



C. Schaefer H. Spielmann
K. Vetter C. Weber-Schöndorfer

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

8. Auflage



URBAN & FISCHER

Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

(Spezielle Einschränkungen und weitere Alternativen im Text beachten!)

Allergien	Loratadin, Cetirizin Clemastin
Asthma	Inhalierbare Glucocorticoide, z.B. Budesonid Inhalierbare β_2 -Sympathomimetika – kurz wirksame: z.B. Salbutamol – lang wirksame: Formoterol (Reserve: Theophyllin)
Bakterielle Infektionen	Penicilline Cephalosporine ggf. Makrolide
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin Sulfasalazin Budesonid, Prednisolon Azathioprin
Depression	Sertralin, Citalopram Amitriptylin, Nortriptylin
Diabetes mellitus	Humaninsulin
Gastritis	Antazida, z.B. Magaldrat bewährte H_2 -Blocker wie Ranitidin Omeprazol
Glaukom	Timolol Dorzolamid, Brinzolamid
Hustendämpfung	Dextromethorphan Codein, jeweils nur Einzeldosen
Hypertonus	α -Methyldopa Metoprolol Reserve: Nifedipin, Dihydralazin, nach dem 1. Trimenon auch Urapidil
Krätze (Skabies)	Permethrin (Reserve: Benzylbenzoat, Crotamiton)
Läuse	Dimeticon Kokosöl (Reserve: Pyrethrumextrakt und Pyrethroide)
Migräne	s. Schmerzen und ggf. auch Sumatriptan
Mukolytika	Acetylcystein
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schlafstörungen	Diphenhydramin Einzeldosen von Diazepam, Lorazepam, Zolpidem (s. Text)
Schmerzen	Paracetamol, ggf. in Einzeldosen auch mit Codein Ibuprofen, Diclofenac (nur bis SSW 28) ggf. Tramadol (s. Text)
Übelkeit/Hyperemesis	Meclozin Doxylamin Dimenhydrinat Metoclopramid
Wurmerkrankung	Pyrviniumembonat Mebendazol Niclosamid

C. Schaefer, H. Spielmann, K. Vetter, C. Weber-Schöndorfer (Hrsg.)

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

*Unseren Frauen gewidmet,
die als Kolleginnen und Mütter
mehr Erfahrungen über Schwangerschaft
und Stillzeit besitzen,
als ein Arzt sie je erwerben kann.
(1. Aufl. 1988)*

Christof Schaefer, Horst Spielmann, Klaus Vetter,
Corinna Weber-Schöndorfer (Hrsg.)

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

8., vollständig überarbeitete Auflage

Mit Beiträgen von

Stephanie Padberg (2.6, 4.4 und in 2.17, 4.12),

Stefanie Hultzsich (2.16, 2.20, 4.1, 4.14),

Eleanor Hüttel (2.19, 4.13 und in 2.13),

Cornelia Borisch (2.1),

Marc Oppermann (2.21, 4.16),

Juliane Fritzsche (2.9, 2.18, 4.7),

Angela Kayser (2.14, 2.18),

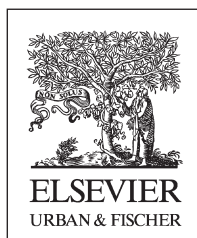
Michaela Dostal (4.1, 4.15),

Cornelia Feiterna-Sperling (2.6.28 bis 2.6.34),

Maria Hoeltzenbein (1.12, 1.13 und in 2.12),

Mary Panse (4.5),

Michael Abou-Dakn (3.1 und 4.4.15)



URBAN & FISCHER München

Zuschriften an:

Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Hackerbrücke 6, 80335 München

Wichtiger Hinweis für den Benutzer

Die Erkenntnisse in der Medizin unterliegen laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Herausgeber und Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in diesem Werk gemachten therapeutischen Angaben (insbesondere hinsichtlich Indikation, Dosierung und unerwünschter Wirkungen) dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Nutzer dieses Werkes aber nicht von der Verpflichtung, anhand weiterer schriftlicher Informationsquellen zu überprüfen, ob die dort gemachten Angaben von denen in diesem Werk abweichen, und seine Verordnung in eigener Verantwortung zu treffen.

Für die Vollständigkeit und Auswahl der aufgeführten Medikamente übernimmt der Verlag keine Gewähr.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden in der Regel besonders kenntlich gemacht (*).

Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht automatisch geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://www.d-nb.de/> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten

8. Auflage 2012

© Elsevier GmbH, München

Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

14 15 16 17

4 3 2 1

Für Copyright in Bezug auf das verwendete Bildmaterial siehe Abbildungsnachweis.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Planung und Lektorat: Christina Nussbaum, München

Lektorat: Sonja Frankl, München

Redaktion: Karin Beifuss, Ohmden

Zeichnungen: Henriette Rintelen, Velbert

Herstellung: Petra Laurer, München

Satz: abavo GmbH, Buchloe/Deutschland; TnQ, Chennai/Indien

Druck und Bindung: Dimograf, Bielsko-Biala, Polen

Umschlaggestaltung: SpieszDesign, Neu-Ulm

ISBN Print 978-3-437-21204-8 (ist bereits unter der ISBN 978-3-437-21203-1 erschienen)

ISBN E-Book 978-3-437-18817-6 (ist bereits unter der ISBN 978-3-437-59389-5 erschienen)

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter www.elsevier.de und www.elsevier.com

Vorwort zur 8. Auflage

Die 7. Auflage, vor 5 Jahren erschienen, musste mehrfach nachgedruckt werden, weil unser Buch im deutschsprachigen Raum nicht nur bei Ärztinnen und Ärzten verschiedener Fachrichtungen als Standardwerk etabliert ist, sondern auch in Apotheken, bei Hebammen sowie Still- und Laktationsberaterinnen. Ausgehend von der deutschen Ausgabe entstand unter Beteiligung internationaler Autoren und Autorinnen inzwischen eine englische Ausgabe. 2010 wurden von russischen und chinesischen Verlagen Übersetzungen des Buches herausgebracht. Ebenso wie andersorts so sind auch bei uns Ärzte, Apotheker und Patientinnen häufig durch die Informationen über Nebenwirkungen in Schwangerschaft und Stillzeit irritiert, die sie auf den Beipackzetteln der Medikamente, in der Roten Liste oder vergleichbaren Arzneiverzeichnissen und selbst in Fachbüchern finden. Unser Buch soll helfen, für den empfindlichen ersten Abschnitt des Lebens das geeignete Medikament zu finden und eine realistische Risikoabschätzung zu unterstützen, wenn eine Schwangere bereits mit einem Arzneimittel behandelt wurde. Schwangeren und jungen Müttern wollen wir die Angst vor einer notwendigen Arzneitherapie nehmen und den Fachkreisen Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln geben. Die neue Auflage wurde vollständig überarbeitet, z.T. auch völlig neu geschrieben, und auch die Kapitelstrukturen wurden praxisgerechter gestaltet. Der Inhalt orientiert sich am aktuellen Arzneimittelangebot und am klinischen Alltag.

Wir haben das Buch aus der praktischen Beratungssituation heraus verfasst. Unsere Grundlage ist die langjährige Erfahrung im größten deutschen Beratungszentrum für Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft. Außer neuen wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Ergebnissen von noch nicht publizierten Studien, dem regelmäßigen Austausch mit Kollegen in den Berliner Universitätskliniken und in teratologischen Fachgesellschaften haben wir Hinweise auf Vortragsreisen sowie Anregungen von Experten anderer Fachkliniken aufgenommen. Neue Entwicklungen, die wir berücksichtigt haben, gab es in den vergangenen 5 Jahren bei den Psychopharmaka, in der immunmodulatorischen Therapie, bei der Behandlung der Epilepsie, bei den Antiinfektiva und in vielen weiteren Bereichen. Die zunehmenden Fragen nach Risiken einer medikamentösen Therapie des Vaters haben wir in einigen Kapiteln angesprochen. Außerdem berücksichtigen wir in der Neuauflage Aktuelles zu Impfungen in der Schwangerschaft sowie zu Infektionen in der Stillzeit.

In unserem Buch zitieren wir nicht nur neue Studienergebnisse, sondern bewerten sie kritisch auf der Basis unserer eigenen epidemiologischen Erfahrungen. Unser Buch profitiert auch von den zahlreichen, täglich begutachteten Fallberichten und von unseren Erfahrungen mit der Kommunikation von Risiken, die wir bei den jährlich über 12.000 Beratungen sammeln.

Indirekt hat zum Gelingen dieses Buches die engagierte Unterstützung der Träger unseres Instituts beigetragen, der Geschäftsleitung des Berliner Betriebs für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes) und der Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit, die seit über 20 Jahren das Institut für Embryonaltoxikologie als Kompetenzzentrum für alle Bundesländer unterhält. Mit Beginn des Jahres 2012 wird unser Institut in das Zentrum für Therapieforschung der Charité Universitätsmedizin integriert.

Unser Dank gilt unseren Kolleginnen und Kollegen im Team, die nicht nur durch ihre kritischen Fragen und Anmerkungen zum Manuskript, sondern auch durch ih-

re Nachsicht trotz intensiver zeitlicher Belastung zum Gelingen des Buches beigetragen haben. Insbesondere möchten wir Mary Panse für die kritische Durchsicht vieler Kapitel sowie Sabine Warnstedt und Yvonne Haase danken, die uns bei der Literaturbeschaffung unterstützt haben. Schließlich gilt unser besonderer Dank Sonja Frankl aus dem Medizin-Lektorat des Elsevier, Urban & Fischer Verlags und Karin Beifuss für die außerordentlich sorgfältige redaktionelle Bearbeitung sowie Christina Nussbaum aus der Programmleitung.

Berlin, im Oktober 2011

Christof Schaefer
Horst Spielmann
Klaus Vetter

Corinna Weber-Schöndorfer

Autorenadressen

Herausgeber und Autoren

PD Dr. med. Christof Schaefer
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130, Haus 10
14050 Berlin

Prof. Dr. med. Horst Spielmann
Freie Universität Berlin
FB Chemie, Biologie, Pharmazie
Institut für Pharmazie
Königin Luise Str. 2+4
14195 Berlin

Prof. Dr. med. Klaus Vetter
Klinik für Geburtsmedizin
Vivantes Klinikum Neukölln
Rudower Str. 48
12351 Berlin

Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130, Haus 10
14050 Berlin

Autoren

Dr. med. Michael Abou-Dakn
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
St. Joseph Krankenhaus
Wüsthoffstr. 15
12101 Berlin

Cornelia Borisch
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Michaela Dostal
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie

BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling
Kinderklinik Campus Virchow-Klinikum
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. rer. nat. Juliane Fritzsche
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Maria Hoeltzenbein
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Stefanie Hultzsch
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Eleanor Hüttel
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Angela Kayser
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. rer. nat. Marc Oppermann
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Stephanie Padberg
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
BBGes/Charité Universitätsmedizin Berlin

Mary Panse
Pharmakovigilanz- u. Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie

Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
A.	Arteria
ACEI	ACE-Inhibitoren
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ASS	Acetylsalicylsäure
ATRA	all-trans-Retinsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
BAT	biologischer Arbeitsplatztoleranzwert
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CI	Konfidenzintervall
CML	chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
COX	Cyclooxygenase
CTG	Kardiotokographie
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DHE	Dihydroergotamin
DMARD	<i>disease modifying antirheumatic drugs</i>
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde)
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EPMS	extrapyramidal-motorische Symptome
EUROCAT	European Registry of Congenital Anomalies and Twins
FAE	fetale Alkoholeffekte
FAS	fetales Alkoholsyndrom
FASD	<i>fetal alcohol spectrum disorders</i>
FDA	Federal Drug Administration
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GDM	Gestationsdiabetes
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HAART	hoch aktive antiretrovirale Therapie
HAPO	The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study
Hg	Quecksilber
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IBD	<i>inflammatory bowel disease</i> , chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
ICS	inhalative Corticosteroide
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin

IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
IL	Interleukin
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
IU(C)D	<i>intrauterine (contraceptive) device</i>
IUGR	<i>intrauterine growth retardation</i> , intrauterine Wachstumsretardierung
IUP	Intrauterinpeßsar
IUS	intrauterines System
IVF	In-vitro-Fertilisation
KG	Körpergewicht
LHRH	Luteinizing-Hormone-Releasing-Hormon
Mab	monoklonaler Antikörper
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
MAO	Monoaminoxidase
MRSA	<i>methicillin-resistant staphylococcus aureus</i>
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NMH	niedermolekulares Heparin
NNRTI	Nicht-Nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NOAEL	<i>no observed adverse effect level</i>
NRTI	Nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
NTD	<i>neural tube defect</i> , Neuralrohrdefekt
OAD	orale Antidiabetika
OR	Odds-Ratio
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists
p.o.	per os
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCB	polychlorierte Biphenyle
PCOS	polyzystisches Ovar-Syndrom
PDA	Periduralanästhesie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PER	Tetrachlorethen
PI	Protease-Inhibitor
PPHN	persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PTU	Propylthiouracil
RA	rheumatoide Arthritis
RDS	Respiratory-Distress-Syndrom
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SABA	<i>short-acting beta agonists</i>
SGA	<i>small for gestational age</i>
SIDS	<i>sudden infant death syndrome</i> , plötzlicher Kindstod
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmstoff
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoff
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	Somatotropin
STIKO	Ständige Impfkommission
TBC	Tuberkulose
TCDD	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon

TSH	Thyreoidea/Thyreotropin-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VPA	<i>valproic acid</i> , Valproinsäure
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

Ein detailliertes Inhaltsverzeichnis befindet sich beim jeweiligen Kapitelanfang.

I Schwangerschaft 1

1 Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft 3

2 Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft 33

II Stillzeit 575

3 Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Stillzeit 577

4 Spezielle Arzneimitteltherapie in der Stillzeit 591

Register 773

I Schwangerschaft

- 1 Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft 3
- 2 Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft 33

This page intentionally left blank

1 Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

1

Schwangerschaft

1.1	Embryonale Entwicklung und Gesundheit	4	1.13	Testikuläres Dysgenesie-Syndrom und endokrine Disruptoren	23
1.2	Die wichtigsten Ursachen für angeborene Fehlbildungen	4	1.14	Die Beratung der Schwangeren zum Arzneimittelrisiko	24
1.3	Entwicklungstoxische Medikamente	6	1.15	Planung einer Arzneimitteltherapie	24
1.4	Arzneimittelkinetik in der Schwangerschaft	8	1.16	Risikoabschätzung einer zurückliegenden Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	26
1.5	Arzneimittelkinetik der Mutter	9	1.17	Pränataldiagnostik nach Arzneimitteltherapie: Was kann diagnostiziert werden?	27
1.6	Arzneimittelkinetik von Plazenta und Fet	10	1.18	Beratungsstellen für Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft	28
1.7	Gesetzmäßigkeiten der Arzneimittelwirkung in der Schwangerschaft	11			
1.8	Molekularbiologische Grundlagen teratogener Wirkungen	16			
1.9	Erforschung embryotoxischer Risiken beim Menschen	17			
1.10	Risikoklassifizierungen von Arzneimitteln	19			
1.11	Off-Label-Use von Arzneimitteln	19			
1.12	Arzneimitteltherapie des Vaters	21			

1.1 Embryonale Entwicklung und Gesundheit

Der Schutz des ungeborenen Lebens ist im Grundgesetz verankert. Meist wird darunter nur der Erhalt des Lebens, nicht jedoch die schon während der Schwangerschaft erforderliche Sicherstellung „kindgemäßer“ Verhältnisse verstanden. Wir wissen heute, dass Gesundheit und Lebenserwartung eines Menschen nicht nur von seiner genetischen Disposition, seinen Lebensbedingungen und seinem Verhalten als Kind und Erwachsenen, sondern auch vom Verhalten der Mutter und von ihrer Gesundheit während der Schwangerschaft abhängen.

Um diese zu erhalten, bedarf es

- einer ausreichenden und ausgewogenen Ernährung,
- der Vermeidung schädlicher Medikamente und anderer Einwirkungen, die Folge mütterlicher Lebensführung bzw. Lebens- und Arbeitsbedingungen sind,
- der adäquaten Behandlung von Erkrankungen.

Bei Missachtung dieser elementaren „kindlichen Bedürfnisse“ können Organfehlbildungen, andere Schwangerschaftskomplikationen und Mangelentwicklung des Feten resultieren. Eine intrauterine Mangelentwicklung prädisponiert wiederum im späteren Leben zu Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, herabgesetzter Lebenserwartung und Fertilitätsstörungen. Auch Schizophrenie wurde in diesem Zusammenhang erörtert (Elias et al. 2005; Painter et al. 2005; St. Clair et al. 2005; Barker 1998).

Im Vergleich zu anderen Krankheiten wie Krebs oder AIDS nehmen vorgeburtliche Entwicklungsstörungen mit ihren teilweise lebenslangen oder lebensbedrohlichen Auswirkungen bisher nur eine untergeordnete Stellung in der gesellschaftlichen Risikowahrnehmung ein. Es gibt keine gewichtige Lobby, die dem Recht des ungeborenen Kindes auf optimale Entwicklungsbedingungen Gehör verschafft. Dies lässt sich keineswegs damit erklären, dass Krebs und AIDS höhere Krankheitskosten oder mehr individuelles Leiden verursachen als die Folgen intrauteriner Entwicklungsstörungen.

Für die Gesundheit der nächsten Generation sind die materielle Absicherung der Mutter, wirksamer Gesundheitsschutz auch am Arbeitsplatz und angemessene Ernährung wichtiger als wissenschaftlich eindrucksvolle Projekte zu Molekulargenetik und Biomarkern für Schwangerschaftsstörungen. Nicht nur in den sog. Entwicklungsländern, sondern auch in den reichen Industrienationen wie der Bundesrepublik Deutschland gibt es in dieser Hinsicht noch eine Menge zu tun.

1.2 Die wichtigsten Ursachen für angeborene Fehlbildungen

Die Ursachen für die Entstehung von Fehlbildungen wurden erstmals von Wilson (1977) zusammengestellt. Auch heute noch ist ein großer Anteil der angeborenen Anomalien ätiologisch nicht eindeutig geklärt (► Tab. 1.1). Unstrittig ist jedoch, dass Arzneimittel, Genussmittel und Umwelteinflüsse für sich genommen nur wenige Prozent der vorgeburtlichen Schäden verursachen. Auch der Anteil der Fehlentwicklungen, der auf Erkrankungen der Mutter zurückzuführen ist, ist gering. Ein Diabetes mellitus erlaubt heute einen weitgehend normalen Schwangerschaftsverlauf, während die betroffenen Mütter vor wenigen Jahrzehnten noch unter Infertilität litten oder mit einem erheblichen Fehlbildungsrisiko rechnen mussten.

Tab. 1.1 Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen des Menschen in Prozent (in Anlehnung an Rösch und Steinbicker 2003; Schardein 2000; Enders 1991; Wilson 1977). 3–6 von 100 Kindern werden mit Fehlbildungen geboren. Betrachtet man ausschließlich Kinder mit angeborenen Fehlbildungen, dann geben die Prozente die Ursachen dieser Fehlbildungen an. Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse variieren die Angaben z.T. stark, vermitteln aber einen ungefähren Eindruck von den Ursachenanteilen.

Ätiologie	Anteil (%)
Monogenetische Erkrankungen	8–20
Chromosomale Anomalien	3–10
Anatomische Faktoren	bis 3
Uterusanomalien	
Zwillingsgraviditäten	
Chemische und physikalische Ursachen	2–4
Alkohol	
Arzneimittel	
Drogen	
Hyperthermie	
ionisierende Strahlung	
Rauchen	
Schadstoffe	
Mütterliche Erkrankungen (einschl. Infektionen)	bis 3
Cytomegalie	
Diabetes mellitus (nicht normoglykämisch)	
Epilepsie (?)	
Hypothyreose, endemische	
Listeriose	
Lues	
Phenylketonurie	
Ringelröteln	
Röteln	
Toxoplasmose	
Varizellen	
Multifaktorielle Ursachen	bis 49
Kombination und Interaktion exogener und endogener Faktoren	
Unbekannte Ursachen	33–70

Nach wie vor werden weit mehr Kinder durch Alkoholkonsum in der Schwangerschaft geschädigt als durch ein teratogenes Medikament. Man schätzt, dass in der Bundesrepublik jährlich etwa 500–800 Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom (FAS) und 4.000–5.000 mit „leichteren“ fetalen Alkoholeffekten (FAE) geboren werden. Kinder mit FAE werden leicht übersehen, da sie bei Geburt allenfalls durch Wachstumsrückstand auffallen und eine Alkoholanamnese der Mutter mit Fragen wie „Haben Sie Alkohol in der Schwangerschaft getrunken?“ nicht verlässlich aufgedeckt wird (► Kap. 2.21.1).

Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Mittel als embryo- oder fetotoxisch beim Menschen erwiesen; die wichtigsten Substanzen sind in ► Tabelle 1.2 und ► Tabelle 1.3 zusammengefasst. Die Mehrzahl der heute angebotenen Medikamente ist formal unzureichend untersucht. Man kann nicht ausschließen, dass zahlreiche Teratogene noch unentdeckt sind, insbesondere unter selten verordneten Arzneimitteln und solchen, die nur bei Schwangeren mit einer seltenen genetischen Disposition ihr teratogenes Potenzial entfalten.

1.3 Entwicklungstoxische Medikamente

Im Gegensatz zur allgemeinen Toxikologie, die sich mit akuten und chronischen Vergiftungen beschäftigt, untersucht die *Entwicklungstoxikologie* Schädigungen des sich differenzierenden und heranwachsenden Organismus. Beschränkt man den Beobachtungszeitraum auf die Schwangerschaft, spricht man von *Pränataltoxikologie* oder *vorgeburtlicher Entwicklungstoxikologie*. Arzneimittel, Chemikalien, Infektionen und physikalische Noxen können die morphologische und funktionelle vorgeburtliche Entwicklung des Embryos oder Feten stören. Unter *Teratologie* (griech: *teras*; τέρας: Stern, Götterzeichen, Wunder, ungeheuerliche Erscheinung) versteht man die Lehre von den durch äußere Einflüsse während der Embryogenese hervorgerufenen morphologischen Entwicklungsstörungen (Fehlbildungen).

Lange glaubte man, dass sich der Embryo gut abgeschirmt gegen äußere Einflüsse im Uterus entwickelt. Zwei Beobachtungen vor mehr als 70 Jahren markieren den Beginn der modernen Teratologie: Warkany und Nelson (1940) zeigten im Tierexperiment, dass Umwelteinflüsse wie z.B. Mangelernährung der Muttertiere bei der Ratte zu Fehlbildungen führen können, und der australische Augenarzt Gregg (1941) beschrieb die Röteln-Embryopathie. In den folgenden Jahren entwickelte sich die Teratologie nur langsam, und erst die 1961 gleichzeitig von Lenz in Deutschland und McBride in Australien entdeckte Thalidomid-Embryopathie (Lenz 1961) führte zur Etablierung der Teratologie als eigenständiger Wissenschaft.

Heute, über 50 Jahre nach dem Beginn des Thalidomidskandals, lässt sich das Risiko arzneimittelinduzierter Fehlbildungen relativ gut eingrenzen:

- Es wurden keine Medikamente gefunden, die in ähnlicher Weise mit einer teratogenen Wirkung überraschten wie Contergan®, denn die embryotoxischen Eigenschaften der Retinoide waren vor ihrer Einführung in die Therapie bereits aus Tierversuchen bekannt.
- Die Fehlbildungsraten haben sich in den vergangenen 40 Jahren trotz der erheblichen Zunahme an neuen Arzneistoffen nicht erkennbar erhöht.

- Spezifische Entwicklungsstörungen treten im Zusammenhang mit einzelnen Medikamenten gehäuft auf (► Tab. 1.2, ► Tab. 1.3). Für die mit einem dieser Medikamente behandelten Schwangeren liegt das Gesamtrisiko für große Fehlbildungen aber immer noch deutlich unter 10% (Hintergrundrisiko ca. 3%). Ausnahmen mit höherem Risiko bilden Thalidomid, die Retinoide, evtl. Mycophenolat, ausgeprägter Alkoholabusus und Polytoxikomanie sowie Kombinationstherapien bei schwerer Epilepsie.

Tab. 1.2 Die wichtigsten teratogenen Arzneimittel.

Eine Monotherapie mit einem der genannten Medikamente im 1. Trimenon führt keineswegs in jedem Fall zu einer Schädigung des Embryos. Das Risiko für große Fehlbildungen liegt, mit Ausnahme des Thalidomids, der Retinoide und evtl. des Mycophenolats, noch unter 10%. Nicht in dieser Liste aufgeführte Medikamente dürfen aber nicht als nachweislich harmlos angesehen werden. Zu den meisten Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten für eine fundierte Risikobewertung vor.

Substanz	(Leit-)Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe
Androgene	Maskulinisierung
Antimetaboliten	multiple Fehlbildungen
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarin-Derivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Misoprostol (nach misslungener Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Mycophenolat	Gaumen, Ohr
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Retinoide	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten
Trimethadion	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (> 25.000 IE/Tag)	wie Retinoide
Als sog. „schwache Teratogene“ (Risiko $\leq$ 1:1.000 exponierte Feten) werden diskutiert:	
Glucocorticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie)
Methimazol	Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte

- Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung durch die Mutter (Veränderungen pharmakokinetischer Parameter bei der Mutter während der Schwangerschaft ► Tab. 1.4)
- Passage durch die Plazenta, z.T. auch aktiver Rücktransport sowie Arzneimittelstoffwechsel in der Plazenta
- Verteilung, Arzneimittelstoffwechsel und Ausscheidung beim Embryo
- Rückresorption aus dem Fruchtwasser

Es gibt kaum ein Medikament, von dem alle pharmakokinetischen Parameter in der Schwangerschaft bekannt sind.

Tab. 1.4 Veränderungen der Arzneimittelkinetik in der Schwangerschaft (nach Loebstein et al. 1997).

Absorption	
gastrointestinale Motilität	↓
Lungenfunktion	↑
Hautdurchblutung	↑
Verteilung	
Plasmavolumen	↑
Körperwasser	↑
Plasmaproteine	↓
Fettmasse	↑
Metabolismus	
Leberaktivität	↑ ↓
Exkretion	
glomeruläre Filtration	↑

1.5 Arzneimittelkinetik der Mutter

Während der Schwangerschaft begünstigen die herabgesetzte Magen-Darm-Motrik und eine verstärkte Haut- und Lungendurchblutung zumindest theoretisch die Aufnahme von Fremdstoffen über Darm, Haut und Lunge (► Tab. 1.4). Für die Resorption der meisten Arzneimittel im Magen-Darm-Trakt hat dies jedoch keine nennenswerten Konsequenzen. Die Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit kann die Verteilung von Fremdstoffen im mütterlichen Organismus im Sinne einer Konzentrationsabnahme beeinflussen. Die Proteinbindung von Medikamenten im Blut kann sich im Verlauf der Schwangerschaft ändern, sodass bei einigen Antikonvulsiva der für die Mutter und den plazentaren Transfer verfügbare (nicht eiweißgebundene) Anteil aufgrund eines relativen Eiweißmangels (Hypoproteinämie) zunehmen kann.

Die vermehrte Produktion weiblicher Sexualhormone aktiviert Enzyme in der mütterlichen Leber, die Fremdstoffe metabolisieren. Das kann zu einer beschleunigten Inaktivierung einzelner Arzneimittel führen. Die Ausscheidung von Medikamenten über Niere, Galle und Darm ändert sich in der Schwangerschaft kaum, tendenziell sind Durchblutung und Filtrationsrate der Nieren erhöht. In der Summe haben die

Veränderungen des mütterlichen Arzneimittelstoffwechsels für die meisten Arzneimittel keine Relevanz und erfordern deshalb keine pauschale Dosisanpassung (Loebstein et al. 1997). Im Einzelfall (z.B. beim Antiepileptikum Lamotrigin) erfordert die erhebliche Zunahme der Clearance jedoch eine Dosiserhöhung und regelmäßige Konzentrationsbestimmungen im Serum.

1.6 Arzneimittelkinetik von Plazenta und Fet

Die meisten Medikamente erreichen auf der fetalen Seite der Plazenta zwischen 20 und 80% der mütterlichen Konzentration. Dieser Gradient von der Mutter zum Feten resultiert aus dem plazentaren Transfer, z.T. auch einem unmittelbaren aktiven Rücktransport und dem Arzneimittelstoffwechsel in Plazenta und Fet. Der Transfer wiederum ist abhängig von der Plazentaperfusion, der maternofetalen pH-Differenz und den chemischen Eigenschaften des Arzneimittels (Loebstein et al. 1997; Juchau 1989). Es gibt allerdings kaum Angaben zur Situation in der Frühschwangerschaft, da fast alle kinetischen Untersuchungen um die Geburt herum bzw. am Plazentaperfusionsmodell durchgeführt wurden. Aus experimentellen Arbeiten an Ratten und Kaninchen weiß man, dass sich Stofftransfer und Physiologie des *Dottersacks* artspezifisch erheblich unterscheiden und beim frühen Embryo völlig andere Verhältnisse als in der späteren Schwangerschaft vorliegen (Carney et al. 2004). Dies hat nicht nur erhebliche Auswirkungen auf die quantitative Abschätzung einer Arzneimittlexposition in der Frühschwangerschaft, die sich aus pharmakokinetischen Daten an der reifen Plazenta ableitet, sondern auch auf die Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse zur Teratogenität auf den Menschen.

Die Plazenta verhält sich gegenüber Fremdstoffen ähnlich wie die Lipidmembran im Magen-Darm-Trakt, die den Übergang fettlöslicher Substanzen eher erlaubt als wasserlöslicher, d.h. Arzneimittel, die bei oraler Gabe gut resorbiert werden, gelangen auch leicht über die Plazenta. Doch auch wasserlösliche, nicht polare Substanzen können, insbesondere nach intravenöser Injektion, erhebliche Konzentrationen im Embryo erreichen und dort aufgrund der bolusartigen Anflutung zu hohen Konzentrationsspitzen führen.

Für die Plazentapassage von Fremdstoffen ist eine niedrige Molekularmasse (< 600 bis 800) entscheidend. Dies trifft für die meisten Arzneimittel zu.

Nur der nicht proteingebundene Anteil eines Arzneimittels kann die Plazenta überwinden. Undurchlässig ist die Plazenta für konjugierte Steroid- und Peptidhormone sowie für humanes Insulin und Wachstumshormone.

Schon im 3. Schwangerschaftsmonat ist die embryonale Leber in der Lage, bestimmte Fremdstoffe durch Oxidation zu aktivieren oder zu inaktivieren (Juchau 1989). Jedoch spielt der Arzneimittelmetabolismus der fetoplazentaren Einheit wegen seiner geringen Aktivität im Vergleich zum mütterlichen Arzneimittelstoffwechsel nur eine untergeordnete Rolle.

Arzneimittel und andere Fremdstoffe können in der Plazenta die Synthese von Hormonen und anderen für die Entwicklung des Embryos wichtigen Stoffen beeinträchtigen. Enzyme in der Plazenta und im Feten können die Synthese toxischer Stoffwechselprodukte katalysieren. Wenn diese aufgrund ihrer polaren Struktur die Plazenta nicht passieren können, kumulieren sie im Feten.

Eine besondere Rolle spielen auch der intakte fetale Kreislauf und die renale Ausscheidung des Feten. So reichern sich nierengängige Medikamente, z.B. Antibiotika

wie Penicilline oder Cephalosporine oder auch Zidovudin im Rahmen der Prophylaxe der vertikalen HIV-Transmission, um ein Mehrfaches im Fruchtwasser an. Dieser Depoteffekt des Fruchtwassers trägt zum therapeutischen Erfolg dieser Medikamente im fetalen Kompartiment bei, andererseits geht dieser Vorteil nach einem vorzeitigen Blasensprung verloren.

Arzneimittel im Fruchtwasser können nur indirekt zurück in das mütterliche System gelangen, und zwar über den Feten, der kontinuierlich Fruchtwasser schluckt.

Entscheidend für toxische Wirkungen am ZNS des Feten sind auch die besonders starke Durchblutung des Gehirns und die noch nicht ausreichend entwickelte Blut-Hirn-Schranke. Bei fetaler Zustandsverschlechterung mit Kreislaufzentralisation und -umverteilung werden Medikamente infolge der veränderten Hämodynamik der First-Pass-Metabolisierung in der fetalen Leber im Bypass über den Ductus venosus entzogen und gelangen so in höherer Konzentration und direkt in den zerebralen Kreislauf des Feten. Dies betrifft z.B. Glucocorticoide zur Förderung der fetalen Lungenreife mit der Folge eines verstärkten Oszillationsverlusts im Kardiotokogramm (CTG) während der Behandlung (Schneider et al. 2011, 2010) oder Pethidin zur Schmerzlinderung unter der Geburt mit dem Risiko einer Atemdepression beim Neugeborenen.

Am Beispiel der transplazentaren Digitalisierung zur Therapie fetaler Arrhythmien werden mehrere wichtige pharmakokinetische Prinzipien erkennbar. Dabei geht es nicht nur um eine adäquate Anhebung der Dosis zur Erzielung eines therapeutischen fetalen Digitalisspiegels, sondern auch um die Zeit zur Aufsättigung, bis ein Gleichgewichtszustand (Steady-State) für die Dauertherapie erreicht wird. Nach pharmakokinetischen Prinzipien wird ein Steady-State erst nach etwa 5 Halbwertszeiten (HWZ) erreicht. Die HWZ für Digoxin beträgt in der Schwangerschaft etwa 36 h (1,5 Tage), d.h. ein Steady-State wird erst nach 7,5 Tagen erreicht. Dies geht auch bei i.v. Gabe an die Mutter nicht schneller, d.h. die i.v. Gabe trägt nicht zur Beschleunigung der transplazentaren Digitalisierung bei. Dagegen kann eine gleichzeitige Applikation dieses auch für den Feten oral verfügbaren Medikaments in das Amnion die transplazentare Aufsättigung insbesondere bei fetalem Hydrops mit Beteiligung der Plazenta maßgeblich unterstützen und beschleunigen. Als alleinige intrauterine oder fetale Therapie, also ohne Aufsättigung der mütterlichen Verteilungsräume, ist diese Maßnahme jedoch nur kurzfristig wirksam, da die transplazentare Rückverteilung des Medikaments aus dem kleinen Verteilungsraum des fetalen Kompartiments zurück in den etwa 30-fach größeren Verteilungsraum des mütterlichen Kompartiments unmittelbar einsetzt (Gonser et al. 1995).

1.7 Gesetzmäßigkeiten der Arzneimittelwirkung in der Schwangerschaft

Arzneimittel mit einem reproduktionstoxischen Potenzial sind heute im Tierversuch mit großer Wahrscheinlichkeit bereits vor der Marktzulassung identifizierbar. Die tatsächliche schädigende Potenz im therapeutischen Dosisbereich beim Menschen lässt sich hingegen erst nach der Markteinführung durch epidemiologische Untersuchungen an exponierten Patientinnen abschätzen.

Ausgehend von tierexperimentellen Erfahrungen hat Wilson 1977 einige Regeln zur Wirkung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft aufgestellt, die bei allen neuen Erkenntnissen auch heute noch relevant sind (Friedman 2010). Eine Schädigung des

Embryos oder Feten ist abhängig von 1) der Behandlung mit einem Arzneimittel in einer bestimmten Dosis, 2) der Spezies bzw. dem Genotyp, 3) dem Entwicklungsstadium des Embryos zum Zeitpunkt der Behandlung und 4) dem Wirkmechanismus des embryotoxischen Stoffs. Schließlich kann 5) eine Schädigung verschiedene Verlaufsformen haben.

Regel 1 In der Pränataltoxikologie gelten die gleichen Dosis-Wirkungs-Beziehungen wie auch sonst in der Pharmakologie und Toxikologie. Niedrige Dosen schädigen weder Embryo noch Mutter. Erst nach Überschreiten der für die jeweilige Substanz spezifischen Schwellendosis treten teratogene Effekte auf. Bei noch höheren Dosen kann die Frucht absterben, und schließlich können auch bei der Mutter toxische Wirkungen auftreten (► Abb. 1.1). Es ist von praktischer Bedeutung, ob embryotoxische Schäden bereits innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs zu erwarten sind. Contergan® verursachte schon nach Einnahme einer Tablette zwischen dem 21. und 40. Embryonalentwicklungstag die bekannten Extremitätenfehlbildungen. Bisher ist kein teratogenes Medikament bekannt, bei dem die Schwellendosis innerhalb des empfohlenen therapeutischen Dosisbereichs liegt, d.h. bei dem man sich durch Weglassen einer Tablette pro Tag nachweislich vom riskanten in den sicheren Sektor bewegt.

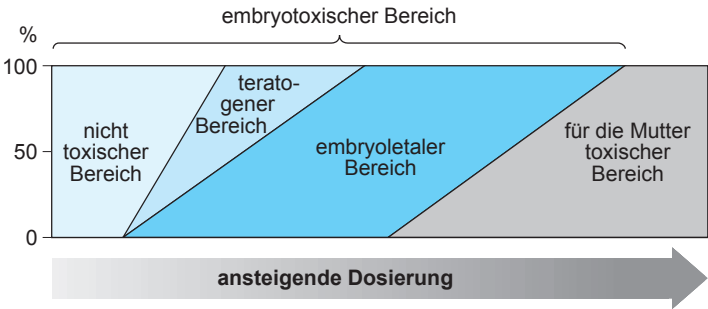


Abb. 1.1 Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pränataltoxikologie: Erst nach Überschreiten einer Schwellendosis treten embryotoxische bzw. teratogene Effekte auf. Die Angaben basieren auf der Zahl der geschädigten Embryonen pro Muttertier (in %) im Tierversuch (nach Wilson 1977).

Maßgeblich dafür, ob eine potenziell schädigende Arzneikonzentration beim Embryo erreicht wird, ist nicht nur die Tagesdosis eines Medikaments, sondern auch die Art der Verabreichung (► Tab. 1.5). Für das Auftreten von Fehlbildungen müssen entweder ausreichend hohe Konzentrationsspitzen im Serum erreicht werden, oder die durchschnittliche Konzentration bzw. die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve muss einen kritischen Wert überschreiten.

Tab. 1.5 Parameter mit Relevanz für eine teratogene Exposition	
Applikationsroute	(oral, rektal, konjunktival, i.v., vaginal)
Applikationsfrequenz	(Tagesdosis in 1 oder mehreren Einzeldosen)
Galenik, Retardierung	(Release-Charakteristik)

Regel 2 Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem *Genotyp* ab.

Die beim Menschen und bei Versuchstieren unterschiedlichen Wirkungen von Arzneimitteln (Speziespezifität) werden durch den Genotyp (Erbeigenschaften) der jeweiligen Spezies verständlich. Auch von Mensch zu Mensch kann die genetisch bedingte Empfindlichkeit gegenüber Teratogenen variieren. Zuerst wurde eine solche genetische Disposition beim Antiepileptikum Phenytoin diskutiert. Als einer der teratogenen „Mechanismen“ wird ein Mangel des mikrosomalen Enzyms Epoxidhydrolase bei den betroffenen Embryonen bzw. Feten angesehen, der die Anhäufung teratogener Arenoxid-Metaboliten begünstigt, die nach Bindung an Makromoleküle die Zellfunktion stören und bis zum Zelltod führen können.

Über molekulare Genotypisierung lassen sich Mutationen bzw. Polymorphismen aufdecken, die zur Schädigung des Embryos durch teratogene Medikamente disponieren (Rasmussen et al. 2002). Auf diese Weise könnten „empfindliche“ Patientinnen vor einer potenziell teratogenen Therapie geschützt, d.h. mit anderen Mitteln behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist.

Regel 3 Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem *Entwicklungsstadium* ab (► Abb. 1.2, ► Abb. 1.3).

Vor der Einnistung im Uterus (Präimplantationsphase) ist das Fehlbildungsrisiko gering. In den ersten 2 Wochen nach der Konzeption wird ein „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ angenommen. Es besagt: Die zu dieser Zeit noch omnipotenten Zellen können geschädigte Zellen ersetzen und eine ungestörte weitere Entwicklung ermöglichen, oder der toxische Schaden ist so groß, dass die Frucht sich nicht weiterentwickelt und abgestoßen wird. Die Weiterentwicklung einer in diesem frühen Stadium geschädigten Frucht zu einem fehlgebildeten Feten ist danach ausgeschlossen. Tierexperimentelle Ergebnisse lassen allerdings Zweifel an der Allgemeingültigkeit dieser Regel aufkommen. Außerdem können Medikamente mit längerer HWZ über den 2-Wochen-Zeitraum hinaus teratogene Wirkkonzentrationen aufweisen (z.B. die Retinoide).

Während der *Organogenese*, auch Embryonalentwicklungsphase genannt, besteht eine besondere Sensibilität gegenüber toxischen Einwirkungen. In diesem Zeitraum – beim Menschen sind das etwa die Tage 15–60 nach der Befruchtung – werden am häufigsten Fehlbildungen ausgelöst.

In der *Fetalphase*, während der Entwicklung der Gewebe (Histogenese) und der anschließenden Reifung der Organfunktionen, nimmt die Empfindlichkeit wieder ab. In diesem Zeitraum (2. und 3. Trimenon) können toxische Stoffe wie Alkohol, Blei, Methylquecksilber und Organochlorverbindungen zu Funktionsstörungen führen, z.B. zu Intelligenzdefiziten und Verhaltensauffälligkeiten. Andere Noxen, die wie Kokain perfusionsmindernd wirken, können sog. Disruptionsfehlbildungen verursachen. Hemmstoffe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) sowie Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind in der Lage, ein Nierenversagen beim Feten mit daraus resultierenden Defekten anderer Organe auszulösen.

Regel 4 Unterschiedliche embryotoxische Einflüsse wirken über spezifische molekulare Mechanismen auf die morphologische Entwicklung des Embryos.

Als Wilson die Regeln vor über 30 Jahren formulierte, waren molekulare Wirkmechanismen in der Toxikologie noch nicht bekannt. Inzwischen wurden entwicklungsspezifische Gene und molekulare Rezeptoren identifiziert, über die Hormone und andere Wirkstoffe die Aktivität der Gene beeinflussen können. Doch selbst für Contergan® ist der embryotoxische Schädigungsweg bis heute noch nicht abschließend geklärt.

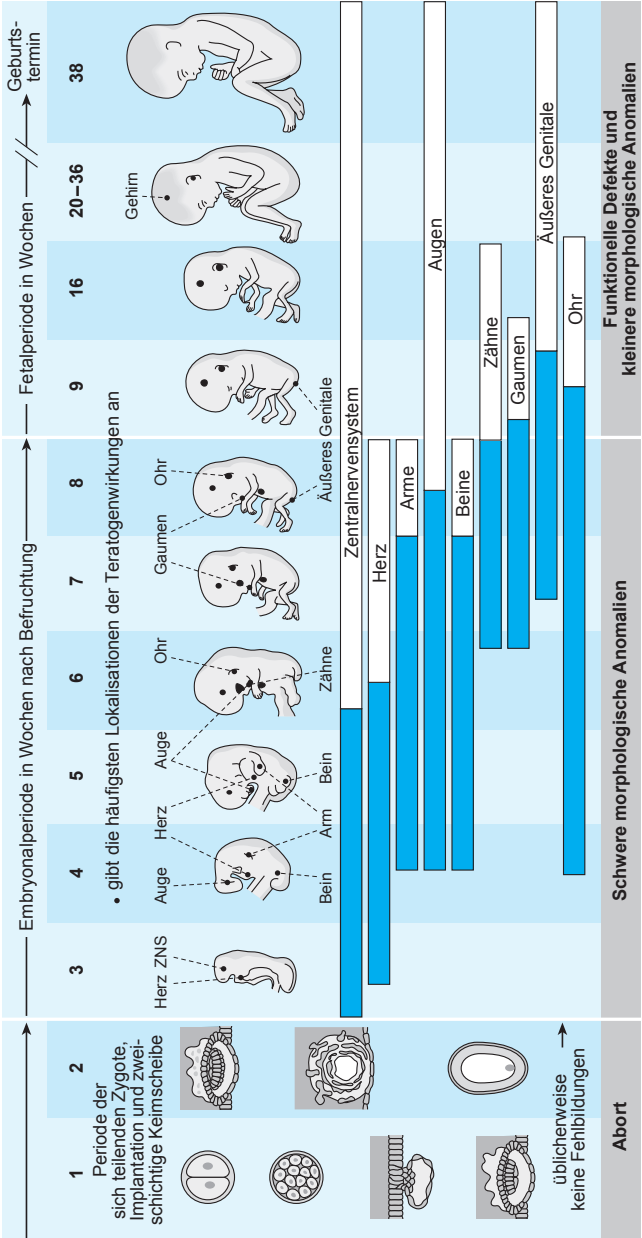


Abb. 1.2 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen (in Anlehnung an Schardein 2000)

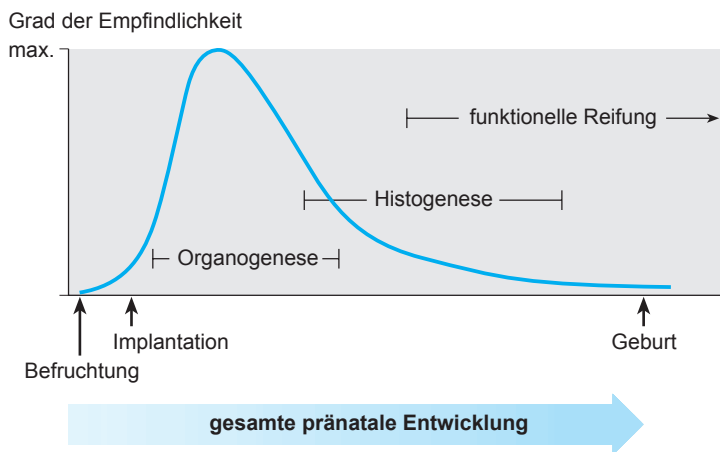


Abb. 1.3 Änderung der embryonalen Empfindlichkeit gegenüber toxischen Einflüssen im Verlauf der Schwangerschaft (in Anlehnung an Wilson 1977)

Regel 5 Grundsätzlich sind folgende Verlaufsformen der Entwicklung des Embryos nach einer Schädigung in der Schwangerschaft möglich:

- **Normale Entwicklung:**
Defekte werden repariert; vor allem in den ersten beiden Wochen nach der Befruchtung, aber auch in späteren Entwicklungsstadien ist dies möglich.
- **Absterben des Embryos:** Abort, im Tierversuch Resorption
- **Fehlbildungen von Organen**
- **Wachstumshemmung:**
intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie
- **Gestörte Organfunktion:**
z.B. von ZNS, Immunkompetenz, Reproduktionsfähigkeit. Diskrete Auswirkungen auf die Intelligenzentwicklung, leichte Verhaltensauffälligkeiten, erhöhte Allergiebereitschaft und Fertilitätsminderung können erst nach Jahren oder Jahrzehnten sichtbar werden. Da bis zum Auftreten der Symptome viele potenziell Einfluss nehmende Faktoren hinzukommen, ist ein kausaler Bezug zu einer pränatalen Exposition nur schwer herzustellen.
- **Tumoren:**
transplazentare Karzinogenese; nachgewiesen wurde sie beim Menschen bisher nur nach Behandlung mit Diethylstilbestrol, das Scheidenkarzinome bei den Töchtern behandelter Mütter verursachte.
- **Keimzellmutationen mit Schäden in der übernächsten Generation:**
Eizellen entwickeln sich bereits im frühen Embryo und stellen ihr Wachstum schon vor der Geburt ein. Deshalb können Fremdstoffe in der Frühschwangerschaft die Keimzellreifung schädigen, sodass die Fruchtbarkeit in der nächsten Generation beeinträchtigt ist. Dies wurde durch Tierversuche nachgewiesen. Beim Menschen ist eine solche Schädigung der weiblichen und männlichen Keimzellen nicht auszuschließen.

Transplazentare Karzinogenese und Keimzellmutationen wurden später entdeckt und von Wilson (1977) noch nicht beschrieben. Einen weiteren für teratogene Effek-

te wichtigen Aspekt stellen *epigenetische* Veränderungen dar, die nicht nur durch Umweltfaktoren, Ernährung und psychische Einflüsse, sondern auch durch Medikamente verursacht sein können. Epigenetische Effekte können embryonale und fetale Differenzierungsvorgänge verändern und auf diese Weise Fehlbildungen und Funktionsstörungen verursachen (Gluckman et al. 2011; Perera und Herbstman 2011; Corry et al. 2009; Martinez-Frias 2009). Sie können aber auch in den Keimzellen Auswirkungen auf kommende Generationen haben.

1.8 Molekularbiologische Grundlagen teratogener Wirkungen

Wir wissen heute, dass die embryonale Entwicklung bei allen Wirbeltieren und selbst bei der Fruchtfliege von einer Gruppe verwandter entwicklungsspezifischer Gene gesteuert wird. Deshalb ist die symmetrische, segmentale Gliederung von Hals und Rumpf bei allen Wirbeltieren ähnlich, und jede Schädigung, die sich in dieser frühen Entwicklungsphase auf die Genaktivität auswirkt, kann zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen führen.

Der programmierte Zelltod (Apoptose), bei der nur einzelne Zellen in einem sonst gesunden Organ absterben, ist ein wesentliches Element der embryonalen Entwicklung, z.B. wenn in den Extremitätenknospen zusammenhängende Zellgruppen absterben und sich die verbleibenden Zellen zu Fingern bzw. Zehen entwickeln. Bei der Apoptose führt die Aktivierung des Enzyms Endonuklease zu einer Fragmentierung des Chromatins und zum Zelltod. Vom Organismus gebildete Glucocorticoide und entwicklungsspezifische Wachstumsfaktoren fördern und hemmen über unterschiedliche Reaktionen und Signale die Aktivität der Endonuklease und somit auch den programmierten Zelltod. Stoffe, die Reaktionsabläufe im Zusammenhang mit der Apoptose beeinflussen, können deshalb auch die Embryonalentwicklung beeinträchtigen.

Die Aktivität der Gene wird vor allem über spezifische Rezeptormoleküle gesteuert, die löslich in der Zelle und im Zellkern vorkommen und die von körpereigenen Stoffen und von Fremdstoffen aktiviert und inaktiviert werden. Diese Rezeptoren regulieren die DNA-Transkription, führen schließlich zu Änderungen der Synthese spezifischer Proteine und beeinflussen auf diese Weise Wachstum und Differenzierung von Zellen und Geweben. Die Wirkung der wichtigsten Hormone ist auf diese löslichen, intrazellulären Rezeptoren zurückzuführen, die direkt die Genaktivität beeinflussen.

Daneben gibt es eine Vielzahl von membrangebundenen Rezeptormolekülen, die auf der Zelloberfläche, aber auch in der Zelle mit spezifischen, körpereigenen und auch mit fremden Molekülen reagieren und Signale auslösen, die rasch eine Kette spezifischer Reaktionen in der Zelle hervorrufen können. Vor allem pharmakologische Wirkungen im Nervensystem und im Intermediärstoffwechsel werden durch membrangebundene, signalauslösende Rezeptoren gesteuert.

Für eine ungestörte embryonale Entwicklung muss das empfindliche Gleichgewicht der Aktivität aller Rezeptoren aufrechterhalten werden. Eine Reihe bekannter embryotoxischer Stoffe reagiert mit spezifischen, die Transkription regulierenden Rezeptoren in embryonalen Geweben und kann über die Aktivierung von Genen die Synthese entwicklungsspezifischer Proteine beeinflussen. Dieser fehlgesteuerte molekulargenetische Reaktionsablauf konnte z.B. als Ursache der folgenden Entwicklungsstörungen nachgewiesen werden:

- Fremdstoffe mit androgenen und antiandrogenen Eigenschaften können über Androgenrezeptoren zu Störungen der männlichen und weiblichen Genitalentwicklung führen.
- Fremdstoffe mit estrogenen und antiestrogenen Eigenschaften können über Estrogenrezeptoren zu Störungen der männlichen und weiblichen Genitalentwicklung führen.
- Fremdstoffe mit glucocorticoiden Eigenschaften können über Glucocorticoidrezeptoren zu Mundspaltbildungen führen.
- Vitamin-A-Derivate (Retinoide) reagieren mit den Retinoidrezeptoren RAR und RXR und können zu Fehlbildungen an allen wichtigen Organsystemen führen.
- Polychlorierte Dioxine reagieren mit Arylhydrocarbon(AH)-Rezeptoren und führen im Tierversuch zu Spaltbildungen an Kiefer, Gaumen und Rachen sowie zu Hydronephrose.

Trotz der dargestellten Fortschritte konnten bisher nur für eine vergleichsweise kleine Gruppe embryotoxischer Stoffe die molekularbiologischen Ursachen der gestörten Entwicklung des Embryos bzw. Feten aufgeklärt werden. Angesichts des rasanten Fortschritts in der Molekularbiologie bzw. Molekulargenetik ist jedoch zu erwarten, dass auch für weitere Arzneimittelgruppen schon bald die Störungen entwicklungs-spezifischer Reaktionsabläufe geklärt werden und diese dann die Grundlage für eine angepasste Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft bilden können.

1.9 Erforschung embryotoxischer Risiken beim Menschen

Vor Zulassung neuer Medikamente lässt sich deren embryotoxisches Potenzial für den Menschen aus den Ergebnissen von Tierversuchen nicht eindeutig ableiten, weil zwar die beim Menschen bekannten teratogenen Substanzen auch in geeigneten Tierversuchen zu Schädigungen führen, umgekehrt die nicht selten ermittelten Auffälligkeiten im Tierversuch aber nicht zwangsläufig teratogene Effekte beim Menschen erwarten lassen.

Klinische Studien können mit Ausnahme spezieller Medikamente (z.B. Tokolytika) aus ethischen Gründen nicht mit Schwangeren durchgeführt werden. Daher ist man auf Beobachtungsdaten angewiesen. Einzelfallbeobachtungen angeborener Entwicklungsstörungen im Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme können ein Signal darstellen, dem dann in epidemiologischen Studien nachgegangen wird.

Generell sind für einen kausalen Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und embryonaler Schädigung sowohl biologische Plausibilität als auch epidemiologische Evidenz Voraussetzungen. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein (nach Shepard 1994; Wilson 1977):

- Eine unerwartete Häufigkeitszunahme einer spezifischen Fehlbildung wird beobachtet.
- Ein gesicherter zeitlicher und regionaler Zusammenhang zwischen dem gehäuf-ten Auftreten dieser Fehlbildung und der vermehrten Einnahme eines Medikaments in der Schwangerschaft fällt auf, d.h. in derselben Region wurden zur gleichen Zeit die vermehrte Einnahme eines Medikaments in der Schwangerschaft und das vermehrte Auftreten spezifischer Anomalien beobachtet.

- Die Einnahme in der Schwangerschaft muss zeitlich mit der embryonalen Entwicklungsphase des Organs übereinstimmen, an dem der angeborene Defekt aufgetreten ist (► Abb. 1.2).
- Das im Verdacht stehende Medikament sollte tatsächlich quantitativ resorbiert werden und den fetalen Organismus erreichen.
- Es ist auszuschließen, dass die Schwangere gleichzeitig einem anderen embryotoxischen Einfluss ausgesetzt war; dies kann z.B. die Erkrankung sein, die Anlass für die Behandlung war.
- Mindestens zwei Untersuchergruppen müssen übereinstimmend und unabhängig voneinander ein deutlich erhöhtes relatives Risiko in ihren kontrollierten prospektiven Kohortenstudien oder retrospektiven Fall-Kontroll-Studien ermitteln.
- Tierexperimentelle Befunde können die epidemiologischen Ergebnisse stützen.

Bei epidemiologischen Studien unterscheidet man im Wesentlichen zwei methodische Vorgehensweisen: die prospektive Kohortenstudie und die retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Bei prospektiver Vorgehensweise werden der Verlauf der Schwangerschaft und das Befinden des Neugeborenen nach Einnahme eines Medikaments beobachtet, um mögliche Auffälligkeiten zu erkennen. Die Schwangere wird erfasst, bevor der Ausgang ihrer Schwangerschaft bekannt ist. Die Aussagekraft solcher Kohortenstudien steigt mit der Zahl der untersuchten Schwangeren. ► Tabelle 1.6 zeigt anhand von 2 Kohortengrößen, welche Risikoerhöhung sich gegenüber einer Kontrollgruppe ausschließen lässt. Je größer die untersuchte Kohorte und das „Hintergrundrisiko“ (Prävalenz) der untersuchten Auffälligkeit, desto genauer ist die Risikoaussage.

Beim retrospektiven Ansatz wird untersucht, ob Mütter von Kindern mit einer speziellen Fehlbildung häufiger das verdächtige Medikament in der Schwangerschaft eingenommen haben als Mütter gesunder Kinder oder Mütter von Kindern mit anderen Fehlbildungen. Grundlage für solche Untersuchungen sind z.B. die Daten von Fehlbildungs- und Geburtsregistern, die unter dem Dach der European Registry of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) oder des International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) kooperieren.

Besonders in skandinavischen Ländern mit landesweiten Geburtsregistern und Datenbanken zu Medikamentenverschreibungen werden große Studien zum Befinden von Kindern im Zusammenhang mit den während der Schwangerschaft eingelösten Rezepten durchgeführt.

Alle diese Studienansätze haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Ihre Ergebnisse müssen kritisch vor dem Hintergrund der jeweiligen methodischen Schwächen interpretiert werden. Bei Fall-Kontroll-Studien ist die Erhebung der Expositionszeiträume eine Schwachstelle, dies gilt auch für Rezepteinlösestudien, bei denen die tatsächliche Einnahme des Medikaments nicht belegt ist. Beide Studienansätze berücksichtigen meist weder Spontanaborte noch Schwangerschaftsabbrüche, und andere Einflussgrößen mit Relevanz für den Schwangerschaftsausgang (Confounder) lassen sich schwerer erkennen. Dafür sind die Kohorten in Rezepteinlösestudien meist sehr groß, und in Fall-Kontroll-Studien lassen sich auch recht seltene Fehlbildungen hinsichtlich einer Assoziation mit dem untersuchten Medikament prüfen. Die zuverlässigsten Angaben zur tatsächlichen Medikamenteneinnahme ergeben prospektive Beobachtungsstudien, wie sie teratologische Beratungszentren durchführen. Hier werden üblicherweise auch alle als Confounder in Frage kommenden Faktoren erhoben und ihr Einfluss auf das Studienergebnis geprüft. Außerdem erlauben diese Daten eine Berechnung des Fehlgeburtsrisikos als sensibler

Parameter embryotoxischer Wirkungen. Ein Schwachpunkt ist hier die Heterogenität der pädiatrischen Untersuchungsqualität, die allerdings durch eingehende Plausibilitäts- und Qualitätsprüfungen sowie strukturiertes Vorgehen bei der Datenerhebung gering gehalten werden kann (Schaefer et al. 2008). Ein übergreifendes methodisches Problem ist, dass bei verdächtigen Medikamenten die Mütter während der Schwangerschaft und die Kinder nach der Geburt genauer (per Ultraschall) untersucht und auf diese Weise i.S. eines Detektionsbias mehr Anomalien diagnostiziert und dem Medikament zugeschrieben werden als in einer nichtexponierten Kontrollgruppe (Scialli 2010). Niemals darf das Ergebnis einer einzelnen Studie als erwiesener Effekt bewertet werden.

Tab. 1.6 Kohortengröße und Risikoaussage (nach Rothman: Episheet)		
Exponierte Schwangerschaften	Ausschluss relatives Risiko für große Fehlbildungen*	Ausschluss relatives Risiko für Herzfehlbildungen**
300	2,7	5,1
1.000	1,9	2,9
Power 80%, Konfidenzgrad 5%, Verhältnis von exponierten zu nichtexponierten Schwangerschaften: 1		
* Prävalenz große Fehlbildungen: 3%, **Prävalenz Herzfehlbildungen: 0,8%		

1.10 Risikoklassifizierungen von Arzneimitteln

Risikoklassifizierungen und kurz gefasste Informationen zur Schwangerschaft in der Roten Liste, auf Packungsbeilagen und in Fachinformationen sind häufig nicht aktuell, zu allgemein und daher irreführend. So bedeutet der Hinweis „kontraindiziert“ in einem Fall eine ernst zu nehmende Warnung vor einem entwicklungstoxischen Risiko und im anderen Fall lediglich, dass die vorliegenden Erfahrungen als nicht ausreichend angesehen werden. Dieses Problem wird auch in anderen Ländern erörtert, z.B. im Zusammenhang mit der FDA-Klassifizierung in den USA (Briggs et al. 2003). Es hat zu Empfehlungen für eine differenziertere Kennzeichnung durch die europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA geführt (2008).

In der Roten Liste wird eine Einstufung in 11 mit „Gr“ (Gravidität) bezeichnete „Chiffren“ verwendet. Die Chiffren Gr 4 bis Gr 6 beispielsweise bezeichnen Medikamente, für die keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vorliegen und bei denen deshalb ersatzweise tierexperimentelle Daten für eine Risikobewertung herangezogen werden. In diese Gruppe gehören die meisten Arzneimittel. Wahrscheinlich besitzt die überwiegende Mehrheit dieser Stoffe beim Menschen kein nennenswertes embryotoxisches Potenzial.

Medikamente, die postpartal Funktionsstörungen, z.B. Entzugssymptome, verursachen können, werden in der Roten Liste mit „Gr 9“ bezeichnet. In der Tabelle im vorderen Umschlagdeckel dieses Buchs werden diese Medikamente in der Spalte „Peripartal“ mit einem „T“ gekennzeichnet.

1.11 Off-Label-Use von Arzneimitteln

Es sind vor allem haftungsrechtliche Gründe, die beim Formulieren von Produktinformationen zum Tragen kommen. Letztlich bedeuten diese Informationen, dass

beim Auftreten therapiebedingter Schäden der Arzt haftet, nicht aber der Hersteller oder die Zulassungsbehörde. Es ist verständlich, dass Zulassungsbehörden und Hersteller von Arzneimitteln ein potenzielles Risiko anders betrachten als Ärzte, die eine einzelne Schwangere behandeln und beraten: Ein geringfügig erhöhtes Fehlbildungsrisiko, das in einem relativen Risiko (RR) von beispielsweise 1,2 zum Ausdruck kommt, ist als individuelles Risiko zu vernachlässigen und für die Beratung einer einzelnen Schwangeren irrelevant, insbesondere wenn sich das RR auf spontan sehr selten beobachtete Fehlbildungen bezieht. Wenn jedoch mit einer Zahl von 100.000 behandelten Schwangeren gerechnet wird, sind bei einem relativen Risiko von 1,2 und einer Prävalenz für große Fehlbildungen von 3% (Hintergrundrisiko für alle Schwangeren) 600 geschädigte Kinder zusätzlich zu erwarten ($3\% \text{ von } 100.000 = 3.000$; $1,2 \times 3.000 = 3.600$; $3.600 - 3.000 = 600$), (► Kap. 1.14).

Da auch Schwangere behandelt und krankheitsbedingte Auswirkungen auf den Embryo verhindert werden müssen, sind die Warnhinweise in den Produktinformationen im Einzelfall zu übergehen. Dies entspricht einem Off-Label-Use, also einer Verordnung von Arzneimitteln, die „für Schwangere nicht zugelassen“ sind, d.h. die mit Gegenanzeigen bewehrt sind. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein die Zulassung überschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann nicht rechtswidrig, wenn das für Schwangere nicht zugelassene Medikament nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht. Die Unbedenklichkeit ist relativ zu verstehen, d.h. es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint, und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter (persönliche Mitteilung Dr. jur. Göben, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Juristische Grundlage für den Off-Label-Use ist auch heute noch das sog. „Aciclovir-Urteil“, das wegen unterlassener Aciclovirbehandlung einer Herpes-Enzephalitis gefällt wurde, für die damals keine Zulassung vorlag. Aus diesem Urteil kann sogar eine Anwendungspflicht abgeleitet werden, wenn für eine behandlungsbedürftige Erkrankung keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen (Schwarz et al. 1999). Natürlich muss die Patientin über Nutzen und mögliche Risiken aufgeklärt werden. Bei der Auswahl eines akzeptablen Mittels muss im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das Medikament herausgefunden werden, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente vorliegen. Für die meisten im reproduktionsfähigen Alter vorkommenden Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapien.

Aufgrund der von uns täglich erlebten Unsicherheit unter Ärzten und Schwangeren im Umgang mit den kurz gefassten Risikobeschreibungen auf Beipackzetteln, in der Roten Liste usw. schlagen wir vor, grundsätzlich auf eine formelhafte Risikoklassifizierung zu verzichten. Stattdessen sollte eine vergleichende Bewertung der „pränatalen Verträglichkeit“ (als Summe aller humantoxikologischen und tierexperimentellen Erfahrungen sowie anderer pharmakologischer und toxikologischer Eigenschaften) unter Berücksichtigung anerkannter Therapieempfehlungen zu einer abgestuften Therapieempfehlung speziell für Schwangere zusammengefasst werden, die im Grunde genommen für alle Frauen im reproduktionsfähigen Alter gelten sollte. Diese Therapieempfehlung umfasst für jede Erkrankung eine Rangfolge der in Frage kommenden Medikamente (Mittel der 1., 2., 3. Wahl), die regelmäßig aktualisiert werden muss.

Eine solche Vorgehensweise hat neben der praxisorientierten Entscheidungshilfe den Vorteil, das haftungsrechtliche Dilemma zwischen dem verschreibenden Arzt einerseits und den Arzneimittelherstellern andererseits zu lockern: Bisher sucht nämlich der Arzt oft vergeblich das „absolut unbedenkliche“ Medikament, das der Arzneimittelhersteller (trotz konkret fehlender Bedenken) nicht als zulässig in Schwangerschaft und Stillzeit klassifizieren möchte.

1.12 Arzneimitteltherapie des Vaters

Im Gegensatz zum Risiko teratogener Medikamente nach mütterlicher Exposition liegen kaum Informationen zu den Auswirkungen einer Arzneimitteltherapie des Vaters auf das werdende Kind vor. Der Einfluss paternaler Faktoren auf eine Schwangerschaft blieb lange unbeachtet (Cordier 2008), und die meisten Untersuchungen beim Menschen beschränken sich auf die Beurteilung der Fertilität nach einer Arzitherapie des Mannes.

Zur paternalen Exposition kann man zum einen auf die Ergebnisse aus Tierversuchen und zum anderen auf epidemiologische Studien zurückgreifen. In Tierexperimenten wurden nach paternaler Exposition mit bestimmten Xenobiotika reproduktionstoxische Effekte wie z.B. verminderte Implantationsraten nachgewiesen. Weiterhin wurden Auswirkungen einer väterlichen Exposition auf nachfolgende Generationen beschrieben, die vermutlich durch epigenetische Veränderungen in den männlichen Keimzellen hervorgerufen werden, z.B. nach hohen Dosen des Fungizids Vinclozolin (Anway et al. 2006). Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen mit widersprüchlichen Ergebnissen beschäftigen sich mit den Auswirkungen einer beruflichen Exposition auf die Nachkommen. Im Zusammenhang mit Schadstoffen am Arbeitsplatz des Vaters wie z.B. *Pestiziden, Schwermetallen, organischen Lösungsmitteln, radioaktiver Strahlung* (► Kap. 2.23) sowie *Rauchen* wurde z.B. ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, Fehlbildungen und Krebs im Kindesalter diskutiert (Mattison 2010; Cordier 2008; Hansen 2008; Aitken und Sawyer 2003). Ein chronischer Alkoholkonsum des Vaters hat anscheinend nur Auswirkungen auf die Fertilität, führt aber nicht zu einem erkennbar erhöhten Fehlbildungsrisiko (Passaro et al. 1998).

Zu reversiblen oder auch irreversiblen Fertilitätsstörungen beim Mann können auch *radioaktive Strahlung, Cyclophosphamid* und andere Zytostatika sowie Schadstoffe wie z.B. *Kohlendisulfid, Dibromchlorpropan* und *Blei* (Friedman 2003; Sallmén 2003) führen. Bei antiandrogenen bzw. estrogenartigen Schadstoffen wie z.B. *polychlorierten Biphenylen (PCB), Dioxinen* und *Phthalaten* gibt es ebenfalls diesbezügliche Hinweise (Storgaard et al. 2006).

Zur Arzneimitteltherapie liegen keine Studien mit größeren Fallzahlen und guter Dokumentation vor. Es gibt aber Fallserien zu *Immunsuppressiva* wie z.B. *Azathioprin* (Hoeltzenbein et al. 2010; Teruel et al. 2010 (► Kap. 2.12.2)) und *Mycophenolatmofetil* (Hoeltzenbein et al. 2008; Xu et al. 2008), zu *Zytostatika* wie z.B. *Methotrexat* (Beghin et al. 2011 (► Kap. 2.12.9)) und zu *Ribavirin* (Roberts et al. 2010 (► Kap. 2.6.26)), die bisher keinen ernsthaften Verdacht auf eine erhöhte Fehlbildungsrate erbracht haben. Selbst eine immunsuppressive Behandlung des Vaters nach Organtransplantation ergab bei 181 Schwangerschaften keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Coscia et al. 2008). Auch eine vor der Schwangerschaft durchgeführte Behandlung des Vaters mit Zytostatika lässt kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen erkennen.

Theoretisch denkbar ist eine genotoxische Schädigung des Embryos über eine Veränderung der Erbinformation in den reifen Spermatozyten oder ein paternal teratogener Effekt. Außerdem ist eine Störung der Meiose vorstellbar, die chromosomale Aberrationen begünstigt.

Für eine paternal teratogene Wirkung gibt es 3 Modellvorstellungen: 1) Der Spermatozyt selbst ist Träger des Medikaments und transportiert dieses mit der Befruchtung in das Ei. 2) Das kontaminierte Sperma bzw. das Medikament in der Samenflüssigkeit erreicht die Frucht auf direktem Weg. 3) Das Medikament im Sperma wird durch die Vagina resorbiert und erscheint im mütterlichen Kreislauf.

In einer Studie wurden bis zu 18 Monate nach Ende einer Chemotherapie u.a. mit Etoposid Chromosomenaberrationen in Spermien nachgewiesen (de Mas et al. 2001). Eine gehäufte Rate an Aneuploidien in Spermien nach Chemotherapie konnte jedoch in anderen Studien nicht eindeutig bestätigt werden. Dennoch wird aufgrund dieser Möglichkeit und der im Tierversuch beobachteten Aneuploidien und strukturellen Aberrationen in Spermien häufig empfohlen, nach dem Ende einer zytotoxischen Therapie des Vaters mindestens 6 Monate (d.h. etwa 2 Spermatogenese-Zyklen), besser jedoch 2 Jahre mit der Zeugung eines Kindes zu warten.

Arzneimittel lassen sich im Sperma nachweisen. In den meisten Fällen liegen sie dort in geringerer Konzentration vor als im Serum des therapierten Mannes. In wenigen Fällen, vor allem bei manchen Antibiotika (z.B. *Gyrase-Hemmstoffe* und vor allem beim *Clindamycin*) ist die Konzentration im Sperma maximal 10-fach höher als im Blut. In der Vagina findet keine nennenswerte Arzneimittelresorption aus dem Sperma statt. Nach der Konzeption ist der Uterus für das Sperma nicht mehr erreichbar, und der Zervikalschleim verhindert den Arzneimitteltransport in den Uterus. In-vitro-Versuche haben erbracht, dass einige Substanzen wie *Kokain* und *Tetracyclin* im bzw. am Spermatozyten haften und transportiert werden können.

Zusammengefasst liegt selbst bei Berücksichtigung der ungünstigsten Ergebnisse die Exposition der Frucht über den mütterlichen Kreislauf oder direkt über den zur Konzeption führenden Spermatozyten mindestens 3–5 Größenordnungen unter jener nach therapeutischer Anwendung durch die Mutter (Klemmt und Scialli 2005). Zum stärksten embryotoxischen Medikament *Thalidomid* (Contergan®) liegen Messwerte von 2 Männern vor, die 8 Wochen lang 100 mg Thalidomid erhielten. Plasma und Spermakonzentrationen korrelierten miteinander und lagen zwischen 10 und 350 bzw. 10 und 250 ng/ml. Unter Berücksichtigung des Höchstwertes würde bei vollständiger Resorption mit $1.000 \text{ ng} = 1 \mu\text{g}$ eine Menge aufgenommen, die 5 Größenordnungen unter der therapeutischen Dosierung liegt (Teo et al. 2001). Daher ist eine paternal teratogene Schädigung auch in diesem Fall sehr unwahrscheinlich und weder bei Thalidomid noch bei dem ebenfalls stark teratogen wirkenden Retinoid Acitretin (Geiger und Walker 2002) belegt. Dennoch würde man dem Vater bei einer Thalidomidtherapie aus theoretischen Sicherheitserwägungen empfehlen, im Falle einer vorliegenden Schwangerschaft im 1. Trimenon Kondome zu benutzen.

Ein erhöhter Beratungsbedarf in Bezug auf mögliche Auswirkungen einer väterlichen Therapie entsteht durch die zunehmende Anwendung von reproduktionsmedizinischen Methoden. Im Zusammenhang mit In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) wird über ein erhöhtes Risiko paternal verursachter Fruchtschäden diskutiert – mit dem Hinweis darauf, dass die bei einer spontanen Konzeption vermutete natürliche Barriere für geschädigte Spermien

en umgangen wird. Die in einigen Untersuchungen beobachteten erhöhten Komplikations- bzw. Fehlbildungsraten nach IVF oder ICSI werden jedoch eher den zugrunde liegenden mütterlichen oder väterlichen Fertilitätsstörungen zugeschrieben als einer Medikamenteneinnahme des Vaters. Die Diskussion um ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes (absolut jedoch immer noch geringes!) Risiko für Kinder mit Imprinting-Defekten wie z.B. Beckwith-Wiedemann- oder Angelman-Syndrom nach künstlicher Befruchtung werfen die Frage nach der Rolle von epigenetischen Veränderungen auf (Manipalviratn et al. 2009).

Eine *Kryokonservierung* von Spermien oder Hodengewebe wird Patienten mit Kinderwunsch vor einer chemo- oder radiotherapeutischen Therapie empfohlen. Sieht man von einer geplanten zytotoxischen Therapie des zukünftigen Vaters ab, wird eine Kryokonservierung vor Beginn einer medikamentösen Therapie vermutlich nur in Ausnahmesituationen wie bei z.B. einer erwarteten Fertilitätsstörung durch die Therapie diskutiert werden.

Eine fundierte Beurteilung der Risiken einer paternalen Exposition ist heute noch nicht möglich. Klinisch gibt es aber bisher keine Verdachtsmomente, die es rechtfertigen würden, eine paternal exponierte Schwangerschaft abubrechen. Es bleibt die Frage, ob eine Chromosomenanalyse nach einer zytotoxischen Therapie des Vaters indiziert ist. Mehrheitlich wird das derzeit als nicht begründet angesehen, da die bisherigen Ergebnisse keine signifikante Häufung von Chromosomenaberrationen bei den Kindern erkennen lassen. Das wurde auch anhand von Fallserien zur *Colchicin*therapie bei familiärem Mittelmeerfieber (FMF) deutlich (Kallinich et al. 2007; Ben-Chetrit et al. 2004).

1.13 Testikuläres Dysgenesie-Syndrom und endokrine Disruptoren

In den letzten Jahrzehnten wird viel über Ursachen der Zunahme von männlichen *Fertilitätsstörungen* und einer verminderten *Spermienqualität* diskutiert. Gleichzeitig werden steigende Prävalenzen von *Hypospadien* und *Kryptorchismus* bei Neugeborenen sowie ein vermehrtes Vorkommen von *Hodenkrebs* im jungen Erwachsenenalter beobachtet. Aufgrund der Hormonabhängigkeit dieser 4 Anomalien wurde eine gemeinsame Ursache vermutet und als Risikofaktor eine durch Umweltfaktoren gestörte Hodenentwicklung in der Fetalperiode angenommen (Skakkebaek et al. 2001). Gestützt wird diese Hypothese durch Tierversuche, da ein dem *testikulären Dysgenesie-Syndrom* (TDS) ähnliches Bild durch Gabe hoher Dosen von *Phthalaten* an Ratten ausgelöst werden kann. *Endokrine Disruptoren*, d.h. körperfremde Substanzen mit hormonähnlichen Eigenschaften, können zur Entstehung des TDS, insbesondere von Kryptorchismus und Hypospadien, beitragen (Toppari et al. 2010). Andere Autoren bezweifeln das Konzept des TDS und fordern eine getrennte Betrachtung der 4 Anomalien Hypospadien, Kryptorchismus, Fertilitätsstörungen und Hodenkrebs bei der Analyse von Studiendaten (Akre und Richiardi 2009). Bisher gibt es keine eindeutigen Hinweise darauf, dass eine einzelne Substanz oder Substanzgruppe einen wesentlichen Anteil an der Entstehung des TDS hat, sondern vielmehr scheint die Exposition mit mehreren Substanzen in Abhängigkeit von der genetischen Prädisposition eine Rolle zu spielen.

1.14 Die Beratung der Schwangeren zum Arzneimittelrisiko

Während der Schwangerschaft nimmt eine Frau durchschnittlich 3–8 verschiedene Medikamente ein, teils als Selbstmedikation, teils ärztlich verordnet. Diese Zahlen unterscheiden sich kaum vom Arzneimittelkonsum nichtschwangerer Frauen. Rein theoretisch stellt sich daher bei jeder Schwangeren mehrfach die Frage nach der Verträglichkeit oder Schädlichkeit von Medikamenten für das werdende Kind.

Bei der Beratung sind grundsätzlich die folgenden Situationen zu unterscheiden (► Tab. 1.7):

1. die Auswahl einer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft oder die Planung einer Schwangerschaft bei bestehender Therapie,
2. die Beratung zum Risiko einer bereits begonnenen bzw. zurückliegenden Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft,
3. die Bewertung eines kausalen Zusammenhangs, wenn ein Kind mit einer Anomalie geboren wurde und eine Arzneitherapie während der Schwangerschaft als Ursache diskutiert wird.

Im zweiten Fall steht häufig die Frage nach einem Abbruch der Schwangerschaft im Zentrum der Beratung. Im dritten Fall sind anhaltende Schuldgefühle und Rechtsauseinandersetzungen zu bedenken. Daher erfordern die Beratungssituationen ein jeweils unterschiedliches und der Situation angemessenes sensibles Vorgehen, auf das wir im Folgenden detaillierter eingehen.

Tab. 1.7 Die Interpretation von Risikodaten richtet sich nach der Beratungssituation. Unter der theoretischen Annahme, dass Paroxetin das Risiko für Herzfehlbildungen um 50% erhöht ($RR = 1,5$) und dass bei 10.000 Schwangerschaften 100 Herzfehlbildungen spontan auftreten (Prävalenz 1%), ergeben sich für die unterschiedlichen Beratungssituationen jeweils andere Interpretationen desselben Risikos.

Beratungssituation	$RR = 1,5$ für kardiale Defekte bei Paroxetin; Prävalenz für kardiale Defekte aufgerundet 100/10.000
Wenn 10.000 Frauen das Medikament im 1. Trimenon einnehmen, erkranken an einem Herzfehler	50 Kinder zusätzlich
Wenn eine Schwangere im 1. Trimenon exponiert war, beträgt das Risiko für einen Herzfehler	1,5% statt 1,0%
Hat ein Kind nach Exposition im 1. Trimenon einen Herzfehler, ist die Wahrscheinlichkeit für eine kausale Assoziation	1:2

1.15 Planung einer Arzneimitteltherapie

Bei einer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft wird der Embryo „unbeabsichtigt“ mitbehandelt. Dieser „zusätzliche Patient“ zwingt zu besonders strenger Indikationsstellung. Oberster Grundsatz sollte es sein, dass einerseits die Gesundheit der Mutter wiederhergestellt wird und dass andererseits die Entwicklungsbedingungen für den Embryo nicht beeinträchtigt werden.

Die Arzneimitteltherapie ist bei gravierenden Erkrankungen auch in der Schwangerschaft unerlässlich, z.B. bei Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Epilepsie oder schweren Infektionen. Dagegen sind viele Erkältungsmittel, sog. „schwangerschaftsunterstützende“ Medikamente und andere nicht rationale Therapeutika zu meiden, da ihr potenzielles Risiko größer sein kann als der nicht erwiesene Nutzen.

Folgende Regeln sollten bei der Verschreibung von Arzneimitteln beherzigt werden:

- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor dem Verschreiben von Arzneimitteln gefragt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegen könnte. Gerade während einer (noch nicht bemerkten) Frühschwangerschaft ist die embryonale Entwicklung besonders gefährdet.
- Bei Langzeitbehandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte immer an eine Schwangerschaft gedacht werden. Je nach Arzneimittel muss die Patientin entweder zur zuverlässigen Kontrazeption oder zur aufmerksamen Zyklusbeobachtung aufgefordert werden, um ihre Therapie nach Eintreten einer Schwangerschaft umstellen zu können. Optimal sind bei Langzeittherapie Medikamente, die ohne erkennbares Risiko auch während der Schwangerschaft weiter genommen werden können.
- Es ist bekannt, dass während der Behandlung mit einigen Arzneimitteln gehäuft unerwartete Schwangerschaften auftreten. So beeinträchtigen Antiepileptika die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva durch Enzyminduktion (► Kap. 2.10.2). In solchen Fällen empfiehlt es sich, in erster Linie keine systemische hormonale Kontrazeption, also auch keine oralen Kontrazeptiva, vorzusehen, da selbst die gelegentlich empfohlene Verdopplung der Dosis nicht die gewünschte Sicherheit garantiert. Zu bevorzugen wäre ein Intrauterinsystem mit lokaler Gestagenabgabe (Mirena®) oder, bei etwas geringerer Sicherheit, ein Intrauterinpressar (IUP; engl. intrauterine device, IUD). Eine andere Situation ergibt sich bei der Umstellung von klassischen Neuroleptika auf ein atypisches Neuroleptikum, wenn der prolactinämisch begründete „kontrazeptive“ Begleiteffekt des alten Mittels entfällt und es unerwartet zu einer Schwangerschaft kommt. Unter einer Therapie mit den embryotoxischen Retinoiden wiederum kommt es nach Besserung einer schweren Akne gelegentlich zur Schwangerschaft, wenn die vorgeschriebene Kontrazeption aufgrund eines fehlenden Sexualpartners nicht eingehalten – und bei dann neu geknüpfter Beziehung vergessen wurde.
- Eine Schwangere sollte nur mit Medikamenten behandelt werden, die schon seit vielen Jahren eingeführt sind. Voraussetzung ist natürlich, dass gegen das ältere Medikament keine embryotoxischen Bedenken vorliegen. Neue Arzneimittel bergen ein unwägbares Risiko, und in vielen Fällen handelt es sich um „Pseudoinnovationen“ ohne erwiesenen therapeutischen Vorteil.
- Eine Monotherapie ist anzustreben.
- Die Dosis eines Medikaments ist so niedrig wie therapeutisch möglich zu wählen.
- Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen sollten in Erwägung gezogen werden.
- Die Erkrankung selbst kann ein Risiko für die normale vorgeburtliche Entwicklung darstellen. Auch schwere Belastungen wie Schmerzen oder psychische Konflikte können den Schwangerschaftsverlauf gefährden. Das Unterlassen einer therapeutischen Intervention kann ein größeres Risiko für das Ungeborene darstellen als die Behandlung selbst.

1.16 Risikoabschätzung einer zurückliegenden Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Nach bereits erfolgter Exposition während einer Schwangerschaft muss der Schwangeren ggf. eine individuelle Risikoabschätzung angeboten werden, in schwierigen Fällen sind dafür qualifizierte Institutionen zu konsultieren (Adressenverzeichnis ► Kap. 1.18). Eine potenziell riskante Exposition ist genauso ernst zu nehmen wie eine spezielle genetische Anlage in der Familie. Eine fundierte individuelle Risikoabschätzung kann unnötige Ängste, nicht erforderliche diagnostische Eingriffe und den Abbruch einer eigentlich gewünschten und intakten Schwangerschaft verhindern. Die enormen ökonomischen Implikationen einer rationalen Risikoabschätzung wurden wiederholt dargelegt.

Die Beratung nach einer Behandlung erfordert sowohl bei der Interpretation einschlägiger Literaturangaben als auch im Umgang mit der Patientin ein anderes Vorgehen als die Planung einer Therapie. Die zuletzt genannte Situation ist im Allgemeinen einfacher, da in Ruhe das passende Medikament ausgewählt werden kann. Wurde jedoch schon mit einer Behandlung begonnen, so ist die Schwangere wegen einer möglichen Schädigung ihres Kindes häufig besorgt oder in großer Angst. Dieser wichtige Unterschied ist unbedingt zu berücksichtigen, weil unklare Fachinformationen die Angst einer werdenden Mutter eher vergrößern, als aufklärend und beruhigend auf sie zu wirken. Tierexperimentelle Ergebnisse oder unbestätigte Einzelfallbeobachtungen beim Menschen sollten im Patientengespräch nicht unkommentiert erwähnt werden, weil sie die Patientin noch stärker verunsichern.

Zu tragischen Fehlentscheidungen kommt es, wenn die Klassifizierung eines Medikaments als „unzureichend untersucht“, „tierexperimentell verdächtig“ oder „kontraindiziert in der Schwangerschaft“ zum Anlass genommen wird, eine gewünschte Schwangerschaft abzubrechen.

Wir haben es gelegentlich erlebt, dass schwangere Frauen nach Einweisung zum Schwangerschaftsabbruch auf eigene Initiative bei uns anfragten, ob der Eingriff denn wirklich unumgänglich sei. Um solchen Missverständnissen zu begegnen, gehen wir bei allen in diesem Buch besprochenen Arzneimitteln in unserer „Empfehlung für die Praxis“ auf die zwei entscheidenden Aspekte der individuellen Beratung ein: Auswahl eines akzeptablen Arzneimittels vor der Behandlung und Risikobewertung nach erfolgter Exposition. Bei der Risikobewertung zeigt sich in den meisten Fällen, dass auch nach Einnahme kontraindizierter Medikamente keineswegs ein risikobegründeter Abbruch einer unkomplizierten und gewünschten Schwangerschaft zu erwägen ist. Eine embryopathische Indikation gibt es nach geltendem Recht ohnehin nicht mehr. Heute geht die psychische und körperliche Zumutbarkeit für die Mutter in die medizinische Indikationsstellung ein. Im Einzelfall können zusätzliche Vorsorgeuntersuchungen wie weiterführende Ultraschalldiagnostik sinnvoll sein (► Kap. 1.17).

Zusammenfassend gibt es kaum ein Medikament, bei dem in therapeutischen Dosen das epidemiologisch ermittelte embryotoxische Risiko den Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft rechtfertigt. Dies gilt auch für die Mehrzahl der in ► Tabelle 1.1 und ► Tabelle 1.2 genannten Arzneimittel.

Auch die Bewertung eines kausalen Zusammenhangs, nachdem ein Kind mit einer Anomalie geboren wurde und eine Arzneitherapie während der Schwangerschaft als Ursache angeschuldigt wird, erfordert eine vorsichtige Interpretation der vorliegenden Daten. Nicht selten führt eine irrtümlich und vorschnell angenommene

Kausalität zu jahrelang anhaltenden Schuldgefühlen und aussichtslosen Rechtsauseinandersetzungen, denn häufig wird im Umkehrschluss unterstellt, dass ein kontraindiziertes Medikament mit hoher Wahrscheinlichkeit Ursache einer beobachteten Fehlbildung beim Kind ist.

1.17 Pränataldiagnostik nach Arzneimitteltherapie: Was kann diagnostiziert werden?

Die Fragen an die Pränataldiagnostik nach einer Arzneitherapie der Mutter betreffen Störungen der vorgeburtlichen Entwicklung, die bildlich dargestellt werden können oder biochemische Spuren hinterlassen.

Folgende technische Möglichkeiten stehen generell zur Verfügung:

- bildgebender Ultraschall
- funktionelle Sonografie wie Dopplerultraschall
- andere bildgebende Verfahren wie Röntgen, CT oder MRT
- biochemische Untersuchungen im Blut der Mutter
- invasive Diagnostik, z.B. zur genetischen Analyse oder für biochemische oder serologische Untersuchungen im Blut des Feten oder im Fruchtwasser

Im Vordergrund steht der bildgebende Ultraschall, mit dessen Hilfe Veränderungen der äußeren Form genauso wie die der inneren Organe feststellbar sind. Unter den diagnostizierten Auffälligkeiten spielen Wachstumsabweichungen quantitativ eine erheblich größere Rolle als Fehlbildungen.

Die qualitativ deutlichsten Veränderungen betreffen die Körperform, insbesondere die Extremitäten, wie sie nach Einnahme von Thalidomid (Contergan®), aber auch im Zusammenhang mit Diabetes als hyperglykämische (fuel-mediated) Teratogenese (kaudales Regressionssyndrom bis hin zur Sirenomelie) beschrieben wurden. Veränderungen der Gesichtsproportionen, der Schädelgröße und des Körpers werden z.B. im Zusammenhang mit dem Alkoholsyndrom beobachtet. Entwicklungsstörungen einzelner Organe oder Organsysteme sind meist schwieriger nachzuweisen, insbesondere wenn sie nicht gezielt gesucht werden. Im Vordergrund steht das Herz mit seinen sichtbaren Entwicklungsstörungen in vielfältigen Formen und Ausprägungen. Die Beurteilung der Nierenfunktion ist über die leicht erkennbare Fruchtwassermenge möglich.

Auch funktionelle neurologische Veränderungen können verfolgt werden, indem z.B. Bewegungsmuster des Feten untersucht werden. Dieses Gebiet ist nur Spezialisten vorbehalten.

Veränderungen im Kreislauf wie z.B. eine Einengung des Ductus arteriosus Botalli im Rahmen einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika werden mit Dopplersonografie diagnostiziert. Zur Verfügung stehen u.a. die farbkodierte Dopplersonografie und die Spektraldopplersonografie. Umverteilungsprozesse im Kreislauf des Feten haben zunehmend Bedeutung bei der Untersuchung von Veränderungen erlangt.

Die weiterführende Ultraschalldiagnostik, auch als Stufe-II-Diagnostik bezeichnet, ist Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Sie beinhaltet die Feindiagnostik der äußeren Körperform genauso wie die inneren Organe und die Kreislauf-Funktionsdiagnostik unter Einschluss des Herzens. In einzelnen Fällen ist es darüber hinaus erforderlich, weitere Spezialgebiete der sonografischen Diagnostik in Anspruch zu nehmen.