

**Masterarbeit**

**„THERAPEUTIC DRUG MONITORING“ IN DER  
SCHWANGERSCHAFT**

**Zukunftsperspektiven in der klinischen Teratologie**

eingereicht von

**Heidemarie WALLNER**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

**(MSc)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Humangenetik**

unter der Anleitung von Betreuer

Senior Scientist Dr.med.univ. Herbert Juch

Graz, 24.07.2016

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Heidi Wallner

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen dieser Masterarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ganz besonders danken möchte ich Dr. Herbert Juch für die herausragende Betreuung meiner Arbeit. Durch kritisches Hinterfragen und konstruktive Kritik hat er auf wertvolle Art und Weise zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Weiters danke ich meinem Mann Markus Wallner, der mich stets zum Durchhalten motiviert hat und unseren bezaubernden Kindern Felix und Julia ein großartiger Papa ist.

Vor allem danke ich auch meinen wunderbaren Eltern dafür, dass sie immer an mich geglaubt und mich stets unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meiner Mama Helga Wallner, die meine Arbeit in zahlreichen Stunden Korrektur gelesen hat und als Fachfremde immer wieder aufgezeigt hat, wo Erklärungsbedarf besteht.

Diese Arbeit widme ich in Liebe meinem verstorbenen Papa Eduard Wallner - DANKE für alles!

*„Wer glaubt etwas zu sein,  
hat aufgehört etwas zu werden“*

*Sokrates*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>2. METHODE .....</b>	<b>5</b>
<b>3. HAUPTTEIL .....</b>	<b>6</b>
3.1. GRUNDLAGEN.....	6
3.1.1. <i>Klinische Teratologie .....</i>	6
3.1.2. <i>Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) .....</i>	9
3.2. ERGEBNISTEIL- MEDIKAMENTENGRUPPEN .....	14
3.2.1. <i>Analgetika .....</i>	14
3.2.2. <i>Antiasthmatika .....</i>	20
3.2.3. <i>Antiepileptika .....</i>	24
3.2.4. <i>Antiinfektiva .....</i>	26
3.2.5. <i>Antiemetika .....</i>	31
3.2.6. <i>Antirheumatika .....</i>	33
3.2.7. <i>Herz- und Kreislaufmittel.....</i>	36
3.2.8. <i>Psychopharmaka .....</i>	39
3.2.9. <i>Narkotika.....</i>	44
3.2.10. <i>Hormonersatz Schilddrüse, Insulin .....</i>	45
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>

## **Zusammenfassung**

### **„Therapeutic Drug Monitoring“ in der Schwangerschaft – Zukunftsperspektiven in der klinischen Teratologie**

Einleitung: Medikamentöse Behandlungen in der Schwangerschaft sind als besondere therapeutische Herausforderung anzusehen. Die Sorge vor einer möglichen Schädigung der vorgeburtlichen Entwicklung des Kindes schwingt bei vielen Medikamenten mit, da z.B. die teratogene Dosis für den Menschen meist unbekannt ist. Erwiesenermaßen ändert sich die weibliche Pharmakokinetik während der Schwangerschaft. Diesem Umstand kann durch „Therapeutic Drug Monitoring“ (TDM) Rechnung getragen werden. Ziel der Arbeit war es, die aktuellen Erkenntnisse zur Pharmakokinetik und die Empfehlungen hinsichtlich der Durchführung von TDM für häufig eingesetzte Medikamente zu erheben.

Ergebnis: Trotz des umfangreichen Wissens über pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft existieren auch zum heutigen Zeitpunkt zwar für manche, aber bei Weitem noch nicht für alle wichtigen Substanzklassen Studien über den Einsatz von TDM in der Schwangerschaft. Weiterführende Studien wären aus mehreren Gründen überaus sinnvoll. Obligatorisches TDM in der Schwangerschaft wäre grundsätzlich hilfreich, um die „Medication Adherence“ von Schwangeren objektiv zu erfassen. Die verordnete Medikamentendosis stimmt häufig nicht mit dem tatsächlichen Einnahmeverhalten von schwangeren Patientinnen überein. Außerdem wäre es möglich, über die Kenntnis der tatsächlichen Medikamentenspiegel im Blut der Schwangeren deutlich klarere Zusammenhänge zwischen embryonaler bzw. fetaler Medikamentenexposition und eventuellen angeborenen Anomalien oder neonatalen Anpassungsstörungen herzustellen. Letztlich ließen sich für weitere Substanzklassen Guidelines für eine einheitliche und zielführende Therapieplanung bei Schwangeren formulieren, mittels welcher ein optimales therapeutisches Ansprechen bei möglichst geringen Nebenwirkungen realisiert werden könnte.

## **Abstract**

### **"Therapeutic Drug Monitoring" in Pregnancy – Future Prospects of Clinical Teratology**

Introduction: Medical treatment in pregnancy is a specific therapeutic challenge. Because of the fact, that the teratogenic dose is mostly unknown for humans, the worry about a damage to the prenatal development of the unborn is always in mind. As proven, female pharmacokinetics is changing during pregnancy. "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) is an appropriate tool to deal with this condition. The topic and aim of this research is to summarize the current understanding of pharmacokinetics and the recommendations regarding the implementation of TDM for commonly used pharmaceuticals.

Results: Despite the extensive knowledge about pharmacokinetic changes in pregnancy, at this time exist papers for a few, but not nearly all important substance categories for the implementation of TDM in pregnancy. Further research would be meaningful for several reasons. Obligatory TDM in pregnancy would be helpful to capture "Medication Adherence" of pregnant patients. The prescribed dosage differs in fact very often from the actually taken dose of medicine in pregnant patients. Furthermore with the knowledge of the exact serum levels it would be possible to establish relation between the embryonic or fetal exposition to pharmaceuticals and possible congenital abnormalities or neonatal adjustment disorders. At least guidelines for a consistent and efficient therapeutic strategy of pregnant patients could be implemented with the aim of an optimal response with as little side effects as possible.

## **1. Einleitung**

Häufig ist eine medikamentöse Behandlung auch in der Schwangerschaft nötig, da zunehmend mehr Frauen die Schwangerschaft mit bereits existierenden gesundheitlichen Problemen beginnen. Unter diese gesundheitlichen Probleme fallen unter anderem Diabetes, Hypertonie, Asthma, rheumatisch-entzündliche Erkrankungen, Epilepsie sowie verschiedene Formen psychischer Probleme. In vielen Fällen erfordern auch Schwangerschaftserkrankungen wie z.B. Hyperemesis gravidarum, Präeklampsie, Schwangerschaftsdiabetes oder frühzeitige Wehentätigkeit den Beginn einer medikamentösen Behandlung (vgl. Constantine, 2014).

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet man die Messung der systemischen Wirkkonzentration eines Pharmakons und eine auf dieser Konzentrationsmessung beruhende Dosisanpassung einer Medikation. Hierbei werden unter laufender Therapie Plasmakonzentrationen gemessen sowie mit einer speziellen Computer-Software pharmakokinetische Parameter ermittelt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann man durch die gewonnene Kenntnis über die individuelle Pharmakokinetik und daraus folgend über den tatsächlichen Wert der pharmakokinetischen Zielgröße Dosierungsberechnungen anstellen. Da TDM sowohl zeitlich als auch finanziell aufwändig ist, bedarf es bestimmter Voraussetzungen, damit diese Untersuchung durchgeführt wird. Es wurde festgesetzt, dass Wirkstoffe bestimmte Parameter aufweisen müssen wie zum Beispiel ein enges therapeutisches Fenster, „hohe interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik“, „Korrelation zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik“ sowie das Nichtvorhandensein von „Routinebestimmungen geeigneter pharmakodynamischer Zielgrößen“ (vgl. Jaehde et al., 2010, S. 244). Genetisch bedingte Unterschiede haben einen wesentlichen Einfluss auf die individuelle Dosierung und tragen zur interindividuellen Variabilität pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter bei. Als Beispiel hierzu ist die genetisch bedingte unterschiedliche Metabolisierungsrate von Arzneistoffen zu erwähnen. Je nach Aktivität bestimmter Enzymfaktoren in der Leber teilt man die Patienten in schnelle (extensive) oder langsame (poor) Metabolisierer ein, zum Teil erfolgt eine weitere Unterscheidung in sehr schnelle (ultrafast) und mittlere (intermediate) Metabolisierer. Um Rückschlüsse auf die

Metabolisierungsleistung ziehen zu können, können Testsubstanzen appliziert werden, welche enzymatisch gleich wie das Arzneimittel verstoffwechselt werden. Anhand der Metabolisierungsleistung kann man abschätzen, wie sich eine verabreichte Substanz im Körper anreichert und eine adäquate individuelle Dosis berechnen (vgl. Jaehde et al., 2010, S. 254).

Medikamentöse Behandlungen in der Schwangerschaft sind mit Sicherheit als besondere therapeutische Situationen zu betrachten. Die Sorge vor einer möglichen Schädigung der vorgeburtlichen kindlichen Entwicklung schwingt bei vielen Medikamenten immer noch mit, da die teratogene Dosis beim Menschen meist unbekannt ist.

Es ist erwiesen, dass sich die weibliche Pharmakokinetik während der Schwangerschaft verändert. Diese Veränderungen betreffen Medikamentenresorption, Distribution, Metabolismus und Ausscheidung durch die Schwangere. Im 2. und 3. Trimenon wird diese Kinetik auch gelegentlich in relevantem Umfang durch die Plazenta, durch die Verteilung von Substanzen ins fetale Kompartiment, die Rückresorption von Metaboliten aus dem Fruchtwasser, sowie allgemein den Arzneimittelstoffwechsel und Abbau des Fetus und der Plazenta beeinflusst. Von kaum einem Arzneimittel sind Informationen zu all diesen pharmakokinetischen Parametern bekannt. (vgl. Schäfer et al., 2012)

Es wäre wichtig, diese Veränderungen in Entscheidungen hinsichtlich der Medikamentendosierung einzubeziehen. Erfahrungen zeigen, dass Serumspiegelbestimmungen bei Schwangeren in der Praxis eher selten durchgeführt werden, und die Therapie daher vermutlich häufig schwangerschaftsbedingte Änderungen der Medikamentenkinetik unzureichend berücksichtigt. Des weiteren wäre es für die Beurteilung von Therapieerfolgen und v.a. unerwünschten Nebenwirkungen, inklusive teratogener Wirkung, sehr wichtig die Wirkstoffspiegel im Blut zu kennen. Gleichzeitig würde natürlich damit die „Medication Adherence“ der Schwangeren erfasst werden. Dadurch könnte man letztendlich deutlich klarere Zusammenhänge zwischen embryonaler/fetaler Medikamentenexposition und eventuellen angeborenen Anomalien oder neonatalen Anpassungsstörungen herstellen.

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, zu welchen Medikamentengruppen es hierzu bereits Daten über den Einfluss einer Schwangerschaft auf die

Medikamentenspiegel im Blut der Schwangeren gibt und zu welchen häufig eingesetzten Medikamenten nicht.

Ziel der Arbeit ist es, den aktuellen Stand der Erkenntnisse zur Pharmakokinetik der häufig in der Schwangerschaft eingesetzten Medikamente auf Basis einer Literaturrecherche mittels Pubmed- und Medline-Datenbanken zusammenzufassen.

## **2. Methode**

Für die Ermittlung des aktuellen Forschungsstandes wurden im Jahr 2015 und 2016 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Hierfür wurden Abfragen in Medline- und Pubmed-Datenbanken gestartet und ausgewertet. Die Suche nach geeigneten Arbeiten wurde mit englischen Schlüsselbegriffen durchgeführt und ergänzend wurden Trunkierungen (\*) und Boolesche Operatoren (AND und OR) bei der Recherche eingesetzt. Bei der Vorauswahl wurden keine Limitierungen gesetzt. Zusätzlich wurden geeignete Arbeiten händisch nach relevanten Referenzen durchsucht und diese dann im Bedarfsfall ebenfalls herangezogen. Des Weiteren wurde eine Google-Abfrage nach Schlüsselwörtern durchgeführt, um relevantes Buchmaterial zu eruieren, sowie eine Wikipedia-Suche nach Grundbegriffen. Als Schlüsselwörter wurden grundsätzlich die Begriffe „Pregnancy“, „Pharmacokinetics“ und „TDM“ in verschiedenen Varianten und Kombinationen verwendet, anschließend wurde eine Suche nach der Kombination der einzelnen Substanzklassen und TDM bzw. nach der Kombination einzelner Wirkstoffe bzw. Erkrankungsbilder mit TDM ausgeführt. In die Arbeit einbezogen wurden letztlich englisch- und deutschsprachige Artikel und Bücher, welche bis Ende Mai 2016 erschienen sind.

## **3. Hauptteil**

### **3.1. Grundlagen**

#### **3.1.1. Klinische Teratologie**

Die Teratologie ist eine interdisziplinäre Wissenschaft, die sich mit angeborenen Anomalien beschäftigt. Neben monogenen Erkrankungen, Chromosomenstörungen, anatomischen Problemen und mütterlichen Erkrankungen spielen auch chemische und physikalische Faktoren als Ursachen angeborener Anomalien eine wesentliche Rolle. Lange Zeit war man der Meinung, dass sich der Embryo gut geschützt gegen äußere Einflüsse im mütterlichen Uterus entwickelt. Erst durch die Verabreichung von Contergan® als Schlaf- und Beruhigungsmittel an schwangere Frauen im Jahr 1961 und die daraus folgenden schwerwiegenden angeborenen Anomalien wurde der klinischen Teratologie als eigenständiger Wissenschaft mehr Platz eingeräumt. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 6)

Trotz der rasant wachsenden Pharmaindustrie und einer Fülle an neuen Arzneistoffen hat sich bis dato kein Medikament als ähnlich embryotoxisch wie Contergan® herausgestellt. Außerdem hat sich die Anomalierate trotz vergleichsweise häufiger medikamentöser Behandlung von schwangeren Frauen in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich erhöht. Es ist bekannt, dass sich der mütterliche Stoffwechsel während der Schwangerschaft wesentlich verändert, jedoch wird auf diese Änderungen in Bezug auf die Medikamentendosierung nur sehr unzureichend eingegangen. Eine Beeinflussung des Metabolismus und daraus folgend der Arzneimittelkinetik geschieht einerseits durch die Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter der Mutter während der Schwangerschaft, andererseits bei der Passage durch die Plazenta, die Verteilung, den Arzneimittelmetabolismus und die Ausscheidung des Embryos sowie die Rückresorption aus dem Fruchtwasser. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 8f.)

Veränderte physiologische Bedingungen des Stoffwechsels bei Schwangeren können die gastrointestinale Funktion beeinflussen, wobei dies aufgrund der

zunehmenden interstitiellen Flüssigkeit im mütterlichen Organismus meist eine Konzentrationsabnahme der zugeführten Medikamente bewirkt.

Die Metabolisierung von Fremdstoffen in Niere, Galle und Darm bleibt während der Schwangerschaft beinahe unverändert, wohingegen die Leber durch die vermehrte Produktion weiblicher Sexualhormone Fremdstoffe rascher metabolisiert, was zu einer verfrühten Inaktivierung von Wirkstoffen führen kann (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 9f.).

Bereits 1977 hat Wilson einige Regeln in Bezug auf Arzneimittelwirkung aufgestellt, die bis heute ihre Gültigkeit behalten haben.

Demnach ist das reproduktionstoxische Potential abhängig von folgenden Faktoren:

1. Eine wichtige Rolle hinsichtlich der schädigenden Wirkung eines Substrates spielt die verabreichte Dosis. Die allgemein aus der Pharmakologie bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehung ist auf den pränatalen Bereich umzulegen. Eine teratogene Wirkung auf den Embryo ist erst nach Überschreiten der Schwellendosis für die jeweilige Substanz festzustellen.
2. Von Bedeutung in Bezug auf die teratogene Wirkung ist auch die genetische Disposition des Embryos. Die genetische Empfindsamkeit gegenüber teratogenen Substanzen variiert von Mensch zu Mensch und ist vom zugrundeliegenden Genotyp abhängig.
3. Das Entwicklungsstadium des Embryos beeinflusst die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen. Das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ gilt bis zum Ende der zweiten embryonalen Entwicklungswoche und besagt, dass omnipotente Zellen entweder dazu in der Lage sind geschädigte Zellen zu ersetzen oder die Schädigung so groß ist, dass es zum sehr frühen, klinisch unauffälligen Abort (entsprechend einer normalen Monatsblutung) am Ende der vierten Schwangerschaftswoche kommt.
4. Verschiedene entwicklungsspezifische Gene und molekulare Rezeptoren haben Einfluss auf die Genaktivität beispielsweise über den hormonellen Weg.
5. Der Verlauf nach einer embryotoxischen Schädigung kann sehr vielfältig sein. Denkbar ist eine normale Entwicklung durch die Reparatur von Defekten, Aborte, Wachstumsretardierungen, Organfehlbildungen...

Epigenetische Folgen spielen nicht nur durch Einflüsse von Umweltfaktoren, Ernährung und psychische Einflüsse eine Rolle, sondern auch durch Medikamente.

(vgl. Schäfer et al., 2012, S. 12ff.)

Um jedoch die Wirkung eines Medikamentes auf den Embryo beziehungsweise die Therapiewirksamkeit eines Medikamentes auf die Mutter nachweisen zu können, genügt es nicht, diese Regeln zu kennen, es bedarf einer Kontrolle wie Wirkstoffe im schwangeren Körper verstoffwechselt werden, um einschätzen zu können wie viel von dem schädigenden Wirkstoff letztendlich beim Ungeborenen ankommt. Besonders wichtig ist eine maßgeschneiderte Dosierung durch Kontrolle der Serumspiegel in Bezug auf Medikamente mit starken Nebenwirkungen sowie bei Medikamenten mit einem sehr engen therapeutischen Fenster. (vgl. Haas, 2014, S. 1)

Über 95 % der schwangeren Frauen benötigen therapeutische Maßnahmen in der Schwangerschaft und nehmen in dieser Zeit verschreibungspflichtige Medikamente ein. Diese Zahl beinhaltet über 65 % an Frauen, die nicht nur pränatale Vitamine und Eisentabletten verschrieben bekommen. Ursachen hierfür sind zum Teil bestehende medizinische Probleme, aber auch neu auftretende Beschwerden machen eine medikamentöse Behandlung mitunter notwendig wie z.B. Schwangerschaftshypertonie, Hyperemesis und andere bereits in der Einleitung erwähnte medizinische Beschwerden (vgl. Haas, 2014, S. 2).

Seit Jahren kann man eine zeitliche Verschiebung des Kinderwunsches nach hinten beobachten. Viele Paare möchten zuerst eine Ausbildung oder ein Studium absolvieren, bevor sie an die Realisierung des Kinderwunsches denken. Die dann verbleibende Zeit ab dem 30. Lebensjahr ist jedoch auch die am wenigsten fruchtbare und führt dazu, dass sich jedes 6. Paar seinen Kinderwunsch nicht unmittelbar erfüllen kann. Dadurch steigt die Zahl von Fruchtbarkeitsbehandlungen und damit gehen auch medikamentöse Behandlungen einher.

Da schwangere Frauen sehr lange von klinischen Studien ausgeschlossen wurden, basieren Therapieempfehlungen teilweise auf Ergebnissen der untersuchten Medikamenteneinnahme bei gesunden Männern (vgl. Haas, 2014, S. 2).

Inzwischen versucht man durch Datensammlung in teratologischen Informationsservices wie beispielsweise „embryotox.de“ Erfahrungen bei der Behandlung schwangerer Frauen zu sammeln, um diese dann zukunfts wirksam in der Beratung umsetzen zu können und für Gynäkologen und behandelnde Ärzte anderer Fachrichtungen einen teratologisch gesicherten Hintergrund bei der Frage nach dem richtigen Medikament und der Dosierung zu schaffen.

Eine individualisierte Therapie verlangt aber nicht nur Kenntnis über die schädigenden Wirkungen von Medikamenten, sondern auch Kenntnis über die erreichte therapeutische Dosis im Körper einer werdenden Mutter. Inwiefern in diesem Zusammenhang Serumspiegelbestimmungen bei schwangeren Frauen bereits Einzug in die angewandte Medizin gehalten haben, möchte ich im Folgenden für verschiedene Medikamentengruppen abhandeln.

### **3.1.2. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)**

Das therapeutische Fenster stellt den Bereich zwischen der minimalen effektiven Konzentration und der minimalen toxischen Konzentration dar und ist für die meisten Arzneimittel relativ groß. Es gibt jedoch einige Arzneimittel mit einer sehr geringen therapeutischen Breite. Bei diesen hat man nur sehr wenig Spielraum, um eine therapeutisch wirksame Konzentration zu erreichen, da eine Überdosierung zu Toxizität führt und eine Unterdosierung eine nicht wirksame therapeutische Behandlung zur Folge hat. Diese Arzneimittel mit einer hohen interindividuellen Variabilität werden von Patienten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit absorbiert, metabolisiert und sekretiert. Die Ursache hierfür kann in verschiedenen Faktoren liegen wie unter anderem dem Alter, der genetischen Veranlagung, Begleiterkrankungen und -medikamenten sowie eventuell auch in einer bestehenden Schwangerschaft. In diesen Fällen besteht eine höhere Korrelation zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Serum- oder Plasmakonzentration als zwischen Wirksamkeit und Dosierung (vgl. Jaehde et al., 2010, S. 244f. und Rang et al., 2012, S. 123f.).

Daher ist es notwendig während der Therapiedauer bzw. auch nach Eintreten eines Ereignisses, welches die pharmakokinetischen Parameter beeinflusst wie in etwa einer Schwangerschaft, die tatsächlichen Serum- bzw.

Plasmakonzentrationen zu messen und das Dosierungsschema entsprechend anzupassen.

Eine Indikation für TDM besteht bei:

- Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite
- Arzneimitteln mit einem schlecht vorhersagbaren Verhältnis zwischen Dosis und Plasmakonzentration
- Arzneimitteln, welche unter Bedingungen eingesetzt werden, bei denen sich die Wirksamkeit mittels Routinebestimmungen nicht bzw. nur schwer bestimmen lässt
- Überwachung der „Medication Adherence“ bei Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente
- Kein oder ungenügendes Ansprechen bei klinisch üblicher Dosis und guter Verträglichkeit
- Ausgeprägte Nebenwirkungen bei klinisch üblicher Dosis und gutem therapeutischen Ansprechen
- Bekannte pharmakogenetische Besonderheiten

Ziel von TDM ist es zu erfahren, ob für die Individualtherapie eines Patienten eine mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksame Dosis gewählt wurde, welche einerseits ein therapeutisches Ansprechen zur Folge hat andererseits aber auch geringe Nebenwirkungen (vgl. Gründer et al., 2012, S. 458).

Heutzutage gilt die Bezeichnung „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM) zunehmend als ungenau, da geschichtlich gesehen hiermit lediglich die Messung der Konzentration eines Arzneimittels bezeichnet wird. Treffender und immer häufiger verwendet wird der Begriff des „Therapeutic Drug Management“, der auch zusätzliche Faktoren erfasst, welche in der Person des Patienten liegen und für ein optimales Therapieergebnis unerlässlich sind:

- Applikationsform und Dosierungsschema
- Alter des Patienten
- Gesundheitszustand, einschließlich Leber- und Nierenparameter (Einfluss auf Metabolisierungsrate und Wirkstoffausscheidung)
- Arzneimittelinteraktionen
- Proteinbindung
- Zeitpunkt der Probenentnahme bezüglich der letzten Dosis

- Pharmakogenomik

(vgl. Gross, 2001)

Für die richtige Deutung des ermittelten Konzentrationsspiegels eines Medikamentes, muss für die Blutabnahme der korrekte Zeitpunkt gewählt werden. Dieser hängt besonders von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels ab und „sollte während einer oralen Dauertherapie im sogenannten steady-state erfolgen“ (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 133f.).

Der steady-state bezeichnet das Erreichen eines konstanten Plasmaspiegels für einen Wirkstoff nach mehreren Gaben und wird bei der Behandlung mit einer konstanten Medikamentendosis nach vier bis sechs Halbwertszeiten erreicht (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 134). Sollte die Therapie intravenös erfolgen, so darf die Abnahme nicht aus der Infusionsleitung erfolgen. Weiters muss die initiale Verteilungsphase, welche für die meisten Pharmaka 1-2 Stunden beträgt, bis zur Blutabnahme abgewartet werden. Der Zeitpunkt der Abnahme sollte für Medikamente, bei denen die minimale Konzentration im Blut ( $C_{\min}$ ) relevant ist, unmittelbar vor Verabreichung der nächsten Gabe gewählt werden. Für die Beurteilung der maximalen Konzentration im Blut ( $C_{\max}$ ) muss die Abnahme kurz nach der Einnahme des Pharmakons erfolgen. In welchem Zeitabstand das genau geschehen sollte, ist wiederum vom jeweiligen Medikament abhängig.

Dabei ist darauf zu achten, dass bei idealer Dosierung sowohl  $C_{\min}$  als auch  $C_{\max}$  zwischen der minimal effektiven Konzentration (MEC) und der minimalen toxischen Konzentration (MTC) liegen. Für manche Medikamente wie Cyclosporine gibt es auch therapiespezifische Abnahmezeiten, die unabhängig von  $C_{\min}$  und  $C_{\max}$  sind. Für die Beurteilung und Interpretation von abgenommenen Werten müssen sowohl pharmakokinetische Parameter als auch die Bestimmungsmethode mitberücksichtigt werden. Bei chromatographischen Untersuchungen wird hauptsächlich die Konzentration der Muttersubstanz gemessen, wohingegen immunologische Testverfahren zusätzlich Metabolite, die mitunter eine - wenn auch nur geringe - Wirksamkeit aufweisen, miterfassen (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 135).

Neben den methodischen und pharmakokinetischen Parametern, die einen Einfluss auf die Bestimmung und Interpretation der Konzentrationen haben, spielt auch die Pharmakogenetik eine immer bedeutendere Rolle. Je mehr man über den Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik (Verlauf der Serumspiegel in

Abhängigkeit von der Dosierung, der Resorption und Verteilung im Körper) und zugrundeliegenden genetischen Varianten weiß, umso mehr kann man darauf eingehen, wie die Pharmakogenetik den Transport und die Metabolisierung eines Substrates beeinflusst (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 135).

Pharmakogenetisch relevante Mutationen wie zum Beispiel die der Cholesterinesterase mit zehn bekannten Varianten bedingen eine unterschiedliche Reaktion auf das Muskelrelaxans Succinylcholin, dessen Wirksamkeit im Fall der genetisch bedingten atypischen Cholesterinesterase verlängert ist und zu prolongierten Apnoen bereits nach Einmalgabe des Medikamentes führen kann. Eine weitere bekannte Mutation, die zu einer veränderten Wirkung von Arzneimitteln führt, ist die der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase bei Erythrozyten. Hierbei kommt es nach der Verabreichung von Antimalariamitteln, Doxorubicin, Nalidixinsäure, Dapson sowie nach dem Verzehr ungekochter Favabohnen und Erbsen zu einer hämolytischen Anämie. Mit dieser Mutation geht eine Resistenz gegen den Erreger Plasmodium falciparum einher, weswegen die Mutation bei Afrikanern häufiger beobachtet wird (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 136).

In jüngster Zeit konnte man auch genetische Mutationen bei Pharmakorezeptoren und Pharmakotransportern nachweisen, welche eine veränderte Wirksamkeit gewisser Substrate zur Folge haben. Beispielsweise lösen Mutationen im MDR1 Gen (Multi Drug Resistance) eine geringere Expression des P-Glykoproteins (ABCB1) aus, welches in den Membranen der Intestinalzellen einen protektiven Effekt gegenüber Xenobiotika ausübt im Sinne einer Herabsetzung der Resorption.

P-Glykoproteine sind auch in der Blut-Hirn-Schranke sowie in der Blut-Testis-Schranke zu finden und verhindern dort den Übertritt von Xenobiotika in die Organe. Beim Vorhandensein einer Mutation im MDR1-Gen vermindert sich die Anzahl der P-Glykoproteine in den Membranen und ermöglicht dadurch den Substraten dieser Proteine den Übertritt in den Blutkreislauf und die Organe. Für den Medikamententransport sind neben MDR-Proteinen auch MDR-related Proteine, wie zum Beispiel „organic anion transporting polypeptides (OATPs)“, die „organic anion transporters (OATs)“, die „organic cation transporters (OCTs)“ und die „peptide transporters (PepTs)“, von Bedeutung, welche alle bekannte

Mutationen aufweisen können, die die Resorption und damit die Wirksamkeit von Substraten beeinflussen können.

Eine entscheidende Rolle spielt nicht nur der Medikamententransport, sondern auch der Medikamentenmetabolismus. Besonders die Cytochrom-P450-Familie, welche aus mehreren Subenzymen besteht, ist wesentlich für das Verständnis der unterschiedlichen Verstoffwechslung von Arzneimitteln. Zu dieser Enzymfamilie sind sowohl Substrate als auch Inhibitoren und Induktoren bekannt. Über CYP3A werden 40-50 % aller bekannten Medikamente zumindest teilweise metabolisiert.

Medikamentenspiegel im Blut können entweder durch

Medikamenteninteraktionen, welche durch zeitgleiche Applikation eines Substrates und eines Inhibitors eine verlangsamte Metabolisierung des Substrates zur Folge haben, bis in den toxischen Bereich erhöht werden oder durch gleichzeitige Gabe eines Substrates mit einem Induktor, was eine beschleunigte Metabolisierung hervorruft, unter die Wirksamkeitsgrenze erniedrigt werden.

Besonders große Bedeutung haben pharmakogenetische Einflüsse in der Onkologie, da Chemotherapeutika in der Regel ein sehr enges therapeutisches Fenster aufweisen und die verabreichte Dosierung meist knapp unter der minimal toxischen Konzentration liegt. Kommt es in der Folge zu einer verlangsamten Metabolisierung, steigen die Blutspiegel in den toxischen Bereich, was schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann (vgl. Halwachs-Baumann, 2011, S. 135ff.).

Therapeutisches Drug Monitoring ist in der Lage Aussagen zu machen in Bezug auf die „Medication Adherence“ des Patienten, auf Absorption, Metabolismus, Exkretion und Clearance. Weiters versucht TDM Variablen der Pharmakokinetik zu beschreiben. Hierzu gehören unter anderem die Bioverfügbarkeit (First-pass-Metabolismus), welche die Dosis, die das Zentralkompartiment erreicht, geteilt durch die verabreichte Dosis beschreibt. Die Verteilung im Körper abhängig von Fettverteilung und Körpergröße wird ebenfalls ermittelt sowie die Clearance, welche sich aus dem Metabolismus der Leber und der Exkretion durch die Niere bestimmen lässt. Hierbei handelt es sich um eine Kinetik 1. Ordnung, die eine Halbwertszeit unabhängig von der Konzentration beschreibt.

Die von Wilson aufgestellten und im Teratologieteil (siehe Kapitel 3.1.1.) abgehandelten Regeln erklären die Wichtigkeit der exakten Dosiseinstellung für schwangere Frauen.

Abschließend kann man festhalten, dass TDM seit der Entdeckung der Immunsuppressiva und damit einhergehender Bestimmungen der Blutspiegel im Jahr 1960 durch Gertrude B. Eliot und George H. Hitchings als Methode der Wahl für die Dosisbestimmung vieler wichtiger Medikamente bereits Einzug in die Medizin gehalten hat. Inwiefern dies auch auf das therapeutische Management schwangerer Frauen zutrifft, soll im Folgenden für relevante Medikamentengruppen geklärt werden.

## **3.2. Ergebnisteil- Medikamentengruppen**

### **3.2.1. Analgetika**

Schmerzzustände sind ein häufiger Grund für Schwangere ärztliche Behandlung in Anspruch zu nehmen. Man schätzt, dass jede zweite Schwangere zu irgendeinem Zeitpunkt der Schwangerschaft zu Schmerzmitteln greift.

(vgl. Bonifer, 2011)

Besonders chronische Schmerzen erfordern eine medikamentöse Einstellung mit einer zufriedenstellenden Linderung, da langanhaltende Schmerzzustände in einer enormen psychischen Belastung resultieren und diese den

Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen kann. (vgl. Wolf, 2014, S.14)

Vor dem Beginn einer analgetischen Pharmakotherapie sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter die Möglichkeit einer Schwangerschaft abgeklärt werden, da besonders in der Embryonalperiode die Gefahr einer Schädigung besonders hoch ist. Beim akuten Auftreten von Schmerzen sollte in erster Linie eine kausale Therapie erfolgen. In Fällen, in denen eine nicht-medikamentöse Behandlung wie Physiotherapie, physikalische Therapie oder Akupunktur möglich ist, sollte dieser der Vorzug gegeben werden. Vor einem Wechsel des Therapeutikums ist eine Steigerung bis zur maximal tolerierten Dosis und eine ausreichend lange Verabreichung anzuraten, um zuverlässige Rückschlüsse auf die Wirkung ziehen zu können. (vgl. Wolf, 2014, S. 14f.)

Eine Monotherapie ist gegenüber Mischpräparaten und parallel verabreichten verschiedenen Substanzen derselben Wirkstoffgruppe zu bevorzugen. Allein im

Fall von Paracetamol kann im Fall von therapierefraktären Schmerzen eine Kombination mit Codein in Betracht gezogen werden. Paracetamol wirkt analgetisch und antipyretisch, gilt als am besten verträgliches Schmerzmedikament und kann in jeder Phase der Schwangerschaft innerhalb des üblichen Dosierungsbereiches verschrieben werden (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 40f.). Paracetamol ist plazentagängig, erhöht jedoch nach aktuellem Wissensstand das Fehlbildungsrisiko nicht. Immer wieder wurde Paracetamolgabe in der Schwangerschaft mit Kryptorchismus, Ventrikelseptumdefekten, kindlichem Asthma bronchiale oder Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht, bisher konnte der Verdacht jedoch in keiner Studie bestätigt werden. Die Wirkweise von Paracetamol konnte bis heute nicht zufriedenstellend geklärt werden, anzunehmen ist jedoch eine über einen Angriffspunkt im Bereich des Hypothalamus vermittelte zentrale und periphere Wirkung (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 40). Hervorzuheben ist die relativ enge therapeutische Breite von Paracetamol, auf die man in der Therapie sein Augenmerk richten sollte. Serumspiegelbestimmungen im Rahmen von TDM stellen ein probates Mittel dar, um die Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich von 5-20 mg/l halten zu können. (vgl. Wolf, 2014, S. 19 und 88)

Ein weiteres Analgetikum und Antipyretikum stellt die Acetylsalicylsäure (ASS) dar. Diese hemmt, abhängig von der verabreichten Dosis, die Synthese sowohl von Thromboxan A<sub>2</sub> als auch von Prostaglandinen und Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Niedrige Dosen bis zirka 300 mg/Tag hemmen irreversibel die Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese über eine Acetylierung der Cyclooxygenase (COX) und vermindern damit die Thrombozytenaggregation. Höhere Einzeldosen ab zirka 500 mg haben eine analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung, die auf der Hemmung der COX-Enzyme der Prostaglandinsynthese beruht. Salicylate werden nach oraler Applikation rasch resorbiert, sind plazentagängig und werden vom Feten durch seine geringe hepatische Enzymaktivität und die erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate nur sehr langsam ausgeschieden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 41 und Wolf, 2014, S. 20f.)

Während der Embryonalperiode im ersten Trimenon stellt die Behandlung mit Acetylsalicylsäure nach heutigem Stand der Forschung keinen nennenswerten Risikofaktor dar und gilt nach Paracetamol und Ibuprofen als Analgetikum der zweiten Wahl. Im zweiten und dritten Trimenon ist jedoch Vorsicht geboten, da

Acetylsalicylsäure durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese sowohl etwa ab der 28. Schwangerschaftswoche eine Verengung bzw. den Verschluss des Ductus arteriosus (Botalli) zur Folge haben kann als auch zu einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und des Geburtsvorganges durch die verminderte Uteruskontraktilität führen kann. ASS erhöht peripartal die Blutungsbereitschaft der Mutter und impliziert insbesondere für frühgeborene Kinder ein erhöhtes Blutungsrisiko. ASS sollte somit ab der 28. Schwangerschaftswoche nicht mehr angewendet werden. Bei wiederholter Einnahme höherer Dosen über 500 mg ist eine dopplersonographische Kontrolle des Ductus arteriosus obligat. (vgl. Wolf, 2014, S. 21)

Im Rahmen von TDM wird ein bis drei Stunden nach Applikation zirka 0,5 l Serum abgenommen. Bei Dauermedikation sollte der Salicylat Spiegel sich in einem Bereich von ca. 60 mg/l einpendeln, im höheren Dosierungsbereich sollte er zwischen 200 und 300 mg/l liegen. Toxische Werte können bereits ab einem Serumspiegel von über 200 mg/l erreicht werden. Der „steady state“, sprich der konstante Plasmaspiegel nach mehreren Gaben, wird nach 5 bis 8 Stunden erreicht. (vgl. Wolf, 2014, S. 81)

Analgetische Mischpräparate sollten in der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, da mit der Zahl der Inhaltsstoffe auch das embryotoxische Risiko unabsehbar wird (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 45).

Die große Arzneimittelgruppe der Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) umfasst neben Ibuprofen auch die Wirkstoffe Diclofenac, Dexibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen und Piroxicam. NSAR finden ihre Anwendung sowohl bei Nozizeptorschmerzen als auch bei durch Entzündungen verursachten neuropathischen Schmerzen, da die Anwendung auf der Synthesehemmung von Prostaglandinen beruht, welche bei inflammatorischen Prozessen und Gewebeschädigungen freigesetzt werden. Wenn die Anwendung von NSAR indiziert ist, so sollte in der Schwangerschaft auf Ibuprofen zurückgegriffen werden, da zu diesem Wirkstoff umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Während die Anwendung im ersten und zu Beginn des zweiten Trimenons kein erhöhtes teratogenes Risiko für das Ungeborene birgt, steigt bei einer Applikation im dritten Trimenon die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus (Botalli). Ebenso steigt bei wiederholter Einnahme während des zweiten und dritten Trimenons die Gefahr eines Oligohydramnions. Daher ist

in solchen Fällen eine ein- bis zweimal wöchentlich stattfindende sonographische Kontrolle indiziert. (vgl. Wolf, 2014, S. 23f.)

Bei Kontrollen im Rahmen von TDM sollten die Werte auf einen Referenzbereich zwischen 15 und 30 mg/l eingestellt werden (vgl. Wolf, 2014, S. 85)

Opioidanalgetika sind stark wirksame, zentral angreifende Analgetika, deren Einnahme zur Abhängigkeit und bei neugeborenen Kindern zu einer Atemdepression und Entzugserscheinungen führen kann. Daher sollte eine Behandlung mit Opiaten nur in Betracht gezogen werden, wenn die Einnahme von Paracetamol, gegebenenfalls in Kombination mit Codein, oder Ibuprofen (bis zur 28. SSW!) nicht die gewünschten Erfolge bringt. Opiate werden in reine Agonisten, zu denen Endorphine, Morphin, Tramadol und andere zählen, und in reine Antagonisten, wie zum Beispiel Naloxon, unterteilt. Weiters gibt es Wirkstoffe wie Pentazocin, welches agonistische und antagonistische Eigenschaften in sich vereint. Bisher hat sich in Studien keines der Opiate als teratogen erwiesen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 46)

Tramadol als reiner Agonist an Opioidrezeptoren ist ein Prodrug, welcher als inaktive bzw. wenig aktive pharmakologische Substanz aufgenommen wird und erst durch Metabolisierung im Organismus in einen aktiven Metaboliten umgewandelt wird (vgl. Karow et al., 2016, S. 43). Es hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und triggert die Freisetzung von Serotonin am synaptischen Spalt. Tramadol ist damit wirksam bei Nozizeptorschmerzen und neuropathischen Schmerzen. Im ersten Trimenon konnten bisher trotz umfangreicher Erfahrungen mit dieser Substanz keine embryotoxischen Risiken festgestellt werden. Im zweiten und dritten Trimenon kann die atemdepressive Wirkung insbesondere bei frühgeborenen Kindern mit einem unreifen Atemzentrum Probleme auslösen. Je nach Dosis, Einnahmedauer und Abstand der letzten Einnahme zum Geburtstermin können beim Neugeborenen Entzugserscheinungen auftreten, die mit Zitterigkeit, Myoklonien und erhöhter Erregbarkeit einhergehen. Daher ist in solchen Behandlungsfällen eine Entbindung in einer Klinik mit einem Perinatalzentrum anzustreben, um eine optimale peri- und postpartale Versorgung des Kindes zu gewährleisten. (vgl. Wolf, 2014, S. 27)

Der therapeutische Bereich bei der Behandlung mit Tramadol liegt im Bereich zwischen 100 und 800 µg/l, ab 2 mg/l befindet man sich im potenziell letalen

Bereich. Engmaschige Kontrollen sind bei schwangeren Frauen indiziert (vgl. Wolf, 2014, S. 89).

Codein ist ein Morphinderivat und wird zur analgetischen Behandlung besonders in Kombination mit Paracetamol und ASS angeboten. Es wird über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 in der Leber interindividuell unterschiedlich schnell zu Morphin metabolisiert. Die Erhöhung des Fehlbildungsrisikos ist allem Anschein nach in der Embryonalperiode gering. Verschiedene Studien, die teilweise eine Erhöhung an Neuralrohrdefekten oder Herzfehlbildungen festgestellt haben, müssen aufgrund der niedrigen untersuchten Fallzahlen kritisch betrachtet werden. Wie bei allen Opioid-Abkömmlingen besteht bei Behandlung ab dem zweiten Trimenon bis zum Geburtstermin für das Neugeborene die Gefahr von Entzugssymptomen mit Begleiterscheinungen wie Tremor, Zitterigkeit, Diarrhoe und Trinkschwäche (vgl. Wolf, 2014, S. 28f.). Besonders die Verstoffwechslung über den Enzymkomplex Cytochrom-P450 macht Serumspiegelkontrollen im Fall der Behandlung mit Codein notwendig, da wie im Kapitel 3.1.2. erläutert, Induktoren und Inhibitoren die Umwandlung in Morphin unterschiedlich beeinflussen können. Daher sind engmaschige Kontrollen indiziert, um den Wirkstoffspiegel im Blut im therapeutischen Referenzbereich von 25 bis 50 µg/l zu halten. Toxisch sind Spiegel über 200 µg/l und je nach Gewöhnung befindet man sich ab zirka 2.000 µg/l im komatösen bzw. letalen Bereich. (vgl. Wolf, 2014, S. 83)

Morphine werden zur Behandlung von Nozizeptorschmerzen verabreicht und sind plazentagängig. Im Tierversuch erwies sich die Substanz in hohen Dosen als teratogen, beim Menschen allerdings liegen kaum Daten zur Behandlung in der Frühschwangerschaft vor. Bislang gibt es jedoch trotz jahrelanger Marktpräsenz keine Hinweise auf Fehlbildungen. Einige Studien weisen hingegen bei langfristiger Einnahme im zweiten und dritten Trimenon auf mögliche Vasokonstriktionen der plazentaren und fetal zerebralen Arterien hin. Weiters könnte bei pränatal exponierten Kindern die SIDS (Sudden Infant Death Syndrome)- Wahrscheinlichkeit erhöht sein. Insgesamt sind die Angaben jedoch widersprüchlich und daher kritisch zu bewerten. Peripartale Anwendung kann beim Neugeborenen erneut eine Entzugsproblematik zur Folge haben. Bei therapierefraktären Schmerzen kann auch im Falle einer Schwangerschaft eine Behandlung mit Morphinen bei strenger Indikationsstellung erfolgen, ein akuter

Morphinentzug sollte in der Schwangerschaft vermieden werden. (vgl. Wolf, 2014, S. 30f.)

Die Referenzbereiche sollten im Rahmen von TDM regelmäßig kontrolliert werden und sich im Bereich von unter 25 µg/l einpendeln. Toxische Werte erreicht man über 200 µg/l (vgl. Wolf, 2014, S. 87).

### **TDM bei Analgetika**

Die Datenlage bezüglich der Durchführung von Therapeutischem Drug Monitoring bei der Verabreichung von Analgetika wurde bisher in keiner Studie zusammengefasst.

Es existieren zahlreiche Arbeiten bezüglich der Anwendung von ASS in der Schwangerschaft, welche sich aber vornehmlich mit dem Risiko der Anwendung von ASS in der Schwangerschaft und dem Effekt auf eine mögliche Präeklampsie beschäftigen (vgl. Ahrens et al., 2016 und Roberge et al., 2016). In Bezug auf Therapeutisches Drug Monitoring können für ASS keine Empfehlungen in der Literatur gefunden werden. Ebenso verhält es sich bei Arbeiten, welche sich mit der Verabreichung von NSAR in der Schwangerschaft beschäftigen. Thematisiert werden hauptsächlich die Wirkung auf Mutter und Fetus bei der Einnahme von NSAR beziehungsweise die Auswirkungen auf die Fertilität, nicht jedoch die pharmakokinetischen Veränderungen während der Schwangerschaft, auf welche mittels der Anwendung von TDM reagiert werden könnte. (vgl. Brouwer et al., 2015)

Auch bezüglich der Einnahme von Morphinen kann keine definitive Aussage über eine Dosisanpassung durch Kontrolle der Serumspiegel in der Schwangerschaft getroffen werden, da bisher keine entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Im Fall von Paracetamol wurden bereits einige Arbeiten über die veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft veröffentlicht. Auf diesen Daten aufbauend wäre es sinnvoll, Empfehlungen hinsichtlich TDM zu formulieren. Paracetamol wird beinahe ausschließlich über die Leber metabolisiert, nur ein sehr geringer Prozentsatz wird über den Urin als unverändertes Paracetamol, der Großteil als Paracetamol-Glucoronid oder Paracetamol-Sulfat ausgeschieden. Ein weitaus geringerer Anteil wird über Cytochrom P450 in 3-Hydroxy-Paracetamol und den toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-Benzochinon-Imin umgewandelt. Eine

2015 veröffentlichte Studie von Allegært und al. zeigte, dass die Paracetamol-Clearance verglichen mit den Werten, welche in den ersten 10 bis 15 Wochen nach der Geburt erhoben wurden, peripartal signifikant höher war. Die höhere Clearance ist einem unverhältnismäßigen Glucuronidierungsanstieg sowie einer proportionalen Erhöhung der oxidativen und primär renalen Clearance zuzuschreiben. Der Anstieg der Glucuronidierungs-Clearance wird zum Teil durch die Hormone Östradiol und Progesteron ausgelöst, was auch die beträchtlichen interindividuellen Unterschiede im Paracetamol-Metabolismus bei jungen Frauen erklärt. (vgl. Allegært et al., 2015)

Ebenso haben Kulo et al. bereits im Jahr 2013 einen durch die veränderten physiologischen Bedingungen verursachten Anstieg der Paracetamol-Clearance während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt nachgewiesen. (vgl. Kulo et al., 2013) Diese Studien zeigen, dass Therapeutisches Drug Monitoring bei der Gabe von Analgetika insbesondere im Fall von Paracetamol sinnvoll ist, um einen gewünschten Wirkstoffspiegel im Blut gewährleisten zu können. Allerdings fehlen Beobachtungsstudien über die Durchführung von TDM bei der Behandlung mit Paracetamol während einer Schwangerschaft. Daher dürfte die Vorgangsweise individuell sehr unterschiedlich gehandhabt werden und es ist davon auszugehen, dass die Verschreibung von Paracetamol meist dosisbezogen erfolgt und angepasst wird, ohne die Wirkstoffspiegel zu kontrollieren.

Weiterführende Studien zu diesem Thema wären hilfreich, um die Implementierung von TDM in allgemeine Leitlinien, bezogen auf die Behandlung mit Analgetika zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft, zu erreichen.

### **3.2.2. Antiasthmatica**

Asthma bronchiale ist eine häufig vorkommende chronische Atemwegserkrankung. Weltweit leiden ca. 3-14 % der schwangeren Frauen an Asthma bronchiale, was auch während der Schwangerschaft eine therapeutische Behandlung erforderlich macht, um neben dem Wohlbefinden der Mutter eine ausreichende Oxygenierung im fetoplazentaren Bereich zu gewährleisten. Die Vielzahl an pharmakokinetischen Veränderungen während der Schwangerschaft

kann sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der asthmatischen Symptome führen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 76 und Charlton et al., 2013, S. 1) Da schweres, unzureichend therapiertes Asthma zu einem erhöhten Risiko für Frühgeburten, einem geringeren Geburtsgewicht, SGA (small for gestational age), Präeklampsie und weiteren Komplikationen führen kann, ist eine adäquate Therapie in der Schwangerschaft unerlässlich (vgl. Charlton et al., 2016). Das Therapieziel besteht im Erreichen eines „kontrollierten Asthmas“ mit weitestgehender Symptomfreiheit durch eine möglichst geringe Anzahl von Antiasthmatica und eine möglichst niedrige Behandlungsdosis. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 76)

Bei Asthmapatienten wird nach einer 3-monatigen-Krankheitsstabilität eine Therapiereduktion angestrebt. Diese Vorgehensweise ist bei schwangeren Asthmapatientinnen jedoch kontraindiziert. Der Behandlungsplan sieht für Asthmapatienten zunächst eine Therapie mit einem inhalativ rasch wirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikum (SABA) als Bedarfsmedikament vor. Sollte sich diese Behandlung als nicht ausreichend herausstellen, so wird die Therapie durch niedrig dosierte inhalative Corticoide (ICS) als Langzeitmedikation ergänzt. In der dritten Therapiestufe werden ICS hoch dosiert. Dem folgend wird mit ICS in mittleren bis hohen Dosen und einem langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikum therapiert. Eine Ergänzung der Behandlung mit Theophyllin und/oder Montelukast ist möglich. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 76f.)

Dieser Stufenplan ist im Wesentlichen auch auf die Behandlung in der Schwangerschaft umzulegen.

$\beta_2$ -Sympathomimetika wirken als Vasodilatoren, Bronchodilatoren und führen ebenso zum Erschlaffen der glatten Muskulatur des Uterus. Weiters ist ein Konzentrationsanstieg von Glucose, Fettsäuren und Ketonkörpern im Blut nachweisbar. Zu den selektiv inhalativ wirksamen Monosubstanzen gehören Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin, die als Bedarfsmedikamente aufgrund ihrer guten und raschen Wirksamkeit und der geringen Nebenwirkungen Mittel der Wahl sind (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 77). Martel et al. konnten 2007 nachweisen, dass ungefähr 10 % der inhalierbaren SABA direkt zu den Bronchien gelangen, wohingegen der Rest durch Verschlucken in den Gastrointestinaltrakt gelangt. Salbutamol ist das in der Schwangerschaft am besten untersuchte Pharmakon und in einigen Studien konnte diesem Medikament sogar eine protektive Wirkung

auf die schwangerschaftsbedingte Hypertonie nachgewiesen werden.

(vgl. Martel et al., 2007)

Langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika (LABA) wie Formoterol, Salmeterol und der neue Wirkstoff Indacaterol sollen ausschließlich in Kombination mit inhalativen Corticoiden verschrieben werden. Die Erfahrungswerte für die Schwangerschaft sind weitaus geringer als für SABA, allerdings ist davon auszugehen, dass sich die Verträglichkeit nicht wesentlich unterscheidet. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 77)

Eine hohe Dosierung an Sympathomimetika kann zu Tachykardie und anderen Rhythmusstörungen bei Mutter und Ungeborenem führen sowie die Kohlenhydrattoleranz einschränken, was besonders bei einer diabetischen Stoffwechsellage problematisch sein kann.

Am Ende der Schwangerschaft müssen durch die dilatorische Wirkung Wehenhemmung und  $\beta_2$ -spezifische Effekte beim Feten in Betracht gezogen werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 78)

Jede Langzeittherapie inkludiert die Behandlung mit inhalierbaren Corticosteroiden (ICS) und sollte daher auch in der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden.

Hierzu zählen Budesonid, welches sehr umfangreich in der Schwangerschaft untersucht wurde und bisher als unbedenklich gilt, Beclometason, Fluticason, Mometason und Ciclesonid. Deren antiinflammatorische, antiallergische und immunsuppressive Wirkung hat einen positiven Effekt auf das Ansprechen der  $\beta$ -Rezeptoren an den Bronchien. Als Mittel der Wahl sollte insbesondere das gut untersuchte Budesonid verschrieben werden.

In der Literatur konnten bezüglich dieser Medikamente keine Angaben in Bezug auf die Serumspiegel dieser Therapeutika und entsprechendes TDM gefunden werden.

Für Theophyllin hingegen, welches stark bronchodilatatorisch wirkt, ist bekannt, dass dessen Plasmakonzentration gut mit der Bronchodilatation korreliert.

Theophyllin ist plazentagängig und durch die abnehmende Proteinbindung und Clearance während der Schwangerschaft kann trotz eines zunehmenden Verteilungsvolumens eine Dosisreduktion unumgänglich sein, um unerwünschte Nebenwirkungen für Mutter und Fetus zu vermeiden. Mütterliche Serumkonzentrationen sollten sich auf dem niedrigsten therapeutisch wirksamen Level befinden und auf jeden Fall eine Konzentration von 8-12  $\mu\text{g/l}$  nicht überschreiten, um toxische Reaktionen zu vermeiden.

Theophyllin wirkt bekanntermaßen kardiologisch gering positiv inotrop und stimuliert verschiedene Bereiche des ZNS. Die Sensibilität des respiratorischen Zentrums gegenüber CO<sub>2</sub> wird gesteigert und verursacht dadurch eine Zunahme der Atemfrequenz und –tiefe. Dieser Effekt wird bei der Behandlung von Frühgeborenen genutzt, die zur Apnoe neigen. Als Nebeneffekte der Behandlung mit Theophyllin wurden weiters Zitterigkeit, Tachykardie und Erbrechen beschrieben, weswegen besonderes Augenmerk auf Neugeborene gelegt werden muss, die bis zur Geburt einer Behandlung mit Theophyllin ausgesetzt waren. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 79)

### **TDM bei Antiasthmatica**

Die Veränderungen der pulmonalen Physiologie umfassen ein erhöhtes Atemminutenvolumen, eine erniedrigte funktionale Restkapazität der Lunge, erhöhte Schleimproduktion sowie Hyperämien bzw. Ödeme der Schleimhaut der Atemwege. Ebenso ist der Zeitpunkt einer Schwangerschaft mit einer physiologischen Suppression des Immunsystems verbunden. Die Immunsystemantwort schwangerer Frauen ist wie in diversen Studien beschrieben sehr heterogen und erklärt zum Teil auch die völlig unterschiedliche Entwicklung von Asthma in der Schwangerschaft, die von einer Verbesserung über eine Stabilität bis hin zu einer massiven Verschlechterung des Krankheitsbildes reichen kann. Diesen unvorhersehbaren Entwicklungen ist mit einer sehr engmaschigen und gewissenhaften medizinischen Überwachung zu begegnen.

Veröffentlichungen hierzu zeigen, dass besonderes Augenmerk auf die durch die veränderten physiologischen Bedingungen sehr unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung Asthma gelegt wird und auf die veränderte Pharmakokinetik nur unzureichend eingegangen wird. Die Therapieanpassung erfolgt hauptsächlich durch Befolgung des bereits im Hauptteil erwähnten Therapieplans und erfolgt nach auftretenden Symptomen. Eine Adaptierung hinsichtlich der Einführung von TDM bei den Therapieleitlinien für schwangere Frauen sollte in Erwägung gezogen werden, da auch die veränderte Pharmakokinetik einen wesentlichen Einfluss auf das Ansprechen auf ein Medikament in einer bestimmten Dosierung und damit auf das Befinden der Frau haben kann. Durch die Kenntnis der

veränderten Wirkstoffspiegel könnte zeitnah auf das Entgleisen derselben eingegangen werden und die Erkrankung wäre somit besser unter Kontrolle. (vgl. Maselli et al., 2013)

### **3.2.3. Antiepileptika**

Epilepsie betrifft 0,3 bis 0,8 % der schwangeren Frauen und gilt als häufigste neurologische Erkrankung, die eine medizinische Behandlung während der Schwangerschaft erfordert. Hinzu kommen Frauen, die aufgrund anderer Erkrankungen mit Antiepileptika behandelt werden. Dazu gehören beispielsweise psychiatrische Erkrankungen wie die bipolare Störung oder neurologische Erkrankungen wie beispielsweise chronische Schmerzzustände und Migräne (vgl. Bech et al., 2014, S.1).

Das Fehlbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft mit antiepileptischen Medikamenten behandelt wurden, ist unterschiedlich hoch, je nach Art des Therapeutikums und je nach Zeitpunkt der Einwirkung. Es kann hierbei zu Dysmorphien im Mittelgesicht und den Endphalangen, zu intrauteriner Wachstumsretardierung und funktionellen Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems (ZNS) kommen (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 227).

Störungen des ZNS findet man insbesondere nach der Behandlung mit Valproinsäure (VPA). Grundsätzlich ist für Ungeborene die Behandlung der Mutter mit diesem Medikament am risikoreichsten, wobei für die Behandlung mit neueren antiepileptischen Therapeutika, mit Ausnahme von Lamotrigin, das in der Schwangerschaft für gut tolerierbar gehalten wird und bisher mit keinem nachgewiesenen erhöhten Risiko bei pränatal exponierten Kindern in Verbindung gebracht wird, Langzeiterfahrungen fehlen.

Grundsätzlich kann man sagen, dass die Epilepsie selbst, mit Ausnahme von schweren Verlaufsformen mit zahlreichen Grand-mal-Anfällen, kein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind mit sich bringt. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 227) Klassische Antiepileptika wie VPA, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wirken nachgewiesenermaßen teratogen, wobei sich die in zahlreichen Studien untersuchten Fehlbildungen deutlich unterscheiden. Allen Untersuchungen gemein ist die Erkenntnis, dass das höchste Risiko nach Behandlung mit VPA besteht. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 230)

Bereits im Jahr 1963 wurde die antikonvulsive Wirkung von VPA entdeckt. Seine Wirkung besteht in einer Konzentrationserhöhung der hemmenden Überträgersubstanz GABA. VPA wird nach oraler Aufnahme gut resorbiert und überwindet durch seine Lipophilie (im Plasma zu 95 % an Eiweiß gebunden) ohne Probleme die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta.

(vgl. Schäfer et al., 2012, S. 252)

Die Konzentration an VPA im Nabelvenenblut ist bei der Geburt um das 1,4- bis 2,4-fache höher als im mütterlichen Plasma. Weiters wird es durch das Neugeborene aufgrund der noch nicht ausgereiften Leberenzyme verzögert ausgeschieden, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeit auf 15 bis 60 Stunden führen kann.

Durch die toxische Wirkung von VPA sollte auf eine Verschreibung während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Planung einer Schwangerschaft verzichtet werden, da das Fehlbildungsrisiko bei Behandlung mit VPA um das 2- bis 4-fache erhöht ist und auch mentale Entwicklungsstörungen gehäuft auftreten. Mangels therapeutischer Alternativen in therapierefraktären Fällen sollte eine Monotherapie angestrebt werden und die Tagesdosis von unter 1.000 mg auf 3-4 Einzeldosen verteilt werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 257)

Eine Empfehlung besteht darin, regelmäßig die Konzentration im Plasma zu untersuchen, da besonders gegen Ende der Schwangerschaft VPA in der Leber stärker metabolisiert wird. In gleichem Maße nimmt jedoch auch der Anteil an ungebundenem VPA im Plasma zu, wodurch sich die Effekte meist ausgleichen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 257 und Nau et al., 1981, S. 768ff.)

Da die Wirkung der Behandlung mit Lamotrigin in der Schwangerschaft derzeit am besten untersucht ist und es sich hierbei nach heutigem Kenntnisstand um das für das Ungeborene verträglichste antiepileptische Medikament handelt, ist im Falle der Planung bzw. des Bestehens einer Schwangerschaft, wenn möglich, eine Umstellung auf dieses Pharmakon empfehlenswert. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 241 f.)

### **TDM bei Antiepileptika**

Die Studienlage hinsichtlich der Anwendung von TDM in der Schwangerschaft ist für Antiepileptika im Vergleich zu vielen anderen Pharmaka recht gut. Besonders

für die Anwendung von Lamotriginen und VPA existieren klare Empfehlungen, wohingegen die Anwendung von TDM bei den übrigen Antiepileptika noch nicht Einzug in den klinischen Alltag gehalten hat, wie in einer australischen Studie herausgearbeitet wurde (vgl. Pennell et al., 2008).

Die Clearance für Lamotrigin ist in der Schwangerschaft, besonders ab dem zweiten Trimenon, deutlich gesteigert, daher sind in dieser Zeit monatliche Serumkonzentrationsbestimmungen zur Vermeidung einer erhöhten Krampfbereitschaft der Schwangeren indiziert (vgl. Fotopoulou et al., 2009, S. 60ff.). Die durch die erhöhte Clearance erniedrigten Serumkonzentrationen müssen in der Schwangerschaft durch Dosiserhöhungen ausgeglichen werden, wohingegen postpartal eine entsprechende Absenkung der Lamotrigin-Dosis erfolgen muss (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 242).

Beobachtungsstudien haben ergeben, dass die Häufigkeit von Krampfanfällen bei Frauen in der Schwangerschaft zunimmt. Insbesondere ab dem zweiten Trimenon ist eine signifikante Erhöhung der renalen Clearance für niedrige Serumspiegel verantwortlich und erfordert Therapeutisches Drug Monitoring im Sinne von Dosisanpassungen zum Erreichen eines Serumspiegels, der im Vorfeld für den Patienten individuell festgelegt wurde. In einer australischen Studie aus dem Jahr 2008 konnte herausgefunden werden, dass im Gegensatz zur Behandlung von betroffenen Patienten mit VPA Mediziner bei anderen Antiepileptika eher nicht dazu tendieren, Dosisanpassungen anhand von TDM während der Schwangerschaft durchzuführen (vgl. Pennell et al., 2008, S. 4). Weiters konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass sich die Pharmakokinetik nach der Geburt rapide wieder umstellt und die Clearance sich normalisiert.

Dosierungsanpassungen während der Schwangerschaft hatten daher für drei von sieben Frauen postpartal toxische Nebeneffekte zur Folge (vgl. Pennell et al., 2008, S. 2).

#### **3.2.4. Antiinfektiva**

Infektionen in der Schwangerschaft, die entweder durch Bakterien, Pilze oder Viren ausgelöst werden, bedürfen einer dringenden Behandlung, um ein Übergreifen auf das Ungeborene und damit mögliche Schädigungen zu verhindern. Die Auswirkungen auf das Kind sind abhängig von der Art des

Erregers, dessen krank machender Potenz, von bestimmten bis dato nicht geklärten Immunfaktoren der Mutter und ganz besonders vom Zeitpunkt der Infektion. Die Folgen einer Infektion können von Frühgeburten, Fehlbildungen über Fehlgeburten bis hin zu Totgeburten reichen. Allein diese drastischen Ausmaße einer Infektion während der Schwangerschaft machen klar, warum eine medikamentöse Behandlung möglichst rasch, individualisiert und gezielt erfolgen soll.

Bakterielle Infektionen erfordern eine antibiotische Behandlung. Penicilline, zu denen Amoxicillin, Ampillicin, Azidocillin, Flucloxacillin und andere gehören, hemmen die Zellwandsynthese und wirken daher bakterizid. Sie sind plazentagängig und lassen sich in der Amnionflüssigkeit nachweisen. Da Infektionen während der Schwangerschaft eine häufige Komplikation darstellen, liegen recht umfangreiche Erfahrungen in Bezug auf die medikamentöse Behandlung vor. Bisher gibt es keine Anzeichen für eine teratogene Wirkung von Penicillinen, diese gelten daher als Antibiotikum der Wahl während der Schwangerschaft. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 110f.)

Cephalosporine, die ebenso wie Penicilline durch die Hemmung der Zellwandsynthese bakterizid wirken, zählen ebenso zu den empfehlenswerten Therapeutika in der Schwangerschaft. Im Rahmen der Möglichkeiten sollte auf länger eingeführte Substanzen dieser Wirkstoffgruppe wie beispielsweise Cefaclor, Cefalexin und Cefuroxim zurückgegriffen werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 111f.)

Tetracycline sind Breitbandantibiotika, deren bakteriostatische Wirkung auf einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese beruht. Sie sind plazentagängig und gelten bis zur 16. SSW als Antibiotikum der zweiten Wahl. Ab diesem Zeitpunkt sollte die Anwendung nicht mehr erfolgen, da, wie von Briggs et al. im Jahr 2011 zusammengefasst, eine pränatale Exposition ab dem 5. Schwangerschaftsmonat mit Schmelzdefekten samt erhöhter Kariesanfälligkeit, Wachstumshemmung der langen Röhrenknochen und Katarakten einhergehen kann. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 114f.)

Glyko- und Polypeptidantibiotika haben eine durch Hemmung der Zellwandsynthese verursachte bakterizide Wirkung ausschließlich auf grampositive Bakterien. Sie gelten als Reserveantibiotika, die ausschließlich bei

multiresistenten Erregern eingesetzt werden sollten. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 120)

Die Tuberkulose (TBC) zählt in der Schwangerschaft zu den dringend behandlungsbedürftigen Erkrankungen, da sie eine Gefährdung nicht nur für die Mutter, sondern auch für den Feten darstellt. Zu den Standardmedikamenten in der Tuberkulosebehandlung von Schwangeren, bei denen bisher keine embryotoxische Wirkung festgestellt werden konnte, zählen Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid (PZA). (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 123f.)

Malariaprophylaxe ist durch die Zunahme an Fernreisen besonders auch bei schwangeren Frauen von Bedeutung, da das Risiko in der Schwangerschaft vor allem bei fehlender bereits erworbener Teilimmunität steigt. Der Krankheitsverlauf ist ungleich schwerer und hat eine erhöhte Mortalität zur Folge. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für eine mütterliche Anämie, eine Frühgeburt, Fehlgeburt, vermindertes Geburtsgewicht und erhöhte Säuglingssterblichkeit. Da immer mehr Erreger Resistenzen zeigen, ist man auch in der Schwangerschaft an tropenmedizinische Empfehlungen gebunden und kann kaum generelle Empfehlungen aussprechen. Als sichere Standardmedikamente in der Schwangerschaft gelten Chloroquin, Proguanil und Clindamycin – im Fall einer komplizierten Malaria tropica, welche durch den Erreger Plasmodium falciparum ausgelöst wird, sollte zumindest im ersten Trimenon eine Therapie mit Chinin erfolgen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 127)

Zu der Gruppe der Antimykotika zählen unter anderem Azol-Derivate, Amphotericin B, Flucytosin, Griseofulvin und Terbinafin (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 133f.)

Azol-Derivate hemmen die Ergosterolsynthese und schädigen somit die Zellmembran von Pilzen. Aufgrund der geringen untersuchten Fallzahlen hat man wenig Erkenntnis über die Wirkung von Azol-Derivaten beim Menschen, bisher hat sich bei der Verabreichung hoher Dosen lediglich im Tierversuch eine teratogene Wirkung bestätigt. In der Schwangerschaft sollte bei entsprechender Indikation, möglichst erst nach dem ersten Trimenon, auf das besser untersuchte Fluconazol und Itraconazol zurückgegriffen werden.

Amphotericin B als breit wirksames Antimykotikum zählt zu den Polyenen und stört die Zellwandpermeabilität bei Pilzen. Es ist plazentagängig und eine orale und lokale Behandlung in der Schwangerschaft ist vertretbar. Engmaschige

sonographische Untersuchungen sollten nach einer Anwendung im ersten Trimenon angeboten werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 134f.)

Alle anderen oben angeführten Antimykotika sind in der Schwangerschaft kontraindiziert und sollten nicht verschrieben werden.

Zu den viralen Erkrankungen, die in der Schwangerschaft behandlungsbedürftig sind, zählen vor allem Herpesinfektionen, Influenza und HIV-Infektionen.

Bei schweren Herpeserkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft bzw. bei der Gefahr einer intrauterinen Infektion des Feten sollte eine systemische Virustatikatherapie begonnen werden. Hierbei sollten vor allem die am besten untersuchten Substanzen Aciclovir und Valaciclovir verschrieben werden, denen kein erhöhtes teratogenes Potenzial zuzuschreiben ist. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 140f.)

Bei Influenzaerkrankungen in der Schwangerschaft werden vor allem die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir eingesetzt. Im Tierversuch fanden sich bisher keine Hinweise auf Teratogenität. Nach einer Behandlung mit diesen Substanzen im 1. Trimenon sollten der Schwangeren jedoch weitere sonographische Kontrollen angeboten werden. Bezüglich

Dosierungsanpassungen während der Schwangerschaft kann für den Wirkstoff Oseltamivir keine allgemeingültige Empfehlung gegeben werden, da dies bisher trotz einiger diesbezüglicher Studien nicht endgültig geklärt werden konnte. Eine entsprechende Studie wurde im Jahr 2011 von Beigi et al. durchgeführt, wobei die Fallzahl mit 16 Schwangeren versus 23 Nicht-Schwangeren sehr gering war. Hier wurde festgestellt, dass die Oseltamivir-Carboxylatkonzentration im Blut von schwangeren Frauen erniedrigt war.

Auch in der Schwangerschaft ist eine Behandlung von HIV-positiven Frauen obligat, um eine Transmission des Virus auf das Ungeborene zu verhindern und eine optimale medizinische Behandlung mit möglichst geringen Nebenwirkungen für die Schwangere und den Feten zu gewährleisten. Die derzeit vorliegende Datenlage erlaubt momentan keine abschließende Risikobeurteilung für antiretrovirale Substanzen. Jedoch konnte bisher mit Ausnahme des Pharmakons Efavirenz keine teratogene Wirkung festgestellt werden. Da jedoch die virale Bedrohung für Mutter und Kind so gering wie möglich zu halten ist, müssen in Fällen einer HIV-Infektion auch unzureichend untersuchte antiretrovirale Medikamente verschrieben werden. Die Behandlung muss dabei interindividuell

an den Gesundheitszustand der Schwangeren angepasst werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 143f.)

### **TDM bei Antiinfektiva**

Studien bezüglich Antibiotika, Antimykotika und retroviralen Substanzen, welche sich mit der Anwendung von TDM befassen, konnten mit Ausnahme von HIV-Therapeutika nicht recherchiert werden. Vermutlich spielt hier die Nicht-Vergleichbarkeit mit dem Zustand vor der Schwangerschaft eine Rolle. Daher ist davon auszugehen, dass die Behandlung entsprechend des Verlaufs der Laborparameter bzw. des Befindens des Patienten und nicht anhand von Serumspiegeln adaptiert wird.

Wie bereits eingangs erwähnt, existieren Erfahrungen für die Anwendung von TDM in der Schwangerschaft bei der Therapie von HIV-Infektionen.

Eine hochaktive antiretrovirale Therapie HIV-positiver Frauen wird in der Schwangerschaft empfohlen, um eine Mutter-Kind-Übertragung des Virus zu verhindern. Im Fall einer HIV-Infektion wird TDM von Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer (NNRTI) explizit empfohlen, wobei der systematische Einsatz bei HIV-infizierten schwangeren Frauen kontrovers diskutiert wird. Verschiedene Studien müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da aufgrund einer variablen, teilweise auch von Parametern wie der Nahrungsaufnahme beeinflussten, Bioverfügbarkeit eine hohe interindividuelle Variabilität im Ansprechen auf antiretrovirale Therapeutika besteht. Dies ist eine Tatsache, die in den wenigsten pharmakokinetischen Studien berücksichtigt wird und daher die Interpretation von erhobenen Werten erschwert. Weiters ist die Populationsgröße meist sehr klein und es liegt ein hohes Maß an Heterogenität in Bezug auf pharmakotherapeutische Maßnahmen vor. Unbestritten ist jedoch die Tatsache, dass das Vorliegen einer Schwangerschaft die Wirkung bestimmter antiretroviraler Medikamente beeinflusst, die Sub-Exposition spielt besonders im dritten Trimenon eine größere Rolle. Wahrscheinlich liegt das besonders an der Cytochrominduktion. Einigkeit besteht darin, sich im Rahmen von TDM-Konzentrationsbestimmungen am Talspiegel zu orientieren. Klinisch gesehen sind jedoch die Konsequenzen einer geringen Einwirkung von antiretroviralen Therapeutika während der Schwangerschaft nicht

bekannt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den klinischen Einfluss einer reduzierten Einwirkung von antiretroviralen Therapeutika während der Schwangerschaft zu klären. Besonders Follow-up-Studien betreffend TDM, Genotypisierung und Krankheitsprogressions-Markern bei schwangeren Frauen wären von Interesse. Bis zur genaueren Evaluation entsprechender Daten wird aus pharmakokinetischer Sicht TDM bei der Einnahme antiretroviraler Medikation insbesondere in der späten Schwangerschaft empfohlen. (vgl. Roustit et al., 2008)

### **3.2.5. Antiemetika**

Schwangerschaftsübelkeit und damit einhergehendes Erbrechen (Emesis gravidarum) betreffen schätzungsweise bis zu 80 % aller schwangeren Frauen im ersten Trimenon. Im Gegensatz zur häufig auftretenden morgendlichen Übelkeit der ersten zwölf Schwangerschaftswochen leiden zirka 10 bis 20 % darüber hinaus an Unwohlsein und das nicht nur auf die Morgenstunden beschränkt, sondern während des gesamten Tages. 1-3 % der betroffenen Frauen leiden an einer schweren Form der Hyperemesis gravidarum, die mit Gewichtsverlust, Dehydrierung und elektrolytischem Ungleichgewicht einhergeht. (vgl. Lehmann et al., 2013, S. 1)

Während die milde Verlaufsform Beschwerden und Unwohlsein mit sich bringt, stellt Hyperemesis gravidarum ein signifikantes Risiko für die Schwangere und ihr Ungeborenes dar und ist häufig mit einem stationären Aufenthalt verbunden. Bereits die milde Verlaufsform schränkt die Lebensqualität betroffener Frauen massiv ein und verursacht vor allem durch Fehlzeiten bei der Arbeit massive Ausgaben für das Gesundheitssystem. Die große Belastung für betroffene Frauen zeigt sich unter anderem in der Tatsache, dass manche Frauen, die an schwerer und langandauernder Schwangerschaftsübelkeit leiden, sich zum Abbruch einer gewollten Schwangerschaft entschließen (vgl. Mazzotta et al, 1997). Obwohl Schwangerschaftsübelkeit in den seltensten Fällen lebensbedrohlich ist, liegt das Ziel einer Pharmakotherapie in der Verbesserung der Lebensqualität für betroffene Frauen (vgl. Lehmann et al., 2013, S. 1). Als mögliche Ursachen für eine Emesis bzw. eine Hyperemesis gravidarum werden hohe hCG- und Prostaglandinspiegel, ein relaxierter unterer Ösophagusphinkter, Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel, eine Helicobacter-

pylori-Infektion sowie eine gesteigerte Geruchsempfindlichkeit angenommen. Die Verschreibungspraxis ist international nicht einheitlich, jedoch konnten Markl et al. im Jahr 2007 nachweisen, dass die Zahl in Deutschland verschriebener Antiemetika bei jüngeren Frauen und Frauen mit einem niedrigen sozialen Status höher ist. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 85f.)

Vor Beginn einer medikamentösen Behandlung sollten bei einer milden Verlaufsform der Schwangerschaftsübelkeit Verhaltensänderungen wie beispielsweise das Vermeiden bestimmter Speisen und Gerüche, die Aufnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten und andere nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Akupunktur oder Akupressur empfohlen werden.

Ein ausdrücklich für Schwangerschaftsübelkeit zugelassenes Medikament steht derzeit nicht zur Verfügung, als medikamentöse Therapieform dienen derzeit klassische sedierende Antihistaminika, Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>), Ingwer und das Prokinetikum Metoclopramid. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 86)

Bei den Antihistaminika gilt Meclozin als gut untersuchtes Mittel der Wahl zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft. Seine anticholinerge Wirkung vermindert die Erregbarkeit von Labyrinth und Kleinhirn und hat zentral sowohl eine dämpfende als auch eine erregende Wirkung. Meclozin wird nach oraler Gabe gut resorbiert, verteilt sich rasch im Organismus und ist plazentagängig. Beim Menschen konnte bisher trotz nachgewiesener teratogener Wirkung auf Ratten im Tierversuch kein embryotoxisches Potenzial nachgewiesen werden. Doxylamin wird heute in Schlafmitteln als Monosubstanz eingesetzt, ist jedoch in Deutschland als Mittel gegen Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen nicht zugelassen. Internationale Erfahrungen mit diesem Medikament sprechen jedoch dafür, dass Doxylamin betroffenen schwangeren Frauen verschrieben werden kann, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass Meclozin in Deutschland seit 2007 nicht mehr angeboten wird.

Vitamin B<sub>6</sub> als Monosubstanz verringert durch Schwangerschaft verursachtes Unwohlsein und ist als Kombinationspräparat mit Doxylamin gut verträglich. Auch das Hausmittel Ingwer hat sich als sicheres und gut wirksames Mittel in der Behandlung von Emesis gravidarum erwiesen.

Der Dopamin-Antagonist Metoclopramid übt durch Beeinflussung der Area postrema und die Anregung der Peristaltik des oberen Gastrointestinaltraktes einen antiemetischen Effekt aus. Insbesondere bei begleitendem

gastroösophagealem Reflux, vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte, hat sich Metoclopramid als sehr wirksam erwiesen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 87f.) Phenothiazine eignen sich durch ihre Wirkung auf das Brechzentrum ebenfalls für die Therapie der Hyperemesis, insbesondere der Wirkstoff Promethazin gilt als gut untersucht und sehr wirksam. Teratogene Auswirkungen haben sich trotz jahrelanger Markterfahrung bisher nicht herausgestellt. Vor der Behandlung mit Promethazin ist ein Therapieversuch mit sedierenden Antihistaminika oder auch Metoclopramid zu starten. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 89f.) Serotonin-Antagonisten gelten als Reservemedikament bei der Behandlung von Schwangerschaftsübelkeit und –erbrechen. Sie sollten mangels ausreichender Erfahrungen nur eingesetzt werden, wenn Therapien mit besser untersuchten Antiemetika fehlschlagen. Ondansetron gilt als sicherste Substanz dieser Gruppe - nach der Behandlung sollten jedoch weitere sonographische Kontrollen angeboten werden.

### **TDM bei Antiemetika**

Bezüglich TDM konnte in der Literatur in Bezug auf die verschiedenen Therapeutika zur Behandlung der Emesis gravidarum keine entsprechende Studie gefunden werden. Daher ist davon auszugehen, dass in der Praxis wohl keine Serumspiegelkontrollen der verschriebenen Pharmaka durchgeführt werden. Die interindividuell sehr unterschiedlich gehandhabte Vorgangsweise bei der Behandlung solcher Beschwerden in der Schwangerschaft macht eine ausdrückliche Empfehlung schwierig und ist daher auch in Zukunft kaum zu erwarten.

### **3.2.6. Antirheumatika**

Fortschritte in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen haben dazu geführt, dass sich betroffene Frauen neben einer Verbesserung der Lebensqualität häufig auch ihren Kinderwunsch erfüllen können. Der Verlauf der Erkrankungen ist hierbei zu beachten – insbesondere die Tatsache, dass einige rheumatische Erkrankungen wie beispielsweise der Systemische Lupus erythematoses (SLE) oft

Schübe in Schwangerschaft und Wochenbett verursachen, während andere rheumatische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis eher eine Linderung der Beschwerden in der Schwangerschaft mit sich bringen. Die Symptome können sich allerdings nach der Geburt wieder rasch und deutlich verschlechtern, weswegen auch eine ganzheitliche Betreuung von Schwangeren mit der Einbeziehung ihrer sozialen Situation vonnöten ist. Insbesondere ist in Betracht zu ziehen, dass Unterstützung in der Betreuung des Neugeborenen erforderlich sein kann. (vgl. [www.rheuma-liga.de](http://www.rheuma-liga.de))

Als pharmakologische Basistherapie gelten krankheitsmodifizierende Antirheumatika, sog. DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) oder Basistherapeutika. Hierzu gehört unter anderem der Wirkstoff Sulfasalazin, welcher als enteral schlecht resorbierbares Sulfonamid im Darm zu Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) umgewandelt wird. Nach dem bisherigen Erfahrungsstand, der zumeist in der Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erhoben wurde, besteht während der gesamten Schwangerschaftsdauer kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für den Feten.

Als Therapeutikum der Wahl bei der Behandlung der Autoimmunerkrankung Rheumatoide Arthritis gilt das Folsäure-Analogon Methotrexat (MTX) in niedriger Dosierung, die zwischen 7,5 und 30 mg pro Woche liegen sollte. Diesem werden jedoch teratogene Nebenwirkungen zugeschrieben. In diversen Studien konnte bei mit MTX behandelten Frauen eine erhöhte Bandbreite an Fehlbildungen festgestellt werden. Hierzu zählen unter anderem ZNS-Anomalien, Ossifikationsdefekte, Schädelanomalien, Gesichtsdysmorphien und Wachstumsretardierung. Weiters kommt es bei betroffenen Kindern häufiger zu Entwicklungsverzögerungen und Intelligenzdefekten. Nach jetzigem Wissensstand kann für MTX keine unbedenkliche Dosis angegeben werden, allerdings wird vermutet, dass eine wöchentliche Dosis unter 10 mg keine teratogenen Nebeneffekte nach sich zieht. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 329f.)

Bei der Behandlung von SLE werden insbesondere Hydroxychloroquin und Chloroquin eingesetzt. Beide Wirkstoffe sind plazentagängig. Trotz der bekannten okulären Nebenwirkungen wie beispielsweise Retinopathien und Hornhautveränderungen konnten derartige Probleme bei intrauterin exponierten Feten nicht nachgewiesen werden. Daher gilt eine Therapie während der Schwangerschaft als vertretbar, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass

eine Beendigung der Therapie im Fall von SLE häufig eine signifikante Verschlechterung der Symptome mit sich bringt. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 332)

Das Pharmakon Leflunomid ist für die Behandlung von RA und Psoriasis-Arthritis zugelassen. Als Pyrimidinsynthese-Inhibitor wird es im Organismus rasch zum aktiven Metaboliten umgewandelt und führt durch Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase zu einer verringerten Proliferation von autoimmun aktiven T-Lymphozyten. Der Erfahrungsschatz zur Behandlung mit Leflunomid ist vergleichsweise gering, weshalb in der Schwangerschaft möglichst auf eine Behandlung verzichtet werden sollte, auch wenn bisher kein Hinweis auf teratogene Nebenwirkungen vorliegt. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 333)

Im Fall von rheumatischen Erkrankungen sollte im Idealfall bereits vor der Konzeption erwogen werden, ob die pharmakologische Rheumatherapie unterbrochen werden kann. Bedeutsam ist im Fall von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen insbesondere die Tatsache, dass für eine Schwangerschaft der ideale Zeitpunkt gemeinsam mit den behandelnden Ärzten gefunden werden soll, in dem die Krankheit medikamentös möglichst gut eingestellt ist mit dem Ergebnis einer niedrigen Krankheitsaktivität. (vgl. [www.rheuma-liga.de](http://www.rheuma-liga.de))

Der Tumornekrosefaktor (TNF) beeinflusst als multifunktionales Zytokin zahlreiche Bereiche des Immunsystems. TNF wird im Fall einer Entzündung von aktivierten Monozyten bzw. Makrophagen ausgeschüttet. TNF-Inhibitoren wie z.B. Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab, werden daher in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt. Die europäische Arzneimittel-Agentur hat außerhalb der ursprünglichen Indikation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis auch die Verschreibung im Falle von Morbus Bechterew, Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen. Da alle bekannten TNF-Inhibitoren TNF nicht selektiv hemmen und auf diese Weise das Immunsystem beeinflussen, können sie auch eine ungewollte Beeinträchtigung der Infektabwehr mit sich ziehen. Das kann für die Patienten ein erhöhtes Risiko für Pneumonien, Tuberkulose, Sepsis und fortschreitende multifokale Leukoenzephalopathien zur Folge haben. Trotz dieser möglichen Nebeneffekte gilt diese Substanzklasse als wichtiges Pharmakon bei der Behandlung besonders rheumatoider Erkrankungen. (vgl. Lis et al., 2014)

## **TDM bei Antirheumatika**

Da die meisten Antirheumatika über Darm und Leber ausgeschieden werden, wären Serumspiegelkontrollen im Rahmen von TDM zur Kontrolle des Wirkstoffspiegels bei den geänderten pharmakokinetischen Bedingungen während der Schwangerschaft sinnvoll. In der Literatur können diesbezüglich jedoch keine Empfehlungen gefunden werden, weshalb die Vorgangsweise vom behandelnden Arzt abhängig ist und individuell wohl unterschiedlich gehandhabt wird.

### **3.2.7. Herz- und Kreislaufmittel**

Durch hormonelle Einflüsse kommt es im weiblichen Körper während der Schwangerschaft zu tiefgreifenden hämodynamischen Umstellungen. Diese Veränderungen im Herz-Kreislauf-System werden einerseits durch den stark zunehmenden Sauerstoffbedarf, andererseits durch die erforderliche Durchblutungsanpassung im uteroplazentaren Bereich verursacht. (vgl. Regitz-Zagrosek et al., 2008, S. 2)

Beginnend mit der fünften Schwangerschaftswoche kommt es zu einer massiven Zunahme des Blutvolumens, welches zwischen der 32. und 34.

Schwangerschaftswoche seine maximale Steigerung um 30 bis 50 % bezogen auf das Ausgangsvolumen erreicht. (vgl. Regitz-Zagrosek et al., 2008, S. 3)

Die Herzfrequenz in Ruhe steigt um zirka 10 bis 20 Schläge pro Minute an. Im zweiten Trimenon sinkt der Blutdruck, steigt allerdings im letzten Trimenon wieder an und kann dann höhere Werte als zu Beginn der Schwangerschaft erreichen.

Peripartal erhöhen sich Blutdruck und Auswurfvolumen erneut, physiologische Werte werden jedoch postpartal im Normalfall bereits nach ein bis drei Tagen wieder erreicht. Die Zahl an kardialen Neuerkrankungen in der Schwangerschaft ist sehr gering, kardiovaskuläre Regulationsstörungen kommen hingegen häufiger vor und erfordern oftmals auch eine medikamentöse Behandlung. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 177)

Die Therapie einer arteriellen Hypertonie ist ab Blutdruckwerten von 160/100 mmHg in der Schwangerschaft obligat mit dem Ziel, Präeklampsien, Abruptionen der Plazenta, Frühgeburten und intrauterine Mangelversorgung zu verhindern.

Unter diesem Richtwert konnte kein Nutzen für die Schwangere und ihr Ungeborenes durch eine medikamentöse Behandlung festgestellt werden. Die Pharmakotherapie einer schwangeren Frau unterscheidet sich beträchtlich von der einer nicht-schwangeren Frau. Bei der Auswahl des Medikamentes ist darauf zu achten, dass es Antihypertensiva gibt, deren teratogene Nebenwirkungen nachgewiesen sind wie beispielsweise ACE-Inhibitoren oder Angiotensinrezeptor-Antagonisten. Für andere Therapeutika fehlt teilweise die Erfahrung, um sie in einer Schwangerschaft als sicher zu verschreiben. (vgl. Schäfer et al., S. 178)

Als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft gilt  $\alpha$ -Methyldopa, welches dank guter Resorption nach oraler Einnahme zentral wirksam ist und auch die Plazentaschranke zu überwinden vermag. Embryotoxische Nebenwirkungen sind nach Einnahme von  $\alpha$ -Methyldopa nicht bekannt. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 179)

$\beta$ -Rezeptoren-Blocker entfalten ihre antihypertensive Wirkung durch Hemmung der Neurotransmitter am Zielorgan.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker gelten als plazentagängig, besonders erprobt sind die Wirkstoffe Atenolol, Bisoprolol, Labetalol, Metoprolol und Propranolol. Den meisten dieser Pharmaka konnten keine teratogenen Eigenschaften zugeschrieben werden, lediglich unter Therapie mit dem Wirkstoff Atenolol werden in einigen Studien Wachstumsverzögerungen beschrieben, weshalb auf eine Verschreibung von Atenolol während der Schwangerschaft verzichtet werden sollte. Peripartale Auswirkungen im Sinne einer Erniedrigung der Pulsfrequenz und Hypoglykämien sind nach Therapie mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern zu beachten. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 180f.)

Eine weitere Therapieoption im Fall einer graviden Hypertonie, aber auch bei koronaren Herzkrankheiten und Arrhythmien besteht in der Verschreibung von Calcium-Antagonisten, besonders des gut untersuchten Nifedipin.

ACE-Inhibitoren hingegen, welche ihre Wirkung bei Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und diabetischer Nephropathie durch Suppression des Plasma-Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems entfalten, haben im zweiten und dritten Trimenon eine toxische Wirkung auf den Feten. Diese kann sich in einer Minderdurchblutung der Plazenta äußern, aber auch fetale Hypotonien, Oligohydramnia und dialysepflichtige Anurien beim Neugeborenen wurden beschrieben. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 183f.)

Fetotoxische Wirkungen konnten auch nach der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten beobachtet werden, weshalb von einer Therapie ab dem zweiten Trimenon dringend abgeraten wird. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 185)

Peripher und zentral wirksame Antiadrenergika sollten in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden, mit Ausnahme von Urapidil im Fall eines hypertensiven Notfalls. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 187f.)

Niedriger Blutdruck stellt keine medikamentöse Behandlungsindikation in der Schwangerschaft dar. Vordergründig werden Hilfsmaßnahmen empfohlen, die der Dysregulation entgegenwirken. Diese beinhalten das Tragen von Kompressionsstrümpfen, kreislaufanregende Gymnastik vor dem Aufstehen, Wechselduschen sowie einen maßvollen Konsum von Kaffee. Wenn die durch Hypotonie ausgelösten Symptome allerdings durch diese Maßnahmen nicht in den Griff zu bekommen sind und die Schwangere und deren Lebensqualität massiv darunter leidet, dann können adrenerge Substanzen verschrieben werden, allen voran das gut erprobte Etilefrin. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 192f.)

Tachykarden Herzrhythmusstörungen bei schwangeren Frauen ist mit einer elektrischen oder medikamentösen Kardioversion zu begegnen, abhängig von der hämodynamischen Ausgangssituation der betroffenen Frau. Auf den Feten hat diese Behandlung keine Auswirkungen. Eine Versorgung mit einem Schrittmacher ist bei einer anhaltenden Bradykardie, welche eine Therapie erfordert, angebracht. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 193f.)

Herzrhythmusstörungen beim Feten werden meist über eine medikamentöse Therapie der Mutter behandelt. Daher ist deren Zustand auch bei der Abwägung der Nebenwirkungen mit einzubeziehen. Antiarrhythmika können als Nebeneffekt selbst Arrhythmien auslösen, welche als Folge den Feten schädigen und bis zum intrauterinen Fruchttod führen können. Gut untersucht ist in der Gruppe IA das Pharmakon Chinidin, in der Klasse IB Lidocain, in IC Propafenon bzw. für eine Anwendung nach dem ersten Trimenon Flecainid. B-Rezeptoren-Blocker sollten als erprobte Arzneimittel in der Gruppe II vorzugsweise verschrieben werden. Das Antiarrhythmikum der Wahl in der Klasse III ist Sotalol, in der Klasse IV kommen Verapamil und Diltiazem infrage. In der Schwangerschaft wird von einer pharmakologischen Behandlung mit Phenytoin klar abgeraten, da für dieses Pharmakon teratologische Nebeneffekte bekannt sind. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 193f.)

Die Behandlung von Schwangerschaftshypertonien und –ödemem erfolgt heutzutage nicht mehr wie früher üblich mit Diuretika, da diese das Plasmavolumen minimieren und dadurch eine Mangeldurchblutung der Plazenta verursachen sowie wertvolle Hinweise auf eine eventuell vorliegende Präeklampsie verfälschen können. Bei einer dringenden Indikation wie beispielsweise Herz- oder Niereninsuffizienz sollte auf das am besten untersuchte Hydrochlorothiazid zurückgegriffen werden. Ergänzend sollten während der Therapie laufend die Elektrolyte und der Hämatokrit bestimmt werden, sowie ein Oligohydramnion durch sonographische Kontrollen ausgeschlossen werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 200ff.)

### **TDM bei Herz- und Kreislaufmitteln**

Trotz zahlreicher Studien bezüglich Herz-Kreislaferkrankungen und ihrer medikamentösen Therapieoptionen existieren aktuell keine Guidelines bezüglich der Anwendung von TDM zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft (vgl. Regitz-Zagrosek et al., 2008).

Für die Zukunft wäre es sicher sinnvoll, solche zu formulieren, da besonders aufgrund der tiefgreifenden, durch hormonelle Veränderungen bedingten hämodynamischen Umstellung im Fall von Pharmaka, die auf das Herz-Kreislaufsystem wirken, eine Abnahme der Serumspiegel zu erwarten ist. Vergleichswerte zum Zeitpunkt vor der Schwangerschaft wären im Fall eines Kinderwunsches ermittelbar und würden damit als Referenz für die Zeit der Schwangerschaft herangezogen werden können.

### **3.2.8. Psychopharmaka**

Psychische und psychiatrische Beschwerden können wie andere schwerwiegende Erkrankungen auch den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen. Besonders im Fall von Psychopharmaka ist bekannt, dass diese häufiger als andere Medikamente nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft aus Sorge vor Auswirkungen auf das Ungeborene von den Frauen abgesetzt werden. Dies

erhöht jedoch das Rezidivrisiko, daher ist es für die „Medication Adherence“ von Schwangeren wichtig zur Arzneimittelgefährdung aufzuklären. Psychopharmaka wird unterstellt, dass sie Auswirkungen auf die funktionelle Entwicklung des fetalen und kindlichen zentralen Nervensystems haben und Verhaltensauffälligkeiten, feinmotorische Störungen oder intellektuelle Defizite hervorrufen. Bisher konnte dies jedoch nicht ausreichend bewiesen werden, insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass sich durch die Interaktion der psychisch auffälligen Mutter mit dem Kind ebenfalls Verhaltensauffälligkeiten ergeben können. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 266)

In epidemiologischen Untersuchungen konnte herausgestellt werden, dass jede dritte Frau in ihrer Schwangerschaft mindestens ein Psychopharmakon zu sich nimmt. Die Schwangerschaft stellt für Frauen eine besondere und außergewöhnliche Lebensphase dar und geht daher auch mit einer erhöhten Rate an psychiatrischen Neuerkrankungen einher, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen. Vor Verschreibung entsprechend wirksamer Medikamente gilt es jedoch Risiko und Nutzen genau abzuwägen, um die Gefahr teratogener Nebenwirkungen sowie das Risiko einer Verschlimmerung oder eines Neuauftretens psychiatrischer Erkrankungen so gering wie möglich zu halten. Im Bereich der Psychopharmaka spielt bei der Behandlung in der Schwangerschaft Therapeutisches Drug Management eine wesentliche Rolle im klinischen Alltag. Die veränderte Pharmakokinetik beeinflusst die Wirkung von Psychopharmaka enorm, daher sind Serumspiegelkontrollen unerlässlich, um weder eine Überdosierung mit Nebenwirkungen für Mutter und Fetus noch eine Unterdosierung mit Werten unter dem therapeutisch wirksamen Bereich hervorzurufen. (vgl. Bergemann et al., 2009, S. 1)

Bei Psychopharmaka, die normalerweise eine hohe Eiweißbindung aufweisen, nimmt die Eiweißbindung im Verlauf der Schwangerschaft durch die Verminderung der Plasmaproteine ab. Dadurch können totale Plasmakonzentrationen im Rahmen von Spiegelkontrollen leicht falsch interpretiert werden und es ist Vorsicht geboten, dass nicht Medikamente mit hoher Bindungskapazität überdosiert werden und vice versa. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass Medikamente mit einer Bindungskapazität von 85 % beim Kind nachgewiesen werden konnten. (vgl. Bergemann et al., 2009, S. 1)

Die Standardbehandlung von Depressionen umfasst eine Medikation mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und trizyklischen Antidepressiva. Die umfangreichsten Erfahrungen zur Behandlung schwangerer Frauen liegen für SSRI vor, insbesondere für die Wirkstoffe Sertralin und Citalopram. Da die Untersuchung der Trizyklika trotz längerer Markteinführung nicht so gut ist, sollte in der Therapie den SSRI der Vorzug gegeben werden. Es ist jedoch zu sagen, dass die medikamentöse Behandlung stabil eingestellter Patientinnen in der Schwangerschaft nicht umgestellt werden sollte, selbst wenn ein nicht so gut erprobtes Mittel angewandt wird, da dadurch hervorgerufene schwere Krisen Mutter und Kinder weit mehr schaden als die wahrscheinlich vergleichsweise geringen Nebenwirkungen der verschriebenen Pharmaka. Neonatale Anpassungsstörungen treten bei Neugeborenen vergleichsweise häufig auf, wenn die Mutter bis zur Geburt mit Antidepressiva behandelt wurde. Zu diesen zählen unter anderem zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Auffälligkeiten sowie eventuell sehr selten ein persistierender pulmonaler Hypertonus. Je nach klinischem Bild und oft auch Halbwertszeit des Pharmakons, kann ein Absetzen der Antidepressiva vor der Geburt in Erwägung gezogen werden, um Nebenwirkungen für das Neugeborene so gering wie nur möglich zu halten. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 267f.)

Neuroleptika, auch Antipsychotika genannt, werden im Falle von psychischen Störungen wie etwa der Schizophrenie oder Manie eingesetzt, da sie eine sedierende und antipsychotische – den Realitätsverlust bekämpfende – Wirkung aufweisen (vgl. Lüllmann et al., 2010, S. 38). Wie bei beinahe allen Pharmaka wird eine Monotherapie in der Schwangerschaft empfohlen. Unterschieden wird zwischen den klassischen Neuroleptika, zu denen unter anderem die besser untersuchten Wirkstoffe Flupentixol, Fluphenazin und Promethazin sowie Haloperidol zählen, und den atypischen Neuroleptika wie z.B. Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon. Eine gewissenhafte und engmaschige therapeutische und psychiatrische Kontrolle im Schwangerschaftsverlauf ist obligat, um Auffälligkeiten beim Feten wie eine etwaige Entwicklungsverzögerung frühzeitig erkennen zu können und auf psychische Krisen der Mutter rechtzeitig und adäquat reagieren zu können. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 284f.)

Teratogene Nebenwirkungen konnten bisher nicht beobachtet werden, allerdings ist der Erfahrungsumfang wesentlich geringer als beispielsweise bei SSRI-

Antidepressiva. Allfällige Entwicklungsverzögerungen lassen sich nicht klar einem bestimmten Wirkstoff zuordnen, da diese auch durch die psychische Erkrankung an sich induziert werden können. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 286)

Während zu früheren Zeiten angenommen wurde, dass eine Schwangerschaft vor bipolaren Störungen schützt, ist heutzutage bekannt, dass die Schwangerschaft eine empfindliche Phase darstellt, in der es zu einem Wieder- oder Neuauftreten von Symptomen kommen kann (vgl. Clark et al., 2013, S. 1). Frauen, die unter bipolaren Störungen leiden, benötigen daher auch im Verlauf ihrer Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie. Hierzu bieten sich in erster Linie Lithium, Lamotrigin und gegebenenfalls auch Quetiapin oder Olanzapin an. Im Fall von Lithiumsalzen erfolgt nach oraler Gabe eine sehr gute Resorption und Verteilung. Durch die gute Plazentagängigkeit werden im Feten ebenso hohe Konzentrationen wie im mütterlichen Serum nachgewiesen. Lithiumsalze werden zu 95 % wieder mit dem Urin ausgeschieden, ohne verstoffwechselt zu werden. Das therapeutische Fenster bei der Behandlung mit Lithium ist sehr schmal, daher bedarf es engmaschiger Kontrollen im Sinne von Therapeutischem Drug Monitoring, um toxische Werte bei Mutter und Kind zu verhindern. Insbesondere im 1. Trimenon, in dem es durch die Therapie möglicherweise zu Herzfehlbildungen kommen könnte, muss durch die Gabe von 3-4 Dosen zu insgesamt 300 bis maximal 1.200 mg pro Tag der Serumspiegel konstant niedrig gehalten werden. Präpartal sollte eine Woche vor dem Entbindungstermin eine Dosisreduktion zwischen 30 und 50 % angestrebt werden, um ungewollte toxische Symptome beim Neugeborenen so gut es geht zu vermeiden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 296f.)

Lamotrigin als mögliches Pharmakon zur Behandlung bipolarer Störungen ist als Antiepileptikum insbesondere in der Therapie von Epilepsien gut untersucht (siehe Kapitel 3.2.3.). Clark et al. haben im Jahr 2013 untersucht, ob und inwiefern sich die Dosierungsanpassung von Lamotrigin bei der Behandlung psychischer Erkrankungen von der epileptischer Erkrankungen unterscheidet. Bei den meisten behandelten Frauen steigt während der Schwangerschaft die Lamotrigin-Clearance und damit einhergehend sinkt der im Blut befindliche Wirkstoffspiegel. Clark et al. konnten damit bestätigen, dass sich die Serumspiegel von Frauen, die aufgrund bipolarer Störungen mit Lamotrigin behandelt werden, ähnlich denen an Epilepsie leidenden schwangeren Frauen verhalten. Eine erhöhte Clearance geht

mit erniedrigten Serumspiegeln einher und hat eine Verschlechterung der Symptome zur Folge. (vgl. Clark et al., 2013, S. 9)

### **TDM bei Psychopharmaka**

Therapeutisches Drug Monitoring ist im Bereich der psychopharmazeutischen Therapie sehr verbreitet und daher hat die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) im Jahr 2004 den aktuellen Wissensstand zusammengefasst und Leitlinien für TDM in der Psychiatrie veröffentlicht, welche im Jahr 2011 aktualisiert und ergänzt wurden. Hierin werden Einsatzbereiche für TDM in der psychiatrischen Therapie empfohlen und es erfolgt eine graduelle Einteilung in Bereiche zwischen „dringend empfohlen“ bis „potenziell nützlich“.

Momentan existieren um die 130 Psychopharmaka, die bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen verschrieben werden. In den letzten Jahren wurde das Augenmerk eher auf die Etablierung neuer Medikamente und Wirkstoffe gelegt. Die Wissenschaft hat jedoch zunehmend herausgefunden, dass die optimierte Behandlungsanpassung an jeden individuellen Patienten massive Vorteile in der Therapie mit sich bringt und sich das Outcome für die Patienten wesentlich verbessert. Im Bereich der psychopharmazeutischen Therapie wurde sehr früh erkannt, dass TDM als wichtiges Instrument dient, um die medikamentöse Behandlung betroffener Patienten so optimal wie möglich zu gestalten. Die Tatsache, dass sich bei gleicher Dosierung die Steady-State-Konzentration um mehr als das 20-fache unterscheiden kann, ist bemerkenswert und sagt viel über die Notwendigkeit und den Nutzen entsprechender Untersuchungen aus. Da besonders die hormonelle Situation in der Schwangerschaft die Pharmakokinetik massiv verändert, sind TDM-Kontrollen speziell auch in diesem Fall sehr sinnvoll. Ziel ist es eine optimale Wirkstoffkonzentration zu erreichen, bei der mit hoher Wahrscheinlichkeit mit gutem Ansprechen auf die Therapie bei geringem Toxizitätsrisiko gerechnet werden kann. Obwohl der Einsatz von TDM bei der psychopharmakologischen Behandlung schwangerer Frauen bereits sehr verbreitet ist, gelingt die Integration in die klinische Behandlung nicht immer reibungslos. Daher sollen die AGNP-

Leitlinien Vergleichswerte für die Interpretation erhobener Werte bei der Behandlung mit gängigen Psychopharmaka liefern. (vgl. Hiemke et al., 2012)

### **3.2.9. Narkotika**

Narkotika müssen gut lipidlöslich sein, um ihre Wirkung entfalten zu können, und passieren aus diesem Grund sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta ohne Probleme. Je nach Applikationsform unterscheidet man zwischen Inhalationsnarkotika und Injektionsnarkotika. Im zentralen Nervensystem bewirken sie eine tiefe Bewusstlosigkeit und Schmerzlosigkeit zu diagnostischen und operativen Zwecken, wirken schlafinduzierend und dämpfen meist auch das Atemzentrum. Erhöhte Vorsicht ist daher besonders während des Geburtsvorganges geboten, um eine Minderversorgung des Feten sowie eine Verminderung der Spontanatmung des Neugeborenen zu verhindern. Nach heutigem Wissensstand geht von narkoseinduzierenden Wirkstoffen keine teratogene Wirkung aus, Probleme im Narkoseverlauf können sich jedoch auch auf das Ungeborene auswirken. Daher ist bei der Auswahl der Wirkstoffe Sorgfalt zu üben und jeweils die niedrigst wirksame Dosierung zu wählen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 420)

Zu den halogenierten Inhalationsnarkotika zählen Desfluran, Enfluran, Halothan, Isofluran und Sevofluran. Perinatal können eine Verminderung der Wehentätigkeit durch Uterusrelaxation, ein daraus resultierendes erhöhtes Blutungsrisiko und eine atemdepressive Wirkung auf das Neugeborene beobachtet werden. Zu allen genannten Wirkstoffen liegen trotz umfangreicher Anwendung keine Hinweise auf Teratogenität vor, schnelles An- und Abfluten macht den Uterustonustonus gut steuerbar und sie gelten damit auch in der Geburtshilfe als Standardnarkotika. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 421) Eine Konzentrationsänderung bewirkt rasch eine Abflachung oder Vertiefung der Narkose und der Abbau erfolgt weitestgehend unabhängig von Leber- und Nierenfunktion. Das macht diese Art der Narkose verträglicher und spricht für eine Anwendung besonders in der sensiblen Phase einer Schwangerschaft oder Geburt.

Etomidat, Ketamin, Methohexital, Propofol und Thiopental sind Injektionsnarkotika, welche nach Applikation sofort den Maximalwert im Blut erreichen, der durch

umgehende Metabolisierung und Ausscheidung rasch abfällt. Alle Narkotika dieser Substanzklasse sind plazentagängig, werden allerdings im fetalen Blut vor Erreichen des fetalen Gehirns rasch verdünnt. Daher bewirkt auch die Verabreichung der Einleitungsdosis keine Anästhesie des Feten bzw. Neugeborenen und damit ist erst nach wiederholter Applikation eine atemdepressive Wirkung auf das Ungeborene festzustellen. Bei einer Anwendung ist insbesondere die depressorische Wirkung zu beachten und eine Dosierung im niedrigsten wirksamen Bereich ist anzustreben. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 424f.)

### **TDM bei Narkotika**

Da Narkotika nicht zu den Langzeittherapeutika zählen, ist eine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration nicht einfach, da keine Erfahrungen zum Zustand vor der Schwangerschaft vorliegen. Besonders im Bereich der Injektionsnarkotika wird jedoch auf Erfahrungen zurückgegriffen und es erfolgt im Allgemeinen keine Serumspiegelkontrolle während der Anwendung, sondern eine Einschätzung bezüglich der Dosierung über die Kontrolle der Vitalparameter. Bei den Inhalationsnarkotika spielen die pharmakokinetischen Parameter durch die Umgehung des Abbaus über Leber und Niere nur eine untergeordnete Rolle, daher ist beim Einsatz in der Schwangerschaft üblicherweise keine Dosisanpassung nötig.

### **3.2.10. Hormonersatz Schilddrüse, Insulin**

Die Schilddrüsenfunktion jeder gesunden Frau passt sich während der Schwangerschaft an die veränderte hormonelle und physiologische Situation an. Dies ist notwendig, um eine gesunde Entwicklung des Ungeborenen zu gewährleisten. Erst ab der zwölften Schwangerschaftswoche produziert der Fetus die Schilddrüsenhormone selbst, zuvor ist die embryonale und plazentale Versorgung auf die Thyroxinzufuhr der Mutter angewiesen. Da in der Schwangerschaft für die Aufrechterhaltung einer gesunden Schilddrüsenfunktion ein erhöhter Jodbedarf besteht, wird eine tägliche Jodsubstitution von 200 bis 300 µg in Tablettenform empfohlen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 388f.)

Eine Unterfunktion der Schilddrüse kann das Eintreten einer Schwangerschaft erschweren, kann aber auch im Schwangerschaftsverlauf zu Problemen führen. Folgen einer Hypothyreose können Spontanaborte, Schwangerschaftshypertonie und eine Abruption der Plazenta sein. Daher ist eine medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft unerlässlich, um eine gesunde Entwicklung des Ungeborenen zu begünstigen. (vgl. Gärtner R., 2009)

Für die Substitution der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin ( $T_3$ ) und Thyroxin ( $T_4$ ) stehen die Pharmaka Levothyroxin und Liothyronin zur Verfügung. Bei Dosen, die eine physiologische thyroideale Ausgangssituation wiederherstellen, sind keine teratogenen Nebeneffekte zu erwarten. Da der Bedarf an Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft ansteigt, ist allerdings eine Dosisadaptierung während der Gravidität erforderlich. Im ersten Trimenon sollte die Thyroxindosis um zirka 30 % bzw. um 25 bis 50  $\mu\text{g}$  gesteigert werden. Eine erneute Dosisanpassung im Sinne einer Erhöhung von 40 bis 50 % bezogen auf die Ausgangsmedikation vor der Schwangerschaft sollte im zweiten Trimenon erfolgen. Die Abnahme des TSH-Wertes ermöglicht regelmäßige Kontrollen der Einstellung der Schilddrüsenfunktion. Eine weitere Anpassung ist auch postpartal und in der Stillzeit abhängig vom ermittelten TSH-Wert vonnöten. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 390) In der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen konnte sich TDM damit bereits gut als wichtiges Instrument zur Gewährleistung einer einwandfreien Schilddrüsenfunktion während der sensiblen Phase der Schwangerschaft etablieren, da durch die Ermittlung der Schilddrüsenlaborparameter direkte Rückschlüsse auf die Wirkstoffhöhe im Organismus gezogen werden können. Auch eine Überfunktion der Schilddrüse macht in der Schwangerschaft eine medikamentöse Behandlung erforderlich, wobei eine niedrigst mögliche noch wirksame Dosis anzustreben ist und eine Kombinationstherapie mit Thyroxin vermieden werden sollte (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 392). Unbehandelt können diese Funktionsstörungen zu Entwicklungsverzögerungen des Feten, Präeklampsien, Früh- oder Totgeburten führen. Durch Kontrolle der Schilddrüsenantikörper, insbesondere bei Basedow-Patientinnen und Schwangeren, die an der Hashimoto-Thyreoiditis leiden, sowohl zu Beginn der Schwangerschaft als auch im dritten Trimenon können Rückschlüsse auf einen möglichen diaplazentaren Übergang auf das Ungeborene gezogen werden. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 390)

Als thyreostatische Medikamente zur Behandlung einer Hyperthyreose stehen Propylthiouracil (PTU), Thiamazol und Carbimazol zur Verfügung. Zur Kontrolle sollte während der Therapie auch die Herzfrequenzrate der Mutter herangezogen werden. PTU gilt eingeschränkt als Thyreostatikum der Wahl zur Behandlung in der Schwangerschaft. Bisher konnten trotz mehr als 60-jähriger Markterfahrung keine teratogenen Nebenwirkungen festgestellt werden, allerdings wurde in mehreren Fällen eine erhöhte Lebertoxizität nachgewiesen. Daher ist der Einsatz von PTU in Einzelfällen gegenüber dem Einsatz von Thiamazol/Carbimazol abzuwägen. Die höhere Rate an Embryopathien bei der Behandlung mit Thiamazol/Carbimazol, die jedoch sehr selten auftreten, ist dem Risiko an Leberschädigungen gegenüberzustellen. Weiterführende sonographische Kontrollen sollten behandelten schwangeren Frauen nach dem Einsatz von Thiamazol/Carbimazol im ersten Trimenon angeboten werden. Ebenso sind im Fall einer mütterlichen Hyperthyreose Schilddrüsenfunktionsstörungen beim Neugeborenen denkbar, weshalb postpartal thyroideale Kontrollen beim Neugeborenen durchgeführt werden müssen. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 391f.)

Die Behandlung einer weiteren sehr häufig vorkommenden Stoffwechselstörung, des Diabetes mellitus, erfolgt neben diversen oralen Antidiabetika unter anderem mit dem Hormonersatz Insulin. In der Phase der Schwangerschaft ändert sich der Glucosestoffwechsel permanent, wodurch die Insulintherapie kontinuierlich an die veränderte Situation angepasst werden muss. Erfahrungsgemäß erhöht sich die Insulinempfindlichkeit gegen Ende des ersten Trimenons mit einer erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien und nimmt dann in der zweiten Schwangerschaftshälfte wieder ab. Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von Humaninsulin, welches nicht plazentagängig ist und nach jahrelanger umfangreicher Markterfahrung keinen Hinweis auf Teratogenität gezeigt hat. Auch Insulin-Analoga, zu denen beispielsweise Insulinlispro, Insulinaspart und Insulinglutilin zählen, sind als medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft vertretbar, insbesondere wenn Diabetespatientinnen damit gut eingestellt sind. Vorteilhaft für die Einschätzung des Blutzuckerspiegels und des Wohlbefindens von Mutter und Kind ist eine Absetzung von Langzeitanaloga und ein Umstieg auf eine Insulintherapie mit mehrmals täglicher Verabreichung von Insulin präprandial. (vgl. Schäfer et al., 2012, S. 399f.)

## **TDM bei Hormonersatz**

Die veränderte Pharmakokinetik während der Schwangerschaft erfordert eine genaue Kontrolle der Schilddrüsenparameter schwangerer Frauen, da vermehrt Thyroxin-bindendes Globulin gebildet wird. Dadurch steigt die Gesamthormonkonzentration im Serum und es ist notwendig, in der Schwangerschaft die freien Hormone zu bestimmen. (vgl. Zetting et al., 2005) Diese werden im Rahmen von 4-6-wöchigen Kontrollen beim Nuklearmediziner oder Hausarzt erhoben. Dementsprechend erfolgt dann, je nach ermittelter veränderter oder unveränderter TSH-Werte, eine entsprechende Therapieanpassung. In der Praxis erfolgt die Laborkontrolle sowohl prä- als auch postpartal in der Laktationszeit, da auch diese veränderte hormonelle Situation Einfluss auf die Pharmakokinetik und damit auf die Schilddrüsenfunktion im Allgemeinen üben kann.

Die deutsche Diabetes-Gesellschaft hat Leitlinien bezüglich des Umgangs mit einer präkonzeptionell bekannten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes herausgegeben. Die Schwangerschaften gelten in solchen Fällen als höchst risikoreich und bedürfen einer engmaschigen Kooperation zwischen Patienten und behandelndem klinischen Personal, wie beispielsweise Gynäkologen, Internisten, Ophthalmologen, Diabetologen und Hebammen.

Es ist darauf zu achten, bereits zum Zeitpunkt des Kinderwunsches eine normnahe Stoffwechsellage für etwa drei Monate zu schaffen. Dabei soll der HbA1c-Wert präkonzeptionell nicht höher als 1 % über dem oberen Referenz-Grenzwert liegen. Die Blutglukose-Zielwerte sollten nüchtern bzw. präprandial zwischen 60 und 90 mg/dl liegen, eine Stunde postprandial unter 140 mg/dl, zwei Stunden postprandial unter 120 mg/dl, vor dem Schlafen zwischen 90 und 120 mg/dl und nachts in der Zeit zwischen 02.00 Uhr und 04.00 Uhr sind Werte über 60 mg/dl anzustreben.

Die mittleren Blutglukosewerte eines Tages, welche zu sechs Zeitpunkten vor den Hauptmahlzeiten und jeweils eine Stunde danach gemessen werden, sollten sich zwischen 85 und 105 mg/dl bewegen.

Die fetale Lage beeinflusst hauptsächlich der postprandiale Wert nach ein bzw. zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme – dementsprechend sind die präprandialen Insulindosierung anzupassen.

Postprandial sollte ab einem Spiegel von 200 mg/dl eine sofortige Korrektur eingeleitet werden.

Im Fall einer Schwangerschaft sind die HbA1c- Werte alle vier bis sechs Wochen zu bestimmen und sollten im Referenzbereich für gesunde Patienten liegen.

Es bedarf einer Qualitätskontrolle der Blutglukose-Selbstmessungen mittels Labor-Vergleichswerten oder anderer geeigneter gerätespezifischer Lösungen.

(vgl. Kleinwechter et al., 2008)

## **4. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, die sich in der Schwangerschaft wandelnde Pharmakokinetik für verschiedene Substanzklassen zu beleuchten und zu analysieren, wie auf diese Veränderung bei der Arzneimittelverschreibung in der medizinischen Praxis eingegangen wird. Die Anwendung von TDM im medizinischen Alltag lässt Rückschlüsse auf die systemische Wirkkonzentration eines Pharmakons zu und ist ein guter Parameter, um Dosierungsanpassungen vorzunehmen, mittels derer man die gewünschten Serumspiegel erreichen bzw. halten kann. Leitlinien für den Umgang bei der Verschreibung von Pharmaka in der Schwangerschaft wären wünschenswert, um eine einheitliche und zielführende Vorgangsweise zu gewährleisten. Daher wurden in dieser Arbeit die Empfehlungen für verschiedene Substanzklassen recherchiert und zusammengefasst. Obwohl zahlreiche Studien zur veränderten Pharmakokinetik in der Schwangerschaft für verschiedenste Substanzklassen existieren, fehlt häufig das Herstellen eines Zusammenhangs mit der Anwendung von TDM, welches auf diesen weithin bekannten und gut untersuchten Umstand des veränderten weiblichen Metabolismus in der Schwangerschaft zurückgreifen würde, um auf einen veränderten Bedarf an Pharmaka zum Zeitpunkt der Schwangerschaft reagieren zu können.

Im Bereich der Analgetika ist die Studienlage insbesondere zu Paracetamol sehr umfangreich und besagt, dass sich durch die veränderte Pharmakokinetik der Abbau von Paracetamol im Lauf der Schwangerschaft stark verändert (vgl. Kulo et al., 2013). Dadurch wäre die Durchführung von TDM bei der Verschreibung von Paracetamol besonders sinnvoll. In der Praxis fehlen jedoch leider

Beobachtungsstudien zur Durchführung von TDM in der Schwangerschaft und es ist davon auszugehen, dass die Vorgangsweise im klinischen Alltag sehr unterschiedlich gehandhabt wird und die Verschreibung in den meisten Fällen dosisbezogen erfolgt und angepasst wird, ohne die Wirkstoffspiegel zu kontrollieren. Weiterführende Studien wären hilfreich, um den derzeitigen Stand bei der Verschreibung von Paracetamol und anderen Analgetika sowie die weiterführenden Kontrollen zusammenzufassen und allgemeine Empfehlungen zur Behandlung mit Analgetika in der Schwangerschaft auszusprechen.

Im Bereich der antiasthmatischen Therapie wird in Studien das Augenmerk hauptsächlich auf die durch die physiologischen Veränderungen sehr unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung Asthma in der Schwangerschaft gelegt, wohingegen die veränderte Pharmakokinetik nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die Therapieanpassung erfolgt vor allem durch Befolgung des unter 3.2.2. erwähnten Therapieplans und wird an auftretende Symptome angepasst. Die Implementierung von Therapieleitlinien, welche sich mittels TDM an der veränderten Pharmakokinetik orientieren, könnte für betroffene Frauen wesentliche Vorteile mit sich bringen, da durch Verlaufskontrollen auf eventuelle Entgleisungen des Wirkstoffspiegels zeitnah reagiert werden könnte und die Erkrankung somit besser kontrollierbar wäre (vgl. Maselli et al., 2013).

Weiterführende Studien zu dieser Thematik wären wünschenswert und würden in der Praxis die Therapie asthmatischer Erkrankungen wesentlich erleichtern.

Im Fall der antiepileptischen Pharmaka ist die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Anwendung von TDM in der Schwangerschaft besonders für Lamotrigin und VPA recht umfangreich. Für diese Pharmaka existiert eine klare Empfehlung für die Durchführung von TDM in der Schwangerschaft und insbesondere auch zum Zeitpunkt der Geburt bzw. unmittelbar postpartal, da sich die Clearance rasch wieder normalisiert und daher toxische Nebenwirkungen nach Dosierungsanpassungen zu befürchten sind (vgl. Pennell et al., 2008).

Die Durchführung von TDM wird im Fall der Substanzgruppe der Antiinfektiva gemäß aktuellen Studien ausschließlich für HIV-Therapeutika bei einer Behandlung in der Schwangerschaft klar empfohlen. Durchgeführte Studien zur antiretroviralen Behandlung HIV-positiver Frauen müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Populationsgröße meist sehr klein ist und die pharmakotherapeutischen Maßnahmen interindividuell sehr unterschiedlich

gehandhabt werden. Erwiesenermaßen hat jedoch die veränderte Pharmakokinetik besonders im dritten Trimenon einen großen Einfluss auf die Metabolisierung antiretroviraler Substanzen und macht daher den Einsatz von TDM bei der Behandlung schwangerer HIV-positiver Frauen erforderlich (vgl. Roustit et al., 2008). Zukünftig wären insbesondere Follow-up-Studien betreffend TDM, Genotypisierung und Krankheitsprogressions-Markern bei schwangeren Frauen von Interesse und diese wären hilfreich, um ein Kompendium für die klinische Praxis herausgeben zu können.

Zur antiemetischen Therapie konnten keine Studien gefunden werden welche Bezug auf die veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft nehmen. Da es in der Behandlung der Emesis gravidarum ein breites Spektrum gibt, ist eine allgemein gültige Empfehlung schwierig und nur begrenzt sinnvoll und lässt auch zukünftig keine entsprechenden Arbeiten erwarten.

Im Fall der antirheumatischen Therapie würden TDM-Kontrollen zur Dosierungsanpassung in der Schwangerschaft durchaus Sinn machen, da die Metabolisierung der meisten Antirheumatika über Darm und Leber erfolgt und daher pharmakokinetische Veränderungen einen großen Einfluss auf Wirkstoffspiegel haben können. Überraschenderweise existieren jedoch keine entsprechenden Guidelines als Leitfaden für die pharmakologische Therapie in der Schwangerschaft. Daher ist damit zu rechnen, dass die Vorgangsweise vom behandelnden Arzt abhängig ist und in der Praxis sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Ähnlich verhält es sich im Fall der Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen schwangerer Frauen. Trotz zahlreicher Studien, den Verlauf und die Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen bei schwangeren Frauen betreffend, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine allgemein gültigen Leitlinien welche den Einsatz von TDM für Dosierungsanpassungen in der Schwangerschaft regeln (vgl. Regitz-Zagrosek et al., 2008). Da die tiefgreifende, durch hormonelle Veränderungen bedingte hämodynamische Umstellung in der Schwangerschaft jedoch eine Abnahme von Serumspiegeln bei Herz-Kreislaufmedikamenten erwarten lässt, wäre eine Formulierung von TDM-Guidelines zur Behandlung internistischer Erkrankungen sehr sinnvoll, um die Therapie betroffener Frauen zu optimieren und einen möglichst komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf zu gewährleisten. Insbesondere bei der Therapie bestehender Herz-Kreislaufkrankungen wäre die

Ermittlung von Vergleichswerten zum Zeitpunkt des Kinderwunsches möglich und würde die Einstellung im Verlauf der Schwangerschaft wesentlich erleichtern. Im Bereich der psychopharmazeutischen Therapie ist der Einsatz von TDM sehr gebräuchlich und die TDM-Gruppe der AGNP hat bereits im Jahr 2004 den aktuellen Kenntnisstand zusammengefasst und auf diesem basierend Leitlinien veröffentlicht, welche in der Zwischenzeit überarbeitet und ergänzt wurden. Im Bereich der psychopharmazeutischen Therapie wurde sehr früh erkannt, dass TDM als wichtiges Instrument dient, um die medikamentöse Behandlung für betroffene Patienten zu optimieren und deren Outcome zu verbessern. Trotz des verbreiteten Einsatzes von TDM bei der psychopharmakologischen Behandlung schwangerer Frauen funktioniert die Einbindung in den klinischen Alltag nicht immer reibungslos. Daher sollen die vom AGNP veröffentlichten Leitlinien bei der Interpretation erhobener Werte im klinischen Alltag behilflich sein (vgl. Hiemke et al., 2012).

Bei der Dosierung von Narkotika in der Schwangerschaft stützt man sich auf Erfahrungswerte und passt die Dosierung über die Kontrolle der Vitalparameter an. Eine Bestimmung der Serumspiegel wäre schwierig, da Narkotika zum einen nicht zu den Langzeittherapeutika zählen und damit keine Erfahrungen zum Zustand vor der Schwangerschaft vorliegen und zum anderen im Fall von Inhalationsnarkotika pharmakokinetische Parameter durch die Umgehung des Abbaus über Leber und Niere eine marginale Rolle spielen, was eine Dosierungsanpassung beim Einsatz in der Schwangerschaft unnötig macht. Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen erfordert in der Schwangerschaft und Stillzeit engmaschige Kontrollen, da aufgrund der veränderten Pharmakokinetik die Gesamthormonkonzentration im Serum steigt. Dies macht es notwendig, die freien Hormone zu bestimmen und anhand derer die Dosierung anzupassen. Dieses Prozedere hat Einzug in den klinischen Alltag gefunden und gilt als Standardvorgehensweise bei der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen (vgl. Zetting et al., 2005). Ebenso existieren Leitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft bezüglich des Umgangs mit einem präkonzeptionell bekannten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Da die Schwangerschaften in diesem Fall als risikoreich gelten, bedarf es einer optimalen Einstellung der Stoffwechsellage bereits vor Eintreten einer Schwangerschaft sowie engmaschiger Kontrollen gemäß der

empfohlenen Serumspiegel der deutschen Diabetes-Gesellschaft in der Schwangerschaft.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz des umfangreichen Wissens über pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft auch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht für alle wichtigen Substanzklassen Studien über den Einsatz von TDM in der Schwangerschaft existieren. Da TDM jedoch für die Behandlung in der Schwangerschaft insbesondere für Pharmaka, deren Wirkstoffspiegel durch die veränderte Pharmakokinetik stark beeinflusst werden, von enormer Bedeutung wäre, sind weiterführende Studien, welche die veränderte Pharmakokinetik einzelner Substanzklassen in der Schwangerschaft dokumentieren und die aktuelle Vorgehensweise bei der Behandlung zusammenfassen aus mehreren Gründen überaus wünschenswert und sinnvoll:

- Daraus folgend ließen sich für weitere Substanzklassen Guidelines für eine einheitliche und zielführende Therapieplanung formulieren, mittels welcher ein therapeutisches Ansprechen bei möglichst geringen Nebenwirkungen realisiert werden könnte.
- Die Überprüfung der Laborwerte würde einen Rückschluss auf die „Medication Adherence“ in der Schwangerschaft erlauben. Es ist allgemein bekannt, dass die empfohlene und verordnete Medikationendosis mit dem tatsächlichen Einnahmeverhalten von Patienten bedauerlicherweise sehr oft nicht übereinstimmt. Dieses Fehlverhalten bei der Medikamenteneinnahme reicht vom völligen Weglassen des Arzneimittels bis hin zu verspäteter bzw. unregelmäßiger Einnahme. Besonders in der Schwangerschaft, während der Medikamente nicht nur Einfluss auf die Mutter haben, sondern auch auf das Ungeborene, ist besonders häufig eine geringe „Medication Adherence“ zu beobachten. Gründe hierfür sind die Sorge um das Wohlergehen des Kindes, erwartete Nebenwirkungen, Verschwinden der Beschwerden in der Schwangerschaft bzw. Fortdauer der Beschwerden trotz Medikamenteneinnahme. Daher könnte TDM einen wertvollen Beitrag zur Erhebung der „Medication Adherence“ liefern. Mediziner könnten auf Auffälligkeiten rasch reagieren und den betroffenen Frauen die Therapienotwendigkeit erläutern sowie Ängste abbauen. Somit wäre es möglich, den Schaden, den ein Therapieabbruch bzw. eine

Therapieadaptierung hätte, gering zu halten und ein optimales Outcome für die Mutter und ihr ungeborenes Kind zu erreichen. (vgl. Matsui, 2012)

- Weiters wäre die Implementierung von TDM in den klinischen Alltag ein wichtiger Schritt zur Ermittlung einer teratogenen Dosis bzw. eines Dosis-Nebenwirkungszusammenhangs, da die tatsächliche embryonale bzw. fetale Exposition in mg/ml bekannt wäre. Dies wäre unter anderem hilfreich, um beispielsweise durch Therapieanpassung neonatale Anpassungsstörungen nach Psychopharmaka-Exposition zu minimieren.
- Die Medikamentenspiegel werden, wie bereits erwähnt, neben pharmakokinetischen Parametern auch von der zugrundeliegenden Pharmakogenetik wesentlich beeinflusst. Diese befasst sich mit den Unterschieden in der Reaktion auf bestimmte Medikamente und gehört somit zum ganzheitlichen TDM-Konzept unabdingbar dazu. Die Anwendung dieses Wissens kann Patienten in der Praxis bereits in Form eines Gentests angeboten werden, mit dessen Hilfe sich eine Prognose über die Wirksamkeit bzw. die Verträglichkeit eines verschriebenen Medikamentes tätigen lässt. Das als „Stratipharm“ bezeichnete System wird bereits in einzelnen Apotheken in Deutschland kostenpflichtig angeboten und soll mithilfe der Entnahme eines Mundschleimhautabstriches und der anschließenden Untersuchung auf 31 Gene bzw. Genvarianten die Anpassung der Therapie auf den individuellen Patienten ermöglichen. (vgl. Der Standard, 7.3.2016)

Dieses Beispiel macht deutlich, dass in der medizinischen Praxis der Nutzen einer optimierten individuellen medikamentösen Therapie von Patienten unumstritten ist, damit man die bestmögliche Wirkung bei geringstmöglichen Nebenwirkungen erzielen kann. Es bedarf jedoch des Bewusstseins, dass insbesondere eine Schwangerschaft die physiologischen Bedingungen nochmals wesentlich beeinflusst und Empfehlungen die Therapieplanung betreffend dahingehend zu adaptieren sind, dass man in der Schwangerschaft auf das höchstmögliche Wohlbefinden der Mutter sowie die geringstmögliche Gefährdung des Fetus zu achten hat.

## **5. Literaturverzeichnis**

Ahrens, K.A.; Silver, R.M.; Mumford, S.L.; Sjaarda, L.A.; Perkins, N.J.; Wactawski-Wende, J.; Galai, N.; Townsend, J.M.; Lynch, A.M.; Lesher, L.L.; Faraggi, D.; Zarek, S.; Schistermann, E.F.: Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses; *Obstetrics and gynecology*; 2016 Apr; 127(4):689-98

Allegært. Karel; Peeters, Mariska Y.; Beley, Bjorn; Smits, Anne; Kulo, Aida; van Calsteren, Kristel; Deprest, Jan; de Hoon, Jan; Knibbe, Catherijne A.J.: Paracetamol pharmacokinetics and metabolism in young women; *BMC Anesthesiology* 2015 Nov 13;15:163

Bech, Bodil Hammer; Kjaersgaard, Maiken Ina Siegismund; Pedersen, Henrik Søndergaard; Howards, Penelope P; Sørensen, Merete Juul; Olsen, Jørn; Parner, Erik Thorlund; Pedersen, Lars Henning; Vestergaard, Mogens; Christensen, Jakob: Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study; *British medical journal* 2014 Aug 21;349:g5159

Beigi, R.H.; Han, K.; Venkatamaranan, R. et al.: Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women; *American Journal of Obstetric Gynecology* 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S84-8

Bergemann, N.; Rommel, F.; Conca, A.: Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft; *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2009; 10(1): 38-40

Bonifer, Renate: Analgetika in der Schwangerschaft und Stillphase; 2011; *Ars Medici* 21

Briggs, G.G.; Freeman, R.K.; Yaffe S.J.: *Drugs in Pregnancy and Lactation*; 2011; 9. Auflage; Williams & Wilkins; Baltimore

Brouwer, Jenny; Hazes, Johanna M.W.; Laven, Joop S.E.; Dolhain, Radboud J.E.M.: Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication; *Annals of the rheumatic diseases*; 2015 Oct;74(10):1836-41

Charlton, Rachel A.; Hutchison, Annie; Davis, Kourtney J.; de Vries, Corinne S.: Asthma Management in Pregnancy; PLoS one; 2013; 8(4): e60247

Charlton, Rachel A.; Pierini, Anna; Klungsøyr, Kari; Neville, Amanda J.; Jordan, Susan; de Jong-van den Berg, Lolkje T.W.; Thayer, Daniel; Bos H. Jens; Puccini, Aurora; Hansen, Anne V.; Gini, Rosa; Engeland, Anders; Nyho Andersen, Anne-Marie; Dolk, Helen; Garne, Ester: Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions; BMJ open 2016 Jan 19;6(1):e009237

Clark, Crystal T.; Klein, Autumn M.; Perel, James M.; Helsel, Joseph; Wisner, Katherine L.: Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients with Bipolar Disorder; The American journal of psychiatry 2013 Nov;170(11):1240-7

Constantine, Maged M.: Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy; Frontiers in Pharmacology 2014; 5: 65

Fotopoulou, C.; Kretz, R.; Bauer, S. et al.: Prospectively assessed changes in lamotrigine- concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period; Epilepsy Research 2009 Jul;85(1):60-4

Gärtner R.: Thyroid diseases in pregnancy; Current opinion in obstetrics & gynecology 2009 Dec;21(6):501-7

Gentest für Nebenwirkungen; Der Standard; 7.3.2016;  
<http://derstandard.at/2000032443317/Gentest-fuer-Nebenwirkungen>

Gongora, M.C.; Wenger, N.K.: Cardiovascular Complications of Pregnancy; International journal of molecular sciences 2015 Oct 9;16(10):23905-28

Gross, Annette S.: Best practice in therapeutic drug monitoring; British Journal of Clinical Pharmacology 2001 Sep; 52(Suppl 1): 5S–10S

Gründer, Gerhard; Benkert, Otto: Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie; 2012; 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Haas, David M.: Pharmacogenetics and individualizing drug treatment during pregnancy; Pharmacogenomics 2014 Jan;15(1):69-78

Halwachs-Baumann, Gabriele: Labormedizin Klinik – Praxis – Fallbeispiele; 2011, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage; Springer Wien New York

Hiemke, Christoph; Baumann, Pierre; Bergemann, Niels et al.: AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011; Psychopharmakotherapie 19. Jahrgang Heft 3/2012

<https://www.rheuma-liga.de/hilfe-bei-rheuma/therapie/medikamentenfuehrer/schwangerschaft/rheumamedikamente/>;  
Stand: 21.02.2016

Jaehde, Ulrich; Radziwill, Roland; Kloft, Charlotte: Klinische Pharmazie-Grundlagen und Anwendung; 2010; 3., völlig neu überarbeitete Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: Stuttgart

Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2016; 24. Auflage; Karow, T. Köln

Kleinwechter, H.; Bühner, C.; Hunger-Battefeld, W.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A.; Pawlowski, B.; Reiher, H.; Schäfer-Graf, U.; Sorger, M.: Diabetes und Schwangerschaft – Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft; 2008

Kulo, Aida; Peeters, Mariska Y.; Allegaert, Karel; Smits, Anne; de Hoon, Jan; Verbesselt, Rene; Lewl, Liesbeth; van de Velde, Marc; Knibbe, Catherijne A.J.: Pharmacokinetics of paracetamol and its metabolites in women at delivery and post-partum; British Journal of Clinical Pharmacology; 2013 Mar;75(3):850-60

Lehmann, Amalia S.; Renbarger, Jamie L.; McCormick, Catherine L.; Topletz, Ariel R.; Rouse, Carrie; Haas David M.: Pharmacogenetic predictors of nausea and vomiting of pregnancy severity and response to antiemetic therapy: a pilot study; BMC Pregnancy & Childbirth 2013 Jun 20;13:132

Lis, Krzysztof; Kuzawinska, Olga; Balkowiec-Iskra, Ewa: Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge; Archives of medical science 2014 Dec 22;10(6):1175-85

Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus; Hein, Lutz: Pharmakologie und Toxikologie; 2010, 17., vollständig überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York

Markl, G.E.; Strunz-Lehner, C.; Egen-Lappe, V. et al.: Prescribing patterns of anti-emetic drugs during pregnancy in Germany; Archives of gynecology and obstetrics 2007 Jun;275(6):461-7 275:461-7

Martel, M.J.; Rey, E.; Beauchesne, M.F. et al.: Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension; The Journal of allergy and clinical immunology; 2007 Mar;119(3):576-82

Maselli, Diego J.; Adams, Sandra G.; Peters Jay I.; Levine, Stephanie M.: Management of asthma during pregnancy; Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2013 Apr;7(2):87-100

Matsui, Doreen: Adherence with Drug Therapy in Pregnancy; Obstetrics and Gynecology International 2012; 2012: 796590.

Mazzotta, P.; Magee, L.; Koren, G.: Therapeutic abortions due to severe morning sickness. Unacceptable combination; Canadian family physician Médecin de famille canadien 1997 Jun;43:1055-7

Nau, H.; Rating, D.; Koch, S. et al.: Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers; The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1981 Dec;219(3):768-77

Pennell, P.B.; Peng, L.; Newport, D.J.; Ritchie, J.C.; Koganti, A.; Holley, D.K.; Newman, M.; Stowe, Z.N.: Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency; Neurology; 2008 May 27;70(22 Pt 2):2130-6

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, J.M.; Henderson, G.: Pharmacology; 2012; 7. Auflage; Elsevier Churchill Livingstone

Regitz-Zagrosek, V.; Gohlke-Bärwolf, C.; Geibel-Zehender, A.; Haass, M.; Kaemmerer, H.; Kruck, I.; Nienaber, C.: Herzerkrankungen in der Schwangerschaft; Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society; 97:630-665 (2008)

Roberge, S.; Odibo, A.O.; Bujold, E.: Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction; Clinics in Laboratory Medicine; 2016 Jun; 36(2):319-29; Epub 2016 Mar 8.

Roustit, M.; Jlaiel, M.; Leclercq, P.; Stanke-Labesque, F.: Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women; British Journal of Clinical Pharmacology 2008 Aug;66(2):179-95

Schäfer, Christof; Spielmann, Horst; Vetter, Klaus; Weber-Schöndorfer, Corinna: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit; 2012; 8., vollständig überarbeitete Auflage; Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag: München

Wolf, Herbert: Analgetische Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit: Analgetika, Antidepressiva, Glucocorticoide, Arthrosemittel, Lokalanästhetika, Migränemittel, Myotonolytika und Antikonvulsiva; 2014; ecomed MEDIZIN; Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg

Zetting, G.; Buchinger, W.: Schilddrüse – Kurz und Bündig; 2005; Verlag Krause & Pachernegg; 59-61