



Friese / Mörike / Neumann / Paulus

Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker

9. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Arzneimittel in der Schwangerschaft

(zusammengestellt von Prof. Dr. K. Mörike, Pliezhausen)

Nebenwirkungen von Arzneimitteln können sich in der Schwangerschaft auf den Embryo bzw. Feten wesentlich gravierender auswirken als auf den Erwachsenen. Es kann zu embryonalem Tod, Fehlbildungen und Differenzierungsstörungen kommen. Arzneimittel können auch den Geburtsvorgang stören. Stoffwechselstörungen in Feten wie auch pränatal induzierte metabolische Störungen der Neugeborenen können ebenfalls durch Medikamente verursacht werden.

In der vorliegenden Tabelle ist eine **Auswahl von Wirkstoffen** aufgeführt, für die embryo-/fetotoxische Nebenwirkungen nachgewiesen wurden oder sehr wahrscheinlich sind. Details finden sich auf den angegebenen Textseiten des Buches. Aus dem Fehlen eines Wirkstoffs auf dieser Liste kann nicht auf seine Unbedenklichkeit geschlossen werden.

Arzneimittel in der Schwangerschaft

- Unsicherheit in der aktuellen Datenlage, die auf den angegebenen Textseiten dargestellt wird.
- Schwangerschaftsdrittel, für die ein besonderes Risiko gilt, das auf den angegebenen Textseiten dargestellt wird.

Wirkstoff	Schwangerschaftsdrittel			
	1	2	3	
Acetazolamid		●	●	▶ S. 433
Acetylsalicylsäure, niedrig dosiert (zur Thrombozytenaggregationshemmung)				▶ S. 245
Acetylsalicylsäure, hoch dosiert (zur Schmerzlinderung)	●	●	●	▶ S. 246
Acitretin	●	●	●	▶ S. 407
Alendronsäure	●	●	●	▶ S. 314
Aloe		●	●	▶ S. 223, ▶ S. 224
Amikacin	●	●	●	▶ S. 173
Amiodaron	●	●	●	▶ S. 275
Amitriptylin			●	▶ S. 365
Anastrozol	●	●	●	▶ S. 398
Apixaban	●	●	●	▶ S. 243
Atenolol	●	●	●	▶ S. 254
Atorvastatin	●	●	●	▶ S. 305
Auranofin	●	●	●	▶ S. 136
Azathioprin	●	●	●	▶ S. 156
Baricitinib	●	●	●	▶ S. 159
Benazepril	●	●	●	▶ S. 260
Bendamustin	●	●	●	▶ S. 393
Benzodiazepine			●	▶ S. 381 ff.
Bethanechol	●	●	●	▶ S. 365
Bevacizumab	●	●	●	▶ S. 400
Bexaroten	●	●	●	▶ S. 401
Bleomycin	●	●	●	▶ S. 396
Bortezomib	●	●	●	▶ S. 401
Bosentan	●	●	●	▶ S. 269
Busulfan	●	●	●	▶ S. 393
Candesartan	●	●	●	▶ S. 263
Captopril	●	●	●	▶ S. 260
Carbamazepin	●	●	●	▶ S. 330
Carbimazol	●	●	●	▶ S. 313

Wirkstoff	Schwangerschaftsdrittel			
	1	2	3	
Carboplatin	●	●	●	▶ S. 398
Carmustin	●	●	●	▶ S. 393
Celecoxib	●	●	●	▶ S. 119
Chenodesoxycholsäure (Chenodiol)	●	●	●	▶ S. 224
Chinin	●		●	▶ S. 211
Chlorambucil	●	●	●	▶ S. 394
Cidofovir	●	●	●	▶ S. 203
Cilazapril	●	●	●	▶ S. 260
Cisplatin	●	●	●	▶ S. 398
Citalopram	●	●	●	▶ S. 366
Clioquinol			●	▶ S. 409
Clomifen	●	●	●	▶ S. 317
Co-trimoxazol	●	●	●	▶ S. 180
Cyclophosphamid	●	●	●	▶ S. 394
Cytarabin	●	●	●	▶ S. 397
Dabigatran	●	●	●	▶ S. 243
Dacarbazin	●	●	●	▶ S. 395
Daunorubicin	●	●	●	▶ S. 396
Diazepam			●	▶ S. 384
Diclofenac		●	●	▶ S. 119
Docetaxel	●	●	●	▶ S. 401
Dolutegravir	●	●	●	▶ S. 194
Doxorubicin	●	●	●	▶ S. 396
Doxycyclin		●	●	▶ S. 173
Edoxaban	●	●	●	▶ S. 243
Efavirenz	●	●	●	▶ S. 195
Enalapril, Enalaprilat	●	●	●	▶ S. 260
Epirubicin	●	●	●	▶ S. 397
Eprosartan	●	●	●	▶ S. 263
Escitalopram	●	●	●	▶ S. 367
Ethosuximid	●	●	●	▶ S. 331
Etoposid	●	●	●	▶ S. 396
Exemestan	●	●	●	▶ S. 398
Favipiravir	●	●	●	▶ S. 196
Fingolimod	●			▶ S. 348
Fluconazol (systemisch)	●	●	●	▶ S. 189
Flucytosin	●	●	●	▶ S. 190
Fludarabin	●	●	●	▶ S. 397
Fluorouracil	●	●	●	▶ S. 397
Fluoxetin	●	●	●	▶ S. 367

Wirkstoff	Schwangerschaftsdrittel			
	1	2	3	
Fluvastatin	●	●	●	▶ S. 305
Foscarnet	●	●	●	▶ S. 203, ▶ S. 409
Fosinopril	●	●	●	▶ S. 260
Ganciclovir	●	●	●	▶ S. 204
Gemcitabin	●	●	●	▶ S. 398
Gentamicin	●	●	●	▶ S. 173
Hydroxycarbamid	●	●	●	▶ S. 401
Ibuprofen		●	●	▶ S. 120
Idarubicin	●	●	●	▶ S. 397
Ifosfamid	●	●	●	▶ S. 395
Indinavir	●	●	●	▶ S. 196
Indometacin		●	●	▶ S. 121
Iodhaltige Röntgen- kontrastmittel	●	●	●	▶ S. 417
Irbesartan	●	●	●	▶ S. 263
Isotretinoin	●	●	●	▶ S. 408
Itraconazol	●	●	●	▶ S. 191
Leflunomid	●	●	●	▶ S. 137
Lenalidomid	●	●	●	▶ S. 401
Letrozol	●	●	●	▶ S. 398
Lisinopril	●	●	●	▶ S. 260
Lithium	●	●	●	▶ S. 388
Lomustin	●	●	●	▶ S. 395
Losartan	●	●	●	▶ S. 263
Lovastatin	●	●	●	▶ S. 305
Mefloquin	●	●	●	▶ S. 212
Melphalan	●	●	●	▶ S. 395
Mercaptopurin	●	●	●	▶ S. 161
Mesuximid	●	●	●	▶ S. 335
Metformin	●	●	●	▶ S. 300
Methimazol	●	●	●	▶ S. 313
Methotrexat	●	●	●	▶ S. 139
Methylphenidat	●	●	●	▶ S. 380
Metoprolol		●	●	▶ S. 255
Metronidazol	●	●	●	▶ S. 182
Midostaurin	●	●	●	▶ S. 399
Misoprostol	●	●	●	▶ S. 223
Mitomycin	●	●	●	▶ S. 397
Mitoxantron	●	●	●	▶ S. 397
Modafinil	●	●	●	▶ S. 381

Wirkstoff	Schwangerschaftsdrittel			
	1	2	3	
Mycophenolat	●	●	●	▶ S. 161
Neomycin	●	●	●	▶ S. 174
Olaparib	●	●	●	▶ S. 400
Olmesartan	●	●	●	▶ S. 264
Ondansetron	●			▶ S. 229
Oxaliplatin	●	●	●	▶ S. 398
Oxcarbazepin	●	●	●	▶ S. 335
Oxytetracyclin		●	●	▶ S. 173
Paroxetin	●	●	●	▶ S. 370
Pembrolizumab	●	●	●	▶ S. 400
Penicillamin	●	●	●	▶ S. 141
Perindopril	●	●	●	▶ S. 260
Phenobarbital	●	●	●	▶ S. 336
Phenprocoumon	●	●	●	▶ S. 242
Phenytoin	●	●	●	▶ S. 337
Pomalidomid	●	●	●	▶ S. 402
Povidon-Iod		●	●	▶ S. 218
Pravastatin	●	●	●	▶ S. 306
Prednisolon	●	●	●	▶ S. 156
Primidon	●	●	●	▶ S. 337
Procarbazin	●	●	●	▶ S. 395
Propylthiouracil	●	●	●	▶ S. 313
Quinapril, Quinaprilat	●	●	●	▶ S. 260
Ramipril	●	●	●	▶ S. 260
Retinol (Vitamin A)	●	●	●	▶ S. 426
Ribavirin	●	●	●	▶ S. 205
Rituximab	●	●	●	▶ S. 402
Rivaroxaban	●	●	●	▶ S. 243
Sertralin	●	●	●	▶ S. 372
Simvastatin	●	●	●	▶ S. 306
Somatropin	●	●	●	▶ S. 319
Spirapril	●	●	●	▶ S. 260
Streptomycin	●	●	●	▶ S. 174
Sulfonamide			●	▶ S. 180
Sumatriptan	●	●	●	▶ S. 322
Tamoxifen	●	●	●	▶ S. 403
Telmisartan	●	●	●	▶ S. 264
Teriflunomid	●	●	●	▶ S. 351
Tetracyclin		●	●	▶ S. 173
Thalidomid	●	●	●	▶ S. 403

Wirkstoff	Schwangerschaftsdrittel			
	1	2	3	
Thiamazol	●	●	●	▶ S. 313
Thiotepa	●	●	●	▶ S. 395
Tioguanin	●	●	●	▶ S. 398
Tobramycin	●	●	●	▶ S. 175
Tofacitinib	●	●	●	▶ S. 165
Topiramat	●	●	●	▶ S. 338
Trandolapril	●	●	●	▶ S. 260
Treosulfan	●	●	●	▶ S. 395
Tretinoin (lokal)	●	●	●	▶ S. 405
Trimethoprim	●	●	●	▶ S. 181
Trofosfamid	●	●	●	▶ S. 395
Valproinsäure	●	●	●	▶ S. 339
Valsartan	●	●	●	▶ S. 264
Venlafaxin	●	●	●	▶ S. 372
Vinblastin	●	●	●	▶ S. 395
Vincristin	●	●	●	▶ S. 396
Vindesin	●	●	●	▶ S. 396
Vinorelbin	●	●	●	▶ S. 396
Vismodegib	●	●	●	▶ S. 405
Warfarin	●	●	●	▶ S. 242

- Unsicherheit in der aktuellen Datenlage, die auf den angegebenen Textseiten dargestellt wird.
- Schwangerschaftsdrittel, für die ein besonderes Risiko gilt, das auf den angegebenen Textseiten dargestellt wird.

Friese / Mörike / Neumann / Paulus
**Arzneimittel in der
Schwangerschaft und
Stillzeit**

Friese / Mörike / Neumann / Paulus

Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker

Begründet von
Prof. Dr. Jürgen Kleinebrecht

Fortgeführt von
Prof. Dr. Adolf Windorfer, Hannover

Bearbeitet von
Prof. Dr. Klaus Friese, Oberaudorf
Prof. Dr. Klaus Mörike, Pliezhausen
Prof. Dr. Gerd Neumann, Potsdam
Dr. med. Wolfgang Paulus, Ulm

9., völlig neu bearbeitete Auflage

mit 20 Abbildungen und 45 Tabellen

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Klaus Friese

Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Str. 73
83080 Oberaudorf

Prof. Dr. Gerd Neumann

Zeppelinstraße 167
14471 Potsdam

Prof. Dr. Klaus Mörike

Im Häldle 1
72124 Pliezhausen

Dr. med. Wolfgang E. Paulus

Universitätsfrauenklinik Ulm
Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Den Leserinnen und Lesern wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand des Beipackzettels oder anderer Herstellerunterlagen kritisch zu informieren.

Die Auswahl der in diesem Werk genannten Wirkstoffe und Handelspräparate erfolgte in der Regel auf Basis von Verordnungszahlen. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist nicht mit einer Empfehlung gleichzusetzen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

9., völlig neu bearbeitete Auflage 2021

ISBN 978-3-8047-3927-7 (Print)

ISBN 978-3-8047-4285-7 (E-Book, PDF)

© 2021 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Aumüller Druck GmbH & Co. KG, Regensburg

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Umschlagabbildung: istockphoto.com – MmeEmil

Vorwort

Die Neuauflage dieses Klassikers gibt den Autoren und dem Verlag die Gelegenheit, das Werk mit neuesten Forschungsergebnissen zu aktualisieren. Gleichzeitig wurde das Layout des Buches deutlich überarbeitet, um das Suchen, Finden und Lesen leichter zu gestalten. Gerade in Zeiten des Internets, in denen sich viele Patienten durch wissenschaftlich ungesicherte, „gegoogelte“ Informationen verunsichern lassen, ist ein verlässliches Nachschlagewerk zeitgemäßer denn je. Schneller Informationsgewinn, Aktualität und Übersichtlichkeit sind so die obersten Ziele unseres Buches.

Bekanntlich nehmen etwa 85 % aller Schwangeren Medikamente ein, davon ein nicht geringer Teil in der Frühgravidität, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Schwangerschaft noch nicht bekannt ist. Wenn es nun um die Risiken der Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft und Stillzeit geht, erfahren Apotheker, Arzt und Patientin in der Packungsbeilage oder Fachinformation oft nur, dass das Arzneimittel kontraindiziert ist oder nur bei strenger Indikationsstellung eingenommen werden darf. Diese Aussagen sind jedoch wenig hilfreich und werden allenfalls die Patientinnen davon abhalten, ein für sie dringend benötigtes, aber dennoch risikoarmes bis -freies Medikament einzunehmen.

Aus diesem Grund soll durch diese völlig neu bearbeitete Auflage Apothekerinnen und Apothekern, Ärztinnen und Ärzten in Klinik und Praxis ein Leitfaden an die Hand gegeben werden, mit dem schwangere Frauen oder Patientinnen bzw. Wöchnerinnen und Stillende ausführlich beraten, aber auch therapiert werden können, oder auch dann, wenn z.B. eine Schwangerschaft bei einer medikamentös therapierten Frau angestrebt wird.

Im **Teil A** des Buches (Arzneimittel in der Schwangerschaft) wird zunächst allgemein auf Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen eingegangen. Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstö-

rungen angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen von großer Bedeutung. Deshalb werden in mehreren Kapiteln die Embryonalentwicklung des Menschen, die Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen sowie die embryonalen Empfindlichkeiten gegen toxische Einflüsse während der Schwangerschaft beschrieben. Diese beziehen sich nicht nur auf verschiedene Arzneimittel, sondern auch auf die Exposition gegenüber chemischen oder toxischen Noxen, wie Genussmitteln, sowie auf Stoffwechsel- und Infektionserkrankungen. Zudem werden Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität und der Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft dargestellt. Auch das Problem des Drogenmissbrauchs und dessen Bedeutung für die Schwangerschaft werden ausführlich erörtert.

Dem allgemeinen Teil schließt sich die spezielle Auflistung einzelner Arzneimittel und Arzneimittelgruppen in der Schwangerschaft an. Neben den Ärzten gibt dieses Buch somit auch den Offizin-Apothekerinnen und -Apothekern wertvolle Hilfestellungen für ihre Berufstätigkeit.

Die vereinfachende Kategorisierung durch die Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten von Amerika bzw. des Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) wurde in dieser Auflage erst einmal beibehalten. Die FDA hat seit Längerem angekündigt, diese Kategorisierung durch eine differenziertere Bewertung zu ersetzen. Sobald dies geschehen ist, werden die Informationen in diesem Werk entsprechend angeglichen.

Teil B befasst sich mit dem Übertritt von Arzneistoffen aus dem mütterlichen Blut auf den gestillten Säugling. Wichtig ist dabei zu beachten, dass Muttermilch nicht nur physiologisch die optimale Ernährung für das Neugeborene und den Säugling ist, sondern dass der Stillvor-

gang und die dadurch bedingte körperliche und emotionale Nähe von grundlegender Bedeutung für eine gute Mutter-Kind-Bindung sind. Diese Bindung ist die Grundlage für eine physisch und psychisch optimale Entwicklung des Kindes.

Was aber tun, wenn Mütter wegen einer akuten oder chronischen Erkrankung auf die Einnahme von Medikamenten angewiesen sind? Es werden in Teil B diejenigen Arzneimittel besprochen, für die Untersuchungen oder fundierte Einschätzungen hinsichtlich ihrer vorhandenen oder fehlenden Wirkung auf das gestillte Kind vorliegen. Für viele Arzneimittel liegen inzwischen Informationen über das Ausmaß ihres Übertritts in die Muttermilch und die möglichen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Damit kann die Gefährdung der Gesundheit des Säuglings besser abgeschätzt werden. Auch wenn für viele Medikamente keine Langzeituntersuchungen hinsichtlich einer möglichen Störung der Gesundheit des Säuglings vorliegen – und wahrscheinlich auch nie durchgeführt werden –, so kann aus den vorliegenden Studien eine verhältnismäßig gute Einschätzung hierzu vorgenommen werden. Eine endgültige Festlegung der Unbedenklichkeit ist jedoch für eine Anzahl von Medikamenten auch deshalb schwierig, weil sich z. B. die Verstoffwechslung der Medikamente bei dem Säugling wie auch die Proteinbindung qualitativ anders verhalten als bei der stillenden Mutter. Das Fortsetzen des Stillens ist bei der Einnahme der meisten Medikamente möglich. Es muss aber immer darauf gedrängt werden, dass der Säugling dann gut

beobachtet werden muss, entweder von der Hebamme, der Familienhebamme oder der Familien-Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin. Im Zweifelsfall muss unbedingt auch ein Kinderarzt hinzugezogen werden.

Neu aufgenommen wurde die Bewertung einiger Phytopharmaka. Denn entgegen einer verbreiteten Meinung über die generelle Unbedenklichkeit pflanzlicher Wirkstoffe ist diese Einschätzung auch für gestillte Säuglinge nicht immer richtig.

Mit dieser Auflage scheidet Adolf Windorfer aus der Autorenschaft aus. Wir bedauern dies sehr, danken ihm aber für die jahrzehntelange Mitarbeit, während derer er das Werk kontinuierlich weiterentwickelt und auf den jeweils neuesten Stand gebracht hat.

Umso mehr freuen wir uns, mit Wolfgang Paulus als Leiter der Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie der Universitätsfrauenklinik Ulm einen ebenso erfahrenen wie fachlich versierten Nachfolger gefunden zu haben.

Unser Dank geht ebenfalls an die Leserinnen und Leser des Buches. Sie ermöglichen uns mit ihren wertvollen Hinweisen die kontinuierliche Verbesserung des Textes. Wir freuen uns auf weitere Anregungen und Kritik. Unser besonderer Dank geht auch an die Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, namentlich Herrn Dr. Tim Kersebohm und Frau Maren Mack, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und für die Berücksichtigung unserer Wünsche.

im Sommer 2021

Klaus Friese
Klaus Mörke
Gerd Neumann
Wolfgang Paulus

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	XIII

TEIL A ARZNEIMITTEL IN DER SCHWANGERSCHAFT

I ENTWICKLUNG, ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND FEHLBILDUNGEN

1	Embryonalentwicklung des Menschen	5
1.1	Gametogenese	6
1.2	Blastogenese	8
1.3	Embryogenese	9
1.4	Fetogenese	13
2	Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen	17
2.1	Sensible Phasen der Entwicklungsperioden	17
2.2	Abhängigkeit der Embryonalentwicklung von Dosis, Genotyp, Agens	20
3	Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster	23
3.1	Phasen-Spezifität	23
3.2	Dosis-Spezifität	23
3.3	Substanz-Spezies-Spezifität	23
4	Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	25
4.1	Exogene Ursachen	25
4.2	Multifaktorielle Ursachen	25
4.3	Mutagene Belastungen	27
5	Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität	29
5.1	Tierexperimentelle Untersuchungen	29
5.2	Retrospektive und prospektive Untersuchungen am Menschen	31
5.3	Aussagekraft von Studien am Menschen	32
6	Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen	34
6.1	Arzneimittel	34
6.2	Stoffwechselerkrankungen	52
6.3	Infektion als Ursache exogener Fruchtschädigungen	54
6.4	Umweltbelastungen und Schadstoffe	61
6.5	Ionisierende Strahlen/radioaktive Substanzen	85
7	Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft	94

8	Substanzgebrauchsstörungen, Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit	96
8.1	Behandlung von Substanzgebrauchsstörungen	98
9	Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen	99
9.1	Ersttrimester-Screening: Nackenfaltenmessung und Bluttest (10.–14. SSW)	99
9.2	Zweittrimester-Screening: Bluttest (16.–18. SSW) und Ultraschall-screening (20.–22. SSW)	100
	Literatur	102

II ARZNEIMITTEL IN DER SCHWANGERSCHAFT – SPEZIELLER TEIL

10	Einführung	111
10.1	Dosisabhängigkeit	112
10.2	Pharmakokinetik	114
11	Analgetika, Antirheumatika, Lokalanästhetika, Narkosemittel und Muskelrelaxanzien	116
11.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)	116
11.2	Nichtsaure Analgetika	122
11.3	Opioidanalgetika	128
11.4	Mittel zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen und degenerativer Gelenkerkrankungen	135
11.5	TNF- α -Antagonisten	142
11.6	Lokalanästhetika	146
11.7	Narkosemittel	147
11.8	Muskelrelaxanzien	148
11.9	Tokolytika	150
12	Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	151
12.1	Glucocorticoide (systemisch)	151
12.2	Andere Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	156
13	Antiinfektiva	166
13.1	Antibakterielle Mittel	166
13.2	Mittel gegen Pilzinfektionen (Antimykotika)	188
13.3	Mittel gegen virale Infektionen (Virustatika)	192
13.4	Impfstoffe	206
13.5	Malaria Mittel	208
13.6	Anthelminthika	215
13.7	Desinfizientia, Antiseptika	218

14	Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	219
14.1	Histamin-H ₂ -Rezeptor-Antagonisten (H ₂ RAs)	220
14.2	Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)	220
14.3	Andere Mittel zur Behandlung dyspeptischer Erkrankungen	222
14.4	Laxanzien	223
14.5	Antidiarrhoika	224
14.6	Cholagoga und Gallenwegstherapeutika	224
14.7	Antiemetika und Antivertiginosa	225
14.8	Spasmolytika, Anticholinergika	231
14.9	Venenverödungsmittel	232
14.10	Andere Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts.....	232
15	Mittel zur Beeinflussung der Hämostase	234
15.1	Antikoagulanzen	234
15.2	Thrombozytenaggregationshemmer	245
15.3	Fibrinolytika	248
15.4	Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika)	249
16	Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	250
16.1	Mittel zur Behandlung der Hypertonie	250
16.2	Mittel zur Behandlung der Hypotonie	269
16.3	Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz	270
16.4	Mittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit	273
16.5	Durchblutungsfördernde Mittel	273
16.6	Mittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika)	274
17	Mittel zur Behandlung allergischer Erkrankungen, des Asthma bronchiale und anderer Atemwegserkrankungen	280
17.1	Antiallergika	280
17.2	Broncholytika und Antiasthmatica	284
17.3	Andere Wirkstoffe zur Behandlung allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale	289
17.4	Rhinologika und Sinusitismittel	291
17.5	Antitussiva und Expektoranzien	291
17.6	Atemanaleptika und Antihypoxämika	293
18	Mittel zur Behandlung endokriner Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen	297
18.1	Antidiabetika und Antihypoglykämika	297
18.2	Mittel zur Behandlung der Adipositas und Appetitzügler	304
18.3	Mittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen	304
18.4	Mittel zur Behandlung der Gicht und der Hyperurikämie	307
18.5	Mittel zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen	310

18.6	Mittel zur Behandlung der Osteoporose	314
18.7	Weibliche Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Ovulationsauslöser	316
18.8	Hypophysenhormone, Hypothalamushormone, andere regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe	318
19	Mittel zur Behandlung neurologischer Erkrankungen	321
19.1	Migränemittel	321
19.2	Antiepileptika	324
19.3	Mittel zur Behandlung des Morbus Parkinson und des Restless-Legs-Syndroms, Dopaminagonisten	345
19.4	Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose	347
19.5	Antidementiva (Nootropika)	352
19.6	Cholinergika	354
19.7	Andere neurotrope Mittel	354
20	Psychopharmaka und andere Zentralnervensystem- wirksame Mittel	355
20.1	Antidepressiva	356
20.2	Antipsychotika (Neuroleptika)	373
20.3	Mittel zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung und Stimulanzen	380
20.4	Hypnotika/Sedativa, Tranquillanzien, Anxiolytika	381
20.5	Entwöhnungsmittel	386
20.6	Andere ZNS-wirksame Mittel	388
21	Antineoplastische Mittel und Protektiva	391
21.1	Alkylierende Zytostatika	393
21.2	Vinca-Alkaloide	395
21.3	Podophyllotoxin-Derivate	396
21.4	Zytostatisch wirksame Antibiotika	396
21.5	Antimetabolite	397
21.6	Platinverbindungen	398
21.7	Aromataseinhibitoren	398
21.8	Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs)	399
21.9	Immuncheckpoint-Inhibitoren	399
21.10	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren (PARP-Inhibitoren)	400
21.11	Andere antineoplastische Mittel und Protektiva	400
22	Mittel zur Behandlung von Hauterkrankungen	406
22.1	Tretinoin-Derivate zur Behandlung der Akne	406
22.2	Topische Dermatika	408
22.3	Andere Mittel zur Behandlung von Hauterkrankungen	414
22.4	Wundbehandlungsmittel	416
23	Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung	417
24	Antidota	420

25	Vitamine, Mineralstoffpräparate und Spurenelemente, Antianämika, Fluorid	424
25.1	Vitamine	424
25.2	Mineralstoffpräparate und Spurenelemente, Fluorid	428
25.3	Antianämika	430
26	Wehenfördernde Mittel	432
27	Ophthalmika	433
28	Urologika	435

TEIL B ARZNEIMITTEL IN DER STILLZEIT

I BEDEUTUNG DER STILLZEIT, ARZNEITTELEINNAHME, RISIKOABSCHÄTZUNG

29	Bedeutung der Stillzeit, Arzneimitteleinnahme, Risikoabschätzung	441
29.1	Bedeutung der Stillzeit	441
29.2	Arzneimitteleinnahme	441
29.3	Risikoabschätzung	442

II ARZNEIMITTEL IN DER STILLZEIT – SPEZIELLER TEIL

30	Einführung	449
30.1	Bewertungskriterien	449
30.2	Empfehlungen der Roten Liste	449
31	Arzneimittelgruppen	450
31.1	Analeptika, Antihypoxämika	450
31.2	Analgetika, Antirheumatika	451
31.3	Anthelminthika	460
31.4	Antiallergika	462
31.5	Antianämika	463
31.6	Antiarrhythmika	464
31.7	Antibiotika/Antiinfektiva	465
31.8	Antidiabetika	477
31.9	Antiepileptika	479
31.10	Antihypertonika	485
31.11	Antikoagulanzen	486
31.12	Antimykotika	487
31.13	Antiparasitäre Mittel (extern/lokal)	489
31.14	Antitussiva, Expektoranzen	490
31.15	Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	491

31.16	Broncholytika, Antiasthmatica	493
31.17	Cholinergika	495
31.18	Corticoide (intern)	495
31.19	Dermatika	496
31.20	Desinfizienzien, Antiseptika	498
31.21	Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung	499
31.22	Diuretika	501
31.23	Entwöhnungsmittel	503
31.24	Gichtmittel	504
31.25	Gynäkologika	505
31.26	Hypnotika, Sedativa	506
31.27	Immunmodulatoren	508
31.28	Kardiaka	511
31.29	Laxanzien	512
31.30	Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika	512
31.31	Magen-Darm-Mittel	513
31.32	Migränemittel	516
31.33	Mund- und Rachentherapeutika	518
31.34	Muskelrelaxanzien	518
31.35	Narkosemittel	520
31.36	Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel	522
31.37	Ophthalmika	523
31.38	Psychopharmaka	523
31.39	Schilddrüsentherapeutika	535
31.40	Sera, Immunglobuline, Impfstoffe	536
31.41	Sexualhormone und ihre Hemmstoffe	537
31.42	Thrombozytenaggregationshemmer	538
31.43	Tuberkulosemittel	538
31.44	Urologika	539
31.45	Wundbehandlungsmittel	540
31.46	Zytostatika, andere neoplastische Mittel und Protektiva	540
31.47	Homöopathische Arzneimittel	541
31.48	Phytopharmaka	542
31.49	Chinesische Kräutermedizin, Ayurveda-Medizin	547
31.50	Sucht- und Genussmittel	547
Literatur	549	

ANHANG

Beratungsstellen	589
Sachregister	591
Wirkstoffregister	601
Die Autoren	611

Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics	ENTIS	European Network of Teratology Information Services
ACC	Acetylcystein	ESC	European Society of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physicians	EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
ACE	Angiotensin-Conversions-Enzym	FAS	fetales Alkoholsyndrom
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	FASD	fetale Alkoholspektrumstörung (fetal alcohol spectrum disorder)
ADA	American Diabetes Association	FDA	Food and Drug Administration (Zulassungsbehörde der Vereinigten Staaten)
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee	FI	Fachinformation
AFP	Alpha-Fetoprotein	FMF	familiäres Mittelmeerfieber
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert	FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Ap	apothekenpflichtig	GBS	Gruppe-B-Streptokokken
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker	HBCDD	Hexabromcyclododecan
AZT	Azidothymidin	HCH	Hexachlorcyclohexan
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert	HSV	Herpes-simplex-Virus
BBP	Benzylbutylphthalat	IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
BGIA	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit	i. m.	intramuskulär
BGW	Biologischer Grenzwert	i. v.	intravenös
BtM	Betäubungsmittel	IE	Internationale Einheiten
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	IHPS	infantile hypertrophe Pylorusstenose
CMV	Cytomegalie-Virus	INN	internationaler Freiname (international nonproprietary name)
cOMAT	kanalikulärer multispezifischer organischer Anionentransporter	INR	international normalized ratio
CT	Computertomographie	ISDN	Isosorbiddinitrat
DBP	Dibutylphthalat	ISMN	Isosorbidmononitrat
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan	IU	international units
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	IuFT	intrauteriner Fruchttod
DEET	Diethyltoluamid	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
DEHP	Diethylhexylphthalat	KG	Körpergewicht
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	LCM	lymphozytäre Choriomeningitis
DIBP	Diisobutylphthalat	LH	luteinisierendes Hormon
DIHP	Diisoheptylphthalat	LMWH	niedermolekulare Heparine (low-molecular-weight heparins)
DMAC	Dimethylacetamid	MA	Methylamphetamin
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
EBAAP	Ethylbutylacetylaminopropionat	MDMA	Methylendioxy-N-methylamphetamin
ECHA	Europäische Chemikalienagentur	M/P-Quotient	Milch/Plasma-Quotient
EI	Exposure Index		

NICE	UK National Institute of Health and Care Excellence	Rp	rezeptpflichtig
NMH	Niedermolekulares Heparin	RR	relatives Risiko
NNRTI	nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	SCCP	Scientific Committee on Consumer Products
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika (nichtsteroidale Antiphlogistika)	SGA	small for gestational age
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	SLE	systemischer Lupus erythematoses
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie	SPEKT	single photon emission computed tomography
p. c.	post conceptionem	SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
p. m.	post menstruationem	SNRI	(selektive) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
p. o.	post ovulationem	SSW	Schwangerschaftswoche
PCB	polychlorierte Biphenyle	StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
PCOS	polyzystisches Ovar-Syndrom	Sv	Sievert (SI-Einheit der Äquivalentdosis auf dem Gebiet des Strahlenschutzes)
PET	Positronenemissionstomographie	SVT	supraventrikuläre Tachykardie
PETN	Pentaerythryl-tetranitrat	TBT	Tributylzinn
PI	Protease-Inhibitor	TCDD	Tetrachlordibenzodioxin
PTD	<i>p</i> -Toluylen-2,5-diamin	TNF	Tumornekrosefaktor
PMD	<i>p</i> -Menthan-3,8-diol	TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
PPD	<i>p</i> -Phenylendiamin	TRH	thyrotropin releasing hormone und andere
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	u. a.	und viele andere
PRP	progressive Panenzephalitis	u. v. a.	und viele andere
RA	rheumatoide Arthritis	UDCA	Ursodesoxycholsäure (Ursodiol)
REACH	EU-Chemikalienverordnung zur Registrierung, Evaluierung und Autorisierung von Chemikalien	UFH	unfraktioniertes Heparin
RDA	recommended dietary allowance	VPA	Valproinsäure
RE	retinol equivalents	WHO	World Health Organization
RLS	Restless-Legs-Syndrom	ZDV	Zidovudin

Teil A Arzneimittel in der Schwangerschaft

A

B



Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen

Gerd Neumann, Klaus Friese

1	Embryonalentwicklung des Menschen.....	5
2	Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen	17
3	Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster	23
4	Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	25
5	Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität.....	29
6	Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen.....	34
7	Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft.....	94
8	Substanzgebrauchsstörungen, Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit.....	96
9	Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen	99

1 Embryonalentwicklung des Menschen

In der Schwangerschaft führt eine Vielzahl physiologischer Prozesse zu Veränderungen der Arzneimittelwirksamkeit. Die Wirkstoffe werden teilweise bei Schwangeren in einer anderen Form verteilt, abgebaut oder ausgeschieden, d.h. ihre Pharmakokinetik ist verändert und dadurch auch die Pharmakodynamik. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass, abgesehen von wenigen Ausnahmen, praktisch alle Arzneimittel in unterschiedlichem Ausmaß über die Plazenta auch den Embryo beziehungsweise den Fetus erreichen und abhängig vom Entwicklungszustand in der Embryonal- und Fetalperiode unspezifische oder arzneistoffspezifische Wirkungen auslösen können [7, 98, 102]. Arzneimittel und andere Substanzen/Noxen haben Einfluss auf reproduktionsmedizinische Vorgänge und können die Fertilität beeinträchtigen sowie prä-, peri- und postnatale Schädigungen verursachen. Einige Arzneimittel sind besonders im ersten Schwangerschaftsdrittel als kritisch anzusehen, andere haben erst später in der Schwangerschaft schädliche Auswirkungen [103].

Insgesamt betrachtet ist durch die Arzneimitteltherapie während der gesamten Schwangerschaft ein spezifisches Schädigungsrisiko der Frucht denkbar [4].

Für die meisten Substanzen besteht gemäß FDA (Food and Drug Administration) eine Zuordnung in Kategorie C zur Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft. Katego-

rie C besagt, dass ein fetotoxisches Risiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, da humanmedizinische Daten nicht vorliegen und Tierstudien teilweise ein fetales Risiko mit unerwünschten Effekten gezeigt haben. Um bei der Beurteilung einer von der Norm abweichenden Entwicklung die mechanistischen Zusammenhänge analysieren zu können, wird eine Vielzahl biomedizinischer Aspekte untersucht. Neben den relevanten embryologischen und morphologischen Veränderungen gehören dazu genetische, zell- und molekularbiologische sowie biochemische und physiologische Prozesse.

Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstörungen und angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und mögliche Fehlbildungen von großer praktischer Bedeutung.

Jede Embryonalentwicklung, auch die des Menschen, zeigt eine große Variabilität. Die Zeitangaben für bestimmte Entwicklungsschritte sind daher nur als Mittelwerte zu betrachten. Die Größe der Variabilität hängt vom erreichten Entwicklungsstand ab. Als Richtwerte kann man für den ersten und zweiten Monat etwa \pm eine halbe Woche und für die Fetalzeit \pm eine Woche annehmen. Dabei muss die Entwicklung verschiedener Organe des glei-

▣ **Tab. 1.1** Embryonale und fetale Entwicklungsperioden. Nach [91]

Periode	Zeitpunkt	Biologische Vorgänge	Entwicklungsstörungen
Gameto- genese	Vor der Konzeption	Entwicklung der männlichen und weiblichen Keimzellen	Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21)
Blasto- genese	0.–18. Tag	Erste Teilung der Zygote, Entwicklung der Blastula, Differenzierung in Embryoblast und Trophoblast	Keimtod; symmetrische und asymmetrische Doppelfehlbildungen
Embryo- genese	19. Tag – 8. Woche	Bildung der Organe und Organsysteme, Organdifferenzierung; Anschluss an den mütterlichen Kreislauf, Ausdifferenzierung der Plazenta	Einzelfehlbildungen, z. B. Dysraphien, Herz- und Gefäßanomalien; Schäden durch Virusinfektionen, z. B. Röteln-Embryopathie
Feto- genese	9. Woche – Geburt	Weiteres Wachstum, Abschluss der Organdifferenzierung, Ausreifung	Schädigung durch Infektionen, z. B. durch Spirochäten, Toxoplasmen; Morbus haemolyticus neonatorum

chen Embryos durchaus nicht gleichsinnig verlaufen, d. h., Embryonen mit dem gleichen Befruchtungsalter entwickeln sich nicht notwendigerweise auch gleich schnell. Eine Übersicht über die verschiedenen embryonalen und fetalen Entwicklungsperioden enthält ▣ Tab. 1.1.

1.1 Gametogenese

Männliche und weibliche Keimzellen durchlaufen im Rahmen ihrer Entwicklung Reifeteilungen und zelluläre Differenzierungen. Während der Reifeteilung (Meiose) wird die Chromosomenzahl im Vergleich zur normalen somatischen Zelle auf die Hälfte reduziert, d. h. von 46 (diploider Chromosomensatz) auf 23 (haploider Chromosomensatz). Diese Chromosomenzahlreduzierung ist notwendig, weil sonst die Verschmelzung einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle ein Individuum ergäbe, dessen Zellen doppelt so viele Chromosomen besitzen würden wie die der Eltern.

1.1.1 Spermatogenese

Die Stammzelle der Spermatogenese wird als Spermatogonie bezeichnet. Spermatogonien werden im embryonalen Hoden in der 5. bis 6.

Woche post conceptionem (p. c.) zusammen mit den Sertoli-Zellen in die soliden Keimstränge aufgenommen und lagern dort bis zur Pubertät. Erst mit der Pubertät treten die Spermatogonien in die Phase der mitotischen Vermehrung ein. Die Spermatogenese umfasst folgende Perioden:

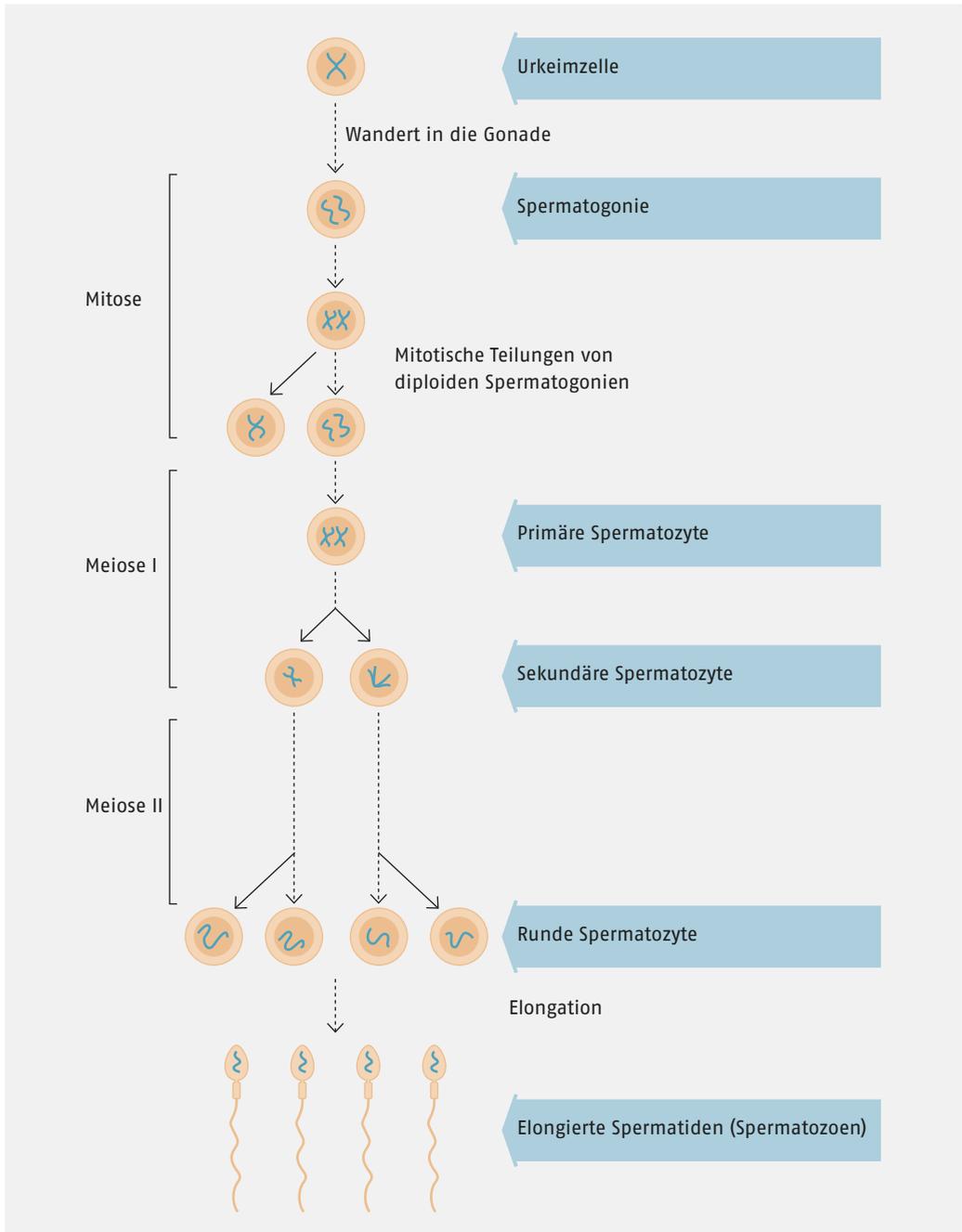
- Vermehrungsperiode,
- Wachstumsperiode,
- Reifungsperiode.

Insgesamt werden bei der Spermatogenese vier Stufen durchlaufen (◉ Abb. 1.1):

1. Spermatogonie (diploid: 23 als homologe Paare vorhandene Chromosomen),
2. Spermatozyte erster Ordnung (vier Chromatiden),
3. Spermatozyte zweiter Ordnung (zwei Chromatiden),
4. Spermatisden (ein Chromatid wächst zu einem Chromosom).

Die weitere Differenzierung der Spermatisden (Spermiogenese) führt zu den reifen befruchtungsfähigen Spermien.

Bei der Spermatogenese entstehen aus einer Stammzelle (Spermatogonie) vier gleichartige Zellen (Spermien); davon sind 50 % männlicher (Y-Chromosom) und 50 % weiblicher Prägung



AI
1

• **Abb. 1.1** Schematische Darstellung der Spermatogenese beim Mann. Nach [144]

(X-Chromosom). Die Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermium dauert beim Menschen 64 Tage.

1.1.2 Oogenese

Urkeimzellen differenzieren sich beim weiblichen Embryo in der 5. Woche zu Oogonien, die dann eine mitotische Vermehrungsperiode durchlaufen. Etwa 4 bis 7 (–10) Millionen Oogonien differenzieren sich zwischen dem 3. und 7. Monat zu primären Oozyten, die nach Replikation ihrer DNA in die erste Reifungsteilung eintreten (● Abb. 1.2). Bis zur Geburt werden alle Oogonien und ein Großteil der primären Oozyten atretisch. Die noch verbleibenden (400 000–)700 000 bis 1(–2) Millionen primären Oozyten – die Zahlenangaben hierzu differieren stark – bilden zusammen mit den sie umgebenden Epithelzellen die Primärfollikel des Ovars. Bis zur Pubertät vermindert sich die Anzahl der primären Oozyten weiter auf ca. 40 000. Etwa 400 davon vollenden im Laufe der folgenden Jahre bis zur Menopause nach Follikelreifung im Rahmen des Ovarialzyklus die erste Reifeteilung. Dabei entstehen eine sekundäre Oozyte und ein erstes Polkörperchen. Die zweite Reifeteilung beginnt unmittelbar danach, sie wird aber nur bei Befruchtung der Eizelle abgeschlossen. Jedes Ovum besitzt als Geschlechtschromosom somit nur ein X.

1.2 Blastogenese

1.2.1 Erste Entwicklungswoche

Die Befruchtung der Eizelle erfolgt beim Menschen in der Pars anularis der Tube und ist nur in einem Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach der Ovulation möglich. Die aus der Befruchtung hervorgehende Zygote entwickelt sich durch mitotische Zellteilung weiter (● Abb. 1.3). Hierbei erfolgen sowohl äquatoriale als auch meridionale Teilungen. Nachdem die Zygote das 2-Zell-Stadium erreicht hat, durchläuft sie eine Reihe weiterer Mitosen, sodass die Zellzahl weiter ansteigt. Die Zellen werden mit jeder Furchungsteilung kleiner. Man bezeichnet sie als

Blastomeren. Etwa 3 Tage nach der Befruchtung erreicht die Zygote das 16-Zell-Stadium und sieht wie eine Maulbeere (Morula) aus.

Die Morula entwickelt sich aus der Zygote auf dem Weg von der Tube in den Uterus. Dabei geht zunächst die Corona radiata des ursprünglichen Eies verloren, dann auch die Zona pellucida. Die Zona pellucida scheint die Aufgabe zu haben, die ersten Furchungszellen (Blastomeren) zusammenzuhalten, um eine zu frühe Einnistung in die Tubenwand zu verhindern. Aus der Morula bildet sich die Blastozyste. Diese besteht aus:

- Trophoblast,
- Embryoblast,
- Exozölon.

Die Blastozyste ist implantationsreif, d. h., sie besitzt die Fähigkeit, sich in das Endometrium einzunisten (Implantation). Die Implantation beginnt etwa 6 bis 7 Tage nach der Ovulation.

1.2.2 Zweite Entwicklungswoche

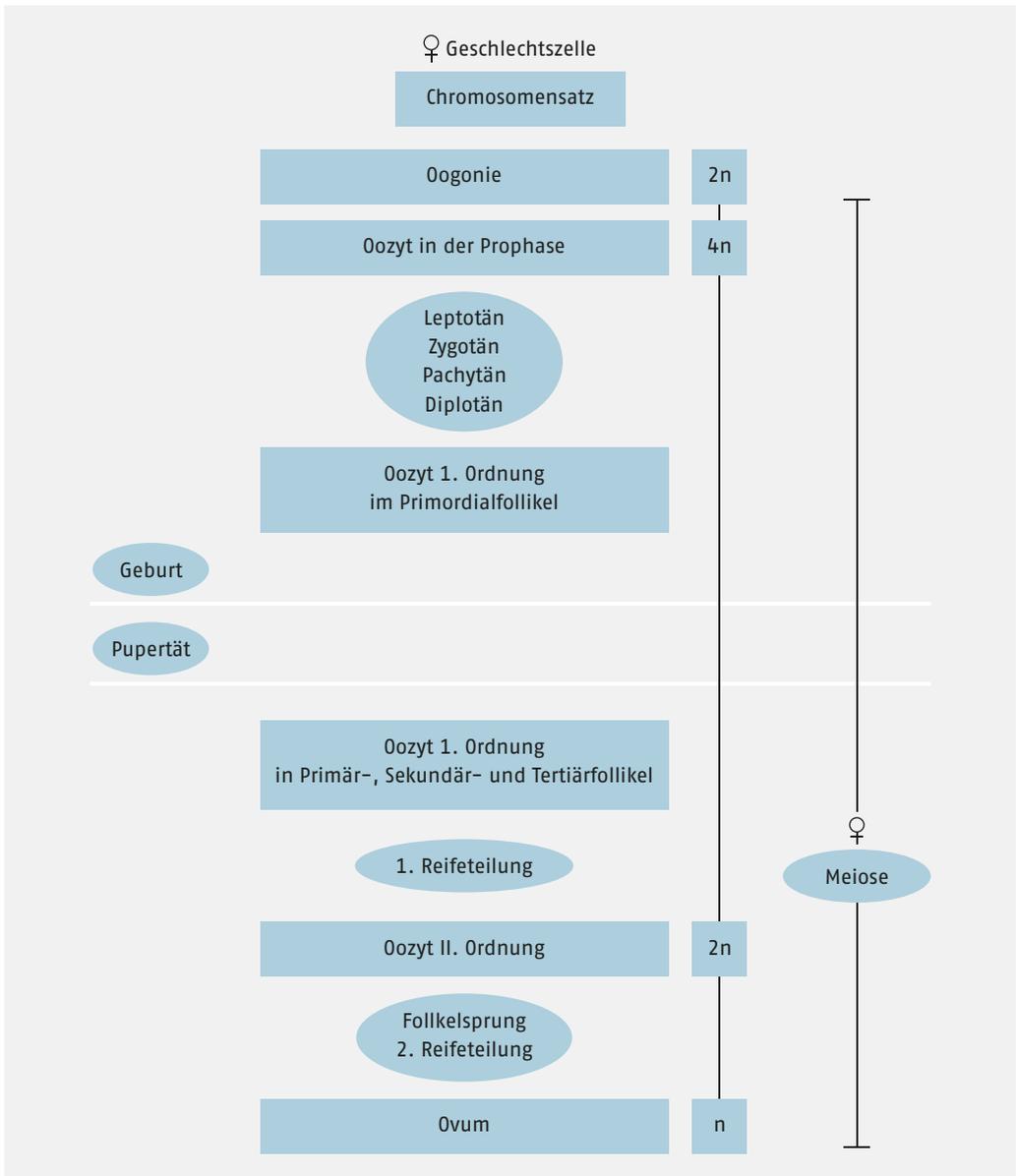
In der zweiten Entwicklungswoche dringt die Blastozyste in das Endometrium ein und bewirkt die vollständige interstitielle Implantation. Nach abgeschlossener Implantation sind an der jungen Blastozyste vier Strukturen erkennbar (● Abb. 1.4):

Trophoblast: Der Trophoblast bildet eine innere aktive proliferierende Schicht, den Zytotrophoblasten, und eine äußere vielkernige Schicht, den Synzytiotrophoblasten. Im Synzytiotrophoblasten treten Lakunen auf. Aus mütterlichen Gefäßen fließt Blut in diese Lakunen ein, sodass ein einfacher uteroplazentärer Kreislauf entsteht.

Embryoblast: Die Zellen des Embryoblasten bilden eine Entoderm- und eine Ektoderm-schicht aus.

Amnionhöhle: Über dem Ektoderm kommt es in einem Spaltraum zwischen Trophoblast und Ektoderm zur Ausbildung der Amnionhöhle.

Primärer Dottersack: Die Entodermzellen kleiden die Blastozystenhöhle aus und bilden so den primären Dottersack.



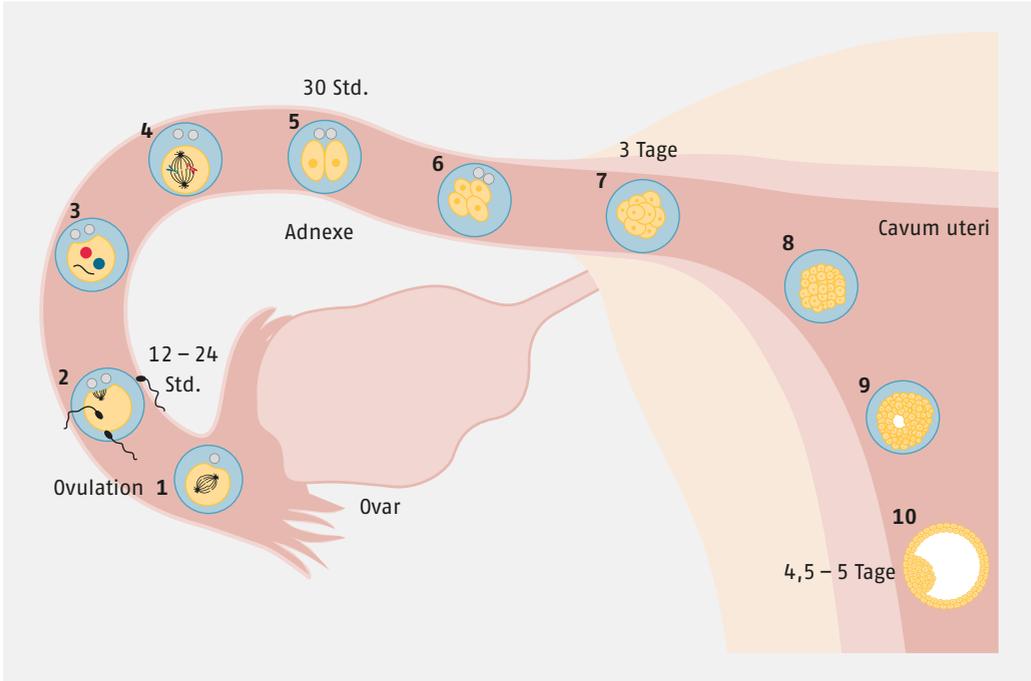
● **Abb. 1.2** Chronologische Zuordnung der weiblichen Geschlechtszellenentwicklung. Nach [138]

1.3 Embryogenese

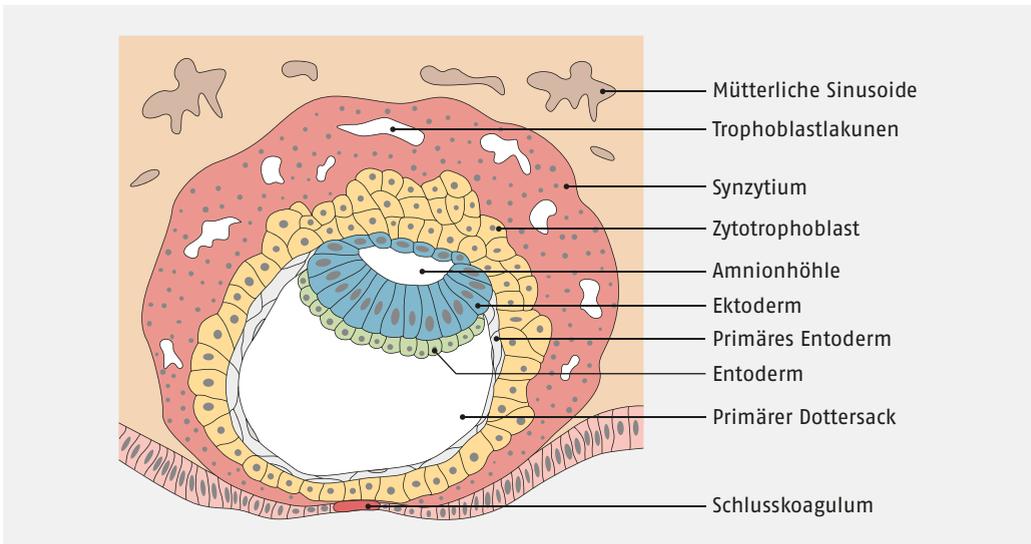
Im Anschluss an die Blastogenese, deren Entwicklungsperiode von der Zygote bis zur implantationsreifen Blastozyste reicht, folgt die Phase der Embryogenese. In der dritten Embryonalwoche bilden sich der Primitivstreifen und

an seinem kranialen Ende der Primitivknoten aus. Das Zellmaterial aus dem Ektoderm wandert entlang des Primitivstreifens in die Tiefe und bildet die intraembryonale Mesoderm-schicht (● Abb. 1.5).

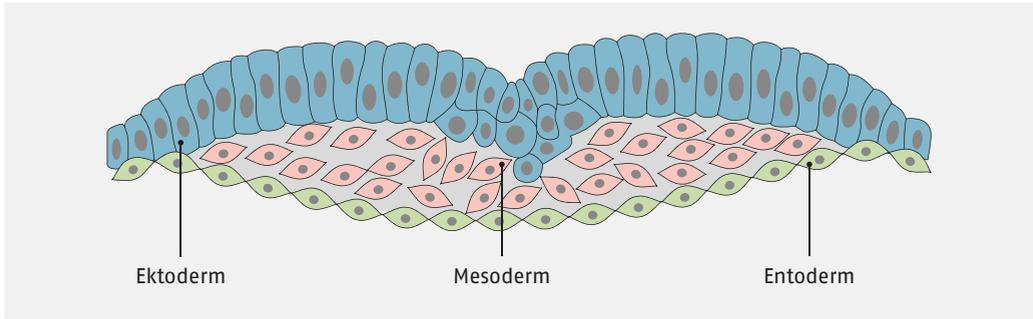
Im Zeitraum zwischen der 4. und 8. Entwicklungswoche entwickeln sich aus Ektoderm,



• **Abb. 1.3** Ovulation, Fertilisation, Embryonalentwicklung und Tubentransport nach der Ovulation [76]. (1) Expulsion der Oozyte mit 1. Polkörperchen und Spindel in der 2. Metaphase; (2) Spermatozoenpenetration der Oozyte, Bildung des 2. Polkörperchens; (3) Formation des männlichen und weiblichen Pronukleus, Spermatozoenschwanz in Oozytenzytoplasma; (4) Spindel der Metaphase der 1. Teilung; (5) Zweizellstadium; (6) Vierzellstadium; (7) Achtzellstadium; (8) Morula; (9) Blastozyste in der Frühphase der 1. Teilung; (10) Blastozyste im Stadium der Implantation



• **Abb. 1.4** Blastozyste in der 2. Schwangerschaftswoche. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München



• **Abb. 1.5** Dreiblättrige Keimscheibe. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München

Mesoderm und Entoderm die für jedes Keimblatt charakteristischen Organsysteme.

1.3.1 Dritte Entwicklungswoche

Die Zotten der aus dem Trophoblasten gebildeten jungen **Plazenta** haben sich stark vermehrt und verzweigt. Dadurch ist die Kontaktfläche zum mütterlichen Organismus stark vergrößert. In den Zotten bilden sich Blutgefäße. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Embryo findet nun über die Plazenta statt. In den Embryo wachsen vom Dottersack her Blutgefäße ein, auch Blutzellen werden im Dottersack gebildet; die Erythrozyten sind in diesem Stadium kernhaltig. Die Neuralgrube beginnt sich zum **Neuralrohr** zu schließen, in dessen vorderem Teil bläschenartige Ausweitungen als erste Grobeinteilung des Gehirns erscheinen. Die ersten **Somiten** (Vorläufer der Wirbelsäule) entstehen. Das primitive, schlauchartige Herz schlägt vereinzelt. Als **Organanlagen** treten Lunge, Darm, Leber, Ohr, Auge, Niere, Schilddrüse und Muskulatur in Erscheinung. Der Embryo ist am Ende der dritten Woche 2 mm groß.

1.3.2 Vierte Entwicklungswoche

Das jetzt geschlossene Neuralrohr weist erste **Hirnnerven** und **Ganglien** als nervöse Schaltzentralen auf. Die Somiten sind vollständig vorhanden. Der primitive **Blutkreislauf** schließt sich. Der einfache **Herzschlauch** unterteilt sich jetzt und kontrahiert rhythmisch. Die Anlagen der **Extremitäten** sind als Knospen erkennbar. Kieferwülste bilden sich aus. Eine Augengrube

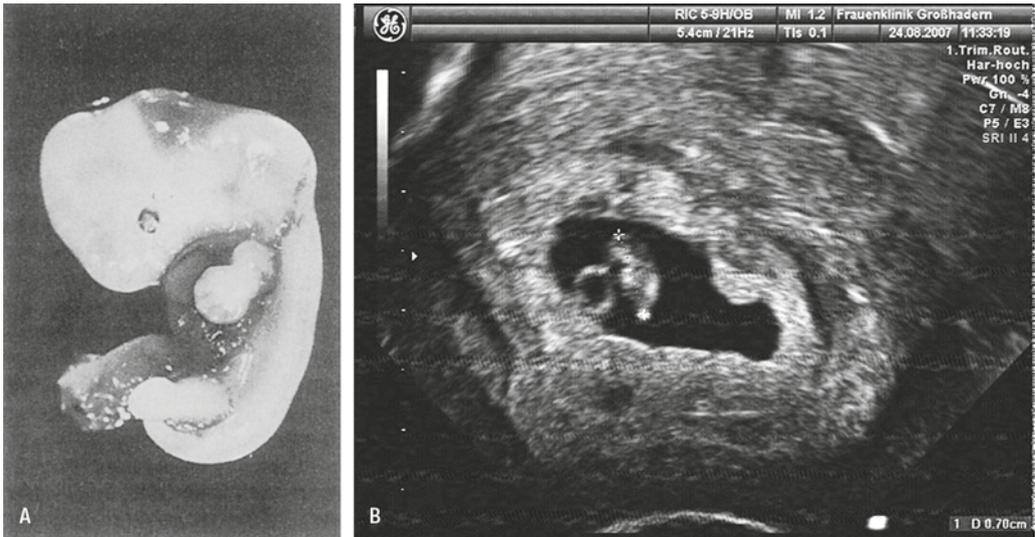
und eine Ohrgrube sind vorhanden. Die primitive **Nierenentwicklung** schreitet weiter fort, die endgültige Niere ist angelegt. Des Weiteren sind Anlagen von Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen), Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge zu beobachten. Die Größe des Embryos beträgt 8 mm.

1.3.3 Fünfte Entwicklungswoche

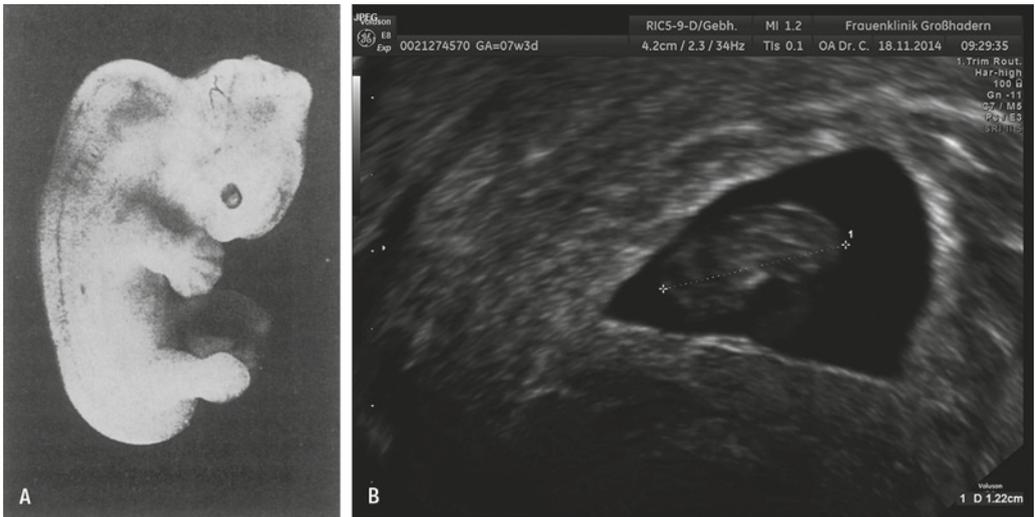
Das hintere Neuralrohr differenziert sich bereits zum **Rückenmark**. Im **Gehirn** sind nun die wichtigsten Teile angelegt. Im **Auge** differenziert sich die Retina. Pigment tritt auf und die Linsengrube hat sich zum Linsenbläschen geschlossen. Die **Blutgefäße** wandern aus dem Rumpf in Kopf und Gliedmaßen ein; dort bilden sich jetzt auch **Muskeln**. In den paddelförmigen vorderen Gliedmaßen werden Gewebsverdichtungen als Vorläufer der Knochen gebildet. In der vorderen Wirbelsäule beginnt die Knorpelbildung. Der **Darm** hat sich in mehrere Abschnitte unterteilt. Die **Haut** bekommt eine zweite Zellschicht. Die **Lunge** verzweigt sich. Als neue Anlagen sind zu beobachten: Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), Epiphyse (Zirbeldrüse), Harnleiter, primitive Genitaleiste, Gallenblase, Milz und Thymus. Der Embryo ist 14 mm groß (•Abb. 1.6).

1.3.4 Sechste Entwicklungswoche

In diesem Stadium dominiert die Kopfentwicklung. Das Vorderhirn wächst stark, Hirnhäute sind angelegt. Der Nervus opticus (Sehnerv) wandert in die Augen ein. Augenlider sind ange-



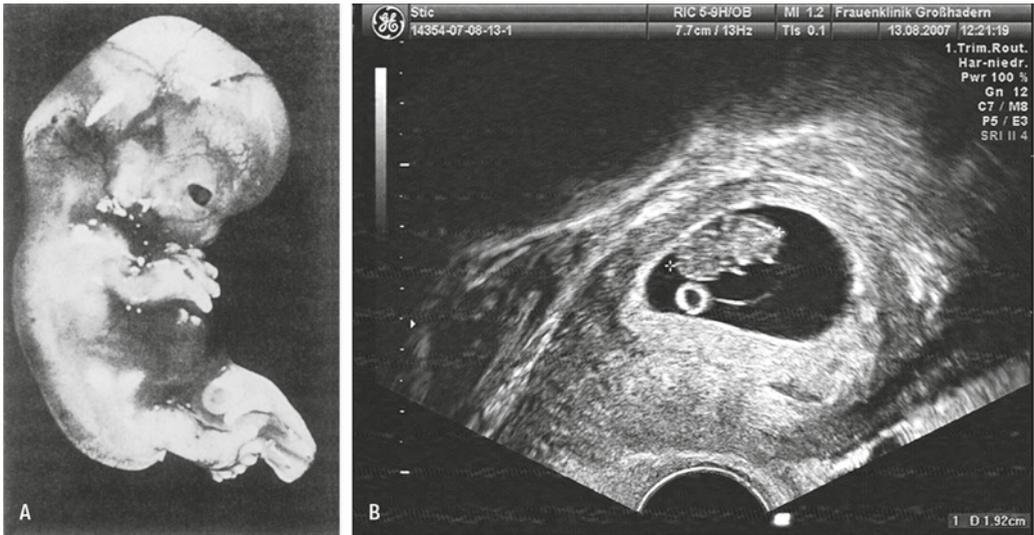
• **Abb. 1.6** (A) Menschlicher Embryo am Ende der 5. Entwicklungswoche, Länge 14 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 5. Entwicklungswoche (6 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 7 mm



• **Abb. 1.7** (A) Menschlicher Embryo am Anfang der 6. Entwicklungswoche, Länge 23 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 6. Entwicklungswoche (7 + 3 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 12 mm

legt. Das äußere Ohr ist zu erkennen. Das **Herz** hat nun vier Kammern. Die **Blutbildung** hat sich in die Leber verlagert. In den vorderen **Extremitäten** haben sich die Finger getrennt, während die Zehen erst fast frei sind. Knorpel tritt erstmals in den Gliedmaßen auf, in der Wirbelsäule ist er dagegen schon verbreitet. Ableitende **Genitalgänge** erscheinen; die Urkeimzellen

wandern, vom Dottersack herkommend, in die Genitalleisten ein; diese können sich daraufhin zur Keimdrüse entwickeln. Als neue Anlage treten auf: Milchdrüsen, Speicheldrüsen, Mittelohr, Hornhaut des Auges. Der Embryo ist 23 mm groß (•Abb. 1.7).



• **Abb. 1.8** (A) Menschlicher Embryo in der Mitte der 7. Entwicklungswoche, Länge 30 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 7. Entwicklungswoche (8 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 19 mm

1.3.5 Siebte Entwicklungswoche

Die ab der 5. Woche vorhandene Schwanzknospe degeneriert jetzt wieder. Die **Zehen** sind frei; in den **Gliedmaßen** beginnt die Verknöcherung. Das **Schädelskelett** entwickelt sich stark. Die **Hauptarterien** verästeln sich. Die **Muskeln** setzen die in der vorhergehenden Woche begonnene Differenzierung fort. Die endgültige **Niere** beginnt mit der Differenzierung. Die definitive **Magenform** ist erreicht. Das Lumen des Zwölffingerdarms ist vorübergehend mit Epithelzellen ausgefüllt. (Kann dies nicht rückgängig gemacht werden, so spricht man später von Duodenalstenose oder -atresie, wie sie etwa nach Einwirkung von Thalidomid beobachtet wurde. Auch andere Hohlorgane werden während der Embryonalentwicklung zeitweise verschlossen.) Der Embryo ist nun 3 cm lang (• Abb. 1.8).

1.3.6 Achte Entwicklungswoche

Das Gesicht bildet sich. Im **Vorderhirn** beginnt die Feindifferenzierung. Die großen **Blutgefäße** sind in ihrer endgültigen Position. In der vorderen **Wirbelsäule** beginnt die Verknöcherung. Die **Muskeln** sind ausgebildet und innerviert. Der **Darm** zeigt erste Zotten. Erstmals sind

Hoden und **Eierstöcke** zu unterscheiden. Die **Schilddrüse** bildet Follikel. Es tritt ein physiologischer Nabelbruch ein. Anlagen von Lymphknoten und Tastkörperchen treten in Erscheinung. Der Embryo ist 4 cm lang und wiegt 5 Gramm.

Die wichtigsten Entwicklungsschritte während der Embryonalperiode sind in **Tab. 1.2** zusammengefasst.

1.4 Fetogenese

Der Zeitraum vom Beginn des 3. Monats p. c. bis zur Geburt wird als **Fetalperiode** bezeichnet. Sie ist hauptsächlich durch das schnelle Größenzunahme des Fetus und die Ausreifung der Organsysteme gekennzeichnet. Es entstehen dadurch kaum noch Fehlbildungen, obwohl zytotoxische Faktoren noch zum Zelluntergang und zu späteren funktionellen Störungen führen können. Verhaltensstörungen und verminderte Intelligenz können somit durch eine Schädigung des Gehirns während der Fetalperiode entstanden sein.

▣ **Tab. 1.2** Die wichtigsten Entwicklungsschritte in der Embryonalperiode [116]

Tage p. c.	Somiten	Länge [mm]	Stadienbeschreibung
14–15	0	0,2	Entwicklung des Primitivstreifens
16–18	0	0,4	Chordafortsatz, Blutinseln im Dottersack
19–20	0	1–2	Intraembryonales Mesoderm voll abgebildet; Primitivstreifen vollständig; Ausbildung der Nabelgefäße und der kranialen Neuralfalten
20–21	1–4	2,0–3,0	Aufrichtung der kranialen Neuralfalten und Einsenkung der Neuralrinne; Beginn der Abfaltung
22–23	5–12	3,0–3,5	Neuralrohrschluss im Halsbereich; Neuroporus ant. und post. weit offen; 1. und 2. Schlundbogen; Ausbildung der Herzschleife
24–25	13–20	3,0–4,5	Kraniokaudale Krümmung; der Neuroporus ant. schließt sich; Augenbläschen vorhanden; Entwicklung der Ohrplakode
26–27	21–29	3,5–5,0	Der Neuroporus post. schließt sich; die Armknospe erscheint; 3 Schlundbögen
28–30	30–35	4,0–6,0	Der 4. Schlundbogen entsteht; Auftreten der Beinknospen; Ohrbläschen und Riechplakode vorhanden
31–35		7,0–10,0	Armknospen im Paddelstadium; Riechgrübchen eingesenkt; Embryo c-förmig gekrümmt
36–42		9,0–14,0	Finger- und Zehenstrahlen abgegrenzt; Gehirnbläschen deutlich ausgeprägt; die Ohrmuschel entsteht aus den Ohrmuschelhöckern; Beginn des physiologischen Nabelbruchs
43–49		13,0–22,0	Pigmentierung des Auges sichtbar; Trennung der Finger- und Zehenstrahlen; Brustwarzen und Augenlider ausgebildet; die Oberkieferwülste verschmelzen mit den medialen Nasenwülsten bei der Bildung der Oberlippe; physiologischer Nabelbruch auf dem Höhepunkt
50–56		21,0–31,0	Die Extremitäten sind im Ellenbogen und im Knie abgewinkelt; Finger und Zehen getrennt; bereits menschliche Gesichtszüge; der Schwanz bildet sich zurück; physiologischer Nabelbruch ausgeprägt, er kehrt erst am Ende des 3. Monats in die Leibeshöhle zurück

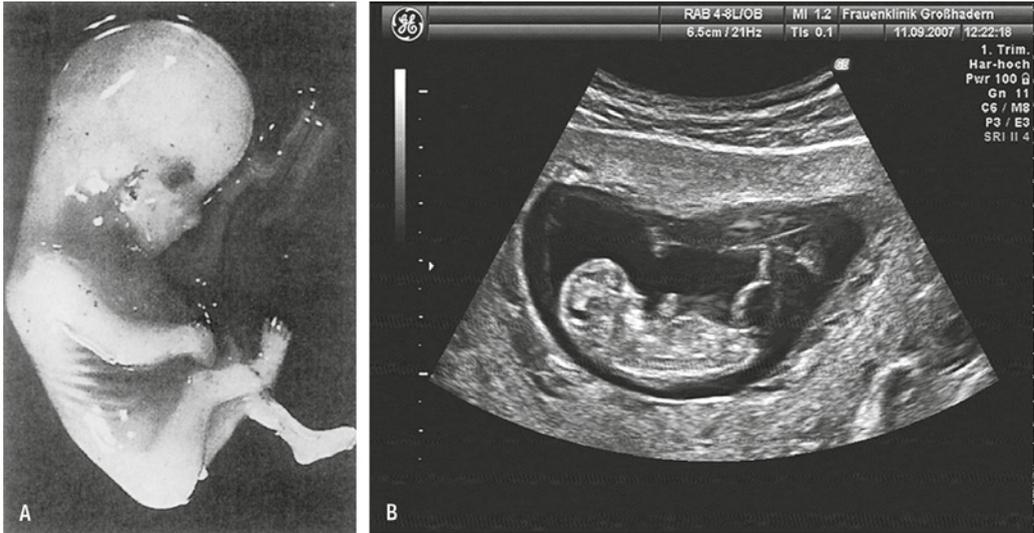
1.4.1 Neunte Entwicklungswoche

In der 9. Schwangerschaftswoche entwickelt sich das Gesicht, die Augen schließen sich, Mund und Nase treten deutlich hervor. Das Rückenmark ist in seiner Grobstruktur ausgebildet. Es können die ersten Reflexe ausgelöst werden. Die Epidermis ist vielschichtig. Anlagen von Nägeln, Haaren, Zehen und Vagina treten auf, die Niere

tritt in Funktion. Der Fetus ist 5 cm lang und wiegt 8 g (● Abb. 1.9).

1.4.2 Zehnte Entwicklungswoche

Der Embryo zeigt nun eine **fetale Gestalt**. Beim äußeren Genitale sind Geschlechtsunterschiede angedeutet. Das **Gehirn** ist in seiner Grobstruktur fertig. Die **Retina** ist vielschichtig. In der



• **Abb. 1.9** (A) Menschlicher Embryo in der 9. Entwicklungswoche, Länge 5 cm. (B) Menschlicher Embryo in der 9. Entwicklungswoche (10 + 5 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 39 mm

Wirbelsäule ist die Verknöcherung allgemein. Die meisten Erythrozyten sind nun kernfrei. Der Thymus ist als lymphatisches Organ erkennbar. Glatte Muskulatur tritt auf; damit ist auch der Darm funktionstüchtig. Die definitive Lungenform ist erreicht. Der Darm ist aus der Nabelschnur wieder in die Bauchhöhle zurückgezogen. Lippen bilden sich aus. Der Embryo ist 6 cm lang und 14 g schwer.

1.4.3 Zwölfte Entwicklungswoche

Die Geschlechtsunterschiede beim äußeren Genitale sind nun deutlich zu erkennen. Ein Nasenrücken bildet sich aus. Die Gallenblase funktioniert. Im Knochenmark beginnt die Blutbildung. Die kindlichen Bewegungen sind jetzt feiner geworden. Der Embryo ist 6 bis 8 cm lang und bis zu 45 g schwer.

1.4.4 Vierter Monat

Das Gesicht sieht nun „menschlich“ aus. Der Kopf ist erhoben und zeigt erste Behaarung, ein Nacken ist ausgebildet. Während bisher der Kopf in der Größe dominierte, wächst jetzt der Rumpf schneller. Die Muskulatur wird spontan aktiv. Schweißdrüsen sind vorhanden. Auge, Ohr und Nase erreichen ihre typische Organisa-

tion. Der Fetus ist bis 15 cm lang und 200 g schwer.

1.4.5 Fünfter Monat

Die kindlichen Bewegungen können nun von der Mutter wahrgenommen werden. Augenbrauen treten in Erscheinung. Die Gliedmaßen erhalten ihre endgültigen Proportionen. Der Fetus ist jetzt 19 cm lang und 460 g schwer.

1.4.6 Sechster Monat bis zur Geburt

In diesen Monaten nimmt der Fetus weiter an Größe und Gewicht zu auf durchschnittlich 52 cm und 3500 g bei einem Kind am regelrechten Entbindungstermin. Dabei wächst vor allem der Rumpf. Ab dem 6. Monat treten die Anlagen der zweiten Zähne auf. Im 7. Monat öffnen sich die Augenlider wieder. Die Blutbildung geht mehr und mehr auf das Knochenmark über, während sie in der Leber abnimmt. Die Vorderhirnrinde erhält ihre typische Schichtung. Die Retina ist ab dem 7. Monat lichtempfindlich, der Tastsinn funktioniert ab dem 8. Monat, während das Ohr seine Funktion erst nach der Geburt aufnimmt. Der Fetus verhält sich im letzten Schwangerschaftsdrittel, vor allem im letzten Monat, ähnlich einem Neugeborenen.

Die Plazenta nimmt mit dem Fetus an Größe zu. Die am Termin bis auf 14m^2 vergrößerte Oberfläche garantiert den Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus. Dabei bleiben die beiden Blutkreisläufe völlig getrennt. Es kann jedoch nicht von einer Plazentarschranke gesprochen werden, da fast alle Stoffe hindurchtreten können. Der Stofftransport ist meist passiv, kann aber auch aktiv sein. Dadurch können unter Umständen beim Fetus wesentlich höhere Plasma- und Gewebsspiegel auftreten als bei der Mutter. Auch Mikroorganismen können über die Plazenta in den Embryo/Fetus übertreten. Neben dem Stoffaustausch ist die zweite Hauptaufgabe der Plazenta die Hormonproduktion, die zur Erhaltung der Schwangerschaft notwendig ist. Gegen Ende der Schwangerschaft treten in der Plazenta degenerative Veränderungen auf; etwa 10% der Fläche sind dann durch Infarkte funktionsuntüchtig.

Zusammenfassung

Embryonalentwicklung des Menschen

- Die Kenntnis spezieller Mechanismen der Embryonal- und Fetalentwicklung ist wichtig für das Verständnis normaler und pathologischer morphologischer Entwicklungen.
- Unter reproduktionsmedizinischen Aspekten sind von Bedeutung:
 - die Ausbildung der Fortpflanzungsreife,
 - die Regulation der Reproduktion bei Mann und Frau,
 - die intrauterine Entwicklung von Embryo und Fetus sowie
 - die Abhängigkeit der Entwicklung vom mütterlichen System.
- Die Embryonalentwicklung ist ein komplexer Vorgang mit fein aufeinander abgestimmter Koordination der Zellteilung und -determinierung.
- Es werden verschiedene intrauterine Entwicklungsphasen unterschieden:
 - zelluläre Phase (Blastogenese): bis 16. Gestationstag,
 - embryonale Phase (Embryogenese im engeren Sinne): 16. bis einschließlich 60. Gestationstag,
 - fetale Phase (Fetogenese): 61. Gestationstag bis Geburt.

2 Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen

Die Entstehung von Entwicklungsstörungen durch exogene Noxen – seien es der embryonale oder fetale Fruchttod, Fehlbildungen, intrauterine Wachstumsretardierung oder funktionelle Störungen (▣ Tab. 6.15; ► Kap. 6.4) – unterliegen vielfältigen Gesetzmäßigkeiten.

In diesem Zusammenhang lassen sich aus tierexperimentellen und klinischen Studien Regeln ableiten, die sich insbesondere auf die sensible Phase der Embryonalentwicklung sowie auf Dosis, Genotyp und Agens beziehen.

2.1 Sensible Phasen der Entwicklungsperioden

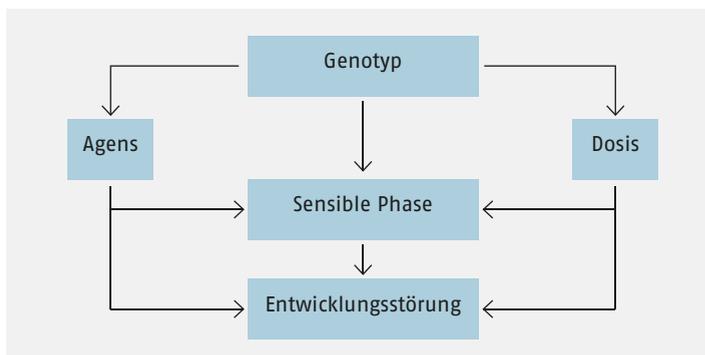
2.1.1 Blastogenese

Entwicklungsstörungen während der Blastogenese werden als **Blastopathien** bezeichnet. 50% aller befruchteten Eizellen enden in der Früh-

phase der Blastogenese mit einem Spontanabort. Etwa die Hälfte dieser Frühaborte gehen auf chromosomale Störungen zurück (● Abb. 2.1). Ein weiterer Teil kann zu Defektbildungen führen, die sich meistens als symmetrische oder asymmetrische Doppelfehlbildungen äußern. Geringgradige toxische Einflüsse können auch ohne Defekte ausheilen, da die zu diesem Zeitpunkt noch wenig differenzierten omnipotenten Zellen in hohem Maße regenerationsfähig sind. Sie reagieren nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip, das heißt, die Blastomeren sterben entweder ab oder überleben ungeschädigt [5].

2.1.2 Embryogenese

Die Embryogenese umfasst die Entwicklungsperiode vom 19. Tag post conceptionem (p.c.) bis 8 Wochen danach. In dieser Phase entstehen die Organanlagen. Die Ausdifferenzierung der einzelnen Organkomplexe ist dabei zeitlich



● **Abb. 2.1** Zusammenhänge der Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von embryonalen Entwicklungsstörungen [68]



• **Abb. 2.2** Menschlicher Fetus mit Exencephalus. (A) Ultraschallbild, (B) post abruptionem



unterschiedlich ausgeprägt. Ein Organsystem kann eine oder mehrere empfindliche Phasen durchlaufen. Die durch exogene Noxen verursachten Fehlbildungsmuster sind weitgehend von der sensiblen Phase (4. bis 8. Schwangerschaftswoche) der Organentwicklung abhängig, das heißt, definierte grobstrukturelle Abnormalitäten können nur in einer begrenzten Zeit der Embryonalentwicklung ausgelöst werden. Beispielsweise entsteht die Fehlbildung der Anenzephalie (• Abb. 2.2) dadurch, dass sich die frühembryonale Neuralrinne im Kopfbereich nicht

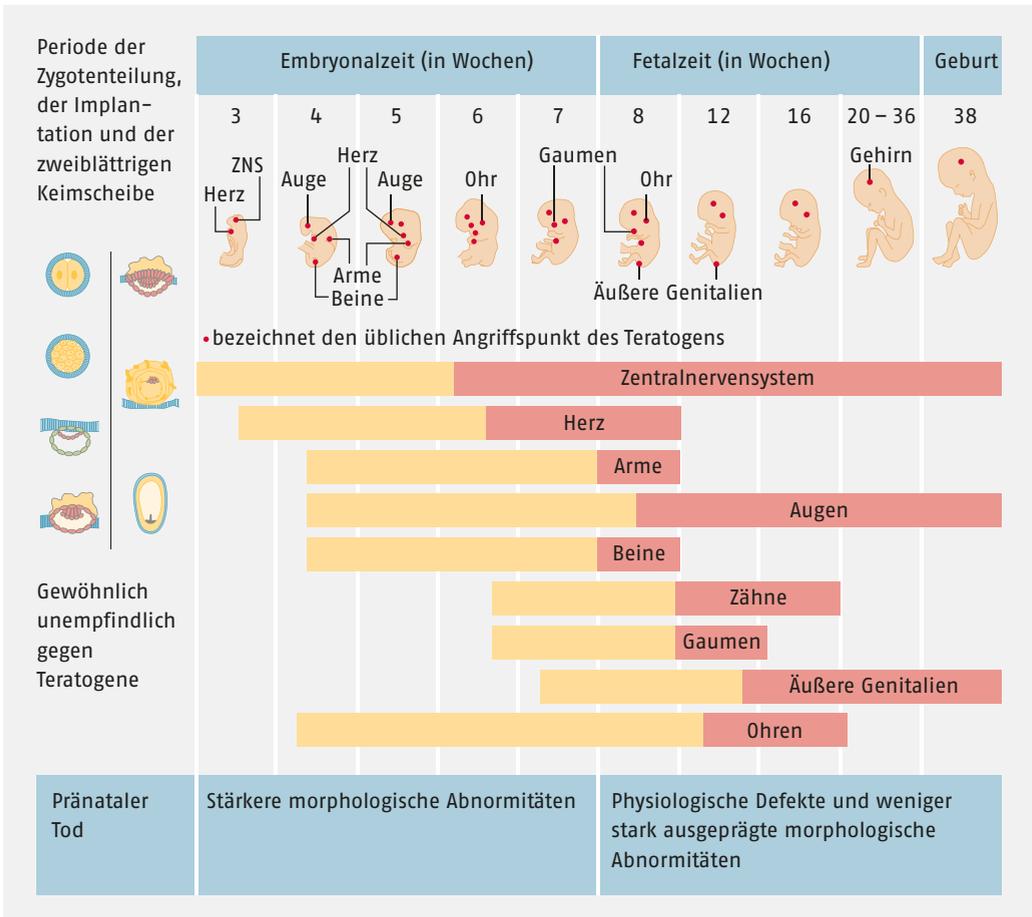
zum Neuralrohr schließt. Da am 23. Tag p. c. der Neuroporus anterior geschlossen ist, kann sich diese Fehlbildung beim Menschen nur vor dieser Zeit ausbilden.

Eine andere Verschlussstörung des Neuralrohrs ist die Spina bifida (• Abb. 2.3), die meistens im Bereich der Lendenwirbelsäule anzutreffen ist. Entsprechend dem Schluss des Neuroporus posterior kann diese Fehlbildung nur vor dem 25. Tag p. c. auftreten.

In • Abb. 2.4 sind die Entwicklungsperioden, in denen der menschliche Embryo und Fetus



• **Abb. 2.3** Spina bifida im Lumbosakralbereich: vollständige Fehlbildung von Wirbelsäule und Rückenmark



• **Abb. 2.4** Schematische Darstellung der Entwicklungsperioden, in denen der menschliche Embryo bzw. Fetus durch Teratogene gefährdet ist. Gelbe Felder bezeichnen Perioden hoher Gefährdung, rote Felder Perioden weniger starker Empfindlichkeit; aus [91]

AI
2

besonders gefährdet ist, im Einzelnen dargestellt.

2.1.3 Fetogenese

Die Fetogenese betrifft den Zeitraum von der 9. Schwangerschaftswoche p. c. bis zur Geburt. In dieser Entwicklungsperiode sind die Organe bis auf ZNS, Genitale und Zähne bereits weitgehend ausdifferenziert, aber noch nicht ausge-reift. Exogene Noxen können zu Differenzierungsstörungen führen, die sich später als intra-uteriner Wachstumsrückstand oder funktionelle Störung manifestieren oder aber eine Frühge-burt induzieren. Einige dieser Entwicklungsstörungen bilden sich im weiteren Verlauf der Ent-wicklung wieder zurück und sind dann bald nach der Geburt nicht mehr feststellbar. Beson-ders empfindlich ist jedoch das Zentralnerven-system, dessen Reifung bei der Geburt noch nicht beendet ist. In der Fetalperiode können sich außerdem verschiedene Fetopathien ausbil-den:

- endokrine Störungen (z. B. Schilddrüsenhor-monmangel),
- Störungen der Geschlechtsdifferenzierung,
- präpartale Infektionen (Bakterien, Viren, Protozoen),
- Hydrozephalus,
- zerebrale Kalkeinlagerungen,
- Meningitis mit folgender Erblindung,
- Wachstumsretardierung,
- intrauteriner Fruchttod (IUFT),
- Frühgeburt.

Insgesamt ist festzustellen, dass es keine Schwangerschaftsperiode gibt, in der kein Risiko für eine Schädigung der Frucht durch exogene Noxen besteht.

2.2 Abhängigkeit der Embryonal-entwicklung von Dosis, Genotyp, Agens

2.2.1 Dosis

Für die Wirkung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft gelten dieselben Dosis-Wir-kungs-Beziehungen, wie sie in der Pharmakolo-gie allgemein bekannt sind. In Bezug auf emb-ryo-/fetotoxische Effekte besteht eine Dosisab-hängigkeit.

Die Dosis-Wirkungs-Kurven bei teratogenen Schäden können unterschiedlich steil ansteigen. Der Anstieg kann so steil sein, dass der Ein-druck einer Alles-oder-Nichts-Reaktion ent-steht. Ein sehr steiler Anstieg der embryotoxi-schen Wirkung ist, wie bei jeder Nebenwirkung eines Medikaments, besonders gefährlich. Schließlich sind auch Kurvenverläufe mit Pla-teau bekannt, das heißt, hier steigt mit zuneh-mender Dosis die Rate an Entwicklungsschäden bis zu einem Grenzwert an. Welcher Reaktions-typ vorliegt, hängt von der Art des teratogenen Agens, dem Zeitpunkt der Applikation, der Applikationsart und dem Genotyp ab. Den Reaktionstyp zu kennen ist besonders dann wichtig, wenn eine Überdosierung vorliegt (Medikamentenmissbrauch, Alkoholismus, sonstige Vergiftungen).

Das Problem der Synergismen mehrerer Noxen ist noch wenig erforscht, grundsätzlich aber auch bei der Induzierung von Ent-wicklungsentgleisungen zu beachten.

Arzneimittel sind immer dann als problema-tisch anzusehen, wenn der embryotoxische Dosisbereich niedriger liegt als der therapeuti-sche Dosisbereich für die Mutter. Für die Praxis gilt, aufgrund der Dosisabhängigkeit embryo-/fetotoxischer Effekte stets die kleinste wirksame Medikamentendosis auszuwählen und Kombi-nationen zu vermeiden.

2.2.2 Genotyp

Die Empfindlichkeit für Teratogene ist auch von der genetischen Konstitution des Fetus abhän-gig. Sie bestimmt im Wesentlichen, wie er auf exogene Noxen reagiert [88]. Der Genotyp (Erb-

gut) enthält alle Informationen, die angeben, wie der Phänotyp zu verwirklichen ist. Es werden Differenzierungsvorgänge und individuelle Reaktionsmechanismen gesteuert, die für eine normale Entwicklung bzw. für die Auslösung embryo-/fetotoxischer Effekte von entscheidender Bedeutung sind. Individuelle Reaktionsunterschiede sind auch bei den Arzneimitteln bekannt. Erbliche Polymorphismen in Genen von Enzymen des Arzneimittelmetabolismus oder erbliche Varianten in Genen von membranalen Arzneimitteltransportern, wie P-Glykoprotein (MDR1) und kanalikulärer multispezifischer organischer Anionentransporter (cMOAT), oder auch genetischer Varianten in den Zielstrukturen, z. B. Adrenorezeptoren, können das Ausmaß der Wirkung von Pharmaka beeinflussen [100]. Die individuellen Reaktionsunterschiede auf exogene Noxen müssen nicht immer genetischer Natur sein, sondern können auch eine exogene Grundlage, z. B. bei unterschiedlich günstiger Implantationsstelle im Uterus, haben.

Das Bestehen individueller Reaktionsunterschiede bedeutet aber auch, dass bei Medikamenten, die im therapeutischen Dosisbereich als nicht teratogen erkannt sind, dennoch in Einzelfällen ein teratogener Effekt nicht auszuschließen ist.

2.2.3 Agens

Fast alle exogenen Noxen bzw. ihre Metaboliten erreichen Embryo und Fetus, da die Plazenta für diese meist niedermolekularen Substanzen keine wirkungsvolle Barriere darstellt.

Teratogene Einflüsse können chemischer Natur (Arzneimittel, Genuss- und Rauschgifte, Umweltchemikalien), physikalischer Natur (Röntgenstrahlen, radioaktive Isotope, Hyperthermie) oder belebter Natur (Rötelnviren) sein. In Tierexperimenten haben sich etwa 1 200 exogene Faktoren als teratogen erwiesen [1]. Von diesen ist jedoch nur ein kleiner Bruchteil beim Menschen als teratogen bekannt oder ernsthaft verdächtig. Dies hat vielfältige Gründe: Einem Teil dieser teratogenen Einflüsse wird der Mensch beispielsweise erst gar nicht ausgesetzt,

etwa, wenn bei der Entwicklung eines Arzneimittels festgestellt wird, dass dieses im Bereich der therapeutisch wirksamen Dosis embryotoxisch ist. Auch kann, wie es bei manchen Medikamenten der Fall ist, die humantherapeutische Dosis wesentlich niedriger sein als die kleinste teratogene Dosis im Tierexperiment. Auch die unterschiedliche genetische Ausstattung (Genotyp) ist von großer Bedeutung. Schließlich ist aber auch daran zu denken, dass es sehr schwierig, ja häufig unmöglich ist, beim Menschen genügend große und zuverlässige Datensammlungen zusammenzustellen. Kleinere teratogene Effekte unterhalb einer Verdopplungsrate der Fehlbildungen entgehen deshalb möglicherweise der Entdeckung.

Zusammenfassung

Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen

- Spezifische Störfaktoren können auf die verschiedenen Stadien der Embryogenese und Fetogenese einwirken. In diesem Zusammenhang sind Kenntnisse zur Pathophysiologie der Embryonalentwicklung von Bedeutung, um gegebenenfalls eine sorgfältige Risikoabschätzung durchführen zu können.
- In der ersten Woche nach der Befruchtung bis zur Einnistung der Blastula in der Uteruswand gilt bei Störeinwirkung das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“, das heißt, es kommt entweder zum Abort oder zur Regeneration.
- Während der ersten 10 Schwangerschaftswochen können Störfaktoren besonders schwere Fehlentwicklungen hervorrufen: In dieser Phase laufen die grundlegenden Prozesse der Morphogenese und Differenzierung determinierter Zellen (Histogenese) ab, die zur Bildung der Organe (Organogenese) führen. Dieser Zeitraum wird als kritische oder sensible Phase der Embryonalentwicklung bezeichnet, wobei jedem Organ eine eigene sensible Phase zugeordnet werden kann.
- In der darauffolgenden Fetalperiode, die durch Wachstum, Differenzierung und Funktionsentwicklung der Organe charakterisiert ist, nimmt die Sensibilität für Störfaktoren ab.
- Es gibt keine Schwangerschaftsperiode, in der kein Risiko für eine Schädigung der Frucht durch exogene Noxen besteht. Vielfältige embryonale, mütterliche und umweltbedingte Faktoren beeinflussen die Wachstumsrate bzw. bewirken über die Mechanismen der Teratogenität und Fetotoxizität Fehlentwicklungen.
- In Bezug auf die Anfälligkeit für embryo-/fetotoxische und teratogene Effekte sowie die Art und Schwere ihrer Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung besteht hauptsächlich eine Abhängigkeit von:
 - der Dosis des einwirkenden Faktors (Dosis-Wirkungs-Beziehung),
 - der genetischen Disposition der Embryonen und der Mutter (Genotyp),
 - dem Zeitpunkt der Einwirkung des Störfaktors auf die sensiblen Phasen,
 - dem Agens (exogene Noxen bzw. ihre Metabolite).

3 Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster

Unter Teratogenität wird die Fähigkeit eines Agens verstanden, bei Einwirkung einer ausreichenden Dosis während der Differenzierungsphase in der Embryogenese oder Fetalzeit eine Fehlbildung (grobstrukturelle Abnormität) auszulösen. Die **Teratogenitätsdefinition der WHO** umfasst alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung, die zu morphologischen oder biochemischen Anomalien sowie zu Verhaltensstörungen führen, die unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden.

Die Ausprägung teratogen spezifischer Fehlbildungsmuster und Entwicklungsstörungen hat verschiedene Schweregrade, die zum Fruchttod, zu Fehlbildungen, zu einer Wachstumsretardierung oder zu funktionellen Beeinträchtigungen (neurologische oder motorische Störungen) führen können. Das Teratogenitätsspektrum wird durch verschiedene Spezifitäten bestimmt [125].

3.1 Phasen-Spezifität

Bestimmte Organsysteme entwickeln sich in einer definierten Periode. Eine teratogene Differenzierung erfolgt nur in diesem Entwicklungsfenster.

3.2 Dosis-Spezifität

Ein teratogenes Potenzial wird experimentell nur innerhalb eines definierten Dosisbereichs erkannt (richtige Wahl der Dosispezifität der Substanz). Unterhalb der definierten Dosispezifität werden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (no observed adverse effect level, NOAEL).

3.3 Substanz-Spezies-Spezifität

Die Substanzspezifität beinhaltet, dass bei Exposition während einer definierten Entwicklungsphase nicht alle der möglichen Fehlbildungen induziert werden, sondern dass in der Regel ein für die Substanz typisches Fehlbildungsmuster resultiert. Es können aber auch unterschiedliche Fehlbildungen induziert werden.

Die teratogene Exposition während einer definierten Entwicklungsphase bewirkt nicht alle der möglichen Fehlbildungen, sondern ein substanztypisches Fehlbildungsmuster, das bei verschiedenen Spezies ähnlich sein kann.

Die bisher als teratogen beim Menschen eingestufteten Wirkstoffe lösen oft nicht alle während der Embryogenese möglichen Abnormitäten aus, sondern zeigen bemerkenswerterweise charakteristische Fehlbildungsmuster. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass kongenitale Fehlbildungen auch spontan beim Menschen

aufzutreten, sodass die substanzbezogenen Effekte immer nur als eine Erhöhung dieser Grundrate zu betrachten sind. Außerdem kann man gegenwärtig nicht ausschließen, dass zahlreiche „schwache Teratogene“ bislang nicht entdeckt sind. Leider ist es auch bei Wirkstoffen, die sicher als Teratogene beim Menschen gelten, bisher nicht gelungen, die Wirkungsmechanismen im Einzelnen aufzudecken [18, 22]. Dies gilt beispielsweise für Arzneimittel, die nur bei einer kleinen Untergruppe Schwangerer mit einer noch nicht definierten genetisch determinierten Prädisposition ihre teratogene Potenz entfalten, in der Gesamtgruppe aller Schwangeren aber kaum auffallen [119]. Ähnlichkeiten oder gar Übereinstimmungen von exogen induzierten und kausal nicht abgeklärten Fehlbildungssyndromen geben Anlass, nach gemeinsamen Wirkungsmechanismen zu suchen oder die Unterschiede der Fehlbildungsentstehung aufzuklären. Unter diesem Aspekt muss besonders beachtet werden, dass eine Senkung des teratogenen und embryo-/fetotoxischen Risikos durch Arzneimittelapplikationen grundsätzlich erreicht werden kann, wenn in der Schwangerschaft Medikamente nur bei strenger Indikation angewendet werden und dann nur bekannte Wirksubstanzen gewählt werden, die das geringste Risiko tragen [75, 134].

Zusammenfassung

Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster

- Teratogene sind biologische, chemische oder physikalische Einflussfaktoren, die während der Embryogenese oder Fetalzeit zu Fehlentwicklungen bzw. kongenitalen Anomalien beim Kind führen können.
- Teratogene Wirkstoffe verursachen häufig charakteristische Fehlbildungsmuster. Die Wirkmechanismen, die zur Fehlbildung führen, sind im Einzelnen nicht geklärt.
- Um das teratogene Risiko durch Arzneimittelapplikationen zu senken, sollten Arzneistoffe während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4 Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen

Funktionell bedeutsame Fehlbildungen anatomischer Strukturen finden sich bei 2–3 % aller Neugeborenen. Bis zum Alter von 5 Jahren werden weitere 2–3 % diagnostiziert, sodass die Inzidenz auf 4–6 % ansteigt [116]. Die Ursachen für diese Fehlentwicklungen sind vielfältig. Etwa 10 % haben äußere Ursachen (exogene Noxen), für ca. 15 % sind genetische Faktoren (Chromosomenanomalien, Mutationen) als endogene Noxen verantwortlich [10]. 20–25 % werden durch eine Kombination von exogenen und genetischen Faktoren verursacht. In 40–60 % aller angeborenen Fehlbildungen bleibt die Ursache unbekannt [116].

4.1 Exogene Ursachen

Zu den exogenen Ursachen zählen: Arzneimittel, Infektionen, Genuss- und Suchtmittel, Umweltschadstoffe und ionisierende Strahlen. Auf die genannten Faktoren wird in ►Kap. 6 näher eingegangen.

Der Einfluss von exogenen Noxen auf reproduktionsmedizinische Vorgänge ist sehr umfangreich. Er umfasst die Beeinträchtigung der Fertilität [53, 54] über prä- und postnatale Schädigungen bis hin zu Effekten, die sich erst in der nächsten Generation manifestieren. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfunktionen beim Mann und bei der Frau zeigt □Tab. 4.1.

4.2 Multifaktorielle Ursachen

Bei den multifaktoriellen Ursachen wirken zahlreiche, im Einzelnen meist unbekannt genetische und exogene Faktoren zusammen. Die multifaktorielle Genese gilt auch bei fast allen „normalen“ Merkmalen. Anders wäre eine kontinuierliche Variabilität, z. B. bei der Körpergröße, gar nicht denkbar. Würde beispielsweise die Körpergröße nur von einem Gen gesteuert, könnte es dementsprechend auch nur zwei Größenklassen geben: Menschen mit Endgrößen von z. B. 120 oder 160 cm. Bei einer Steuerung durch 6 Gene wären zwar schon 64 Klassen möglich, dies ist jedoch immer noch weit von einer kontinuierlichen Verteilung entfernt.

Je mehr Gene an der Auslösung eines normalen oder pathologischen Merkmals beteiligt sind, umso sensibler wirkt das System gegenüber anderen, etwa auch exogenen Faktoren. Aber auch bei eindeutig monokausaler Bedingtheit von Erkrankungen oder Fehlbildungen kann es vorkommen, dass, obwohl der auslösende Faktor an sich vorhanden ist, die Anomalie nicht entsteht. Dies gilt sowohl für rein exogene Ursachen als auch für monogen bedingte Störungen. So erkranken bei der autosomal dominant vererbten Aniridie (Fehlen der Iris) 10 % der Genträger nicht. Man spricht hier von einer verminderten Penetranz des Gens. Dieses Faktum bedeutet, dass zusätzlich zum Gendefekt noch andere Faktoren genetischer und/oder

▣ **Tab. 4.1** Auswirkungen exogener Noxen auf Fortpflanzungsfunktionen, Fruchtanlage und Fetus [1, 76]

Auswirkung exogener Noxen auf	Folgen
Fortpflanzungsfunktionen des Mannes [76]	<ul style="list-style-type: none"> ■ Störungen der sexuellen Funktionen (Libidoverlust, Impotenz, Ejakulationsstörungen) ■ Chromosomale Anomalien ■ Abnormer Spermatozoentransport ■ Gestörte Spermatozoenproduktion (Verminderung der Spermatozoenzahl, Störungen der Morphologie, der Motilität und der Fähigkeit, die Oozyten zu penetrieren)
Fortpflanzungsfunktionen der Frau	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verminderte Libido, sexuelle Funktionsstörungen ■ Beeinträchtigung der hypothalamo-hypophysären Funktionen: Zyklusstörungen, Ovarialinsuffizienz; direkte Einwirkung auf das Ovar (ruhende und reife Follikel) ■ Chromosomale Veränderungen und mutagene Effekte ■ Störungen des Embryo-Transports und der Nidation
Fruchtanlage und Fetus [1, 76]	<ul style="list-style-type: none"> ■ Häufung chromosomaler Abnormitäten ■ Erhöhte Abortrate ■ Kongenitale Fehlbildungen ■ Fetale Wachstumsverzögerungen ■ Veränderungen der Geschlechtsverteilung ■ Erhöhte perinatale Sterblichkeit ■ Postnatale Entwicklungsverzögerungen ■ Postnatale Verhaltensstörungen ■ Häufung bösartiger Tumoren in der frühen Kindheit ■ Erhöhte Krankheitsanfälligkeit in der Kindheit

exogener Natur vorhanden oder abwesend sein müssen, damit es zur Ausprägung des pathologischen Phänotyps kommt. Bei der multifaktoriellen Genese von Fehlbildungen wird durch das Zusammenspiel mehrerer genetischer und exogener Faktoren eine wahre Variabilität der Störrauffälligkeit geschaffen. Jenseits einer Empfindlichkeitsschwelle kann dann aber schon ein unter anderen Bedingungen tolerabler Reiz zu einer Entwicklungsentgleisung führen. In der Schwangerschaft sollen aus diesem Grunde auch kleine Risiken vermieden werden.

Beweise für eine multifaktorielle Genese der meisten Fehlbildungen und auch vieler Erkrankungen sind zahlreich vorhanden. Einen großen Beitrag hat hier die Zwillingsforschung geleistet. Diese vergleicht eineiige Zwillinge mit geschlechtsgleichen zweieiigen Zwillingen, die ebenso wie normale Geschwister zu 50% genetisch übereinstimmen. Eine völlige Überein-

stimmung eineiiger Zwillinge bedeutet meistens, dass hier eine rein genetische Ursache anzunehmen ist. Verhalten sich eineiige und zweieiige Zwillinge gleich, ist eine rein exogene Ursache anzunehmen. Bei multifaktorieller Genese werden Zwischenwerte angenommen.

Auch andere retrospektive oder prospektive Fehlbildungsstudien erklärten die Annahme einer multifaktoriell ausgelösten Störung. So ergeben z. B. die Studien von Chaoui et al. [21], Tennstedt et al. [140] sowie von Copel et al. [23] aufgrund einer Vielzahl von Fehlbildungen, die im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern aufgelistet wurden, einen eindeutigen Hinweis auf die multifaktorielle Ätiologie der Herzfehler. Von Interesse sind in diesen Studien besonders die genetischen Aberrationen Trisomie 13, 18, 21 (● Abb. 4.1), Monosomie 45, X0, Triploidie sowie die extrakardialen Anomalien

mit Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts und der Nieren (▣ Tab. 4.2, ▣ Tab. 4.3).

Im Vergleich zu den **Fehlbildungen** sind bei **Spontanaborten** des Menschen die Ursachen anders verteilt. 50–70 % der spontanen Frühaborte werden auf embryonale Chromosomenstörungen zurückgeführt. Am häufigsten findet sich eine balancierte Translokation [49]. Andere Auffälligkeiten sind Mosaik der Geschlechtschromosomen, Inversion und Ringchromosomen. Bei den Spontanaborten ist die Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenaberration umso größer, je früher es zum Abort kommt. Spätaborte haben meist einen normalen Chromosomensatz, sodass hier andere Ursachen im Vordergrund stehen [71].

4.3 Mutagene Belastungen

Keimzellmutationen können genetisch bedingte Variationen ohne Krankheitswert, Fertilitätsstörungen, embryonalen und fetalen Fruchttod sowie schwere Fehlbildungen und angeborene Stoffwechselerkrankungen bewirken. Keimzellmutationen erzeugen hauptsächlich in Spermatisiden und der reifen Eizelle Genmutationen sowie numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen.

Epidemiologische Untersuchungen haben aber bisher keinen Beweis dafür erbracht, dass eine Exposition gegen Chemikalien oder Strahlen zu Erbkrankheiten beim Menschen geführt hat [28]. In den Spermatisiden strahlenexponierter Männer konnten zwar strukturelle Chromosomenveränderungen nachgewiesen werden, aus diesen Beobachtungen kann aber nur der Verdacht abgeleitet werden, dass die betreffende Exposition zu genetischen Schäden der Nachkommen führt. Aufgrund der weitgehenden Zufälligkeit der Verteilung von spontanen Mutationen im Genom ist nicht zu erwarten, dass ein Stoff als exogene Noxe eine bestimmte charakteristische Erbkrankheit auslöst. Es ist bisher kein Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber einem Stoff und dem Auftreten von Erbkrankheiten erbracht worden [28].



▣ **Abb. 4.1** Trisomie 21. Down-Syndrom mit unterschiedlich ausgeprägten typischen Dysmorphien

▣ **Tab. 4.2** Häufigkeiten von Herzfehlern im Zusammenhang mit chromosomalen Aberrationen [49]

Chromosomenaberration	Häufigkeit [%]	Kongenitaler Herzfehler
Trisomie 21	40	Atrioventrikularkanal VSD
Trisomie 18	100	Atrioventrikularkonotrunkale Defekte, Klappenfehler
Trisomie 13	90	VSD
Triploidie	60	VSD
Partielle Trisomie 22	40	Pulmonalvenenfehl-mündung
45,X	30–40	ISTA, Aortenstenose

ISTA: Isthmusstenose der Aorta, VSD: Ventrikelseptumdefekt

■ **Tab. 4.3** Häufigkeit von Herzfehlern bei extrakardialen Organfehlbildungen [49]

Organsystem		Angeborener Herzfehler [%]
Zentralnervensystem	Hydrozephalus	4,5–15
	Dandy-Walker-Syndrom	2,5–4,3
	Agenesie des Corpus callosum	15
	Meckel-Gruber-Syndrom	14
Magen-Darm-Trakt	Ösophagotrachealfistel	17
	Duodenalatresie	5
	Jejunumatresie (fetaler Ileus)	22
	Enddarmanomalien	3
Bauchwand	Omphalozele	19–32
	Gastroschisis	08
Mediastinalverschiebung	Zwerchfellhernie	10–23
Urogenitaltrakt	Nierenagenesie beidseits	43
	Nierenagenesie unilateral	17
	Hufeisenniere	39
Skelettfehlbildungen		16–27

Zusammenfassung

Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen

- Embryo- bzw. fetotoxische und teratogene Wirkungen werden durch zahlreiche endogene und exogene Noxen sowie durch eine Kombination beider Faktoren ausgelöst (multifaktorielle Ursachen), z. B. durch Arzneimittel, Stoffwechselkrankheiten, Infektionen, Genuss- und Suchtmittel, Umweltchemikalien, Schadstoffe am Arbeitsplatz und im Alltag, ionisierende Strahlen.
- Der Einfluss verschiedener Noxen auf die reproduktionsmedizinischen Vorgänge umfasst
 - die Beeinträchtigung der Fertilität von Frau und Mann,
 - prä- und postnatale Schädigungen,
 - Effekte, die sich erst in der nächsten Generation manifestieren.
- Keimzellmutationen durch mutagene Belastungen können zu genetisch bedingten Variationen ohne Krankheitswert führen, aber auch Fertilitätsstörungen, embryonalen und fetalen Fruchttod sowie schwere Fehlbildungen und angeborene Stoffwechselerkrankungen verursachen.

5 Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität

Die Methoden zur Prüfung auf Entwicklungstoxizität sind darauf ausgerichtet, Arzneimittel und andere Substanzen im Hinblick auf ein spezielles Schädigungspotenzial zu ermitteln, das sich in Folge von blasto-embryotoxischer sowie teratogener Effekte ergeben könnte [117]. Zu den wichtigsten Erscheinungsformen der Entwicklungstoxizität gehören:

- der Tod des in der Entwicklung befindlichen Organismus,
- Fehlbildungen,
- Wachstumsstörungen,
- funktionelle Störungen.

Die Toxizitätsbestimmung von Arzneimitteln und anderen Substanzen beruht auf Methoden, die von den zuständigen internationalen Stellen, insbesondere der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), anerkannt und empfohlen werden. Die Tests sind in der Regel mit der Verwendung einer großen Anzahl von Tieren verbunden. Aufgrund der europäischen Einigung zur Reduktion von Tierversuchen haben Wissenschaftler und Regulationsbehörden versucht, durch neue Richtlinien den Verbrauch von Versuchstieren zu senken. Zur Verminderung der Tierversuche sind bis heute zahlreiche tierversuchsfreie Verfahren (In-vitro-Systeme) entwickelt worden, die zur Abschätzung embryotoxischer Effekte von Substanzen dienen sollen [94].

Für diese In-vitro-Systeme werden kultivierte Zelllinien, primäre Zellen als dissoziierte Zellen von Geweben, einzelne Gewebe bzw. Organe oder auch ganze Embryonen von Ratte und Maus verwendet sowie neue In-vitro-Testverfahren auf biochemischer und molekularbiologischer Ebene als Alternativverfahren entwickelt. Für eine sichere Risikoabschätzung müssen die In-vitro-Testsysteme nach internationalen Normen auch formal validiert werden. Nur wenige In-vitro-Testsysteme sind akzeptiert und zugelassen.

Im Vergleich zu einer In-vivo-Bewertung der Wirkung von Substanzen mit embryotoxischem Potenzial sind die Resultate der In-vitro-Alternativverfahren nur eingeschränkt aussagekräftig und es erfolgt keine Erfassung komplexer toxischer Wirkungen [45, 94].

5.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

5.1.1 In-vivo-Untersuchungen

Das Tierexperiment ist seit über 40 Jahren eine Methode der vergleichenden Teratologie, der Wissenschaft der Fehlbildungsforschung. Seit der Entdeckung der Thalidomid-Embryopathie sind tierexperimentelle Untersuchungen vor der Einführung eines Arzneimittels zwingend vorgeschrieben. Wegen der unterschiedlichen Reaktion verschiedener Versuchstierarten muss

ein neuer Wirkstoff an mindestens zwei Tierarten getestet werden. Dabei soll eine Tierart kein Nager sein. Als Nager werden Ratte oder Maus, als Nichtnager meistens Kaninchen eingesetzt. Für teratologische Untersuchungen kommen aber auch andere Säugetiere wie Goldhamster, Meerschweinchen, Hund, Schaf, Katze, Schwein oder Affe infrage. Wegen der geringen Aussagekraft von Untersuchungen an Nichtsäugern werden bei der Zulassung eines Medikaments nur Ergebnisse an Säugern berücksichtigt. Nur im Idealfall wird der neue Wirkstoff eine gleiche pharmakodynamische Wirkung im Säuger wie im Menschen entfalten. Mögliche Wirkunterschiede erfordern deshalb immer Untersuchungen auf Embryotoxizität an mehreren Tierspezies, um vor unliebsamen Überraschungen gefeit zu sein. Tierexperimentelle Untersuchungen können dementsprechend nur eine **relative Risikoaussage** ergeben [104].

Das Tierexperiment wird so geplant, dass die höchste zu testende Dosis beim Muttertier leicht oder gerade subtoxisch ist. Die niedrigste Dosis sollte nahe der pharmakologisch wirksamen Dosis der untersuchten Tierart liegen. Die Applikationsweise für das geplante Arzneimittel soll der Verabreichungsweise beim Menschen entsprechen. Die Applikation erfolgt täglich entsprechend der chronischen Therapie beim Menschen. Zur Abdeckung der sensiblen organogenetischen Phase wird bei Nagern von Tag 6 bis 15 der Gravidität, beim Kaninchen von Tag 6 bis 18 appliziert.

Dieses Applikationsschema entspricht nicht exakt den Therapieschemata beim Menschen, liefert aber die sichersten Ergebnisse im Tierexperiment. Die Analyse der embryotoxischen Wirkungen erfolgt um den Geburtstermin. Die Tiere werden kurz vor der Spontangeburt abgetötet, um die verschiedenen Formen der Keimverluste, äußerlich sichtbare Fehlbildungen des Skeletts und große Fehlbildungen innerer Organe erfassen zu können.

Bei den Tierversuchen mit Thalidomid (Contergan®) hat sich das In-vivo-Modell bekanntermaßen nicht bewährt.

5.1.2 In-vitro-Untersuchungen

Die Bemühungen, Tierexperimente einzuschränken oder gar ganz durch andere Methoden zu ersetzen, haben auch im Bereich der embryotoxischen Prüfung von Medikamenten und Umweltchemikalien zu intensiven Methodenprüfungen geführt [60, 100, 128, 129]. Bei den In-vitro-Untersuchungen werden drei Methodengruppen unterschieden:

1. Kultur ganzer Embryonen,
2. Kultur einzelner Organe,
3. Zellkultur.

Alle Testsysteme haben naturgemäß ihre Vor- und Nachteile. Gemessen werden müssen sie an mindestens zwei Grundsatzfragen:

1. Erfassen sie den Wirkmechanismus eines Teratogens, wie er in vivo abläuft?
2. Berücksichtigen sie das Wechselspiel von Proliferation und Differenzierung in der embryonalen Entwicklung?

Der Wert jeden Testsystems in vitro sollte in einem Vergleich von In-vivo- und In-vitro-Methoden mit bekannten Teratogenen ermittelt werden. Dieses „Validierung“ genannte Verfahren kann helfen, die In-vitro-Methoden zu gruppieren in solche Methoden, die geeignet sind, Teratogenität überhaupt zu erfassen (Vorscreening) und in solche, die auch die Art der Teratogenität sicher erkennen lassen. Als höchste Stufe wäre dann zu fordern, dass diese Methoden auch über die Dosisbereiche, in denen eine Substanz embryotoxisch wirkt, klare Antworten erteilen.

▣ Tab. 5.1 gibt eine Übersicht über die Methodenentwicklung anhand einiger bekannter Teratogene. Daraus geht hervor, dass Teratogene in vivo auch Teratogene in vitro sind. Wirkstoffe wie Thalidomid oder auch Acetylsalicylsäure zeigen sowohl in vivo als auch in vitro unterschiedliche Ergebnisse bei unterschiedlichen Tierspezies bzw. Zellkulturarten. Die artspezifischen Stoffwechselferschiedenheiten können somit in vielen Fällen auch in vitro erfasst werden.

▣ **Tab. 5.1** Vergleich der Teratogenität verschiedener Wirkstoffe in vivo/in vitro (Auswahl)

Wirkstoff	Teratogenität in vivo		Teratogenität in vitro		
	Mensch	Säuger	Embryokultur postimplantativ	Organkultur	Zellkultur
Acetylsalicylsäure	–	+	+	+	±
Cyclophosphamid	(+)	+	+	+	+
Dexamethason	–	+	+	O	+
Ethylalkohol	(+)	(+)	+	O	±
Fluorouracil	(+)	+	+	O	O
Methotrexat	+	+	+	O	+
Isotretinoin	+	+	+	O	+
Thalidomid	+	(+)	+	O	±

+ : positiv, – : negativ, O : nicht getestet, () : Wirkung nachgewiesen, aber schwach oder nicht in allen Spezies, ± : Wirkung umstritten

So gewinnbringend die Einführung der In-vitro-Untersuchungen vor allem bei der Aufklärung von Wirkmechanismen ist, so bleibt dennoch unbestritten, dass diese Methoden die In-vivo-Untersuchungen nicht ersetzen können [60, 128, 129, 145]. Die Komplexität aller Interaktionen zwischen Muttertier und Embryo/Fetus kann in den In-vitro-Untersuchungen nicht oder nur unzureichend erfasst werden. Auch die Pharmakokinetik kann in vivo anders sein als in vitro. Besonders schwierig ist der Dosisvergleich. Die In-vitro-Systeme sind meist sensibler. Der an und für sich schon kaum mögliche Dosisvergleich zwischen Mensch und Versuchstieren scheint mit den In-vitro-Methoden vorerst unmöglich. Das Wissen um die embryotoxische Dosis ist jedoch dann unumgänglich, wenn das anzuwendende Medikament im Prinzip ein Teratogen ist (z. B. Zytostatika), aber die humantherapeutische Dosis deutlich außerhalb der embryotoxischen Dosisbereiche liegt. Eine genaue Kenntnis toxischer Dosisbereiche ist somit von grundlegender Bedeutung. In-vitro-Methoden sind demnach eine wertvolle Ergänzung, nicht aber ein Ersatz der In-vivo-Untersuchungen. Insgesamt ist festzustellen, dass

Arzneimittel durch tierexperimentelle Untersuchungen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit schon vor der Markteinführung als potenziell schädigend identifiziert werden können. Die tatsächliche toxische Potenz im therapeutischen Dosisbereich kann beim Menschen jedoch erst durch epidemiologische Untersuchungen abgeklärt werden.

5.2 Retrospektive und prospektive Untersuchungen am Menschen

Schwangere Frauen können zur Abklärung von embryotoxischen Arzneimittelnebenwirkungen aus ethischen Gründen nicht einer medikamentösen Wirksubstanz ausgesetzt werden. Es erfolgen daher bei Schwangeren hauptsächlich retrospektive und prospektive Untersuchungen. Beide Verfahren haben Vor- und Nachteile und müssen der jeweiligen Fragestellung angepasst sein. Dennoch können die Aussagen beider Methoden **keine absolute Sicherheit** erbringen.

5.2.1 Retrospektive Studien

Das Prinzip retrospektiver Studien ist es, nach zurückliegenden Ereignissen zu fragen. Bei teratologischen Untersuchungen können zwei Wege beschritten werden:

1. Es erfolgt die Zusammenstellung eines Kollektivs von fehlgebildeten Kindern (oder Aborten, Funktionsschäden usw.) möglichst des gleichen Typs (z. B. alle Gaumenspalten). Anschließend wird untersucht, ob bestimmte Schwangerschaftsereignisse überdurchschnittlich häufig oder selten aufgetreten sind.
2. Es werden Schwangerschaften mit dem gleichen Schwangerschaftsereignis zusammengestellt. Anschließend wird der Schwangerschaftsausgang überprüft.

Vorteil der retrospektiven Studie ist es, dass schnell große Gruppen mit gleicher Charakteristik zusammengestellt werden können. Dafür ist aber die Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Dies hat folgende Gründe:

1. Es wird nach weit zurückliegenden Ereignissen der Schwangerschaft gefragt. Das Gedächtnis ist in der Regel nicht gut genug, um zuverlässige Antworten zu erhalten.
2. Mütter von Kindern mit angeborenen Schäden machen aus emotionalen Gründen mehr Angaben über die Schwangerschaft als Mütter von gesunden Kindern.

Als Suchmethode und für die Hypothesenbildung haben retrospektive Studien wegen der in kurzer Zeit zu erzielenden großen Fallzahl jedoch ihren Wert [100].

5.2.2 Prospektive Studien

Bei den prospektiven Untersuchungen werden der Schwangerschaftsverlauf und die intrauterine Entwicklung bzw. das Befinden des Neugeborenen nach der Medikamenteneinnahme beobachtet. Im Idealfall wird die Patientin schon vor Eintritt der Schwangerschaft, in der Regel aber in der Frühschwangerschaft erfasst. Im Verlauf der Schwangerschaft können so ständig Daten gesammelt werden. In Abhängigkeit vom

Ziel der Studie wird der Fragenkatalog unterschiedlich groß sein. Bei Geburt werden die Kinder untersucht, evtl. schließen sich auch noch spätere Untersuchungen an. Vorteil einer solchen Studie ist die höhere Zuverlässigkeit der Daten. Dies setzt allerdings voraus, dass alle interessierenden Fragen vor Beginn der Studie gestellt wurden. Der Nachteil prospektiver Untersuchungsreihen liegt in der langen Dauer, der meist kleinen Gruppe gleicher Charakteristik (z. B. alle Gaumenspalten), des hohen Personalbedarfs und der damit verbundenen hohen Kosten.

Wegen der wesentlich größeren Zuverlässigkeit der Daten ist die Aussagekraft prospektiver Studien jedoch entschieden größer als dies bei den retrospektiven Studien der Fall ist.

5.3 Aussagekraft von Studien am Menschen

5.3.1 Kasuistik

Für zahlreiche Arzneimittel, die in der Schwangerschaft appliziert werden, liegen kasuistische Daten von Fehlbildungen vor, die jedoch nur eine geringe statistische Aussagekraft aufweisen. Da in jedem Kollektiv, unabhängig von einer Arzneimittelexposition, auch eine bestimmte Zahl von „spontanen“ Fehlbildungen auftritt, kann durch eine Einzelfallberichterstattung immer nur ein Kausalitätsverdacht ausgesprochen werden, der in jedem Fall durch statistisch gesicherte Studien erhärtet werden muss.

5.3.2 Aussagekraft von retro- und prospektiven Studien

Bei den retro- und prospektiven Studien soll an dieser Stelle nicht die Zuverlässigkeit der Datenerfassung (diese wird hier der Einfachheit halber als gegeben vorausgesetzt) interessieren, sondern die Sicherheit der aus den Daten gewonnenen Schlussfolgerungen. Die statistische Analyse ist unumgänglich, wenn Aussagen über die Sicherheit eines Medikaments oder anderer exogener Faktoren gemacht werden sollen. Für sie muss zunächst ein zur Fragestellung und

zum Untersuchungskollektiv passender statistischer Test ausgewählt werden. Es ist außerdem wichtig, ausreichend große, einheitliche Kollektive zusammenzustellen. Diese sollen nicht nur in dem zu untersuchenden Faktor untereinander übereinstimmen – z. B. bestimmte Medikamente in der Schwangerschaft –, sondern dürfen auch bezüglich der wichtigsten Störfaktoren nicht von der Kontrollgruppe abweichen. Solche Störfaktoren, die selbst einen Einfluss auf die Fehlbildungsrate haben, sind u. a. Fehlbildungen, Totgeburten und Aborte in der Vorgeschichte, Alter der Mutter, Krankheiten der Mutter und der Sozialstatus. Diese Schwierigkeiten führen dazu, dass in der Regel Erhöhungen der Fehlbildungsrate unterhalb der Verdopplungsrate nicht festgestellt werden können. Konkret bedeutet dies, dass bei einer Spontanrate von 2–4% eine Erhöhung auf 4–8% nur bei großen Kollektiven (> 1000) erkannt wird.

Schwache Assoziationen zwischen Fehlbildungen und einem Teratogen können durch verschiedene Faktoren vorgetäuscht oder verwischt werden [63, 67]. Verschiedene Autoren haben beispielsweise auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Gaumenspalten hingewiesen. Sollte dieser Zusammenhang real sein, liegt sicher ein multifaktorieller Kausalzusammenhang vor.

Bei epidemiologischen Studien zur Abklärung solcher Zusammenhänge ist deshalb besonders auf Faktoren zu achten, die das Untersuchungsergebnis beeinflussen können. Einige seien hier beispielhaft genannt:

- falsche Klassifizierung der Fehlbildungen,
- biologische Interaktionen verschiedener teratogener Faktoren,
- unterschiedliche pränatale Überlebenschancen betroffener Feten,
- unterschiedliche Einwirkungsfaktoren (Dosis, Phase),
- unbekannte Störfaktoren.

Es wird zunehmend auch der Zeitpunkt der Analyse eine Rolle spielen, denn moderne Methoden erlauben es, in allen Trimestern der Embryonalentwicklung Analysen vorzunehmen

[73]. Es wird deshalb sehr sorgfältig zwischen Embryo, Fetus und Neugeborenem zu unterscheiden sein, wenn relative Risiken für die Anwendung eines Medikaments in der Schwangerschaft angegeben werden.

Zusammenfassung

Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität

- Zur Feststellung von embryo- bzw. fetotoxischen Arzneimittelwirkungen besteht in der Schwangerschaft die Problematik, dass aus ethischen Gründen meist keine reproduktionstoxikologischen Studien am Menschen durchgeführt werden können.
- Die Wissenschaft beschränkt sich deshalb darauf, die Risiken tierexperimentell abzuschätzen und durch epidemiologische Erhebungen in retrospektiven und prospektiven Studien zu bestätigen bzw. zu widerlegen.
- Screening-Tests, die auf Zell-, Gewebe- oder Organkulturen beschränkt sind, wird als Alternative zu bestimmten Tierversuchen eine zunehmende Bedeutung zugemessen.
- Zur Erstellung eines groben Wirkungsprofils bedient man sich biochemischer und molekularbiologischer Verfahren, die eine detaillierte Charakterisierung des Aktivitätsspektrums der Testsubstanzen ermöglichen.
- Für sich allein sind die genannten Methoden nur begrenzt aussagekräftig, sie ergänzen sich jedoch gegenseitig.
- Als umfassende Informationsquellen werden auch elektronische Datenbanken herangezogen, die systematisch und umfassend die publizierte Originalliteratur berücksichtigen.

6 Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen

Embryotoxizität und Teratogenität können durch eine Vielzahl endogener und exogener Noxen ausgelöst werden. Hierzu zählen:

- Arzneimittel, Genussmittel, Drogen, chemische Schadstoffe der Umwelt,
- metabolische Störungen der Mutter,
- Infektionen,
- ionisierende Strahlung.

6.1 Arzneimittel

Das Schädigungspotenzial einer Arzneimittelanwendung auf den Feten wird weitgehend durch das fetale Alter bei der Exposition, durch mütterliche Faktoren sowie durch die Wirkung und Dosierung des Medikaments bestimmt. Bei der Verordnung von Arzneimitteln sind während der gesamten Schwangerschaft größte Zurückhaltung und kritische Indikationsstellung geboten. Die meisten Arzneimittel sind plazentagängig und damit in der Lage, mit einem differenzierten Schädigungspotenzial auf die Frucht einzuwirken [65, 72, 135]. Eine Vielzahl der medikamentösen Wirksubstanzen ist **im Tierversuch** embryo-/fetotoxisch. Demgegenüber ist jedoch die Anzahl der Arzneimittel, bei denen **beim Menschen** eine teratogene Wirkung nachgewiesen werden konnte, relativ gering.

Im Folgenden werden Medikamente mit erwiesenen oder möglichen Schäden auf Embryo

und Fetus sowie auf verschiedene reproduktionsmedizinische Funktionsabläufe übersichtsartig dargestellt. Es handelt sich hierbei nur um eine **Auswahl** von Arzneimitteln, da eine derartige Zusammenstellung bei der Vielzahl von Arzneimitteln, die mit der Fertilität interferieren, keinesfalls einen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann.

6.1.1 Arzneimittel mit Einwirkungen auf reproduktionsendokrine Vorgänge

Der Einfluss von Medikamenten auf reproduktionsendokrine Vorgänge ist vielfältig [50, 55].

Beim Mann können bestimmte Arzneistoffe neben endokrinen Störungsmechanismen die Spermatogenese direkt beeinflussen. Es kann die Nebenhodenfunktion betroffen sein mit Auswirkung auf wichtige Spermatozoenfunktionen, außerdem erfolgt eine Einwirkung auf die Erektion und Ejakulationsfunktion [43, 47].

Zu einer Suppression der Spermatogenese kann es durch folgende Medikamente kommen [47]:

- Zytostatika,
- Immunsuppressiva,
- Antiemetika,
- Antiepileptika,
- Antibiotika,
- Antidepressiva,
- Salazosulfapyridin.

Neben den zytostatisch wirksamen Medikamenten führen Immunsuppressiva, bestimmte Antiemetika, Antiepileptika und Antibiotika (Gentamicin, Co-trimoxazol, Nitrofurantoin) sowie Salazosulfapyridin und sein Metabolit Sulfapyridin direkt zu einer Unterdrückung der Spermatogenese. Diese Medikamente beeinflussen Spermienzahl und Beweglichkeit, außerdem führen sie zu Störungen der Spermatozoenmembran.

Hormone wie Estrogene, Gestagene oder Androgene, aber auch Glucocorticoide in höherer Dosierung hemmen über negative Feedback-Mechanismen die Ausschüttung von Gonadotropinen und damit die Spermatogenese [69].

Bei Frauen können einige Medikamente sowohl die Hypothalamus-Hypophysen-Funktionseinheit stören (z. B. Neuroleptika, Anabolika) als auch direkte nachteilige Wirkungen auf die Ovarien haben (z. B. Zytostatika). Neben Auswirkungen auf die Verstoffwechslung von Hormonen in Leber oder Niere haben diese Substanzen auch Einfluss auf andere endokrine Organe, die wiederum ihrerseits mit der Gonadenfunktion oder anderen Partialfunktionen der Fortpflanzung funktionell zusammenhängen [47].

6.1.2 Hormone oder hormonwirksame Substanzen

Für eine Hormontherapie in der Schwangerschaft ergeben sich nur wenige spezielle Indikationen, die meistens im Zusammenhang mit metabolischen Grunderkrankungen zu sehen sind. Dennoch kommt es gelegentlich zur Einnahme von Hormonen oder hormonwirksamen Substanzen, die versehentlich in einer noch nicht bekannten Frühschwangerschaft appliziert wurden. Es kann sich dabei z. B. um Ovulationshemmer, Prolactinhemmer, Clomifen, Glucocorticoide, aber auch andere Substanzgruppen handeln [57].

In Tab. 6.1 sind die wichtigsten Informationen über die Einnahme von Hormonen und hormonwirksamen Substanzen in Bezug auf eine embryotoxische Wirkung zusammengefasst.

6.1.3 Arzneimittel mit nachgewiesener embryo-/fetotoxischer Wirkung beim Menschen

Eine Reihe von Wirkstoffen, die als Arzneimittel beim Menschen Anwendung finden, ist im Tierversuch embryo- oder fetotoxisch. Nur wenige dieser Stoffe haben sich auch beim Menschen als embryo- oder fetotoxisch erwiesen. Im Folgenden werden einige Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen vorgestellt, deren Embryo- bzw. Fetotoxizität auch beim Menschen als gesichert oder zumindest als sehr wahrscheinlich gilt. Die Anwendung dieser Arzneimittel sollte in der Schwangerschaft vermieden werden (Tab. 6.2).

Antibiotika

Aminoglykoside

Aminoglykoside haben eine hohe fetale Toxizität. Sie können zu nephrotoxischen und ototoxischen Wirkungen bereits in der embryonalen Entwicklung führen.

Chloramphenicol

Das heute nur noch selten eingesetzte Chloramphenicol ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bekannt ist das „Grey-Syndrom“ (Nahrungsverweigerung, aschgraues Hautkolorit, Hypothermie, Erbrechen, Ateminsuffizienz, Kreislaufversagen), das einer hoch dosierten Chloramphenicol-Gabe aufgrund einer noch nicht ausreichenden Glukuronidierungsleistung folgen kann und mit einer Letalität von bis zu 40 % einhergeht [37].

Gyrasehemmer

Bei Schwangeren wurde unter Einsatz von Norfloxacin, Ciprofloxacin und Pefloxacin kein nennenswertes Fehlbildungsrisiko gesehen [37]. Trotzdem sind Gyrasehemmer in der Schwangerschaft aufgrund des Nachweises von Knorpel- und Knochenschäden bei pränataler Gabe im Tierversuch kontraindiziert.

Tetracycline

Sie werden in Röhrenknochen und Zähnen des Fetus abgelagert. Eine Zahnverfärbung ist bei

▣ **Tab. 6.1** Einnahme von Hormonpräparaten in der Schwangerschaft¹. Modifiziert nach [76]

Hormon oder hormonwirksame Substanz	Schädigende/nachteilige Wirkung auf Embryo oder Fetus
Aldosteronantagonisten (Spironolacton)	Potenziell antiandrogene Wirkungen, keine gesicherten Erkenntnisse
Androgene/Anabolika	Kontraindiziert; dosisabhängig Vermännlichung
Bromocriptin	Teratogene Wirkung nicht nachgewiesen
Calcitonin	Kontraindiziert wegen thyroidhemmender Wirkung
Clomifen	Risiko der Teratogenität möglicherweise marginal erhöht
Gestagene	Außer bei Cyproteronacetat und 19-Nortestosteronderivaten keine nachteiligen Wirkungen
Cyproteronacetat*	Dosisabhängig antiandrogene Wirkung, Feminisierung der hormonsensiblen Genitalorgane
19-Nortestosteronderivate*	Bei hohen Dosen in der Frühschwangerschaft Möglichkeit der Vermännlichung (Norethisteron; Ethisteron heute nicht mehr gebräuchlich)
Glucocorticoide	Teratogenität nicht nachgewiesen; falls erforderlich, niedrig dosieren; Hinweise auf gestörte fetale ZNS-Entwicklung und vermehrte Spaltbildungen bei längerer höherdosierter Gabe
Iodidhaltige Medikamente	Kontraindiziert, da fetale Schilddrüse supprimiert wird. Ausnahme: Substitution wegen Iodmangels
Lisurid	Teratogenität nicht nachgewiesen
L-Thyroxin	In richtiger Dosierung keine nachteiligen Wirkungen auf die Frucht (ab 2. Trimenon kaum plazentagängig)
Mineralocorticoide	Teratogenität oder andere Nachteile bei adäquater Dosierung nicht bekannt
Orale Kontrazeptiva (Östrogen-Gestagen-Gemische)	Gesamtfehlbildungsrate nicht erhöht, falls in der Schwangerschaft eingenommen
Oxytocin	Teratogene Schäden nicht zu diskutieren, da höchstens unter der Geburt angewandt
Somatostatin	Kontraindiziert; hemmt Wachstumshormon (STH), mögliche Folge ist hypophysärer Zwergwuchs
Tamoxifen	Unzureichende Erfahrungen, Teratogenität nicht nachgewiesen
Thyreostatika	Falls erforderlich, möglichst niedrig dosieren, sonst Kropfgefahr/Hypothyreose mit ZNS-Reifungsstörungen und intellektuellen Defiziten bei der Frucht; Teratogenität nicht bekannt
Vasopressin und verwandte Stoffe	In der Schwangerschaft möglichst nicht hoch dosiert anwenden, Gefahr der zu geringen Durchblutung des Uterus

1 Mit * gekennzeichnete Angaben beziehen sich ausschließlich auf den Menschen, Speziesunterschiede sind bekannt.

■ **Tab. 6.2** Auswahl von Arzneimitteln mit nachgewiesener embryo-/fetotoxischer Wirkung beim Menschen

Gruppe	Wirkstoff	Bewertung
Antibiotika	Aminoglykoside	Hohe fetale Toxizität
	Chloramphenicol	„Grey-Syndrom“, Glukuronidierungsstörung
	Gyrasehemmer	Knorpel- und Knochenschäden im Tierexperiment; schwere Defekte und Wachstumshemmung bei Langzeittherapie beim Menschen bisher nicht nachgewiesen
	Tetracycline	Gelbfärbung der Zähne ab 5. Schwangerschaftsmonat
Antiepileptika	Carbamazepin	Spina bifida, Dysmorphien der Endphalangen, Hypospadie
	Phenytoin	Kraniofaziale Dysmorphien, kongenitale Herzfehler, Hypertelorismus, digitale Hypoplasie
	Phenobarbital	Relativ geringes Fehlbildungsrisiko, steigert in Kombination die hohe Teratogenität anderer Präparate
	Valproinsäure (VPA)	Neuralrohrdefekte, Extremitätenfehlbildung
Antihypertensiva	ACE-Hemmer: Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril	Multiple Fehlbildungen mit schweren Organschäden, Oligohydramnion, Wachstumsretardierung, Nierenfunktionsschäden
	Angiotensin-II-Antagonisten: Losartan, Valsartan	Multiple Fehlbildungen, Oligohydramnion, Anhydramnie
Antimykotika	Ketoconazol, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol	Im Tierversuch in hohen systemischen Dosen teratogen
Cumarin-Derivate	Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin, Fluindion	Nasenhypoplasie, Augenschäden, geistige Retardierung, Taubheit, Herzanomalien, Warfarin-Syndrom, Aborte, Totgeburt
Folsäureantagonisten		Hirn- und Extremitätenfehlbildungen
Hormone (vgl. ■ Tab. 6.1)	Androgene	Intersexuelle Veränderungen im weiblichen Genitale
	Antiandrogene	Verweiblichung am männlichen Genitale
	Diethylstilbestrol	Hemmungsfehlbildungen der Müller'schen Gänge, vaginale Adenose, Vaginalkarzinom; Präparat nicht mehr im Handel
	Gestagene	Herz-, Gliedmaßenfehlbildungen fraglich; Nortesterone: Virilisierung des weiblichen Genitale möglich
	Lithium	Neuralrohrdefekte, kardiale Fehlbildungen
Retinoide		Ohr-, ZNS-, Herz-, Gefäß-, Skelett-Fehlbildungen, Intelligenzdefizite
	Thalidomid	Mikromelie; Substanz wieder im Handel (!)
Virustatika	Ganciclovir	Im Tierversuch mutagene und teratogene Wirkung
ZNS-aktive Verbindungen	Benzodiazepine (hohe Dosis)	Floppy-infant-Syndrom
Zytostatika		Hirn- und Extremitätenfehlbildungen

einer Tetracyclinanwendung bis zur 16. SSW nicht zu erwarten. Ab dem 5. Schwangerschaftsmonat werden die ersten Zähne und ab dem 8./9. Schwangerschaftsmonat auch die zweiten Zähne geschädigt. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko besteht nicht.

Die Antibiotika der ersten Wahl sind in der Schwangerschaft Penicilline, Cephalosporine, insbesondere der ersten Generation, und Makrolide [46], letztere nur mit Einschränkung.

Analgetika

In der Schwangerschaft zählen Analgetika zu den am häufigsten angewandten Arzneimitteln. Bei dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum Ibuprofen ist der Prostaglandin-antagonistische Effekt mit vorzeitiger Verengung des Ductus arteriosus im dritten Trimenon erwiesen. Das Medikament ist deshalb nur kurzzeitig bis zur 28. Gestationswoche in niedriger Dosierung einsetzbar. Als Mittel der Wahl für einen kurzzeitigen Einsatz gilt Paracetamol. Migräneanfälle in der Schwangerschaft können mit Sumatriptan behandelt werden.

Bei Anwendung von Analgetika ist immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig [39].

Antiepileptika

Die klassischen Antiepileptika, zu denen Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin und Phenobarbital gerechnet werden, verursachen in unterschiedlichem Ausmaß Fehlbildungen bei Schwangeren mit Anfallsleiden [19, 70, 32, 33]. Bei Monotherapie mit den einzelnen klassischen Antiepileptika wird von einer zwei- bis dreifach erhöhten Rate grobstruktureller Fehlbildungen ausgegangen [79, 87, 119].

Angesichts ihrer relativ geringen Teratogenität gelten neuere Antiepileptika wie Lamotrigin und Levetiracetam (Monotherapie) als Mittel der Wahl [39].

Carbamazepin

Eine Carbamazepintherapie kann in der Schwangerschaft Ursache für Spina bifida, Dys-

morphien der Endphalangen, Hypospadie und Mikrozephalie sein (• Abb. 6.1).

Valproinsäure

Die Valproinsäure-Behandlung der Schwangeren zwischen dem 17. und 28. Tag nach Konzeption weist ein 20- bis 40-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte auf [1, 11, 119]. Außerdem werden bei Valproinsäure-Applikation Fehlbildungen von Muskulatur, Skelett und Extremitäten (• Abb. 6.1), Genitale und Lungen sowie Einschränkung der mentalen Entwicklung verzeichnet.

Phenytoin

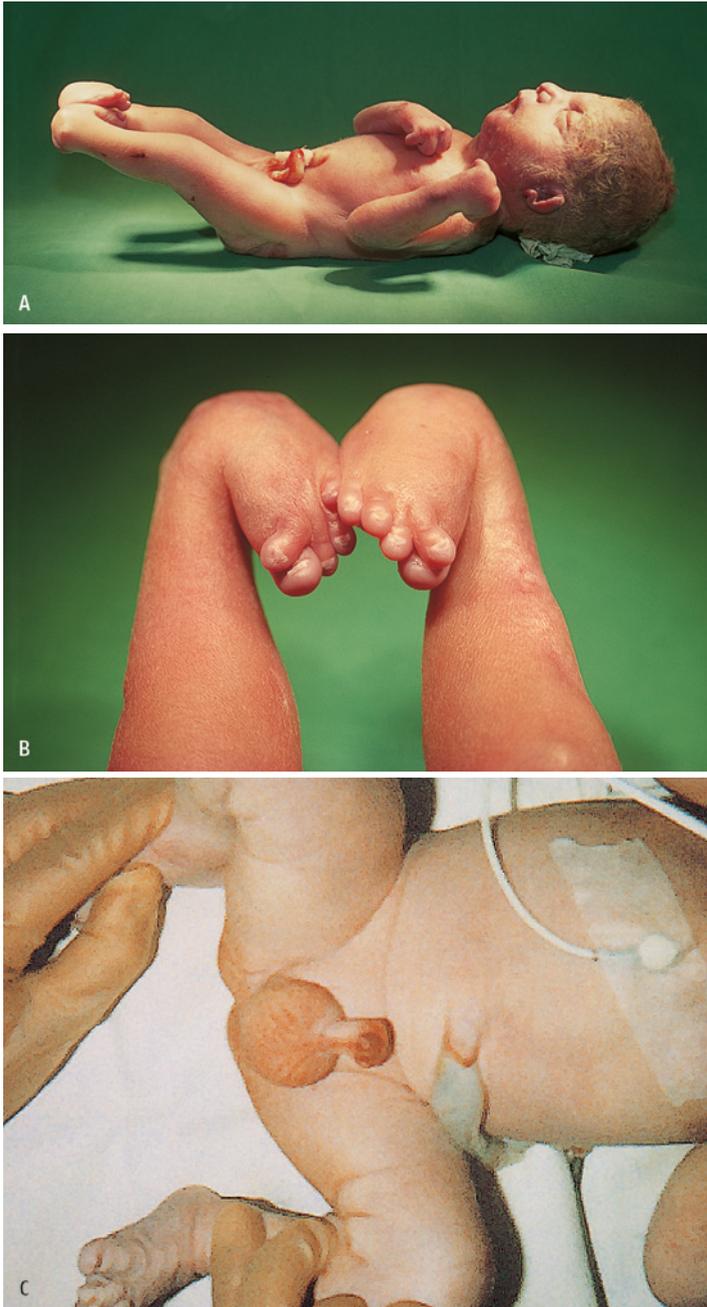
Kinder von Frauen, die während der Schwangerschaft Phenytoin einnahmen, wiesen in Einzelfällen Schädelanomalien mit vergrößertem Abstand der Augen und verbreitertem Nasenrücken (Hypertelorismus) sowie digitale Hypoplasien auf [37, 90].

Phenobarbital

Der Wirkstoff scheint in der Monotherapie ein relativ geringes Fehlbildungsrisiko zu besitzen, jedoch in Kombination die höhere Teratogenität anderer Präparate weiter zu steigern (z. B. steigt bei Kombination von Phenytoin plus Phenobarbital das teratogene Risiko auf 25 %).

Antihypertensiva

In der Schwangerschaft steht zur Behandlung des Bluthochdrucks eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, an die verschiedene Anforderungen gestellt werden. Bei ihrer Anwendung ist besonders darauf zu achten, dass sie keine teratogene bzw. embryo-/fetotoxische Wirkung aufweisen und dass sie nicht die utero-plazentare Durchblutung beeinträchtigen oder die Entstehung von Frühgeburten fördern [13, 118]. Unter diesem Aspekt sind hauptsächlich ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten in der Schwangerschaft kontraindiziert.



● **Abb. 6.1** Fehlbildungen nach Tabletteneinnahme mit den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure vor und während der Schwangerschaft: Fehlbildungen der Endphalangen (A, B), Hypospadie (C)

ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer)

Bei der Stoffklasse der ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril) handelt es sich um Antihypertensiva, deren Wirkung vor-

wiegend auf eine Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzyms beruht, das Angiotensin I in Angiotensin II überführt. Sie sind in der Schwangerschaft **kontraindiziert**, weil sowohl beim Tier als auch beim Menschen eine Vielzahl

von Fehlbildungen beobachtet wurde. Hinzu kamen die Ausbildung eines Oligohydramnions, Wachstumsretardierung sowie die Induktion einer neonatalen Niereninsuffizienz.

Angiotensin-II-Antagonisten

Zu den Angiotensin-II-Antagonisten zählen **Losartan** und **Valsartan**. Diese Substanzen können das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren und damit eine blutdrucksenkende Wirkung entfalten. Die Angiotensin-II-Antagonisten können ebenso wie die klassischen ACE-Hemmstoffe Fehlbildungen mit schweren Organschäden wie Lungenhypoplasie, Hypoplasie der Schädelknochen, Extremitätenkontrakturen sowie Oligohydramnion und Anhydramnie bewirken [13].

Die antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft erfolgt bevorzugt mit Methyl-dopa als Mittel der ersten Wahl, mit einem Kalziumantagonisten wie Nifedipin oder einem β -Blocker (z. B. Metoprolol oder Labetalol).

Die medikamentöse Blutdrucksenkung sollte langsam erfolgen, da in die Regulationsmechanismen für die uteroplazentare Blutströmung bzw. in die Drucke eingegriffen wird und in manchen Fällen ein „Erfordernishochdruck“ besteht, der deletär aufgehoben werden könnte [37].

Antimykotika

Ketoconazol, **Miconazol** und die Derivate **Itraconazol** und **Fluconazol** passieren die Plazenta und sind im Tierversuch in hohen systemischen Dosen teratogen [86].

Eine systemische antimykotische Therapie mit Azolderivaten sollte nur bei zwingender Indikation und möglichst nicht im ersten Trimenon erfolgen.

Arzneimittel der Wahl sind in der Schwangerschaft Clotrimazol, Miconazol und Nystatin in lokaler Anwendung.

Cumarin-Antikoagulanzen

Die entwicklungsstoxische Wirkung der Cumarin-Derivate gilt als gesichert [20]. Im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft

schädigen sie das ZNS und verursachen fetale Blutungen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 6% entwickelt sich eine Embryopathie (**Warfarin-Syndrom**), die durch folgende Fehlbildungsmuster gekennzeichnet ist:

- Hypoplasie der Nase,
- Störungen der Augen- und Ohrentwicklung,
- vorzeitige Kalzifizierung in den Epiphysen der langen Röhrenknochen,
- Extremitätenhypoplasien unterschiedlicher Schweregrade,
- intrauterine Wachstumshemmung,
- mentale Retardierung.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Cumarin-Derivaten wurden außerdem gehäuft Spontanaborte sowie Tot- und Frühgeburten beobachtet [119].

Folsäureantagonisten

Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat) können über eine Hemmung des Nukleinsäurestoffwechselsentwicklungsschädigend wirken. Es kommt zu Neuralrohrdefekten und Extremitätenfehlbildungen [51, 52].

Lithium

Lithiumsalze werden zur Prophylaxe von manischen Symptomen im Rahmen von manisch depressiven Zuständen eingesetzt. Bei der Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft werden häufig Neuralrohrdefekte beobachtet. Außerdem wird dem Lithium eine erhöhte Rate an Herzfehlbildungen angelastet, was anhand neuerer prospektiv erhobener Daten jedoch angezweifelt wird [119, 120].

Exponierten Frauen sollte auf jeden Fall die Echokardiographie sowie eine Ultraschall-Feindiagnostik angeboten werden, da einige Fälle der sonst sehr seltenen Epstein-Anomalie bei Lithium-Einnahme während der Schwangerschaft beschrieben wurden.

Retinoide

Die Retinoide Isotretinoin und Acitretin zählen nach Thalidomid zu den am stärksten teratogen wirksamen Arzneimitteln. Ihre Anwendung

▣ **Tab. 6.3** Sensible Phasen bei der Thalidomid-Embryopathie [66]

Tage p. c.	Typ der Fehlbildung
34–38	Deformation der Ohrmuschel (Anotie, Mikrotie), Lähmung des Nervus facialis, seltener Lähmung der Hirnnerven III, IV und VI, Verdopplung des Daumens
37	Aplasie des Daumens bei erhaltenem Radius
38–40	Fehlen oder fast vollständiges Fehlen der Arme
41–43	Analatresie, Nierenfehlbildung
43–45	Schwere Armfehlbildungen, Fehlen der Beine, Herzfehlbildungen, Duodenalatresie, Duodenalstenose, Gallenblasen-Aplasie
44–47	Schwere Beinfehlbildungen (Femur- und Tibia-Aplasie), Herzfehlbildungen
50	Triphalantie des Daumens, Rektumstenose, Analstenose

erhöht das Abortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoidsyndrom, das gekennzeichnet ist durch multiple Fehlbildungen vor allem im Bereich des ZNS des Gesichtsschädels, der Gaumenbildung und der Ohren. Es bestehen zudem vaskuläre Defekte und Intelligenzdefizite.

Retinoide dürfen Frauen im reproduktionsfähigen Alter nur unter strikt eingehaltener Antikonzeption verordnet werden [30, 39].

Thalidomid

Thalidomid verursacht das Bild einer typischen Embryopathie, das gekennzeichnet ist durch das Fehlen oder schwere Deformitäten der langen Röhrenknochen, intestinale Atresie und Herzfehlbildungen. Der Embryo reagiert mit morphologischen Störungen in einem Zeitraum von Tag 35 bis 50 post conceptionem [61, 77]. Innerhalb dieser sensiblen Phase zeigen sich eindeutig Abhängigkeiten der Fehlbildungstypen vom Zeitpunkt der Embryonalentwicklung [61, 62] (▣ Tab. 6.3). Der genannte Zeitraum stellt jedoch sicher nur das Maximum der sensiblen Phase dar. Auch außerhalb dieser Zeit können wahrscheinlich kleinere morphologische und funktionelle Störungen induziert werden, der Nachweis ist jedoch häufig schwierig. Obwohl mittlerweile viele Jahre seit dem Erkennen der Thalidomid-Embryopathie vergangen sind, ist

es bis heute nicht endgültig gelungen, den Wirkungsmechanismus im Einzelnen vollständig aufzudecken [61, 78]. Auch die Angaben über das Fehlbildungsrisiko schwanken stark zwischen etwa 50 % [77] und 100 % [61]. Thalidomid ist ein gutes Beispiel für die Bedeutung des genetischen Hintergrundes, da die Substanz beim Menschen sehr stark teratogen, bei fast allen anderen getesteten Säugern aber nicht teratogen ist. Wenn Tierspezies auf Thalidomid teratogen reagieren, ergeben sich die gleichen sensiblen Phasen der embryonalen Entwicklung [1, 130].

Virustatika

Ganciclovir ist chemisch eng verwandt mit Aciclovir und wirkt effektiv gegen das Cytomegalie-Virus (CMV). Im Tierversuch ist Ganciclovir mutagen und teratogen, sodass für die Anwendung in der Schwangerschaft eine Kontraindikation besteht. Für Aciclovir ist kein embryo- oder fetotoxisches Risiko bekannt.

ZNS-aktive Verbindungen

Benzodiazepine sind gut wirksame Medikamente, die hauptsächlich zur Krisenintervention bei einer Vielzahl von psychischen Problemen unentbehrlich sind. Sie beinhalten jedoch ein hohes Suchtpotenzial. Es ist davon auszugehen, dass nach dreimonatiger regelmäßiger täg-

licher Einnahme eine Abhängigkeit besteht. Benzodiazepine dienen aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht als Langzeittherapeutika. Bezüglich einer teratogenen Wirkung muss auf das gehäufte Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bei der Substanzeinnahme im ersten Trimenon hingewiesen werden [37]. Außerdem wurden in Einzelfällen Herzfehler, kombinierte Defekte sowie Anpassungsschwierigkeiten registriert. Bekannt ist bei der Langzeitanwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft das sogenannte „Floppy-infant-Syndrom“.

Zytostatika

Zytostatika haben beim Menschen embryo- und fetotoxische Wirkungen, die deutlich phasen- und dosisabhängig sind. Zudem sind sie alle mutagen und kanzerogen. Sie schädigen durch gezielte Eingriffe in die DNA-Synthese oder die Mitose schnell wachsender Zellpopulationen.

6.1.4 Arzneistoffe ohne embryo-/fetotoxische Auswirkungen

Basierend auf Erfahrungen seit Jahren eingeführter Medikamente hat sich eine Gruppe von Arzneimitteln herauskristallisiert, deren Applikation in der Schwangerschaft weitgehend ungefährlich ist. Diese Arzneimittel werden als Arzneimittel der Wahl bezeichnet und sind in **▣** Tab. 6.4 aufgelistet.

6.1.5 Biomedizinische Human-Arzneimittel

Zu den biomedizinischen Human-Arzneimitteln gehören neben Arzneimitteln für sogenannte neuartige Therapien (ATMP) hauptsächlich Impfstoffe und Antikörper. Die Impfstoffe und Antikörper haben mit der aktiven und passiven Immunisierung auch bei schwangeren Frauen die Aufgabe, das Immunsystem zum Schutz von Infektionskrankheiten zu aktivieren.

Zum Aufbau des Impfschutzes gegen impfpräventable Infektionskrankheiten stehen unterschiedliche Impfstoffarten zur Verfügung, die das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in ihrer Qua-

lität, Wirksamkeit und Sicherheit überwacht. Es werden zwei Hauptgruppen unterschieden. Totimpfstoffe (inaktivierte Impfstoffe) und abgeschwächte (attenuierte) Lebendimpfstoffe (**▣** Tab. 6.5).

Impfstoffe sind gekennzeichnet durch Verlust der Pathogenität des jeweiligen Erregers und durch den Erhalt der Antigenität. Für keinen der in Deutschland zur Verfügung stehenden Impfstoffe haben sich entwicklungsstoxische Eigenschaften gezeigt [34, 95].

Impfstoffe können einzeln oder teilweise auch in Kombination (Kombinationsimpfstoffe) zur Mehrfachimpfung verabreicht werden.

In Deutschland erfolgen Impfungen auf Basis der Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision des Robert-Koch-Instituts Berlin [89].

Lebendimpfstoffe

Bei den Lebendimpfstoffen handelt es sich um Ganzkeimvakzine, deren Viren oder Bakterien ihre Virulenz verloren bzw. abgeschwächt (attenuiert) haben. Die Monogenität und Replikationsfähigkeit bleiben erhalten. So verhindert z. B. eine zeitgerechte Röteln-Impfung eine Infektion mit dem Erreger in der Schwangerschaft (**●** Abb. 6.2). Lebendimpfstoffe erzeugen eine wesentlich länger anhaltende Immunität als Totimpfstoffe.

Totimpfstoffe

Totimpfstoffe sind inaktivierte Impfstoffe, die als Wirksubstanz nicht vermehrungsfähige Antigene enthalten. Sie bestehen entweder aus abgetöteten Erregern (Ganzkeime) oder aus gereinigten Antigenstrukturen von Bakterien bzw. Viren (Komponentenimpfstoffe; **▣** Tab. 6.5). In neuerer Zeit gehören dazu auch die biotechnologisch hergestellten Virus-like-particles-Impfstoffe (HPV), die eine sehr effiziente B-Zell-Antwort hervorrufen.

Eine Sonderform der Totimpfstoffe stellen die Toxoidimpfstoffe dar. Sie enthalten als wirksame Bestandteile inaktivierte Toxoide, die zur Immunisierung nur dann wirksam sind, wenn nicht der Krankheitserreger selber, sondern sein Toxin die hauptsächlichen Krankheitssymp-

■ **Tab. 6.4** Arzneistoffe, bei deren Anwendung nach dem heutigen Kenntnisstand mit keinen embryo- oder fetotoxischen Auswirkungen zu rechnen ist

Arzneistoffgruppe	Arzneistoffe
Analgetika	Paracetamol
Antazida	Aluminium- und Magnesiumverbindungen, Sucralfat
Antiallergika	Clemastin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Dimetinden, Meclozin
Antiasthmatika	Cromoglicinsäure, β_2 -Sympathomimetika, Theophyllin
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Clindamycin
Antidiabetika	Insuline, Humaninsulin, Insulin lispro
Antiemetika	Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Meclozin, Metoclopramid
Antihypertonika	β_1 -selektive Adrenozeptorenblocker, Methyldopa
Antihypotonika	Oxilofrin, Etilefrin
Antikoagulanzen	Heparine, niedermolekulare Heparine
Antimykotika	Amphotericin B (lokal), Nystatin (lokal), Clotrimazol (lokal), Miconazol (lokal)
Antitussiva	Pipazetat, Dextromethorphan
Hormone	Insuline, Schilddrüsenhormone
Laxanzien	Bisacodyl, Füll- und Quellstoffe, Lactulose
Magen-Darm-Mittel	Dimeticon, Ranitidin, Famotidin
Malariaphylaxe	Chloroquin, Proguanil
Schnupfenmittel	Tramazolin
Sekretolytika	Acetylcystein (ACC), Ambroxol, Bromhexin
Tokolytika	Fenoterol, Ritodrin
Tuberkulostatika	Ethambutol, Isoniazid
Virustatika	Aciclovir (lokal, aber auch systemisch möglich)
Vitamin-B-Komplex, Vitamine C, D, E und Derivate	Unter Beachtung der RDA (Recommended Dietary Allowance) der FDA (Food and Drug Administration)



● **Abb. 6.2** Röteln, ca. 30 SSW. Exanthembildung, Ikterus, Kataraktbildung rechtes Auge

tome hervorruft. Toxine kommen gegen **Diphtherie** und **Tetanus** zum Einsatz.

Rekombinante Impfstoffe

Neben den chemischen oder physikalischen Verfahren zur Herstellung klassischer Impfstoffe kann mittels **Gentechnik** auch ein sogenannter **rekombinanter Impfstoff** produziert werden. Der rekombinante Impfstoff basiert auf einer Kombination aus zwei Mikroorganismen:

1. dem **Krankheitserreger** (bzw. seiner DNA) und
2. einer Zelle (Bakterien- oder Hefezellen).

Die Bakterien- oder Hefezellen lesen die in der DNA verschlüsselten Informationen und bauen anhand dieser Informationen das Antigen auf, das dann als Impfstoff Verwendung findet. Oft reicht ein einziges markantes Merkmal von der Oberfläche eines Krankheitserregers aus, um das **Immunsystem** zu aktivieren.

Rekombinante Impfstoffe kommen beispielsweise bei Impfungen gegen folgende Krankheitserreger zum Einsatz:

- Hepatitis A und B,

- Cholera,
- humanes Papillomvirus (HPV).

Konjugatimpfstoffe

Konjugatimpfstoffe sind nichtzelluläre, rekombinante Impfstoffe, die aus verschiedenen isolierten Merkmalen des Erregers künstlich hergestellt werden. Bei diesen Impfstoffen ist ein Teil des Krankheitserregers, z. B. ein Baustein aus der Zellwand, an ein Protein als Transportmittel gebunden, das eine verstärkte Immunreaktion auslöst.

Konjugierte Impfstoffe stehen zum Beispiel gegen folgende Krankheitserreger zur Verfügung:

- *Haemophilus influenzae* Typ B,
- Meningokokken Typ C,
- Pneumokokken.

DNA-Impfstoffe

Bei den DNA-Impfstoffen werden, im Gegensatz zu den rekombinanten Impfstoffen, Teilstücke des Erbguts (DNA) von Bakterien oder Viren direkt in die Zellen des Menschen eingeschleust. Nach der Integration der Fremd-DNA in die

Empfängerzelle wird dort das Impfstoffantigen exprimiert. Der Vorteil dieser genetischen Immunisierung besteht darin, dass die vom Organismus nachgebildeten Antigene mehrere Wochen in der Blutbahn zirkulieren können und auch eine zelluläre Immunität auslösen.

Nachteile der DNA-Impfstoffe bestehen im Risiko der Kanzerogenität durch Beeinflussung von tumorsuppressiven Genen im Rahmen der Implantation der Fremd-DNA in das Genom sowie in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Resistenzen gegen Antibiotika durch den Gentransfer. Die Applikation der DNA-Impfung erfolgt in der Regel intramuskulär.

Adjuvanzien

Bei einem Großteil der Impfstoffe ist der Antigengehalt (abgeschwächte Erreger bzw. Erregerbestandteile) zur Auslösung einer Antikörperanstiegs oft nicht ausreichend. Zur Verstärkung der Antikörperbildung im Blut werden den Impfstoffen daher Zusatzstoffe hinzugefügt. Typische Adjuvanzien sind **Aluminiumsalze**, zudem kommen auch neue Adjuvanzien wie AS04 oder MF59 zum Einsatz, die stärkere und länger anhaltende „Immunreaktionen“ in Form eines hohen Antikörpertiters entstehen lassen und insbesondere auch die zelluläre Immunität stimulieren. Es handelt sich dabei um Öl-in-Wasser-Emulsionen, die aus Squalen, dem Tensid Polysorbat 80 und künstlichem Vitamin E bestehen.

Neue Impfstoffarten

Auf der Basis neuer gentechnologischer Verfahren wurden mRNA- und Vektorimpfstoffe entwickelt, die gegenwärtig zur Schutzimpfung gegen SARS-CoV-2- Infektionen zum Einsatz kommen.

Die mRNA-Impfstoffe bestehen aus einzelsträngiger Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA), welche die genetische Information für den Aufbau eines Proteins sowie den „Bauplan“ oder Code eines bestimmten Antigens enthält und auf der Zelloberfläche des Geimpften etabliert. Der mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 ist so konzipiert, dass er dem Körper den Code für die Produktion eines nichtinfektiosen viralen Spike-

■ **Tab. 6.5** Schematische Einteilung der Impfstoffe [95]

Impfstoffart	Beispiele
Lebendimpfstoffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Masern ■ Mumps ■ Röteln ■ Varizellen ■ Typhus (oraler Impfstoff) ■ Gelbfieber
Totimpfstoffe	<p>Inaktivierte Impfstoffe aus Mikroorganismen (Ganzkeime):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Poliomyelitis (IPV) ■ Tollwut ■ Hepatitis A ■ FSME ■ Pertussis (Ganzkeim) ■ Cholera (oral/parenteral) <p>Komponentenimpfstoffe (Spaltvakzine, Polysaccharide, Toxoide, gentechnologische Impfstoffe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Pertussis (azellulär) ■ Influenza ■ Hepatitis B ■ Humane Papillomviren (HPV) ■ Tetanus ■ Diphtherie (Toxoidimpfstoff) ■ Pneumokokken ■ <i>Haemophilus influenzae</i> b

Proteins bereitstellt, sodass daraufhin mittels T-Zellen und über die Produktion von neutralisierenden Antikörpern eine Immunantwort erfolgen kann. Der mRNA-Impfstoff selbst enthält keine viralen Proteine, sondern nur die Informationen, die unsere eigenen Zellen benötigen, um ein Virusmerkmal zu produzieren, das die gewünschte Immunantwort auslöst.

Vektorimpfstoffe verwenden als Plattform einen Trägervirus, der das Genmaterial für ein Impf-Antigen enthält. Der Vektor agiert in der Weise, dass er gleichsam als Abgabevirus das genetische Material in die Körperzellen einschleust. Der Organismus wird angewiesen, das Antigen aus der Bauanleitung zu bilden und eine Immunantwort gegen das SARS-CoV-2-