

## 6. Einrichtungen des Gesundheitswesens

### 6.1 Ausgewählte Schwerpunkte

...

#### 6.1.2 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

##### *Missverständliche Arzneimittelinformationen zur Schwangerschaft*

Angaben zur Schwangerschaft auf Beipackzetteln, in Roter Liste und Pharmakologiebüchern sind teils von haftungsrechtlichen und ökonomischen Erwägungen beeinflusst, teils auch zu allgemein gehalten und wissenschaftlich oft nicht aktuell. Daraus resultiert häufig ein *Überschätzen des Medikamentenrisikos* mit der Folge, dass

- notwendige Medikamente nicht verschrieben oder nicht eingenommen werden oder
- nach bereits erfolgter Einnahme erwünschte und intakte Schwangerschaften abgebrochen werden oder
- überzogene Diagnostik durchgeführt wird.

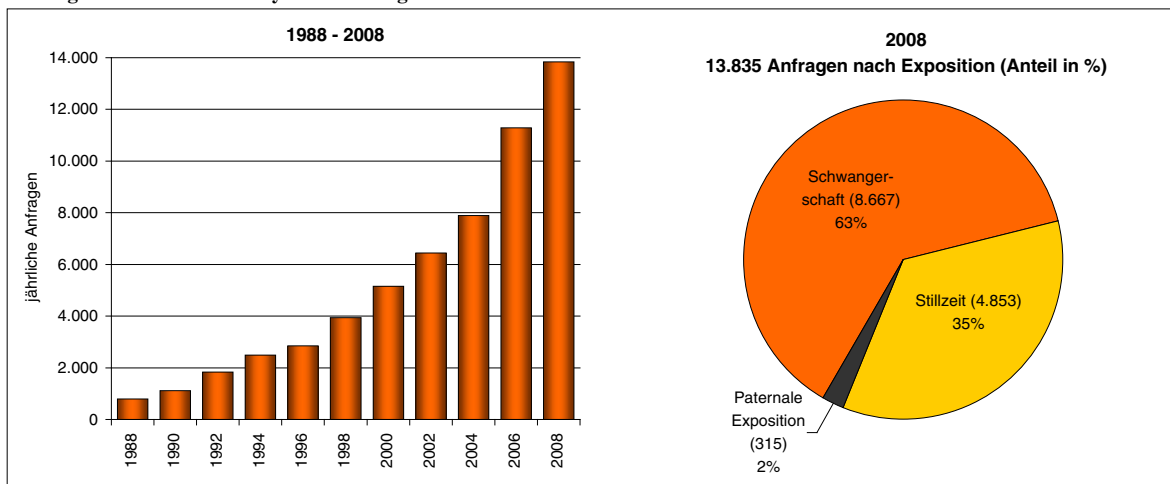
Andererseits kann ein Informationsmangel dazu führen, dass unzureichend erprobte oder riskante Medikamente mit einem erhöhten *Risiko für das Ungeborene* verschrieben werden.

Hier springt das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) Embryonaltoxikologie ein und bietet unabhängig und für jeden zugänglich aktuelle Informationen an, damit die Pharmakotherapie bei Schwangeren optimiert und Ängste und Fehlentscheidungen vermieden werden können (Pharmakovigilanz heißt in diesem Zusammenhang die *Erfassung und Auswertung von Schwangerschaftsverläufen nach Medikamenteneinnahme* zur Verbesserung der Arzneisicherheit für das ungeborene Kind).

##### *Die Aufgaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums (PVZ) Embryonaltoxikologie*

Das PVZ Embryonaltoxikologie wurde als Beratungsstelle 1988 gegründet. Mit steigender Tendenz werden heute bis zu 90 Fragestellungen am Tag bearbeitet, 2008 waren es insgesamt 13.835. Etwa 65 % dieser Anfragen betrafen die Schwangerschaft und 35 % die Stillzeit (vgl. Abbildung 6.1).

**Abbildung 6.1:**  
Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie Berlin 1988 - 2008

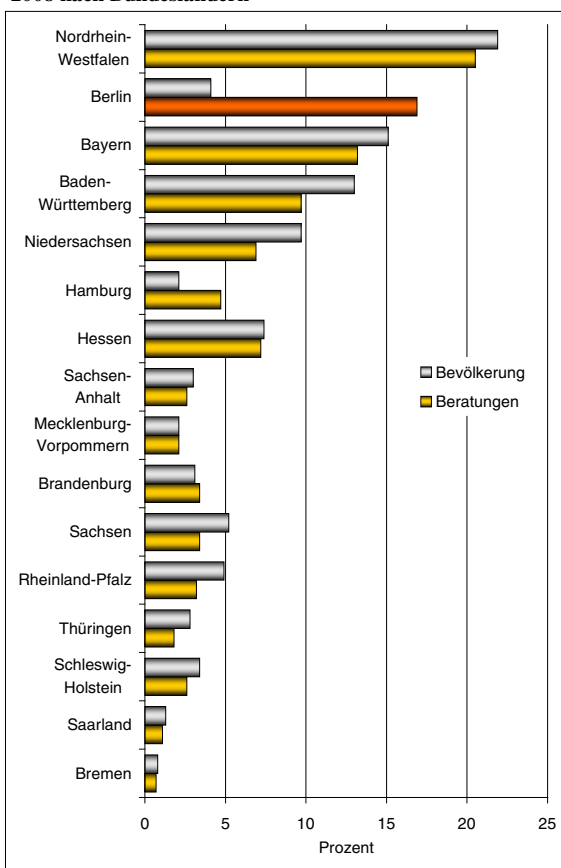


(Datenquelle und Darstellung: BBGes - PVZ Embryonaltoxikologie Berlin)

In etwa 90 % aller Anfragen geht es um Medikamente, die restlichen 10 % betreffen Drogen, Schadstoffe am Arbeitsplatz und in der Umwelt, Röntgendiagnostik, Infektionen und Impfungen. Etwa 16 % der Anfragen kommen aus Berlin, die übrigen 84 % verteilen sich in etwa proportional zur Bevölkerung auf die anderen 15 Bundesländer (vgl. Abbildung 6.2).

In der Gruppe der *Schwangerschaftsanfragen* fanden die meisten Beratungen in der 6. Schwangerschaftswoche statt; der Mittelwert liegt in Woche 16. Auch bei den einem Follow-up-Verfahren unterzogenen Schwangerschaften finden die meisten Erstkontakte in der 6. Schwangerschaftswoche statt (n = 458), der Mittelwert liegt hier jedoch in Woche 11. Das durchschnittliche Alter aller erfassten Schwangeren ist 31 (Minimum 14, Maximum 55). In knapp 50 % der Fälle wird die Schwangere/Stillende selbst beraten, meist auf Anregung ihrer Gynäkologin bzw. ihres Gynäkologen. Die anderen Anfragen verteilen sich auf Ärztinnen und Ärzte verschiedener Fachrichtungen, Hebammen, Stillberaterinnen, Apotheken, Giftinformationszentren sowie Länder- und Bundesbehörden. Nach der Gynäkologie sind es vor allem die Fachrichtungen Humangenetik und Psychiatrie, aus denen Anfragen an das PVZ gestellt werden. Bei den Gründen für eine Konsultation *dominieren mit weitem Abstand zu anderen Arzneimittelgruppen die Psychopharmaka* (vgl. Tabelle 6.1).

**Abbildung 6.2:**  
Regionale Verteilung (in %) der Bevölkerung und der 13.835 Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie Berlin 2008 nach Bundesländern



(Datenquelle und Darstellung: BBGes - PVZ Embryonaltoxikologie Berlin)

**Tabelle 6.1:**  
Anlass für Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie Berlin 2008 nach Rangfolge der 25 häufigsten Behandlungsindikationen

Anfragegrund	Rang	Anfragehäufigkeit		
		abs.	%	kumulativ
Psychiatrische Erkrankungen	1	2.412	17,4	17,4
Atemwegserkrankungen (außer Asthma und Allergien)	2	1.243	9,0	26,4
Hauterkrankungen	3	900	6,5	32,9
Schmerzen einschl. Migräne	4	719	5,2	38,1
Allergische Erkrankungen	5	673	4,9	43,0
Magen-/Darmerkrankungen ohne chron. entzündl. Darmerkr.	6	570	4,1	47,1
Herz-/Kreislaufkrankungen	7	422	3,1	50,2
Zahnerkrankungen	8	405	2,9	53,1
bakterielle Infektionen (Antibiotika)	9	379	2,7	55,8
Nieren- und Harnwegserkrankungen	10	377	2,7	58,5
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	11	367	2,7	61,2
Epilepsie	12	349	2,5	63,7
Vaginosen	13	340	2,5	66,2
Gynäkologische und hormonelle Erkrankungen außer Vaginosen	14	321	2,3	68,5
Impfungen	15	298	2,2	70,7
Röntgen und andere Diagnostik	16	290	2,1	72,8
chronische Arthritiden und Autoimmunerkrankungen	17	270	2,0	74,7
Asthma	18	258	1,9	76,6
Chemikalien Arbeitsplatz/Umwelt	19	235	1,7	78,3
Schilddrüsenerkrankungen	20	235	1,7	80,0
Augenerkrankungen	21	227	1,6	81,6
Operationen/Narkose	22	185	1,3	82,9
Drogen	23	181	1,3	84,3
Multiple Sklerose	24	125	0,9	85,2
Gerinnungsstörungen	25	111	0,8	86,0
Anfragen insgesamt		13.835	100,0	100,0

(Datenquelle und Darstellung: BBGes - PVZ Embryonaltoxikologie Berlin)

## Auswertung von Schwangerschaftsverläufen nach Medikamenteneinnahme

Zu vielen Medikamenten gibt es nicht genug Erfahrungen in der Schwangerschaft. Daher *dokumentiert* das PVZ im Rahmen eines sogenannten Pharmakovigilanz-Projektes des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf der Grundlage der 12. Arzneimittelgesetz-Novelle *den Verlauf der beratenen Schwangerschaften*, um Nebenwirkungen beim Kind zu analysieren. Zweck ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. Grundlage der Datenerhebung ist ein strukturierter Fragenkatalog, der zu mindestens zwei Zeitpunkten abgefragt wird:

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

- a) bei Erstkontakt mit dem Pharmakovigilanzzentrum, z. B. während der Frühschwangerschaft anlässlich einer Arzneimittelberatung und
- b) nach der Geburt (acht Wochen nach dem errechneten Geburtstermin, um das Befinden des Neugeborenen mindestens bis zur Vorsorgeuntersuchung U 3 im Alter von 4 - 6 Wochen zu erfassen).

Jeweils wird nach allen Expositionen einschließlich Genussmitteln und Drogen gefragt. Außerdem werden die Eigen- und Familienanamnese, die Ergebnisse pränataler Diagnostik, der Schwangerschafts- und Geburtsverlauf sowie das Befinden bzw. die Entwicklungsdaten des Kindes erhoben. Ziel ist ein valider Datensatz, der sowohl epidemiologischen Auswertungen zugeführt werden kann als auch den Anforderungen einer „biologischen“ Plausibilitätsprüfung genügt, die u. a. *Voraussetzung zur Beurteilung einer UAW* ist (UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung). UAW-Berichte sind in unserem Zusammenhang Berichte zu Schwangerschaftskomplikationen, Fehlgeburt oder angeborenen Auffälligkeiten beim Kind, bei denen ein Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme der Mutter nicht ausgeschlossen werden kann. Solche UAW-Berichte werden vom PVZ Embryonaltoxikologie in anonymisierter Form an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) übermittelt. Wie in den Vorjahren waren dies auch im Jahr 2008 etwa 300 Berichte.

Im Jahr 2008 wurden 3.489 von den 13.835 Anfragen (= 25,2 %; Vorjahr 3.174 von 13.031 = 24,4 %) einem *Follow-up-Verfahren* unterworfen. Darunter waren 3.424 Schwangere und 65 Stillende. Bei 108 der 3.424 Schwangeren ging es um eine paternale Exposition. Hier hatte also nicht die Mutter sondern der werdende Vater ein kritisches Medikament eingenommen. Die 3.489 Falldokumentationen beinhalten insgesamt 12.347 (Arzneimittel-)Expositionen. Jede Schwangere (bzw. Stillende) war demnach mit durchschnittlich 3,5 Substanzen exponiert (Vorjahr 3.174 Falldokumentationen mit 10.862 Expositionen, entsprechend durchschnittlich 3,4 Expositionen).

Die Entscheidung für die Vereinbarung eines Follow-up-Verfahrens richtet sich nach den Medikamenten, die bei der Beratung erhoben werden. D. h. Schwangere, die Medikamente mit unzureichender Datenlage oder bekanntem entwicklungsstoischem Potenzial einnehmen, werden in das Follow-up Programm aufgenommen. Die Rücklaufquote (Responder) lag in den vergangenen Jahren bei 85 %.

### Das Internetprojekt [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

Mit Unterstützung aus Forschungsmitteln des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) im Rahmen des Aktionsprogramms Arzneimitteltherapiesicherheit wurde 2008 eine *frei zugängliche Informationsdatenbank mit Online-Fragebogensystem* entwickelt und am 16.10.08 in Gegenwart des parlamentarischen Staatssekretärs im Rahmen eines Pressegesprächs eröffnet. Diese Datenbank richtet sich primär an Ärzte und Apotheker, kann aber auch von Laien genutzt werden. Neben allgemeinen Hinweisen zur Arzneimitteltherapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit werden wissenschaftlich aktuelle Informationen zu den wichtigsten Medikamenten in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit angeboten, so dass qualifizierte Entscheidungen über eine notwendige Therapie sowie mögliche Konsequenzen nach

Ca. 700 Besucher pro Tag auf der Informationsdatenbank [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

Medikamenteneinnahme getroffen werden können. Außerdem wird auf bestimmte Erkrankungen in der Schwangerschaft eingegangen, insbesondere auf typische Verlaufsformen und auf die Mittel der Wahl zu deren Behandlung unter Berücksichtigung der Verträglichkeit für das ungeborene Kind. Ein Online-Fragebogensystem erlaubt die Übermittlung spezieller Fragestellungen an das PVZ Embryonaltoxikologie mit Details zu einer Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft. Nach Eröffnung der Datenbank am 16.10.2008 wurde - nicht zuletzt aufgrund des erheblichen Pressechos - eine intensive Inanspruchnahme des Projekts beobachtet, die rasch etwa 700 Besucher pro Tag erreichte.

Im September 2009 wurde die seit 2004 in Kooperation mit der Uni-Klinik Bonn unterhaltene Internetplattform [www.frauen-und-psychiatrie.de](http://www.frauen-und-psychiatrie.de) in [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) integriert und gleichzeitig aktualisiert. Dieser Part richtet sich vor allem an Interessierte psychiatrischer Erkrankungen bei Frauen. Hier geht es sowohl um das Risiko bzw. die Verträglichkeit von Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit als auch um den Verlauf verschiedener psychischer Erkrankungen im Rahmen einer Schwangerschaft und im Wochenbett, um Zusammenhänge zwischen Hormonen und Psyche sowie um Fragen der Familienplanung bei psychiatrischen Erkrankungen.

Nutzung der Internetdatenbank hatte nicht den erwarteten Rückgang individueller Anfragen zur Folge

Vom Internetprojekt [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) wurde erwartet, dass es die Anzahl individueller Beratungen im Institut reduziert. Im Herbst 2008 musste beispielsweise die Laienberatung zu Medikamentenfragen in der Stillzeit eingestellt werden, da bei der seit Jahren gleichen Personalausstattung im Institut die dramatisch angestiegenen Konsultationen nicht mehr bewältigt werden konnten. Die Eröffnung des Internetprojekts hat

allerdings keinen Rückgang der Anfragen gebracht - im Gegenteil - zahlreiche Nutzer ziehen es vor, nach Konsultierung der Internetseiten im PVZ Embryotoxikologie anzurufen, um eine individuelle Risikoabschätzung zu erhalten bzw. Daten zu einer exponierten Schwangerschaft durchzugeben.

Innerhalb der kurzen Laufzeit seit Mitte Oktober 2008 ist das Projekt sehr gut von der (Fach)-Öffentlichkeit angenommen worden und hat damit sicherlich das Ziel erreicht, die Sensibilität für eine differenzierende Risikobewertung von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit zu erhöhen und praktische Lösungsstrategien anzubieten für die häufigsten klinischen Entscheidungssituationen im Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie bei Schwangeren, Stillenden und Frauen, die eine Schwangerschaft planen.

*Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit* im PVZ Embryonaltoxikologie waren 2008/2009 die zur Hochdrucktherapie verwendeten Calcium-Antagonisten, die Auswirkungen der Multiplen Sklerose und der dafür benötigten Medikamente auf den Schwangerschaftsverlauf, das Antiallergikum Cetirizin, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI) gegen Depression, die Verträglichkeit des Antiepileptikums Lamotrigin in der Stillzeit, methodische Verfeinerungen zur Berechnung von Fehlgeburtsrisiken, die Auswirkungen einer Technetium-Szintigraphie in der Frühschwangerschaft sowie der versehentlichen Anwendung des teratogenen Isotretinoin gegen Akne. Details zu den Veröffentlichungen dieser Studien finden sich ebenfalls unter [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de).

Neben den oben genannten Internetprojekten wird die Fachöffentlichkeit durch das *Lehrbuch des PVZ Embryonaltoxikologie „Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit“* (7. Auflage 2006, 2. Auflage in englischer Sprache 2007, eine russische und eine chinesische Ausgabe sind Anfang 2010 erschienen) sowie durch zahlreiche Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und durch Fortbildungsveranstaltungen angesprochen. Auf diese Weise lassen sich viele Anfragen im Vorfeld beantworten und Beratungsressourcen für schwierige Fragestellungen sparen. Außer dem Studentenunterricht gibt es Kooperationsprojekte mit verschiedenen Abteilungen der Charité und anderen Kliniken.