

Off-Label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft

Christof Schaefer

Viele Arzneimittelanwendungen in der Schwangerschaft sind Off-Label-Use, weil Arzneimittel in aller Regel nicht an schwangeren Frauen untersucht werden und entsprechende Warnhinweise im Beipackzettel und in der Fachinformation enthalten sind. Trotzdem gibt es zahlreiche Situationen, in denen eine derartige Verordnung zwingend ist.

Risikoklassifikationen und kurz gefasste Informationen zur Schwangerschaft in der Roten Liste oder auf Packungsbeilagen sind häufig nicht am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand orientiert und zu allgemein gehalten. Auf der anderen Seite liegen für die meisten Arzneimittel keine für eine differenzierte Bewertung ausreichenden Daten, d.h. epidemiologische Studien zur Verträglichkeit für den Embryo vor. Tierexperimentelle Ergebnisse helfen nur wenig weiter, da zwar die beim Menschen bekannten teratogenen Substanzen auch in geeigneten Tierversuchen zu Schädigungen führen, umgekehrt die nicht selten ermittelten Auffälligkeiten im Tierversuch aber nicht zwangsläufig teratogene Effekte beim Menschen erwarten lassen.

Der teilweise unbefriedigende Kenntnisstand, Schwierigkeiten mit der Interpretation von epidemiologischen Studien sowie undurchschaubare Kriterien bei der Klassifizierung von Medikamenten in der Schwangerschaft begünstigen eine Fehleinschätzung des Arzneimittelrisikos mit der Folge, dass

- notwendige Verordnungen unterbleiben oder verschriebene Medikamente nicht eingenommen werden (schlechte Compliance);
- nach bereits erfolgter Einnahme vermeintlich suspekter Medikamente erwünschte und intakte Schwangerschaften abgebrochen werden oder nicht gerechtfertigte (invasive) Diagnostik durchgeführt wird;

- unzureichend erprobte oder risikante Arzneimittel mit erhöhtem Fehlbildungsrisiko verschrieben werden, weil die üblichen Angaben keine vergleichende Risikobewertung erlauben.

Was ist ein Off-Label-Use?

Unter Off-Label-Use versteht man die Behandlung mit einem Medikament, das für die zu behandelnde Erkrankung, d.h. die vorgesehene Indikation oder/und für die betreffende Patientengruppe (z.B. Schwangere, Kinder) nicht zugelassen ist. Die Zulassung für Erkrankungen ist im Beipackzettel, in der Roten Liste oder in der ausführlicheren vom Hersteller verfassten Fachinformation im Abschnitt „Anwendung“ zu finden. Die Zulassung für Schwangere wird im Allgemeinen nicht explizit genannt. Der Hinweis „kontraindiziert in der Schwangerschaft“ oder „Schwangerschaft“ im Absatz „Gegenanzeigen“ zeigt jedoch an, dass eine dennoch durchgeführte Behandlung einem Off-Label-Use entspricht.

Ebenso wie in der Kinderheilkunde ist eine Therapie bei Schwangeren häufig nur off label möglich, weil für viele Erkrankungen keine Medikamente ohne den Vermerk „Gegenanzeige: Schwangerschaft“ verfügbar sind.

Grotesk wird die Situation, wenn eine lebensrettende Maßnahme mit einer Kontraindikation für Schwangere bewehrt wird, wie z.B. bis vor weni-

gen Jahren ein Tollwutimpfstoff. Bei Befolgen dieses Hinweises unterbliebe die postexpositionelle Prophylaxe als einzig wirksame Behandlung einer tödlich verlaufenden Infektion aus angeblicher Rücksicht auf ein untestelltes embryotoxisches Risiko. Da keines der vier in den letzten Jahrzehnten in Deutschland verstorbenen Tollwutopfer eine schwangere Frau war, wurde dieser Hinweis offenbar nicht so genau genommen, da anzunehmen ist, dass unter den zahlreichen behandelten Patientinnen mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auch Schwangere mit Kontakt zu infizierten Tieren waren.

Risikoinformationen zu lapidar gefasst

Zu den primären Informationsquellen, von denen man sich Angaben zur Anwendung in der Schwangerschaft erhofft, gehören Beipackzettel, Rote und Gelbe Liste sowie die ausführlichere so genannte Fachinformation des Herstellers. In deren Abschnitt 4.3 werden Gegenanzeigen formuliert (z.B. „Schwangerschaft“), im Abschnitt 4.6 ggf. differenziertere Einschränkungen wie z.B. „bei vitaler Indikation“, und unter 5.3 werden tierexperimentelle Erkenntnisse genannt.

In der Roten Liste finden sich an entsprechender Stelle folgende einführende Hinweise zur Schwangerschaft: „... In zunehmendem Maße wurden und werden (...) Anwendungsbeschränkungen angegeben, auch wenn keine entsprechenden Befunde vorliegen. Eine Gegenanzeige (Kontraindikation) oder Anwendungsbeschränkung (Strenge Indikationsstellung) in der Schwangerschaft lässt den Arzt im

Unklaren, wie schwerwiegend diese Angabe sein kann.“ Die Angabe der in der Roten Liste für die Schwangerschaft benutzten Chiffren (Gr 1–11; s. Tab. 1) „beinhaltet auch den nur theoretisch begründeten Verdacht auf eine Schädigung (...). Dem Grundsatz (...) strenger Indikationsstellung (...) tragen Hersteller Rechnung, die Einschränkungen in der Schwangerschaft angeben und dies mit Gr 1–Gr 3 (keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkung) begründen.“

Die Missverständlichkeit dieser Ausführungen und die für klinische Entscheidungen häufig zu allgemeinen Risikoklassifizierungen sind kein spezifisch deutsches Problem. Auch in anderen Ländern werden praktikablere Risikotexte eingefordert, z.B. angesichts der ebenfalls unbefriedigenden Erfahrungen mit der FDA-Klassifizierung in den USA (2).

Bedeutet „Gegenanzeige Schwangerschaft“ immer ein hohes Risiko?

Es ist verständlich, dass Zulassungsbehörden und Hersteller von Arzneimitteln ein potenzielles Risiko anders betrachten als die Ärztin/der Arzt, die/der eine einzelne Schwangere behandelt und berät: Ein gering erhöhtes Fehlbildungsrisiko, das in einem relativen Risiko (RR) von beispielsweise 1,2 zum Ausdruck kommt, ist als individuelles Risiko zu vernachlässigen und für die Beratung einer einzelnen Schwangeren irrelevant. Wenn jedoch mit einer Zahl von 10.000 im ersten Trimenon behandelten Schwangeren gerechnet wird, sind bei einem relativen Risiko von 1,2 und einer Prävalenz für große Fehlbildungen (Hintergrundrisiko für alle Schwangeren) von 3% 60 geschädigte Kinder zusätzlich zu erwarten.

Doch nicht nur bei Hinweisen auf Teratogenität, sondern auch bei unzureichender Datenlage oder sogar trotz ausreichender Erprobung werden „Kontraindikationen“ gegen die Behandlung Schwangerer festgelegt. Das

Weglassen der Gegenanzeige Schwangerschaft orientiert sich häufig nicht am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, auch nicht an Therapiestandards oder Leitlinien, sondern an haftungsrechtlichen und auch an ökonomischen Interessen des Herstellers.

Das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) prüft bei Zulassungen von Medikamenten die Warnhinweise auf Aktualität und Widersprüchlichkeit, um die Angaben in den o.g. Informationsmedien verlässlicher und in der Praxis anwendbarer zu gestalten. Wie das BfArM, so empfiehlt auch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) in London: „Wenn es keine sicherere Behandlungsoption gibt und eine Behandlung nicht aufgeschoben werden kann, sollte das in Frage kommende

Medikament nicht als kontraindiziert bewertet werden“ (4).

Das Beispiel Misoprostol

Seit 1985 ist Misoprostol (Cytotec) in über 80 Ländern als Ulkusmedikament zugelassen, nicht jedoch für gynäkologisch-geburtshilfliche Indikationen. Allerdings erwähnt die US-Zulassungsbehörde FDA Misoprostol in Kombination mit Mifepriston zum Schwangerschaftsabbruch.

Als Prostaglandin-E₁-Derivat hat Misoprostol ein günstiges Nebenwirkungsprofil ohne nennenswerte Effekte auf Bronchien oder Blutgefäße und den Vorteil gegenüber anderen Prostaglandinprodukten, dass es oral, sublingual, vaginal und rektal angewendet werden kann. Eine infektionsbegünstigende invasive Applikation ist also nicht erforderlich. Die

In der Roten Liste benutzte Risikoklassifizierung für die Schwangerschaft

- Gr 1:** Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
- Gr 2:** Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.
- Gr 3:** Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.
- Gr 4:** Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
- Gr 5:** Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.
- Gr 6:** Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
- Gr 7:** Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon).
- Gr 8:** Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen (2. und 3. Trimenon).
- Gr 9:** Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen beim Menschen.
- Gr 10:** Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.
- Gr 11:** Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.

Tab. 1: In der Roten Liste werden diese Chiffren benutzt, um die Erfahrungen beim Menschen und im Tierversuch zusammenzufassen.

Lagerung ist problemlos und erfordert keine Kühlung.

Wenn Misoprostol zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs gegeben wird und die Schwangerschaft dann doch erhalten bleibt, besteht ein embryotoxisches Risiko für Disruptionsanomalien der Hirnnerven und Extremitäten (Moebius-Sequenz) (9).

Zur Anwendung in der Geburtshilfe zeigen zahlreiche Studien und Cochrane Reviews, dass eine orale und vaginale Applikation bei Beachtung bekannter Vorsichtsregeln (vorangehende Sectio, Dosis etc.) sicher und wirksam ist (z.B. 1). Die bisher größte randomisierte Studie, die Misoprostol per os mit Dinoprostol vaginal bei 741 Schwangeren vergleicht, bestätigt die gute Verträglichkeit und ermittelt eine höhere Akzeptanz bei der Misoprostolbehandlung (3).

ACOG hat vorsichtige Empfehlung zu Misoprostol herausgegeben

Gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgesellschaften in manchen Ländern positionieren sich inzwischen und geben vorsichtige Empfehlungen zum nicht zugelassenen Misoprostol in der Geburtshilfe heraus, wie z.B. die nordamerikanische ACOG, die sinngemäß schreibt: „*Falls Misoprostol zur Zervixreifung eingesetzt wird, sollten 25 µg als Initialdosis betrachtet werden...*“ und das englische RCOG: „*Eine vaginale Anwendung von Misoprostol erscheint effektiver als intravaginale oder intrazervikale PGE₂-Präparate oder Oxytocin, die Anwendungssicherheit ist noch unklar, daher sollte eine Misoprostolanwendung nur im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien erfolgen...*“.

Eine Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe findet sich in der kürzlich veröffentlichten Leitlinie „Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie“ (<http://www.dggg.de>, > Leitlinien > 4. Prä-

natal- und Geburtsmedizin > 4.3. Schwangerschaft > 4.3.2. Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie).

Gründe für die Nichtzulassung

Misoprostol ist ein preiswertes Medikament, weil es als langfristig angewendetes Ulkusmittel konkurrenzfähig mit anderen Ulkustherapeutika sein muss. Die einmalige und im Vergleich zur Anwendung bei Ulkus (z.B. 4x200 µg/Tag) sehr niedrige Dosis bei gynäkologisch-geburtshilflichen Indikationen kostet nur wenige Cent und ist daher für einen Hersteller ökonomisch uninteressant. Ein anderer Grund sind Initiativen von Abtreibungsgegnern in den USA, die eine Ausweitung des Anwendungsbereichs auf gynäkologische Indikationen argwöhnisch betrachten und im Internet vehement gegen einen Off-Label-Use von Misoprostol vorgehen, eine Bewegung, die sich gegen die gesamte Produktpalette des Herstellers wenden könnte. Ferner wird vom gleichen Hersteller ein erheblich teureres, für die Geburtseinleitung zugelassenes, ausschließlich invasiv zu verabreichendes PGE₂-Präparat (Dinoproston; z.B. *Minprostin E₂*) angeboten, dem Misoprostol eine Konkurrenz wäre. Aus Herstellerperspektive gibt es also kaum Gründe, eine Indikationserweiterung zu beantragen.

Anfang 2006 wurde Misoprostol in Deutschland ganz vom Markt genommen. Das heißt, dass es nur im Ausland zu beziehen ist. Stellt sich hierzulande die Situation dar als Entscheidung zwischen einer einfach anzuwendenden, kostengünstigen, aber vermeintlich juristisch problematischen Medikation (Misoprostol) und einer rund 100mal teureren, umständlicheren, aber zugelassenen Therapieoption (Dinoproston), so ergeben sich für die so genannte Dritte Welt ganz andere Implikationen. Weeks und Mitarbeiter (11) haben kürzlich darauf hingewiesen, dass bei-

spielsweise in den Ländern Afrikas die Nichtzulassung dieses einfach anzuwendenden, nicht kühlpflichtigen, preisgünstigen Prostaglandins in erheblichem Maße für die Mutter-Kind-Sterblichkeit verantwortlich ist, abgesehen vom unnötigen Verbrauch der beschränkten finanziellen Ressourcen. In diesen Ländern orientiert man sich vor allem am Zulassungsstatus in Großbritannien und den USA. Selbst dort, wo Misoprostol als Ulkuspräparat zur Verfügung steht, ergeben sich unnötige Risiken bei der Teilung der für gynäkologisch-geburtshilfliche Indikationen zu hoch dosierten Tablette, d.h. fetale Hypoxie und Uterusruptur können aus einer versehentlichen Überdosierung resultieren.

Weeks und Mitarbeiter (11) resümieren: „*The pharmaceutical industry's refusal to apply for a license in this situation raises serious ethical questions*“. Die ethische Problematik gewinnt vor allem dann an Bedeutung, wenn der Hersteller am Patentschutz festhält und damit anderen die Möglichkeit nimmt, das Produkt anzubieten. Derzeit ist es den Zulassungsbehörden trotz evidenten Bedarfs rechtlich nicht möglich, eine Zulassungserweiterung von sich aus zu veranlassen. Angesichts der hiesigen Diskussion um Arzneimittelbudgets und der wesentlich gewichtigeren oben angesprochenen globalen Bedeutung dieses essenziellen Arzneimittels gibt es dringenden weiteren Diskussions- und Handlungsbedarf. Misoprostol steht in der 2005-WHO-Liste der *essential medications*.

Das Beispiel Nifedipin

Nifedipin (z.B. *Adalat*) wird inzwischen in vielen Ländern als Tokolytikum den Betamimetika vorgezogen, eine Zulassung für diese Indikation besteht jedoch nicht. In der Roten Liste findet sich der Hinweis auf N 33 in den roten Seiten. Dort heißt es ebenso wie unter Abschnitt 4.3 in der Fachinformation „kontraindiziert in der Schwangerschaft“. Allerdings

wird dieser Hinweis unter Abschnitt 4.6 wieder relativiert, indem einer Anwendung „bei vitaler Indikation“ nicht widersprochen wird. Man kann nun darüber streiten, ob eine Tokolyse mit Nifedipin eine vitale Indikation darstellt, da andere zugelassene Tokolytika zur Verfügung stehen. Insofern ist bei einer tokolytischen Applikation von Nifedipin von einem Off-Label-Use auszugehen. Im Gegensatz zu Misoprostol bestehen beim Markenführer aber Tendenzen, die Kontraindikation Schwangerschaft zu lockern. Da keine Kostenrückerstattung erfolgt, wird Nifedipin derzeit höchstens in Kliniken eingesetzt. Wie Misoprostol steht Nifedipin in der 2005-WHO-Liste der *essential medications*.

Das Beispiel Phenprocoumon

Der Markenführer des in Deutschland vorwiegend benutzten Cumarin-Antikoagulans Phenprocoumon (z.B. *Marcumar*) bezeichnet sein Produkt als kontraindiziert in der Schwangerschaft und gibt an, dass drei Monate Abstand zu einer Schwangerschaft eingehalten werden müssen. Die anderen Anbieter von Phenprocoumon fordern lediglich eine strenge Indikationsstellung. Da demnach keine einheitliche Bewertung i.S. einer Kontraindikation vorliegt, stellt eine Therapie Schwangerer keinen Off-Label-Use dar.

Die Forderung nach drei Monaten Abstand zu einer Schwangerschaft ist durch wissenschaftliche Daten ebenso wenig belegt wie die häufig beschriebene sensible Phase in Schwangerschaftswoche 6–9 und das mit einer Exposition in dieser Phase verbundene Risiko von 5–15% für Cumarinembryopathien. Eine große, kürzliche publizierte Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulans behandelt wurde, ermittelte zwar ein mit 4,9% vs. 1,4% (OR 3,86) signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimenon. Die

beobachteten Fehlbildungen waren jedoch heterogen. Nur zwei Cumarinembryopathien wurden unter insgesamt 356 Lebendgeborenen beobachtet (0,6%). Beide waren deutlich länger als bis zur Schwangerschaftswoche 8 p.m. bzw. ausschließlich danach exponiert (7). Das Spontanabortrisiko war um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Der Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft aufgrund einer (versehentlichen) Exposition in der (Früh-)Schwangerschaft ist nicht indiziert. Die Entwicklung des Feten sollte im Fall einer Exposition jedoch mit hoch auflösendem Ultraschall kontrolliert werden.

Gerichte verpflichten unter bestimmten Bedingungen zum Off-Label-Use

Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln dann nicht rechtswidrig, wenn das für Schwangere nicht zugelassene Medikament nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht. Die Unbedenklichkeit ist relativ zu verstehen, das heißt, es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint, und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter. Bei dieser Handlungsoption handelt es sich stets um eine Einzelfallentscheidung. Ob eine gleichwertige therapeutische Alternative existiert, ist individuell vom Arzt zu bestimmen – unter Berücksichtigung der jeweiligen Neben- und Wechselwirkungen.

Zivilrechtliche Grundlage zum Off-Label-Use ist auch heute noch das sogenannte Aciclovir-Urteil des Oberlandesgerichts Köln (30.5.1990 – Az. 27 U 169/87), das wegen unterlassener Aciclovir-Behandlung einer Herpes-Enzephalitis gefällt wurde, für die

damals keine Zulassung vorlag. Aus diesem Urteil kann sogar ausnahmsweise eine Rechtspflicht zum Off-Label-Use abgeleitet werden, wenn für eine behandlungsbedürftige, schwerwiegende Erkrankung keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen (10).

Off-Label-Use ist Gewährung einer zusätzlichen Heilungschance

Das Urteil verdeutlicht die Relativität des Begriffs „Standardbehandlung“. In vielen Fällen entspricht der Zulassungsstandard des Präparats zugleich dem Behandlungsstandard. Eine neue Arzneimitteltherapie wird dann zum Standard, wenn sie an einem für Aussagen über die Nutzen-Risiko-Bilanz ausreichend großen Patientenkreis medizinisch-wissenschaftlich erprobt und im Wesentlichen unbestritten ist – und für den jeweiligen Patienten risikoärmer oder weniger belastend ist oder bessere Heilungschancen verspricht. Existiert noch gar kein Behandlungsstandard, kommt dem Off-Label-Use eher der Charakter der Gewährung einer zusätzlichen Heilungschance zu. Hierbei muss der jeweilige Patient in besonderer Weise über den Nutzen und die speziellen Risiken aufgeklärt werden, die sich aus der Zulassungsüberschreitung ergeben (5).

Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Therapie Schwangerer geht es unabhängig von einer formalen Gegenanzeige („kontraindiziert“) oder einer „strengen Indikationsstellung“ in der Schwangerschaft darum, dass bei der Auswahl eines akzeptablen Mittels im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das Medikament herausgefunden werden muss, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente vorliegen. Juristisch wird die wissenschaftliche Datenlage höher bewertet als die

Regeln bei der Verschreibung von Arzneimitteln bei Schwangeren

- Eine (potenziell) Schwangere sollte nur mit Medikamenten behandelt werden, die schon seit vielen Jahren eingeführt sind. Voraussetzung ist natürlich, dass keine embryotoxischen Bedenken vorliegen. Neue Arzneimittel bergen ein unwägbares Risiko, und in vielen Fällen handelt es sich um „Pseudoinnovationen“ ohne erwiesenen therapeutischen Vorteil.
- Eine Monotherapie ist anzustreben.
- Die Dosis eines Medikaments ist so niedrig wie therapeutisch möglich zu wählen.
- Die Erkrankung selbst kann ein Risiko für die normale vorgeburtliche Entwicklung darstellen. Auch schwere Belastungen wie Schmerzen oder psychische Konflikte können den Schwangerschaftsverlauf gefährden. Das Unterlassen einer therapeutischen Intervention kann ein größeres Risiko für das Ungeborene darstellen als die Behandlung selbst.
- Relativ unproblematisch ist die Auswahl eines gut erprobten und für den Embryo verträglichen Mittels bei Allergien, Asthma, bakteriellen Infektionen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, Gastritis, Glaukom, Hyperemesis, Hypertonus, Refluxösophagitis und Schmerzen sowie psychiatrischen Erkrankungen (6; www.frauen-und-psychiatrie.de). Bei anderen Indikationen wie zum Beispiel Epilepsie, rheumatischen Erkrankungen (Immunsuppressiva und immunmodulatorische Substanzen), Koagulopathien (Cumarin-Antikoagulanzen) und Malignomen kann man jedoch oft nicht auf teratogene oder unzureichend erprobte Medikamente in der Schwangerschaft verzichten.

Tab. 2: Soll medikamentös behandelt werden, und wenn ja womit? Regeln helfen bei der Entscheidungsfindung.

Beispiele für ausreichend erprobte Medikamente

Erkrankung	prinzipiell akzeptable Arzneimittel (spezielle Einschränkungen beachten, ggf. individuelle Beratung!)
Allergien	Clemastin, Dimetinden, Loratadin
Asthma	β ₂ -Sympathikomimetika (inhalativ), Glukokortikoide, Theophyllin
bakterielle Infektionen	Penicilline, Cephalosporine (Reserve: Makrolide)
Diabetes mellitus	Humaninsulin
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin, Sulfasalazin, Glukokortikoide (Reserve: Azathioprin)
Gastritis	Antazida, bewährte H ₂ -Blocker wie Ranitidin
Glaukom	Betarezeptorenblocker, Carboanhydrasehemmstoffe, Cholinergika
Hyperemesis	Meclozin, Dimenhydrinat, Metoclopramid
Hypertonus	α-Methyl dopa, Metoprolol, Dihydralazin, Nifedipin
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schmerztherapie	Paracetamol, ggf. + Codein, Ibuprofen, Diclofenac (nur bis Woche 30), ggf. Tramadol (cave sub partu) bei Migräne ggf. Sumatriptan

Tab. 3: Beispiele häufiger Indikationen, zu denen ausreichend erprobte Medikamente zur Behandlung Schwangerer zur Verfügung stehen (8).

formale Klassifizierung. Für die meisten im reproduktionsfähigen Alter vorkommenden Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapieoptionen (s. Tab. 2 und 3).

Eine Alternative zu den kurz gefassten Risikobeschreibungen auf Beipackzetteln, in der Roten Liste usw. wäre, grundsätzlich auf eine formelhafte Risikoklassifizierung zu verzichten. Statt dessen könnte eine vergleichende Bewertung der „pränatalen Verträglichkeit“ (als Summe aller humantoxikologischen und tierexperimentellen Erfahrungen sowie weiterer pharmakologischer Eigenschaften) unter Berücksichtigung anerkannter Therapieempfehlungen zu einer abgestuften Therapieempfehlung speziell für Schwangere zusammengefasst werden, die für alle Frauen im reproduktionsfähigen Alter gelten sollte. Diese Therapieempfehlung umfasst für jede Erkrankung eine Rangfolge der infrage kommenden Medikamente (Mittel der ersten, zweiten, dritten Wahl), die regelmäßig aktualisiert werden muss.

Eine solche Vorgehensweise hat den Vorteil, dass sie neben der praxisorientierten Entscheidungshilfe auch das haftungsrechtliche Dilemma zwischen dem verschreibenden Arzt einerseits und den Arzneimittelherstellern andererseits lockert: Bisher sucht nämlich die Ärztin/der Arzt oft vergeblich das „absolut unbedenkliche“ Medikament, das der Arzneimittelhersteller (aufgrund der weiter oben dargelegten Gründe) nicht als „akzeptabel“ in Schwangerschaft und Stillzeit klassifizieren möchte.

Literatur

1. Alfrevic Z, Weeks A: Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev CD001338, 2006.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob and Stahl. Birth Defects Research A 67 (2003) 207–208.
3. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS: Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. BMJ 332 (2006) 509–513.
4. European Medicines Agency (EMA):

- Discussion paper on contraindications in pregnancy concerning sections 4.3, 4.6 and 5.3 of the summary of product characteristics. London, 2004.
5. Göben J: Off-Label Use: Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches? *Chefarzt Aktuell* 3 (2004).
 6. Rohde A, Schaefer C: *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2006.
 7. Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al.: Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 95 (2006) 949–957.
 8. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 7. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer, München, 2006.
 9. Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino MTV et al.: Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 13 (1999) 147–151.
 10. Schwarz JA, Bass R, Holz-Slomczyk M et al.: Therapieversuche mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen (Compassionate Use) und zugelassenen Arzneimitteln (Off-label Use). *Pharm Ind* 614 (1999) 309–314.
 11. Weeks AD et al.: Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 112 (2005) 269–272.



Autor

Dr. med. Christof Schaefer

Pharmakovigilanz- und
Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie
Berliner Betrieb für Zentrale
Gesundheitliche Aufgaben
(BBGes)
Spandauer Damm 130, Haus 10,
14050 Berlin
schaefer@embryotox.de

Anfang September 2006 ist die vollständig überarbeitete bzw. weitgehend neu geschriebene 7. Auflage des Lehrbuchs „Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit“ erschienen; Autoren: C. Schaefer, H. Spielmann, K. Vetter.