

## Arzneimittel und Drogen

Wolfgang Paulus, Reprotox Ravensburg  
Institut für Reproduktionstoxikologie, Oberschwabenklinik,  
KH St. Elisabeth (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm) , Ravensburg

---

Inwieweit sich aus einer Zygote ein unauffälliges Neugeborenes entwickelt, hängt von vielen endogenen und exogenen Faktoren ab: Zu den endogenen Faktoren zählen insbesondere die genetische Ausstattung und der mütterliche Gesundheitszustand, zu den exogenen Faktoren Infektionen, Strahlung, Umweltschadstoffe, Medikamente und Drogen.

Im Verlauf der intrauterinen Entwicklung durchläuft die Frucht Stadien unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen. Während sich die Reaktion auf schädigende Agenzien in den ersten beiden Wochen nach Konzeption weitgehend auf die Alternativen vollständige Heilung des Defekts oder Absterben beschränkt, können Einflüsse von Woche 3–8 nach Konzeption zu Störungen der Organdifferenzierung und damit zu Fehlbildungen führen.

In der Fetalperiode stehen Wachstums- und Funktionsstörungen durch exogene Noxen im Vordergrund.

Nach statistischen Erhebungen nehmen 15–50% aller Schwangeren Medikamente im 1. Schwangerschaftsdrittel ein, oft noch in Unkenntnis der Schwangerschaft, was angesichts der sensiblen Phase der Organogenese in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten besonders fatale Auswirkungen haben kann.

Zwischen 1958 und 1961 wurden rund 10.000 Kinder mit schweren Gliedmaßendefekten geboren, deren Mütter das Schlafmittel Thalidomid eingenommen hatten. Seit dieser Katastrophe herrscht bei pharmazeutischer Industrie, Ärzten und Patientinnen berechnete Vorsicht – häufig jedoch auch irrationale Sorge – im Hinblick auf den Einsatz von Arzneimitteln in der Schwangerschaft.

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

Seit der Contergan-Affäre ist das Bewusstsein der Öffentlichkeit für derartige Komplikationen besonders geschärft. Nach Thalidomid wurden weitere teratogene Arzneimittel wie Vitamin A und seine Derivate, Methotrexat oder Antikonvulsiva wie Valproinsäure entdeckt. Eine Vielzahl anderer Wirkstoffe gilt als potenziell embryo-/fetotoxisch, wobei der Effekt dieser Pharmaka v. a. von Dosis und Expositionszeit abhängt.

Bei zahlreichen Präparaten liegen Kasuistiken über Fehlbildungen vor, jedoch fehlen Studien mit statistischer Aussagekraft. Zur Ermittlung des Risikos sind insbesondere zuverlässige Angaben über die Expositionszeit erforderlich. Die pharmazeutische Industrie zieht sich auf eine juristisch sichere Position zurück, indem sie bei den meisten Präparaten in der Fachinformation unter der Rubrik Schwangerschaft „kontraindiziert“ oder zumindest „strenge Indikationsstellung“ vermerkt. Ein therapeutischer Nihilismus bei chronisch kranken Schwangeren kann jedoch z. B. im Fall von Epilepsie, Hypertonie oder Asthma bronchiale zu einer dramatischen Verschlechterung der Grunderkrankung und damit zu einer erheblichen Gefährdung der fetalen Entwicklung führen. Andererseits werden durch unzureichende Aufklärung von Patientinnen und medizinischem Fachpersonal über die realen Risiken einer bereits erfolgten medikamentösen Therapie in der Frühgravidität zahlreiche unnötige Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt.

Es ist jedoch keine Noxe bekannt, die zu 100% eine Fruchtschädigung verursacht. Röteln (ca. 50 %) und Thalidomid (ca. 30 %) gelten als die Noxen, die am häufigsten tatsächlich zu Schäden geführt haben. Auch ohne Arzneitherapie beträgt die spontane Fehlbildungsrate ca. 3 bis 5 %.

#### **Arzneimittelstoffwechsel in der Schwangerschaft**

Durch Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens muss man von einem deutlich vergrößerten Verteilungsraum für exogen zugeführte Substanzen ausgehen. Bei einer erforderlichen Dauertherapie sollte der Plasmaspiegel des Wirkstoffes

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

während der Schwangerschaft wiederholt kontrolliert werden. Durch Veränderung des Serumeiweißmusters variiert bei Substanzen mit Proteinbindung der frei verfügbare wirksame Anteil. Die Aktivierung mütterlicher Leberenzyme durch die ansteigenden Sexualsteroiden kann zu einer beschleunigten Inaktivierung von Arzneimitteln führen.

Die meisten Arzneimittel erreichen über die Plazenta den Feten, wobei meist eine Konzentrationsabnahme von Mutter zu Kind festzustellen ist. Lipophile Substanzen passieren im Gegensatz zu hydrophilen Substanzen relativ leicht die Plazenta. Bei einer Molekularmasse über 1000 ist mit einer geringen Plazentagängigkeit zu rechnen (z. B. Insulin, Heparin). Sind Wirkstoffe stark an mütterliches Plasmaeiweiß gebunden, ist ebenfalls nur ein geringer diaplazentärer Transfer zu erwarten.

Bereits im dritten Schwangerschaftsmonat beginnt die kindliche Leber, Fremdstoffe zu metabolisieren, was ebenfalls zu einer Konzentrationsabnahme eines Arzneimittels im fetalen Organismus beitragen kann. Andererseits sind manche Enzymsysteme vor allem bei Frühgeborenen noch so wenig ausgereift, dass sich gewisse peripartal verabreichte Medikamente anreichern können.

#### **Beurteilung des teratogenen Risikos**

Vor der Zulassung eines Präparates werden von der pharmazeutischen Industrie reproduktionstoxikologische Tierexperimente durchgeführt. Leider sind diese Daten nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Aufgrund einer unterschiedlichen genetischen Ausstattung führen exogene Noxen nicht zwangsläufig zu gleichen Resultaten beim Menschen. Darüber hinaus werden in den Tierversuchen meist extrem hohe Dosierungen verabreicht, welche die humantherapeutischen Größenordnungen um Potenzen übersteigen.

Kontrollierte Studien an schwangeren Patientinnen verbieten sich meist aus ethischen Gründen, so dass - im Gegensatz zu den sonst überwiegend gut

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

dokumentierten Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln - relativ wenig fundiertes Datenmaterial aus kontrollierten Studien in der Schwangerschaft vorliegt.

Erkenntnisse über die Teratogenität von Arzneimitteln beim Menschen lassen sich auch durch Sammlung von Fällen nach Exposition in Unkenntnis der Gravidität gewinnen. Einen idealen Zugang zu diesem Kollektiv besitzen teratologische Beratungsstellen.

#### **Risikoklassifizierung von Arzneimitteln**

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollen Arzneimittel grundsätzlich nur bei strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind angewendet werden. Eine Gegenanzeige (Kontraindikation) oder Anwendungsbeschränkung (strenge Indikationsstellung) in Schwangerschaft bzw. Stillzeit lässt den Arzt im Unklaren, wie schwerwiegend diese Angabe sein kann. So können dieser Aussage Erkenntnisse über eine Schädigung der Frucht bzw. des Säuglings zugrunde liegen; sie kann aber auch aus Vorsichtsgründen angegeben sein, ohne dass sich bei langjähriger Anwendung ein Verdacht auf eine Fruchtschädigung ergeben hat.

Von verschiedenen Institutionen wurde versucht, die pränatale Toxizität von Arzneimitteln in Risikogruppen einzustufen. Da es sich insbesondere in Anbetracht des häufig begrenzten Kenntnisstandes nur um eine grobe Kategorisierung handelt, sind diese Schemata für die individuelle Risikobeurteilung oft nur von begrenztem Nutzen. Die in Deutschland gebräuchliche Klassifizierung in elf Kategorien (Rote Liste) lässt keine klare Unterscheidung zwischen Therapieempfehlung einerseits und zurückliegender Exposition andererseits zu.

#### **Vorsichtsmaßnahmen bei Frauen im fertilen Alter**

Bei Verordnungen an Frauen im fertilen Alter sollten man immer auch an eine Schwangerschaft denken. Eine Anwendung von erprobten älteren Präparaten ist

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

diesbezüglich vorzuziehen. Ist eine Behandlung mit erwiesenen Teratogenen unumgänglich, sollte für eine sichere Kontrazeption gesorgt werden (z. B. bei Retinoiden).

#### **Empfehlungen bei Kinderwunsch bzw. eingetretener Gravidität**

Bei chronisch kranken Patientinnen sollte man bei Kinderwunsch eine frühzeitige Einstellung auf eine in der Schwangerschaft erprobte Medikation anstreben. Für die meisten Erkrankungen existieren Therapieoptionen, die kein teratogenes Risiko mit sich bringen.

Auf keinen Fall sollte bei Patientinnen mit chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Epilepsie oder arterieller Hypertonie aus Angst vor Fehlbildungen auf jegliche Medikation verzichtet werden, da ein abruptes Absetzen zu einer Exazerbation der Grunderkrankung mit schweren Folgen für Mutter und Kind führen kann. Grundsätzlich sind Monotherapien mit einer möglichst moderaten Dosierung anzustreben. Dies gilt insbesondere für die sensible Zeit der Organogenese im ersten Schwangerschaftsdrittel.

#### **Schädigung durch Arzneimittelanwendung**

Oft werden von Patientinnen in Unkenntnis der Gravidität Medikamente eingenommen. Die aus juristischen Gründen sehr vorsichtig formulierten Angaben der Beipackzettel verursachen bei Schwangeren und betreuenden Ärzten häufig große, aber meist unbegründete Besorgnis. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch lässt sich nur bei wenigen Präparaten ableiten, sofern diese in der sensiblen Phase der Organogenese verabreicht worden sind.

Die in Tab. 1 aufgeführten Arzneimittel müssen als embryotoxisch eingestuft werden. Unter diesen Substanzen ist jedoch in Abhängigkeit von Dosis und Expositionszeit nur in wenigen Situationen (z. B. bei Retinoiden, Zytostatika im

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

I.Trimenon) ein Abbruch der Schwangerschaft ernsthaft zu erwägen. Ansonsten sollte lediglich die Pränataldiagnostik intensiviert werden.

Bei Anwendung in der Fetalperiode (II./III.Trimenon) ist unter den in Tab. 2 aufgelisteten Substanzen mit Komplikationen zu rechnen. Bei einer Anwendung bis unmittelbar zur Geburt sollte man auf die in Tab. 3 genannten Probleme beim Neugeborenen achten.

Tab. 1: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Embryonalperiode	
Medikament	Schädigung
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Androgene	Maskulinisierung (ab etwa 8. SSW)
Antikonvulsiva Carbamazepin Valproinsäure	Multiple Fehlbildungen v. a. Neuralrohrdefekte v. a. Neuralrohrdefekte
Ergotamin	Disruptionsanomalien
Kumarinderivate (Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin)	Diverse Fehlbildungen (bei Exposition über 8. SSW)
Leflunomid	Anophthalmie/Mikrophthalmie, Hydrozephalus, Skelettanomalien im Tierversuch bei moderaten Dosen (beim Menschen bislang kein Nachweis!)
Lithium	Herz-/Gefäßfehlbildungen (nach neueren Publikationen nur gering erhöhtes Risiko!)
Mycophenolatmofetil	orofaziale Spaltbildung, Mikrotie, Atresie des äußeren Gehörgangs, Mikrognathie,

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

	Hypertelorismus
Misoprostol	Hirnnerven- und Extremitätendefekte
Penicillamin	Cutis laxa
Radiopharmaka	Multiple Defekte
Retinoide/Vitamin A (> 25.000 IE/Tag)	Multiple Fehlbildungen
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Zytostatika	Multiple Fehlbildungen

Tab. 2.: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Fetalperiode	
Medikament	Schädigung
ACE-Hemmer/AT-II-Rezeptor-Antagonisten	Nierenschäden
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Antiphlogistika (nichtsteroidal)	Verschluss des Ductus arteriosus
Androgene	Maskulinisierung
Ergotamin	Perfusionsstörung, IUFT
Glukokortikoide	Wachstumsrestriktion
Iodüberdosierung	Hypothyreose
Kumarinderivate	Intrazerebrale Blutungen
Radiopharmaka	Multiple Defekte
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Immunsuppression, Wachstumsrestriktion

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Tab. 3: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Peripartalperiode	
Medikament	Schädigung
ACE-Hemmer/ AT-II-Rezeptor- Antagonisten	Nierenschäden
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Antidepressiva (tri- /tetrazyklisch)	Anpassungsstörungen
Barbiturate	Atemdepression, Entzugssymptome
Benzodiazepine	Anpassungsstörungen, Entzugssymptome
Ergotamin	Perfusionsstörung, Fruchttod
Neuroleptika	Extrapyramidalmotorische Störung
Kumarinderivate	Blutungsrisiko
Chloramphenicol	Grey-Syndrom
Lithium	Zyanose, Hypotonie, Hypothermie, Lethargie
Nitrofurantoin	Hämolytische Anämie, Ikterus
Opiate	Entzugssymptome
Sulfonamide	Hyperbilirubinämie
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne

#### Literatur:

Paulus WE, Lauritzen C  
(2015) Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. 24.  
Aktualisierung. Spitta, Balingen