

Migränetherapie in der Schwangerschaft – Aktueller Kenntnisstand

Janet Schriever, Michael Bühlen, Martin Huber und Norbert Paeschke, Bonn

Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen im reproduktiven Alter (25 bis 45 Jahre) am höchsten. Die Verfügbarkeit wirksamer Therapeutika für Frauen, deren Migräneattacken auch während der Schwangerschaft fortbestehen, ist somit von besonderer Relevanz. Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden klinischen Erfahrung lassen sich für die Sicherheit von Arzneimitteln für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Aussagen treffen, die auf fundierter Datenbasis beruhen.

Schlüsselwörter: Migräne, Migräneprophylaxe, Schwangerschaft, Analgetika, Triptane, Valproinsäure

Psychopharmakotherapie 2015;22:305–12.

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels liegen in der Regel keine oder nur sehr wenige Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Sofern Frauen im reproduktiven Alter an klinischen Studien teilnehmen, wird die Anwendung sicherer Verhütungsmethoden während des Studienzeitraums allgemein als wichtiges Einschlusskriterium gefordert. Dadurch beruhen Empfehlungen bei Schwangeren zum Zeitpunkt der Erstzulassung eines Arzneimittels in der Regel auf präklinischen Ergebnissen und zu einem geringeren Anteil auf einzelnen Spontanberichten von Fällen ungeplant eingetretener Schwangerschaften während der klinischen Prüfung. Je nach Datenbasis kann ein Arzneimittel in der Schwangerschaft kontraindiziert sein (Fachinformation Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“) oder es können Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Schwangerschaft (Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) formuliert werden. Informationen über die jeweiligen präklinischen und klinischen Ergebnisse werden zusätzlich auch in den Abschnitten 4.6 („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) und 5.3

(„Präklinische Daten zur Sicherheit“) der Fachinformation aufgeführt.

Die Erstbewertung des Risikos für Schwangere aufgrund vorhandener Daten sowie ihre Übertragung in standardisierte Gegenanzeigen bzw. Warnhinweise in der Fachinformation wird in einer europäischen Leitlinie aus dem Jahr 2009 geregelt [17]. Hiernach soll die Entscheidung für eine Gegenanzeige nicht nur anhand der vorliegenden präklinischen und klinischen Daten, sondern auch anhand der vorhandenen Therapiealternativen getroffen werden. Selbstverständlich muss diese Risikoeinschätzung regelmäßig überprüft und an neue Erkenntnisse angepasst werden. Aufgrund der grundsätzlichen Schwierigkeit bei der Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen sowie des Mangels an Daten bei der Anwendung am Menschen zum Zeitpunkt der Zulassung hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ebenfalls eine Leitlinie für die systematische Sammlung von Daten für die Anwendung bei Schwangeren nach Markteintritt des Arzneimittels herausgegeben [18].

In den USA wurde bisher eine abgestufte Klassifizierung der Arzneimittel in die Risikokategorien A/B/C/D/X/N

verwendet. Gemäß einer Verlautbarung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA vom Dezember 2014 soll diese Klassifizierung jedoch aufgegeben und zukünftig ebenfalls durch detailliertere und strukturierte Informationen in der Produktinformation ersetzt werden [13].

Der Mangel an Daten zum Zeitpunkt der Zulassung ist im Fall der akuten Migränetherapie und der Migräneprophylaxe von besonderer Relevanz. Frauen sind etwa zwei- bis dreimal so häufig von Migräne betroffen wie Männer, die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen im reproduktiven Alter von 25 bis 45 Jahren am höchsten [10]. Es wird geschätzt, dass bis zu 50% der Schwangerschaften ungeplant eintreten [15], sodass Migränetherapeutika insbesondere während des ersten Trimenons häufig unbewusst eingenommen werden. Zudem hat der mit dem immer wiederkehrenden Verlauf der Migräneattacken verbundene Leidensdruck dazu geführt, dass auch für die beab-

*Dr. med. Janet Schriever, Dr. rer. nat. Michael Bühlen, Dr. rer. medic. Martin Huber, Dr. med. Norbert Paeschke, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
E-Mail: Janet.Schriever@bfarm.de*

sichtigte Gabe bzw. Verschreibung einzelner Migränetherapeutika im Laufe der Jahre nach Zulassung eine solidere Datenbasis gewonnen werden konnte.

In der folgenden Übersicht soll der aktuelle Kenntnisstand zur Sicherheit der Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft in der Akuttherapie und Prophylaxe von Migräne sowie aktuelle Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA zusammengefasst werden.

Akuttherapie

Die Therapie der Migräneattacke während der Schwangerschaft beruht auf den gleichen Prinzipien wie die Therapie außerhalb der Schwangerschaft. Allerdings gelten nur wenige Arzneimittel zur Behandlung der Migräneattacke bezüglich eines Fehlbildungsrisikos oder hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen als sicher (**Tab. 1**).

Paracetamol

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Paracetamol wird seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber angewendet. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums wird Paracetamol häufig bei Kindern als Analgetikum bei leichten bis mäßig starken Schmerzen sowie als Antipyretikum eingesetzt. Außerdem wird Paracetamol als Analgetikum der Wahl in der Schwangerschaft empfohlen.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) befasste sich 2014 mit der Frage, inwieweit die Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft zu körperlichen bzw. geistigen Verhaltensstörungen beim Kind führt bzw. ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) auslöst. Ausgangspunkt waren eine norwegische [4] und eine dänische [23] Kohortenstudie, deren Ergebnisse 2013 und 2014 publiziert wurden.

In der norwegischen Studie [4] wurde der Zusammenhang zwischen der

Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und der motorischen und Verhaltensentwicklung des Kindes im Kindergartenalter untersucht. 2919 Frauen, eine Untergruppe einer großen norwegischen Mutter- und Kind-Kohortenstudie (MoBa), wurden in der 17. und 30. Schwangerschaftswoche, sowie sechs Monate nach Entbindung zu Medikamenteneinnahme, Infektionen und anderen Gesundheitsfaktoren befragt. Die Autoren befragten die Mütter auch hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung (Kommunikation, fein- und grobmotorische Entwicklung), Verhaltensproblemen und Temperament (Emotionalität, Aktivität, Geselligkeit und Schüchternheit) der geborenen Kinder im Alter von drei Jahren und verglichen die Ergebnisse mit deren gleichgeschlechtlichen Geschwistern. Kinder, deren Mütter mindestens 28 Tage Paracetamol einnahmen, zeigten Verzögerungen in der sprachlichen und motorischen Entwicklung und waren häufiger verhaltensauffällig und hyperaktiv. Bei Kindern, deren Mütter über 1 bis 27 Tage Paracetamol einnahmen, zeigten sich ähnliche Entwicklungs- und Verhaltensmuster, wobei der Zusammenhang hier geringer ausgeprägt war. Kinder von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft Ibuprofen einnahmen, zeigten keine Auffälligkeiten.

In einer zweiten Studie [23] wurde der mögliche Einfluss einer Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft auf die Entwicklung hyperkinetischer Störungen oder von ADHS untersucht. In dieser Studie wurden prospektive Daten aus einem in Dänemark geführten Gesundheitsregister (Danish National Birth Cohort) von 40916 Kindern ausgewertet. Im Gegensatz zur norwegischen Studie waren die Kinder im Grundschulalter (7. oder 8. Lebensjahr). Deren Bezugsperson beantwortete einen selbst auszufüllenden Fragebogen (Strength and difficulties questionnaire, SDQ), die mütterliche Paracetamol-Einnahme wurde retrospektiv abgefragt. Zusätzlich wurden Diagnosen hyperkinetischer Störungen aus Krankenhausregistern („Danish Na-

tional Hospital Registry“, „Danish Psychiatric Central Registry“) sowie die Verschreibung von Medikamenten zur Behandlung von ADHS (hauptsächlich Methylphenidat) erfasst. Auch in dieser Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen/Symptomkomplexen (z. B. motorische Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten) bzw. zwischen hyperaktiven Symptomen/ADHS und der Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Paracetamol einnahmen, hatten ein höheres Risiko für hyperkinetische Störungen (Hazard-Ratio [HR] 1,37, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,19–1,59), für die Verordnung von Arzneimitteln zur Behandlung von ADHS (HR 1,29, 95%-KI 1,15–1,44) oder für das Auftreten von ADHS (Gesamtschwierigkeitsquote ≥ 17) im Alter von sieben Jahren (Risk-Ratio [RR] 1,13, 95%-KI 1,01–1,27). Die Auswertung nach Expositionszeitraum ergab nur Unterschiede für eine Exposition im zweiten und dritten Trimenon. Dennoch muss kritisch angemerkt werden, dass in der norwegischen Studie die Diagnose ausschließlich auf elterlichen Beobachtungen beruhen. Zudem konnte in beiden Studien nicht differenziert werden, ob Paracetamol kontinuierlich über mindestens 28 Tage oder sporadisch eingenommen wurde. Überdies wurden keine Dosierungen erhoben. In der dänischen Studie wurden außerdem disponierende Faktoren für hyperkinetische Störungen, beispielsweise Drogenkonsum während der Schwangerschaft und familiäre Charakteristika, nur unzureichend erfasst. Ergebnisse aus präklinischen Untersuchungen zeigen, dass Kognition und Verhalten durch Paracetamol in therapeutischer Dosierung beeinflusst werden können [3, 33]. Plausible Mechanismen für diese Effekte könnten eine Interaktion mit dem Endocannabinoid-System, eine Modulation der Monoamin-Neurotransmission oder eine Hemmung der endogenen Cyclooxygenase-2 sein [16, 20]. Allerdings ist die klinische Relevanz dieser beobachteten Effekte noch unklar.

Tab. 1. Arzneimittel für die Behandlung der akuten Migräne in der Schwangerschaft (Angaben entsprechend der jeweiligen Fachinformation)

Substanz	Indikation	Abschnitt 4.3 „Gegen- anzeigen“	Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“
Analgetika			
Paracetamol	Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber	–	Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Prospektive Daten zur Überdosierung während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos für Fehlbildungen. Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.
Ibuprofen	Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber	Im letzten Drittel der Schwangerschaft kontraindiziert	Im letzten Drittel der Schwangerschaft kann Ibuprofen zum vorzeitigen Verschluss des fetalen Ductus arteriosus (DA) Botalli führen, woraus sich ein pulmonaler Hypertonus beim Neugeborenen entwickeln kann. Zusätzlich kann die Einnahme von Ibuprofen im 3. Trimenon zu einer Nierenfunktionsstörung beim Fötus, bis hin zum Nierenversagen führen. Da Ibuprofen auch die Kontraktilität des Uterus hemmt, kann die Einnahme im 3. Trimenon zu einem verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgang führen. Zu beachten ist auch eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit bei Mutter und Kind als Folge der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Ibuprofen.
Triptane			
Sumatriptan (Tabletten)	Akute Behandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen	–	Es liegen Daten zur Anwendung von Sumatriptan während der ersten drei Schwangerschaftsmonate von über 1000 Frauen vor. Die Befunde deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Fehlbildungen hin. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Sumatriptan im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft sind begrenzt. Die Auswertungen tierexperimenteller Untersuchungen geben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte.
Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan (Tabletten)	Akute Behandlung von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen	–	Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Auswertungen tierexperimenteller Untersuchungen geben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte.

Zusammenfassend liegen einige epidemiologische und präklinische Daten vor, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Paracetamol und neurologischen Entwicklungsstörungen zeigen. Allerdings bleibt die Frage bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen pränataler Paracetamol-Einnahme und Störungen in der Entwicklung des Nervensystems unbeantwortet. Daher bleibt die Empfehlung zur Verwendung von Paracetamol als Analgetikum der Wahl in der Schwangerschaft aufrechterhalten [12].

Empfehlungen zur Schwangerschaft

Die aktuelle Leitlinie zur Behandlung der Migräne in der Schwangerschaft der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) [1] empfiehlt Paracetamol in allen Phasen der Schwangerschaft zur Behandlung der akuten Migräneattacke. Es wird jedoch empfohlen, Paracetamol während der Schwangerschaft in der niedrigsten wirksamen Dosis und über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum einzunehmen [12].

Ibuprofen

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Im letzten Drittel der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer zum vorzeitigen Verschluss des fetalen Ductus arteriosus Botalli führen. Je reifer der Fötus ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Ductus arteriosus Botalli bei Einnahme von Ibuprofen schließt, woraus sich ein pulmonaler Hypertonus beim Neugeborenen entwickeln kann. Zusätzlich kann die Einnahme von Ibuprofen im dritten Trimenon zu einer Nierenfunktionsstörung beim Fötus, bis hin zum Nierenversagen führen. Dieser Effekt wird auf eine Minderperfusion der Niere und anderer Organe und einen Anstieg des zirkulierenden Vasopressins zurückgeführt. Da Prostaglandinsynthese-Hemmer auch die Kontraktilität des Uterus hemmen, kann die Einnahme im dritten Trimenon zu einem verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgang führen. Zu beachten ist auch eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit bei Mutter und Kind als Folge der thrombozyten-

aggregationshemmenden Wirkung von Ibuprofen. Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert. Das Anwendungsrisiko von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), also auch von Ibuprofen, im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist Gegenstand eines Forschungsvorhabens am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin in Berlin, das vom BfArM finanziell gefördert wird. Dieses Projekt steht am Beginn seiner Durchführung, sodass Ergebnisse noch nicht vorliegen. Diese werden in etwa zwei Jahren erwartet und werden den Kenntnisstand zum Anwendungsrisiko von Ibuprofen im ersten und zweiten Trimenon deutlich erweitern.

Empfehlungen zur Schwangerschaft

Das oben genannte Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum stellt betroffenen Patientinnen und verschreibenden Ärzten zusammenfassende Bewertungen des aktuellen Kenntnisstands für einzelne Arzneimittel öffentlich zur

Verfügung [19]. Entsprechend den Empfehlungen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums gehört Ibuprofen in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft neben Paracetamol zu den Analgetika der Wahl.

Triptane

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Durch systematische Auswertung von Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft sollen mögliche Risikosignale möglichst frühzeitig erkannt und dem behandelnden Arzt eine breitere Datenbasis für die Anwendung von Triptanen bei Schwangeren zur Verfügung gestellt werden. Für Sumatriptan, das 1992 als erster Vertreter der Substanzgruppe zugelassen wurde, steht die umfangreichste Datenbasis für die Anwendung in der Schwangerschaft zur Verfügung. Im April 2013 hat der Zulassungsinhaber für Imigran® (Sumatriptan) die abschließende Auswertung seines prospektiv angelegten Datenregisters von Schwangeren mit bestätigter Einnahme von Sumatriptan, Naratriptan oder der festen Kombination von Sumatriptan mit Naproxen vorgelegt [31]. Mit dem Ziel der fortlaufenden Überwachung nach Zulassung von Imigran® wurden im Zeitraum von Januar 1996 bis September 2012 weltweit 673 Schwangerschaften durch Angehörige der Gesundheitsberufe gemeldet und bis zum Ende der Schwangerschaft begleitet.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 810 Schwangere registriert, die während der Schwangerschaft Sumatriptan eingenommen hatten. Der Ausgang der Schwangerschaft konnte in 193 Fällen („lost to follow-up“, 23,8%) nicht weiter verfolgt werden. Für 626 Schwangerschaften bei 617 Frauen (7 Zwillings-, 1 Drillingspaar) liegen vollständige Daten vor. Das erste Trimenon ist wegen der sich in diesem Zeitraum vollziehenden Organogenese als besonders kritisch im Hinblick auf die Arzneimittelleinnahme anzusehen. Für diesen Abschnitt ist in 528 Fällen die Einnahme von Sumatriptan dokumentiert, dabei traten 20 Geburtsfehler auf (darunter 16 Lebendgeburten, 1 Totgeburt, 3 induzierte Aborte). Die

Geburtsfehler waren unterschiedlicher Natur, es gab keine Häufung einer bestimmten Anomalie.

Nach Abzug von induzierten Aborten (ohne bekannten Geburtsschaden) und spontanen Frühgeburten beträgt die Rate an Geburtsschäden bei Frauen mit Sumatriptan-Einnahme im ersten Trimenon 4,2% (95%-KI 2,6–6,5). Bezogen auf die erstmalige Sumatriptan-Einnahme im Laufe der gesamten Schwangerschaft (im 1., 2. oder 3. Trimenon) beträgt die Rate an Geburtsfehlern ebenfalls 4,2% (95%-KI 2,7–6,2). Zwar lässt die begrenzte Zahl registrierter Schwangerschaften keine sicheren Schlussfolgerungen hinsichtlich des Risikos einer Sumatriptan-Einnahme während der Schwangerschaft zu, dennoch deuten die vorliegenden, prospektiv erhobenen Daten des Sumatriptan-Registers nicht auf ein erhöhtes Missbildungsrisiko nach Sumatriptan-Einnahme in der Schwangerschaft hin. Bei der Interpretation der vorliegenden Daten ist Folgendes zu berücksichtigen: Die Meldung an das Expositionsregister ist freiwillig, somit kann ein gewisser Selektions-Bias aufseiten des meldenden Gesundheitsmitarbeiters nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen. Die berechnete Rate an Geburtsfehlern ist also mit Daten aus der Literatur zu vergleichen. In einer retrospektiven Untersuchung wurde keine erhöhte Missbildungsrate für Migränepatientinnen (3,35%) gefunden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (3,97%) sowie zum nationalen Durchschnitt (3,66%) [34]. Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der retrospektiven Betrachtung die Arzneimittelleinnahme während der Schwangerschaft bei dieser Untersuchung nicht sicher nachvollzogen werden konnte.

Aber auch die Auswertung größerer Patientenkollektive kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Basierend auf prospektiv erhobenen Daten des Schwedischen Geburtenregisters wurden in 2257 Geburten mit Sumatriptan-Einnahme während des ersten Trimenons 107 Neugeborene mit Missbildungen registriert [21]. Das relative Risi-

ko von Missbildungen war gegenüber der Kontrollgruppe von Schwangeren ohne Einnahme von Migränetherapeutika nicht erhöht (RR 0,99; 95%-KI 0,91–1,21). In einer offenen prospektiven Studie mit über 12 000 Patienten, die ihre Migräne mit subkutanen Injektionen von Sumatriptan behandelten, wurde bei 76 Schwangeren mit Sumatriptan-Gebrauch während des ersten Trimenons kein Unterschied im Schwangerschaftsausgang gegenüber 92 Schwangeren mit Sumatriptan-Gebrauch ausschließlich außerhalb der Schwangerschaft gefunden [28]. Durch Verknüpfung der Norwegischen Mutter-und-Kind-Kohortenstudie (1999–2007) und dem Norwegischen Geburtenregister (seit 1967) konnten Daten von 69 929 Schwangeren ausgewertet werden [27]. Von diesen gebrauchten 1387 Frauen ein Triptan während des ersten Trimenons. Die am häufigsten eingesetzte Substanz war in 47,1% der Fälle Sumatriptan (Rizatriptan 24,2%, Zolmitriptan 17,1%, Eletriptan 12,6%, Naratriptan 2,3%, Almotriptan 2,1%). Die Gesamtrate beobachteter Missbildungen war bei Schwangerschaften mit Triptan-Gebrauch im ersten Trimenon (5,0%) etwa so hoch wie in den Kontrollgruppen (Migränepatientinnen ohne Triptan-Gebrauch 5,9%, Gesunde 5,0%).

Für andere Vertreter aus der Gruppe der Triptane liegen weit weniger Daten als für Sumatriptan vor. Der Zulassungsinhaber für Maxalt® (Rizatriptan) hat im Jahr 2005 einen Zwischenbericht seines Schwangerschaftsregisters vorgelegt [14]. Von 51 prospektiv in den USA gemeldeten Schwangerschaften konnten nur 25 ausgewertet werden (bei 14 Schwangeren war der Ausgang noch unklar, 12 Fälle konnten nicht weiter verfolgt werden). In den verbleibenden 25 Schwangerschaften traten ein Fall eines elektiven Aborts in der 24. Woche wegen diagnostizierter multipler Fehlbildungen sowie drei weitere Fälle spontaner Frühgeburten auf. Die geringe Zahl gemeldeter Schwangerschaften lässt derzeit keine Aussage zur Sicherheit der Rizatriptan-Einnahme während der Schwangerschaft zu.

Im oben genannten Sumatriptan/Naratriptan-Register [31] wurden auch 92 Schwangerschaften mit Naratriptan-Exposition registriert. Bei 38% (35/92) der Fälle konnte die Schwangerschaft nicht bis zum Ausgang weiter verfolgt werden („lost to follow-up“). In der Gruppe von 52 Schwangeren mit Naratriptan-Einnahme während des ersten Trimenons traten ein Geburtsschaden und fünf Fälle von spontaner Frühgeburt auf.

Empfehlungen zur Schwangerschaft

Entsprechend den Empfehlungen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie [18] ergeben sich für Sumatriptan weder Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko noch auf ein spezifisches Fehlbildungsmuster. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum stuft den Erfahrungsumfang für Sumatriptan als einzigem Vertreter der Triptane mit „hoch“ ein. Für andere Triptane wie Rizatriptan, Naratriptan oder Zolmitriptan gilt der Erfahrungsumfang dagegen nur als „mittel“ bzw. „gering“. Obwohl auch hier aufgrund bisher dokumentierter Schwangerschaften kein erhöhtes teratogenes Risiko erkennbar ist, wird empfohlen, das besser untersuchte Sumatriptan zu bevorzugen, sofern ein Triptan während der Schwangerschaft indiziert ist.

Prophylaxe

In der Planungsphase einer Schwangerschaft sollte bis auf Ausnahmen eine prophylaktische medikamentöse Therapie der Migräne beendet und stattdessen versucht werden, auf nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsübungen, Biofeedback oder Akupunktur umzustellen [1]. Diese Empfehlung erscheint insbesondere dadurch gerechtfertigt, als dass bei einem Großteil der Patientinnen während der Schwangerschaft eine vollständige Remission der Migränesymptomatik (insbesondere während des 2. und 3. Trimenons) beobachtet wird. Nur bei etwa 25% der Betroffenen bleibt die Frequenz der Migräneattacken wäh-

rend der Schwangerschaft unverändert. Die Besserung der Migräne während der Schwangerschaft tritt insbesondere bei den Frauen ein, die zuvor unter einer Menstruations-assoziierten Migräne gelitten haben [29]. Es wird angenommen, dass sowohl die Menstruations-assoziierte Migräne als auch das häufig post partum beobachtete Wiederauftreten der Migräne im Zusammenhang mit schnell fallenden Estrogenspiegeln steht [30].

Metoprolol

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Bislang liegen keine ausreichend gut dokumentierten Studien zu einer Anwendung von Metoprolol an schwangeren Frauen vor, auch wenn der Beta-Rezeptorenblocker Metoprolol als Antihypertensivum häufig verordnet wird. Ein teratogenes Risiko ist bisher jedoch nicht beschrieben. Metoprolol zeigte im Tierversuch keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Allerdings passiert Metoprolol die Plazenta und kann aufgrund einer neonatalen Beta-Rezeptorenblockade beim Fötus zu Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie führen. Metoprolol reduziert, wie alle Beta-Rezeptorenblocker, auch die plazentare Durchblutung, was möglicherweise zu einem verminderten Geburts- und Plazentagewicht führen kann.

Empfehlungen zur Schwangerschaft

Unter enger Indikationsstellung ist die Einnahme des Beta-Rezeptorenblockers Metoprolol in der gesamten Schwangerschaft zur prophylaktischen Therapie der Migräne vertretbar [1].

Valproinsäure

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Valproinsäure ist in Deutschland für die Behandlung der Epilepsie sowie zur Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen. Seit 2010 sind Valproinsäure-haltige Arzneimittel im Off-Label-Use – also in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet – auch zur Vorbeugung von Migräneanfällen bei Erwachsenen zu Lasten der Gesetzlichen Kranken-

versicherung (GKV) verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder nicht angewendet werden darf [2].

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat 2014 alle verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, veröffentlichter Literatur sowie Spontanberichten unter Einbeziehung entsprechender Expertengremien (aus Neurologie, Psychiatrie, Kinderneuropsychiatrie, Geburtshilfe usw.) zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valproinsäure und verwandten Substanzen bei weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren überprüft. Zusätzlich wurden die Ansichten von Patienten, Familien und Betreuungspersonen sowie die Meinungen von Angehörigen von Gesundheitsberufen bezüglich der Implikationen, des Verständnisses und des Bewusstseins für die mit einer Valproinsäure-Exposition im Mutterleib verbundenen Risiken bei der Empfehlung berücksichtigt [11].

Die Prüfung bestätigt die bereits bekannten teratogenen Risiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren. Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Register- und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass 10,73% der Kinder von unter Epilepsie leidenden Frauen, die während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproinsäure erhielten, angeborene Fehlbildungen aufweisen (95%-KI 8,16–13,29) [24]. Dieses Risiko erheblicher Fehlbildungen ist größer als bei der Gesamtbevölkerung, bei der ein Risiko von 2 bis 3% vorliegt. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, Gesichtsdysmorphismus, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniosynostose, Herzfehler und Nierenschäden, urogenitale und Gliedmaßen-Defekte (einschließlich bilateraler Radiusaplasie) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme. Die verfügbaren Daten zeigen, dass das Risiko bei hohen Dosen (>1 g täglich) am höchsten ist. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich jedoch

keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die Daten zeigen auch, dass eine Exposition gegenüber Valproinsäure im Mutterleib negative Auswirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung des Kindes haben kann. Zwar ist das Risiko dosisabhängig, jedoch ist es basierend auf den verfügbaren Daten nicht möglich, einen Dosis-schwellenwert festzulegen, bei dessen Unterschreitung kein Risiko vorliegt. Der exakte Gestationszeitraum, während dem ein Risiko für diese Auswirkungen vorliegt, ist nicht bekannt, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft ein Risiko besteht. Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproinsäure ausgesetzt waren, zeigen, dass bei bis zu 30 bis 40% dieser Kinder Verzögerungen in der frühen Entwicklung auftreten, beispielsweise späterer Beginn der Fähigkeit zu sprechen oder zu laufen, geringere intellektuelle Fähigkeiten, schwache Sprachfähigkeiten (sprechen und verstehen) und Gedächtnisprobleme [5, 9, 25, 32].

Der bei Kindern im Schulalter (im Alter von sechs Jahren) mit einer Vorgeschichte der Valproinsäure-Exposition im Mutterleib gemessene Intelligenzquotient (IQ) war durchschnittlich 7 bis 10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren. Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass Störfaktoren mit eingeflossen sind, liegen bei Kindern mit Valproinsäure-Exposition Hinweise darauf vor, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung möglicherweise unabhängig vom mütterlichen IQ ist [26].

Die verfügbaren Daten zeigen auch, dass Kinder mit Valproinsäure-Exposition im Mutterleib verglichen mit der allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für die Autismus-Spektrum-Störung (etwa 3-fach erhöhtes Risiko) und Kindheitsautismus (etwa 5-fach erhöhtes Risiko) haben. Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder mit Valproinsäure-Exposition im Mutterleib möglicherweise mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome eines ADHS entwickeln [6–8].

Der PRAC stellt fest, dass angesichts der Risiken, die die Anwendung von Valproinsäure während der Schwangerschaft birgt, und der verfügbaren alternativen Therapieoptionen für die Behandlung akuter Migräneanfälle, Valproinsäure zur Prophylaxe von Migräneanfällen während der Schwangerschaft bzw. bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden, kontraindiziert sein sollte.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, muss die Behandlung mit Valproinsäure abgesetzt werden.

Zusätzlich wurden als Risikominimierungsmaßnahme Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientinnen entwickelt, um diese über die Risiken zu informieren, die mit der Anwendung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft verbunden sind [22]. Das Schulungsmaterial ist zusammen mit der Patienteninformationsbroschüre und dem Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung anzuwenden. Das Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung muss vom aufklärenden Arzt sowie von der Patientin unterzeichnet werden.

Zusammenfassung

Die bei der Erstzulassung eines Arzneimittels vorgenommene Bewertung des Risikos für die Anwendung während der Schwangerschaft beruht in der Regel auf rein tierexperimentell gewonnenen Daten. Erst die systematische Auswertung registrierter Schwangerschaften mit Arzneimittelexposition in den Jahren nach Markteintritt ermöglicht es, fundiertere Aussagen zum tatsächlichen Risikoprofil des Arzneimittels zu treffen.

Für das in der Akuttherapie der Migräne häufig verwendete Paracetamol hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im Jahr 2014 eine Bewertung des möglichen Zusammenhangs zwischen der

Paracetamol-Einnahme während der Schwangerschaft und dem Auftreten körperlicher und geistiger Verhaltensstörungen bzw. ADHS beim Kind vorgelegt. Trotz Vorliegens epidemiologischer und präklinischer Daten, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Paracetamol und neurologischen Entwicklungsstörungen hinweisen, bleibt die Frage der Kausalität ungeklärt, sodass die Empfehlung von Paracetamol als Analgetikum der Wahl während der Schwangerschaft aufrechterhalten wird. Im Bereich der ebenfalls für die Akuttherapie eingesetzten Triptane liegt für ihren ersten Vertreter Sumatriptan (Imigran®) die größte Datenbasis mit mittlerweile mehr als 20 Jahren klinischer Erfahrung vor. Im April 2013 hat der Imigran®-Anbieter die abschließende Auswertung seines weltweiten, prospektiv angelegten Schwangerschaftsregisters mit dokumentierter Sumatriptan-Exposition vorgelegt. Weder die dort vorgestellten Daten noch die Auswertung größerer skandinavischer Geburtenregister ergaben Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder ein spezifisches Fehlbildungsmuster nach Sumatriptan-Gabe während der Schwangerschaft.

Die prophylaktische Therapie der Migräne sollte bis auf Ausnahmen jedoch in der Planungsphase der Schwangerschaft beendet werden. Stattdessen sollte versucht werden, auf nichtmedikamentöse Maßnahmen umzustellen.

Im Jahre 2014 wurden alle verfügbaren Daten aus Präklinik und Pharmakoepidemiologie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valproinsäure zur Behandlung der Epilepsie und zur Migräneprophylaxe bei Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren überprüft. Demnach ist Valproinsäure angesichts verfügbarer Therapiealternativen und der Risiken während der Schwangerschaft für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode verwenden, zu kontraindizieren.

Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen im reproduktiven Alter (25 bis 45 Jahre) am höchsten. Die Verfügbarkeit wirksamer Therapeutika für Frau-

en, deren Migräneattacken auch während der Schwangerschaft fortbestehen, ist somit von besonderer Relevanz. Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden klinischen Erfahrung lassen sich für die Sicherheit von Arzneimitteln für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Aussagen treffen, die auf fundierter Datenbasis beruhen.

Interessenkonflikterklärung

JS: Vortragshonorare von Forum Institut für Management.

MB: Es bestehen keine Interessenkonflikte.

MH: Vortragshonorare von Forum Institut für Management und Temas.

NP: Vortragshonorare von Forum Institut für Management und DGRA.

Treatment of migraine in pregnancy – current state of knowledge

At the time of approval, the risk assessment for the use of a new medication during pregnancy is generally based on animal data. With increasing experience over the post-marketing years data obtained from pregnancy registries allow to draw more definite conclusions on the actual risk profile of the drug.

In 2014, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) examined the potential risk of paracetamol use in pregnancy in terms of inducing physical and neurological abnormalities (e. g. ADHS) in the newborn. Despite available epidemiological and pre-clinical data pointing to a potential context between paracetamol and neurological developmental disorders in the newborn, the question of causality remains open. Hence, paracetamol may still be seen as an analgesic of first choice during pregnancy.

In the acute migraine therapy triptans may also be used. For sumatriptan, as the first member of the triptan family, the database for its use in pregnancy is largest. In April 2013 the final report of the global prospective Sumatriptan Pregnancy Registry was released by the marketing authorization holder. Neither data from the registry nor data obtained from large Scandinavian Birth Registers point to an increased risk of birth defects or a certain malformation pattern after sumatriptan exposure in pregnant women.

As concerns migraine prophylaxis, pharmacotherapy should be terminated when pregnancy is planned. Instead, alternative non-pharmacological approaches are recommended.

All available data on the safety and efficacy of valproate in the treatment of epilepsy and migraine prophylaxis in pregnant women and those in the reproductive age were reviewed by the PRAC in 2014. It was concluded that in view of available therapeutic alternatives and the risks associated with its use in pregnancy valproate should be contraindicated in women of childbearing potential not using adequate measures of contraception.

Migraine prevalence peaks in women over the reproductive years (25–45 years). Hence, availa-

bility of safe and efficacious migraine therapies in women without remission of migraine attacks during pregnancy is particularly relevant.

Due to today's clinical experience the safety respectively risk profile of medications for acute therapy and prophylaxis of migraine can be judged based on available sound databases.

Key words: Migraine, migraine prophylaxis, pregnancy, analgesics, triptans, valproic acid

Literatur

- AWMF Leitlinie (S1) Kopfschmerzen und andere Schmerzen: Therapie der Migräne (gültig bis 29.09.2017). http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0571_S1_Migrane_Therapie_2012_verlaengert.pdf (Zugriff am 21.10.2015).
- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1195/2010-09-16_AM-RL-VI_Valproinsaeure_BAnz.pdf (Zugriff am 30.08.2015).
- Blecharz-Klin K, Piechal A, Pyrzanowska J, Joniec-Maciejak I, et al. Paracetamol – The outcome on neurotransmission and spatial learning in rats. *Behav Brain Res* 2013;253:157–64.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702–13.
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71:1923–4.
- Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696–703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011;22:240–6.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29:308–15.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643–7.
- Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: What have we learned? *Headache* 2009;49:1414–22.
- EMA Press Release „PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls“, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175208.pdf (Zugriff am 30.08.2015).
- Empfehlungen des Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) „Paracetamol – drug exposure in pregnancy – publication by Brandlistuen et al.“, EMA/PRAC/275374/2014 adopted, 03 February 2015. <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Documents/2015/Paracetamol-drug-exposure-in-pregnancy.pdf> (Zugriff am 30.08.2015).
- FDA News Release. FDA issues final rule on changes to pregnancy and lactation labeling information for prescription drug and biological products. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425317.htm> (Zugriff am 30.08.2015).
- Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia* 2005;25:685–8.
- Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan. *Headache* 2002;42:8–15.
- Gould GG, Seillier A, Weiss G, Giuffrida A, et al. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38:260–9.
- Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, EMEA/CHMP/203927/2005.
- Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: Need for post-authorization data, EMEA/CHMP/313666/2005.
- Informationsseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. Charité-Universitätsmedizin Berlin. <https://www.embryotox.de/> (Zugriff am 30.08.2015).
- Ishida T, Sato T, Iirifune T, Tanaka K, et al. Effect of acetaminophen, a cyclooxygenase inhibitor, on Morris water maze task performance in mice. *J Psychopharmacol* 2007;21:757–67.
- Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden. *Drug Saf* 2011;34:691–703.
- Leitfaden für medizinische Fachkräfte. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-leitfaden.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Zugriff am 30.08.2015).
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313–20.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81:1–13.
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, et al.; NEAD study group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15:339–43.

26. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244–52.
27. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: Results from the Norwegian mother and child cohort study. *Headache* 2010;50:563–75 [plus Erratum in 2012].
28. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999;263:7–12.
29. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy. *Drug Saf* 1998;19:383–8.
30. Silberstein SD. The rise and fall of estrogen levels. *Cephalalgia* 1997;17:720.
31. The Sumatriptan/Naratriptan/Treximet-Pregnancy Registry. Final Study Report. http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex_Final_Registry_Report_4_18_13.pdf (Zugriff am 30.08.2015).
32. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:2234–40.
33. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014 Jan 22.
34. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978;54:98–102.

PPT – Bücherforum

Innere Medizin quick

Der Fakten-Turbo für Station und Praxis

Von Philippe Furger, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015. 4., aktualisierte Auflage. 1624 Seiten, 280 Abbildungen. Kartoniert 99,99 Euro. ISBN: 978-3-13-138384-6.

Die Neuauflage des „Fakten-Turbos für Station und Praxis“ bietet eine kompakte Informationsfülle über das große Gebiet der inneren Medizin, wobei „kompakt“ ein Taschenbuch mit 1584 Seiten beinhaltet. Erfreulicherweise ist das Buch durch 295 Abbildungen, 340 Tabellen, 230 Algorithmen und 320 Hinweise für die Praxis leserfreundlich illustriert. Der Schweizer Autor hat für sein Werk ein Team von über 100 zumeist Schweizer Mitarbeitern gewonnen und bezieht sich mittels Evidenzniveau (I–III) und Empfehlungsniveau (A–C) auf internationale Literatur und Leitlinien; über 3500 Referenzen sind auf der angegebenen Webseite einzusehen. Inhaltlich lassen sich folgende Kapitel unterscheiden: Reanimation, Notfall- und

Intensivmedizin, Intoxikationen, Kardiologie und Angiologie, Pneumologie, Gastroenterologie, Neurologie, Nephrologie, Metabolismus, Endokrinologie, Infektiologie, Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Dermatologie, HNO, Radiologie, Schmerzen, Geriatrie-Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Brevier, Labordifferenzialdiagnostik, Normwerte, Cytochrom P450, Mix und Formeln. Der abschließende Index umfasst 70 Seiten, sodass ein rasches Auffinden einer gesuchten Thematik möglich ist. Einige Begriffe wie „Tentamen“ oder „Brevier“ sind für deutsche Leser fremd, ansonsten findet sich ein guter sprachlicher Kompromiss zwischen kurzen Stichworten und längeren Sätzen. Beispielhaft seien Kapitel 18 „Geriatrie-Psychiatrie“ und Abschnitte des Kapitels 19 „Klinische Pharmakologie“ kurz inhaltlich beleuchtet: Delir, Alkoholentzugssyndrom und Demenz werden hier einschließlich psychologischen Kurztests relativ ausführlich und prägnant beschrieben, ebenso die praxisrelevanten Themen Sturz im Alter und Suizidalität. Die Darstellung des Stichworts „Depression“ ist demgegenüber sehr knapp und nicht auf dem heutigen Stand – hier müssten nicht

die Diagnosekriterien nach DSM-IV, sondern nach ICD-10 (eventuell auch DSM-5) wiedergegeben werden, die wichtigen klinischen Symptome – beispielsweise auch von Altersdepressionen – sollten aufgeführt werden.

Der Abschnitt Antidepressiva ist sehr gut gegliedert, allerdings treffen einige Aussagen und Empfehlungen nicht mehr zu, einige der aufgeführten Substanzen sind auch (zumindest in Deutschland) nicht mehr verfügbar. Im Abschnitt Schwangerschaft und Medikamente fehlen von den Psychopharmaka Aussagen zu Lithium, Carbamazepin und den Antipsychotika. Letztere werden auf fünf Seiten umfassend dargestellt, problematisch ist hier der Zulassungstatus in Deutschland (z. B. ist Clozapin erst nach erfolgloser Behandlung mit zwei anderen Neuroleptika zugelassen). Auch die 4. Auflage bietet in ihrer Aktualisierung eine rasche Basisinformation für alle Ärzte, für Psychiater und Neurologen ist es als Nachschlagewerk zur Erstinformation bei der immer wichtiger werdenden Komorbidität somatischer Erkrankungen von großem Nutzen.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag i. OB/München