

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft

Bergemann N, Rommel F, Conca A

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2009; 10 (1), 38-40

Homepage:

[www.kup.at/](http://www.kup.at/)

**JNeuroI NeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



**FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024**

## 13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen  
und Österreichischen Gesellschaften für  
Epileptologie und der Schweizerischen  
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

[www.epilepsie-tagung.de](http://www.epilepsie-tagung.de)

[www.epilepsie-tagung.de](http://www.epilepsie-tagung.de)



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga  
Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Swiss League Against Epilepsy

# Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft

N. Bergemann<sup>1,2</sup>, F. Rommel<sup>2</sup>, A. Conca<sup>3</sup>

**Kurzfassung:** Aufgrund von klinisch relevanten pharmakokinetischen Veränderungen, insbesondere des hepatischen Metabolismus über das Cytochrom-P450-System, kann es in der Schwangerschaft bei unveränderter Dosierung von Psychopharmaka zu Veränderungen des Medikamentenspiegels kommen. Dies kann zu unerwünschten Nebenwirkungen bei der Mutter und einer Intoxikation des Fetus führen; bei einer erhöhten Metabolisierungsrate hingegen kann sich ein Wirkspiegelverlust einstellen, der eine Exazerbation der Erkrankung mit allen negativen Folgen für Mutter und Kind zur Folge haben

kann. Das therapeutische Drug-Monitoring in der Schwangerschaft ermöglicht ein optimales, individuell angepasstes Dosisregime für Frauen, bei denen eine Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft erforderlich ist.

**Abstract: Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs During Pregnancy.** During pregnancy, serum levels of psychotropic drugs may change as a result of clinically relevant alterations in pharmacokinetics, particularly in hepatic metabolism via the cytochrome

P450 system, even though the drug dosage has been maintained. This can cause undesired adverse effects in the mother and induce fetal intoxication. However, an increase in these metabolism rates can reduce drug efficacy, which in turn can exacerbate the disease and promote all its negative consequences for mother and child. By employing therapeutic drug monitoring an optimal, individually adjusted dosage can be maintained in women who require treatment with psychotropic drugs during pregnancy. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1): 38–40.**

## ■ Einleitung

Die Schwangerschaft stellt für Frauen eine Lebensphase dar, die mit einem hohen Risiko für eine psychische Erkrankung einhergeht [1]. Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass jede dritte Frau in der Schwangerschaft mindestens ein Psychopharmakon einnimmt [2]. Frauen mit einer psychiatrischen Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko, wenn während der Schwangerschaft die zuvor verordnete Psychopharmakotherapie abgesetzt wird. Gleichermaßen kommt es in der Schwangerschaft auch zu einer erhöhten Rate von psychiatrischen Neuerkrankungen, die eine Psychopharmakotherapie erforderlich machen. Allerdings muss die Verordnung von Antidepressiva, Antipsychotika, Stimmungsstabilisierern ebenso wie von Hypnotika und Tranquilizern in der Schwangerschaft – ebenso wie in der Stillzeit – immer nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Es muss das Risiko potenzieller reproduktions- und fetotoxischer Medikamenteneigenschaften mit dem Risiko einer Exazerbation oder eines Rezidivs einer psychiatrischen Erkrankung bei der Mutter aufgrund von Nichtbehandlung fehlender psychiatrischer Medikation mit möglicherweise daraus resultierender Gefährdung der Mutter und des Kindes abgewogen werden [3].

Maßgebliches Ziel des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) in der Schwangerschaft ist ein optimales, individuell angepasstes Dosisregime für Frauen, die Psychopharmaka einnehmen müssen, damit es bei einer veränderten Pharmakokinetik in der Schwangerschaft weder zu einer Unterdosierung kommt, die mit einem Wiederauftreten einer Depression einhergehen kann, noch zu einer Überdosierung, die Ursache von Nebenwirkungen bei der Mutter und einer Intoxikation des Fetus sein kann [4, 5].

Aus den <sup>1</sup>AHG Zentrum Kliniken Daun, der <sup>2</sup>Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg und dem <sup>3</sup>Landeskrankenhaus Rankweil

**Korrespondenzadresse:** PD. Dr. med. Dr. rer. pol. Dipl.-Psych. Niels Bergemann, AHG Kliniken Daun, Verhaltensmedizinisches Zentrum für Seelische Gesundheit, D-54550 Daun, Schulstraße 6; E-Mail: niels.bergemann@uni-heidelberg.de

## ■ Veränderungen der Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu erheblichen physiologischen Veränderungen hinsichtlich Absorption, Verteilung, hepatischem Metabolismus und Elimination, welche die individuelle Arzneimittelkonzentration signifikant beeinflussen [4–6]. So kommt es zu einer Verminderung der gastrointestinalen Motilität und zu einer Zunahme des Plasmavolumens, der Körperflüssigkeit und der Fettmasse. Weiterhin kommt es während der Schwangerschaft zu einer Abnahme der Plasmaproteine, was zu einer Verminderung der Eiweißbindung von Psychopharmaka führt, die normalerweise eine hohe Bindungskapazität aufweisen [7]. So kann es zu einer Fehlinterpretation der totalen Plasmakonzentration bei Medikamenten mit niedriger Bindungskapazität bzw. einer Überdosierung beim Einsatz von Medikamenten mit hoher Bindungskapazität kommen.

Neuere Antidepressiva wie Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Tianeptin und Reboxetin, ebenso wie Antipsychotika der zweiten Generation wie zum Beispiel Clozapin, Aripiprazol, Zotepin und Ziprasidon zeigen unter normalen Bedingungen eine Proteinbindung von etwa 95 %. Lamotrigin, Valproinsäure, Carbamazepin, Fluoxetin, Mirtazapin sowie Moclobemid, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Olanzapin weisen eine Proteinbindung zwischen 50 und 90 % auf. Milnacipran (13 %), Venlafaxin (27 %) und Amisulprid (16 %) haben eine verhältnismäßig geringe Bindungskapazität. Es konnte gezeigt werden, dass Medikamente mit einer Bindungskapazität von 85 % messbare Konzentrationen beim Kind aufweisen, die entweder auf eine Exposition während der Schwangerschaft oder während der Entbindung hinweisen [8].

Darüber hinaus kommt es zu einem Anstieg der renalen Clearance und zu Veränderungen des hepatischen Metabolismus über das Cytochrom-P450-System. Die Aktivität der CYP-Isoenzyme 3A4, 2D6 und 2C9, sowie der UDP-Glycosyltransferasen (insbesondere UGT 1A4 und 2B7) steigt in der Schwangerschaft signifikant an. Folglich kann durch TDM vermieden werden, dass es zum Beispiel wie bei Lamo-

trigin, dessen Clearance während der Schwangerschaft von 100 % im 1. Trimester auf 300 % im 3. Trimester ansteigt, zu mütterlichen Plasmaspiegeln deutlich unter dem therapeutischen Bereich kommt [9]. Außerdem ist der Anstieg der Aktivität der Isoenzyme CYP 3A4 und 2D6 von besonderem Interesse in Bezug auf den Metabolismus von Venlafaxin, Fluoxetin und deren aktiven Metaboliten, sowie Aripiprazol, Risperidon und Quetiapin. Zwar spielt das Isoenzym CYP 2D9 insgesamt nur eine geringere Rolle bei der Metabolisierung von Psychopharmaka, allerdings stellen trizyklische Antidepressiva eine Ausnahme dar; hier ist die Zunahme der CYP 2D9-Aktivität während der Schwangerschaft klinisch relevant. Im Gegensatz dazu kommt es zu einer Abnahme der Aktivität der Isoenzyme CYP 1A2 und 2C19 [8]. Bei Medikamenten wie Mirtazapin und Clozapin, die über CYP 1A2 und 3A4, oder wie Olanzapin und Duloxetin, die über CYP 1A2 und 2D6, oder Citalopram und Escitalopram, die über CYP 3A4 und 2D19 verstoffwechselt werden, können bei gleichbleibenden Dosierungen unvorhersehbare Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiten gemessen werden [10–12].

Die hier knapp zusammengefassten Veränderungen erfordern eine entsprechende Dosisanpassung während der Schwangerschaft. Allerdings muss beachtet werden, dass sich schon 24 Stunden nach der Entbindung die Aktivität der Metabolisierung normalisiert und dass auch hier mittels TDM durch Dosisanpassung das Risiko einer Überdosierung und eine damit mögliche Intoxikation der Mutter und des Kindes deutlich reduziert werden kann.

Im Vergleich zum relativ häufigen Einsatz von Psychopharmaka bei schwangeren Frauen liegen einerseits nur relativ wenige dokumentierte Fälle von Effekten auf die Organogenese vor, andererseits muss auch auf die noch immer geringe Studienlage zu Geburtskomplikationen und vor allem Langzeiteffekten von intrauteriner Psychopharmakaexposition hingewiesen werden [13–19]. Daher sollte die Verordnung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft einer Reihe allgemeiner Richtlinien folgen: (1) Einsatz von Substanzen, für die eine gute Datenlage zum Einsatz in der Schwangerschaft vorliegt und zu denen kein Hinweis auf embryotoxische Effekte bekannt ist, (2) Wahl von Psychopharmaka, für die TDM verfügbar ist und für die valide therapeutische Bereiche vorliegen [20], (3) bevorzugte Verordnung von Pharmaka in Monotherapie, um das Risiko für den Fetus zu reduzieren und mögliche Medikamenteninteraktionen zu vermeiden, (4) möglichst niedrige Einmalgaben, ggf. über den Tag verteilt, um Medikamentenspitzen im Blutspiegel zu vermeiden.

Darüber hinaus sollte regelmäßig TDM durchgeführt werden, damit die Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich liegen, um das Risiko eines Rückfalls bei der Mutter zu minimieren, ebenso wie das Intoxikationsrisiko beim Fetus. Genetische Einflussfaktoren in Bezug auf den Metabolismus und die Medikamentenbindungskapazität sind bisher noch unklar. Auch muss bei der Durchführung von TDM bedacht werden, dass stets die gesamte ungebundene wie proteingebundene Konzentration des Medikaments gemessen wird, und so eine dezidierte Interpretation der Laboranalyse über den freien, eigentlich wirksamen Anteil nicht möglich ist.

**Tabelle 1:** Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in Schwangerschaft und Stillzeit (nach [21])

| Zeitraum  | Untersuchungen      |             |              |              |
|---|---------------------|-------------|--------------|--------------|
|   | Mütterliches Plasma | Nabelschnur | Neugeborenes | Muttermilch* |
| <b>Präkonzeptionell</b>   | (X)                 |             |              |              |
| <b>Schwangerschaftswoche</b>  |                     |             |              |              |
| 5–8   | X                   |             |              |              |
| 16–22   | X                   |             |              |              |
| 30–34   | X                   |             |              |              |
| <b>Peripartal</b>   |                     |             |              |              |
| ad partum   |                     | X           |              |              |
| postpartal 24 h   | X                   |             |              | (?)          |
| 2.–4. Tag postnatal   |                     |             | X            |              |
| TDM entsprechend den generellen Empfehlungen und dem klinischen Erfordernis | X                   |             | X            |              |

(X) = sofern verfügbar; X = empfohlen; (?) = optional

\* Die Muttermilch muss gekennzeichnet sein als Vormilch (Kolostrum) oder reife Muttermilch und die Herkunft aus der linken oder rechten Brust bzw. die Gesamtmenge muss angegeben werden; Plasma Steady state und der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme müssen berücksichtigt werden.

Auf der Basis des gegenwärtigen Kenntnisstandes zur Pharmakokinetik und zum TDM in der Schwangerschaft werden TDM-Untersuchungen zumindest einmal pro Trimenon empfohlen sowie ad partum und postpartal (Tab. 1).

## ■ Relevanz für die Praxis

Aufgrund von schwangerschaftsbedingten Veränderungen der Kinetik von Psychopharmaka wird therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in der Schwangerschaft empfohlen. TDM erlaubt eine individuelle Dosisanpassung zum Erreichen optimaler Medikamentenspiegel und vermeidet Über- oder Unterdosierungen und sichert damit die Qualität der therapeutischen bzw. rezidivprophylaktischen Wirkung des eingesetzten Psychopharmakons. Zur sinnvollen Interpretation der Befunde ist eine Blutentnahme im Steady state frühestens 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme (Talspiegel) erforderlich. Wird mehr als ein Medikament verordnet, werden durch TDM mögliche Interaktionen kontrolliert. Ferner ermöglicht TDM beim Neugeborenen die Differenzialdiagnose zwischen Absetz-, Entzugs- und Intoxikationssyndromen und liefert die Basisinformation für die entsprechenden Therapieschritte. Wird nach der Entbindung eine Untersuchung von Milchproben durchgeführt, müssen diese eindeutig charakterisiert werden.

## Literatur:

- Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 698–709.
- Goldberg H, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med* 1994; 2: 129–49.

- Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368–75.
- Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 15–22.
- Adab N. Therapeutic monitoring of anti-epileptic drugs during pregnancy and the

postpartum period. Is it useful? CNS Drugs 2006; 20: 791–800.

6. DeVane CL, Stowe ZN, Donovan JL, Newport DJ, Pennell PB, Ritchie JC, Owens MJ, Wang JS. Therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs during pregnancy in the genomic era: challenges and opportunities. J Psychopharmacol 2006; 20: 54–9.

7. Schoonover LL, Littell CE. Pharmacokinetics of drugs during pregnancy and lactation. In: Yankowitz J, Niebyl JR (eds). Drug Therapy in Pregnancy, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 5–19.

8. Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2: 947–60.

9. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 184–91.

10. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 330–7.

11. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR Jr, McLaughlin E, Ulewellyn A. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. Depress Anxiety 2000; 11: 51–7.

12. Pennell PB, Montgomery JQ, Clements SD, Newport D. Lamotrigine clearance markedly increases during pregnancy. Epilepsia 2002; 43 (Suppl 7): 234–5.

13. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic

antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002; 159: 1889–95.

14. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancaja JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. J Pediatr 2003; 142: 402–8.

15. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. Drug Saf 2005; 28: 137–52.

16. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Levinson A, Zipursky RB, Einarson A. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drug: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 444–9.

17. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks in anti epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 193–8.

18. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication. Neurology 2005; 64: 949–54.

19. Louic C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. N Engl J Med 2007; 356: 2675–83.

20. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G,

Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243–65.

21. Bergemann N, Conca A. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pregnancy and lactation. 2009 [zur Veröffentlichung eingereicht].

**PD Dr. med. Dr. rer. pol. Dipl.-Psych. Niels Bergemann**

*Diplom-Psychologe, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Suchtmedizin, Verhaltenstherapie; Chefarzt der AHG-Kliniken Daun, Verhaltensmedizinisches Zentrum für Seelische Gesundheit. Zuvor Oberarzt an der Klinik für Allgemeine Psychiatrie des Universitätsklinikums Heidelberg, dort Leitung des Akut- und Aufnahmebereichs und des Arbeitsbereiches Klinische Psychopharmakologie, insbesondere Therapeutisches Drug-Monitoring, sowie Tätigkeiten an der Psychiatrischen Universitätsklinik Bonn und der Neurologischen Universitätsklinik Frankfurt/Main. Assistent am Psychologischen Institut der Universität Frankfurt/Main und Forschungsaufenthalt an der Rand-Afrikaans-University in Johannesburg, Südafrika. Studium der Psychologie an den Universitäten Koblenz-Landau und Tübingen, der Medizin in Köln, Heidelberg, Mannheim und an der Northwestern University in Chicago. Venia legendi für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Heidelberg, Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Forschungsschwerpunkte: Klinische Psychoendokrinologie, klinische Psychopharmakologie, insbesondere therapeutisches Drug-Monitoring, Psychopathometrie.*



**Gemeinsame Jahrestagung**

- Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation e. V.

3.–5. 12. 2009

Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin (Mitte)

**Veranstalter:**

Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation e. V. (DGNR)

Deutsche Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation e. V. (DGNKN)

**Tagungsleitung:**

Prof. Dr. med. Stefan Hesse

*Chefarzt an der Fachklinik f. Neurologie, Orthopädie u. Innere Medizin des Medical Park Berlin Humboldtmühle*

Prof. Dr. med. Raimund Firsching

*Direktor der Klinik für Neurochirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg*

**Organisation:**

Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

D-07743 Jena, Markt 8

Tel. +49/3641/3533-264 • Fax +49/3641/3533-21

E-Mail: karola.mannigel@conventus.de • [www.conventus.de/dgnkn-dgnr2009](http://www.conventus.de/dgnkn-dgnr2009)

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)