



Arzneiverordnung  
in der Praxis

# AKTUELLE ARZNEITHERAPIE 1998



ARZNEIMITTELKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Dokumentation der von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gestalteten Sektion des 22. Interdisziplinären Forums „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ der Bundesärztekammer am 31. Januar 1998 in Köln

Redaktion:

Dr. med. Justina Engelbrecht

Dr. phil. Burkhard Dietz

Sonderdruck herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“, Band 22 (1998/99), mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzte-Verlages, Köln

# AKTUELLE ARZNEIMITTELTHERAPIE

1998

Sonderdruck aus „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“,  
Band 22 (1998/99), Deutscher Ärzte-Verlag

## INHALT

<b>Vorwort</b> .....	<b>4</b>
B. Müller-Oerlinghausen	
<b>Aktuelle Arzneitherapie 1998</b> .....	<b>7</b>
R. Stahlmann, K. Riecke	
<b>Teratogene Effekte von Arzneimitteln</b> .....	<b>9</b>
J. C. Fröhlich, M. Lumpe, D. O. Stichtenoth	
<b>Arzneimittelinformation, ein Aufgabengebiet der Klinischen Pharmakologie</b> .....	<b>25</b>
H. Meden, W. Kuhn	
<b>Medikamentöse Therapie akuter und chronischer Erkrankungen in der Schwangerschaft</b> .....	<b>29</b>
K.-O. Haustein	
<b>Arzneimittel in der Stillperiode</b> .....	<b>39</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>

# VORWORT

## Aktuelle Arzneitherapie

Seit 1976 lädt die Bundesärztekammer einmal jährlich alle Ärztinnen und Ärzte zu ihrem Interdisziplinären Forum nach Köln ein. Das Forum steht unter dem Motto „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ und hat sich in den vergangenen 20 Jahren zu einer festen und beliebten Größe im doch sehr ausgefüllten „medizinischen Kongreßkalender“ entwickelt.

Die zunehmende Akzeptanz nicht nur in der Ärzteschaft, sondern auch bei Journalisten und in der Öffentlichkeit zeigen, daß das Forum mit seinem vielfältigen Themenangebot den richtigen Trend trifft. Dieses Forum ist keine übliche Fortbildungsveranstaltung und hat nicht das Ziel, dem einzelnen Arzt Neues zu vermitteln. Vielmehr ist es ein „Markt für Fortbildung“, auf dem dargestellt werden soll, was medizinisch wissenschaftlich neu ist und interdisziplinär diskutiert werden sollte. Dabei wurden stets die niedergelassenen Praktiker und Allgemeinmediziner, also

die hausärztlich tätigen Ärzte, besonders angesprochen.

Von Anfang an dabei ist auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Seit einigen Jahren bestreitet sie – inzwischen schon fast traditionell – im Rahmen des Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer den Samstagvormittag unter dem Thema „Aktuelle Arzneimitteltherapie“. Eine Hauptaufgabe der AkdÄ ist es seit jeher, die Ärzte in allen Fragen der rationalen Arzneimitteltherapie (und nicht nur der Arzneysicherheit) zu beraten. Es sei in dem Zusammenhang erinnert an weitere Tätigkeiten auf diesem Gebiet wie z.B. das Taschenbuch „Arzneiverordnungen“, an das Bulletin „Arzneiverordnung in der Praxis“ und schließlich – seit nunmehr drei Jahren – die sehr erfolgreichen „Therapieempfehlungen“.

Was lag näher, als mit diesem Anliegen den direkten Kontakt mit der Ärzteschaft zu suchen und die Botschaften der AkdÄ im Rahmen des Interdisziplinären Forums „vor Ort“ zu vermit-

teln. Die AkdÄ hat sich dabei in dem Bereich, in dem sie uneingeschränkte Kompetenz besitzt, ein Podium geschaffen, um den Dialog mit dem praktisch tätigen Arzt zu führen und ihn auf dem aus unterschiedlichen Gründen sehr schwierigen Feld der Arzneimitteltherapie zu unterstützen und mit ihm brennende Fragen zu diskutieren.

Die vorliegende Broschüre versucht Antworten auf ebensolche Fragen zu geben. Sie vermittelt durch Wiedergabe der Vorträge dem interessierten Arzt einen Einblick in die im Rahmen des 22. Interdisziplinären Forums im Januar 1998 auf dem Symposium „Aktuelle Arzneitherapie“ referierten und diskutierten Themen

In knapper, übersichtlicher Form erhält der Arzt wichtige Informationen zu Fragen der aktuellen und rationalen Arzneitherapie mit Ratschlägen für die tägliche Praxis. So können die Ärztinnen und Ärzte, die keine Möglichkeit hatten, diese Veranstaltung zu besuchen, durch die Lektüre dieser Broschüre an Wissen und Erkenntnissen auf dem Arzneimittelsektor teilhaben.

- **Teratogene Effekte von Arzneimitteln**
- **Arzneimittelinformation, ein Aufgabengebiet der Klinischen Pharmakologie**
- **Medikamentöse Therapie akuter und chronischer Erkrankungen in der Schwangerschaft**
- **Arzneimittel in der Stillperiode**

# Aktuelle Arzneitherapie 1998

B. Müller-Oerlinghausen

Ich begrüße Sie im Namen des Vorstands und der Geschäftsstelle der AkdÄ zu diesem Vormittag, der ein Thema behandelt, mit dem wir uns immer wieder zu beschäftigen haben und das zwei Schwerpunkte unserer Arbeit exemplarisch integriert: Nämlich *Arzneimittelsicherheit* und *Arzneimittelinformation*. Beide Aspekte der Kommissionstätigkeit haben eine lange Tradition: Das Ziel der kompetenten und neutralen, wissenschaftlich fundierten Bewertung von Arzneimitteln und der Vermittlung solcher kritischen Bewertung an die Ärzteschaft war der ursprüngliche Gründungsimpetus für die Kommission schon im Jahre 1911. Wörtlich wurde seinerzeit, als die Arzneimittelkommission innerhalb des deutschen Kongresses für Innere Medizin gebildet wurde, angefragt, „ob nicht der Kongreß von sich aus Maßregeln ergreifen könnte, um dem immer unerträglicher um sich greifenden Unwesen in der Produktion und vor allem auch in der Anpreisung neuer Arzneimittelpräparate einen Damm zu setzen“. Ihren publikatorischen Ausdruck findet diese Tradition in unserem gerade in der 18. Auflage herausgekommenen Buch „Arzneiverordnungen“, das eine überaus positive Resonanz in der kurzen Zeit seit dem Erscheinen gefunden hat, worüber wir uns freuen; schon nächste Woche treffen wir uns in Berlin zur Vorbereitung der 19. Auflage, die pünktlich zum September 1999 erscheinen soll.

Unsere Informationsstrategien haben sich gerade in den letzten zwei Jahren erheblich verstärkt und verbreitert: Dazu gehört unser regelmäßiges Bulletin „Arzneiverordnungen in der Praxis“ inclusive der 20 Therapieempfehlungen, von denen 8 be-

reits erschienen sind, dazu gehören aber auch eine erheblich verstärkte Presseaktivität oder die Einrichtung unseres Fax-Informationsdienstes wie auch unsere ganz neue Zusammenarbeit mit verschiedenen Krankenkassen, um Informationsbroschüren für Patienten zu erstellen, bis hin zu dezentralen Informationsveranstaltungen zusammen mit einzelnen Ärztekammern oder Fortbildungsakademien; insbesondere muß hier genannt werden unsere enge Zusammenarbeit mit dem Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung der Bundesärztekammer, die sich nicht nur in dieser Veranstaltung, sondern z.B. auch in den Fortbildungsseminaren zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln darstellt. Hierzu haben wir soeben unter der Federführung unseres Mitglieds, Prof. Wink, eine Broschüre gemeinsam mit der Bundesärztekammer herausgebracht, die Sie vielleicht schon in der Hand gehabt haben und die Sie allen Kollegen, die klinische Prüfungen betreiben, insbesondere in der niedergelassenen Praxis, empfehlen sollten.

Die Arzneimittelsicherheit wurde als aktuelle Herausforderung im besonderen seit dem Contergan-Unglück von der Kommission begriffen und hat dann zeitweise unsere zentrale Aufgabe dargestellt, zumindest so lange, bis durch entsprechende nationale und internationale Regelungen auch die nationalen Gesundheitsbehörden in den Stand gesetzt wurden, diese Aufgabe gemeinsam mit uns zu übernehmen. (Die Wichtigkeit dieser gemeinsamen Arbeit muß wohl gelegentlich verdeutlicht werden, damit nicht von den verschiedensten Interessen getriebene dezentrale Aktivitäten der Pharmakovigilanz in diesem Lande an der Ärzteschaft bzw. dem BfArM bewußt oder unbewußt vorbeigeplant werden, wie in der jüngsten Vergangenheit geschehen.)

Ich darf in diesem Zusammenhang daran erinnern, daß die Formulierungen des neuen deutschen Arzneimittelgesetzes (1976) ganz wesentlich unter dem Einfluß der AkdÄ zustandegekommen sind. Manchem Kollegen und auch Journalisten fließt heute

die Kritik an den zu langen und oft aversiven Beipackzetteln locker aus dem Griffel - aber vergessen wir dabei nicht: Für die Einführung einer kritischen, behördlich überprüften Packungsbeilage haben die Kommission und andere Institutionen unter dem Eindruck der Contergan-Katastrophe jahrelang in diesem Lande kämpfen müssen. Und ich würde es persönlich nicht gerne sehen, wenn bedingt durch EU-Regelungen, wo das schwächste Glied der Kette unter Umständen bestimmend ist, unsere bisherigen Beipackzettel auf das Niveau von gewissen Ländern herabsinken würden. Das schließt die Forderung natürlich auch unsererseits nicht aus, daß der Beipackzettel verbessert werden sollte. Und dies betrifft vielleicht auch gerade die Angaben zur Anwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft. Denn, wie Sie von Prof. Frölich noch hören werden, ist dies ein Problem, mit dem nicht nur die Kommission, sondern auch andere Arzneiinformationsdienste mit am häufigsten konfrontiert werden, sowohl seitens der Kollegenschaft wie der Patienten. Auch der Arzt weiß häufig die pauschalen Angaben zur Teratogenität von Arzneimitteln etwa in der Roten Liste oder der Fachinformation nicht adäquat zu interpretieren. Hier wird hoffentlich das Eingangsreferat von Prof. Stahlmann etwas mehr Klarheit schaffen.

Was kann aber nun bei häufigen Indikationen in der Schwangerschaft und Stillzeit (Hochdruck, Infektionen, Rheuma etc.) risikolos oder ggf. mit welchem Risiko verordnet werden, was nicht? Darauf versuchen heute ein Gynäkologe und ein klinischer Pharmakologe praktische Antworten zu geben.

Über die praxisorientierte Information der Ärzteschaft hinaus aber muß uns gerade in diesem Feld die kontinuierliche Aufklärung der Bevölkerung am Herzen liegen, die wir nicht allein den Verbraucherverbänden überlassen können. So hat sich bekanntlich die AkdÄ in den vergangenen Monaten immer wieder kritisch und öffentlich mit dem Thema „Medikamentenangebote

im Internet“ auseinandergesetzt. Wie nötig es ist, hier die Bevölkerung zu warnen, geht eben z.B. daraus hervor, daß Vitamin A-haltige Medikamente, Retinoide, die ein hohes teratogenes Potential besitzen, im Internet mit betrügerischen Indikationen und völlig unzureichenden Sicherheitshinweisen angeboten werden. „Nur der intelligente Patient überlebt die heutige Medizin“ soll ich angeblich einmal gesagt haben. In jedem Falle gilt, - auch vor dem Hintergrund von z.B. kasuistischen Erfahrungen der Kommission mit der ärztlichen Verordnung von Retinoiden in offenkundiger Unkenntnis des Risikos von Fehlbildungen - daß „gut informierter Arzt plus gut informierter Patient“ eine bessere Compliance, höhere Handlungseffektivität und eben auch größere Arzneimittelsicherheit wahrscheinlich machen. In diesem Sinne wünsche ich uns einen anregenden und informativen Vormittag.

# Teratogene Effekte von Arzneimitteln

R. Stahlmann, K. Riecke

Unter der „teratogenen Wirkung“ einer Substanz wird nach einer strengen Definition die „Auslösung von grobstrukturellen Fehlbildungen durch Einwirkung während der Organogenese“ verstanden. Es muß jedoch beachtet werden, daß auch in anderen Phasen der pränatalen Entwicklung *strukturelle* und *funktionelle Anomalien* verursacht werden können, die wahrscheinlich insgesamt nicht weniger bedeutsam sind als die während der Organogenese ausgelösten Schäden. Es hat sich bewährt, von diesen beiden Arten vorgeburtlich induzierter Schäden weitere embryo- bzw. fetotoxische Wirkungen zu unterscheiden: ein pränatal induzierter Fruchttod, der sich als Präimplantationsverlust oder Abort äußern kann, sowie Retardierungen und schließlich transplazentar hervorgerufene kanzerogene Wirkungen (Tabelle 1).

Art der Schädigung	Beispiel für ein Arzneimittel
Fruchttod (Abort)	Misoprostol
Grob-strukturelle Anomalie	Thalidomid, Isotretinoin
Geringgradige Anomalien	Phenytoin u.a.
Fetale Veränderungen	Captopril, Indometacin
Funktionelle Anomalie	nicht bekannt*
Retardierungen	diverse
Kanzerogene Wirkung	Diethylstilbestrol

\* Bisher ist kein Arzneimittel bekannt, das *ausschließlich* funktionelle Veränderungen eines Organsystems nach pränataler Gabe hervorruft; tierexperimentell sind solche Möglichkeiten jedoch gezeigt worden.

**Tabelle 1:** Arten pränatal-induzierbarer Schäden beim Menschen

## Informationen über teratogene Wirkungen von Arzneimitteln

Es existieren zahlreiche Nachschlagewerke und andere Informationsquellen, die Auskunft über die Risiken bestimmter Arzneimittel in der Schwangerschaft geben sollen. Dabei handelt es sich nicht nur um umfangreiche Bücher, sondern es existieren auch Datenbanken, die zum Beispiel online oder auf CD-ROM erhältlich sind und aktuelle Auskünfte über die Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft geben [z.B. *REPRORISK* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart). *REPRORISK* beinhaltet die vier Datenbanken „Teris“ (Teratogenitäts-Informationssystem der University of Washington), „Shepard's Catalog of Teratogenic Agents“, „Reprotext“ (erfaßt 600 Industrie-Chemikalien) und „Reprotox“]. Trotz all dieser Informationsmöglichkeiten bleibt bei der Beratung von Frauen vor oder während der Schwangerschaft meist eine erhebliche Unsicherheit zurück, die dadurch begründet ist, daß die zugrundeliegenden Daten oft nicht ausreichend sind. Die Gründe hierfür sind vielfältig: ältere Arzneimittel sind oft nicht nach heutigen Standards untersucht, und die vorhandenen Informationen über neue Arzneimittel werden meist nicht adäquat veröffentlicht.

Eine bereits vor etwa 10 Jahren publizierte Bestandsaufnahme der Datenlage zeigte, daß bei 70% von etwa 1500 Arzneimitteln, die in Deutschland erhältlich sind (nur Monopräparate), praktisch keine detaillierte Information über mögliche pränatal-toxische Risiken vorhanden ist (weder tierexperimentelle Ergebnisse noch Humandaten). Als ausreichend wurde die Datenlage damals nur bei weniger als 10% der evaluierten Arzneimittel eingestuft (Stahlmann und Neubert, 1987).

An diesem Dilemma hat sich bis heute nichts Wesentliches geändert. In einer Zusammenstellung aus den USA wurde die Datenlage für die 157 am häufigsten benutzten Arzneimittel bewertet (Friedman et



Arzneistoff	Risiko <sup>1</sup>	Datenlage <sup>2</sup>	Arzneistoff	Risiko <sup>1</sup>	Datenlage <sup>2</sup>
Acetylsalicylsäure	? / 0	+ / ++	Ibuprofen	+	+
Aciclovir topisch	?	(+)	Indometacin	*	*
Aciclovir systemisch	? / 0	+ / ++	Loperamid	?	(+)
Allopurinol	?	0	Maprotilin	?	0
Amitriptylin	? / 0	+	Mestranol	0	+
Amoxicillin	?	0	Methyldopa	?	(+)
Ampicillin	0	+ / ++	Metoclopramid	? / 0	(+) / +
Atenolol	?	(+)	Metoprolol	?	(+)
Betamethason	?	(+)	Miconazol topisch	? / 0	+ / ++
Captopril	*	*	Norgestrel	0 / +	(+) / +
Carbamazepin	++ / +++	+ / ++	Nystatin	0	+ / ++
Cefaclor	?	0	Oxazepam	?	0
Chlordiazepoxid	? / 0	+ / ++	Penicillin	0	++
Chlorpromazin	? / 0	+ / ++	Phenobarbital	+ / ++	+ / ++
Chlorthalidon	? / 0	+	Phenylbutazon	?	(+)
Cimetidin	?	0	Phenytoin	++ / +++	+ / ++
Clonidin	?	(+)	Prazosin	?	(+)
Clotrimazol	? / 0	(+) / +	Prednison	? / 0	(+) / +
Codein	? / 0	+ / ++	Promethazin	0	++ / +++
Diazepam	+	++	Propranolol	?	(+)
Digoxin	? / 0	+	Spirolacton	?	0
Dihydroergotamin	?	0	Sulfamethoxazol	? / 0	(+) / +
Diphenhydramin	? / 0	+ / ++	Terbutalin	?	0
Dipyridamol	? / 0	(+) / +	Tetracyclin	*	*
Doxycyclin	*	*	Theophyllin	? / 0	(+) / +
Enalapril	*	*	Triamcinolon	?	(+)
Erythromycin	0	+ / ++	Triamteren	?	0
Ethinylestradiol	0	++	Triazolam	? / 0	0
Furosemid	?	(+)	Trimethoprim	? / 0	(+) / +
Haloperidol	? / 0	+	Warfarin	++ / +++	++
Hydrochlorothiazid	? / 0	+	Zalcitabin	?	0
Hydrocortison	? / 0	(+) / +	Zidovudin	? / 0	(+) / +

\* Keine teratogene Wirkung im klassischen Sinne, bei unbefriedigender Datenlage für das erste Trimenon. Schäden sind jedoch für die spätere Schwangerschaft gut belegt: Zahnschäden nach Tetracyclinen, diverse Veränderungen durch ACE-Hemmer, frühzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und andere Wirkungen durch Indometacin (s. Text).

Modifiziert nach Friedman et al., 1990 und TERIS, 1997 (s. Text)

**Risiko**

TERIS Bezeichnung (Stand 12-97)	Übersetzung	Symbol
unknown / undetermined	unbekannt	?
unlikely	unwahrscheinlich	?/0
none	kein Risiko	0
minimal	minimal	+
small	gering	++
moderate	mäßiges Risiko	+++

**Datenlage**

TERIS Bezeichnung (Stand 12-97)	Übersetzung	Symbol
very poor	keine Daten	0
poor	unzureichende Datenlage	(+)
fair	befriedigende Datenlage	+
good	gute Datenlage	++
excellent	exzellente Datenlage	+++

**Tabelle 2:** Teratogenes Risiko und Datenlage häufig verschriebener Arzneimittel

al., 1990). Dabei wurde die Datenlage bei jeder zweiten Substanz als unzureichend eingestuft. Unter den bewertbaren Arzneistoffen wurde das teratogene Risiko bei mehr als 90% der Substanzen als minimal oder gering angesehen. In der Tabelle 2 werden die Ergebnisse für einige dieser Bewertungen zusammengefaßt.

### Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme während der Schwangerschaft

Im Zusammenhang mit der Frage nach möglichen pränatal-toxischen Wirkungen von Arzneimitteln sind mehrere Situationen geläufig. Falls es sich um eine geplante Schwangerschaft handelt und die Patientin an einer chronischen Erkrankung leidet, die eine kontinuierliche Arzneimitteleinnahme notwendig macht, kann versucht werden, aus den möglichen Alternativen dasjenige Arzneimittel auszuwählen, das mit den geringsten Risiken belastet ist. Obwohl jedem Arzt die Schwierigkeiten bekannt sind, die sich dabei ergeben können, handelt es sich um eine vergleichsweise einfache Situation. Seit vielen Jahren gibt es Versuche, die entsprechenden Informationen über pränatal-toxische Wirkungen von Arzneimitteln in ein „Raster“ zu bringen und Arzneimittel nach ihrem Risiko zu klassifizieren. Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hat zu diesem Zweck etwa die Kategorien A, B, C, D und X etabliert, die entsprechenden Nachschlagewerken entnommen werden können (Physician's Desk Reference; Briggs et al., 1994). Die „Rote Liste“ bietet in Deutschland ein anderes Klassifizierungsschema an: hier werden Chiffren von Gr1 bis Gr11 angegeben, die als ein erster Schritt zur differenzierten Erläuterung einer Anwendungsbeschränkung zu verstehen sind. Gegenüber der pauschalen Angabe „Kontraindikation: Schwangerschaft“ kann dies als ein Fortschritt angesehen werden.

Weitaus häufiger ist die Situation, daß eine Frau in der Frühschwangerschaft Me-

dikamente eingenommen hat und nun retrospektiv Aussagen zu der Höhe des Risikos gemacht werden sollen. Für diese Situation sind die FDA-Klassifizierung und andere Informationssysteme jedoch nicht entwickelt worden. In den meisten Fällen reichen die verfügbaren Informationen für eine wissenschaftlich exakte Abschätzung des Risikos bei weitem nicht aus. Dabei sollte nicht vergessen werden, daß dieses eine häufige Situation ist. Die Mehrheit der Frauen nimmt während der Schwangerschaft Medikamente ein, wie sich aus vielen Erhebungen aus Deutschland und anderen Ländern ableiten läßt. Die Ergebnisse einer aktuellen Bestandsaufnahme an einer allerdings recht kleinen Gruppe von schwangeren Frauen aus einer Klinik in den USA werden in der Tabelle 3 dargestellt (Splinter et al., 1997).

Bekannterweise sind zahlreiche Medikamente „während der Schwangerschaft kontraindiziert“. Andererseits haben sich nur sehr wenige Arzneistoffe in therapeutischer Dosierung als für den Menschen eindeutig teratogen und embryotoxisch erwiesen, so daß eine Unterbrechung der Schwangerschaft aus diesem Grunde ratsam erschiene. Ein Beispiel soll dazu dienen, diese auf den ersten Blick paradoxe Situation zu verdeutlichen: Bei einer schwangeren Patientin wird eine bakterielle Infektion der Harnwege festgestellt. Zahlreiche Medikamente stehen zur Behandlung zur Auswahl. In den meisten Fällen wird man ein  $\beta$ -Laktamantibiotikum, wie zum Beispiel Amoxicillin, verordnen. Cotrimoxazol wäre eine mögliche, häufig verordnete Alternative bei dieser Indikation, doch gilt das Kombinationspräparat aus einem Sulfonamid und Folsäureantagonisten als „kontraindiziert“. Andererseits wird eine „versehentliche“ Einnahme von Cotrimoxazol im ersten Trimenon nicht als Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch angesehen. Die Einnahme des Medikamentes, das in höherer Dosierung im Tierexperiment pränatal-toxisch ist, hat also keine direkte Konsequenz im individuellen Fall.

**Tabelle 3:** Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme bei schwangeren Frauen (Anzahl der Frauen in einer Gruppe von 100 Patientinnen)

Arzneimittel	Vor der Schwangerschaft	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
<b>A) Freiverkäufliche Medikamente</b>				
Acetylsalicylsäure	12	2	2	2
Antazida	9	15	22	35
Antihistaminika	29	7	19	19
Antimykotika	–	2	2	11
Eisen / Calcium	3	26	44	42
Laxantien	2	5	5	4
NSAID	29	3	3	4
Paracetamol	51	50	58	53
Sympathomimetika	22	5	11	28
Vitamine	12	70	86	87
<b>B) Verschreibungspflichtige Medikamente</b>				
Antibiotika	10	21	24	33
Antidepressiva	4	1	1	–
Antiemetika	–	6	6	8
Antihypertensiva	–	1	3	5
Antikonvulsiva	1	1	1	1
Estrogene	9	1	–	–
Insulin	–	2	4	5
Kortikoide	2	–	5	5
Progestagene	10	4	1	–

mod. nach Splinter et al., 1997

Cotrimoxazol ist ein typisches Beispiel für eine große Gruppe von Arzneimitteln, bei denen ein „Verdacht“ auf teratogene Wirkungen besteht, beim Menschen aber bisher keine Hinweise auf entsprechende Wirkungen vorliegen. Angesichts solcher Diskrepanzen wird nicht selten eine generelle Unsicherheit im Umgang mit solchen Situationen entstehen. Dabei gibt es durchaus mehrere mögliche Gründe für solche Diskrepanzen.

**Diskrepanzen zwischen tierexperimentellen und epidemiologischen Daten**

Eine mögliche Ursache für Unterschiede in der toxikologischen und epidemiologischen

Datenlage könnte darin begründet sein, daß der nachgewiesene Effekt nur bei der untersuchten Spezies (z.B. Ratte oder Kaninchen) auftritt und der Mensch grundsätzlich anders reagiert. Solche grundsätzlichen Speziesunterschiede sind bekannt, stellen aber eher die Ausnahme dar. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, werden die entsprechenden toxikologischen Untersuchungen häufig an zwei verschiedenen Spezies durchgeführt.

„Diskrepanzen“ zwischen den tierexperimentellen Befunden und den epidemiologischen Daten werden in vielen Fällen dadurch bedingt sein, daß die experimentell beobachteten Wirkungen bei deutlich höheren Dosierungen auftreten und daß diese bei der Verabreichung therapeutischer Dosierungen beim Menschen nicht auftreten. Es ist bekannt, daß teratogene Wirkungen

(ebenso wie andere toxische Wirkungen) dosisabhängig auftreten und daß die entsprechenden Dosis-Wirkungskurven relativ steil verlaufen. Das bedeutet also, daß bereits geringe Änderungen der Höhe der Exposition zu erheblichen Veränderungen im Ausmaß der teratogenen Effekte führen und daß bereits bei geringen Änderungen der Exposition (etwa eine Verdoppelung der Dosis) die Fehlbildungsinzidenz zum Beispiel von < 10% auf > 90% ansteigen kann. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß ein direkter, abschließlicher Vergleich von Dosierungen, die im Experiment verwendet worden sind, und Dosierungen, die beim Menschen angewandt werden, in den allermeisten Fällen nicht sinnvoll ist. Aufgrund des unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhaltens der Arzneistoffe bei Nagetieren und beim Menschen ist es für einen Vergleich essentiell, pharmakokinetische Daten mit heranzuziehen. Pharmakokinetische Untersuchungen bei Versuchstieren werden im Rahmen der präklinischen Arzneimittelprüfung durchgeführt, doch in den meisten Fällen nicht publiziert. Damit fehlt dem informationssuchenden Arzt die rationale Basis für jeden Versuch einer Risikoabschätzung.

Schließlich kann ein Fehlen von Hinweisen auf mögliche Effekte beim Menschen dadurch bedingt sein, daß sie aufgrund der „Unschärfe“ epidemiologischer Studien nicht nachgewiesen werden können. Dies ist ein besonders kritischer Punkt, der leider allzu häufig vernachlässigt wird. Es soll daher an dieser Stelle erläutert werden, warum es schwierig ist, eine geringe Risikohöherhöhung für kindliche Fehlbildungen mit der gebotenen wissenschaftlichen Zuverlässigkeit nachzuweisen. Es ist ebenfalls wichtig, sich darüber klar zu sein, daß eine geringe Erhöhung eines Risikos in einem individuellen Fall oft ohne Bedeutung ist, gesundheitspolitisch sich aber eine ganz andere Perspektive ergibt.

### Spontanrate kindlicher Fehlbildungen

Von entscheidender Bedeutung für die Schwierigkeiten, die sich ergeben, wenn eine wissenschaftlich fundierte Aussage gemacht werden soll, ist dabei die sogenannte „Spontanrate“ von Fehlbildungen. Die Inzidenz der bei der Geburt erkennbaren „gröberen Fehlbildungen“ liegt bei etwa 2% der Lebendgeborenen (Heinonen et al., 1977). Werden geringgradige Abnormitäten, wie zum Beispiel Ohranhängsel, Ohrkerbe oder Naevus flammeus, mitgezählt, so übersteigt die Häufigkeit der abnormen Entwicklungen die 30%-Grenze (Queißer-Luft et al., 1994). Jede einzelne, definierte grob-strukturelle Abnormität tritt „spontan“ mit einer Häufigkeit von unter 1% – meist von weniger als 1‰ – auf. Ein substanzbezogener Effekt kann daher immer nur als eine (statistisch signifikante) Erhöhung über diese Spontanrate hinaus verifiziert werden, und eine exakte Definition des Begriffs „Fehlbildung“ ist unerlässlich für einen Vergleich verschiedener Gruppen. Da in jedem beliebigen, genügend großen Kollektiv (ganz gleich ob exponiert oder nicht) „spontan“ eine bestimmte Zahl von Fehlbildungen auftritt, ist die Aussagekraft einzelner Kasuistiken sehr gering. In einem Einzelfallbericht kann nur ein Verdacht ausgesprochen werden, der in fundierten Studien bestätigt werden muß.

Wenn es als erwiesen gelten könnte, daß die Einnahme eines häufig angewandten Arzneimittels das Risiko für eine bestimmte Fehlbildung, die mit einer Spontaninzidenz von 0,3% auftritt, verdoppelt, so würde dies für die Schwangere bedeuten, daß die Chance für ein gesundes Kind nun nicht mehr bei 97% liegt, sondern 96,7% beträgt (unter der Annahme einer Fehlbildungsrate von 3%). Damit ist das individuelle zusätzliche Risiko so klein (wahrscheinlich im Bereich der Fluktuation der Spontanrate), daß es wahrscheinlich für jede Frau akzeptabel erscheint. Wenn unter den gleichen Annah-

men jedoch die gesamte Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland betrachtet wird, kann sich diese unerwünschte Wirkung durchaus in Form von mehr als 100 fehlgebildeten Kindern niederschlagen - dies ist wohl für die meisten Menschen nicht akzeptabel.

Daher ist es von großer Bedeutung, sich intensiv mit dem Thema „Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft“ auseinanderzusetzen und darauf hinzuwirken, daß bei einer Pharmakotherapie in der Schwangerschaft strenge Kriterien an die Auswahl und Dosierung der entsprechenden Arzneimittel gestellt werden. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß Beobachtungen beim Menschen nur sehr selten eindeutige Hinweise auf eine pränatal-toxische Wirkung von Medikamenten geben können!

### **Thalidomid: ein Beispiel für die Problematik der Humandaten**

Die Schwierigkeiten, die sich bei epidemiologischen Untersuchungen zur Pränataltoxizität von Medikamenten ergeben, sollen anhand von Thalidomid (Contergan®, in Deutschland nicht im Handel) erläutert werden. Da Thalidomid als „gut verträgliches“ Sedativum zu Beginn der 60er Jahre weit verbreitet war, wurde es schätzungsweise von etwa 5% aller Schwangeren während des ersten Trimenons eingenommen und hat pro Jahr zu etwa 2000 fehlgebildeten Kindern geführt. Trotz des hohen teratogenen Risikos und der weiten Verbreitung hat diese Substanz allerdings nur zu einer minimalen Erhöhung der Gesamtrate aller Fehlbildungen geführt (etwa von 2% auf 2,2%). Betrachtet man gezielt die Häufigkeiten der Phokomelien, so fällt eine klare Steigerung auf (etwa von 180 aufgrund der „Spontanrate“ erwarteten Fällen auf 630 Fälle). Da diese Fehlbildung sehr auffällig ist und sonst nur sehr selten vorkommt, konnte ein Verdacht geweckt werden. Nach der Identifizierung des ursächlichen Medikaments stellte sich die Situation ganz anders dar:

unter den Frauen mit Thalidomid-Einnahme traten anstatt der „erwarteten“ 9 Fälle nun 450 Fälle von Phokomelien auf - ein eindeutiger Hinweis auf das hohe pränatal-toxische Potential des Medikamentes. Diese Überlegungen und Schätzungen der Inzidenzen wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (Stahlmann & Neubert, 1985).

Die durch Thalidomid hervorgerufenen Fehlbildungen sind demnach nur aufgefallen, weil:

- 1) derartige Fehlbildungen „spontan“ nur sehr selten vorkommen (< 0,05%),
- 2) das Arzneimittel Contergan von sehr vielen Schwangeren genommen wurde (das Präparat war nicht verschreibungspflichtig) und
- 3) die typischen Fehlbildungen nach Thalidomid-Exposition offenbar in sehr hoher Inzidenz auftraten.

Es muß angenommen werden, daß selbst in diesem extremen Fall die Kausalbeziehung nicht so rasch erkannt worden wäre, wenn das Medikament anstatt einer Phokomelie hauptsächlich Gaumenspalten verursacht hätte, die spontan viel häufiger vorkommen. Ebenso kann angenommen werden, daß die schädliche Wirkung des Arzneimittels nicht – oder sehr viel später – aufgefallen wäre, wenn das Medikament nicht so häufig eingenommen worden wäre. Diese Überlegungen sollten Anlaß sein, die Ergebnisse aus Beobachtungen beim Menschen mit anderen Medikamenten mit Vorsicht zu interpretieren. Die epidemiologischen Studien sind oft nicht sehr aussagekräftig und können auch nur Schäden aufzeigen, die bereits eingetreten sind. Eine Prävention pränatal-induzierter Arzneimittelschäden ist praktisch nur durch entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen möglich.

Die Beschäftigung mit Thalidomid geschieht keineswegs nur aus medizinhistorischem Interesse. Die Substanz hat in den vergangenen Jahren stets eine geringe therapeutische Bedeutung gehabt und ist in den letzten Jahren durch neu entdeckte Wirkungen zu einer aktuellen Substanz ge-

worden. Vor mehr als 30 Jahren wurde schon beobachtet, daß das Medikament mit guter Wirksamkeit zur Behandlung bestimmter Formen der Lepra eingesetzt werden kann (*Erythema nodosum leprosum*), und es wird seit langem als Mittel der Wahl bei dieser Indikation angesehen (Iyer et al. 1971). Auch bei einigen anderen Erkrankungen ist Thalidomid wegen seiner Wirkungen auf das Immunsystem und auf Entzündungsvorgänge eingesetzt worden. Etwa bei graft-versus-host-Reaktionen nach Organtransplantationen, bei Morbus Crohn, bei Tuberkulose-Patienten mit Gewichtsverlust oder bei AIDS-Patienten (Vogelsang et al., 1992; Jakeman & Smith, 1994; Tramon-tana et al., 1995; Wettstein & Meagher, 1997). Gelegentlich werden jedoch die Ergebnisse von *in vitro*-Untersuchungen unkritisch interpretiert und halten einer Überprüfung im kontrollierten klinischen Versuch nicht stand. So wurde zum Beispiel postuliert, daß Thalidomid bei Patienten mit HIV-Infektion sinnvoll sein könnte, weil es *in vitro* die Vermehrung von HI-Viren hemmt (Makonkawkeyoon et al, 1993). In einer Placebo-kontrollierten Studie bei AIDS-Patienten wurde jedoch keine Reduktion der Viruslast durch Thalidomid beobachtet, dagegen zeigte sich ein eindeutig positiver Effekt auf die Abheilung von aphthösen Ulzerationen im Mund (Jacobsen et al., 1997).

Zur Zeit gibt es noch keine eindeutige Erklärung für die antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen von Thalidomid. Von großem Interesse sind jedoch die Wirkungen auf Integrin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche bei nicht-menschlichen Primaten („Marmosets“) und auch beim Menschen. Da die Veränderungen dieser Strukturen auf der Zelloberfläche sowohl mit den embryotoxischen Wirkungen als auch mit der immunsuppressiven Wirkung in Verbindung gebracht werden können, stellen sie bedeutsame neue Erkenntnisse dar (Neubert et al., 1992, 1993, 1996).

Es gibt Bemühungen, Thalidomid-Derivate zu entwickeln, die die immunmodulie-

renden Wirkungen ebenso wie Thalidomid - oder sogar in höherem Ausmaß - besitzen, aber nicht embryotoxisch wirken. Sicherlich wird man derzeit bei jeder Anwendung von Thalidomid Frauen im gebärfähigen Alter von einer entsprechenden Therapie ausschließen oder für eine absolut sichere Kontrazeption sorgen müssen. Wie schwierig das sein kann, zeigen jüngste Berichte über Thalidomid-induzierte Fehlbildungen in Südamerika (Jones, 1994, Castilla et al., 1996) und die Erfahrungen mit Retinoiden.

### Retinoide und Vitamin A: Risiken während der Organogenese

Retinoide sind synthetische Vitamin A-Derivate, die in der Dermatologie einen hohen Stellenwert als Therapeutika bei verschiedenen Erkrankungen besitzen. Tretinoin (Ainol®) und Isotretinoin (Roaccutan®) werden zur Behandlung der Akne angeboten, wobei Tretinoin ausschließlich *topisch* eingesetzt wird. Schon kurz nach der Einführung von Isotretinoin wurden Meldungen über teratogene Wirkungen beim Menschen publiziert. Schwere Schädigungen des Gehirns (Exenzephalien, Hydrozephalus), des Herzens, des Thymus sowie im kraniofaszialen Bereich (Defekte der Ohrmuschel und der Gehörgänge) wurden beschrieben. Die Auswertung von mehreren Hundert Schwangerschaften, die bisher weltweit unter einer Behandlung mit Isotretinoin eingetreten sind, zeigt, daß das Risiko für grob-strukturelle Anomalien bei exponierten Feten durchaus mit dem Risiko nach Thalidomid-Einnahme verglichen werden kann. Da dieses Risiko bereits vor der Einführung aus zahlreichen Tierversuchen bekannt war, wurde das Präparat nur unter besonderen Auflagen und Hinweisen verordnet. Es ist erstaunlich, daß es trotz dieser intensiven Warnungen in Einzelfällen zu Fehlbildungen durch Isotretinoin kommt.

Auch andere Vitamin A-Säure-Derivate, wie Etretnat (Tigason®, nicht mehr im Han-

del) und Acitretin (Neo-Tigason®), die in der Dermatologie zur systemischen Behandlung von schwersten Verhornungsstörungen, wie z.B. bei Psoriasis oder Ichthyosis vulgaris, eingesetzt werden, sind potente Teratogene und lösen bei pränataler Gabe beim Menschen Schäden aus, die denen nach der Gabe von Isotretinoin in Inzidenz und Symptomatik ähneln (Happle et al., 1984). Sehr problematisch ist in diesem Zusammenhang die lange Halbwertszeit von Etretnat, die mit 80 bis 120 Tagen angegeben wird.

Man hat versucht, Etretnat durch weniger persistente Substanzen zu ersetzen. Acitretin ist der aktive Metabolit des Ester-“Prodrugs“ Etretnat und besitzt nur eine Halbwertszeit von 2 bis 4 Tagen. Mittlerweile konnte Etretnat aber auch im Plasma von Patienten, die mit Acitretin behandelt worden waren, nachgewiesen werden, so daß aufgrund dieses ungewöhnlichen Stoffwechselweges im Hinblick auf eine Schwangerschaft die gleichen Sicherheitsempfehlungen wie für Etretnat gelten müssen: auch nach Behandlung mit Acitretin soll eine Schwangerschaft zwei Jahre lang ausgeschlossen sein (Maier & Hönigsmann, 1996).

Nicht nur die synthetischen Retinoide können Fehlbildungen verursachen, sondern auch das physiologische Vitamin A besitzt ein teratogenes Potential. Aus Versuchen an Ratten mit hohen Vitamin A-Dosen ist das oben im Zusammenhang mit Isotretinoin beschriebene Fehlbildungssyndrom schon seit den 50er Jahren bekannt (Übersicht siehe Gelen, 1979). Vergleicht man die niedrigsten Dosen von Vitamin A und seinen Derivaten, die sich beim Menschen und im Tierversuch als teratogen erwiesen haben, so läßt sich erkennen, daß die zur Auslösung von Fehlbildungen mindestens notwendigen Dosierungen von Vitamin A in der Regel niedriger sind als die entsprechenden Dosierungen von Isotretinoin (NN, 1987).

In einer Studie an über 5000 Müttern, die Kinder mit grob-strukturellen Anomalien zur Welt gebracht hatten, wurde der mögliche Einfluß einer Vitamin A-Einnahme im

ersten Trimenon untersucht. Da bei dieser retrospektiven Untersuchung keine Dosierungen mehr zu ermitteln waren, sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu bewerten, doch erachten die Autoren das Risiko für ein fehlgebildetes Kind nach der Einnahme von *Multivitaminpräparaten*, die Vitamin A in Dosierungen von 5000 bis 10000 IE enthalten, als minimal bzw. nicht vorhanden. Fehlbildungen vom Vitamin A-Typ waren dagegen bei Kindern, deren Mütter *Monopräparate* eingenommen hatten, doppelt so häufig anzutreffen wie in der Vergleichsgruppe (Werler et al., 1990).

Auch in einer weiteren, groß angelegten Studie an über 20.000 Schwangeren wurden die Zusammenhänge zwischen hoher Vitamin A-Zufuhr in der Schwangerschaft und kindlichen Fehlbildungen gefunden. Bestimmte Fehlbildungen traten bei Kindern von Frauen, die täglich mehr als 15.000 IE Vitamin A mit der Nahrung und Vitamin-Präparaten zu sich genommen hatten, 3,5 mal häufiger auf als bei den Kindern, deren Mütter bis zu 5000 IE Vitamin A aufgenommen hatten (Rothman et al., 1995). Während die generelle Aussage, daß eine hohe Zufuhr von Vitamin A während der Schwangerschaft mit einem Risiko für kindliche Fehlbildungen assoziiert ist, durch diese Studien zunehmend abgesichert wird, bestehen durchaus noch Unsicherheiten darüber, ab welcher Dosis ein signifikantes Risiko besteht.

#### **ACE-Inhibitoren: Risiken während der Fetalperiode**

$\alpha$ -Methyldopa oder  $\beta$ -Blocker werden im allgemeinen als die geeignetsten Arzneimittel zur Behandlung einer Hypertonie während der Schwangerschaft angesehen. Allerdings sind nur  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker, wie zum Beispiel Atenolol, geeignet, da bei den nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern auch mit unerwünschten Wirkungen auf den Uterus gerechnet werden muß (Cunningham & Lindheimer, 1992; Sibai, 1996).

Hemmstoffe des Angiotensin-Konversions-Enzyms (ACE-Inhibitoren) sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn sie während der Schwangerschaft eingenommen werden, können schwere Schäden beim Feten hervorgerufen werden. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens beeinflussen ACE-Inhibitoren jedoch nicht die Vorgänge der frühen Organogenese und wirken damit auch bei Einnahme im ersten Trimenon nicht im „klassischen“ Sinne teratogen (Brent & Beckman, 1991; Lip et al., 1997).

Im Jahre 1981 wurde erstmals über Schädigungen eines Feten berichtet, nachdem die Schwangere von der 26. Woche an mit Captopril behandelt worden war. Es wurde in diesem Fall ein Oligohydramnion diagnostiziert und wegen der schlechten Situation des Feten wurde eine Sectio caesarea eingeleitet. Das Kind war anurisch, hypotensiv und verstarb nach einigen Tagen. Bei der Autopsie wurden Blutungen in der Niere festgestellt (Guignard et al., 1981). In den folgenden Jahren wurden zahlreiche entsprechende Berichte publiziert, in denen ähnliche Beobachtungen auch nach Einnahme von Enalapril beschrieben werden (Hanssens et al., 1991). Heute muß angenommen werden, daß es sich um eine typische Wirkung der ACE-Inhibitoren handelt und daß diese Effekte im Prinzip von allen Derivaten dieser Arzneimittelgruppe hervorgerufen werden können (Alderman, 1996).

Der Fruchtwassermangel und die Anurie des Neugeborenen sind sehr typische Befunde, darüberhinaus wurden häufig eine Hypoplasie der Lunge, eine Wachstumsverzögerung und ein offener Ductus arteriosus diagnostiziert. Gelegentlich wurden Defekte der knöchernen Schädelbildung beschrieben. Tierexperimentell konnten zum Teil ähnliche Wirkungen ausgelöst werden und gezielte Untersuchungen sind durchgeführt worden, um den Mechanismus dieser pränatal-toxischen Wirkung aufzuklären. Obwohl noch nicht alle Einzelheiten bekannt sind, die zu dem beschriebenen Syndrom

führen, ist folgender Ablauf der Schädigung postuliert worden: (i) ACE-Inhibitoren reduzieren die Blutzufuhr zum Uterus, sie hemmen auch beim Feten das Angiotensin-Konversions-Enzym, und der Blutdruck beim Feten sinkt; (ii) es kommt zu einer Minderperfusion verschiedener Organe, insbesondere der Niere, zu einer Reduktion der Urinproduktion und damit zu einem Oligohydramnion (denn Fruchtwasser ist zum Teil ein Produkt der fetalen Niere); (iii) die Uterusmuskulatur kann wegen des Fruchtwassermangels direkten Druck auf die (schlecht perfundierten) Schädelstrukturen ausüben, womit die gestörte Entwicklung der Schädelknochen erklärt werden könnte (Brent & Beckman, 1991).

Da die Behandlung mit ACE-Hemmstoffen ein Risiko für den Feten bzw. das Kind darstellt, soll eine Frau während der Schwangerschaft auf eine anderes Antihypertensivum umgestellt werden. Die Risiken eines solchen Therapiewechsels müssen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft bedacht werden, wenn eine Hypertonie bei einer Frau im gebärfähigen Alter behandelt werden muß.

### Beeinflussung der fetalen oder postnatalen Entwicklung

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß neben den ACE-Inhibitoren einige andere Arzneimittelgruppen bekannt sind, die in späten Stadien der pränatalen Entwicklung – oder sogar in der frühen postnatalen Entwicklung – zu irreversiblen Schäden führen können.

Bei einer Anwendung von Tetracyclinen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann es zum Beispiel zu Zahnschäden beim Kind kommen. Die Mineralisation der Milchzähne beginnt etwa in der 14. Schwangerschaftswoche, Verfärbungen sind am wahrscheinlichsten, wenn die Einnahme nach der 25. Woche erfolgt. Entsprechende Erfahrungen liegen vor allem mit den älteren Tetracyclinen vor. Sie bil-



den Chelatkomplexe mit Calciumphosphat und werden dadurch in Knochen und Zähne während der Mineralisation eingebaut. Bei Frühgeborenen führte die Gabe von Tetracyclin zu einer reversiblen Hemmung des Knochenwachstums (Cohlan et al., 1963). Im Tierexperiment wirken hohe Dosen von Tetracyclinen embryolethal. Beim Menschen sind – außer Zahnschäden – keine irreversiblen konnatalen Schäden beschrieben worden. Eine Einnahme dieser Antibiotika im 1. Trimenon (etwa in Unkenntnis der bestehenden Schwangerschaft) stellt nach allgemeiner Ansicht keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar.

Ähnlich wie die Tetracycline bilden auch die antibakteriell wirksamen Chinolone („Gyrasehemmer“) Chelatkomplexe mit divalenten Kationen und können die Skelettentwicklung beeinflussen. Es gibt auch bei dieser Arzneimittelgruppe bisher keine Hinweise auf etwaige teratogene Wirkungen bei einer Einnahme während der Organogenese (Schäfer et al., 1996), doch wurde im Tierexperiment gezeigt, daß irreversible Läsionen am unreifen Gelenkknorpel bei allen untersuchten Spezies verursacht werden können. Zahlreiche Kasuistiken deuten darauf hin, daß offenbar auch der menschliche Gelenkknorpel prinzipiell empfindlich gegenüber diesen Arzneimitteln reagiert, obwohl eine entsprechende Behandlung bei den meisten Kindern keine erkennbaren Schäden verursacht. Diese Zusammenhänge sind bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert worden (Förster et al., 1995; Stahlmann et al., 1997).

Inhibitoren der Prostaglandinsynthese, wie z.B. Acetylsalicylsäure oder Indometacin, können zu fetalen Schäden und perinatalen Komplikationen führen, wenn sie in späten Stadien der Schwangerschaft eingenommen werden. Ein Risiko für „teratogene“ Schäden im engeren Sinn ist dagegen in therapeutischen Dosierungen offenbar nicht vorhanden oder sehr gering. Eine ausführliche Diskussion der Risiken und des eventuellen Nutzens einer Anwendung von Acetylsalicylsäure in der Schwangerschaft

erfolgte an anderer Stelle (Neubert & Stahlmann, 1988). Die unerwünschten Wirkungen einer Anwendung von Indometacin sind ähnlich wie nach Acetylsalicylsäure und betreffen vor allem einen vorzeitigen Verschluss des Ductus Botalli mit pulmonaler Hypertension bei einer Anwendung jenseits der 32. Schwangerschaftswoche. Da die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die Indometacin-verursachte Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase reversibel ist, ist mit entsprechenden Komplikationen nicht mehr zu rechnen, wenn das Medikament mehr als eine Woche vor der Entbindung abgesetzt wurde (Norton, 1997).

### Virustatika – eine rasch wachsende Arzneimittelgruppe

Zahlreiche Virustatika sind in den vergangenen Jahren als neue Arzneimittel eingeführt worden. Die meisten gehören zu den Nukleosid-Analoga, einige andere Substanzen, wie zum Beispiel die Protease-Inhibitoren, weisen neuartige Wirkungsmechanismen auf. Nukleosid-Analoga greifen in den Nukleinsäurestoffwechsel ein und müssen daher kritisch hinsichtlich einer möglichen teratogenen Wirkung evaluiert werden. Das embryotoxische, teratogene Potential der Nukleoside wird von mehreren Faktoren abhängig sein. Dazu zählen unter anderem das Ausmaß der Aktivierung zum Triphosphat in nicht-infizierten Zellen und die Stabilität und Verweildauer dieser biologisch aktiven Produkte in den embryonalen Zellen. Entsprechende Daten sind jedoch kaum verfügbar.

Aciclovir war die erste klinisch bedeutsame Substanz aus dieser Gruppe und ist heute das mit Abstand am häufigsten verordnete Virustatikum. Bei einer Nutzen/Risiko-Bewertung ist zu beachten, daß das insgesamt gut verträgliche Aciclovir je nach Indikation – zum Beispiel zur Suppressionsprophylaxe bei Herpes genitalis oder bei einer lebensbedrohlichen Herpes-Enzephalitis – in sehr unterschiedlicher Dosierung und

Darreichungsform (oral oder intravenös) gegeben wird. Die für die Zulassung neuer Arzneimittel geforderten Studien ergaben mit Aciclovir keinen Anhalt für teratogene Effekte, jedoch wurden die Tierexperimente auf Dosierungen beschränkt (2 x täglich 25 mg/kg KG), die sich nicht wesentlich von der empfohlenen therapeutischen i.v.-Tagesdosis (3 x 10 mg/kg KG) unterscheiden (Moore et al., 1983). Wenn höhere Dosen an einem einzigen Tag der Trächtigkeit gegeben werden, verursacht Aciclovir multiple Anomalien bei der Ratte (Stahlmann et al., 1988; Chahoud et al., 1988). Die Fehlbildungen befinden sich überwiegend im Kopfbereich – bei den meisten Tieren sind die Augen nicht angelegt und die Schädelknochen fehlgebildet. Weiterhin finden sich Veränderungen im Urogenitalsystem und am Thymus.

Die entscheidende Frage lautet natürlich: Was bedeuten diese tierexperimentellen Befunde für den Menschen? Bei dem Versuch einer Übertragung der Befunde auf die therapeutische Situation und einer Risikoabschätzung sollten nicht die verwendeten Dosierungen herangezogen werden, sondern der Vergleich sollte zwischen den unter therapeutischen Bedingungen und den im Experiment erzielten Plasmakonzentrationen vorgenommen werden. Bei *intravenöser* Behandlung ist auf der Basis einer solchen Betrachtung ein pränatal-toxisches Risiko auch für den Menschen durchaus als möglich anzusehen. Nach *oralen* Gabe werden dagegen, aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit von Aciclovir, nur niedrige Plasmaspiegel erreicht, und es ist eher unwahrscheinlich, daß ein Risiko für das werdende Leben besteht. Trotzdem sollte bei Frauen bei einer Verordnung von Aciclovir oder ähnlichen Chemotherapeutika in der Schwangerschaft Vorsicht geboten sein, insbesondere wenn Präparate mit besserer Bioverfügbarkeit – wie zum Beispiel Valaciclovir – eingesetzt werden (Neubert und Stahlmann, 1988; Stahlmann et al., 1997).

Um die Informationslage über die möglichen pränatal-toxischen Wirkungen von

Aciclovir zu verbessern, hat sich der Hersteller des Präparates in Zusammenarbeit mit amerikanischen Gesundheitsbehörden (CDC, NIH) entschlossen, entsprechende Fälle zu registrieren („Aciclovir Pregnancy Registry“). Mittlerweile sind in dieser Zusammenstellung einige Hundert Frauen mit Aciclovir-Einnahme in der Schwangerschaft dokumentiert. Es konnte kein erhöhtes Risiko für pränatale Fehlentwicklungen nachgewiesen werden, doch ist die Anzahl der bisher gesammelten Fälle noch zu gering und zudem nach Dosierung, zugrunde liegender Erkrankung und Schwangerschaftsphase zu heterogen, als daß daraus geschlossen werden könnte, daß ein Risiko für den Menschen sicher nicht vorhanden sei (Andrews et al., 1992). Wenn ein Risiko besteht, ist es allerdings wohl gering. Es ist ratsam, sich mit den deutschen Niederlassungen des Herstellers in Verbindung zu setzen (Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe), wenn ein Fall einer Frau bekannt wird, die in der Frühschwangerschaft entweder in Unkenntnis der Schwangerschaft oder aus vitaler Indikation während des ersten Trimenons mit Aciclovir behandelt wurde.

Die Einrichtung dieses Registers ist sehr zu begrüßen; es stellt eine wichtige Hilfe im Rahmen der Beratung schwangerer Frauen dar, wenn eine Behandlung mit dem Medikament während der Schwangerschaft erfolgte. Leider werden die Daten nicht im Detail publiziert, doch können die aktualisierten Ergebnisse vom Hersteller auf Anfrage erhalten werden. Bei einer Interpretation der Ergebnisse sollte bedacht werden, daß bei einem Vergleich der vorhandenen Daten mit einem individuellen Fall die Phase der Schwangerschaft und die Dosierung des Medikamentes berücksichtigt werden muß.

Zidovudin (= AZT) und einige andere Nukleosid-Analoga – wie z. B. Didanosin, Zalcitabin, Lamivudin oder Stavudin – werden zur Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion angewandt. In vergleichenden *in vitro*- und *in vivo*-Versuchen, in denen mehrere Virustatika eingesetzt worden sind, verursachte Zidovudin in geringerem Ausmaß als

alle anderen Nukleosid-Analoga abnorme Entwicklungen (Stahlmann et al., 1993), jedoch wurde bei Mäusen gezeigt, daß offenbar sehr frühe embryonale Entwicklungsstadien besonders sensibel gegenüber dieser Substanz reagieren und es zum Unter-gang der Blastozysten kommt (Übersicht, siehe Stahlmann und Klug, 1997).

Die Einnahme von Zidovudin in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft – sowie perinatal – scheint dagegen relativ unproblematisch zu sein, sie hatte sogar einen eindeutigen positiven Effekt: das Infektionsrisiko für das Kind konnte um etwa zwei Drittel gesenkt werden (Connor et al., 1994). Heute ist die entsprechende Behandlung schwangerer Frauen weit verbreitet und hat zu einem deutlichen Rückgang der prä-/perinatal infizierten Kinder geführt (CDC, 1997).

Auch für anti-HIV-Substanzen wurde bereits vor Jahren ein „Antiretroviral Pregnancy Registry“ gegründet, das nach ganz ähnlichen Konzepten arbeitet wie das oben erwähnte Register für Fälle mit Aciclovir-Exposition. Eine Meldung entsprechender Fälle ist wiederum ratsam (z.B. Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe oder Hoffman-La Roche, Grenzach).

Die Therapie der HIV-Infektion mit Kombinationen aus Nukleosiden und Protease-Inhibitoren stellt ein neues Konzept dar, das sich in den vergangenen Jahren rasch durchgesetzt hat, da die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit einem der Medikamente deutlich überlegen ist. Die Behandlung mit einer Dreifachkombination aus Zidovudin, Lamivudin und Indinavir wird heute von vielen Autoren als die primäre Therapie bei HIV-infizierten Patienten angesehen (Übersicht siehe Riecke et al., 1997). In einigen Veröffentlichungen wird die Gabe dieser Kombination auch bei akzidenteller HIV-Exposition – etwa bei Nadelstichverletzungen mit HIV-kontaminiertem Blut – empfohlen.

Damit wird in naher Zukunft auch vermehrt die Frage nach einer möglichen pränatal-toxischen Wirkung einer solchen

Kombination gestellt werden. Das embryotoxische Potential einer Dreifachkombination ist jedoch nicht abschätzbar: es liegen weder tierexperimentelle Daten noch Erfahrungen beim Menschen vor. Die embryotoxische Wirkung einer Kombination von zwei Nukleosid-Analoga ist bereits völlig unklar und läßt sich theoretisch nicht vorhersagen. Vom Hersteller werden in der Regel tierexperimentelle Untersuchungen nur mit der „eigenen“ Substanz durchgeführt. Protease-Inhibitoren ließen in den routinemäßig durchgeführten Studien kein teratogenes Potential erkennen, doch bleibt unklar, ob sie in Kombination mit anderen Virustatika eventuell Risiken beinhalten. Protease-Inhibitoren sind Induktoren und Hemmstoffe der P450-abhängigen Monooxygenasen. Ob sich auch pränatal eine Wirkung zum Beispiel auf die hepatischen Enzymsysteme ergibt, ist ebenfalls unklar. Die Möglichkeiten und Risiken einer antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft – soweit sie heute bekannt sind – wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (Minkoff und Augenbraun, 1997).

### Zusammenfassung

„Teratogene Schäden“ im engeren Sinn – also grob-strukturelle Anomalien, die während der Organogenese verursacht werden – sind beim Menschen nur von wenigen Arzneimitteln bekannt (z.B. Thalidomid, Retinoide). Allerdings besitzen sowohl die tierexperimentellen als auch die epidemiologischen Methoden bedeutsame Einschränkungen und Nachteile, die es in der Regel unmöglich machen, geringe Risiken zu erkennen. Konsequenterweise sollte jede Arzneimitteltherapie bei einer schwangeren Frau nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.

Bei vielen Arzneistoffen bestehen daher Unsicherheiten hinsichtlich der Unbedenklichkeit einer Anwendung in der Schwangerschaft. Zahlreiche Virustatika gehören zu den Nukleosid-Analoga, die in den DNA-

Stoffwechsel eingreifen. Einige dieser Verbindungen haben sich im Tierexperiment als teratogen erwiesen. Für die heute eingesetzten Chemotherapeutika dieser Gruppe bestehen beim Menschen nach therapeutischen Dosen jedoch bisher keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.

Es muß beachtet werden, daß auch in anderen Phasen der pränatalen Entwicklung – nach Abschluß der Organogenese – Schäden verursacht werden können. ACE-Hemmer, Tetracycline oder nicht-steroidale Antiphlogistika sind wichtige Beispiele für Arzneimittel, deren Anwendung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ein Risiko für den Feten bzw. das Kind darstellt.

Wegen der bekannten methodischen Mängel sollte stets bedacht werden, daß ein Medikament, von dem keine pränatal-toxischen Risiken bekannt sind, nicht unbedingt sicher sein muß. Ein Mangel an Daten bedeutet keine Sicherheit!

Nach Möglichkeit sollten Medikamente verwendet werden, die bereits seit längerer Zeit bekannt sind. Es hat sich gezeigt, daß Arzneimittel-bedingte teratogene und andere pränatal-toxische Risiken oft nicht vor der Zulassung erkannt werden, sondern erst auffallen, nachdem das Medikament längere Zeit auf dem Markt ist.

Wenn eine Therapie während der Schwangerschaft erfolgen muß, sollten nur wenige Arzneistoffe auf einmal verordnet werden. Nach Möglichkeit sollten keine Kombinationspräparate eingesetzt werden. Die Dosierungen sollten so niedrig wie therapeutisch möglich gehalten werden; dabei sollte die oftmals veränderte Pharmakokinetik der Substanzen bei Schwangeren berücksichtigt werden.

## Literatur

- Alderman C P (1996) Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 30: 55-61
- Andrews EB, Yankaskas BC, Cordero JF, Schoeffler K, Hampp S (1992) Acyclovir in pregnancy registry: six years' experience. *Obstet. Gynecol.* 79: 7-13
- Brent RL, Beckman DA (1991) Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 43: 543-546
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (1994) *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1- 975
- Castilla E E, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti D P et al. (1996) Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 54: 273-277
- CDC (1997) Update: Perinatally acquired HIV/AIDS - United States, 1997. *MMWR* 46: 1086-1092
- Chahoud I, Stahlmann R, Bochert G, Neubert D (1988) Gross-structural defects in rats after aciclovir application on day 10 of gestation. *Arch. Toxicol.* 62: 8-14
- Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T (1963) Growth inhibition of prematures receiving tetracyclin. *Am J Dis Child* 105: 65-73
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, for the Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group (1994) Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N. Eng. J. Med.* 331: 1173-1180
- Cunningham FG, Lindheimer MD (1992) Hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 326: 927-932
- Förster C, Zippel U, Lozo E, Vormann J, Merker HJ, Stahlmann R (1996) Effects of quinolones on joint cartilage in juvenile rats and other animals: focus on mechanistic aspects. *Chemother J* 5 (Suppl 13): 6-13
- Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW, Shepard TH (1990) Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstetrics & Gynecol* 75: 594-599
- Gelen JAG (1979) Hypervitaminosis A induced teratogenesis. *CRC. Crit. Rev. Toxicol.* 6: 351-375
- Guignard JP, Burgener F, Calame A (1981) Persistent anuria in neonate: a side effect of captopril. *Int. J. Pediatr. Nephrol* 2: 133
- Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, Van Assche FA (1991) Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy *Obstet. Gynäk.* 78: 128-135

- Happle R, Traupe H, Bounameaux Y, Fisch T (1984) Teratogene Wirkung von Etretinat beim Menschen. *Dtsch. Med. Wschr.* 109: 1476-1480
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1977) Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publ. Sci. Group Littleton
- Iyer CGS, Languillon J, Ramanujam K (1971) WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull. WHO* 45: 719-732
- Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL et al. (1997) Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 336: 1487-1493
- Jakeman P, Smith WCS (1994) Thalidomide in leprosy reaction. *Lancet* 343: 432-433
- Jones GRN (1994) Thalidomide: 35 years and still deforming. *Lancet* 343: 1041 (letter)
- Lip GYH, Churchill D, Beevers M, Auckett A, Beevers D G (1997) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 350: 1446-1447
- Maier H, Hönigsman H (1996) Concentration of etretinate in plasma and subcutaneous fat after long-term acitretin. *Lancet* 348: 1107-1108
- Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RNR, Moreira AL, Schauf V, Kaplan G (1993) Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 5974-5978
- Minkoff H, Augenbraun M (1997) Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 176: 478-489
- Moore HL, Szczech GM, Rodwell DE, Kapp RW, de Miranda P, Tucker Jr WE (1983) Preclinical toxicology studies with aciclovir: teratologic, reproductive and neonatal tests. *Fund. Appl. Toxicol.* 3: 560-568
- Neubert D, Stahlmann R (1988) Arzneimittelverordnung während der Schwangerschaft. Eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Internist* 29: 193-205
- Neubert R, Nogueira AC, Neubert D (1992) Thalidomide and the immune system. 2. Changes in receptors on blood cells of a healthy volunteer. *Life Sci.* 51: 2107-2116
- Neubert R, Nogueira AC, Neubert D (1993) Thalidomide and the immune system. 1. Changes in the pattern of integrin receptors and other surface markers on T lymphocyte subpopulations of marmoset blood. *Arch Toxicol* 67: 1-178
- Neubert R, Hinz N, Thiel R, Neubert D (1996) Down-regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as a probable mechanism of the teratogenic action of thalidomide. *Life Sciences* 58: 295-316
- NN (1987) Teratology Society Position Paper: Recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 35: 269-275
- Norton ME (1997) Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratol* 56: 282-292
- Queißer-Luft A, Schlaefer K, Schicketanz KH, Spranger J (1994) Erfassung angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen: das Mainzer Modell. *Dtsch. Ärztebl.* 91: C498-C501
- Riecke K, Stahlmann R, Lode H (1997) Inhibitoren der HIV-Protease. *Pharmakologie, therapeutischer Einsatz, Perspektiven. Arzneimittelther* 15: 345-354
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen USDT, Mannino S, Milunsky A (1995) Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 33: 1369-1373
- Schäfer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P (1996) Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 69: 83-89
- Splinter M Y, Sagraves R, Nightengale B, Rayburn W F (1997) Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *South Med J* 90: 498-502
- Stahlmann R, Neubert D (1985) Welche Medikamente in der Schwangerschaft? In: Gießener Gynäkologische Fortbildung. XIV (W. Künzel, Hrsg.) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 59-74
- Stahlmann R, Klug S, Lewandowski C, Bochert G, Chahoud I, Rahm U, Merker HJ, Neubert D (1988) Prenatal toxicity of acyclovir in rats. *Arch. Toxicol.* 61: 468-479
- Stahlmann R, Neubert D (1987) Welche Medikamente sind erlaubt, welche sollte man meiden, welche sind kontraindiziert? *Gynäkologie* 22: 129-136
- Stahlmann R, Klug S, Foerster M, Neubert D (1993) Significance of embryo culture methods for studying the prenatal toxicity of antiviral agents. *Reproduct. Toxicol.* 7: 129-143
- Stahlmann R, Klug S (1997) Antiviral Agents. *Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 124/II; Drug Toxicity in Embryonic Development II* (Kavlock, RJ, Daston, GP, eds.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 231-264
- Stahlmann R, Chahoud I, Thiel R, Klug S, Förster C (1997) Developmental toxicity of three antimicrobial agents observed in non-routine studies only. *Reproduct Toxicol* 11: 1-7

- Tramontana JM, Utaipat U, Malloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S, Johnson B, Klausner JD, Rom W, Kaplan G (1995) Thalidomide treatment reduced tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1: 384-397
- Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR, Santos GW (1992) Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326:1055-1058
- Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA (1990) Maternal Vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 42: 497-503
- Wettstein A R, Meagher AP (1997) Thalidomide in Crohn's disease. *Lancet* 350: 1445-1446

# Arzneimittelinformation, ein Aufgabengebiet der Klinischen Pharmakologie

J. C. Frölich, M. Lumpe,  
D. O. Stichtenoth

## Problemstellung

Bei der Jalta-Konferenz im Februar 1945 verhandelte Franklin D. Roosevelt über die Zukunft Europas. Er hatte einen Blutdruck von 230/130 mmHg. Es gab keine Medikamente zur Behandlung der Hypertonie, und er starb zwei Monate später an einem hämorrhagischen Schlaganfall. Heute haben wir mehr als 60 Antihypertensiva, und in allen anderen Bereichen der Arzneitherapie sieht es ähnlich aus. Insgesamt gibt es etwa 2500 verschiedene Chemikalien, die zu therapeutischen Zwecken allein oder in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden können. Prinzipiell ist dies zu begrüßen, da sich damit ein großes Armamentarium an therapeutischen Möglichkeiten ergibt.

Während in den frühen 60er Jahren über einzelne Arzneimittel relativ wenig bekannt war und lediglich bei den neueren Medikamenten die Wirksamkeit gut dokumentiert wurde, hat sich im Verlaufe der nachfolgenden 30 Jahre eine zunehmend differenziertere Analyse von Arzneimittelwirkungen etabliert. Diese erhebliche Zunahme der wissenschaftlichen Durchdringung der Arzneimittel hat dazu geführt, Indikation und Kontraindikation, Nebenwirkungen und Interaktionen sehr viel besser zu kennen. Man schätzt, daß heute täglich etwa 200 bis 300 gedruckte Seiten an therapierelevanter Information in der internationalen Literatur erscheinen.

Es wird hier sofort ein Problem für den Arzt erkennbar: Er sieht sich einer schier unüberschaubaren Menge an therapierelevanter Information gegenüber. Er ist in seiner Ausbildung nicht im Umgang mit Primärliteratur geschult worden und kann deswegen die Information nicht zum Besten seiner Patienten umsetzen. Es ist deswegen eine logische Entwicklung gewesen, daß man einen Facharzt für Arzneitherapie, den Klinischen Pharmakologen, in unserem und in zahlreichen anderen Ländern mit einem hochentwickelten medizinischen Standard etabliert hat. Allerdings werden die Erkenntnisse dieser Fachspezialität weder in der Lehre noch bei der praktischen Anwendung von Arzneimitteln ausreichend berücksichtigt.

Die medikamentöse Therapie beinhaltet eine hohe Anzahl von unerwünschten Wirkungen, die zum größten Teil bei Anwendung des klinisch-pharmakologischen Wissens vermeidbar wären. 5 bis 10% aller Krankenhauseinweisungen gehen zu Kosten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Bei den über 65-jährigen Patienten steigt diese Inzidenz sogar auf 18%. Damit sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen die weitaus häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen, weit häufiger als kardiovaskuläre oder onkologische Erkrankungen oder beide zusammen. Darüber hinaus schätzt man, daß 18 bis 30% der hospitalisierten Patienten an unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu leiden haben und 14% der Krankenhausverweildauer auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen in den Vereinigten Staaten 60.000 bis 140.000 Todesfälle jährlich, also viel mehr als die Anzahl der Verkehrstoten (25.000 pro Jahr).

Neben diesen gravierenden Fällen gibt es eine große Anzahl von weniger gravierenden, aber immer noch für den Betroffenen äußerst unangenehmen Konsequenzen der Arzneitherapie. In den USA schätzt man, daß 16.000 Verkehrsunfälle durch Arzneimittel hervorgerufen werden, 61.000 Perso-

nen an arzneimittelbedingter Parkinson-symptomatologie leiden, 41.000 Patienten wegen gastrointestinaler Ulcera und 32.000 mit Hüftgelenksfrakturen zur Krankenhausaufnahme kommen.

Auch die Medien haben sich dieser Problematik angenommen, so schreibt das „Wall Street Journal“ (27.07.1994): „Elderly are found to take drugs they should not“ und berichtet, daß 23% der älteren Patienten Medikamente zu sich nehmen, für die keine Indikation vorliegt und die zum Teil sogar höchst gefährlich sind. In der Zeitung „USA Today“ (27.07.1994) wird berichtet, daß die Ärzte mit der Arzneitherapie der älteren Patienten wenig vertraut sind und 70% eine Prüfung über Verordnungen für ältere Patienten nicht bestanden. „Time Magazine“ vom April 1995 berichtet, „The disturbing case of the cure that killed the patient.“ „US News and World Report“ titelt auf der Umschlagseite „Drug alert!“ (Januar 1995) und berichtet über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die der Hersteller dem Patienten nicht mitgeteilt hatte und die zu erfolgreichen Prozessen gegen den Hersteller geführt haben. Wir sind glücklicherweise von dieser Situation noch weit entfernt, sollten aber aus den Erfahrungen dieser Länder lernen und uns entsprechend rüsten.

An erster Stelle ist das menschliche Leid zu beklagen, welches durch die unzumutbare Anwendung von Arzneimitteln ausgelöst wird. Danach sind auch die erheblichen Kosten zu berücksichtigen. Es wird geschätzt, daß durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen Kosten für das Gesundheitswesen in den USA in Höhe von 136 Mrd. Dollar entstehen. Bei einem 700-Betten-Krankenhaus entstehen durch vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen Kosten in Höhe von 2,8 Mio. Dollar jährlich. Wenngleich bei uns Patienten in den Krankenhäusern liegen, die erheblich weniger krank sind als die amerikanischen Patienten, so daß das Risiko hier niedriger liegt, dürften die Kosten durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen trotzdem einen dreistelligen Milliardenbetrag ausmachen.

Die gesamte Problematik erhält dadurch ihren besonderen Akzent, daß über 50% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen potentiell vermeidbar sind und auf nicht angepaßte oder fehlerhafte Dosierung zurückgehen (D. C. Classen, J.Am.Med. Assoc. 266:2847-51, 1991).

Die Klinische Pharmakologie hat im Verlaufe der letzten 20 Jahre ein umfangreiches wissenschaftliches Armamentarium entwickelt, um eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie durchzuführen. Dieses Wissen gelangt jedoch nicht mit der nötigen Geschwindigkeit in die Hände des praktizierenden Arztes. Es hat sich ein Wissensstau ergeben, den es abzubauen gilt. Als erster Schritt muß eine bequem zu erreichende, schnell reagierende, qualitativ hochwertige und interessenfreie Informationsquelle für den praktizierenden Arzt etabliert werden. Für eine derartige Aufgabe ist prinzipiell der Arzt für Klinische Pharmakologie ausgebildet und geeignet.

### **Das Arzneimittelinformationssystem der Medizinischen Hochschule Hannover**

Seit 1994 existiert das Arzneimittelinformationssystem (AIS) an der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Es wurde in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen etabliert und richtet sich an alle in Niedersachsen niedergelassenen Ärzte. Hauptsächlich werden Anfragen zu folgenden Themen beantwortet:

- Therapieprobleme in der Schwangerschaft, einschließlich ausführlicher Bewertung des embryotoxischen bzw. teratogenen Risikos;
- Therapieprobleme während der Stillzeit, spezielle Anfragen zu Indikation und Kontraindikation von Arzneimitteln;
- Individualisierung der Dosis (Berücksichtigung von Alter, Nieren-/und Leberfunktion);



- Arzneimittelinteraktionen;
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen;
- Erörterung therapeutischer Alternativen.

Für diese Beratungsschwerpunkte hat sich besonderes Interesse der niedergelassenen Ärzte herausgestellt. Die Beantwortung der Anfragen wird von Ärzten vorgenommen, die fundierte klinisch-pharmakologische Kenntnisse und mehrjährige klinische Erfahrung haben. Neben ihrem Fachwissen stehen ihnen externe Datenbanken, pharmakokinetische Simulationsprogramme und eine umfangreiche Bibliothek zur Verfügung. Weiterhin werden auch die Arzneimittelhersteller kontaktiert und bei speziellen Problemen in der Schwangerschaftsberatung auch Information aus dem Institut für Embryonaltoxikologie in Berlin eingeholt. Die Anfragen erreichen uns telefonisch, schriftlich oder per Fax und werden, wenn irgend möglich, sofort beantwortet. Die bisherige Erfahrung zeigt, daß die telefonische Beantwortung der Anfragen zu 99% am gleichen Tage gelingt, in den meisten Fällen sogar bei telefonischer Anfrage unmittelbar. Darüber hinaus erhält der anfragende Arzt auch immer eine schriftliche Beantwortung seiner Frage innerhalb von zwei Arbeitstagen und damit Rechtssicherheit. Der schriftlichen Beantwortung wird in vielen Fällen wichtige Originalliteratur beigelegt.

Zur Beantwortung der eingehenden Fragen wurde eine eigene Datenbank eingerichtet, die es ermöglicht, sämtliche Informationen standardisiert zu erfassen und auszuwerten. Weiterhin können durch diese Datenbank wiederkehrende Anfragen relativ rasch beantwortet werden. In einem weiteren Schritt haben wir diese Datenbank jetzt auch anderen klinisch-pharmakologischen Einheiten zur Verfügung gestellt und eine Vernetzung ins Auge gefaßt. Unsere Hoffnung geht dahin, im Laufe der nächsten Jahre ein flächendeckendes Netz für die Bundesrepublik zu erstellen.

### Anfragenspektrum

Im Jahre 1996 wurden vom AIS Hannover 623 Anfragen beantwortet, was einer Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 20% entspricht. Die Hälfte der Anfragen kamen von niedergelassenen Ärzten, die andere Hälfte von Klinikärzten. Das Anfragenspektrum der beiden Ärzteguppen war deutlich unterschiedlich: Während Klinikärzte überwiegend Anfragen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Dosisanpassungen stellten, befaßten sich die Anfragen von niedergelassenen Ärzten überwiegend mit Therapieproblemen in der Schwangerschaft und Stillzeit. Hier zeigt sich ein ganz entschiedener Mangel in der Ausbildung unserer Ärzte: Das Problembewußtsein für Dosisanpassungen ist offensichtlich gering entwickelt. Mangelhafte Individualisierung der Arzneimitteldosis ist eine der häufigsten Ursachen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowohl im ambulanten wie im stationären Bereich.

### Akzeptanz des Arzneimittelinformationssystems und Qualitätskontrolle

Wir führten eine Evaluation von 500 Anfragen durch, wobei wir detailliert nach Zufriedenheit mit Geschwindigkeit und Qualität (Anwendbarkeit) der Antwort fragten. Dabei zeigte sich, daß praktisch durchgehend die Geschwindigkeit der Beantwortung mit „sehr gut“ und die Nützlichkeit des Systems insgesamt mit „hervorragend“ eingestuft wurde.

Das Arzneimittelinformationssystem der Medizinischen Hochschule Hannover und der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen hat sich in seiner über zweijährigen Existenz einen festen Platz in der Bewältigungsstrategie medikamentöser Therapieprobleme von niedergelassenen und Klinikärzten erobert. Dies wurde durch eine wissenschaftlich fundierte, sowie insbesondere individuelle und rasche Beantwortung der gestellten Anfragen erzielt. Dieses hier

etablierte Vorgehen mit rascher mündlicher und schriftlicher, wissenschaftlich begründeter Beantwortung stellt ein Qualitätsniveau dar, an dem andere Informationssysteme zu messen sind und welches nicht mehr unterschritten werden darf.

Eine verbesserte Ausbildung in Klinischer Pharmakologie führt erwiesenermaßen dazu, daß die Therapie nebenwirkungsärmer und effektiver durchgeführt wird. Auch die bessere Nutzung des Arzneimittelinformationssystems setzt die Fähigkeit voraus, die Fragestellung zu erkennen. Die neue Approbationsordnung sieht erstaunlicherweise in Anbetracht der riesigen Problematik, der wir im Arzneimittelsektor gegenüberstehen, keine klar definierte Rolle für die Klinische Pharmakologie in der Ausbildung der neuen Ärztegeneration vor.

# Medikamentöse Therapie akuter und chronischer Erkrankungen in der Schwangerschaft

H. Meden, W. Kuhn

## Risikobewertung von Arzneimitteln hinsichtlich einer Schädigung des Embryos, Feten oder Neugeborenen

Das Risiko einer schädigenden Auswirkung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft ist neben der teratogenen Wirksamkeit des Arzneistoffs auch vom Zeitpunkt der intrauterinen Entwicklung abhängig (z.B. *Thalidomid*). Noxen, die eine Frucht während der Blastogenese, d.h. bis zum 15. Tag post conceptionem (p.c.), treffen, schädigen so, daß es zu einem (oft unbemerkten) Abort kommt. Ein hohes teratogenes Risiko besteht beim Menschen zwischen der 3. und 8. Woche p.c., dem Zeitpunkt der Organogenese.

Schädigungen in der Fetalphase (ab 12. Woche p.c.) betreffen weniger morphologische Veränderungen als vielmehr enzymatische Abläufe und Stoffwechselfvorgänge mit möglichen Folgen der Funktionsbeeinträchtigung bestimmter Organe über das postnatale Stadium hinaus (z.B. Schädigungen des Gehirns, die sich als Verhaltensstörungen manifestieren können).

Eine Störung der embryonalen Differenzierung nimmt dosisabhängig mit steigender Dosierung der embryotoxischen Substanz zu. Wie in der Pharmakologie und Toxikologie üblich, gelten auch hier eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Medikamente sind besonders dann als gefährlich einzu-

stufen, wenn der Dosisbereich, bei dem embryotoxische Schäden auftreten, niedriger liegt als der therapeutische Dosisbereich für die Mutter. Besonders deutlich wird dies durch die Situation beim *Thalidomid*.

Medikamente, die in der Schwangerschaft nur sehr selten indiziert sind bzw. solche, zu denen zahlreiche Alternativen mit gutem Effekt existieren, werden in der folgenden Zusammenstellung nicht vermerkt. Sollte tatsächlich eine derartige Substanz aus mütterlichen Gründen in der Schwangerschaft indiziert sein, so müßten Spezialinformationen eingeholt werden. Es ist also möglich, daß z.B. bei den Antiphlogistika oder bei den Malaria-Mitteln einige weniger häufig angewandte Substanzgruppen fehlen, dagegen die als völlig unbedenklich definierten Substanzen hervorgehoben werden.

Die folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick. Bei Einzelfragen, insbesondere mit kritischer Bewertung, wird auf die Fachinformation der Arzneimittelhersteller und die „Rote Liste“ verwiesen.

## Analgetika, Antiphlogistika, Spasmolytika, antirheumatische „Basistherapeutika“, Gichttherapeutika, Migräne-Mittel

*Acetylsalicylsäure*: Bei gelegentlicher Einnahme unbedenklich, im 3. Trimenon vorzeitiger Verschuß des Ductus Botalli möglich; bei der hier empfohlenen sporadischen Einnahme von Acetylsalicylsäure kann die Wehenhemmung vernachlässigt werden. Verstärkte mütterliche Blutungen anlässlich der Geburt sind möglich, über kindliche Blutungen wird berichtet.

*Paracetamol*: Keine Bedenken in der Schwangerschaft und in der Stillperiode.

*Allopurinol*: Kontraindiziert in der gesamten Schwangerschaft. Alternative: Probenecid. Ausgedehnte Erfahrungen fehlen, da die Gicht im fertilen Alter auch heute noch selten ist.

*Orale Goldpräparate (Auranofin):* Kontra-indiziert in der gesamten Schwangerschaft und der Laktationsperiode; evtl. laufende Therapie wegen eines geringen teratogenen Risikos absetzen, weitere Maßnahmen sind jedoch nicht erforderlich (relative Kontraindikation).

*Pyrimethamin + Sulfadoxin:* Zur Therapie der Toxoplasmose nach 20. SSW indiziert.

*Colchicin:* Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; stark mutagen wirkende Substanz.

*Diclofenac, Indometacin und alle anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika:* Kontraindiziert im 1. Trimenon. Im 2. Trimenon grundsätzlich keine Kontraindikation bei entsprechender Begründung. Ende des 3. Trimenons bis zur Geburt relative Kontraindikation wegen Störung der Thrombozytenfunktion beim Neugeborenen. Die Wehenhemmung kann in der hier vorstellbaren Dosis vernachlässigt werden. Während der Laktationsperiode ist *Diclofenac* bei strenger Indikationsstellung erlaubt.

*Ergotaminderivate:* In der gesamten Schwangerschaft und Laktationsperiode wegen der, je nach Dosierung, auftretenden Uteruskontraktion kontraindiziert.

*Dihydroergotaminpräparate:* Parenterale Anwendung in der Gravidität kontraindiziert. Orale Anwendung im 1. Trimenon der Schwangerschaft nicht erlaubt, sonst keine Kontraindikation. Bewährtes Mittel zur Behandlung der Hypotonie (Tonisierung der Venen). Es ist nicht bekannt, ob und in welchem Umfang die Substanz in die Muttermilch übergeht.

*D-Penicillamin:* Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; Gefahr der Bindegewebeschwäche der Haut (Cutis laxa). Anwendung bei vitaler Indikation (M. Wilson, Schwermetallvergiftung) möglich.

*Opiate, Opiode:* Strenge Indikationsstellung; Atemdepression, Abstinenzsymptome post partum bei Neugeborenen, mögliche Hemmung der Uteruskontraktionsfähigkeit. Cave: Atemdepression auch beim Neugeborenen.

## Antiasthmatika

*Cromoglicinsäure:* Im 1. Trimenon strenge Indikationsstellung. Im 2. und 3. Trimenon ohne bekanntes Risiko, daher Einnahme bei unvermeidbarer Exposition mit bekannten Allergenen möglich. In der Laktationsperiode erlaubt.

*Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika:* Mittel der Wahl bei Asthma bronchiale und zur Tokolyse (in Kombination mit Magnesium und kardioselektiven  $\beta$ -Blockern) während der Schwangerschaft. Wegen der tokolytischen Wirkung Vorsicht in der Perinatalphase. Bei den neueren Wirkstoffen Clenbuterol und Reproterol liegen nur wenig Erfahrungen vor, daher ist hier Zurückhaltung geboten.

*Theophyllin:* Keine Fehlbildungsgefahr, dennoch im 1. und 2. Trimenon nur bei zwingender Indikation; im 3. Trimenon und während der Stillzeit relative Indikation, da eine erhöhte Konzentration im kindlichen Blut möglich ist (Erbrechen, Trinkstörungen, Tachykardie, Arrhythmie).

## Anthelminthika

Anthelminthika in der Schwangerschaft werden sehr selten angewandt, daher ist es sinnvoll, sich jeweils in der „Roten Liste“ über die aktuelle Situation zu informieren.

## Antibiotika, Chemotherapeutika

*Cephalosporine:* Ähnlich wie bei den Penicillinen sind keine Hinweise für embryotoxische Effekte bekannt. Wegen geringer Erfahrungen sollten neuere Wirkstoffe zurückhaltend eingesetzt werden. Strenge Indikationsstellung während der Stillzeit. Im Hinblick auf die Tatsache, daß in schneller Folge neue Antibiotika verfügbar werden, empfiehlt sich die aktuelle Information in der „Roten Liste“.

*Chloramphenicol*: Kontraindiziert in der gesamten Schwangerschaft und der Laktationsperiode.

*Cotrimoxazol*: Es liegen Berichte aus mehreren hundert Schwangerschaften vor, aus denen sich keine Erhöhung der Fehlbildungsrate oder spezifische Fehlbildungen erkennen lassen. In der Stillzeit bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie, bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel und bei Frühgeburtlichkeit kontraindiziert.

*Erythromycin*: Strenge Indikation im 1. Trimenon, sonst keine Kontraindikation in der Schwangerschaft. In der Stillzeit kontraindiziert (blutige Durchfälle und andere Darmstörungen beim Säugling).

*Grasemhemmer (Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)*: Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsphase.

*Metronidazol*: Kontraindikation im 1. Trimenon und in der Laktationsperiode, bei lebensbedrohlichen Infektionen je nach Antibiogramm, bei Abwägung aller Risiken erlaubt. Im 2. und 3. Trimenon keine Einwände.

*Nitrofurantoin*: Strenge Indikationsstellung im 1. Trimenon. Im 2. und in der ersten Hälfte des 3. Trimenon einsetzbar. In den letzten Wochen der Schwangerschaft kontraindiziert (Risiko der hämolytischen Anämie bei Neugeborenen aufgrund unreifer Erythrozyten). In der Stillzeit kontraindiziert bei Säuglingen mit bekanntem oder vermutetem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel.

*Penicilline*: Anwendung in der Schwangerschaft als Antibiotika der Wahl, während der Stillzeit strenge Indikationsstellung, da beim Neugeborenen Durchfälle, Pilzbesiedlung der Schleimhäute und Sensibilisierung möglich sind.

*Streptomycin, Gentamicin und alle anderen Aminoglykoside*: Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; Oto- und Nephrotoxizität für den Feten.

*Sulfonamide*: Kontraindiziert im 1. Trimenon; strenge Indikation im 2. und 3. Trimenon, besonders in der peripartalen Periode

(hämolytische Anämien). In der Stillperiode nur bei strenger Indikation.

*Tetracycline*: Kontraindiziert während der gesamten Schwangerschaft, nur bei strenger Indikation und fehlenden Alternativen in der Stillperiode erlaubt. Störung der Dentition und des Knochenwachstums, Kernikterus, akute Fettleber der Mutter.

### Antidiabetika

*Insulin*: Normoglykämie bzw. Nahezu-Normoglykämie sollten auch im Hinblick auf Fehlbildungen angestrebt werden; aber: Vermeidung von Hypoglykämien. Auch bei Gestationsdiabetes, wenn diätetische Einstellung nicht ausreicht.

*Orale Antidiabetika*: Vom 1. Trimenon bis zur Stillzeit kontraindiziert (gleiches gilt für die Acarbose). Bei eingetretener Schwangerschaft und gleichzeitiger Therapie mit oralen Antidiabetika Umstellen auf *Insulin*.

### Antiemetika

*Meclozin*: Retro- und prospektive Studien ohne Hinweis auf ein erhöhtes Mißbildungsrisiko liegen vor; Präparat der ersten Wahl.  
*Dimenhydrinat*: Vermutlich ohne Risiko; vereinzelt wurde das Auftreten vorzeitiger Wehentätigkeit beobachtet. Nach umfangreicher Anwendung bei Schwangeren hat sich bisher kein Verdacht auf eine teratogene Wirkung ergeben.

*Metoclopramid*: Wegen nicht ausreichender Erfahrungen: Hauptindikation bei Hyperemesis gravidarum im 2. und 3. Trimenon. Im 1. Trimenon relative Kontraindikation, obwohl keine embryotoxischen Wirkungen bekannt, in der Stillzeit kontraindiziert wegen möglicher extrapyramidaler Symptome beim Kind.

*Phenothiazine*: Nur bei schweren Fällen von Hyperemesis gravidarum indiziert; keine embryotoxischen Effekte bekannt, in der Perinatalphase vermeiden (extrapyramidale Symptome, Ikterus und Sedierung bei

Neugeborenen), Reserve-Medikament in Ausnahmefällen, in der Stillzeit nur kurzfristige Therapie nach strenger Indikation.

### Antiepileptika

Das Fehlbildungsrisiko (Herzmißbildungen, Hasenscharte, Wolfsrachen) ist bei Kindern epileptischer Mütter ca. doppelt so hoch wie bei der allgemeinen Bevölkerung. Therapie nur in enger Kooperation mit dem Neurologen (Serumspiegelbestimmung ist wünschenswert).

*Carbamazepin:* Während der gesamten Schwangerschaft und der Stillzeit relativ kontraindiziert. Das Risiko einer Meningocele ist bei Exposition im 1. Trimenon erhöht ( $\alpha_1$ -Fetoproteinbestimmungen durchführen). Zwischen dem 20. und 40. Tag der Schwangerschaft sollte die Dosierung so niedrig wie möglich sein. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Neugeborenen wird die prophylaktische Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene angeraten.

*Diazepam:* Strenge Indikationsstellung während Schwangerschaft; Gefahr des „floppy infant syndrome“ bei peripartaler Anwendung, deshalb in dieser Phase relativ kontraindiziert. Wegen Sedierung, leichter Atemdepression und Trinkschwäche beim Neugeborenen in der Stillzeit kontraindiziert.

*Phenobarbital:* Strenge Indikationsstellung; Gefahr von Gerinnungsstörungen und Hypokalzämie durch Beeinflussung des fetalen Leberstoffwechsels, Entzugssymptomatik beim Neugeborenen.

### Antihypertonika

*ACE-Hemmer:* Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode (in der Stillzeit bisher keine U<sup>W</sup>kg.); kann bei Tieren embryotoxisch wirken. Beim Menschen

wurde in Einzelfällen über eine fehlende oder verminderte Fruchtwasserbildung und über Fehlbildungen berichtet. Auftreten einer dialysepflichtigen Anurie beim Neugeborenen möglich.

*Betarezeptorenblocker:* Für Atenolol, Metoprolol und Acebutolol keine Kontraindikation in der gesamten Schwangerschaft, keine Wehenauslösung, aber Hypoglykämiegefahr beim Neugeborenen sowie Bradykardien. Daher Absetzen 48 bis 72 Stunden vor der Entbindung. Während der Stillzeit Atenolol und Acebutolol nur bei strenger Indikation (Metoprolol hat sich zur günstigen Beeinflussung der beta<sub>1</sub>-Wirkungen von sogenannten beta<sub>2</sub>-selektiven Betamimetika als optimal erwiesen).

*Clonidin:* Relativ kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode.

*Dihydralazin:* Mittel der Wahl bei akuter Hypertonie in der Schwangerschaft, keine embryotoxische Wirkung. Kein Stillhindernis, jedoch Beobachtung des Kindes während der Stillzeit empfohlen.

*Calciumantagonisten:* Diltiazem, Gallopamil und Verapamil sind bei strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzbar. Die nachfolgend genannten Calciumantagonisten sind in der Schwangerschaft (teratogene Wirkungen im Tierversuch) und in der Stillzeit kontraindiziert: Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Nitrendipin.

*Methyldopa:* Während der gesamten Schwangerschaft und in der Stillzeit einsetzbar. *Falsch positiver Coombs-Test möglich.* Präparat der ersten Wahl.

*Prazosin:* Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode, keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen.

*Urapidil:* Bei strenger Indikationsstellung zur Behandlung der akuten Hypertonie in der Schwangerschaft einsetzbar.

*Reserpin:* Reserpin-haltige Präparate haben bei Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft bzw. der Gestose praktisch keine Bedeutung mehr.

## Antikoagulantien

*Cumarin-Derivate:* Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Stillzeit; Fruchttod, Skelettanomalien, Augenentwicklungsstörungen, verzögerte geistige Entwicklung, Hämorrhagien.

*Hochmolekulares Heparin:* Im 1. Trimenon bei strenger Indikation möglich, im übrigen während der Schwangerschaft und in der Stillperiode Mittel der Wahl, mütterliche Blutungen möglich.

*Niedermolekulares Heparin:* Kein Hinweis auf embryotoxische Wirkung. Große Reihenuntersuchungen fehlen. Stillzeit: in geringem Maß Übergang in die Muttermilch, gerinnungshemmender Effekt beim Säugling unwahrscheinlich.

## Antimalariamittel

*Chinin:* Da Chinin nur für den Notfall der bedrohlichen Malaria tropica in Betracht kommt, fallen Kontraindikationen nicht ins Gewicht. Wehenauslösung in therapeutischer Dosierung unwahrscheinlich. Selten beim Fetus Schädigung des I. und VIII. Hirnnerven, Augendefekte.

*Chloroquin:* Keine Risiken für Mutter und Kind bei therapeutischer und prophylaktischer Dosierung für Malaria. Bei höherer Dosierung Frühaborte, Retina- und Innenohrschäden. *Chloroquin* ist in der Schwangerschaft für Frauen, die in Gebiete mit endemischer Malaria reisen, zur Malariaprophylaxe indiziert sowie bei akuten Malaria-Fieberanfällen anwendbar. Im Gegensatz dazu ist Chloroquin zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Stillzeit kann Chloroquin ohne Bedenken eingesetzt werden.

*Halofantrin:* Kontraindiziert während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit wegen unzureichender Erfahrungen.

*Mefloquin:* Kontraindiziert im 1. Trimenon und in der Stillzeit. Im 2. und 3. Trimenon möglich.

*Proguanil:* Kann in der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden; es liegen jedoch nur limitierte Erfahrungen vor.

*Pyrimethamin + Sulfadoxin:* Dieses Präparat ist in Deutschland nicht mehr zugelassen. Zurückhaltung in der Schwangerschaft, im Tierversuch Schädigung des Embryos, die jedoch bei Menschen bisher nicht beobachtet wurde. Während der Stillzeit kontraindiziert.

*Primaquin:* Ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und in Deutschland nicht zugelassen.

Die Indikationsstellung zur Chemoprophylaxe für Malaria und die Auswahl der Medikation hängen von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu gehören u.a. das Zielland bzw. die geographische Anamnese sowie die Dauer der Exposition und die aktuelle Resistenzlage der Malariaerreger gegenüber den einzelnen Präparaten. Die Reiseplanung sollte daher in Zusammenarbeit mit einem Gynäkologen, ggf. unter Hinzuziehung eines tropenmedizinisch erfahrenen Arztes, erfolgen.

## Antimykotika

*Amphotericin B:* Systemisch nur bei *lebensbedrohlicher generalisierter* Mykose in der Schwangerschaft und in der Stillzeit möglich, vereinzelt Aborte und Frühgeburten.

*Fluconazol:* Kontraindiziert in der Schwangerschaft und der Stillzeit.

*Nystatin:* Lokale Anwendung ohne Bedenken in Schwangerschaft und Stillzeit.

*Griseofulvin:* Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Stillzeit.

*Ketoconazol:* Systemische Gabe absolut kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit. Lokale Anwendung nach dem 1. Trimenon möglich.

*Miconazol:* Systemische Anwendung kontraindiziert, ausreichende Erfahrungen feh-

len. Lokale Anwendung nach dem 1. Trimenon möglich.

*Econazolnitrat*: Im 1. Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit keine Bedenken.

Alle wirksamen Antimykotika sind bei systemischer Gabe bedenklich, die Daten für den Menschen sind bisher nicht ausreichend; Tierexperimente verliefen jedoch teratogen. Eine lokale Therapie (auch mit Clotrimazol und Nystatin) ist ungefährlich.

### Diuretika

*Aldosteronantagonisten*: Relativ kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit.

*Etacrynsäure*: Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; vereinzelt Schädigungen des Innenohres und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

*Furosemid*: Störung der uteroplazentaren Durchblutung, Elektrolytstörungen. Eine kurzfristige Gabe von Furosemid ist nur bei kardialer Insuffizienz, Lungen- und Hirn-ödem indiziert. Kontraindiziert im 1. Trimenon und während der Stillzeit. Einzelgabe bei strenger Indikation möglich.

*Mannitol*: Nach vorliegenden Erfahrungen keine negativen Auswirkungen (Cave: schnell einsetzende Hypervolämie).

*Thiazidderivate*: Nur bei besonders strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft; vermindertes intrauterines Wachstum durch Abnahme der uteroplazentaren Durchblutung, Elektrolytstörungen des Neugeborenen bei perinataler Gabe. Kontraindiziert in der Stillzeit.

*Xipamid*: Kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit.

*Amilorid* (Kalium-sparend): Kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit.

*Triamteren*: Strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft, da keine ausreichende Erfahrung. Ebenfalls strenge Indikationsstellung in der Stillzeit. Die Substanz geht auf den Säugling über, keine Erfahrungen.

### Hormone

*Androgene, Anabolika*: Streng kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; Virilisierung weiblicher Feten.

*Hormonale Kontrazeption*: Falls in Unkenntnis der Schwangerschaft eingenommen, sofort absetzen; keine weiteren Maßnahmen ergreifen, da das Risiko minimal ist; während der Stillperiode nur niedrig dosierte Kombinationspräparate möglich, besser aber Gestagen-Monopräparate (sog. „Minipille“).

*Kortikosteroide*: Strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der zu behandelnden Grunderkrankung; fetotoxisches Risiko im Tierversuch, u.a. Minderwuchs, fetale NNR-Involution möglich. Kurzdauernde Gabe scheint gefahrlos (Induktion der fetalen Lungenreife unbedenklich). Applikation in der Stillzeit (dosisabhängig) bei entsprechender Indikation möglich.

*Estrogene*: Kontraindiziert vom 1. bis 3. Trimenon; Feminisierung männlicher Feten. Strenge Indikationsstellung während der Stillzeit; Abnahme der Milchmenge.

*Progesteron*: Bei entsprechender Indikation bei „Abortgefährdung der Patientin“ möglich, obwohl die Effizienz nach wie vor fraglich ist.

*L-Thyroxin* und *Jodid* zur Prophylaxe und Therapie der Jodmangelstruma unbedenklich.

### Immunsuppressiva

*Azathioprin*: Relativ kontraindiziert vom 1. bis 3. Trimenon; Fehlbildungsrate nicht sicher erhöht (je nach Indikation, z.B. Zustand nach Organtransplantation, möglich).

*Ciclosporin A*: Keine Kontraindikation bei entsprechender Indikation (z.B. Zustand nach Organtransplantation). Bestimmung der Serumspiegel unumgänglich, Abstillen erforderlich.



## Impfungen

*Aktive Prophylaxe:* Die Verwendung von Lebendimpfstoff in der Schwangerschaft ist im allgemeinen kontraindiziert. Im Gegensatz dazu bestehen keine Bedenken, wenn Tot-, Subunit-Impfstoffe oder Toxoide für die Impfung verwendet werden. Um das Risiko einer embryonalen Gefährdung zu eliminieren, sollte eine Impfung mit den letztgenannten Substanzen nach Möglichkeit immer im 2. oder 3. Trimenon erfolgen, auch wenn keine Hinweise auf Embryotoxizität für diese Impfstoffe vorliegen.

*Passive Prophylaxe:* Methode der Wahl ist vielfach die passive Immunisierung zur Infektionsprophylaxe oder unmittelbar nach vermuteter Exposition. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß z.B. eine Rötelninfektion nach Gabe von Immunglobulinen subklinisch verlaufen kann und ggf. zu einer Röteln-Embryopathie führt. Daher müssen Antikörperkontrollen durchgeführt werden, um eine akute Rötelninfektion entdecken zu können.

*Röteln, Zytomegalie, Herpes simplex, Windpocken, Masern:* Impfungen mit Lebendimpfstoff kontraindiziert; Impfungen mit Tot-, Subunit-Impfstoff oder Toxoiden bei Zytomegalie und Herpes simplex möglich, wenn Kontakt mit Erkrankten bestand oder eine Reise in Regionen mit hohem Gefährungsgrad geplant ist.

*Hepatitis A und B, Pocken, Influenza, Tetanus, Diphtherie, Cholera und Typhus:* Impfung mit Lebendimpfstoff in der Schwangerschaft kontraindiziert. Impfung mit Tot-, Subunit-Impfstoff oder Toxoiden bei Influenza und Tetanus möglich. Dies gilt für Diphtherie, Cholera und Typhus nur dann, wenn Kontakt mit Erkrankten bestand oder eine Reise in Regionen mit hohem Gefährungsgrad geplant ist.

*Poliomyelitis:* Impfungen sind als Auffrisch-Impfungen auch in der Schwangerschaft unbedenklich.

*Tuberkulose:* Impfung mit Lebendimpfstoff während der Schwangerschaft möglich,

wenn Kontakt mit Erkrankten bestand oder eine Reise in Regionen mit hohem Gefährungsgrad geplant ist.

## Magen-Darm-Mittel/Laxantien

In der Schwangerschaft sollten Laxantien nur nach strenger Indikationsstellung und aus akutem Anlaß (z.B. schmerzhafte Stuhlentleerung) verordnet werden. Bei chronischer Obstipation: Änderung der Lebens- und Eßgewohnheiten anstreben. Füll- und Quellstoffe erlaubt (Agar, Carboxymethylcellulose, Leinsamen).

*Anthrachinonderivate:* erlaubt außer *Aloe-Präparaten*.

*Diphenylmethane* (Bisacodyl) erlaubt. *Phenolphthaleine* kontraindiziert.

*Rizinusöl:* gilt als nicht kontraindiziert (heutzutage geringe Bedeutung).

*Gleitmittel:* Paraffinum subliquidum kontraindiziert (Resorptionsstörungen).

*Lactulose-Präparate:* erlaubt (Beachtung: Meteorismus, Flatulenz und abdominelle Schmerzen).

*Natriumpicosulfat und Magnesiumsulfat (salinische Abführmittel):* erlaubt bei gesunden Schwangeren.

*Butylscopolamin:* Als Spasmolytikum in der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzbar bei strenger Indikationsstellung.

*Loperamid:* Weder im Tierversuch noch beim Menschen teratogen, jedoch in der Schwangerschaft kontraindiziert, da kontrollierte Studien fehlen. Stillzeit: Auch wenn die bisher bekannten Konzentrationen in der Muttermilch gering sind, sollte wegen des Risikos zentralnervöser Opiateffekte bei Säuglingen vor der Anwendung von Loperamid abgestellt werden.

*Kohle-Tabletten:* Kein Hinweis auf nachteilige Effekte in der Schwangerschaft und Stillzeit.

*Cimetidin:* In der Schwangerschaft und Stillzeit bei strenger Indikationsstellung einsetzbar.

*Enzympräparate:* Kein Hinweis auf nachteilige Effekte in der Schwangerschaft und Stillzeit.

## Psychopharmaka

*Antidepressiva:* Trizyklische Mittel im 1. Trimenon und in der Peripartalperiode nur bei strengster Indikation, im 2. und 3. Trimenon: bei einer schweren endogenen Depression können diese Substanzen, in Abwägung der Risiken, gegeben werden.

*Lithium:* Strengste Indikationsstellung. Kontraindiziert in den ersten vier Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit; erhöhte Fehlbildungsrate (vor allem Herz und Gefäße), in der Perinatalphase toxisch für Neugeborene. Während der Gravidität verstärkte renale Ausscheidung (50-100%), daher Serumspiegelkontrollen unmittelbar nach Entbindung und Dosisadjustierung.

*Clomethiazol:* Bei strenger Indikation einsetzbar (Cave: Atemdepression).

*Meprobamat* (Bedeutung eher historisch).

*Amphetamine:* In der Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert.

## Thyreostatika

*Propylthiouracil:* Strenge Indikation in Schwangerschaft und Stillzeit.

*Jodid:* Als Prophylaxe in Jodmangelgebieten indiziert (bis zu 300 µg/die).

*Radiojod:* Absolute Kontraindikation in gesamter Schwangerschaft und Stillzeit. Fehlbildungen, angeborene Hypothyreose, Kretinismus.

## Tuberkulostatika

*Ethambutol:* Keine Fehlbildungsgefahr, uneingeschränkt anwendbar.

*Isoniazid (INH):* Nur unter strenger Indikationsstellung in Schwangerschaft und Stillzeit, im 1. Trimenon relativ kontraindiziert;

selten Enzephalopathien, nur in Kombination mit Pyridoxin (*Vitamin B<sub>6</sub>*) anwenden.

*Protionamid:* nur bei vitaler Indikation anwenden.

*Rifampicin:* nur unter strengster Indikationsstellung. Geht in die Muttermilch über, in der Stillzeit kontraindiziert.

*Streptomycin:* Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; Oto- und Nephrotoxizität.

## Varia

*Alkohol:* Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; Mißbildungsrate und Abortrate erhöht, Minderwuchs, fetales Alkoholsyndrom.

*Ambroxol:* Zur sekretolytischen Therapie bei bronchopulmonalen Erkrankungen kann Ambroxol in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. Strenge Indikationsstellung, insbesondere im 1. Trimenon.

*Digoxin, Digitoxin:* Keine teratogenen Wirkungen bekannt. Beide Substanzen sind plazentagängig, jedoch in der Schwangerschaft einsetzbar. Individuelle und bedarfsgerechte Dosierung beachten. Sorgfältige Überwachung erforderlich. Stillzeit: Abstillen nicht erforderlich.

*Lokalanästhetika:* In der Schwangerschaft einsetzbar (z.B. bei zahnärztlicher Behandlung). Wenn möglich, Vasokonstriktoren als Zusatz vermeiden. Parazervikale Blockade unter der Geburt wegen Nebenwirkungen beim Kind (Bradykardie) obsolet.

*Nikotin:* „Kontraindiziert“ in Schwangerschaft und Stillzeit; erhöhte Abortrate, fetale Retardierung. Allgemein bei einem Zigarettenkonsum von mehr als 10-20/Tag, unterhalb dieser Dosis keine negativen Wirkungen auf den Feten bekannt.

*Xylometazolin:* Nasentropfen, die Xylometazolin enthalten, können während der Gravidität und in der Stillzeit verabreicht werden; es liegen jedoch nur limitierte Erfahrungen vor.

## Virustatika

*Aciclovir*: Kontraindiziert vom 1. Trimenon bis zur Laktationsperiode; im Tierversuch teratogen. Lokale Therapie kann bei entsprechender Indikation erforderlich werden (gesamte Schwangerschaft und Stillzeit).

*Amantadin*: Kontraindikation vom 1. Trimenon bis zur Stillzeit; teratogen im Tierversuch.

Lokale Therapie bei entsprechender Indikation möglich.

## Zytostatika

Grundsätzlich ist eine zytostatische Therapie in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Im Hinblick auf die Seltenheit der Indikation (z.B. Mammakarzinom in der Schwangerschaft) empfiehlt es sich, bei der Fülle der im Handel befindlichen Präparate ein onkologisches Zentrum zu kontaktieren, um die neuesten Erfahrungen bei der Indikationsstellung berücksichtigen zu können.

## Beispiele für Arzneistoffe ohne nachgewiesenes Risiko für das Kind

Analgetika: Paracetamol

Antimalariamittel: Proguanil

Antibiotika: Cephalosporine, Penicilline  
(Cave: Stillzeit)

Antidiabetika: Insulin

Antiemetika: Dimenhydrinat

Antihypertonika: Dihydralazin

Hormone: L-Thyroxin

Impfungen: Poliomyelitis

Laxantien: Quellmittel, salinische Abführmittel

## Literatur

Fabel G: Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit. Verlag Urban & Schwarzenberg, 2. Aufl., München 1997

Kuhn W, Meden H: Arzneimittel während der Schwangerschaft und Stillperiode, in: Arzneiverordnungen, hrsg. von den Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 18. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1997, S. 775-788

Meden H, Neeb U: Transplazentare Kardioversion bei fetaler supraventrikulärer Tachykardie mit Sotalol. *Z Geburtsh u Perinat* 194 (1990) 182-184

Meden H, Rath W: Kongenitale Hyperthyreose bei maternalem Morbus Basedow. *Geburtsh u Frauenheilk* 49 (1989) 822-824

Meden H, Rath W: Mütterliche Erkrankung in der Schwangerschaft in: J. W. Dudenhausen, H.P.G, Schneider (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. DeGruyter Lehrbuch mit Repetitorium. Verlag Walter DeGruyter Berlin, New York 1994, S. 181-193

Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer Ch, Bunjes R: Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit. Verlag Gustav Fischer, 5. Aufl., Stuttgart 1997

# Arzneimittel in der Stillperiode

K.-O. Haustein

Nach einer Periode, in der das Stillen bei den Müttern wenig Anklang fand, kommt es jetzt auf Grund eines sich wandelnden Gesundheitsbewußtseins wiederum zum langzeitigen Stillen der Kinder. Mit dem Stillen werden nicht nur Nährstoffe, sondern unter anderem auch Immunglobuline neben Umweltchemikalien auf den Säugling übertragen, die den späteren Gesundheitszustand des Kindes günstig und zugleich auch nachteilig beeinflussen. Damit rückt aber auch die Frage der Übertragbarkeit von Arzneimitteln, die die Mutter eingenommen hat, sowie von deren Metaboliten in den Vordergrund des Interesses, weil dadurch kindliche Gesundheitsschäden auftreten können.

## Transport von Arzneimitteln in die Muttermilch

Arzneimittel penetrieren je nach Lipophilität in unterschiedlichem Ausmaß biologische Membranen. Damit können sie auch aus dem Plasma in die Muttermilch übergehen. Ein aktiver und passiver Stofftransport begünstigt den Übergang von Arzneistoffen aus dem Blut in die Muttermilch und umgekehrt. Transportprozesse durch biologische Membranen werden durch die Molekülgröße der Arzneimittel (<200 Dalton), ihre hohe Lipophilität, eine alkalische Reaktion und eine niedrige Plasmaproteinbindung gefördert. Entscheidend für den Übergang in die Muttermilch ist der freie Anteil der Arzneimittel. Da die Muttermilch einen leicht sauren pH-Wert im Vergleich zu dem des Plasmas aufweist (pH 6,8-7,1 vs. 7,4),

1. Von der Mutter eingenommene Dosis
2. Ausmaß der Plasmaproteinbindung des Arzneimittels
3. Molekulargewicht des Arzneimittels
4. Lipidlöslichkeit des Arzneimittels (oder seiner aktiven Metaboliten)
5. Ionisationsgrad des Arzneimittels (oder seiner aktiven Metaboliten)
6. pH-Differenz zwischen Plasma und Muttermilch

**Tabelle 1:** Faktoren, die den Übertritt von Arzneimitteln in die Muttermilch begünstigen

wird der Transport schwach basisch reagierender Arzneimittel in die Muttermilch begünstigt (vgl. Tabelle 1).

Um ein Maß für die Penetration zu erhalten, werden mit Hilfe des Milch/Plasma-Quotienten (M/P-Quotient) die Spiegel des mütterlichen Plasmas mit dem der Muttermilch verglichen (vgl. Tabelle 2). Wie aus den in Tabelle 2 zusammengefaßten Literaturdaten hervorgeht, finden sich Unterschiede über mehrere Zehnerpotenzen. Dennoch sind diese Werte nur begrenzt aussagefähig, zumal keine Beziehungen zwischen diesen Quotienten und dem Grad der Toxizität bzw. Grad der Gefährdung für den Säugling bestehen.

Die meisten Arzneimittel erreichen in der Muttermilch glücklicherweise Konzentrationen, die für den Säugling nicht schädlich sind. Die inkorporierte Menge, die ein Säugling pro Mahlzeit aufnimmt oder pro Tag trinkt, kann aus der Trinkmenge (Volumen der Muttermilch,  $V_M$ ) und dem aktuellen mütterlichen Plasmaspiegel ( $C_M \cdot V_M$ ) sowie über den M/P-Quotienten errechnet werden (vgl. Tabelle 2). Die eigentliche Stoffbelastung kann allerdings nur durch kinetische Untersuchungen am kindlichen Blut erarbeitet werden. Derartige Untersuchungen dürften allerdings nur in Einzelfällen ethisch vertretbar sein. Näherungsweise läßt sich die potentielle Schädigung abschätzen, wenn die mit der Muttermilch aufgenommene Arzneimittelmenge mit der im Säuglingsalter üblichen Tagesdosis ver-

Arzneimittel	M/P-Quotient	Dosis-Prozent
Captopril	0,03	0,014
Valproinsäure	0,03	4,100
Chlorthalidon	0,06	15,500
Acetylsalicylsäure	0,10	10 - 70*
Propylthiouracil	0,10	1,500
Phenytoin	0,18 - 0,54	1,500
Methyleergometrin	0,30	3,100
Methyldopa	0,30	3,200
Hydralazin	0,90	0,800
Chinidin	0,90	3,100
Carbimazol	1,00	11,700
Lithium	1,00	80,000
Atenolol	1,50	8 - 19,000
Metoprolol	3,00	3,200
Oxypurinol	3,90	7,500
Nadolol	4,60	<5,000
Sotalol	5,40	42,000
Pentoxifyverin	10,00	1,700
Acebutolol	** 24,70	5 - 10,000
Iodid, <sup>131</sup> Iod	15 - 65,00	49,000

\* Prozent einer gewichtsbezogenen analgetischen ED;  
 \*\* für den aktiven Metaboliten

**Tabelle 2:** Muttermilch/Plasma-Quotienten ausgewählter Arzneimittel und pro Tag aufgenommene Dosis (geschätzt in Prozent der mütterlichen Dosis pro kg Körpergewicht) [2 - 4, 11, 12, 20, 21, 26]

glichen wird. Die aus der gewichtsbezogenen Erwachsenenosis für den Säugling abzuleitende Dosis ist selten zutreffend und daher für Dosisempfehlungen keine brauchbare Lösung.

### Pharmakokinetische Prozesse und Muttermilch

Arzneimittel können unerwünschte Wirkungen beim Säugling vor allem dann auslösen, wenn die stillende Mutter über mehrere Tage oder Wochen behandelt werden muß (z. B. Gabe von Phenprocoumon) oder wenn es unter den gleichen Umständen zu einer verzögerten Elimination des Wirkstoffs durch den Säugling kommt [17, 19]. In allen diesen Fällen ist die medikamentöse Langzeitbehandlung einer stillenden

Mutter für den betroffenen Säugling kritisch zu betrachten, wobei insbesondere unreife Neugeborene noch stärker belastet werden können als reif geborene oder bereits ältere Säuglinge. In den ersten Lebenswochen reifen die hepatischen und renalen Eliminationssysteme sowie die Blut-Hirn-Schranke. Einige Arzneimittel können zusätzlich durch genetische Defekte verzögert abgebaut werden (z.B. Metoprolol, Theophyllin).

Die pharmakokinetischen Prozesse der Arzneimittelausscheidung in die Milch folgen dem Modell eines tiefen Kompartimentes, wobei der Betrag des Arzneimittels im tiefen Kompartiment vom Säugling moduliert wird [27]. Für die klinischen Belange ist dieses Modell vorerst von untergeordneter Bedeutung. Die Transportmechanismen vom Blut in die Milch entsprechen den für alle Membrantransporte gültigen Regeln: (1) Diffusion niedermolekularer Stoffe durch kleine, wassergefüllte Poren, (2) Diffusion lipidlöslicher Stoffe durch Lipidmembranen und (3) Carrier-vermittelte Transportprozesse.

Nach den bisherigen Erfahrungen liegen nur für einige Arzneimittel Messungen in der Muttermilch vor, wobei erst seit den vergangenen 10 Jahren empfindliche analytische Methoden verfügbar sind, so daß auch ältere Befunde an Hand neuerer Ergebnisse revidiert werden müssen. Ein weiteres Problem sind die Umweltchemikalien (z.B. Organochlorverbindungen), die auf die Mutter einwirken und ebenfalls zur potentiellen Gefahr für den Säugling werden können [8, 9, 29].

Obwohl in Tabelle 3 einige während der Stillperiode kontraindizierte Arzneimittel angeführt wurden, muß man von einer potentiellen Gefährdung des gestillten Säuglings durch die meisten Arzneimittel ausgehen. Deshalb erscheint es oft sinnvoll, nach der Einnahme eines Arzneimittels durch die Mutter eine Stillpause einzuhalten oder gegebenenfalls die Einnahme des Arzneimittels für den Abend zu verordnen. In einigen Ländern, in denen sog. Milchsammelstellen existieren, werden für Mütter, die Milch

**Tabelle 3:** Während der Stillzeit kontraindizierte Arzneimittel [2, 3, 6, 26]

Arzneistoffgruppe	Arzneimittel
Analgetika, Antipyretika	Indometacin, Metamizol (Dipyrnon), Propyphenazon
Antiarrhythmika	Amiodaron
Antihistaminika	Clemastin
Antikoagulantien	Phenprocoumon, (Warfarin)
Antitussiva	Pentoxyverin
$\beta$ -Rezeptorenblocker	Acebutolol, Atenolol, Sotalol
Chemotherapeutika	Chloramphenicol, Gyrasehemmer, Metronidazol*
Diuretika	Chlorthalidon
H <sub>2</sub> -Rezeptorenblocker	Cimetidin
Migränemittel	Ergotamin, Bromocriptin**
Radionuklide*	<sup>67</sup> Ga, <sup>111</sup> In, <sup>125</sup> I, <sup>131</sup> I, <sup>99m</sup> Tc
Röntgenkontrastmittel	
Schilddrüsenpräparate	Iod, wenn oberhalb der Substitutionsdosis angewandt
Suchtmittel	Alkohol, Amphetamin, Cocain, Heroin, Marijuana, Nicotin, Phencyclidin
Zytostatika, Immunsuppressiva	Cyclophosphamid, Cyclosporin, Doxorubicin, Hydroxyharnstoff, Methotrexat,

\* nach Einmalgabe Einhalten einer Stillpause von 5 Halbwertszeiten;  
\*\* wird zum Abstillen verwandt

spenden, aber gleichzeitig medikamentös behandelt werden, derartige Pausen zwischen Einnahme des Arzneimittels und Abpumpen der Milch angeordnet [11]. Dem entgegen ist das Abpumpen der Milch als eine Art prophylaktische „Entgiftungsmaßnahme“ von geringem Erfolg, da ein Ausgleich der Spiegel im Plasma und in der Milch sofort erfolgt. Im Falle von Paracetamol kommt es sogar zum Anwachsen des Spiegels bei wiederholtem Abpumpen der Milch [18]. Bisher nicht untersucht ist ein Zusammenhang zwischen Langzeitmedikation bei der Mutter und der Gefahr der Sensibilisierung des Säuglings gegen die der Mutter verabreichten Arzneimittel (z. B. Antibiotika) [11, 23].

### Arzneimittelgaben während der Stillperiode

Die katalogartige Aufzählung aller Arzneimittel, die möglicherweise in die Muttermilch übergehen und dort bisher nicht sicher nachgewiesene Schäden beim Säugling erzeugen, erscheint wenig produktiv.

Es wird auf die in Tabelle 4 zusammengefaßten Daten verwiesen.

Ohne größere Bedenken können eine ganze Reihe von Chemotherapeutika/Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, ggf. auch Erythromycin, kein Aciclovir), ebenso auch verschiedene Analgetika/ Antipyretika und nichtsteroidale Antirheumatika (cave: Metamizol, Propyphenazon), Opioidanalgetika (Einzelgaben), Lokalanästhetika (cave: Prilocain), Antihistaminika (kein Diphenhydramin, Doxylamin),  $\beta_2$ -Adrenergika (Antiasthmatica-Inhalete), Cromoglicinsäure, Glukokortikoide, Antitussiva (Codein, nicht aber Pentoxyverin), Anthelminthika (Pyrvinium, Mebendazol, Niclosamid; cave: Praziquantel), Malaria-Mittel (Chloroquin, Chinin; cave: Mefloquin, Sulfadoxin/Pyrimethamin), Digitalisglykoside, Diuretika (Einzelgaben von Furosemid, Hydrochlorothiazid; cave: Chlorthalidon),  $\beta$ -Rezeptorenblocker (vgl. Tabellen 3 und 4), Methyldopa, ACE-Hemmer, Verapamil, Antiarrhythmika (Lidocain, Mexiletin, Chinidin; cave: Procainamid, Disopyramid, Amiodaron), Ethinylestradiol, Levothyroxin, Propylthiouracil (nicht aber Thiamazol, Carbimazol), Magen-Darm-Mit-

Arzneimittel	Wirkungen auf den Säugling
Benzodiazepine	nur bei unreif geborenen Säuglingen, deren Mütter schon im 3. Trimenon Benzodiazepine eingenommen haben: Sedierung, Hypotonie der Muskulatur, verminderte Saugleistung, Cyanose; Diazepam: Lethargie und Gewichtsverlust, Gefahr der Akkumulation
β-Rezeptorenblocker	Zeichen der β-Blockade (Hypotension, Bradykardie, Cyanose, Hypothermie, Tachypnoe) vor allem unter Acebutolol oder Atenolol. Atenolol, Metoprolol und Nadolol werden in der Milch angereichert. Oxprenolol hat sehr niedrigen M/P-Quotienten.
Cimetidin	Senkung des Magen-pH-Wertes möglich, Hemmung der Abbauvorgänge und zentrale Stimulation
Coffein	Erregung und verkürztes Schlafmuster, wenn Mutter starke Kaffeetrinkerin
Doxepin	Akkumulation von Metaboliten; Säugling blaß, schlaff, ggf. Atemstillstand
Estradiol	Abnahme der Milchmenge und seines Proteingehaltes, verkürzte Laktationsperiode, Gewichtsabnahme
Ethanol	Sedierung, Schweißausbrüche, Tiefschlaf, Gewichtsabnahme, verzögerte psychomotorische Entwicklung, Gefahr hypoprothrombinämischer Blutungen, Pseudo-Cushing-Syndrom
Fluoxetin	Koliken (weniger gefährvoll, wenn reifer Säugling >10 Wochen alt)
Goldsalze	Anreicherung in der Milch, wegen der langen HWZ und der potentiellen Gefahren für den Säugling kontraindiziert
H <sub>2</sub> -Blocker	Cimetidin: Hemmung des Arzneimittelabbaus, wirkt zentral erregend
INH	wirkt hepatotoxisch und erzeugt periphere Neuritiden
Lithium	Lithiumintoxikation durch hohe Anreicherung
Sulfonamide	kann zu UAW bei ikterischen Säuglingen, G6PD-Mangel oder Unreife führen
Statine	wegen potentieller Gefahren (UAW) keine Anwendung in der Stillperiode
Tolbutamid	Icterus (selten)

**Tabelle 4:** Gefahren für den Säugling durch Aufnahme von Arzneimitteln [1 - 3, 6, 13, 15, 16, 21, 23, 25, 26, 28]

tel (Antacida, Famotidin, Nizatidin, Mesalazin, Simethicon, Metoclopramid; cave: Cimetidin, Atropin), Antiepileptika (Valproinsäure, Phenytoin, Carbamazepin; Phenobarbital, Ethosuximid und Clonazepam unter guter Kontrolle); Benzodiazepine (vgl. Tab. 4), Neuroleptika (Chlorprothixen, Flupentixol, Haloperidol; cave: Chlorpromazin) sowie verschiedene Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Desipramin; cave: Doxepin, Lithium, Fluoxetin) verordnet werden [2, 3, 7, 10, 24, 26, 28, 30].

Während der gelegentliche Alkoholkonsum erlaubt werden kann, ist Trinkerinnen dringend davon abzuraten, ihre Kinder zu stillen. Ein massiver Alkoholgenuß führt ohnehin zur Abnahme der Milchproduktion [13]. Das Rauchen ist während des Stillens strikt zu untersagen, weil die Nikotin- und Cotininspiegel beim Säugling rasch ansteigen und durch das Passivrauchen zusätzlich leicht erhöht werden. Hinzu kommt die Aufnahme zahlreicher Schadstoffe (Kanzergene, Cadmium) [14, 22]. Unbedenklich ist der Genuß von täglich bis zu 4 Tassen

Kaffee (Coffeingehalt: ca 400 mg), obwohl der Abbau des Coffeins beim Säugling deutlich verzögert ist (3,5 vs. bis zu 80 Stunden beim Säugling). Höhere Kaffeemengen, unter Umständen kombiniert mit Cola-Getränken, können eine Hyperexzitabilität beim Säugling auslösen. Die Drogenabhängigkeit (Heroin, Cocain oder Tetrahydrocannabinol) ist eine Kontraindikation für das Stillen von Kindern [5].

### Schlußfolgerungen

- Die medikamentöse Langzeitbehandlung einer stillenden Mutter sollte – wann auch immer – vermieden werden.
- Mit zunehmendem Reifegrad und Alter des Säuglings steigt seine Eliminationsleistung und sinkt die Gefahr arzneimittelbedingter unerwünschter Wirkungen (UAW).
- Arzneimittel mit kurzer Eliminations-Halbwertszeit (< 6 Stunden) sind weniger gefahrlos für den Säugling als Arzneimittel mit einer längeren Halbwertszeit (> 12 Stunden). Eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme ist, bei Arzneimitteln mit schneller Anflutung und schneller Elimination 1-2 Stunden nach Erreichen von  $C_{max}$  zu stillen.
- Läßt sich die Behandlung mit Arzneimitteln, von denen schwerwiegende UAW bekannt sind, nicht umgehen, ist vom Stillen des Säuglings dringend abzuraten.

### Literatur

- [1] Baum AL, Misri S: Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv Rev Psychiatry* 4: 117 - 125 (1996)
- [2] Bennett PN: *Drugs and Human Lactation*. Elsevier: Amsterdam-NewYork-Oxford 1988
- [3] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3rd Ed. Williams & Wilkins: Baltimore-London 1990
- [4] Bucher HU, Gautschi K: Nachweis von Coffein, Theophyllin und Theobromin im Nabelschnurblut und Frauenmilch. *Helv paediatr Acta* 40: 163 - 167 (1985)
- [5] Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L: Cocain intoxication in a breast-fed infant. *Pediatrics* 80: 836 - 838 (1987)
- [6] Committee on Drugs: American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 93: 137- 150 (1994)
- [7] Davies NM, Anderson KE: Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinetic* 32: 268 - 293 (1997)
- [8] Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P et al.: Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlordiphenyldichlorethane transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 113: 991 - 995 (1988)
- [9] Golding J: Unnatural constituents of breast-milk - medication, lifestyle, pollutants, viruses. *Early Hum Dev* 49 (Suppl): S29 - S43 (1997)
- [10] Goodnick PJ: Pharmacokinetic optimization of therapy with newer antidepressants. *Clin Pharmacokinetic* 27: 307 - 330 (1994)
- [11] Hoppu K, Kettunen K, Remes R: Maternal drug treatment and human milk banking. *Int J Clin Pharmacol Ther* 32: 488-490 (1994)
- [12] Kamilli I, Gresser U: Allopurinol and oxypurinol in human breast milk. *Clin Invest* 71: 161 - 164 (1993)
- [13] Little RE, Anderson KW, Ervin CH et al.: Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med* 321: 425 - 430 (1989)
- [14] Luck W, Nau H: Nicotine and cotinine concentrations in the milk of smoking mothers. *Eur J Pediatr* 146: 21 - 26 (1987)
- [15] Matheson I, Pande H, Alertsen AR: Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 2: 1124 (1985)
- [16] McElhatton PR: The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 8: 461 - 475 (1994)
- [17] Merz WR: Der Übergang der Dicumarine von Mutter auf Kind durch die Muttermilch. In: *Thrombose und Embolie*, S. 275 - 280. Schwabe & Co., Basel 1955
- [18] Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN: Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by neonate. *Br J Clin Pharmacol* 24: 63 - 67 (1987)
- [19] Olthof E, deVries TW: Breast feeding and oral anticoagulants. *Tijdschr Kindergeneesk* 61: 175 - 177 (1993)



- [20] Pons G, Rey E, Matheson I: Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. *Clin Pharmacokin* 27: 270 - 289 (1994)
- [21] Schimmel MS, Wilschanski MA, Shaw jr D et al.: Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 114: 476 - 478 (1989)
- [22] Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S et al.: Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy. *Toxicol Letters* 35: 73 - 81 (1987)
- [23] Scott A, Forsyth S: Breast feeding and antibiotics. *Mod Midwife* 6: 14 - 16 (1996)
- [24] Soederman P, Matheson I: Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr* 147: 212 - 213 (1988)
- [25] Somogyi A, Gugler R: Cimetidine excretion into breast milk. *Br J clin Pharmacol* 7: 627 - 629 (1979)
- [26] Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer C, Bunes R: Taschenbuch der Arzneimittelverordnung in Schwangerschaft und Stillperiode. 4. Aufl., G Fischer-Verlag, Stuttgart 1992
- [27] Wilson JT: Pharmacokinetics of drug excretion, pp. 15 - 31. In: Wilson JT (Ed.): *Drugs in Breast Milk*. Sidney: ADIS Press 1981
- [28] Wisner KL, Perel JM, Findling RL: Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 153: 1132 - 1137 (1996)
- [29] Wolff MS: Occupationally derived chemicals in breast milk. *Am J Industr Med* 4: 259 - 281 (1983)
- [30] Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC: Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord* 43: 225 - 237 (1997)
- [31] Merkblatt „Hochdruck in der Schwangerschaft und während der Stillperiode“, hrsg. v. d. Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. Hypertonie Gesellschaft, 3. Aufl., Heidelberg 1997

# Diskussion

B. Müller-Oerlinghausen

Unter Bezug auf den Einleitungsvortrag von Herrn Prof. Frölich wurde von mehreren Diskutanten der Wunsch nach Verbreiterung und allgemeiner Zugänglichkeit eines Arzneimittelinformationsdienstes, wie er exemplarisch in Hannover entstanden ist, ausgedrückt. Dr. Munter, Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, wies darauf hin, daß die KVen hier eine Möglichkeit hätten, in exemplarischer Weise dem Vertragsarzt eine Dienstleistung in Zusammenarbeit mit einer Universitätsinstitution anzubieten.

Prof. Bachmann, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, merkte im Zusammenhang mit der unsicheren Datenlage zur Embryonaltoxizität vieler Arzneimittel an, daß in Deutschland eine Meldepflicht für Fehlbildungen bestehe. Leider würden aber nur ca. 10% der beobachteten Fälle tatsächlich gemeldet.

Seitens der niedergelassenen Kollegen wurde bestätigt, daß in der Praxis am häufigsten das Problem sich derart stellt, daß nach der Diagnose einer Schwangerschaft die vorangegangene Einnahme von Medikamenten bekannt wird und daraus dann therapeutische Konsequenzen gezogen werden müssen.

Gefragt wurde insbesondere auch nach Literatur, die zu spezifizierten Fragen detaillierte Information liefern könnte. Von den Sprechern sind diesbezüglich insbesondere die im vergangenen Jahr herausgegebenen Bücher von G. Fabel sowie Spielmann et al. erwähnt worden. Außerdem wurde darauf hingewiesen, daß sich konkrete Informationen auch in der 18.

Auflage der „Arzneiverordnungen“ der Arzneimittelkommission befinden.

Der Präsident wies in seinem Abschlußwort auf die Möglichkeit der Mobilisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven durch Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen hin. Die Bundesärztekammer werde sich im Rahmen der Qualitätssicherung speziell auch dieses Problemfeldes annehmen. Insbesondere seien hier aber auch die KVen angesprochen.

## Verzeichnis der Autoren

Prof. Dr. med. Jürgen C. Frölich  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Knut-Olaf Haustein  
Vorstandsmitglied der AkdÄ  
Klinikum der Fried.-Schiller-Universität  
Jena  
Klinische Pharmakologie Erfurt  
Nordhäuser Str. 78  
99089 Erfurt

Prof. Dr. med. Walther Kuhn  
Direktor der Klinik  
Universitäts-Frauenklinik Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

Matthias Lumpe  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Harald Meden  
Universitäts-Frauenklinik Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen  
Vorsitzender der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Psychiatrische und Poliklinik der Freien  
Universität Berlin  
Forschergruppe Klinische Psycho-  
pharmakologie  
Eschenallee 3  
14050 Berlin

Dr. med. Kai Riecke  
Freie Universität Berlin  
Fachbereich Humanmedizin  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Institut für Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie  
Garystraße 5  
14195 Berlin

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann  
Freie Universität Berlin  
Fachbereich Humanmedizin  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Institut für Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie  
Garystraße 5  
14195 Berlin

Dr. med. Dirk Otto Stichtenoth  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover