

Es gibt kein «sicheres Mass» an risikofreiem Konsum

Genussmittel und Drogen in Schwangerschaft und Stillzeit

Welche Auswirkungen hat der Konsum von Genussmitteln und Drogen während der Schwangerschaft und Stillzeit auf die Mutter, den Schwangerschaftsverlauf, das Ungeborene bzw. das Kind? Gibt es dosisabhängige negative Auswirkungen oder einen sicheren Konzentrationsbereich, in welchem keine Schädigungen zu erwarten sind? Welche Auswirkungen zeigen sich im Langzeitverlauf? Diesen Fragen wurde im diesjährigen Workshop der SAPP (Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie) am 10. März in Zürich auf den Grund gegangen. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser interdisziplinären Zusammenarbeit sind hier zusammengetragen.



Dr. sc. nat.
Barbara Lardi-Studler
Uster



Prof. Dr. pharm.
Ursula von Mandach
Zürich

Quelles sont les effets de la consommation de drogues et autres produits pouvant créer des dépendances (café, alcool, tabac) pendant la grossesse sur la santé de la mère, le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus voire du nouveau-né? Existe-t-il des répercussions négatives dose-dépendantes? Y aurait-il un taux limite sûr en dessous duquel il n'y aurait aucun risque? Quelles sont les répercussions à long terme? Au courant du Workshop de l'ASPP (Association Suisse de Pharmacologie Périnatale) le 10 mars 2016 à Zurich, ces questions ont été discutées en profondeur. Le présent article résume les plus importantes conclusions de ce colloque interdisciplinaire.

Koffein (1)

Koffein ist zwar rasch plazentagängig, aber im Gegensatz zu Tabak oder Alkohol als Risikofaktor noch nicht gut untersucht. Die Empfehlungen schwanken zwischen 100 mg (entspricht ca. 1,5 Tassen Kaffee) und weniger als fünf Tassen Kaffee täglich. Die Studien sind oft widersprüchlich und in Tierstudien wurden hohe Dosen verwendet, die embryotoxisch bzw. teratogen wirkten. Ein klarer

Grenzwert kann nicht festgelegt werden. Es gibt aber auch keine Evidenz, vom Koffeinkonsum gänzlich abzuraten.

Alkohol (2–4)

Während der Schwangerschaft konsumierter Alkohol verhindert, dass die Nerven- und Gliazellen des Fetus während der Migrationsphase zur richtigen Position im Gehirn wandern. Dadurch werden die Nervenbahnen nicht richtig miteinander verknüpft und es entstehen irreversible Schäden oder es kommt zu einer Mikrozephalie. Zwar lässt sich ein Dosis-Wirkungseffekt erkennen, aber es gibt keinen klaren Grenzwert, ab welchem solche Schädigungen auftreten. Dennoch hält sich bei vielen Schwangeren und auch Fachpersonen die Meinung, dass mässiger Alkoholkonsum nicht schädlich sei. Die Daten hierzu sind teilweise widersprüchlich; eine Metaanalyse hat allerdings gezeigt, dass auch einmaliges Rauschtrinken in der SS zu kindlichen Verhaltensstörungen führen kann. Die einzige sichere Massnahme ist daher, ganz auf Alkohol zu verzichten.

Liegen bei einem Kind faziale Dysmorphien (verstrichenes Philtrum, dünne Oberlippe, enge Lidspalte), Wachstumsretardierung und eine ZNS-Störung vor (strukturell oder funktionell), spricht man von einem fetalen Alkoholsyndrom (FAS; 0,1% der Geburten). Die fetale Alkoholspektrum-Störung (FASD; 1–4 % der Geburten) weist unterschiedliche Ausprägungen von FAS auf, u.a. können Lernschwierigkeiten, Hyperaktivität und Auffälligkeiten im Sozialverhalten auftreten, dies in Kombination mit unterschiedlich ausgeprägten fazialen Dysmorphien und Wachstumsstörungen. Abgesehen von Verhaltens- und Entwicklungsstörungen (z.B. durchschnittlich minus 25 IQ-Punkte im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern und Erwachsenen) treten am häufigsten Seh- und Hörstörungen, chronische Otitis media und Fehlbildungen anderer Organe auf. Die durch den Alkoholkonsum verursachten Schädigungen sind bis in die Adoleszenz und darüber hinaus nachweisbar bzw. lassen sich langfristig nicht korrigieren; insbesondere die Verhaltens- und Lernstörungen verstärken sich mit dem Älterwerden teilweise sogar noch.

TAB. 1 Pharmakokinetik von Koffein

➤	Rasche und komplette Absorption
➤	Gute Gewebeverteilung, gut plazentagängig, rascher Übertritt in die Muttermilch
➤	Halbwertszeit für Nichtschwangere und im 1. Trimenon: 2–5 h
➤	Halbwertszeit im 2. und 3. Trimenon: ansteigend bis zu 18h
➤	Halbwertszeit beim Säugling: 3–4 Tage
➤	Metabolismus via CYP1A2, sowie dosisabhängig unverändert renale Elimination
➤	Beachte: CYP1A2 fehlt beim Feten, so dass das Koffein nur unverändert renal ausgeschieden werden kann. Auch sind beim Säugling der Metabolismus und die Elimination wesentlich langsamer als beim Erwachsenen

Sinnvolle Screenings für Genussmittel und Drogen sind zeitintensiv und innerhalb der üblichen Vorsorgeuntersuchungen kaum durchführbar. Der Schweizerische Hebammenverband hat Empfehlungen publiziert, um Frauen bezüglich der Risiken von Tabak- und Alkoholkonsum vor, während und nach der SS beraten zu können. Die wichtigste Botschaft ist dabei, dass es kein «sicheres» Mass an Alkohol- und Tabakkonsum gibt. (2–4)

Guideline des Schweizerischen Hebammenverbandes (2011):
 Screening und Beratung bei Zigaretten- und Alkoholkonsum vor, während und nach der Schwangerschaft:
<http://www.hebamme.ch/de/heb/lit/index.cfm?grID=22&sp=single&bulD=369>

Tabak

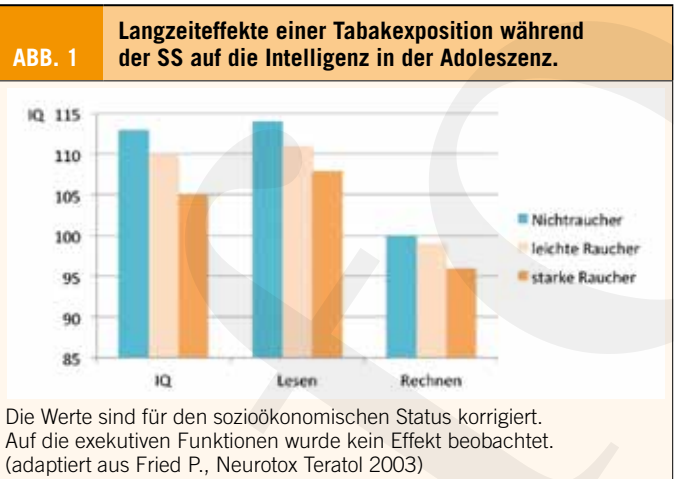
Nikotin als abhängig machende Substanz im Tabak führt nicht zu Fehlbildungen oder einem «Nikotin-Syndrom», hat aber klare Auswirkungen auf das ZNS. Es führt wie Alkohol während der Schwangerschaft zu einem neonatalen Entzugssyndrom, das entsprechend behandelt werden muss. Zudem werden beim Säugling vermehrt plötzlicher Kindstod, Atemwegsinfekte und Asthma beobachtet. Auch wenn die Effekte nicht so dramatisch sind wie beim Alkohol, können persistierende intellektuelle Defizite und Verhaltensstörungen auftreten (Abb. 1).

Ein Rauchstopp während der SS hat für den Feten keine durch den Nikotinentzug bedingten Nebeneffekte.

Ebenso hat Rauchen einen ungünstigen Einfluss auf das Stillen: Die Muttermilchbildung nimmt ab, der Schlaf-Wach-Rhythmus des Kindes wird gestört und rauchende Frauen stillen in der Regel weniger lang. Zudem hat auch das Passivrauchen einen schädlichen Einfluss auf das Kind. Ist ein voller Verzicht auf Zigarettenkonsum nicht möglich, soll dieser zumindest reduziert werden (auch Partner miteinbeziehen) und das Rauchen nach der Stillmahlzeit eingeplant werden. Viele Frauen hören während der SS auf zu rauchen; 2/3 davon werden jedoch rückfällig, manche noch während der SS, andere kurz nach der Geburt oder bei der Rückkehr an den Arbeitsplatz. Im Rahmen des nationalen Rauchstopp-Programmes werden Raucherinnen beim Nikotinentzug auch in Apotheken kompetent begleitet (<http://www.apotheken-raucherberatung.ch>).

Cannabis (5)

Aufgrund des steigenden Cannabiskonsums in der Schweiz muss davon ausgegangen werden, dass vermehrt auch schwangere Frauen davon betroffen sind. Laut einer Umfrage des BAG im Jahre 2014 gaben 3% der Jugendlichen und Erwachsenen an, im vergangenen Monat Cannabis konsumiert zu haben, bzw. 6,7% im vergangenen Jahr (Lebenszeitprävalenz 31,5%). Die Datenlage zum Cannabis-Abusus in der SS ist schlecht. Es gibt kaum prospektiv randomisierte Studien und bei der Anamnese besteht eine grosse Unsicherheit (illegale Droge). Zudem ist die Menge des Cannabiskonsums oft unbekannt und meist findet auch ein Beikonsum von Alkohol oder Tabak statt. Trotz der bekannten schädlichen Einflüsse des Cannabis auf Erwachsene gibt es bisher keine Evidenz für vermehrte Totgeburten oder kongenitale Fehlbildungen. Allerdings scheint die Substanz bei starker perinataler Belastung einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung zu haben. Kinder und Jugendliche, welche in utero Cannabis ausgesetzt waren, zeigen Lernstörungen, erhöhte Delinquenz, vermehrt Depressionen und steigen früher in eine eigene «Cannabis-Karriere» ein. Bei einem



Gelegenheitskonsum der Mutter während der SS treten kaum Probleme auf.

Auch in der Stillzeit sind die Empfehlungen international nicht einheitlich. In der Schweiz fehlen offizielle Richtlinien. Bei chronischen Konsumentinnen ist die Konzentration in der Muttermilch gegenüber Gelegenheitskonsumentinnen bis zu 8-fach erhöht. Zudem hemmt Cannabis die Milchbildung, weil weniger Prolaktin gebildet wird. Das Stillen bei mildem Cannabiskonsum ohne Beikonsum scheint vertretbar. Bei starkem Cannabiskonsum (täglich) sind jedoch klinische Effekte beim Neugeborenen nachweisbar und das Risiko für plötzlichen Kindstod steigt. In diesem Fall sollte auf das Stillen verzichtet werden.

Kokain (6)

Epidemiologische Daten zum Kokain-Abusus während der SS existieren kaum. Man schätzt, dass in den industrialisierten Ländern 0,6–3% der schwangeren Frauen Kokain konsumieren. Für die Mutter erhöht sich dadurch das Risiko für kardiovaskuläre und psychiatrische Erkrankungen sowie für kognitive und soziale Beeinträchtigungen.

Kokain passiert die Plazenta und die fetale Blut-Hirn-Schranke rasch und beeinflusst möglicherweise die Hirnentwicklung, insbesondere Prozesse, welche mit dem dopamin- und serotonergen System gekoppelt sind. In der Plazenta werden Serotonin und Norepinephrin-Transporter beeinflusst, was Uteruskontraktionen und eine Vasokonstriktion hervorrufen kann. Es besteht daher ein hohes Risiko für placentare Funktionsstörungen, vorzeitige Plazentalösung, Fehlgeburt und Frühgeburt bei Konsum von Kokain während der SS.

Kinder, die während der SS Kokain-exponiert waren, haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen (psychia-

TAB. 2 Pharmakokinetik von Cannabis

- ▶ Aufnahme durch die Lunge: rasch
- ▶ Orale Aufnahme: langsam
- ▶ Elimination bei Einmaldosis: langsam; bis zu 30 Tage
- ▶ Elimination bei regelmässigem Konsum: mehrere Wochen
- ▶ Passiert die Plazenta rasch; fetale Konzentration ist höher oder gleich der mütterlichen Plasmakonzentration
- ▶ Mit der Muttermilch aufgenommene Dosis des Säuglings entspricht 0,8% der mütterlichen Dosis (bei chronischen Konsumentinnen x-fach höher)

trische, kognitive und soziale Probleme). Allerdings ist es schwierig, die direkten Folgen des Kokains von indirekten Effekten wie multipler Substanzkonsum, Armut, tiefer Bildungsstand und Veränderungen im Verhalten einer Kokain-abhängigen Mutter (Störungen im Sozialverhalten und im Belohnungsempfinden bei Mutter-Kind-Interaktionen) zu trennen. Als lipophile schwache Base tritt Kokain auch leicht in die Muttermilch über. Die Datenlage zu den Effekten des Kokain-Konsums während der Stillzeit ist schwach; in Fallberichten wurden beim Kind epileptische Anfälle und Kokain-Intoxikationen beschrieben.

Im Unterschied zu den durch Alkohol ausgelösten Schädigungen scheinen Kokain-exponierte Kinder die beobachteten Defizite mit der Zeit wieder aufzuholen und mit 6–10 Jahren sind kaum mehr Unterschiede zu nicht-exponierten Kindern festzustellen.

Opiate und Opioide (7)

Anders als bei den übrigen Drogen wird nicht eine Abstinenz angestrebt, sondern eine kontrollierte Einnahme, da ein akuter Opiatentzug das Risiko für Abort, Frühgeburt, frühzeitige Plazentalösung oder Fehlgeburt erhöhen würde und bisher kein teratogenes Risiko nachgewiesen wurde. Jede SS einer opiat-, opioidabhängigen Frau gilt als Risiko-SS, und es ist eine enge Zusammenarbeit mit einem Suchtmedizin-Zentrumsspital anzustreben. Mittel der Wahl zur Substitution ist Methadon. Falls die Patientin bereits mit Buprenorphin oder retardiertem Morphin substituiert ist, muss nicht umgestellt werden. Codein wird nicht zur Substitution verwendet wegen des sehr variablen Metabolismus des CYP2D6-Enzyms.

80–90% aller exponierten Kinder zeigen Entzugssymptome. Es bedürfen jedoch nur 50–75% einer medikamentösen Therapie, für welche es Substitutions- und Abbauschemata gibt. Sofern es keinen Beikonsum gibt (was eher selten der Fall ist), ist Stillen unter Methadon oder Buprenorphin unter guter Kontrolle des Verhaltens des Neugeborenen möglich. Berechnungen zufolge wird bei einer Mutter mit 50–70 mg Methadon pro Tag eine Methadonaufnahme beim Neugeborenen von 0,2 mg pro Tag erfolgen. Durch das Stillen werden die neonatalen Entzugssymptome vermindert und im Ide-

alfall ausgeschlossen. Auch wenn nur sehr wenig Methadon in der Muttermilch nachgewiesen wird, soll nicht abrupt abgestellt werden.

Während bisher in den Substitutionsprogrammen vorwiegend Männer involviert waren (Durchschnittsalter 42 Jahre), werden uns in Zukunft aber auch neuere Formen der Opiatabhängigkeit beschäftigen, wie beispielsweise das auf Partys konsumierte, in Getränken gemixte Codein. Diese Art des Opiatkonsums wird vermutlich mehr jüngere Personen und damit auch Schwangere betreffen.

Quelle: Referate des SAPP-Workshops vom 10. März 2016 in Zürich:

1. Coffein. Referat von PD Dr. med Alexander Jetter, USZ, Zürich
2. Nikotin und Alkohol: Teratogenität und Outcome. Referat von Prof. Dr. Yvonne Meyer-Leu, HESAV, Lausanne, Prof. Katharina Tritten-Schwarz, BSc, BFH, Bern
3. Screening und Beratung bei Zigaretten- und Alkoholkonsum. Referat von Prof. Dr. Yvonne Meyer-Leu, HESAV, Lausanne; Prof. Katharina Tritten-Schwarz, BSc, BFH, Bern
4. Nikotin und Alkohol: Langzeitauswirkungen auf das Kind. Referat von Prof. Dr. med. Bea Latal, Universitäts-Kinderspital Zürich
5. Cannabis. Referat von Dr. med. R. Glanzmann, UKBB, Basel
6. Kokain. Referat von Prof. Dr. rer. nat. Boris B. Quednow, PUK, Zürich
7. Heroin, Methadon und Codein. Referat von Dr. med. Nathalie Brunner, Arud-Zentrum Stampfenbach, Zürich

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler

Seeblickstrasse 11, 8610 Uster

Review:

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach

Geschäftsstelle SAPP, Forschung Geburtshilfe

Postfach 125, 8091 Zürich

ursula.vonmandach@usz.ch

www.sappinfo.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autorinnen haben keine Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** bei den Referenten

Zweitabdruck in leicht gekürzter Form des Artikels im «pharmaJournal» vom 12. Juni 2016.

Take-Home Message

- ◆ Grundsätzlich gilt beim Konsum von Genussmitteln und Drogen während der Schwangerschaft, dass es keinen sicheren Konzentrationsbereich gibt, in welchem Schädigungen des Embryos/Feten ausgeschlossen werden können
- ◆ Die Halbwertszeit von Koffein beträgt beim Neugeborenen 3–4 Tage
- ◆ Alkohol wirkt teratogen in jedem Abschnitt der Schwangerschaft. Schädigungen reichen daher von Organfehlbildungen bis zur schwersten (irreversiblen) mentalen Retardierung. Die einzige sichere Massnahme besteht darin, ganz auf Alkohol zu verzichten
- ◆ Ein Rauchstopp lohnt sich immer und hat für den Feten keine durch den Nikotinentzug bedingten Nebeneffekte
- ◆ Cannabiskonsum in der Schwangerschaft und Stillzeit ist mit einem erhöhten Risiko für kognitive Entwicklungsstörungen des Kindes assoziiert
- ◆ Kokainkonsum birgt ein hohes Risiko für plazentare Funktionsstörungen, vorzeitige Plazentalösung, Fehlgeburt und Frühgeburt
- ◆ Kein akuter Opiatentzug während der Schwangerschaft sondern Substitution, i.d.R. mit Methadon, unter engmaschiger Betreuung durch spezialisierte Zentren

Messages à retenir

- ◆ En règle générale pour la consommation de drogues et autres produits pouvant créer des dépendances, il n'existe aucun seuil limite en dessous duquel des effets nocifs sur l'embryon et le fœtus peuvent être exclus
- ◆ La demi-vie de la caféine chez le nouveau-né est de 3–4 jours
- ◆ L'alcool est tératogène pendant toute la grossesse. Les effets nocifs vont ainsi de malformations d'organes à des retards mentaux importants irréversibles. L'unique mesure préventive sûre est le conseil de renoncer complètement à l'alcool
- ◆ Arrêter de fumer est profitable à tout moment de la grossesse. Le sevrage à la nicotine n'a aucun effet négatif pour le fœtus
- ◆ Consommer du cannabis pendant la grossesse et l'allaitement est associé à un risque accru pour l'enfant de présenter des perturbations du développement cognitif
- ◆ La consommation de cocaïne pendant la grossesse porte un grand risque de défauts de placentation, de décollement prématuré du placenta, d'abortus ou accouchement prématuré
- ◆ Pour les opiacés vaut: pas de sevrage pendant la grossesse, mais la substitution, en général avec de la Méthadone, sous contrôle et suivi étroit dans un centre spécialisé