

# **Teratogenität von Arzneimitteln – einige Anmerkungen 50 Jahre nach Contergan**

Aniko Horvath, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Im Herbst 1961 wurde der Vertrieb des Arzneimittels Contergan (= Thalidomid) eingestellt, weil das Schlafmittel bei Einnahme in der Frühschwangerschaft zu grobstrukturellen kindlichen Fehlbildungen führt. Da Amelien, Phokomelien und andere Fehlbildungen der Extremitäten spontan nur sehr selten auftreten, führte eine Häufung von Fällen zur Identifizierung des ursächlichen Medikamentes. Diese Arzneimittelkatastrophe hat mehrere Tausend fehlgebildete Kinder hervorgebracht und war Anlass für eine striktere Arzneimittelgesetzgebung. Trotzdem sind auch heute kindliche Fehlbildungen als eine schwerwiegende Nebenwirkung immer noch bei vielen Arzneimitteln Bestandteil der Nutzen-Risiko-Bewertung. Unberücksichtigt bleibt dabei häufig die Tatsache, dass - zumindest bei nicht vitalen Indikationen - Nutzen und Risiko zwei verschiedene Menschen betreffen. Nach den Erfahrungen der *Teratogen Information Services* (TIS) besteht bei Ärzten nicht selten eine Fehleinschätzung bei den risikoreichen Arzneistoffen und eine Aufklärung scheint dringend erforderlich. Andererseits muss ein Mangel an fundierten Daten bei häufig verschriebenen Arzneimitteln festgestellt werden, der den verantwortlichen Arzt im Alltag immer wieder vor Probleme stellt.<sup>1</sup>

## **Thalidomid und Retinoide**

Thalidomid (Thalidomid Celgene®) und das eng verwandte Lenalidomid (Revlimid®) können heute unter strengen Auflagen wieder verordnet werden. Problematisch erscheint dabei nicht die Hauptindikation „multiples Myelom bei Patienten ab 65 Jahren“, sondern die Tatsache, dass die Spezialrezepte („T-Rezept“) auch eine „off label“-Verordnung zulassen, die bereits im ersten Jahr nach Einführung bei jeder vierten Verordnung erfolgte.

Teratogene Risiken bestehen zunehmend auch für Substanzen, die bei nicht vitalen Indikationen eingesetzt werden. Das Retinoid Alitretinoin (Toctino®) wird zum Beispiel seit 2008 in der Dermatologie bei chronischem Handekzem angewandt. Wie bei anderen Retinoiden besteht auch hier ein erhebliches Risiko für teratogene Wirkungen, die aus Tierexperimenten bereits lange bekannt sind. Leider ist die einfache Festlegung einer „Kontraindikation Schwangerschaft“ in den meisten Fällen nicht die Lösung des Problems. Da die wesentlichen Prozesse der Organogenese bereits innerhalb der ersten sechs Wochen der pränatalen Entwicklung ablaufen, und eine Schwangerschaft oftmals erst nach Wochen erkannt bzw. eindeutig diagnostiziert wird, kann es zu einer „unbeabsichtigten“ Therapie mit problematischen Arzneimitteln in der Frühschwangerschaft kommen.

### **Schwangerschaftsregister für Antiepileptika, Immunsuppressiva und andere Arzneimittel**

Antiepileptika besitzen ein teratogenes Potenzial. Die FDA weist zum Beispiel darauf hin, dass das Risiko für Neuralrohrdefekte bei Kindern, deren Mütter im ersten Trimenon mit Valproinsäure (Ergenyl® u.a.) behandelt wurden, um das 30- bis 80-fache über der entsprechenden Prävalenz bei der Allgemeinbevölkerung liegt. Im März 2011 stuften die Zulassungsbehörden Topiramate (Topamax®), das bei Epilepsie und zur Migräneprophylaxe eingesetzt wird, als humanteratogenen Wirkstoff ein. Insbesondere die Indikation „Migräneprophylaxe“ und einige Anwendungen außerhalb der bisher zugelassenen Indikationen sind für ein teratogen wirksames Medikament nicht akzeptabel. Hinweise auf das teratogene Potenzial des Arzneimittels kamen aus den routinemäßig durchgeführten Tierexperimenten, die in diesem Fall bei drei Spezies (Maus, Ratte und Kaninchen) Teratogenität zeigten. Die Fallberichte wurden zunächst als nicht eindeutig angesehen, wurden nun aber aufgrund der Daten aus zwei Registern in den USA und in Großbritannien als schwerwiegend eingestuft. Das *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED)* ermittelte ein um den Faktor 21,3 erhöhtes relatives Risiko von oralen Spaltbildungen (CI95 7,9 - 57,1). Bei 1,4 Prozent aller Kinder kam es nach Exposition im ersten Trimenon

zu Spaltbildungen im Bereich von Lippen und Gaumen, bei anderen Antiepileptika betrug die Prävalenz zwischen 0,38 Prozent und 0,55 Prozent. Die Hintergrundprävalenz wird hier mit etwa 0,07 Prozent angegeben. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl der Fälle immer noch niedrig ist, und ein Kausalzusammenhang aus den Humandaten allein nicht abzuleiten ist.<sup>2,3</sup>

Drei Jahre zuvor war das Immunsuppressivum Mycophenolsäure (Cellcept® u.a.) als teratogen wirksam bei Menschen eingestuft worden, nachdem eine gehäufte Assoziation von kindlichen Fehlbildungen und einer Behandlung mit dem Medikament während der Schwangerschaft beobachtet worden war. Auch hier waren die Daten eines Registers letztlich ausschlaggebend.

(vgl. Toxikologie Aktuell [6/2010](#) und [07/2010](#), [www.masterstudiengang-toxikologie.de](http://www.masterstudiengang-toxikologie.de)).

1. Schäfer, C. Drug Safety in Pregnancy: Utopia or achievable Prospect? Con Anomal 2011;51:6-11
2. NN, Gaumenspalten durch Antiepileptikum Topiramate. Dtsch Ärztebl 7. 3. 2011 (online)
3. [www.aedpregnancyregistry.org/index.htm](http://www.aedpregnancyregistry.org/index.htm)