

1. Jahrestagung und Mitgliederversammlung der SAPP

Standortbestimmung der SAPP

Sara Iten

Am 4. Dezember 2008 fand die 1. Jahrestagung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP) statt. Die Gründung der SAPP wurde Ende 2007 initiiert durch deren heutige Präsidentin, Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach, tätig am Universitätsspital Zürich als Leiterin der Forschungsgruppe Perinatale Pharmakologie und klinische Pharmazeutin Forschung Geburtshilfe.

Die SAPP

Die SAPP soll ein Ansprechpartner für Akteure rund um die Perinatale Pharmakologie sein, wo Informationen aus Forschung, Industrie, Behörden und Praxis zusammenkommen und so für alle austauschbar werden. Ziel der SAPP ist es, die Anwendung von Arzneimitteln und anderen Substanzen in Schwangerschaft und Stillzeit mit Hilfe von Guidelines, einfach zugänglichen Datenbanken, Stellungnahmen und regelmässigen Fortbildungen praktisch machbarer und damit auch sicherer zu gestalten.

Datenlage – wo stehen wir heute?

In einem ersten Teil berichteten drei ausgewiesene Fachleute (Dr. Alice Panchaud PhD aus Lausanne, Dr. med. Wolfgang E. Paulus, Leiter für Reproduktionstoxikologie aus Ravensburg und Dr. med. Christof Schaefer, Ärztlicher Leiter Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin) über die Datenbasis der Medikamente zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit mit dem Fokus auf die Teratovigilanz. Es resultiert daraus nicht selten eine Fehleinschätzung des Medikamentenrisikos mit der Folge, dass notwendige Medikamente nicht verschrieben oder nicht eingenommen werden, nach bereits erfolgter Einnahme erwünschte Schwangerschaften abgebrochen werden, unnötige Diagnostik (z.B. Amniozentese) durchgeführt wird oder unzureichend erprobte oder riskante Medikamente mit erhöhtem Risiko für das Ungeborene verschrieben werden.

Die Zentren bieten den Fachleuten Beratungen zu potenziellen v.a. auf das ungeborene/neugeborene Kind bezogene Gefahren, die mit der Einnahme von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit verbunden sind. Bei Arzneimittelexpositionen, von denen die Zentren Kenntnis haben, werden Daten zum Schwangerschaftsverlauf und dem Befinden des Neugeborenen in Datenbanken gesammelt. Die Daten werden anonym mit den anderen Mitglieds-

zentren des Europäischen Netzwerks für Teratovigilanz (ENTIS) ausgetauscht. In Ravensburg werden beispielsweise bei jährlich 4500 Konsultationen ca. 52 Prozent der Anfragen in die Follow-up-Prozedur eingeschlossen. Die Rückmeldequote kann durch intensives Nachfragen auf ca. 73 Prozent gesteigert werden. Die Datenbank verfügt derzeit über ca. 18500 komplette Falldokumentationen. In Berlin wurden 2007 von 13031 Beratungen über 3000 Schwangere mit rund 10000 relevanten Expositionen einem Follow-Up-Verfahren unterworfen, d.h. im Durchschnitt nahm jede Schwangere 3,3 Medikamente ein. Daraus wurden ca. 300 UAW-Berichte generiert. Die erhobenen Daten fliessen ausserdem in epidemiologische Beobachtungsstudien ein.

Aus ethischen Gründen verbieten sich randomisierte kontrollierte Studien zur Medikamentenexposition in der Schwangerschaft weitgehend. Deshalb gelingt eine Bewertung von Abort- und Fehlbildungsrisiken nur durch Nachverfolgung von Medikamenten nach Kontaktaufnahme in der Frühgravidität.

Kinder und Arzneimittelentwicklung

Dr. med., Dr. sc. nat. Klaus Rose, Head Pediatrics, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel

Medikamentenstudien an gesunden Kindern sind grundsätzlich nicht erlaubt. Klinische Pharmakologiestudien sind nur als Teil von therapeutischen Studien erlaubt. Vorgängig muss die klinische Wirksamkeit einer Substanz an Erwachsenen nachgewiesen sein. Je weiter das Medikament in der Erwachsenenentestung voranschreitet, desto konkreter werden die kindlichen Entwicklungspläne (= Pediatric Investigation Plan PIP).

In der EU trat im Januar 2007 die «Pediatric Regulation» in Kraft, die pharmazeutische Firmen zur Berücksichtigung von Kindern in der Arzneimittelentwicklung verpflichtet und dafür am Ende der Patentlaufzeit eine Patentverlängerung von sechs Monaten einräumt.

Diese europäische Gesetzgebung ist neu und die Zulassungsbehörden (national und international) sind gegenwärtig daran, sich in diesem System zurechtzufinden.

Arzneimittelrichtlinien für die Pädiatrie

Dr. sc. nat. Stephan Buchmann, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil

Für die Marktzulassung eines Arzneimittels in der EU sind seit 2007 auch Studien über die Verwendung

Weitere Informationen:
www.swisstis.ch,
www.reprotox.de,
www.embryotox.de.

dieses Arzneimittels in der Pädiatrie erforderlich. Das bedeutet, dass in die Entwicklung geeigneter Darreichungsformen investiert werden muss. Physiologisch verträgliche Formulierungen, toxikologisch unproblematische Hilfsstoffe und ausreichende Stabilität sind prioritär. Für Früh- und Neugeborene sowie Kleinkinder sollten spezielle Darreichungsformen gemäss der EMEA (Reflection paper: Formulations of choice for the pediatric population) entwickelt und vermarktet werden. Spital- und Offizinapotheken bieten zusätzlich Hand durch fallweise Herstellung von Magistralrezepturen.

Swissmedic: Gesetzliche Vorgaben und Empfehlungen

Dr. med. Robert Kenzelmann, Head Clinical Research Division R&D, Spirig Pharma AG, Egerkingen

Mit der Ausnahme, dass in der «Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln» die Anforderungen an die Inhalte der Fach- und Patienteninformationen auch betreffend Schwangerschaft und Stillzeit vorgeschrieben werden, sind in der Schweizerischen Gesetzgebung die Schwangeren und Stillenden nicht *expressis verbis* erwähnt

Hinsichtlich der klinischen Versuche (HMG und VKlin) sind keine speziellen Empfehlungen bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit zu finden. Es ist somit nicht verboten, mit schwangeren und/oder stillenden Frauen klinische Versuche durchzuführen, aber die Sicherheitsvorkehrungen bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit. Das HMG schreibt vor, dass international anerkannte Richtlinien und Normen berücksichtigt werden müssen. In diesem Sinne können die «International Ethical Guidelines für Biomedical Research involving human subjects» des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) zu Rate gezogen werden.

Chirale Arzneimittel in der Schwangerschaft

Dr. sc. nat. Irmgard A. Werner, Institut für pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zürich
Bei Thalidomid – die schlimmen Folgen sind immer noch allgegenwärtig – waren unterschiedliche chirale Formen die Ursache für die sedierende und teratogene Wirkung. Weltweit betrachtet sind rund 50 Prozent Racemate, davon wieder weniger als die Hälfte Enantiomere. Von Jahr zu Jahr kommen durch die Fortschritte der Synthesewege und der Aufreinigungen immer mehr Enantiomere auf den Markt, nicht zuletzt auch auf Druck der Zulassungsbehörden. Sorgfältige klinische Studien, eine angepasste Dosierung bei Umstellung auf ein Enantiomer, eine seriöse Kontrolle der Ausgangsstoffe und der Endprodukte und schliesslich zuverlässige Meldungen sind immer noch die besten Instrumente zur Patientensicherheit.

Cannabis Konsum in der Schwangerschaft

Prof. Dr. pharm. Rudolf Brenneisen, Dept. Clinical Research, Bern

Die meisten Cannabinoide, wie das in Cannabis vorherrschende THC, passieren leicht die Plazentaschranke und zirkulieren so im fetalen System. THC steht in Konkurrenz am gleichen Rezeptor mit Anandamid (AA), welches für eine erfolgreiche Schwangerschaft wichtig ist. Exocannabinoide wie THC haben einen ungünstigen Einfluss auf die Gehirnentwicklung. Es ist aber unwahrscheinlich, dass der Cannabiskonsum während der Schwangerschaft embryonale resp. fetale Missbildungen hervorruft. Pränatale Tabakexposition ist wesentlich schädlicher für Intelligenz und Kognition als eine pränatale Marihuanaexposition.

Weitere Informationen: <http://www.phytopharm.dkf.unibe.ch/>

Pflanzliche Extrakte und Präparate in der Schwangerschaft

Dr. sc. nat. Beatrix Falch, Apothekerin, Lehrbeauftragte ETHZ

Es existiert eine Vielzahl von pflanzlichen Zubereitungen, die von Hebammen und phytotherapeutisch orientierten Ärztinnen und Ärzten sowie Apothekerinnen und Apothekern bei Beschwerden in Schwangerschaft und Stillzeit regelmässig empfohlen und als risikoarm eingestuft werden. Schwangere und Stillende ziehen sie chemisch-synthetischen Präparaten vor. Verunsicherungen treten trotzdem immer wieder auf, v.a. wenn es sich um eine weniger gebräuchliche Arzneipflanze oder eine Arzneipflanze mit potenziell schädlichen Inhaltsstoffen handelt.

Ein grosser Bedarf besteht an klinischen Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit von pflanzlichen Zubereitungen während Schwangerschaft und Stillzeit. Da dies nicht in nützlicher Frist möglich ist, gilt es, das gesamte bisherige Datenmaterial zu sichten und zu bündeln, um Empfehlungen zu formulieren. Dies kann als Grundlage für eine offizielle Positiv-/Negativliste dienen, die aktualisiert werden soll. ■

Korrespondenzadresse

Sara Iten, Apothekerin pharmaSuisse
E-Mail: sara.iten@pharmasuisse.org

Weitere Informationen:

SAPP, Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Universitätsspital, Forschung Geburtshilfe
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
www.sappinfo.ch