

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 9. März 2017 in Heidelberg

im Rahmen des 2nd German Pharm-Tox Summit

„Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit“

Seite 1/4

Es bleibt ein Dilemma: Einerseits sollen ungeborene Kinder und Säuglinge möglichst keinem Arzneimittel-Risiko ausgesetzt werden, andererseits kann es ein Risiko für Mutter und Kind bedeuten, wenn die Mutter nicht therapiert wird. Wie Ärzte und Pharma-Unternehmen mit dieser besonderen Situation umgehen, darüber informierten sich am 9. März rund 80 Teilnehmer bei einem Symposium beim 2. Pharm-Tox Summit in Heidelberg. Dieses wurde von der vom vfa getragenen Paul-Martini-Stiftung (PMS) zusammen mit dem Verbund Klinische Pharmakologie in Deutschland, VKliPha) ausgerichtet und von Dr. Rolf Hömke (PMS) und Prof. Dr. Matthias Schwab (VKliPha) geleitet.

Kontakt:

Dr. Rolf Hömke
Telefon 030 20604-204
info@paul-martini-
stiftung.de

Prof. Dr. med. Christof Schaefer, Leiter des Pharmakovigilanz-zentrums Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, eröffnete mit dem Überblick **„Arzneimittel in der Schwangerschaft – was ist das Problem?“**. Die gängigen Risikoklassifikationen für Medikamente, wie sie etwa von der FDA oder der Rote Liste^R vorgenommen werden, sah er als nicht hilfreich an: Ihnen fehle eine Quantifizierung bzw. Spezifizierung des Risikos. Denn bei der Einnahme von Medikamenten könne man nicht zwischen 100%ig sicheren und 100%ig schädlichen unterscheiden; vielmehr erhöhen teratogene Medikamente das Fehlbildungsrisiko graduell. Im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung müsse mit den betroffenen (werdenden) Müttern in laienverständlicher Weise gesprochen werden, damit diese mit dem Arzt verantwortungsvolle Entscheidungen treffen können.

Für das Aufspüren von Risiken, die von Medikamenten in der Schwangerschaft ausgehen, sei eine angemessene Methodik nötig. So könne es sein, dass ein Medikament hinsichtlich der Gesamtfehlbildungsrate unauffällig sei, eine genaue Analyse aber erhöhte Risiken für ganz bestimmte Fehlbildungen offenbart.

Da klinische Studien mit Schwangeren nicht in Betracht kämen, blieben als Informationsquelle vor allem Beobachtungsdaten, die in prospektiven Kohortenstudien oder retrospektiven Fall-Kontroll-Studien ausgewertet werden.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Den derzeitigen Wissensstand zur pränatalen Entwicklungstoxizität und wesentliche Aspekte der Risikokommunikation erläuterte Prof. Schaefer am Beispiel von Valproinsäure, Retinoiden, SSRI-Antidepressiva und RAAS-Inhibitoren.

Prof. Dr. Gerhard Grospietsch, niedergelassener Gynäkologe und langjähriger Chefarzt aus Braunschweig, ging auf den „**Arzneimittelgebrauch in der Schwangerschaft an Beispielen aus der klinischen Praxis**“ ein. Dabei beschrieb er unter anderem Situationen, in denen die Behandlung der Mutter auch einen direkten Nutzen für das Kind mit sich bringt. Bekannt sei die Bedeutung einer guten Folsäure-Versorgung der Mutter schon vor Beginn und während der Schwangerschaft und der Stillzeit. Wesentlich sei aber auch eine gute Jod-Versorgung, denn in der Schwangerschaft und Stillzeit sei der Jodbedarf erhöht, und ein Jodmangel könne zu einer gestörten Gehirnentwicklung beim Kind führen. Sehr wesentlich sei auch die medizinische Versorgung von Müttern mit Diabetes: Während Typ-1-Diabetikerinnen in der Regel therapeutisch gut eingestellt in eine Schwangerschaft einträten, sei das bei Typ-2-Diabetikerinnen des Öfteren nicht der Fall; und erst nach einigen Wochen der Schwangerschaft werde dann mit einer konsequenten Therapie begonnen. Dann jedoch sei das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen klar erhöht, während Mütter mit einem von Anfang an gut eingestellten Diabetes keine erhöhten Risiken zu fürchten hätten.

Seite 2/4

Eine häufige Problematik sei der gastroösophageale Reflux in der Schwangerschaft. Bei medikamentöser Behandlungsbedürftigkeit ist je nach Beschwerdestärke - anders als außerhalb der Gravidität, wo Protonenpumpenhemmer (PPI) Mittel der Wahl sind - eine abgestufte Therapie geboten. Basis sind Antacida, gefolgt von H₂-Rezeptorenblockern, vorzugsweise Ranitidin. Als 3. Stufe kommen, nach strenger Risikoabwägung, PPI zur Anwendung. Mittel der Wahl ist dann Omeprazol. Neuere Untersuchungen außerhalb der Gravidität weisen auf eine bisher nicht bekannte erhöhte Nebenwirkungsrate bei Dauereinnahme hin, sodass PPI wohl in Zukunft zurückhaltender und nur kurzfristig indiziert sind. Das gilt natürlich ganz besonders für die Schwangerschaft.

PD Dr. Jost Leemhuis, Leiter der Safety Science bei der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen, stellte ‚**Programme zur Generierung von Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit**‘ vor. Einleitend führte er aus, dass alle neuen Wirkstoffe während der Arzneimittelentwicklung im Tierversuch auf mögliche fruchtschädigende Wirkungen hin getestet werden müssen. Biopharmazeutische Wirkstoffe würden dabei häufig direkt mit Affen, niedermolekulare Wirkstoffe mit Kaninchen und im Anschluss ggf. mit Affen getestet. Systematische klinische Daten zu diesem Themenkomplex würden aber vor der ersten Zulassung im Normalfall nicht erhoben, da Schwangerschaft in der Regel ein Aus-

schlusskriterium für Studienteilnehmerinnen in den Entwicklungsphasen I bis III seien. Trotzdem würden mitunter Teilnehmerinnen schwanger; im Fall der Phase-III-Studie HERA seien es beispielsweise 58 von 5.102 Patientinnen mit Brustkrebs gewesen. Solche Fälle werte Roche intensiv außerhalb der Studie nachträglich auf Hinweise auf mögliche Schwangerschafts-Komplikationen hin aus.

Ansonsten stamme aber das vorhandene Wissen über Risiken wie auch positive Aspekte bestimmter Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit fast ausschließlich aus Untersuchungen nach der Zulassung. Auswertbare Fälle fänden sich beispielsweise in Populations-Patientenregistern, wie sie Krankenkassen in einigen Ländern unterhielten. Für einige Krankheiten gebe es – von Pharma-Unternehmen unabhängige und von ärztlichen Fachgesellschaften eingerichtete – fokussierte Schwangerschaftsregister; so beispielsweise das Register „Rhekiss“ zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen, Kindesentwicklung und Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten. Getragen werde dieses Projekt vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin und der Poliklinik für Rheumatologie, Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Seite 3/4

Solche von den ärztlichen Fachgesellschaften eingerichteten Register seien sehr wertvoll und würden die Pharmakovigilanz der Unternehmen sinnvoll ergänzen. Einen besonderen Stellenwert erhielten solche Register, wenn sie – wie das Rhekiss-Register – nicht dadurch gehandicapt seien, dass Ärzte nur einen Teil der Fälle aus ihrer Praxis bei den Registern melden (es bedeutet schließlich unbezahlte Extraarbeit) und dann möglicherweise eine „selection bias“ in die Register hinein tragen – etwa, indem sie komplikationsbelastete Schwangerschaften eher melden als andere. Insbesondere das Rhekiss-Register sei hier in Bezug auf die Rekrutierung ohne „selection bias“ sehr erfolgreich, und es seien innerhalb eines Jahres knapp 400 Einträge erfolgt. Unternehmen führten, um die Gefahren durch Medikamente mit bekannt erhöhtem Fehlbildungsrisiko zu minimieren, Pregnancy-Prevention-Programme durch. Roche selbst habe gute Erfahrungen mit einem Programm zur Vermeidung von Schwangerschaften bei der Basalzellkrebs-Therapie mit Vismodegib gemacht.

Dr. Anja Schwarz/Head Medical Immunology CE, UCB Pharma GmbH, referierte über die „**Biologikatherapie in Schwangerschaft und Stillzeit - Wo stehen wir?**“ am Beispiel der immunologischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis (RA), axiale Spondyloarthritis (axSpA) und Psoriasis Arthritis (PsA). Da diese Erkrankungen unbehandelt mit fortschreitender Gelenkzerstörung und auch kardiovaskulären Komplikationen einhergehen, ist eine Unterbrechung der Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit mit Risiken sowohl für Mutter als auch Kind verbunden. Zur Behandlung der RA, axSpA und PsA sind sowohl niedermolekulare Wirkstoffe (wie z.B. Methotrexat) als auch Biologika zugelassen. In der Substanzklasse der TNF-alpha-

Blocker ist Certolizumab Pegol ein pegyliertes Fab-Fragment und besitzt als einziges Biologikum keinen Fc-Anteil mehr. Letzteres bringt den Vorteil mit sich, dass man von einer verringerten Placentagängigkeit ausgehen kann; wo hingegen beispielsweise Methotrexat durch die Placenta tritt – und ein erhöhtes Missbildungsrisiko belegt ist.

Wie Schwarz berichtete, hat das Unternehmen UCB Pharma Studien mit dem Wirkstoff Certolizumab pegol (entgegen der Zulassung) in Schwangerschaft und Stillzeit durchgeführt. Bei den Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich das pegylierte Antikörperfragment nicht in der Muttermilch finden ließ; und dass die Kinder dieser Mütter auch keinerlei Auffälligkeiten hinsichtlich Entwicklungsstörungen oder Infektanfälligkeit zeigten. In einer weiteren Untersuchung wird überprüft, ob Certolizumab pegol tatsächlich nicht den kindlichen Blutkreislauf erreicht. Hier stehen die Ergebnisse noch aus.

Seite 4/4

Noch keine Ansätze gibt es zur sachgerechten Lösung der Problematik mit den nur in Deutschland erforderlichen Genehmigungen des Bundesamts für Strahlenschutz, wenn eine klinische Prüfung Strahlendiagnostik umfasst, die über die Routineanwendung hinausgeht. Dies verursacht mangels Fristen deutliche und unkalkulierbare Verzögerungen für den Start einer klinischen Prüfung und hat dazu geführt, dass viele Unternehmen solche klinischen Prüfungen nicht mehr hier durchführen. Hier muss dringend Abhilfe geschaffen werden, da dies zu Lasten schwer kranker Menschen geht und auch dem Standort schadet. Dieses Gesetzgebungsverfahren wurde Ende 2015 gestartet und soll bis Sommer 2016 abgeschlossen sein, um genügend für die Umstellung bei den EK zu haben.

Berlin, 28. März 2017