

Medikamentöse Behandlung psychischer Störungen in Schwangerschaft und Stillzeit

Wolfgang Jordan

Psychische Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Peripartalzeit. Für eine Behandlung mit Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit sind Nutzen und Risiken sorgfältig abzuwägen. Der Artikel vermittelt Hintergrundwissen zur medikamentösen Behandlung psychischer Erkrankungen rund um die Geburt.



► **Abb. 1** (Foto: Kenishirotie – stock.adobe.com)

Hintergrund

Psychische Störungen in der Peripartalzeit treten als Erstmanifestation oder als Rezidiv bzw. Verschlechterung einer vorbestehenden Symptomatik auf. Bleiben sie unbehandelt, ergeben sich aus der mütterlichen Erkrankung Risiken für die fetale und kindliche Entwicklung sowie Geburtskomplikationen. In einer individuellen sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung sind diese einer möglichen kindlichen Gefährdung durch teratogene

oder fetotoxische Eigenschaften einer medikamentösen Therapie oder einer unbeabsichtigten Verabreichung über die Muttermilch gegenüberzustellen. Mittlerweile hat sich die Datenlage zur Beurteilung einer psychopharmakologischen Behandlung während Schwangerschaft und Stillzeit deutlich gebessert. Da eine Schwangerschaft oft erst spät in der 7.-9. SSW entdeckt wird, wenn die vulnerable Phase der Organogenese weitgehend abgeschlossen ist, sollte ein vorschnelles Absetzen oder

Umstellen der Psychopharmaka bei Kenntnis einer Schwangerschaft vermieden werden. Die Rückfallrate kann hierdurch um das Zwei- bis Dreifache erhöht sein. Viele Psychopharmaka gelten inzwischen als relativ sicher in Schwangerschaft und Stillzeit, wobei Valproat und Paroxetin eine Ausnahme darstellen. Die Sicherheit lässt sich durch die Berücksichtigung bestimmter Regeln erhöhen.

Prävalenz psychischer Erkrankungen in der Peripartalzeit

Psychische Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Peripartalzeit [19]. Sie können erstmals während der Schwangerschaft, dem Wochenbett oder der Stillzeit auftreten oder ein Rezidiv einer vorbestehenden psychischen Erkrankung sein [17].

50–85% aller Mütter erleben in den ersten 14 Tagen nach der Geburt ein Stimmungstief, den sog. **Babyblues** [19]. Meist tritt dieser zwischen dem 3.-5. Tag für wenige Stunden bis maximal 3 Tage auf und benötigt keine spezifische Behandlung. Er erhöht jedoch das Risiko für postpartale Depressionen bzw. kann in sie übergehen [15].

Bei 10–20% der Mütter besteht eine **manifeste Depression** oder eine Angststörung, wobei die antenatale Depression noch häufiger sein soll [15].

Die **Zwangsstörung** ist die zweithäufigste psychische Störung schwangerer Frauen. Für die perinatale Zwangsstörung wird eine Prävalenz von 2–40% beschrieben [15].

Postpartale Psychosen sind die schwerste Erkrankungsform. Sie treten bei 0,1–0,2% der Frauen auf. Dem klinischen Bild nach ähneln sie oft einer schizoaffektiven Störung, aber auch hirnganisch bedingte Auffälligkeiten als Geburtsfolgen sind zu sehen. Suizidales Verhalten oder Vorstellungen zur Kindsschädigung oder -tötung sind in der Therapieplanung unbedingt zu beachten, v. a. wenn im psychotischen Erleben eine entsprechende Thematik berührt wird [15][16].

Krankheitsverlauf und Behandlungsbedarf

Mütter mit einer psychischen Störung sind krankheitsbedingt nicht in der Lage, eine positive emotionale Beziehung zum Säugling aufzubauen. Hieraus resultieren Schuldgefühle dem Säugling gegenüber. Nicht selten bestehen tatsächliche Unzulänglichkeiten in der Kindesversorgung, z. B. durch Unkenntnis, ein depressives Antriebsmangelsyndrom oder psychotische Störungen der Realitätsbezüge mit Fehleinschätzung hinsichtlich der altersgemäßen Bedürfnisse eines Säuglings [15]. Eine ungünstig verlaufende frühkindliche Entwicklung ist ein Risikofaktor für eine spätere Psychose oder eine andere schwere psychische Erkrankung. Daher ist eine rechtzeitige und qualifizierte Behandlung psychischer Störungen in der Schwangerschaft oder im Wochenbett

präventiv für die psychische Gesundheit des Kindes oder des zukünftigen Erwachsenen [15].

Präventive und therapeutische Patientenführung

Die Behandler blenden das Thema einer Elternschaft psychisch Erkrankter aus. Oft wird ihnen von einer Schwangerschaft abgeraten und die Risiken für die Kinder werden problematisiert. Dabei können eine Reduktion psychosozialer Belastungen, eine altersabhängige differenzierte Prävention und eine frühzeitige Unterstützung den Weg in eine gelungene Elternschaft sichern [16].

Patientinnen mit einer bekannten psychischen Erkrankung im gebärfähigen Alter sollten auf die Möglichkeit einer Kontrazeption hingewiesen werden, sofern die Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung gegeben ist. Vor Einleitung einer solchen ist mittels Schwangerschaftstest eine Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung ist auf eine wirksame Kontrazeption zu achten. Generell sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nur Psychopharmaka verordnet werden, deren Verträglichkeit in Schwangerschaft und Stillzeit bekannt ist.

Bei einer geplanten Schwangerschaft kann eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung des sozialen Umfeldes und Zuhilfenahme spezieller Internetportale (z. B. Institut für Reproduktionstoxikologie: www.reprotox.de; Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie: www.embryotox.de; Marcé-Gesellschaft: www.marce-gesellschaft.de) vorgenommen werden (► **Tab. 1**). In Abhängigkeit von der psychiatrischen Vorgeschichte, dem Krankheitsverlauf, der Symptomatik, der Familienanamnese und der sozialen Einbindung wird eine Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Behandlung erfolgen. Bei der Risiko-Nutzen-Abwägung ist zu bedenken, dass eine unbehandelte psychiatrische Erkrankung ein Risiko für den Embryo, Feten bzw. das Neugeborene darstellt, z. B. durch Mangelernährung, Schlafstörungen, Folgen einer produktiv psychotischen Symptomatik (z. B. emotionale und/oder körperliche Vernachlässigung, intrusives Verhalten, körperliche und/oder emotionale Misshandlungen, auch Kindstötungen u.v.m.), Nikotin-, Drogenkonsum, Suizidalität usw. [17]

Merke

Schwangerschaften stellen keinen Schutz gegen psychische Erkrankungen dar. Eine fehlende Behandlung psychischer Störungen gefährdet Mutter und Kind.

Partner und Familie einbeziehen

Die frühzeitige Einbeziehung des zukünftigen Vaters bzw. des Partners oder wichtiger Bezugspersonen entlastet die Schwangere / Mutter und hilft, ein stabilisierendes

► **Tab. 1** Risiko-Nutzen-Abwägung einer Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Kriterium	Ohne Behandlung	Mit Pharmakotherapie
Erkrankung der Mutter	erhöhtes Rückfallrisiko bei Absetzen einer rezidivprophylaktischen Medikation, Suizidalität	in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament Hyperprolaktinämie und eingeschränkte Fertilität (v. a. klassische Antipsychotika), Gewichtszunahme, Gestationsdiabetes (Clozapin, Olanzapin)
Teratogenes Risiko für das Kind	unverändert oder erhöht bei krankheitsbedingtem Risikoverhalten, Neuroblastom (z. B. Alkohol, Nikotin, Drogen)	erhöht in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament, z. B. multiple Fehlbildungen, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Neuralrohrdefekte (Valproat), Herzfehler (Valproat, Paroxetin, Lithium),
Fetale und frühkindliche Entwicklung	beeinträchtigt, intrauterine Wachstumsverzögerung, unsicherer Bindungsstil*, sog. Frühstörungen*, bleibende kognitive und sozial emotionale Beeinträchtigungen ohne spätere Kompensation möglich*, frühkindliche Depression mit hirnorganischen Veränderungen, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und Unterstützung durch andere Bezugspersonen, zumeist geringe oder moderate Effekte	Floppy-infant-Syndrom (Benzodiazepine, Clozapin, Lithium), schlechtere kognitive Entwicklung, z. B. geringerer Intelligenzquotient (Valproat)
Geburtskomplikationen	erhöht, in Abhängigkeit von der psychischen Erkrankung z. B. geringeres Geburtsgewicht, vermehrt Früh- und Totgeburten, plötzlicher Kindstod	in Abhängigkeit vom Medikament erhöhte Frühgeburtlichkeit, geringeres Geburtsgewicht (SSRI, Lithium, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antikonvulsiva), Absetzerscheinungen / Anpassungssyndrom, extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) (v. a. klassische Antipsychotika), Entzugserscheinungen (z. B. epileptische Anfälle) (Benzodiazepine, Opiate), pulmonale Hypertension (SSRI, SNRI), Blutungen in der Spätschwangerschaft, vorzeitige Wehen (Antikonvulsiva, Benzodiazepine)
Spätere Entwicklung	anhaltende depressive Symptomatik, schlechtere Schulleistungen im Alter von 16 Jahren, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), Störungen des Sozialverhaltens diagnoseabhängig erhöhtes Risiko für spätere psychische Störungen	ADHS (SSRI) Autismusspektrumerkrankung (SSRI, Lamotrigin)

* durch Mutter-Kind-Interaktionstherapie günstig zu beeinflussen.

Quellen: nach Andrade 2017 [1]; Bergemann und Paulus 2016 [3][4]; Brown et al. 2017 [5]; Chisolm und Payne 2016 [6]; Coughlin et al. 2015 [7]; El Marroun et al. 2012 [9]; Hviid et al. 2013 [12]; Hernández-Díaz et al. 2017 [11]; Jarde et al. 2016 [13]; Jiang et al. 2018 [14]; Jordan und von Einsiedel 2012 [17]; Jordan 2018 [16]; Lassi et al. 2014 [20]; Malm et al. 2015 [21]; Masarwa et al. 2018 [22]; Morales et al. 2018 [24]; Müller-Schulte et al. 2018 [25]; Suján et al. 2017 [29]; Veroniki et al. 2017 [31]; Zhao et al. 2018 [33]

Netzwerk aufzubauen. Dabei sind Alternativen zur medikamentösen Behandlung wie begleitende Psychotherapie, vorübergehende (teil-)stationäre Aufnahme, chronobiologisch orientierte Verfahren oder Elektrokonvulsionstherapie zu erwägen [17][15][18]. Insbesondere kann durch eine frühzeitige stationäre Behandlung eine notwendige Medikation verhindert oder zumindest in der Dosis verringert werden (s. ► **Tab. 2**) [15][17].

Über Risiken aufklären

Die Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt ist individuell am klinischen Bild der Patientin, an ihrer psychiatrischen Vorgeschichte und an bekannten Risiken orientiert. Falls eine Behandlung mit Psychopharmaka indiziert ist, sind Schwangere und Partner über die möglichen teratogenen und toxischen Effekte für den Feten bzw. das Neugeborene aufzuklären. Dabei sollte die Therapie mit

► **Tab. 2** Nichtmedikamentöse und medikamentöse Behandlungsempfehlungen bei Diagnose einer psychischen Erkrankung

Krankheitsphase	Behandlungsempfehlung
Gebärfähiges Alter	Gemeinsame frühzeitige Planung einer Elternschaft, einschließlich einer Aufklärung über Risiken einer Schwangerschaft
	Beratung zur Reduktion psychosozialer Belastungen und zum Aufbau eines stabilisierenden sozialen Netzwerks
	Möglichkeit einer Kontrazeption besprechen (cave: durch Interaktionen mit dem Psychopharmakon, z. B. über die Cytochrom-P450-Isoenzyme, besteht das Risiko eines Wirkverlusts!), Schwangerschaftstest vor Einleitung einer Pharmakotherapie, bei Neuverordnungen Verträglichkeit des Medikaments in Schwangerschaft und Stillzeit beachten
	Einnahme von 400–800 µg Folsäure pro Tag 12 Wochen vor der geplanten Konzeption bis zur 12. SSW, bei Risikoschwangerschaften und einigen Antikonvulsiva auch höher, ≥ 800 µg / Tag oder 4–5 mg / Tag
Schwangerschaft	Engmaschige multiprofessionelle Anbindung über die gesamte Schwangerschaft, z. B. Psychiater, Gynäkologe, Hausarzt, Sozialpädagoge, (Familien)Hebamme
	Strenge Indikationsstellung einer Pharmakotherapie, individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich Risiken einer Nichtbehandlung gegenüber einer medikamentbedingten Teratogenität, Perinataltoxizität und Verhaltenstoxizität, weiterhin Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil berücksichtigen
	Therapeutische Alternativen erwägen, z. B. Psychotherapie, chronobiologisch orientierte Therapien (Schlafhygiene, Stimuluskontrolltherapie, Soziale Rhythmustherapie, Lichttherapie), Elektrokonvulsionstherapie, Reizabschirmung, präventive stationäre Aufnahme in Mutter-Kind-Einheit, auch zur Dosisreduktion
	Falls möglich keine Psychopharmaka im 1. Trimenon, Einstufung und Behandlung als Risikoschwangerschaft, wenn Psychopharmaka im 1. Trimenon zur Anwendung kamen, z. B. hochauflösende Ultraschalluntersuchung
	Monotherapie statt Polypharmazie, geringste wirksame Dosierung, Verteilung der Einnahmezeitpunkte über den Tag, z. B. 3–5 mal, therapeutisches Drug-Monitoring
	Bei unerkannter Schwangerschaft ist die Fortführung der bisherigen gut eingestellten Medikation oft sinnvoller, als auf ein Alternativpräparat mit günstigerem Nebenwirkungsprofil zu wechseln, das Rückfallrisiko für depressive oder bipolar affektive Störungen ist bei Absetzen einer Phasenprophylaxe deutlich erhöht
	Multiprofessionelle Planung von Geburt und postpartaler Rezidivprophylaxe 6–8 Wochen vor dem berechneten Geburtstermin, z. B. Psychiater, Gynäkologe, Pädiater, Hausarzt, Geburtshelfer / Hebamme, Vater / Angehörige
	Dosisreduktion und ggf. auch kurzfristiges Aussetzen der Medikation in Abhängigkeit von der Halbwertszeit je nach Störungsbild und Stabilität 14 Tage oder kurz vor dem errechneten Geburtstermin (zur Reduktion z. B. von Geburtskomplikationen, Floppy-infant-Syndrom oder Absetzerscheinungen / Anpassungssyndromen)
	Geburt in einer Klinik mit neonatologischer Kompetenz und Überwachungsmöglichkeit planen
Wiederaufnahme der prophylaktischen Pharmakotherapie zur Rezidivprophylaxe direkt nach der Geburt dabei Rückanpassung der schwangerschaftsveränderten Arzneimittelkinetik berücksichtigen, therapeutisches Drug-Monitoring, ggf. Anheben in den vorbekannten Wirkungsbereich	
Stillzeit	Überprüfung, ob eine vorausschauende Planung der Pharmakotherapie für Schwangerschaft und Stillzeit vorgenommen wurde
	Ggf. Wechsel der Medikation erwägen, auch Möglichkeit des Abstillens berücksichtigen
	Einnahme der Medikation direkt nach dem Stillen oder dessen Terminierung in Abhängigkeit vom Einnahmezeitpunkt
	Frühgeborene sollten unter einer Pharmakotherapie nicht oder nur äußerst begrenzt gestillt werden

Quellen: in Anlehnung an Bergemann und Paulus 2016 [3][4]; Chisolm und Payne 2016 [6]; Jordan und von Einsiedel 2012 [17]

Gynäkologe und Pädiater abgesprochen sein. Viele Psychopharmaka haben keine Zulassung für eine Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit. Falls ihr Einsatz unverzichtbar erscheint, sind sie im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit zu verordnen (Off-Label-Problematik). Eine Polypharmazie ist – wenn möglich – immer zu vermeiden [17].

Eine ungeplante Schwangerschaft wird meist erst zwischen 7.-9. SSW festgestellt, sodass bei einer medikamentösen Behandlung der Mutter bis dahin bereits eine Exposition des Kindes bestand. Das sofortige Absetzen der Medikation verringert das stattgehabte Risiko nicht, kann aber zu psychischer Instabilität seitens der Mutter führen [19]. Da die während der Organentwicklung (15.–60. Tag) erhöhte Sensibilität für Fehlbildungen zur 9. SSW wieder abnimmt, ist von einer abrupten Beendigung der Medikation abzuraten, je näher sie zu diesem Zeitpunkt erfolgt [17].

Physiologische Grundlagen

Alle Psychopharmaka können die Plazenta passieren und in den kindlichen Blutkreislauf gelangen. Sie stellen eine mögliche Gefährdung für die Entwicklung des Kindes dar. Die Beurteilung ihres Einsatzes in Schwangerschaft und Stillzeit sollte somit nach folgenden Kriterien erfolgen:

- Teratogenität, Fehlbildungsrisiko
- Perinatal syndroms (Perinataltoxizität), Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
- Postnatale Entwicklungs- und Verhaltensstörungen (Verhaltenstoxizität), Langzeitfolgen

Merke

Weder die „Rote Liste“ noch die Fachinformationen informieren zuverlässig über die bekannten Risiken.

Die Embryonalperiode bezeichnet den Zeitraum zwischen der 4.–8. Entwicklungswoche. An ihrem Ende sind die wichtigsten Organsysteme bereits angelegt (Organogenese). Die Fetalperiode reicht vom Beginn des 3. Monats bis zur Geburt. Sie ist durch das Größenwachstum des Fetus und die Ausreifung der Organsysteme gekennzeichnet.

Für die ersten zwei Wochen nach der Konzeption (Vorkeimblattstadium) gilt das „Alles-oder-Nichts-Gesetz“, d. h. eine Medikamenteneinnahme führt entweder zum Absterben des Keimes (Abort) oder zur Regulation des Defektes. Sie hat somit keinen Einfluss auf das kindliche Fehlbildungsrisiko.

Im Zeitraum der Ausbildung der dreiblättrigen Keimscheibe und der Organogenese (15.–60. Tag) besteht eine erhöhte Sensibilität für Fehlbildungen. Die Art der Schädigung ist davon abhängig, welche Organanlagen sich zum Zeitpunkt der teratogenen Wirkung im Blastemstadium befinden. Eine Medikation im 1. Trimenon führt zu einer ca. 2–3-fachen Erhöhung des

Spontanrisikos für Fehlbildungen (regulär 3–4% bei passiver Erfassung). In der Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit gegen teratogene Einflüsse schnell ab.

Generell gilt auch für Schwangerschaft und Stillzeit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Schwellenwert, d. h. oberhalb einer spezifischen Dosis eines Medikamentes steigen die Nebenwirkungen mit der weiteren Dosierung, unter dem Schwellenwert ist mit keinen Nebenwirkungen zu rechnen. Bei der Dosierung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft sind Veränderungen in der Arzneimittelkinetik (z. B. Verteilungsvolumen, Metabolismus, Exkretion) bei der Mutter zu berücksichtigen. Der Anstieg der Aktivität der Cytochrom-P450-Isoenzyme, z. B. CYP3A4, CYP2D6, CYP2D9, oder der renalen Clearance während der Schwangerschaft kann so bei gleichbleibender Dosis zu einer Unterdosierung mit einem erhöhten Rückfallrisiko führen.

Nahezu alle Psychopharmaka sind plazentagängig und können in die Muttermilch übergehen. Die Konzentration auf der fetalen Seite der Plazenta liegt bei 20–80% der mütterlichen. Die Verstoffwechslung des Medikaments (Metabolismus bzw. Biotransformation) ist beim Feten bzw. Neugeborenen in Abhängigkeit von der jeweiligen Leberreife zu sehen und kann zu erhöhten, auch toxischen Plasmaspiegeln der Ausgangssubstanz oder ihrer Metaboliten führen. Die renale Ausscheidung ist ebenfalls beträchtlich vermindert. So betragen die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Sekretion nur 30–40% bzw. 20–30% der Werte bei Erwachsenen. Erst im 2.–5. Lebensmonat ist eine Nierenfunktion erreicht, die annähernd der von Erwachsenen gleicht. Da auch die kindliche Blut-Hirn-Schranke noch nicht voll entwickelt ist und Körperfettspeicher beim Neugeborenen begrenzt sind, können fettlösliche Substanzen in der Cerebrospinalflüssigkeit 10–30-fach konzentrierter als im Serum sein.

Die Konzentration von Medikamenten in der Muttermilch wird durch den pH-Wert, den Protein- und Fettgehalt der Milch bestimmt und unterliegt beträchtlichen Schwankungen. So geht der höhere Fettgehalt der Milch während der zweiten Hälfte des Fütterns mit höheren Konzentrationen des mütterlichen Medikaments einher. Die Einnahme einer Medikation direkt nach dem Stillen bzw. dessen Terminierung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einnahme und der maximalen Konzentration in der Milch (Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel bei der Mutter (oft T_{max}) plus rund 3 Stunden) verringert die Medikamentenmenge in der Muttermilch beim nächsten Stillen [17]. Eine Substanz gilt dann als sicher, wenn der Säugling < 10% der gewichtsadaptierten mütterlichen Dosis erhält.

Merke

Die Sicherheit beim Stillen hängt von pharmakologischen Eigenschaften, der Menge, der Häufigkeit und dem Zeitpunkt des Stillens sowie dem Alter des Säuglings ab.

Die Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Enzyminhibition oder -induktion durch andere Medikamente oder besondere Substanzen (z. B. Rauchen, Koffein, Grapefruit-saft) sollte bei einer Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit unbedingt berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich, die Verordnung von Psychopharmaka während der Schwangerschaft mit therapeutischem Drug-Monitoring (Medikamentenspiegelbestimmung) zu begleiten [17].

Merke

Veränderungen des Stoffwechsels in der Schwangerschaft können zu gefährlichen Über- und Unterdosierungen führen. Mit einem therapeutischen Drug-Monitoring lässt sich die Sicherheit erhöhen.

Pharmakologische Therapie

Bei psychischen Erkrankungen gibt es u. a. Störungen im Serotonin-Noradrenalin-Haushalt und / oder Dopamin-Haushalt. Die medikamentöse Behandlung psychischer Störungen erfolgt mit einer Vielzahl unterschiedlicher Pharmaka. Selbst wenn diese einer übergeordneten Substanzgruppe zugeordnet werden, unterscheiden sich die einzelnen Substanzen beträchtlich hinsichtlich ihrer chemischen Struktureigenschaft und des pharmakologischen Wirkprofils. Es handelt sich somit um heterogene Gruppen oder Subgruppen, für die letztlich nur begrenzt spezifische Aussagen getroffen werden können.

GLOSSAR

Antidepressiva verbessern die Stimmung und steigern den Antrieb, indem sie die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhen (► **Abb. 2**). Zu den neueren Medikamenten, die selektiv wirken, zählen:

- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer = SSRI
- selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer = SSNRI
- selektive Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer = SNRI

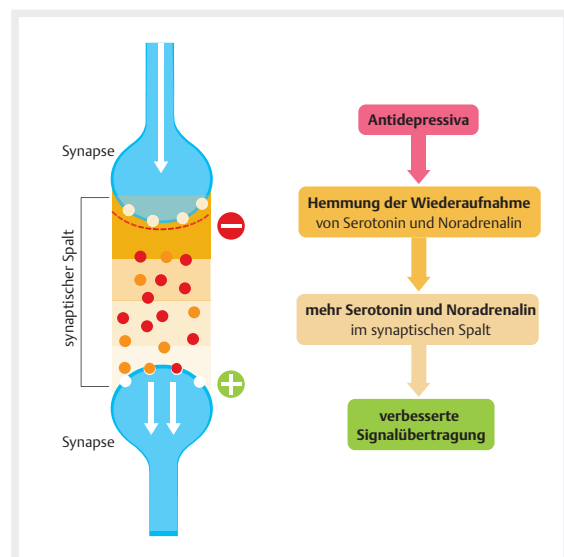
Ältere Medikamente sind die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) und die tri- (TZA) und tetrazyklischen Antidepressiva. Antidepressiva werden v. a. bei Depressionen eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete sind bipolare Störungen, Angst- und Zwangsstörungen. Bei der Therapie ist zu beachten, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Therapie erhöht ist. Der Grund dafür liegt in der sofort einsetzenden Antriebsteigerung und der erst verzögert einsetzenden Stimmungsaufhellung. [30]

Antipsychotika (Neuroleptika) werden in 2 Gruppen unterteilt: typische und atypische Antipsychotika. Sie wirken antipsychotisch, indem sie die

Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren, atypische Antipsychotika blockieren zusätzlich noch Serotoninrezeptoren. Indikationen sind in erster Linie akute schwere Psychosen (wie die Schizophrenie) und manische Störungen, aber auch Alkoholdelir und Angstzustände. Antipsychotika haben viele Nebenwirkungen, weswegen während der Behandlung regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig sind. Eine wesentliche Nebenwirkung, v.a. bei typischen Antipsychotika, sind extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen. Typisch sind Dyskinesien, in erster Linie handelt es sich dabei um unkontrollierte Muskelbewegungen im Gesicht und an der Zunge. Viele atypische Antipsychotika führen zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. [30]

Benzodiazepine verstärken die hemmende Wirkung des Neurotransmitters GABA und wirken dadurch angstlösend, beruhigend, krampflösend und schlaffördernd. Sie werden daher v.a. bei Angstzuständen, Schlafstörungen, Depressionen und Delir eingesetzt. Zu beachten ist, dass Benzodiazepine schnell abhängig machen. [30]

Stimmungsstabilisierer sind Lithium und einige Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Valproat). Sie werden bei bipolaren Störungen zur Phasenprophylaxe und bei der akuten Manie eingesetzt. Bei der Gabe von Lithium muss man beachten, dass der therapeutische Bereich sehr eng ist und es schnell zu einer Vergiftung (Lithiumintoxikation) kommen kann (z. B. durch Überdosierung, bei Niereninsuffizienz, Erbrechen oder durch Medikamente). [30]



► **Abb. 2** Wirkmechanismus von Antidepressiva (Quelle: Thieme Verlag, Hrsg. I care – Krankheitslehre. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015: 1259)

Antidepressiva

Die Datenlage zur Anwendung von Antidepressiva in der Schwangerschaft hat sich zugunsten der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) geändert, die inzwischen am häufigsten verordnet werden. Aus der Gruppe der SSRI gelten Sertralin und Citalopram bezüglich einer möglichen Teratogenität als bevorzugte Wahl, bei Paroxetin wird ein leichter Anstieg der allgemeinen Fehlbildungsrate und insbesondere der Herzfehler angenommen [3][6]. Bei unbeabsichtigter Exposition im 1. Trimenon kann ggf. eine fötale Echokardiographie veranlasst werden. Unter den trizyklischen Antidepressiva (TZA) gehören in der Reihung Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Nortriptylin > Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin zu den bevorzugt eingesetzten Präparaten [3], wobei das teratogene Potenzial etwas höher erscheint als bei SSRI. Das ungünstigere Nebenwirkungsprofil, v. a. anticholinerge Nebenwirkungen, einschließlich einer geringeren therapeutischen Breite bei Überdosierung in suizidaler Absicht, limitiert jedoch ihren Einsatz [17]. Auch Bupropion hat vermutlich kein oder nur ein geringfügig erhöhtes Risiko [6]. Von den übrigen Antidepressiva scheinen gegenwärtig Mirtazapin und Venlafaxin am besten geeignet [3][17].

Nebenwirkungen wie Frühgeburtlichkeit, vermehrt Spontanaborte, persistierende pulmonale Hypertension, neurokognitive Entwicklungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) oder Autismusspektrum-erkrankungen, welche oft einer Behandlung mit Antidepressiva zugeschrieben werden, lassen sich auch bei unbehandelten Patienten in vergleichbarer Ausprägung nachweisen (s. ► **Tab. 1**). Möglicherweise sind Anpassungssyndrome bei TZA häufiger als bei SSRI [3].

Antipsychotika

Aufgrund der besseren Datenlage wurde früher Haloperidol, ein Antipsychotikum der 1. Generation, der Vorzug gegeben. Mittlerweile ist die Datenlage auch für Antipsychotika der 2. Generation (sog. atypische Antipsychotika oder Atypika) deutlich besser geworden. Hinsichtlich einer Teratogenität scheinen als Subgruppe Atypika den klassischen Antipsychotika vergleichbar zu sein, auch wenn es im Einzelnen Unterschiede gibt: z. B. passiert Olanzapin nur geringfügig die Plazenta, sodass die Fehlbildungsrate von 3,5% vergleichbar dem Spontanrisiko ist. Die Atypika haben geringere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Sie erhöhen weniger den Prolaktin Spiegel, was sich günstiger auf die Fertilität auswirkt.

Aus der Gruppe der Antipsychotika der 1. Generation (sog. klassische Antipsychotika) sind Haloperidol > Fluphenazin, Perphenazin, Promethazin zu empfehlen. Unter den Antipsychotika der 2. Generation werden in

der Reihung Olanzapin, Quetiapin > Risperidon, Clozapin empfohlen. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch bei akzidenteller Exposition in der Frühschwangerschaft besteht bei keinem Antipsychotikum [4][10][8].

Falls unter einem Antipsychotikum gestillt werden soll, werden Quetiapin und Olanzapin favorisiert, ggf. unter stärkerer Beobachtung auch Risperidon. Clozapin und Amisulprid sind hingegen kontraindiziert [27].

Anxiolytika, Hypnotika

Bei Benzodiazepinen, aber auch den neueren Z-Substanzen Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon scheint kein ausgeprägtes teratogenes Risiko zu bestehen [4]. In älteren Untersuchungen wurden noch Gesichtsspalten beschrieben, möglicherweise in Zusammenhang mit anderen konfundierenden Einflussfaktoren wie Rauchen. Im 3. Trimenon sollten sie wegen typischer Anpassungsstörungen bei dem Neugeborenen (z. B. Floppy-infant-Syndrom oder auch Entzugsbeschwerden mit epileptischen Anfällen) nicht dauerhaft zur Anwendung kommen. Die Erfahrung mit anderen Substanzen wie Buspiron, Opipramol oder Pregabalin ist begrenzt, sodass auf sie verzichtet werden sollte. Der Übergang von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen in die Muttermilch ist mit weniger 5% so gering, dass eine Wirkung mütterlicher Einzeldosen nicht anzunehmen ist [17]. Die Möglichkeit der Kumulation, gerade bei langwirksamen Substanzen mit aktiven Metaboliten, z. B. Diazepam, sollte aber nicht außer Acht gelassen werden.

Phasenprophylaktika, Stimmungsstabilisierer

Eine deutlich erhöhte Fehlbildungsrate unter Lithium, insbesondere für kardiovaskuläre Fehlbildungen ließ sich – mit Ausnahme der Ebstein-Anomalie mit einem Risiko von 1% – in jüngeren prospektiven Untersuchungen nicht verifizieren [3][6][26][28]. Ggf. sollte eine fötale Echokardiographie erwogen werden.

Durch die Schwangerschaft kann sich die Plasmakonzentration einiger Phasenprophylaktika, z. B. Lithium, Lamotrigin, Carbamazepin, deutlich verändern. Insbesondere die renale Lithiumausscheidung ist um 50–100% gesteigert [17]. Auch der Lamotriginspiegel kann um 50–60% oder noch stärker fallen [23]. Hierdurch wird eine engmaschige Überwachung mit Blutspiegelkontrollen und Dosisanpassung erforderlich, auch nach der Entbindung, bis eine Normalisierung wieder eingetreten ist. Kurz vor dem Geburtstermin sollte die Lithiumdosis reduziert werden, um perinatale Komplikationen zu vermeiden. Nach der Geburt kann die vorgesehene Dosis unter Spiegelkontrolle zur Rückfall- bzw. Phasenprophylaxe wieder

eingestellt werden. Im 1. Trimenon sollte keine Neuverordnungen vorgenommen werden, die Fortführung einer gut eingestellten Phasenprophylaxe scheint aber bei einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung vertretbar [6]. Mit gezielten pharmakologischen Interventionen, z.B. einer unmittelbar nach der Geburt begonnenen Phasenprophylaxe mit Lithium, lässt sich ebenfalls das Rückfallrisiko isolierter Postpartumpsychosen und bipolarer Störungen verringern [32].

Hinsichtlich schwerer Fehlbildungen und anderer Schwangerschaftskomplikationen gilt Lamotrigin als die sicherste Substanz aus der Gruppe [1][6]. Da das teratogene Risiko wie bei den meisten Antikonvulsiva dosisabhängig ist, sollte die mütterliche Dosis 200 mg/Tag nicht überschreiten [17]. Allergische Hautreaktionen und Nierenfunktionsstörungen können als perinatale Komplikationen auftreten.

Das teratogene Risiko unter Carbamazepin erscheint geringer, als bisher angenommen [17]. Wie bei Valproat bestehen jedoch Folsäure-antagonistische Eigenschaften, die dosisabhängig v.a. Neuralrohrdefekte, Herzfehlbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Urethrafehlbildungen bedingen können. Da üblicherweise höhere Dosierungen im Bereich von 800–900 mg täglich erforderlich sind, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft die Umstellung auf ein anderes Phasenprophylaktikum erfolgen. Falls eine Schwangerschaft unter einer Carbamazepin-Behandlung offensichtlich wird, ist wegen protektiver Effekte für den kindlichen Intelligenzquotienten, Herzfehler, urogenitalen Fehlbildungen und Neuralrohrdefekten eine hochdosierte Folsäuregabe durchzuführen.

Die mit Abstand höchste Fehlbildungsrate findet sich für Valproat (in bis zu 30–40 % der Fälle), weswegen seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im November 2018 eine neue Anwendungsbeschränkung herausgegeben wurde: Bei bipolaren Störungen ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, ebenfalls bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen eines besonderen Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (www.bfarm.de/valproat). Falls unter Valproat eine Schwangerschaft eintritt, sollten eine hochdosierte Folsäuregabe mit 5 mg/Tag, eine geeignete Pränataldiagnostik und die umgehende Umstellung auf eine andere Substanz, z. B. ein Atypikum, vorgenommen werden [3].

Die Datenlage zum Stillen ist unzureichend. Lithium gilt als sicher, es sollten jedoch Kontrollen des Blutspiegels, der Nieren- und Schilddrüsenfunktion beim Säugling erfolgen [27]. Carbamazepin und Valproat treten vermutlich nicht in klinisch wirksamen Dosen in die Muttermilch über, wohingegen Gabapentin und

Levitiracetam eine hohe Konzentration in der Muttermilch aufwiesen. Auch Lamotrigin wurde in klinisch relevanter Menge in der Muttermilch gefunden. Der Wirkstoffspiegel beim Säugling kann trotzdem gering sein, da er von dessen Absorption und Elimination abhängt [23]. Unter Lamotrigin sollte nicht gestillt werden [17]. Es wird durch Glucuronidierung abgebaut, weswegen der Säugling eine hohe Plasmakonzentration von 30–40 % der mütterlichen aufweisen kann [23].

Schlussfolgerung für die Praxis

Peripartale psychische Störungen der Mutter (und des Vaters) nehmen Einfluss auf die fetale und kindliche Entwicklung. Innovative Versorgungskonzepte einer stationären Mutter-Kind-Behandlung sind präventiv für die psychische Gesundheit des Kindes oder des zukünftigen Erwachsenen [16][15]. Sie helfen den Teufelskreis, dass Kinder depressiver Mütter depressiv werden, zu durchbrechen [16]. Eine Schwangerschaft per se stellt keinen Schutz gegen psychische Störungen dar. Bei psychischen Vorerkrankungen sollte deswegen ein peripartales Management erfolgen [17].

Das Risiko für einen Rückfall kann deutlich erhöht sein, wenn bei ungeplanter Schwangerschaft die bestehende Medikation plötzlich abgesetzt wird. Eine Vielzahl von Psychopharmaka lässt sich auch in der Schwangerschaft und Stillzeit mit relativ geringem Risiko einsetzen. Die Verordnung bleibt trotzdem eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der Risiken einer medikamentösen Nichtbehandlung gegenüber denen einer medikamentenbedingten Teratogenität, Perinataltoxizität und Verhaltenstoxizität. Valproat sollte keine Anwendung mehr finden.

Die pharmakologische Behandlung in der Schwangerschaft sollte immer in einem Gesamtbehandlungsplan eingebunden sein. Eine engmaschige multiprofessionelle Zusammenarbeit (Psychiater, Psychotherapeut, Gynäkologe, Hausarzt, Sozialpädagoge, Hebamme) kann den Weg in eine gelungene Elternschaft sichern.

Autorinnen / Autoren



Prof. Dr. med. W. Jordan, MBA, MIM, ist Chefarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Klinikum Magdeburg gGmbH, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Schlafmedizin, Suchtmedizin, Video-Interventions-Therapie, Supervisor. Studium der Managementwissenschaften Universität Salzburg, außerplanmäßige Professur Universität Göttingen. Publikationsschwerpunkte: Notfallpsychiatrie, Psychotherapie, Schlafmedizin, Oxidativer Stress, Mutter-Kind-Behandlung, Management und Ethik.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Jordan, MBA, MIM
Klinikum Magdeburg gemeinnützige GmbH
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
E-Mail: wolfgang.jordan@klinikum-magdeburg.de

Interessenkonflikt

Für meine Frau. Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- [1] Andrade C. Adverse pregnancy outcomes associated with gestational exposure to antiepileptic drugs. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(4). pii: 18f12467.
- [2] Andrade C. Antidepressant exposure during pregnancy and risk of autism in the offspring, 1: meta-review of meta-analyses. *Clin Psychiatry* 2017; 78(8): e1047–e1051
- [3] Bergemann N, Paulus WE. Affektive Störungen in der Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2016; 87: 955–966
- [4] Bergemann N, Paulus WE. Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft. Welche Antipsychotika, Tranquilizer und Hypnotika sind geeignet? *Nervenarzt* 2016; 87: 943–954
- [5] Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunsby Y, Gomes T, Vigod SN. Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *JAMA* 2017; 317(15): 1544–1552
- [6] Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ* 2016; 352: h5918
- [7] Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(5): 1224–1235
- [8] Damkier P, Videbech P. The Safety of second-generation antipsychotics during pregnancy: a clinically focused review. *CNS Drugs* 2018; 32(4): 351–366
- [9] El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, White TJ, Stricker BH, Tiemeier H. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(7): 706–714
- [10] Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116(4): 315–320
- [11] Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017; 82(3): 457–465
- [12] Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2406–2415
- [13] Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, Beyene J, Wang Y, McDonald SD. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with

- women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(8): 826–837
- [14] Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG* 2018; 125(9): 1077–1084
- [15] Jordan W. Psychotherapie bei Psychosen. Ein psychiatrisch-psychotherapeutischer Leitfaden zum Verstehen und Behandeln von Menschen mit Psychose. Stuttgart: Kohlhammer; 2019
- [16] Jordan W. Ethische Betrachtungen zur Elternschaft psychisch Erkrankter. *Psychiatr Prax* 2018; 45 (Suppl. 1): S41–S45
- [17] Jordan W, von Einsiedel R. K(l)eine Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit – Ein Leitfaden zum rationalen Einsatz von Psychopharmaka und alternativen Behandlungsmethoden. In: Wortmann-Fleischer, von Einsiedel, Downing, Hrsg. Stationäre Eltern-Kind-Behandlung. Ein interdisziplinärer Leitfaden. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 2012: 235–250
- [18] Kittel-Schneider S, Reif A. Behandlung psychischer Störungen in Schwangerschaft und Stillzeit. Psychotherapie und andere nicht-medikamentöse Therapien. *Nervenarzt* 2016; 87: 967–973
- [19] Kühner C. Psychiatrische Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit. *Nervenarzt* 2016; 87: 926–936
- [20] Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health* 2014; 11 Suppl 3: S6. doi: 10.1186/1742-4755-11-S3-S6
- [21] Malm H, Sourander A, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Artama M, Brown AS. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015; 172(12): 1224–1232
- [22] Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to SSRIs and SNRIs and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-Analysis and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; pii: S0002-9378(18)30709-9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.030
- [23] Menzler K, Fuest S, Immisch I, Knake S. Epilepsie und Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2016; 87: 937–942
- [24] Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018; 16(1):6. doi: 10.1186/s12916-017-0993-3
- [25] Müller-Schulte E, Kurlmann G, Harder A. Tobacco, alcohol and illicit drugs during pregnancy and risk of neuroblastoma: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(5): F467–F473
- [26] Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, Gomes T, Howard LM, Khalifeh H, Krohn H, Larsson H, Lichtenstein P, Taylor CL, Van Kamp I, Wesseloo R, Meltzer-Brody S, Vigod SN, Bergink V. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(8): 644–652
- [27] Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, Valentí M, Samalin L, Roigé ES, González-Pinto A, Montes JM, Benabarre A, Crespo JM, de Dios Perrino C, Goikolea JM, Gutiérrez-Rojas L, Carvalho AF, Vieta E. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(10): 1562–1578
- [28] Patomo E, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 893–894
- [29] Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, Lichtenstein P, Larsson H, D'Onofrio BM. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017; 317(15): 1553–1562
- [30] Thieme Verlag. Wichtige Medikamente in der Psychiatrie. In: Thieme Verlag, Hrsg. I care – Krankheitslehre. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015
- [31] Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(7): e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248
- [32] Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 117–127
- [33] Zhao X, Liu Q, Cao S, Pang J, Zhang H, Feng T, Deng Y, Yao J, Li H. A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. *J Affect Disord* 2018; 241: 563–570

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0893-8566>
 Die Hebamme 2019; 32: 42–52
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0932-8122