

INFORMATION KOMPAKT

Perioperative medikamentöse Schmerztherapie in Schwangerschaft und Stillzeit



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 25.1.2019

OA Dr. Gabriele Grögl

Abt. für Anästhesie u. Intensivmedizin
KH Rudolfstiftung
1030 Wien

Gabriele.Groegl@wienkav.at

GUTACHTER:

Prof. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT:

Die Verabreichung von Analgetika in der Schwangerschaft erfordert genaue Kenntnisse über ihre embryotoxischen und fetotoxischen Wirkungen. Beim Einsatz von schmerzstillenden Medikamenten in der Stillzeit müssen deren potentielle Nebenwirkungen auf den Säugling bekannt sein und dessen Vigilanz und Verhaltensweisen beobachtet werden. Unter Berücksichtigung dieser Parameter ist eine risikoarme medikamentöse Schmerztherapie sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit möglich.

Schwangerschaft

Ineffizient behandelte Schmerzen können den Schwangerschaftsverlauf ungünstig beeinflussen. Stressbedingt können sie einen Anstieg der proinflammatorischen Cytokine IL-6 und TNF α , sowie ein Absinken des antiinflammatorischen Cytokins IL-10 verursachen. Erhöhte Spiegel von IL-6 und TNF α sind mit dem Auftreten von Präeklampsie, frühzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit assoziiert.

IL-10 hingegen ist wesentlich an der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und der Progesteronproduktion beteiligt. Eine adäquate schmerzmedizinische Versorgung muss daher in der Gravidität unter allen Umständen gewährleistet sein. Generell liegt das Basisrisiko aller Schwangerschaften für die Entwicklung grobstruktureller Fehlbildungen bei etwa 3-5%. Die Spontanabortalrate aller diagnostizierten Schwangerschaften beträgt ca. 15%. Lediglich 2% aller grobstrukturellen Fehlbildungen basieren auf chemischen oder physikalischen Ursachen einschließlich Arzneimittel und Drogen.

Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen ist in Abhängigkeit von seinem Entwicklungsstadium unterschiedlich stark ausgeprägt. In den ersten beiden Wochen nach der Konzeption kommt es meist nach einem postuliertem „Alles oder nichts Gesetz“ aufgrund der Omnipotenz der Zellen entweder zur vollständigen Restitutio oder zum Abort.

In der darauffolgenden Phase der Organogenese, die etwa vom 15-60 Tag nach der Befruchtung andauert, ist die Vulnerabilität gegenüber teratogenen Faktoren am höchsten. Fehlbildungen treten in diesem Zeitraum am häufigsten auf.

In der anschließenden Fetalperiode nimmt die Sensibilität wieder ab. Toxische Einwirkungen führen nun vor allem zu Wachstums- und Funktionsstörungen.

Peripartale Medikamentenexposition kann vorübergehend kindliche Anpassungsstörungen zur Folge haben, wobei Frühgeborene davon in stärkerem Ausmaß betroffen sind als reife Neugeborene. Ursächlich dafür sind die noch unzureichend ausgebildete Blut-Hirn-Schranke -woraus höhere zerebrale Medikamentenspiegel resultieren- die noch unreife hepatische Metabolisierungs- und renale Eliminationskapazität, und die niedrigen kindlichen Plasmaproteinspiegel, die höhere Konzentrationen der freien Substanz zur Folge haben.

Nichtopioidanalgetika

- **NSAR**
 - Die Einnahme von NSAR im ersten Trimenon wird immer wieder mit einem erhöhten Abortrisiko in Verbindung gebracht. Die derzeit vorliegende Studienlage erlaubt keine endgültige Bewertung dieses möglichen Zusammenhangs.
 - Es liegen bisher unbestätigte Hinweise für das gehäufte Auftreten von Kryptorchismus vor.

- Aufgrund der Prostaglandinsynthesehemmung kann die Anwendung von NSAR im dritten Trimenon zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. Je reifer der Fetus ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Verschlusses unter NSAR-Therapie. Bei Exposition mit NSAR in der Spätschwangerschaft muss der fetale Kreislauf regelmäßig dopplersonographisch kontrolliert werden.
- Eine Einnahme im letzten Schwangerschaftsdrittel kann fetale und neonatale Nierenfunktionstörungen bis zur Anurie mit Entwicklung eines Oligohydramnions zur Folge haben. Als ursächlich für die gestörte Nierenfunktion wird eine renale Minderperfusion verbunden mit einem Anstieg von Vasopressin angesehen.
- Die bei Neugeborenen zu beobachtende nekrotisierende Enterokolitis nach pränataler NSAR-Exposition wird auf eine enterale Minderperfusion beim Feten zurückgeführt.
- Das teratogene Risiko scheint nach der derzeitigen Datenlage vernachlässigbar zu sein. Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Anoph- u. Microphthalmie, sowie Neuralrohrdefekte, Spaltbildungen und Pulmonalklappenstenosen haben sich bisher nicht bestätigt.

Empfehlung für die Praxis

- Gut erprobte NSAR, wie Ibuprofen und Diclofenac können in den ersten beiden Schwangerschaftsdritteln zum Einsatz kommen
- Ibuprofen wird in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft neben Paracetamol als Analgetikum der Wahl angesehen
- Im letzten Trimenon sind NSAR kontraindiziert. Werden NSAR wiederholt im dritten Trimenon verabreicht muss der fetale Kreislauf dopplersonographisch überprüft werden, zugleich ist ein Oligohydramnion auszuschließen

• Coxibe

Aufgrund der Prostaglandinsynthesehemmung sind in der Spätschwangerschaft fetotoxische Effekte wie unter NSAR- Einnahme zu erwarten.

Empfehlung für die Praxis

- Aufgrund mangelnder Erfahrung sollten Coxibe in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden
- Nach wiederholter Einnahme in der Spätschwangerschaft muss der fetale Kreislauf dopplersonographisch kontrolliert werden, ebenso ist ein Oligohydramnion auszuschließen

• **Metamizol**

- Ein teratogenes Risiko wird nicht angenommen.
Der jeweils in einer Studie angeführte Zusammenhang zwischen der pränatalen Einnahme von Metamizol und dem Auftreten von Wilms-Tumoren bzw. frühkindlicher Leukämien hat sich in weiteren Studien und Verlaufsbeobachtungen nicht bestätigt.
- Aufgrund der Prostaglandinsynthesehemmung kann die Anwendung im dritten Trimenon zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen.
- Bei Verabreichung in der Spätschwangerschaft kann es zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, verbunden mit dem Auftreten eines Oligohydramnions kommen.

Empfehlung für die Praxis

- Metamizol ist als Reservemittel anzusehen
- Keine Anwendung in der Spätschwangerschaft

• **Paracetamol**

- Aus der aktuellen Datenlage ergibt sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Immer wieder publizierte Berichte über einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Paracetamoleinnahme und einer erhöhten Rate von Kryptorchismus haben sich nicht bestätigt.
- In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, die den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der pränatalen Paracetamolexposition und dem vermehrten Auftreten von

asthmatischen Beschwerden, Rhinokonjunktivitis, ekzematösen Hautveränderungen sowie erhöhten IgE- Werten im Kindesalter zum Inhalt hatten. Die Ergebnisse dieser Publikationen sind widersprüchlich und Hinweise auf einen derartigen Zusammenhang konnten bisher nicht plausibel belegt werden.

- Auch für den postulierten Zusammenhang zwischen der pränatalen Einnahme von Paracetamol und dem Auftreten von autistischen Symptomen und dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom ist eine kausale Assoziation bisher nicht erwiesen.

Empfehlung für die Praxis

Paracetamol wird nach wie vor als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von leichten bis mittelgradigen Schmerzen während der gesamten Schwangerschaft angesehen. Als harmlose Substanz, die zu unkritischer Anwendung verleitet, darf es jedoch keinesfalls weiter betrachtet werden.

Opioide

- Für kein Opioid gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Das in einigen Studien angeführte Risiko für kardiale Fehlbildungen durch die Verabreichung von Oxycodon und Codein hat sich nicht bestätigt.
- Bei einer Dauertherapie oder Substitutionsbehandlung sind Entzugssymptome beim Neugeborenen zu erwarten, die eine intensive, postpartale Überwachung des Kindes erforderlich machen.
- Werden Opioid peripartal verabreicht, so muss aufgrund des raschen Angleichens von mütterlichen und kindlichen Plasmaspiegeln und einer noch unreifen kindlichen Metabolisierungs- und Ausscheidungskapazität mit einer postpartalen Beeinträchtigung des

Neugeborenen gerechnet werden. Frühgeborene sind dabei besonders gefährdet Atemdepression, Somnolenz und Trinkschwäche zu entwickeln.

- Naloxon darf bei entsprechender Indikation in allen Phasen der Gravidität verabreicht werden.
- Beim Einsatz von Opioiden muss vorübergehend mit einer eingeschränkten Variabilität der kindlichen Herzfrequenz und mit verminderten Kindesbewegungen gerechnet werden.

- **Pethidin**

Aufgrund der noch verminderten Metabolisierungs- und Eliminationsrate kann die Halbwertszeit beim Neugeborenen für Pethidin und seinen Metaboliten Norpethidin bei peripartaler Verabreichung um ein Vielfaches verlängert sein. Daraus resultieren erniedrigte Apgar-Werte und Sedierung, sowie das Risiko des Auftretens von Atemdepression und Krampfanfällen.

Die Gabe von Pethidin zur Therapie des Shivering unmittelbar nach Sectio caesarea ist für den Säugling unproblematisch.

Empfehlung für die Praxis

- Opiode können während der gesamten Schwangerschaft verabreicht werden
- Bei peripartaler Verabreichung kann es zum Auftreten passagerer Anpassungsstörungen beim Neugeborenen kommen
- Keine peripartale Verabreichung von Pethidin!
- Opioid – Langzeittherapie oder Substitutionsbehandlung:
Cave: Entzugssymptome beim Neugeborenen
- Die Anwendung von Tapentadol wird aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen

Antikonvulsiva

- Für Gabapentin und Pregabalin ist ein teratogenes Risiko aufgrund mangelnder Daten nicht auszuschließen.

- Carbamazepin weist ein erhöhtes teratogenes Risiko vor allem für das Auftreten von Neuralrohrdefekten auf.

Empfehlung für die Praxis

Kein Einsatz von Antikonvulsiva in der Schwangerschaft

Antidepressiva

- Bei den schmerztherapeutisch eingesetzten Antidepressiva zeigt sich bisher kein erhöhtes teratogenes Potenzial
 - Nach Langzeitbehandlung kann es beim Neugeborenen zu Anpassungsstörungen und Entzugssymptomen kommen, die eine engmaschige Überwachung des Kindes erforderlich machen.
- **Trizyklische Antidepressiva**
 - Kein Hinweis auf teratogenes Risiko
 - Amitriptylin gilt als Trizyklikum der Wahl in der Gravidität
- **Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer**
 - Weder für Duloxetin noch für Venlafaxin liegen Hinweise für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor, wobei für Duloxetin deutlich weniger Daten zur Verfügung stehen
 - Für Milnacipran liegen keine Daten vor

Empfehlung für die Praxis

- Perioperativ können während der Schwangerschaft trizyklische Antidepressiva sowie Duloxetin und Venlafaxin zur Anwendung kommen
- Dauertherapie mit Antidepressiva:
Cave: Anpassungsstörungen und Entzugssymptomen beim Neugeborenen.

Lokalanästhetika

Lokalanästhetika weisen weder ein erhöhtes teratogenes Risiko auf, noch gibt es Hinweise auf kindliche neurophysiologische Entwicklungsstörungen.

Empfehlung für die Praxis

Lokalanästhetika können während der gesamten Schwangerschaft für regionale Anästhesieverfahren und Infiltrationen verabreicht werden.

Ketamin

Es existieren keine Studien über die Beeinflussung der embryonalen und fetalen Entwicklung beim Menschen.

Da Ketamin dosisabhängig den Tonus und die Wehenfrequenz des Uterus steigert, ist seine Verabreichung bei uteriner Hyperaktivität und drohender fetaler Hypoxie kontraindiziert.

Empfehlung für die Praxis

Da eine Risikobeurteilung aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist, sollte Ketamin perioperativ in der Gravidität nicht verabreicht werden

Stillzeit

- Hohe Fettlöslichkeit, geringes Molekulargewicht, geringer Ionisationsgrad, basischer pH-Wert und niedrige Plasmaproteinbindung begünstigen den Übertritt einer Substanz in die Muttermilch
- Die meisten Medikamente erreichen in der Muttermilch eine Konzentration, die weit unter der therapeutischen Dosierung für Säuglinge liegt!
- Einzeldosen eines Analgetikums können für den Säugling als unbedenklich angesehen werden

Nichtopioidanalgetika

- Ibuprofen gehört gemeinsam mit Paracetamol zu den Analgetika der Wahl in der Stillzeit. Ibuprofen ist selbst bei hoher Tagesdosis in der Muttermilch nicht bzw. kaum nachweisbar.

- Diclofenac weist wie Ibuprofen eine hohe Plasmaproteinbindung, eine geringe Fettlöslichkeit und einen pH-Wert auf, der unter dem der Muttermilch liegt. Alle drei Komponenten erschweren den Übertritt in die Muttermilch.
Diclofenac stellt als intravenös applizierbares NSAR eine gute Alternative zu Ibuprofen dar.
- Zur Anwendung von Metamizol in der Stillzeit liegen nur wenige Daten vor. Einzelgaben erfordern keine Einschränkung des Stillens.
- Selektive COX-2-Inhibitoren sollten aufgrund der unzureichenden Datenlage in der Stillzeit nicht zum Einsatz kommen. Die Verabreichung von Einzeldosen erfordert jedoch keine Einschränkung des Stillens.

Empfehlung für die Praxis

- Mittel der Wahl: Ibuprofen und Paracetamol
- Diclofenac : intravenöse Alternative zu Ibuprofen
- Metamizol: Einzeldosen unbedenklich

Opioide

Opioide sollten in der Stillzeit nur kurzzeitig zur Anwendung kommen. Bei repetitiver oder langfristiger Verabreichung kann es zur Substanzkumulation mit dem Risiko des Auftretens einer Atemdepression beim Säugling kommen. Aufgrund der Organunreife von Leber und Niere sind Frühgeborene und Säuglinge unter 4 Wochen besonders gefährdet. Bei längerer Opioidgabe ist daher eine Überwachung des Säuglings hinsichtlich der Entwicklung einer Atemdepression oder einer Vigilanzverschlechterung unerlässlich.

- **Tramadol**

Bisher liegen keine Berichte über Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen vor. Der Übertritt in die Muttermilch beträgt lediglich 0,1% der mütterlichen Tagesdosis. Tramadol kommt daher bei entsprechender Indikation bevorzugt zum Einsatz. Trotz des geringen Übertritts in die Muttermilch ist bei Kindern mit Apnoe neigung Vorsicht geboten.

○ **Morphin**

Aufgrund der niedrigen oralen Bioverfügbarkeit ist die Wahrscheinlichkeit, dass größere Mengen von Morphin vom Säugling über die Muttermilch aufgenommen werden können sehr gering.

Eine kurze Anwendungszeit erfordert keine Einschränkung des Stillens.

○ **Hydromorphon**

Bisher liegen keine Berichte über negative Symptome bei gestillten Kindern vor. Einzeldosen erfordern keine Einschränkung des Stillens.

○ **Oxycodon**

Es liegen keine Berichte über negative Auswirkungen beim Kind vor.

Eine kurzfristige Anwendung ist ohne Einschränkung des Stillens unter genauer Beobachtung des Kindes akzeptabel.

Empfehlung für die Praxis

- Mittel der Wahl: Tramadol
- Kurzzeitige Anwendung!
- Bei Langzeittherapie ist eine sorgfältige Beobachtung des Säuglings erforderlich

Antikonvulsiva

Empfehlung für die Praxis

- Stillen unter Monotherapie möglich
- Beobachtung des Säuglings in Bezug auf Schläfrigkeit, Trinkschwäche, vermehrtes Erbrechen, Antriebslosigkeit und Unruhe erforderlich
- Kein Stillen bei antikonvulsiver Kombinationstherapie

Antidepressiva

Empfehlung für die Praxis

- Stillen unter Monotherapie möglich
- Mittel der Wahl: Amitriptylin

- Beobachtung des Säuglings in Bezug auf Schläfrigkeit, Trinkschwäche und Unruhe erforderlich

Adjuvante Analgetika

Empfehlung für die Praxis

- **Lokalanästhetika:** in der Stillzeit unbedenklich
- **Ketamin:** keine Stellungnahme zum Einsatz in der Stillzeit aufgrund fehlender Daten möglich

LITERATUR:

1. Hultsch S., Schaefer C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. Schmerz 2016; 30:583-593
2. Schaefer C. et al. (2012) Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Elsevier, Urban&Fischer
3. Daniel S. et al. Major Malformations Following Exposure to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During the First Trimester of Pregnancy. The Journal of Rheumatology 2012; 39:11
4. Daniel S. et al. NSAIDs and spontaneous abortions-true effect or an indication bias? Br J Clin Pharmacol 2015; 80:4:750-754
5. Da Silva Dal Pizzol T. et al. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet (2009) 279:293-297
6. Feldkamp M.L. et al. Acetaminophen Use in Pregnancy and Risk of Birth Defects. Obstet Gynecol 2010; 115: 109-15
7. Cheryl S. et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. Am J Obstet Gynecol 2011;204:314.e1-11
8. Kimberly H. et al. Birth Outcomes Following Prenatal Exposure to Antidepressants. J Clin Psychiatry 2007;68:1284-1289
9. www.embryotox.de