit verfügbar) hinsichtlich der Aussagen zu einer Anwendung in der Schwangerschaft ausgewertet:

- Pipamperon (Dipiperon[®]), Sulpirid (Dogmatil[®]): eine Schwangerschaft stellt eine *absolute Kontraindikation* dar
- Chlorprothixen (Truxal[®]), Sertindol (Serdolact[®]): eine Anwendung wäh-

rend der Schwangerschaft *darf nicht* erfolgen

- Melperon (als Generikum exemplarisch Melneurin[®]): *soll* in der Schwangerschaft *nicht* verordnet werden
- Einige Phenothiazine (Levomepromazin [Neurocil[®]], Perazin [Taxilan[®]], Perphenazin [Decentan[®]], Prothipendyl [Dominal[®]): *sollen im ersten Trimenon nicht* angewendet werden (*im zweiten und dritten Trimenon* nur bei *zwingender Indikation* unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind)

Für die anderen, oben nicht einzeln aufgeführten Antipsychotika ist die Anwendung in der Schwangerschaft gemäß Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen. Der Abschnitt 4.6 enthält hier Empfehlungen wie:

- „Soll/sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich“
- „Nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung“
- „Wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus“
- „Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich werden, müssen Nutzen für die schwangere Frau und Risiko für den Fötus sorgfältig gegeneinander abgewogen werden“

Auf die Notwendigkeit einer Kontrazeption während der Behandlung weisen darüber hinaus die Fachinformationen zu Benperidol (Glianimon[®]), Bromperidol (Impromen[®]), Clozapin (Leponex[®]), Haloperidol (Haldol-Janssen[®]), Pipamperon (Dipiperon[®]) sowie Ziprasidon (Zeldox[®]) hin.

Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation sind die für die jeweilige Substanz verfügbaren Daten aus Humanstudien sowie tierexperimentellen Untersuchungen wiedergegeben. Vielfach ist die Datenlage jedoch begrenzt und es liegen (noch) keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung des Arzneimittels bei Schwangeren vor. Dies bedingt, dass – auch vor dem Hin-

tergrund haftungsrechtlicher Aspekte – nur eingeschränkte Empfehlungen zum Einsatz in der Schwangerschaft gemacht werden. Die Angaben in den Fachinformationen spiegeln die generelle Schwierigkeit bzw. das Dilemma der Thematik wider: Aus ethischen Gründen existieren für Psychopharmaka keine kontrollierten randomisierten Studien zur Anwendung bei Schwangeren. Diesbezügliche Erkenntnisse stützen sich daher im Wesentlichen auf einzelne Fallberichte, Fallserien oder Kohortenstudien sowie Tierstudien, die jedoch alle bezüglich ihrer Aussagekraft mit Limitationen behaftet sind [6, 12, 18]. Vor diesem Hintergrund empfiehlt das Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) im Rahmen seiner International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects in Guideline 17, dass auch schwangere Frauen prinzipiell für biomedizinische Forschung infrage kommen sollen – solange diese für die spezifischen Gesundheitsbedürfnisse einer Schwangeren und ihres Fötus bzw. für schwangere Frauen insgesamt Relevanz hat [4].

Untersuchungen zur Anwendungshäufigkeit

Trotz der oben dargelegten Problematik werden Antipsychotika im klinischen Alltag auch in der Schwangerschaft eingesetzt. Im Folgenden sollen kurz Daten zur Anwendungshäufigkeit in Europa (am Beispiel Großbritannien) sowie den USA zusammengefasst werden.

Eine Studie basierend auf Daten aus Großbritannien (Clinical Practice Research Datalink [CPRD]’s Mother-Baby Link) für den Zeitraum 1989 bis 2010 konnte eine Abnahme der Verschreibungen von Antipsychotika nach dem Beginn der Schwangerschaft zeigen [20]. Ohne Berücksichtigung des vorwiegend als Antiemetikum angewendeten Wirkstoffs Prochlorperazin ergab sich ein U-förmiges Muster bezüglich der Verordnungshäufigkeit: 0,15% aller Frauen erhielten Antipsy-

chotika drei Monate vor der Schwangerschaft, 0,13% im ersten, 0,08% im zweiten, 0,07% im dritten Trimenon sowie wiederum 0,15% in den drei Monaten nach der Schwangerschaft. Für typische und atypische Antipsychotika ergab sich hierbei ein ähnliches Muster. Von den Frauen mit Antipsychotikaverordnungen in den drei Monaten vor der Schwangerschaft und im dritten Trimenon beendeten 72,30% die Behandlung. 7,51% vereinfachten diese, vorwiegend im Sinne einer Dosisreduktion. Bei 11,11% gab es keine Änderung, während bei 4,07% die Behandlung intensiviert wurde. 0,03% der Nichtanwenderinnen in den drei Monaten vor der Schwangerschaft wurden Antipsychotika im dritten Trimenon verschrieben.

Auch eine weitere Studie aus Großbritannien – durchgeführt anhand der Datenbank THIN (The Health Improvement Network) unter Berücksichtigung des Zeitraumes 1995 bis 2012 – ergab, dass Antipsychotika vielfach in der Schwangerschaft abgesetzt werden [23]. Bei 0,29% der untersuchten Schwangerschaften wurden Antipsychotika in den sechs Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft verschrieben und in 0,19% nach Ende der sechsten Schwangerschaftswoche. Während die jährliche Prävalenz der Verordnung von Antipsychotika vor und während der Schwangerschaft im betrachteten Zeitraum über viele Jahre relativ konstant blieb, zeigte sich ab 2007 insgesamt ein Anstieg, beruhend auf einer Zunahme der Verschreibungen von Atypika bei gleichzeitiger Abnahme der Verordnungszahl für typische Antipsychotika. Die Anwendung von Antipsychotika wurde aber von schwangeren Frauen häufiger gestoppt als von nicht schwangeren. Nur 38% der Frauen unter atypischen Antipsychotika vor Beginn der Schwangerschaft erhielten diese auch noch zu Beginn des dritten Trimenons; bei den typischen Antipsychotika lag der Anteil mit 19% noch deutlich niedriger.

Zahlen aus den USA deuten ebenfalls eine Zunahme der Anwendung von Atypika in der Schwangerschaft an.

Eine 2013 veröffentlichte Arbeit (Untersuchungszeitraum 1985 bis 2005) zeigte einen signifikanten Anstieg der Anwendung von atypischen Antipsychotika von 1,73 pro 1000 Schwangerschaften im Zeitraum 2000 und früher auf 16,52 im Jahr 2005 [8]. Gleichzeitig konnte eine deutliche Abnahme hinsichtlich der Anwendung von typischen Antipsychotika verzeichnet werden. Die Zahl der Verordnungen sank von 7,77 pro 1000 Schwangerschaften im Zeitraum 1995 und früher auf 0,99 in 2005.

Eine weitere Studie basierend auf Lebergebirten im Zeitraum 2001 bis 2007 erbrachte ähnliche Resultate [28]: Von der Gesamtzahl ausgewerteter Geburten betrafen 0,72% Frauen, die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Spanne 60 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zur Geburt ein atypisches Antipsychotikum angewendet hatten, und 0,09% Frauen, die ein typisches Antipsychotikum (ausgenommen die primär antiemetisch wirksamen Substanzen Prochlorperazin und Promethazin) eingenommen hatten. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein Anstieg der Anwendung von Atypika um den Faktor 2,5, während diese für typische Antipsychotika konstant blieb. Am höchsten war die Prävalenz jeweils im ersten Trimenon und sank dann im weiteren Verlauf der Schwangerschaft ab.

Aktuelle Empfehlungen aus Leitlinien und der Literatur

In den verfügbaren Guidelines und Therapieleitlinien zur Anwendung von Psychopharmaka wird in unterschiedlichem Umfang der Einsatz von Antipsychotika während der Schwangerschaft thematisiert. Im Rahmen der Untersuchungen zur plazentaren Passage für unterschiedliche Neuroleptika an 50 Schwangeren zeigten Newport et al. 2007 einen Übergang von 23,8% für Quetiapin, von 49,2% für Risperidon, von 65,5% für Haloperidol und 72,1% bei Olanzapin [21]. Grundsätzlich sei angemerkt, dass die folgenden Ausführungen keine Empfehlungen des BfArM darstellen, sondern lediglich

den Inhalt der genannten Quellen wiedergeben.

Ausführlich wird die Thematik in der S3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ behandelt [6]. Hier finden sich Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der bipolaren Störung während der Schwangerschaft, die – wie bereits angeführt – auf einer Datenlage mit limitierter Evidenz beruhen und daher als klinische Konsenspunkte (KKP) formuliert sind. Etwa 2000 Fallbeschreibungen sind Grundlage dieser Empfehlungen zur Anwendung von Neuroleptika. Da sich Ordnungs- und Beobachtungszeitraum der seit den 50er-Jahren verwendeten typischen Neuroleptika von dem der seit den 90er-Jahren verwendeten atypischen Neuroleptika deutlich unterscheidet, gelten prinzipiell Aussagen zur Einnahme während der Schwangerschaft für typische Neuroleptika wie Haloperidol als sicherer. Die folgenden Empfehlungen (Empfehlungsgrad KKP) entstammen der S3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ [6]:

- „Haloperidol kann zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Haloperidol ist nicht bekannt. Bei der Verordnung müssen unerwünschte Wirkungen (z. B. EPMS) bedacht werden. Die Möglichkeit der Verabreichung nebenwirkungsärmerer Substanzen, wie z. B. einiger atypischer Neuroleptika, sollte erwogen werden.“
- „Olanzapin sollte zu einer Akutbehandlung einer Manie und zu einer Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Olanzapin ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.“
- „Quetiapin soll zu einer Akutbehandlung einer Depression, einer Manie und zu einer Phasenprophylaxe bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Quetiapin ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.“

- „Risperidon sollte zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität von Risperidon ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanz gering ist.“
- „Andere atypische Neuroleptika, wie z. B. Aripiprazol und Ziprasidon können zu einer Akutbehandlung einer Manie bei Schwangeren und Stillenden erwogen werden. Eine spezifische Teratogenität dieser Substanzen ist nicht bekannt. Jedoch ist einschränkend zu bedenken, dass die Datenlage für diese Substanzen sehr gering ist.“
- „Abratend: Clozapin sollte bei schwangeren Patientinnen nicht eingesetzt werden. Es besteht ein Risiko für schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei Mutter und Kind.“

Die 2006 veröffentlichte S3-Leitlinie für die Behandlung der Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) umfasst ebenso ein kurzes Kapitel zum Gebrauch von Antipsychotika während der Schwangerschaft [5]. Sie befindet sich nach Ablauf ihrer Gültigkeit derzeit jedoch in Überarbeitung.

Die Aktualisierung der internationalen Guideline der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) zur Behandlung der Schizophrenie formuliert im Kapitel Schwangerschaft und Stillzeit folgende allgemeine Prinzipien zur antipsychotischen Behandlung der Schizophrenie während der Schwangerschaft (modifiziert nach [12]):

- Bei fehlender Kontraindikation sollte zunächst ein Antipsychotikum, welches bereits in der Vergangenheit eine zufriedenstellende Wirksamkeit gezeigt hat, eingesetzt werden.
- Falls möglich und klinisch gerechtfertigt, sollte die Einleitung einer Behandlung wegen des höchsten Missbildungsrisikos im ersten Trimenon auf das zweite oder dritte Trimenon verschoben werden. Falls eine Behandlung im ersten Trimenon kli-

nisch notwendig ist, muss diese einer klaren Nutzen-Risiko-Analyse folgen.

- Die minimal effektive Dosis eines Antipsychotikums sollte gewählt, Kombinationsbehandlungen sollten vermieden werden. Vor Beginn der medikamentösen Behandlung sollten alle psychosozialen Behandlungen ausgeschöpft sein.
- Therapeutisches Drug-Monitoring sollte erfolgen, um Veränderungen im Stoffwechsel der Mutter während der Schwangerschaft festzustellen.
- Abruptes Absetzen der antipsychotischen Medikation ist aus Gründen der erhöhten Rückfallgefahr, geburtshilflicher Komplikationen sowie Schaden für den Fötus zu vermeiden.
- Generell wird der Einsatz einer oralen Medikation wegen flexiblerer Dosierungsmöglichkeiten empfohlen; bei Patientinnen, die unter einer Depotmedikation gut eingestellt sind, sollte diese jedoch möglichst beibehalten werden.

Daneben existiert in der Literatur eine Vielzahl an entsprechenden Übersichten und Originalarbeiten zu diesem Thema, deren Vorstellung im Einzelnen aus Platzgründen nicht möglich ist. Der folgende Abschnitt fokussiert daher auf aktuelle Publikationen aus der letzten Zeit, die teilweise auch unterschiedliche Schlussfolgerungen liefern:

2005 wurde in Australien das National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy (NRAMP) als prospektive Kohortenstudie zur Einnahme von Antipsychotika während der Schwangerschaft initiiert. Der Beobachtungszeitraum umfasst die Schwangerschaft, die Geburt sowie das erste Lebensjahr der geborenen Kinder [16, 17]. Bislang am häufigsten verschrieben wurde Quetiapin, gefolgt von Olanzapin. Typische Antipsychotika wurden bisher nur bei elf Patientinnen der Studie verordnet. Erste Auswertungen bis zum Jahr 2012 von über 147 beobachteten Schwangerschaften mit 142 Lebendgeborenen und 100 Kindern im Alter von einem Jahr erbrachten eine unerwartet hohe Zahl von Atemnot (37% der 142 Neugeborenen) und Entzugssymptomen bei den

Neugeborenen. Die Autoren assoziieren dieses Auftreten in Zusammenhang mit der Verordnung höherer Dosen der Antipsychotika oder der begleitenden Einnahme von Stimmungsstabilisatoren. Bei den Müttern konnte unter der Einnahme von Antipsychotika das vermehrte Auftreten von Gestationsdiabetes und Gewichtszunahme beobachtet werden.

Die von Sorensen et al. berichteten Ergebnisse auf der Basis einer historischen Kohortenstudie weisen für Frauen mit Einnahme von Antipsychotika während der Schwangerschaft auf ein erhöhtes Risiko für spontane Aborte hin, verglichen mit während der Schwangerschaft behandlungsnaiven Frauen [27]. Kein Unterschied hinsichtlich des Abortrisikos wurde für die Einnahme während der Schwangerschaft im Vergleich zur Einnahme vor Eintreten einer Schwangerschaft gefunden.

Eine Metaanalyse von Coughlin et al. unter Einschluss von 13 Kohortenstudien stellte eine Beziehung zwischen der Einnahme von Antipsychotika während der Schwangerschaft und Risiken wie Frühgeburt, Malformationen und vermindertem kindlichem Wachstum dar [3]. Auch wenn grundsätzlich von den Autoren wegen des Auftretens vieler Störvariablen wie der hohen Zahl an Raucherinnen, Substanzmissbrauch oder Adipositas eine Einschränkung der Aussagefähigkeit diskutiert wird, wird ungeachtet der Ursache dieses erhöhten Risikos zu einer engmaschigen Betreuung dieser Patientinnen geraten.

Eine Metaanalyse von Nulman schloss 12 Kohortenstudien zur Einnahme von atypischen Antipsychotika während der Schwangerschaft ein [22]. Auch hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen pränataler Behandlung und einem erhöhtem Risiko für größere Malformationen sowie Frühgeburten. Im Gegensatz zu einer Polypharmakotherapie mit zusätzlicher Einnahme weiterer Psychotropika war das kindliche Risiko unter Monotherapie geringer.

Vigod et al. konnten in ihrer Kohortenstudie zu metabolischen Komplikationen unter der Einnahme ei-

nes Antipsychotikums während der Schwangerschaft kein unabhängig erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes im Vergleich zu einer behandlungsnaiven Kontrollgruppe feststellen [29].

Ennis und Damkier stellten das Risiko kongenitaler Malformationen unter der Behandlung mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol während des ersten Trimenons dar [7]. Hierbei zeigte sich kein erhöhtes Risiko unter der Behandlung mit Olanzapin. Für Quetiapin und Risperidon war das Risiko nicht wesentlich erhöht, während es für Aripiprazol aufgrund einer geringen Datenlage nicht sicher abschätzbar war.

Spontanmeldesystem zur Erfassung von Nebenwirkungen

Erkenntnisse zu den Effekten der Anwendung von Antipsychotika während der Schwangerschaft lassen sich auch – zumindest in Teilen – im Rahmen der sogenannten Spontanberichterstattung von Nebenwirkungen gewinnen. Der Begriff *Nebenwirkung* wird im Arzneimittelgesetz (AMG) in § 4 Abs. 13 wie folgt definiert [1]:

„Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, *kongenitalen Anomalien* oder *Geburtsfehlern* führen.“

Kongenitale Anomalien sowie Geburtsfehler werden dementsprechend aufgrund ihrer besonderen Bedeutung als schwerwiegend klassifiziert.

Bei Spontanmeldungen zu Nebenwirkungen (synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen – UAW) handelt es sich um Berichte, die nicht aus systematischen Untersuchungen (beispielsweise klinischen Studien) stammen, sondern – wie der Name besagt – *spontan* berichtet werden; in Deutschland erfolgt dies vor allem durch Angehörige

Abb. 1. Onlineformular zur Meldung von Nebenwirkungen durch Angehörige der Heilberufe [14]

der Heilberufe (insbesondere Ärzte) [13]. Nebenwirkungen von Arzneimitteln werden im Regelfall bereits im Rahmen der klinischen Prüfung vor der Zulassung erfasst und ausgewertet. Die Bedingungen in klinischen Studien spiegeln aber teilweise nur begrenzt den klinischen Alltag nach der Zulassung eines Arzneimittels wider; bestimmte Patientengruppen (z. B. schwangere Frauen) sind nicht oder nur sehr eingeschränkt repräsentiert. Selten und sehr selten auftretende Nebenwirkungen können häufig aufgrund der begrenzten Zahl eingeschlossener Patienten nicht detektiert werden. Berichte zu Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung stellen daher einen wichtigen Beitrag zur Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln dar [13].

Für die Meldung einer Nebenwirkung muss der Kausalzusammenhang nicht belegt sein. Vielmehr ist der Verdacht ausreichend, dass die bei einem Patienten beobachteten schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen durch das Arzneimittel bedingt sein könnten. An dieser Stelle soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen einfach und bequem über ein Onlineformular zu melden, das auf den Websites des Bundesinstituts für Arzneimittel

und Medizinprodukte (BfArM) (<http://www.bfarm.de>) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) (<http://www.pei.de>) verfügbar ist (Abb. 1).

Für den vorliegenden Übersichtsartikel wurde mit Stichtag 22.07.2015 eine Recherche in der Datenbank des BfArM zu Nebenwirkungsberichten aus Deutschland im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika durchgeführt. Der Fokus lag auf Nebenwirkungen aus den beiden Systemorganklassen *Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen* sowie *kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen*. Die Abfrage berücksichtigte alle derzeit in Deutschland verkehrsfähig zugelassenen Antipsychotika. Die Ausgabe der Ergebnisse erfolgte wirkstoffbezogen. Zu beachten ist, dass ein Fallbericht auch mehrere Nebenwirkungen enthalten kann. Die Ergebnisse der Recherche sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Was die Art der gemeldeten Nebenwirkungen betrifft, so umfassen die Berichte zu den einzelnen Wirkstoffen ein breites Spektrum an Symptomen. Im Wesentlichen bewegen sich diese aber im Rahmen der Erkenntnisse, die auch Grundlage und Bestandteil der aktuellen Empfehlungen aus Leitlinien und Literatur sind.

Tab. 1. Anzahl der Fallberichte zu Nebenwirkungen aus Deutschland, geordnet nach betroffenen Wirkstoffen (Stand: 22.07.2015)

Wirkstoff	SOC Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
Amisulprid	15	6
Aripiprazol	75	14
Asenapin	0	0
Benperidol	0	0
Bromperidol	3	1
Chlorprothixen	5	5
Clozapin	89	37
Droperidol	2	1
Flupentixol	12	9
Fluphenazin	4	2
Fluspirilen	22	10
Haloperidol	59	22
Levomepromazin	2	2
Loxapin	0	0
Lurasidon	0	0
Melperon	3	2
Olanzapin	105	27
Paliperidon	3	1
Perazin	4	8
Perphenazin	1	1
Pimozid	5	2
Pipamperon	8	9
Prothipendyl	6	3
Quetiapin	111	51
Risperidon	58	17
Sertindol	0	0
Sulpirid	2	0
Thioridazin	5	1
Tiaprid	1	1
Ziprasidon	11	7
Zuclopenthixol	3	1

SOC (System Organ Class): Systemorganklasse

Bei der Interpretation der dargestellten Daten ist zu berücksichtigen, dass basierend auf der Spontanberichterstattung nur selten definitive Aussagen zu einem kausalen Zusammenhang zwischen dem angewendeten Arzneimittel und der aufgetretenen Nebenwirkung möglich sind; auch können nur sehr eingeschränkt Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gemacht werden [13].

Hinweise auf extrapyramidale Symptome sowie Entzugserscheinungen in den Fachinformationen zu Antipsychotika

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich <Wirkstoffname>) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Arzneimittellentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.)

Im vorliegenden Fall liegen für Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin sowie Risperidon die meisten Fallberichte zu Nebenwirkungen aus den beiden untersuchten Systemorganklassen vor. Die genannten Wirkstoffe gehören jedoch auch zu den am häufigsten verordneten Antipsychotika in Deutschland [19]. Die Zahlen spiegeln somit letztendlich auch das Verschreibungsverhalten wider.

Trotz aller damit verbundenen Einschränkungen können Nebenwirkungsberichte aus der Spontanerfassung neue Erkenntnisse zur Sicherheit von Arzneimitteln liefern, wie im folgenden Abschnitt anhand eines Beispiels weiter ausgeführt werden soll.

Extrapyramidale Symptome und Entzugserscheinungen bei Neugeborenen

Basierend auf Daten aus der weltweiten Spontanberichterstattung und Informationen, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Verfügung gestellt wurden, hatte die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) im Jahr 2011 das Risiko für extrapyramidale Symptome und Entzugserscheinungen bei Neugeborenen nach einer Exposition gegenüber Antipsychotika während der Schwangerschaft bewertet [24]. Eingeschlossen in die Auswertung waren sowohl typische als auch atypische Antipsychotika. Die PhVWP kam schließlich zu dem Schluss, dass ein Risiko für das Auf-

treten der untersuchten Symptome bei Neugeborenen nach einer Exposition gegenüber Antipsychotika während des letzten Trimenons besteht. Auch wenn die diesbezügliche Datenlage für einige Substanzen limitiert war, kann aus Sicht der PhVWP von einem Klasseneffekt ausgegangen werden. Um auf das mögliche Risiko hinzuweisen, wurde die Aufnahme einheitlicher Warnhinweise in die Fach- und Gebrauchsinformationen für die gesamte Gruppe der Antipsychotika empfohlen – dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass in vielen Fällen entsprechende Warnhinweise bis dato fehlten.

Die Empfehlungen der PhVWP wurden im Anschluss im Rahmen eines nationalen Stufenplanverfahrens in Deutschland umgesetzt und die Fach- und Gebrauchsinformationen aller Antipsychotika entsprechend ergänzt [2] (siehe **Kasten**).

Neben diesem allgemeinen Warnhinweis enthalten die Fachinformationen einiger Antipsychotika auch darüber hinausgehende konkrete Empfehlungen zur Anwendung: Flupentixol, Fluphenazin, Fluspirilen sowie Zuclopenthixol sollten in den letzten Schwangerschaftswochen nach Möglichkeit niedrig dosiert, Levomepromazin, Perazin und Perphenazin in den letzten zehn Tagen der Schwangerschaft gar nicht mehr angewendet werden.

Ein erhöhtes Risiko für postnatale Störungen bei Neugeborenen, deren Mütter Antipsychotika mindestens in der letzten Schwangerschaftswoche angewendet hatten, fand sich ebenfalls in einer 2013 veröffentlichten Arbeit, und zwar

sowohl für Antipsychotika der ersten wie auch der zweiten Generation; am häufigsten traten zentralnervöse Symptome auf [10].

Ausblick und Empfehlungen für die Praxis

Die im Zusammenhang mit einer Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen während einer Schwangerschaft zu berücksichtigenden Fragestellungen sind komplex und stellen den behandelnden Arzt im klinischen Alltag vor eine Herausforderung. Zur Verbesserung der Datenlage sind weitere Anstrengungen erforderlich, nicht nur im Hinblick auf Psychopharmaka beziehungsweise die Gruppe der Antipsychotika, die Gegenstand der vorliegenden Übersicht ist. In Deutschland fördert das BfArM – gemeinsam mit dem Land Berlin – das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie *Embryotox* (<https://www.embryotox.de>), das zum Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin gehört. Das Zentrum wurde im Jahr 1988 als Einrichtung des Bezirksamtes von Berlin-Charlottenburg gegründet und zählt zu den Gründungsmitgliedern von ENTIS (European Network of Teratology Information Services); es arbeitet unabhängig von der pharmazeutischen Industrie [26]. *Embryotox* initiierte verschiedene Kooperations- und Forschungsprojekte mit Einrichtungen in anderen europäischen Ländern sowie Instituten in Nordamerika, Russland und Israel und zählt inzwischen zu den führenden Referenzzentren für Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft in Europa [26]. Fast ein Fünftel der Anfragen an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie entfallen auf die Therapie psychischer bzw. psychiatrischer Symptome und machen damit Psychopharmaka zur am häufigsten angefragten Arzneimittelgruppe, was deren besondere Bedeutung in der Schwangerschaft unterstreicht. Für das BfArM und auch das PEI werden von *Embryotox* Nebenwirkungen von Arz-

neimitteln in der Schwangerschaft erfasst, bewertet und übermittelt.

Erkenntnisse aus der Arbeit des Zentrums fließen auch bei der Erstellung von Fachbüchern zum Thema mit ein. Neben substanzspezifischen Hinweisen werden allgemeine Empfehlungen zur Anwendung von Psychopharmaka während der Schwangerschaft gegeben. Im Folgenden sollen auszugswise für die klinische Praxis relevante Aspekte aus einem jüngst aktualisierten Lehrwerk wiedergegeben werden [25]:

- „Eine ungeplant unter Medikation eingetretene Schwangerschaft stellt per se keine Indikation zum sofortigen Absetzen oder Umstellen von Psychopharmaka dar. Es muss immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, basierend auf aktuellen und seriösen Informationsquellen.“
- „Die Einnahme von Psychopharmaka in der Frühschwangerschaft ist kein Grund zum Schwangerschaftsabbruch, wenn sich nicht durch pränataldiagnostische Untersuchungen konkrete Hinweise auf eine schwere fetale Schädigung ergeben.“
- „Die Entscheidung über Absetzen oder Umstellung der Medikation bei einer rezidivierenden Erkrankung muss (!) immer den allgemeinen Regeln der Rezidivprophylaxe folgen.“
- „In Schwangerschaft und Stillzeit sollte eine Monotherapie angestrebt werden. Aber auch hier gilt der Grundsatz ‚Never change a winning team‘ – es sei denn, man hat gewichtige Gründe für eine Umstellung.“
- „Es sollte immer die niedrigstmögliche, aber noch therapeutisch wirksame Dosis gewählt werden (‚So wenig wie möglich, aber so viel wie nötig‘).“
- „Durch Meldung exponierter Schwangerschaften über das Online-Formular unter www.embryotox.de tragen Sie zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft bei.“

Die aufgeführten Empfehlungen für den klinischen Alltag erscheinen auch aus regulatorischer Sicht sinnvoll.

Danksagung

Die Autoren danken Barbara Koch und Christine Röhl, Bonn, für die Durchführung der Recherchen.

Interessenkonflikte

MH: Vortragshonorare von Forum Institut für Management und Temas.

NP: Vortragshonorare von Forum Institut für Management und DGRA.

Für KB und GSW bestehen keine Interessenkonflikte.

Antipsychotics in pregnancy

Aspects to be considered when treating mental disorders during pregnancy are complex. The potential harm for the unborn child caused by the medication needs to be weighed against the risk of not treating the pregnant woman; the latter could have an adverse impact on the child as well. In particular the abrupt withdrawal of an ongoing and effective therapy in case of pregnancy has to be regarded as problematic and is associated with a risk for recurrence or deterioration of the disease. Apart from other ways of intervention (e.g. psychotherapy) administration of psychotropic drugs including antipsychotics is essential in many clinical situations. However, there is currently no antipsychotic explicitly authorised for use during pregnancy in Germany, although for only few of them pregnancy is an absolute contraindication. In many cases an individual judgment of expected benefits and potential risks is required before treatment.

This article does not intend to be a clinical guideline for the treatment of mental disorders during pregnancy. The aim is rather to give a short overview of the topic and to particularly focus on regulatory aspects.

Key words: Antipsychotics, pregnancy, adverse drug reactions

Literatur

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2222) geändert worden ist.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Antipsychotika: Nebenwirkungen bei Neugeborenen nach Anwendung im letzten Schwangerschaftsdrittel. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/antipsychotika-letzte-ssw.html (Zugriff am 06.09.2015).
3. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, et al. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125:1224–35.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, 2002.
5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und

- Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2006.
6. DGBS e. V. und DGPPN e. V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion, 2012.
 7. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:315–20.
 8. Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, Arbogast PG, et al. Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:794–801.
 9. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36:518–44.
 10. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:453–62.
 11. Hardoon S, Hayes JF, Blackburn R, Petersen I, et al. Recording of severe mental illness in United Kingdom primary care, 2000–2010. *PLoS One* 2013;8:e82365.
 12. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:142–70.
 13. Huber M, Blumberg A, Chatterjee S, Haenisch B, et al. Arzneimittelsicherheit – Herausforderung in einer alternden Gesellschaft. *Nervenarzt* 2014;85:1352–62.
 14. <https://humanweb.pei.de> (Zugriff am 06.09.2015).
 15. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384:1789–99.
 16. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, et al. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1335–45.
 17. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One* 2014;9:e94788.
 18. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl 2):1–56.
 19. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin: Springer-Verlag, 2014:921–65.
 20. Margulis AV, Kang EM, Hammad TA. Patterns of prescription of antidepressants and antipsychotics across and within pregnancies in a population-based UK cohort. *Matern Child Health J* 2014;18:1742–52.
 21. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214–20.
 22. Nulman I. The effects of the new antipsychotic medications on mothers and babies. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014;21:e542–7.
 23. Petersen I, McCrea RL, Osborn DJ, Evans S, et al. Discontinuation of antipsychotic medication in pregnancy: a cohort study. *Schizophr Res* 2014;159:218–25.
 24. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). Monthly report, July 2011 plenary meeting. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109581.pdf (Zugriff am 06.09.2015).
 25. Rohde A, Dorsch V, Schaefer C. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2015.
 26. Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind. *Dtsch Ärztebl* 2013;110:A-1048.
 27. Sørensen MJ, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Vestergaard M, et al. Risk of fetal death after treatment with antipsychotic medications during pregnancy. *PLoS One* 2015;10:e0132280.
 28. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:149–57.
 29. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2298.

? Fragen aus Klinik und Praxis ?

Sie haben ein pharmakotherapeutisches Problem, zu dem Sie gerne eine Fachmeinung hören möchten? Schreiben Sie uns. Wir leiten Ihre Frage an einen Experten weiter.
Fragen und Antworten, die von breiterem Interesse sind, drucken wir auch im Heft ab.

Schicken Sie Ihre Frage formlos an:

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Fax: (07 11) 2582-283

E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de