

## Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft

# Was ist das Beste für Mutter und Kind?

Die Entscheidung, eine Frau in der Schwangerschaft psychopharmakologisch zu behandeln, muss der Arzt sorgsam abwägen: Birgt die Erkrankung der Mutter oder aber die psychopharmakologische Behandlung das größere Risiko für das Kind? Neben der Teratogenität sind die Toxizität und mögliche Langzeitfolgen bei der Auswahl der Präparate ins Kalkül zu ziehen.

**B**isher sind keine psychotropen Medikamente zur Behandlung in der Schwangerschaft zugelassen. Alle Substanzen können die Plazenta passieren und gelangen in den Blutkreislauf des Kindes. Über die dort erreichten Wirkspiegel ist wenig bekannt. Eine Schädigung des sich entwickelnden kindlichen Organismus ist somit grundsätzlich immer möglich.

Alle Empfehlungen bezüglich einer psychopharmakologischen Therapie in der Schwangerschaft beruhen auf retrospektiven Untersuchungen sowie auf prospektiven Verlaufsbeobachtungen, auf Einzelfallberichten und Tierstudien. Verständlicherweise gibt es keine kontrollierten, systematischen psy-

chopharmakologischen Studien an schwangeren Frauen. Im Einzelfall muss der zuständige Arzt die Folgen einer Nicht-Behandlung der werdenden Mutter und die Gefährdung des sich entwickelnden Kindes durch die Medikation gegeneinander abwägen. Eine ausführliche und differenziert dokumentierte Aufklärung der Schwangeren sowie des Vaters des Kindes über alle Risiken ist bei einer geplanten Pharmakotherapie unabdingbar (Tab. 1).

### Bisherigen Krankheitsverlauf berücksichtigen

Psychische Erkrankungen wie beispielsweise schwere affektive oder schizophrene Psychosen können sehr schnell zu einer Bedrohung sowohl für das Kind als auch für die Mutter werden (Tab. 2). Dies gilt sowohl

— bei einer geplanten oder ungeplanten Schwangerschaft einer Patientin, die

Tabelle 1

### Basisdokumentation bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bei jeder psychopharmakologischen Behandlung einer Frau im gebärfähigen Alter sollten folgende Punkte dokumentiert werden:

- Aufklärungsgespräch über die Risiken der verordneten Medikation bei einer Schwangerschaft
- Verlauf der bisherigen medikamentösen Therapie insbesondere der Wirksamkeit verschiedener Pharmaka, um mögliche Behandlungsalternativen zu erfassen
- Familienplanung der Patientin
- angewandte Verhütungsmethode

aufgrund einer bekannten psychischen Erkrankung behandelt wird, als auch

- bei der Erstmanifestation einer psychischen Erkrankung im Verlauf einer Schwangerschaft und der eventuell damit verbundenen Akutbehandlung.

Eine der wichtigsten Entscheidungshilfen in der individuellen Beratung und Behandlung ist der bisherige Krankheitsverlauf der Patientin, insbesondere das Ansprechen auf Medikamente. Aus Sicht des Kindes ist grundsätzlich eine möglichst geringe Medikamentendosis anzustreben. Eine unzureichende Dosierung oder das Absetzen von Medikamenten, beispielsweise im ersten Trimenon, kann allerdings dazu führen, dass letztlich die Gesamtmenge der Medikation aufgrund einer Verschlechterung oder eines erneuten Auftretens der Symptomatik drastisch erhöht werden muss. Bei den Risiken der Medikation für das ungeborene Kind werden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schwangerschaft die Teratogenität, die Toxizität und mögliche Langzeitfolgen unterschieden (Tab. 3). Der aktuelle Wissensstand zu langfristigen Folgeschäden entspricht leider nicht den Kenntnissen über Teratogenität und Toxizität.

#### Möglichst niedrig dosieren und nicht kombinieren

In der Regel korreliert die intrauterine Schädigung des Kindes mit der Dosierung des Medikaments, d. h. mit den Serum- und Liquorspiegeln. Sowohl die Einzel- als auch die Gesamtdosis der Medikation sollte deshalb möglichst niedrig gehalten werden. Kombinationsbehandlungen, die zu nicht gut kontrollierbaren Veränderungen der Spiegel führen können, sollten vermieden werden. Durch die Veränderungen des Stoffwechsels während der Schwangerschaft werden folgende Parameter beeinflusst:

- renale Clearance,
- hepatischer Metabolismus und
- Eiweißbindungskapazität.

Auch Volumenverschiebungen sind zu berücksichtigen. Dieser veränderten Stoffwechsellage muss durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Psychiatern Rechnung getragen werden. Neben pharmakologischen Behand-

lungsstrategien sollten sämtliche psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen durchgeführt werden, die die Symptomatik verbessern und die Medikation möglicherweise reduzieren können.

Eine akute Psychose in der Schwangerschaft ist ein psychiatrischer und gynäkologischer Notfall, der in den meisten Fällen eine initiale stationäre Behandlung und die Kooperation erfahrener Psychiater und Gynäkologen erfordert. Im Folgenden werden die aktuellen Therapieempfehlungen vor dem Hintergrund der derzeitigen Datenlage zusammengefasst.

#### Antidepressiva: Kein Hinweis für Teratogenität von SSRI und TZA

Schwere Depressionen während der Schwangerschaft sind ein Risikofaktor für die kindliche Entwicklung. Sowohl die in der Depression typischerweise erhöhten Stresshormone, insbesondere Kortisol, als auch die depressiven Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit und die innere Unruhe wirken sich negativ auf die intrauterine Reifung des Kindes aus. Frauen mit rezidivierenden depressiven Episoden haben nach Absetzen der Medikation vor einer Schwangerschaft ein etwa 70%iges Risiko, wieder an einer Depression zu erkranken.

► **Trizyklika:** In mittlerweile über 400 Behandlungsfällen fand sich kein Hinweis auf eine Teratogenität trizyklischer Antidepressiva, auch wenn die Datenlage grundsätzlich noch nicht ausreicht. Da sich orthostatische Dysregulationen negativ auf die Durchblutung der Plazenta auswirken, sollten trizyklische Antidepressiva mit geringen anticholinergen Nebenwirkungen bevorzugt werden. Während der Geburt (Toxizität) sind Entzugssyndrome beschrieben wor-

Tabelle 2  
Relevante Erkrankungen

- Affektive Erkrankungen
- Schizophrene Psychosen
- Organische Psychosen
- Angsterkrankungen
- Zwangserkrankungen
- Suchterkrankungen
- Akute Krisensituationen, z. B. bei Persönlichkeitsstörungen

den, unter Clomipramin auch Entzugskrampfanfälle.

► **SSRI:** Bei den selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) gibt es zu Fluoxetin die meisten Daten: Bei über 2.500 Schwangerschaften konnte kein Anhalt für eine Teratogenität gefunden werden. Auch bei Citalopram (376 Fälle), Fluvoxamin (92 Fälle), Paroxetin (299 Fälle) und Sertralin (195 Fälle) ergab sich kein Hinweis auf eine teratogene Schädigung durch eine Behandlung während der Schwangerschaft. Damit können diese Präparate als relativ sicher eingestuft werden, auch wenn die Fallzahlen noch nicht ausreichen, um sichere Aussagen zu machen. Bezüglich der Toxizität der SSRIs gibt es widersprüchliche Angaben. Kritisch diskutiert wird die lange Halbwertszeit von Fluoxetin.

Keine Daten liegen derzeit zu Bupropion, Mirtazapin, Nefazodon, Reboxetin und Venlafaxin vor. Für MAO-Hemmer wurde, wenn auch nur in einer kleinen Studie, ein erhöhtes kongitales Malformationsrisiko beschrieben. Mögliche Blutdruckkrisen während der Geburt bei MAO-Hemmern sprechen gegen eine Gabe dieser Präparate in der Schwangerschaft.

Tabelle 3  
Risiken für das ungeborene Kind

- **Teratogenität:** Bezieht sich auf die ersten 12 Wochen der Schwangerschaft, d. h. die Phase der Organogenese.
- **Toxizität:** Betrifft Symptome, die während bzw. nach der Geburt auftreten können, wie beispielsweise ein Entzugssyndrom.
- **Langzeitfolgen:** Beziehen sich auf die langfristigen Risiken hinsichtlich der geistigen und körperlichen Entwicklung eines Kindes. Der Beobachtungszeitraum muss dementsprechend bis in das Erwachsenenalter des Kindes reichen.



Da die postpartale Phase mit einem hohen Erkrankungsrisiko der Mutter verbunden ist, wird heute – im Gegensatz zu früheren Empfehlungen – trotz der möglichen perinatalen Toxizität davon abgeraten, die Medikation ein bis zwei Wochen vor der Geburt abzusetzen. Auch wenn es bisher keine Hinweise darauf gibt, dass die Kinder nach intrauteriner Exposition in ihrer weiteren kognitiven und emotionalen Entwicklung beeinträchtigt sind, reichen die bisherigen Untersuchungen nicht aus, um eine derartige Schädigung auszuschließen.

### Neuroleptika: Haldol in der Schwangerschaft Mittel der ersten Wahl

Wird die neuroleptische Medikation bei schizophrenen Psychosen abgesetzt, folgt häufig innerhalb von wenigen Monaten ein Rezidiv. Eine akute Psychose kann jedoch beispielsweise bei paranoid-halluzinatorischen Symptomen mit Vergiftungssängsten zu einer massiven Gefährdung von Mutter und Kind führen. Eine Fortführung der Neuroleptik ist deshalb oft unumgänglich. Die Datenlage für hochpotente bzw. niedrigpotente Neuroleptika ist sehr unterschiedlich.

► Werden alle Studien zu **Phenothiazinen** in der Schwangerschaft zusammengefasst, ergibt sich eine Fallzahl von über 2.500 Expositionen. Das teratogene Risiko liegt nach diesen Ergebnissen bei 2,4% und ist somit im Vergleich zur Normalbevölkerung nur leicht erhöht.

► In der Gruppe der **Butyrophenone** konnte kein erhöhtes teratogenes Risiko festgestellt werden, aber die Fallzahlen sind sehr gering und systematische Anwendungsbeobachtungen fehlen. Grundsätzlich sollte das Neuroleptikum insbesondere im ersten Trimenon in der niedrigst möglichen Dosierung verabreicht werden. Haloperidol ist trotz der schlechten Datenlage das Medikament mit dem geringsten teratogenen Risiko und damit weiterhin das Mittel der ersten Wahl in der Schwangerschaft.

Die perinatale Toxizität der klassischen Neuroleptika mit ausgeprägten, allerdings vorübergehenden, extrapyramidal-motorischen Symptomen, ist wiederholt beschrieben worden. Die Empfehlung, die Dosis vor der Geburt zu reduzieren, ist mit einem erhöhten post-

partalen Erkrankungsrisiko der Mutter assoziiert. Die Entscheidung muss deshalb von dem bisherigen Krankheitsverlauf der Mutter abhängig gemacht werden.

► Für **Clozapin**, das als einziges Neuroleptikum in den USA der Gruppe B (kein Anhalt für ein Risiko) zugeordnet wurde, gab es bisher in Tierstudien oder in Fallberichten bei Menschen keinen eindeutigen Hinweis auf Teratogenität. Darüber hinaus wurde bisher über kein Auftreten einer Agranulozytose berichtet. In zwei Einzelfalldarstellungen wurde perinatal ein „floppy-infant“-Syndrom mit Lethargie, Hypotonie, Tachykardie und geringen Saugreflexen sowie ein erhöhtes Risiko von generalisierten Krampfanfällen beschrieben.

► Für **Olanzapin** gibt es ein Fallregister der pharmazeutischen Firma mit etwa 100 Fällen. Bei etwa 7% der Schwangerschaften kam es zu perinatalen Komplikationen und bei einem Kind zu einer kongenitalen Malformation.

► Für **Ziprasidon, Quetiapin** und **Risperidon** besteht aufgrund von Tierstudien ein Teratogenitätsverdacht. Allerdings lässt die Datenlage beim Menschen bisher trotz einiger positiver Einzelfallberichte keine Empfehlung zu.

### Medikamente zur Phasenprophylaxe

Bei Patientinnen mit schweren Verläufen einer bipolaren Erkrankung ist eine Phasenprophylaxe aus ärztlicher Sicht dringend indiziert. Das Absetzen entsprechender Medikamente ist mit einem sehr hohen Rezidivrisiko verbunden. Leider befindet sich unter den derzeitigen Prophylaxepräparaten keines, das in der Schwangerschaft bedenkenlos einsetzbar wäre. Wird eine bisher erfolgreiche Phasenprophylaxe beispielsweise aufgrund der Teratogenität umgesetzt, ist dies mit einem Rezidivrisiko verbunden. Die mit dem Wiederauftreten einer affektiven Erkrankung (einer depressiven wie auch einer manischen Episode) verbundenen Risiken für Mutter und Kind sind groß. Kommt es tatsächlich zu einer erneuten Erkrankung während der Schwangerschaft ist oft eine hochdosierte Pharmakotherapie notwendig.

► **Lithium:** Durch die in den 60er Jahren entstandenen Lithium-Baby-Register

wurde das Risiko kardiovaskulärer Malformationen (Ebstein-Anomalie, Trikuspidalatresie, Mitralatresie, Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus Arteriosus) durch eine Lithiumeinnahme in der Schwangerschaft deutlich überschätzt. Inzwischen geht man von einem ein- bis achtfach erhöhten Risiko einer Ebstein-Anomalie bei einer Exposition im ersten Trimenon aus. Das Risiko einer kongenitalen Anomalie wird mit 4–12% angegeben, sodass empfohlen wird, Lithium auf jeden Fall im ersten Trimenon zu vermeiden. Weiterhin kann es durch die thyreostatische Wirkung von Lithium zu einer Struma kommen. In Einzelfällen wurde ein nephrogener Diabetes insipidus beschrieben. Darüber hinaus ist das Risiko einer Frühgeburt erhöht und während der Geburt kann ein „floppy infant“-Syndrom auftreten. Es ist davon auszugehen, dass die Toxizitätsschwelle bei Feten deutlich niedriger ist als bei Erwachsenen, sodass Konzentrationschwankungen, die für die Mutter noch ungefährlich sind, dem Kind bereits schaden können. Eine Verteilung der Medikation auf mehrere Einnahmen täglich sowie eine strenge und regelmäßige Kontrolle der mütterlichen Serumspiegel kann dieses Risiko vermindern. Da die renale Clearance der Mutter im zweiten Trimenon zunimmt, im dritten Trimenon und nochmals kurz vor der Geburt aber wieder abnimmt, sind wiederholte Dosisanpassungen erforderlich.

► Für **Carbamazepin** beträgt das Risiko einer kongenitalen Malformation etwa 5–6%, einer Spina bifida etwa 0,5–1%. Beschrieben wurden Entwicklungsverzögerungen, kraniofaziale und kardiale Anomalien sowie Verschlussstörungen im Urogenitaltrakt. Deshalb sollte Carbamazepin keinesfalls im ersten Trimenon verordnet werden. In der Schwangerschaft sollte auf jeden Fall eine Substitution mit Folsäure und Vitamin K erfolgen. Erniedrigte Folsäurespiegel, wie sie unter Carbamazepin auftreten, bergen das Risiko eines Neuralrohrdefekts. Die verminderte Bildung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren ist mit einer erhöhten Blutungsgefahr beim Kind assoziiert.

► Eine Behandlung mit **Valproinsäure** birgt für das Kind ähnliche Risiken wie die Behandlung mit Carbamazepin. Eine

Medikation sollte deshalb im ersten Trimenon ebenfalls vermieden werden. Das Risiko eines kongenitalen Defekts ist etwa fünffach und das Risiko einer Spina bifida um 1–2% erhöht. Kardiovaskuläre und Skelettanomalien sowie Wachstumsretardierungen wurden ebenso beobachtet wie Entzugssymptome nach der Geburt. Da auch Valproinsäure die Folsäurespiegel reduziert, wird dringend empfohlen, Folsäure zu substituieren. Im letzten Monat der Schwangerschaft wird aufgrund der Valproat-induzierten Koagulopathie zu einer Substitution mit Vitamin K geraten.

► Für **Lamotrigin** liegt das Risiko einer kongenitalen Malformation nach dem seit zehn Jahren bestehenden Schwangerschaftsregister im ersten Trimenon bei 1,8%. Da Lamotrigin die Folsäurespiegel erniedrigt, sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter mit Folsäure substituiert werden.

► Für die relativ neuen Präparate **Gabapentin** und **Topiramate** wurden kongenitale Defekte in Tierstudien beschrieben. Bisher gibt es keine Daten zu den Folgen einer intrauterinen Exposition bei Menschen.

### **Benzodiazepine: Inzidenz für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten erhöht**

Bei Patientinnen mit akuten Angst- und Anspannungssituationen ist oft eine Behandlung mit Benzodiazepinen in der

### **Fazit**

Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen bietet eine differenzierte psychopharmakologische Behandlung in der Schwangerschaft ein kalkulierbares Risiko für das ungeborene Kind. Dagegen kann eine erneute Erkrankung der Mutter mit vielen, oft nicht vorherzusehenden Risiken verbunden sein. Voraussetzung für eine Pharmakotherapie in der Schwangerschaft sollte eine kompetente fachärztliche Beratung und Behandlung sein. So können gemeinsam und frühzeitig Behandlungsstrategien überlegt werden, die sowohl pharmakologische als auch psychosoziale Maßnahmen für die Zeit der Schwangerschaft umfassen. Dabei sollten sowohl die bisherigen Erfahrungen mit einzelnen Präparaten (z. B. Medikamentenunverträglichkeit) als auch der aktuelle Wissensstand zu den Risiken der jeweiligen Präparate in der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Bei Patientinnen, die eine Pharmakotherapie während der Schwangerschaft ablehnen, sollte aufgrund des hohen postpartalen Erkrankungsrisikos für die Zeit nach der Geburt eine intensive Nachbetreuung vereinbart werden.

Schwangerschaft notwendig. Bei agitierten affektiven und schizophrenen Psychosen kann eine längerfristige Behandlung unerlässlich sein, doch sollten dann zunächst alle weiteren medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft werden. Da eine erhöhte Inzidenz für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten besteht, wird insbesondere im ersten Trimenon von einer Behandlung mit Benzodiazepinen abgeraten. Entwicklungsretardierungen wurden wiederholt beschrieben. Allerdings bestand in diesen Fällen häufig eine komplexe Suchtproblematik der Mutter. Während der Geburt kann ein „floppy-infant“-Syndrom auftreten. Weiterhin kann es innerhalb der ersten Wochen nach der Geburt zu massiven Entzugssymptomen kommen. Durch

eine enge Kooperation der Gynäkologie, Pädiatrie und Psychiatrie bereits im Vorfeld der Geburt können diese Risiken für das Kind minimiert werden.

Eine Alternative zu Pharmakotherapie bietet die Elektrokrampftherapie. Ihre Wirksamkeit ist bei schweren manischen und depressiven Erkrankungen gut belegt. Auch in der Schwangerschaft hat sich diese Methodik in über 400 Anwendungsbeobachtungen als sicher erwiesen.

### **Literatur bei den Verfassern**

**Dr. med. Patricia Ohrmann**  
**Prof. Dr. med. Volker Arolt**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Universitätsklinikum Münster,  
Albert-Schweitzer Str. 11, 48149 Münster,  
E-Mail: [sekre.arolt@uni-muenster.de](mailto:sekre.arolt@uni-muenster.de)