



Arzneitherapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Christof SCHAEFER

Abstract

Drugs During Pregnancy and Lactation

Among prescribing doctors uncertainty can still be observed in context with drugs during pregnancy and lactation. Comprehensive information or risk classifications in pharmacopoeias or package leaflets frequently suggest that the majority of drugs should not be taken because of anticipated teratogenic effects. Furthermore, many colleagues fear legal implications by prescribing contraindicated drugs or even those with strongly recommended risk-benefit weighing. In fact most available drugs are insufficiently evaluated in regard to human prenatal toxicity or tolerability in the breast-fed infant.

Since 15 years the Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Teratology Information Service; TIS) in Berlin provides obstetricians, geneticists and other health professionals with information on risk assessment and drugs of choice. Additionally, calculation of X-ray dose, risk estimations of social drugs, and environmental and workplace contaminants are dealt with.

Such individual risk characterizations contribute to the prevention of birth defects and unnecessary diagnostic procedures, termination of wanted pregnancies and last not least weaning because of an overestimated drug risk via breast milk.

Counseled pregnancies are followed up by the TIS Berlin. Data on pregnancy outcome including details of the newborn are collected by questionnaire or phone interview and evaluated in multi-center studies in collaboration with other European TIS. These prospective observational studies substantially contribute to a better understanding of prenatal drug risks and defining drugs of choice.

The present article gives an overview on the current risk discussion of angiotensin II-receptor antagonists, anticonvulsants, lithium, coumarins, co-trimoxazol, retinoids, analgesics, antiasthmatics, antiallergics, and vaccinations.

Keywords: pregnancy, lactation, drug therapy, abnormalities, drug-induced, teratogenicity

Zusammenfassung

Eine Arzneitherapie in Schwangerschaft oder Stillzeit verursacht immer noch große Unsicherheit. Kurzgefasste Informationen in Arzneimittelkompendien und auf Beipackzetteln vermitteln den Eindruck, dass die meisten Produkte nicht verwendet werden dürfen. Viele Kollegen betrachten diese Einträge obendrein als haftungsrechtlich relevant. In der Tat ist die Mehrzahl der heute angebotenen Medikamente formal unzureichend beim Menschen untersucht. Dennoch müssen auch Schwangere und Stillende behandelt werden und Empfehlungen hierzu jenseits der genannten Kurzinformationen gesucht werden. Das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie wird seit 15 Jahren neben Humangenetikern vor allem von Gynäkologen aus dem gesamten Bundesgebiet zum Risiko von Medikamentenexposition in Schwangerschaft (und Stillzeit) gefragt. Gleichzeitig werden hier Therapieempfehlungen gegeben, sowie Risikoabschätzungen zu diagnostischen Eingriffen (Röntgendosis), Drogenkonsum, Schad- und Arbeitsstoffen vorgenommen. Solche individuellen Beratungen können helfen,

- äußerlich induzierte Entwicklungsschäden durch Auswahl unbedenklicher Medikamente zu vermeiden und
- überzogene Diagnostik sowie den Abbruch gewünschter und intakter Schwangerschaften und andererseits unnötiges Abstillen aufgrund von Risikoüberschätzung von Arzneimitteln und anderen Noxen zu verhindern.

Zumindest dort, wo die Datenlage besonders schlecht ist, legt das Berliner Zentrum Wert auf eine Protokollierung des Schwangerschaftsverlaufs einschließlich Befinden des Kindes, um über die Auswertung in epidemiologischen Studien das Risikowissen zu den betreffenden Substanzen präzisieren zu können.

Der Kenntnisstand ist nicht statisch, weil einerseits ständig neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht werden (die möglichst nicht – potentiell – Schwangeren verabreicht werden sollten) und andererseits auch zu alten Präparaten vor Jahrzehnten postulierte Risiken widerlegt - oder neue Risiken entdeckt werden können. Im vorliegenden Beitrag wird zu ausgewählten Arzneimitteln (Angiotensin II-Antagonisten, Antiepileptika, Lithium, Cumarinderivaten, Co-trimoxazol, Retinoiden, Trimethoprim, Schmerz-, Asthma- und antiallergischer Therapie sowie Impfungen) der derzeitige Diskussionsstand skizziert.

Schlüsselwörter: Arzneimittel, Schwangerschaft, Stillzeit, Teratogenität, Risikobewertung

Korrespondenz: Dr. med. Christof Schaefer
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes)
Spandauer Damm 130, Haus 10 14050 Berlin
Tel: +49 (030) 30308111
Fax: +49 (030) 30308122
E-mail: mail@embryotox.de

Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft

Nach heutigem Wissen sind nur wenige Prozent aller bei der Geburt sichtbaren morphologischen Entwicklungsstörungen (Fehlbildungen) durch einen einzelnen äußeren Faktor verursacht. Regelmäßiger Alkoholabusus ist vor Medikamenten und harten Drogen die häufigste teratogene Ursache beim Menschen.

Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen in den vergangenen Jahrzehnten haben sich nur wenige Mittel als tatsächlich entwicklungsstoxisch beim Menschen erwiesen und allein die Retinoide haben als „starke Teratogene“ eine dem Thalidomid vergleichbare schädigende Potenz. Dies mag beruhigen, darf aber andererseits nicht vergessen lassen, dass die Mehrzahl der heute angebotenen Substanzen formal völlig unzureichend hinsichtlich ihrer Verträglichkeit für den Embryo untersucht sind. Man kann nicht ausschließen, dass zahlreiche „schwache“ Teratogene noch nicht entdeckt sind: Arzneimittel, die nur bei einer kleinen Untergruppe Schwangerer mit einer noch nicht definierten genetisch determinierten Prädisposition ihr teratogenes Potential entfalten, in der Gesamtgruppe aller Schwangerer jedoch nur schwer nachweisbar sind. Spezielle genetische Dispositionen zur Entfaltung teratogener Wirksamkeit unterstellt man z.B. den klassischen Antiepileptika mit ihren typischen Entwicklungsstörungen und dem Rauchen, das nur bei einer kleinen Minderheit hierfür disponierter Schwangerer zu Gaumenspalten beim Feten führen kann.

Abbildung 1. Arzneimittel der ersten Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit

Antibiotika

Penicilline
Cephalosporine
Erythromycin

Analgetika

Paracetamol
Ibuprofen (Schwangerschaft nicht nach der 30. Woche)

Antihypertensiva

Metoprolol
 α -Methyldopa
Dihydralazin
(Stillzeit: auch Calciumantagonisten)

Antiasthmatika

Cromoglycinsäure
 β_2 -Sympathikomimetika (inhalativ)
Glukokortikoide
Theophyllin

Antitussiva

Dextromethorphan
Codein (in Einzeldosen)

Mukolytika

Acetylcystein

Antiallergika

Dimetinden
Loratadin

Antiemetika

Meclozin

Als Konsequenz des lückenhaften Wissensstandes gilt immer noch: Schwangere -besser noch: alle Frauen im reproduktionsfähigen Alter dürfen nur mit länger eingeführten, erprobten Mitteln behandelt werden. Neue Arzneisubstanzen sind nur dann in Betracht zu ziehen, wenn ältere unverträglich oder erwiesenermaßen unwirksam sind.

Bewertung von Risikoinformationen

Informationen, die der Arzt über Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft anhand von Packungsbeilagen, Firmenmitteilungen und Roter Liste erhält, sind meist zu allgemein und manchmal irreführend. So kann der Hinweis „in der Schwangerschaft kontraindiziert“ in einem Fall eine ernstzunehmende Warnung vor einem entwicklungsstoxischen Risiko darstellen und in einem anderen Fall nur bedeuten, dass keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Hintergrund dieses Sachverhalts ist die haftungsrechtliche Perspektive des Herstellers. Diese kann aber nicht pauschal und unkritisch vom behandelnden Arzt übernommen werden, weil dann in vielen Fällen jegliche Behandlung einer Schwangeren unterbleiben müsste. Die Pflicht des Arztes, eine Schwangere zu behandeln und damit krankheitsbedingte direkte oder mittelbare Auswirkungen auf den Embryo zu verhindern, zwingt ihn, die formelhaften Warnhinweise im Einzelfall zu übergehen und weiterführende, einschlägige Literatur (z.B. 30, 31; siehe auch Abbildung 1) zu konsultieren oder ein embryonaltoxikologisches Zentrum zu Rate zu ziehen.

Zu besonders tragischen Fehlentscheidungen kommt es, wenn kurz gefasste Warnhinweise oder Risikoklassifizierungen eines Medikamentes zum Anlass genommen werden, eine gewünschte und intakte Schwangerschaft abubrechen. Bei kritischer Bewertung der Situation zeigt sich in den meisten Fällen, dass auch nach Einnahme zu meidender oder kontraindizierter Medikamente keineswegs zwangsläufig ein Risiko vorliegt, das in der Konsequenz zum Abbruch einer Schwangerschaft führen muss. Im Einzelfall können zusätzliche Vorsorgeuntersuchungen wie Ultraschallfeindiagnostik oder α -Fetoprotein-Bestimmung im mütterlichen Serum sinnvoll sein.

Das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Als Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie 1988 gegründet und inzwischen der Berliner Senatsabteilung für Gesundheit zugeordnet hat sich die Einrichtung zu einem bundesweit genutzten Zentrum entwickelt, das von Gynäkologen, Humangenetikern, anderen

Abbildung 2. Die 10 häufigsten Behandlungsindikationen bzw. Gründe für eine Anfrage in der Berliner Embryonaltoxikologie

Psychiatrische Erkrankungen
Asthma und Allergien
Hypertonie
Schmerzen
Drogen/Arzneimittelabusus
Epilepsie
Impfungen und Infektionserkrankungen
Anästhetika
Berufliche Exposition und Umweltfaktoren
Gynäkologische- und Harnwegserkrankungen



Abbildung 3. Übergang von Arzneimittel in die Muttermilch

Die angegebenen M/P-Quotienten sind Mittelwerte. Die Prozentangaben stellen den Anteil der mütterlichen Tagesdosis pro kg Körpergewicht dar, den ein vollgestillter Säugling in 24 Std. pro kg Körpergewicht maximal erhält.

Arzneimittel	M/P-Quotient	% der mütterlichen Dosis pro kg KG
Atenolol	1,5	8-19
Chlortalidon	0,06	15,5
Captopril	0,03	0,014
Pentoxifyverin	10	1,7
Propylthiouracil	0,1	1,5
Carbimazol	1	11,7
Lithium	1	80
Acetylsalicylsäure	0,1	10-70

Fachärzten, Giftinformationszentren, Apothekern usw. genutzt wird. Ähnlich wie die anderen europäischen und nordamerikanischen teratologischen Zentren, werden auch in Berlin systematisch Schwangerschaftsverläufe nach Arzneimittelexposition dokumentiert. Ab 2004 geschieht dies „offiziell“ für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), um im Rahmen eines Pharmakovigilanzprojektes die erhobenen Falldaten auszuwerten und Risikoabschätzungen zu Arzneimitteln zu präzisieren.

Die Anfragen an die Berliner Beratungsstelle, derzeit knapp 7.000 pro Jahr, kommen zu etwa 20% aus Berlin und zu 80% aus den anderen Bundesländern.

Abbildung 2 zeigt die am häufigsten genannten Behandlungsindikationen bzw. Gründe für eine Anfrage. Etwa 70% der Anfragen 2 Exposition und knapp 30% entfallen auf die Stillzeit, 3% der Anfragen betreffen das Risiko einer väterlichen Exposition auf die embryonale Entwicklung.

Unter den Schwangerschaftsanfragen sind Laien, meist die Schwangeren selbst, mit rund einem Drittel vertreten. Häufig rufen sie auf Veranlassung ihres Gynäkologen an. Dies wird von der Berliner Einrichtung jedoch nicht gerne gesehen, insbesondere dann nicht, wenn Rückfragen zu Therapie und Erkrankung auf fachlicher Ebene erörtert werden sollten.

Aktuelle Aspekte ausgewählter Arzneimittel Angiotensin-II-Antagonisten

Ähnlich den Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmstoffen können die ebenfalls zur Hypertoniebehandlung zugelassenen AT-II-Rezeptor-Antagonisten im 2. und 3. Trimenon die fetale Entwicklung schädigen. Die Berliner Beratungsstelle hat kürzlich 5 Schwangerschaftsverläufe dokumentiert, bei denen nach Behandlung der Mutter in der Spätschwangerschaft mit Candesartan, Losartan oder Valsartan eine oder mehrere der folgenden Auffälligkeiten beobachtet wurden: Oligohydramnion, Anhydramnion, dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen, Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte, Lungenhypoplasie, Extremitätenkontrakturen (29).

Die Frage nach teratogenen Auswirkungen infolge einer Behandlung in der Frühschwangerschaft lässt sich aufgrund der bisher unzu-

reichenden Datenlage nicht präzise beantworten. Uns liegen bisher 45 prospektiv protokollierte Schwangerschaften mit Exposition im 1. Trimenon vor, von denen inzwischen 37 hinsichtlich des Ausgangs der Schwangerschaft bekannt sind. Von 30 lebendgeborenen Kindern weist eines eine grobstrukturelle Fehlbildung (Gaumenspalte) auf und eine Schwangerschaft wurde nach Diagnose einer Exencephalie beendet. Aus dieser Fallserie ergibt sich kein Hinweis auf ein erhebliches teratogenes Risiko. Angesichts der geringen Fallzahl lässt sich ein solches Risiko jedoch auch nicht ausschließen.

Wird eine Patientin (versehentlich) unter Therapie mit einem AT-II-Rezeptor-Antagonisten schwanger, muss die Medikation auf gut erprobte Antihypertensiva umgestellt werden (z.B. Metoprolol, Methyl dopa, Dihydralazin). Der Abbruch einer intakten und gewünschten Schwangerschaft aufgrund einer Exposition während der Embryogenese ist ebenso wenig indiziert wie eine invasive Diagnostik.

Klassische und neuere Antiepileptika

Klassische Antiepileptika, hierzu zählen Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin und Phenobarbital sowie verwandte Substanzen, können beim Menschen teratogen wirken. Generell ist eine Mehrfachtherapie riskanter für die Embryonalentwicklung als eine Monotherapie. Eine Dosis-Risiko-Relation wurde für Valproinsäure in Monotherapie und für Kombinationsbehandlungen mehrerer Antiepileptika nachgewiesen. Obwohl die klassischen Antiepileptika heute zu den am besten untersuchten Arzneimitteln in der Schwangerschaft gehören, sind individuelle Risikoabschätzungen immer noch schwierig. Zwar geht man bei Monotherapie generell von einer lediglich 2-3 fach erhöhten Rate grobstruktureller Fehlbildungen aus. Doch weichen die Ergebnisse auch neuerer Untersuchungen immer noch erheblich voneinander ab, insbesondere wenn kleine Anomalien oder Auswirkungen auf die mentale Entwicklung untersucht werden. Besteht jahrelang Anfallsfreiheit, sollte vor Planung einer Schwangerschaft die Beendigung der antikonvulsiven Behandlung erörtert werden.

Speziell bei Carbamazepin muss mit einem 10-20fach erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte, insbesondere Spina bifida, gerechnet werden, d.h. ein bis zwei von 100 exponierten Kindern sind betroffen. Außerdem wurden gehäuft Hypospadien und Mikrocephalie beobachtet (21, 25). Die kognitive Entwicklung der Kinder kann besonders dann beeinträchtigt sein, wenn gleichzeitig eine Gesichtsdysmorphie vorliegt. Das Risiko für diese Auffälligkeiten wird z.T. im zweistelligen Prozentbereich angegeben (11, 22, 26). Eine protektive Wirksamkeit von Folsäure hinsichtlich des erhöhten Neuralrohrdefektrisikos wird diskutiert (9). Aufgrund des erwiesenen teratogenen Charakters soll Carbamazepin bei Schwangeren nicht für andere Indikationen wie z.B. Schmerzzustände und bipolare Erkrankungen verwendet werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin ähnlich Phenytoin einen Vitamin K-Mangel mit resultierender Gerinnungsstörung beim Neugeborenen induzieren kann (13). Daher sollte Neugeborenen zusätzlich zu den bei den Vorsorgeuntersuchungen üblichen Dosen in den ersten beiden Lebenswochen oral alle 3 Tage 1 mg Vitamin K₁ verabreicht werden.

Auch für Valproinsäure ist ein (um das 20-40fach) erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte typisch, wenn die Mutter zwischen dem 17. und 28. Tag nach Konzeption behandelt wurde (17). Außerdem werden verschiedene Fehlbildungen der Muskulatur, des Skeletts (insbesondere Extremitätendefekte), der Haut, des Herz-Kreislauf-Systems, der Genitalien und der Lungen dem Valproat zugeschrieben (17, 27). In neueren Studien werden mentale Entwicklungseinschränkungen durch Valproinsäure thematisiert und Häufig-

Abbildung 4. Stillpause ist nicht erforderlich z.B. nach

- Lokalanästhesie, z.B. bei zahnärztlicher Behandlung
- Zahnbehandlung mit Amalgamentfernung
- Narkose. Wenn die Mutter wieder in der Lage ist zu stillen, darf sie anlegen.
- Tetracykline
- Co-trimoxazol und Sulfonamiden
Glucocortikoiden in hoher Dosis, z.B. bei Asthmaanfall
- Heparin
- oralen Antikoagulantien, z.B. Phenprocoumon. Jedoch sollte der Säugling vorsichtshalber während der ersten drei Lebenswochen zweimal wöchentlich 1-2 mg Vitamin K oral erhalten.

keiten bis 20% angegeben (17). Verhaltensauffälligkeiten wie Aufmerksamkeitssdefizit, Hyperaktivität und neuerdings autistische Symptome werden auch von anderen Autoren beschrieben (22, 35). Übererregbarkeit und andere neurologische Auffälligkeiten korrelieren mit der Valproinsäurekonzentration bei Geburt (16). Generell sollte während der Schwangerschaft eine Tagesdosis von 1.000 mg möglichst nicht überschritten werden und diese auf mindestens 3 Einzeldosen verteilt werden. Aufgrund des erwiesenen teratogenen Charakters soll Valproat bei Schwangeren nicht für andere Indikationen wie z.B. bipolare Erkrankungen verwendet werden.

Bei den **neueren Antiepileptika** Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Vigabatrin etc. reichen die vorliegenden Daten für eine fundierte Bewertung noch nicht aus. Zu Lamotrigin liegen mit etwa 500 die meisten prospektiven Verlaufsbeobachtungen zu einer Monotherapie vor (Lamotrigine Pregnancy Registry-GlaxoSmithKline 2004, New AEDs in Pregnancy-UK Register Belfast, Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie Berlin). Diese deuten bislang nicht auf spezifische teratogene Effekte hin, so dass es -vorsichtig ausgedrückt- wenig wahrscheinlich ist, dass ein größeres Risiko als bei den klassischen Antikonvulsiva besteht.

Die Epilepsie selbst scheint nach neueren Untersuchungen eine geringere teratogene Wirkung zu besitzen als früher angenommen (11).

Lithium

In den siebziger Jahren wurde Lithium eine erhebliche Teratogenität unterstellt und Herzfehlbildungen, insbesondere die sonst seltene Ebstein-Anomalie, als Folge einer Therapie in der Frühschwangerschaft betrachtet. Doch nach späteren Untersuchungen scheint das Risiko deutlich geringer zu sein als seinerzeit angenommen (z.B. 6), die Häufigkeit von Herzfehlbildungen wird mit lediglich etwa 1% angegeben.

Funter der Geburt die Clearance sinkt und die therapeutische Breite von Lithium sehr schmal ist, sind toxische Symptome bei Mutter und Kind nicht ungewöhnlich. Bei den Säuglingen kann ein sogenanntes "Floppy-Infant-Syndrom" mit Lethargie, Trink-schwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung und Muskelhypotonie beobachtet werden. In einzelnen Fällen wurden außerdem funktionelle kardiale Störungen, Diabetes insipidus, Krampfanfälle und Hypothyreose bei den Neugeborenen beschrieben (19). Diese toxischen Effekte des Lithium besserten sich meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Geburt.

Ist eine Lithiumtherapie in der Schwangerschaft zwingend erforderlich, sollten gleichbleibend niedrige Serumkonzentrationen insbe-

sondere im ersten Trimenon angestrebt - und die Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Ultraschallfeindiagnostik und fetale Echokardiographie sind zu empfehlen. In der Woche vor der Geburt sollte, wenn möglich, die Dosis um 30-50% herabgesetzt werden, um sofort nach der Entbindung das vor der Schwangerschaft bestehende Therapieregime wieder aufzunehmen.

Cumarin-Antikoagulantien

Heute tragen immer mehr Frauen auch nach Herzklappenersatz eine Schwangerschaft aus, und von kardiologischer Seite wird dann nicht selten eine durchgehende Cumarin-Antikoagulation mit dem Hinweis empfohlen, dass diese das mütterliche Thromboembolierisiko wirksamer senkt als eine Heparintherapie.

Die entwicklungstoxische Wirkung von Cumarinderivaten ist eindeutig belegt. Neben einem erhöhten Blutungsrisiko während der Behandlung wurde ein charakteristisches Fehlbildungssyndrom beschrieben, das vor allem durch eine hypoplastische Nase, vorzeitige Kalzifizierungen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, disproportionale Verkürzung der proximalen Gliedmaßen, Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung, intrauterine Wachstumshemmung und mentale Entwicklungsretardierung gekennzeichnet ist. Eine Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Bildung von Proteinen, die für die normale Knochenbildung wichtig ist, wird als Ursache für die Skelettauffälligkeiten angenommen. Die Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems sind vermutlich auf intrazerebrale Blutungen und nachfolgende Narbenbildungen zurückzuführen.

Die Behandlung mit Cumarinen kann auch im zweiten und dritten Trimenon zu Blutungen führen. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen unter der Geburt.

Eine Dosisabhängigkeit aller embryofetalen Komplikationen einschließlich Spontanaborten wurde in einer kleinen Studie mit 58 Schwangeren mit Herzklappenersatz beobachtet, in der bei mehr als 5 mg Warfarin/Tag signifikant häufiger ein ungünstiger Schwangerschaftsausgang verzeichnet wurde (34).

In der älteren Literatur wird das cumari bedingte Fehlbildungsrisiko mit 15 bis 30% angegeben. Eine Analyse aller einschlägigen zwischen 1966 und 1997 publizierten Studien errechnet nur noch rund 6% Wahrscheinlichkeit für eine Embryopathie, selbst wenn die gesamte Schwangerschaft mit Cumarinderivaten durchbehandelt wurde (5). Das Spontanabortrisiko war bei diesen Frauen mit etwa 25% deutlich höher als im Bevölkerungsdurchschnitt.

Die bisher größte kontrollierte, prospektive Kohortenstudie mit über 600 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulant behandelt wurde, ermittelt ebenfalls nur ein geringes Cumarinembryopathie-Risiko (28). Nur 50% der Schwangerschaften endeten mit einer Lebendgeburt, 18% als spontaner Fruchttod und 32% wurden abgebrochen, vor allem aus sozialen oder psychologischen Gründen oder aufgrund der mütterlichen Erkrankung. Rund 11% der Kinder waren Frühgeborene. Die Gesamtrate grobstruktureller Anomalien bei Lebendgeborenen und abortierten Feten (genetische bzw. chromosomale Syndrome abgerechnet) betrug 4% bezogen auf die Zahl der Lebendgeborenen. Eine typische Cumarinembryopathie fand sich jedoch bei drei Kindern.

Weder in dieser Studie noch in einer gleichzeitig durchgeführten retrospektiven Fallsammlung, noch in anderweitig publizierten Berichten finden sich Hinweise auf ein Cumarinembryopathie-Risiko, wenn nur bis zur sechsten Woche nach Konzeption (Schwangerschaftswoche 8) mit einem Cumarinabkömmling behandelt und danach auf Heparin umgestellt wurde.

Abbildung 5. Stillen bei Infektionserkrankungen?

Banale" Infektionen	Ja
Cytomegalie	Nicht bei Frühgeborenen und bei Immundefekten
Hepatitis A	nach Immunglobulin-Gabe an das Kind
Hepatitis B	nach Simultanimpfung des Kindes
Hepatitis C	wahrscheinlich kein Infektionsrisiko
HIV	Nein
Herpes simplex	Ja, wenn Kontakt mit befallenem Areal vermeidbar
Tuberkulose	Ja, wenn geschlossene Tbc. Sonst ggf. INH-Prophylaxe
Windpocken/Herpes zoster	Falls in den ersten Lebenstagen zunächst Zoster-Immunglobulin-Gabe an das Kind. Abpumpen, wenn Kontakt mit befallenem Areal nicht vermeidbar

Trimethoprim/Co-trimoxazol

Die menschliche Folsäurereductase ist viel weniger empfindlich gegenüber Trimethoprim als das bakterielle Enzym. Dies könnte erklären, dass sich teratogene Schäden durch folsäureantagonistische Antibiotika wie Trimethoprim (im Gegensatz zu den in der Onkologie verwendeten Antimetaboliten) beim Menschen bisher nicht eindeutig nachweisen ließen. In einer neueren retrospektiven Fall-Kontroll-Untersuchung wird jedoch wieder eine kausale Assoziation zwischen Trimethoprim und Neuralrohrdefekten, kardiovaskulären Fehlbildungen sowie Lippen/Gaumenspalten diskutiert (10). Ebenso offen wie dieser Verdacht ist auch die Frage der präventiven Wirksamkeit von erhöhten Folsäuredosen (5 mg/Tag) während einer Therapie im ersten Trimenon. Trimethoprim/Co-trimoxazol sind als Reserveantibiotika im 1. Trimenon zu betrachten, deren Einsatz weder einen Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik begründet.

Schmerztherapie

Paracetamol ist Mittel der ersten Wahl für die gesamte Schwangerschaft, einzelne analgetische Dosen von Acetylsalicylsäure sind auch tolerabel, sollten aber wie alle prostaglandinhemmenden Antiphlogistika ab Woche 30 gemieden werden. Ibuprofen und Diclofenac können bis zu diesem Zeitpunkt bei rheumatischen Erkrankungen, Migräne etc. verwendet werden. Im Bedarfsfall sind auch Kombinationspräparate mit Paracetamol und Codein akzeptabel. Bei Migräne kann die Übelkeit mit Metoclopramid, Meclozin und Dimenhydrinat (letzteres nicht bei Frühgeburtsbestrebungen) behandelt werden. Orale Zubereitungen von Dihydroergotamin sind, solange keine Wehenbereitschaft besteht, akzeptabel.

Opioide sind beim Menschen bislang nicht als teratogen verdächtig. Die atemdepressiven und anderen neurologischen Auswirkungen einer Therapie unter bzw. unmittelbar vor der Geburt auf das Neugeborene sind hinlänglich bekannt, ebenso die einer Langzeittherapie mit möglichen Entzugerscheinungen (insbesondere bei hochdosierter Substitution oder Missbrauch).

Antiallergika

Umfangreiche Untersuchungen haben letztlich bei keinem der seit längerem gebräuchlichen (sedierenden) Antihistaminika wie Clemastin, Dimetinden, Diphenhydramin, Hydroxyzin, Mebhydrolin den in früheren Jahren geäußerten Verdacht auf teratogene Effekte beim Menschen bestätigen können (Übersicht 31).

Auch zu den heute verbreiteten neueren, nicht sedierenden Wirkstoffen Cetirizin und Loratadin liegen keine substanzialen

Hinweise auf spezifische entwicklungstoxische Effekte vor. Die in einer schwedischen Registratur zunächst beobachtete leichte Häufung von Hypospadien unter Loratadinanwendung ließ sich später und in anderen Untersuchungen nicht eindeutig bestätigen.

Daher dürfen im Falle individuell besserer Verträglichkeit ggf. auch Loratadin oder Cetirizin verordnet werden.

Asthma

Fenoterol, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin gehören zu den seit langem erprobten Vertretern der kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika. Diese können mit Ipratropiumbromid kombiniert werden. Für die neueren, länger als 12 Stunden wirksamen Substanzen Formoterol und Salmeterol liegen keine für eine spezifische Risikobewertung ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung im ersten Trimenon vor. Es gibt jedoch auch bei diesen Wirkstoffen bislang keine Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen, so dass sie im Einzelfall bei besserem Therapieergebnis auch eingesetzt werden dürfen.

Die auch therapeutisch genutzte tokolytische Wirkung der Broncholytika muss am Ende der Schwangerschaft bedacht werden, ebenso die mögliche Beeinträchtigung der Kohlenhydrattoleranz, die eine Hypoglykämie beim Neugeborenen begünstigen kann. Inhalierbare Glucocorticoide, Theophyllin und bei schwerem Asthma zusätzlich systemisch verabreichte Corticoide (Prednisolon) sind weitere auch bei Schwangeren zulässige Therapieoptionen. Cromoglycinsäure inhaliert kann zur Prävention allergischen Asthmas verordnet werden.

Retinoide

Die ausgeprägten teratogenen Eigenschaften der Retinoide waren tierexperimentell bekannt. Retinoide sind heute die stärksten Teratogene unter den zugelassenen Arzneimitteln seit Thalidomid. Sie erhöhen das Spontanabortrisiko und führen zum charakteristischen Retinoidsyndrom: Fehlanlage der Ohren einschließlich Agenesie oder Stenose des Gehörgangs, Störungen der Gesichts- und Gaumenbildung, Mikrogathie, kardiovaskuläre Defekte und Entwicklungsstörungen im Bereich des Thymus und des Zentralnervensystems, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen (18). Intelligenzdefizite wurden ebenfalls beschrieben, z.T. auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen (1). Besonders in Nordamerika wurden fehlgebildete Kinder nach Isotretinointherapie geboren, obwohl wissenschaftliche Fachgesellschaften eindringlich auf das teratogene

Risiko hingewiesen hatten. Offenbar funktioniert die vorgeschriebene Aufklärung in vielen Fällen auch heute noch nicht (12). Wurde versehentlich die 4-Wochen-Frist zwischen Ende der Akne-Therapie mit Isotretinoin und Konzeption unterschritten oder gar in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, muss ein Schwangerschaftsabbruch erörtert werden. Insbesondere im letztgenannten Fall beträgt die Schädigungswahrscheinlichkeit bis zu 50%. Individuelle Risikoabschätzungen auf der Grundlage der Tagesdosis oder der Retinoidkonzentrationen im Blut helfen nicht weiter, da entgegen anderslautender Hinweise in manchen Publikationen (z.B. 31) weder eine verlässliche Korrelation zwischen Tagesdosis und Retinoidkonzentrationen im Blut besteht, noch sind niedrige Tagesdosen und Serumkonzentrationen Garant für ein geringeres teratogenes Risiko. Dies liegt an der nicht voraussagbaren individuellen Kinetik und den zirkadianen Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen auch noch in den Tagen und Wochen nach Absetzen einer Isotretinoin-Medikation.

Äußerliche Anwendung

Drei Fallbeschreibungen haben in den letzten Jahren den Verdacht aufkommen lassen, dass auch nach topischer Applikation von Tretinoin Vitamin A-Säure typische Fehlbildungen nicht sicher auszuschließen sind (z.B. 23). Zwei kontrollierte Studien mit insgesamt etwa 300 Schwangeren erbrachten hingegen keine Hinweise auf teratogene Effekte. Die größere dieser Studien beruht jedoch auf Verordnungsprotokollen, von denen nicht zwingend auf eine tatsächlich erfolgte Anwendung geschlossen werden kann. Außerdem erlauben Design und Fallzahlen dieser Studien noch nicht die Annahme einer Unbedenklichkeit (20). Übliche Zubereitungen der topischen Retinoidpräparate mit 0,05%, eine Resorptionsquote von durchschnittlich 2% und maximal etwa 6% (33) sowie die Beobachtung, dass ein nennenswerter Anstieg der endogenen Plasmakonzentrationen (2-5 µg/l) nach äußerer Anwendung nicht erfolgt, machen einen teratogenen Effekt jedoch unwahrscheinlich, wenn die behandelte Fläche nicht allzu groß ist. Übliche tägliche Dosen sind maximal 2 g Salbe, die 1 mg Wirkstoff enthalten (0,05%ig). Allerdings muss bedacht werden, dass stark entzündete Haut oder zusätzliche (desinfizierende) Anwendungen (z.B. mit Benzoylperoxid) die resorbierte Menge erhöhen können. Generell soll bei Planung einer Schwangerschaft auch eine äußerliche Retinoidanwendung unterbleiben. Wurde jedoch versehentlich in eine Schwangerschaft hineinbehandelt, ist nach heutigem Kenntnisstand kein nennenswertes Risiko zu anzunehmen und ein Schwangerschaftsabbruch nicht indiziert.

Impfstoffe

Bisher haben sich für keinen Impfstoff entwicklungstoxische Eigenschaften gezeigt und bei keinem Lebendimpfstoff Hinweise auf eine infektionsbedingte Schädigung des Ungeborenen. Der Umfang an dokumentierten Erfahrungen ist jedoch für die einzelnen Impfstoffe sehr unterschiedlich. Generell sollten Routineimpfungen in der Schwangerschaft, insbesondere solche mit Lebendimpfstoffen, unterbleiben. Andererseits ist der ausreichende Tetanus-Impfschutz nicht nur für die Mutter sondern auch für das durch mütterliche Antikörper vor einem Tetanus neonatorum geschützte Neugeborene eminent wichtig. Auch bei anderen Expositionsrisiken, z.B. bei unaufschiebbaren Reisen in tropische Länder, muss ggf. auch während der Schwangerschaft im Interesse von Mutter und Kind geimpft werden. Dies gilt auch für die Malariaphylaxe.

Grotesk mutet z.B. der Schwangerschaftsvermerk „Kontraindiziert“ eines Herstellers von Tollwutimpfstoff an. In letzter Konsequenz hieße dies, einer Schwangeren die lebensrettende postexpositionelle Simultanimpfung gegen die letal verlaufende Infektion zu

verweigern, um einem (keineswegs zu erwartenden) embryotoxischen Risiko aus dem Wege zu gehen.

Bei Fragen zum Risiko von tropischen Impfungen und Malaria- prophylaxe sollten mit der Schwangeren auch hiervon unabhängige Risiken solcher Fernreisen erörtert werden: Unspezifische Infektionen durch mangelnde Hygiene am Urlaubsort, gastrointestinale Störungen aufgrund der Ernährungsumstellung sowie Stress, Höhenstrahlung, niedrige Luftfeuchtigkeit, herabgesetzter Sauerstoffpartialdruck und Thromboembolierisiko bei Langstreckenflügen sind zwar im üblichen Umfang keine teratogenen Faktoren. Sie können aber mittelbar den Schwangerschaftsverlauf gefährden. Insbesondere bei Abortdisposition sollte auf entsprechende Reisen dringend verzichtet werden.

Andere Arzneimittel

Die seit vielen Jahren währende Diskussion um das teratogene Potential von Glukokortikoiden ist noch nicht abgeschlossen. Allerdings ist auch hier, wenn überhaupt, nur von einem minimalen Risiko für die in manchen Publikationen erörterten Gaumenspalten auszugehen (32). Auf keinen Fall ist die Glukokortikoidtherapie in der Frühschwangerschaft Grund für einen Schwangerschaftsabbruch oder für invasive Diagnostik. Auf der anderen Seite sollte die Indikation für eine systemische (Prednisolon-)Therapie (insbesondere mit Tagesdosen über 15 mg) während der Embryogenese kritisch gestellt werden.

Zu dem Thyreostatikum Methimazol gaben einige wenige Fallberichte Anlass zur kürzlich erörterten Frage nach einem spezifischen Syndrom, das Kopfhautdefekte, Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln und Hypothelie umfasst (7, 24). Daher sollte zumindest im ersten Trimenon das Thyreostatikum Propylthiouracil bevorzugt werden. Auf keinen Fall ist die (versehentliche) Methimazoltherapie in der Frühschwangerschaft Grund für einen Schwangerschaftsabbruch oder für invasive Diagnostik. Wenn überhaupt ein teratogenes Risiko besteht, so ist dieses minimal.

Arzneitherapie in der Stillzeit

Fast alle Arzneimittel gehen in die Muttermilch über. Diese Tatsache allein ist jedoch kein Grund, das Stillen als Risiko zu betrachten. Vielmehr muss im Einzelfall geprüft werden, in welchem Umfang das betreffende Arzneimittel in die Milch übertritt, ob es vom Säugling überhaupt aufgenommen wird und ob generell pharmakodynamische Bedenken gegen eine bestimmte Arzneisubstanz sprechen.

Begünstigt wird der Übergang vom Blut in die Milch durch gute Fettlöslichkeit, geringe Molekularmasse (< 200), alkalische Reaktion und niedrige Eiweißbindung im mütterlichen Plasma. Nur der nicht proteingebundene Anteil eines Arzneimittels kann in die Milch gelangen. Der Grund für den bevorzugten Übertritt alkalischer Substanzen liegt in der relativen Azidität der Milch (pH 6,8-7,1) gegenüber dem Plasma (pH 7,4).

Aus der Konzentration eines Arzneimittels in der Milch und dem aufgenommenen Milchvolumen kann die absolute Substanzmenge, die ein Säugling pro Mahlzeit oder pro Tag aufnimmt, errechnet werden: Konzentration Muttermilch (C_M) x Volumen Muttermilch (V_M). Über das Maß der Anreicherung oder Verdünnung eines Arzneimittels in der Muttermilch gegenüber dem mütterlichen Plasma gibt der Milch/Plasma- oder M/P-Quotient Aufschluss.

Abschätzung der den Säugling erreichenden Arzneimittelmenge

Der M/P-Quotient eignet sich kaum zur vergleichenden Beurteilung

von Arzneimittelrisiken. Niedrige Werte unter 1 sprechen zwar gegen eine Anreicherung in der Muttermilch. Dennoch können bei hohen mütterlichen Serumkonzentrationen, z.B. bei Arzneimitteln mit niedrigem Verteilungsvolumen, pharmakologisch wirksame Mengen den Säugling erreichen. Auf der anderen Seite kann man von hohen M/P-Quotienten nicht unbedingt auf relevante oder gar toxische Arzneimengen in der Milch schliessen. Abbildung 3 gibt Beispiele für die in einigen Fällen scheinbar paradoxen Angaben von M/P-Quotient und Dosisanteil pro Kg Körpergewicht, den ein vollgestillter Säugling über die Milch abbekommt.

Durch Vergleich mit der therapeutischen Tagesdosis des betreffenden Arzneimittels im Kindesalter, oder -wenn dazu keine Daten vorliegen- mit der gewichtsbezogenen Tagesdosis des Erwachsenen kann eine ungefähre Risikobewertung des mit der Milch übergehenden Dosisanteils vorgenommen werden (3).

Die meisten Medikamente erreichen in der Muttermilch Konzentrationen, die für den Säugling weit unter dem therapeutischen Bereich liegen. Extrem selten werden toxische Mengen gemessen. Unter Dauermedikation können jedoch durch Kumulation Symptome nicht ausgeschlossen werden. Daher muss die wiederholte Gabe eines Präparates grundsätzlich kritischer betrachtet werden als eine Einzeldosis.

Präzise Angaben zur kindlichen Exposition unter Berücksichtigung der individuellen (altersspezifischen) enteralen Resorption, Kumulation durch unreife Metabolisierungsleistung und unvollkommene renale Exkretion in der Neugeborenenperiode sind letztlich nur durch quantitative Bestimmung des Arzneistoffes im Säuglingsplasma zu erhalten.

Neugeborene reagieren im allgemeinen empfindlicher auf Arzneimittel als ältere Säuglinge, und Frühgeborene sind gefährdeter als Reifgeborene. Das betrifft sowohl die Clearance als auch die Funktionstüchtigkeit von Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke.

Symptome beim gestillten Kind

Eine Arbeitsgruppe in Toronto (14) hat 838 Mütter, die während der Stillzeit wegen einer Arzneimitteltherapie beraten worden waren, zu Symptomen beim Säugling befragt, die von den Müttern im Zusammenhang mit der Medikation gesehen wurden. Auffälligkeiten wurden in etwa 11% der Fälle angegeben. In keinem Fall handelte es sich um ernste, therapiebedürftige Symptome. Folgende Assoziationen wurden beobachtet: dünnere Stuhlkonsistenz bei Antibiotika, Sedierung bei Analgetika, Narkotika, Sedativa, Antidepressiva und Antiepileptika sowie Übererregbarkeit/Unruhe bei Antihistaminika.

Zur Langzeitverträglichkeit von Medikamenten, die der Säugling über die Milch erhält, gibt es kaum fundierte Erfahrungen. Theoretisch denkbar wäre z.B. eine spezifische Sensibilisierung durch Antibiotika ebenso wie ein Anheben der allgemeinen Atopiebereitschaft durch Fremdstoffe verschiedener Art. Psychoaktive Medikamente und Drogen könnten sich auf das spätere Verhalten und die intellektuelle Entwicklung ungünstig auswirken, potentiell kanzerogene Stoffe wie Metronidazol eine spätere Tumorentstehung begünstigen. Bisher gibt es aber keinen ernsthaften Verdacht für derartige Effekte.

Medikamente mit Einfluss auf die Laktation

Arzneimittel mit antidopaminergem Wirkung wie Phenothiazine, Metoclopramid und -Methyldopa können über eine Erhöhung der Prolaktinsekretion die Milchproduktion anregen. Auch die sympathiko-

lytische Wirkung von Reserpin kann dies bewirken. Therapeutisch ausgenutzt wird das vor allem mit Metoclopramid. Oxytocin erleichtert die Milchejektion und fördert gleichzeitig die Uterusinvolution.

Diuretika, Östrogene und Dopaminagonisten bzw. Ergotamin-abkömmlinge wie z.B. Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid und Methylergometrin können die Milchmenge reduzieren.

Der geringe Östrogenanteil in oralen Kontrazeptiva wirkt nur bei Laktationsschwäche nachteilig auf die Milchproduktion, zumindest in solchen Fällen sollten reine Gestagen-Kontrazeptiva bevorzugt werden.

Arzneimitteltherapie in der Stillzeit, ein Problem?

Zwei verschiedene Fragestellungen sind in diesem Zusammenhang möglich:

- Ist das Stillen unter einer bestimmten Arzneimittelbehandlung erlaubt? oder
- Ist eine Arzneitherapie mit der erforderlichen Sorgfalt und unter Berücksichtigung des Stillens gewählt worden?

Zu häufig wird nur die erste Fragestellung in Betracht gezogen und diese mit „Nein“ beantwortet aufgrund irreführender Hinweise in Roter Liste, auf Beipackzetteln oder selbst in Pharmakologie-Handbüchern (siehe auch Beispiele in Abbildung 4).

Die Verordnung einer Arzneitherapie und die fundierte Entscheidung über Stillen oder Nichtstillen liegt häufig nicht in den Händen derselben Person. Nach unserer Erfahrung verschreibt der behandelnde Internist, Urologe, Hals-Nasen-Ohrenarzt etc. ein Medikament und lässt die Mutter mit der Frage des Weiterstillens nicht selten allein -oder noch schlimmer- empfiehlt einfach das Abstillen bzw. eine Stillpause. Sucht die Mutter (dennoch) den Rat anderer Fachkräfte (Hebamme, Kinderarzt, Stillberaterin), hat sie das Rezept oder das Arzneimittel schon in der Tasche.

In manchen Fällen kann jedoch eine Stillpause nach Applikation durchaus indiziert sein, bei längerer Therapiedauer auch durch einen abendlichen Einnahmetermin nach der letzten Stillmahlzeit einzuhalten. Durch Abwarten von ein bis zwei Halbwertszeiten können Konzentrationsspitzen umgangen werden. Abpumpen der Milch als „Dekontaminationsmaßnahme“ ist kaum sinnvoll, da das mütterliche „Reservoir“ erheblich ist und im allgemeinen ein Konzentrationsausgleich von der Milch zum Plasma hin stattfindet.

Therapieempfehlungen für die Stillzeit

Quantitative Untersuchungsergebnisse zum Arzneimittelübergang, klinische Beobachtungen gestillter Säuglinge und allgemeine pharmakologische Erwägungen erlauben eindeutige Therapieempfehlungen für viele Behandlungsindikationen (8, 30). Abbildung 1 gibt einen Überblick zu ausgewählten Arzneimittelgruppen.

Impfungen und Stillen

Entsprechend der Verlautbarung des amerikanischen Advisory Committee on Immunization Practice von 1994 dürfen Frauen sowohl mit Tot- als auch Lebendimpfstoffen in der Stillzeit geimpft werden. Alle Impfstoffe gelten als sicher für den gestillten Säugling. Bei der heute nicht mehr routinemäßig empfohlenen Polio-Lebendimpfung sollte die Mutter jedoch nicht vor der Erstimpfung des Säuglings geimpft werden. Zu Infektionskrankheiten in der Stillzeit siehe Abbildung 5.

Literatur

1. Adams J, Lammar EJ. Relationship between dysmorphology and neuropsychological functions in children exposed to isotretinoin (in utero). In: Functional Neuroteratology of Short Term Exposure to Drugs. Fujii T, Boer GJ (Hrsg.). Teiko University Press, Tokyo 1991;159-168.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Resource materials: general recommendations on immunization, Am J. Prev Med 10 (Suppl) 1994;60-82.
3. Bennett PN. Drugs and human lactation. Elsevier, Amsterdam (1998).
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6. Aufl. Williams and Wilkins, Baltimore 2002.
5. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. Arch Intern Med 2000;160:191-196.
6. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA 1994;271,2: 146-150.
7. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. Teratology 2001;64:262-266.
8. Hale T. Medications and mother's milk, 10. Aufl. Pharmasoft Medical Publishing, Amarillo 2002.
9. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001;153:961-968.
10. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000;343: 1608-1614.
11. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001;344:1132-1138.
12. Honein MA, Paulozzi LJ. Accutane[®]-exposed pregnancies. Teratology 2000;61:442.
13. Howe AM, Oakes DJ, Woodman PDC, Webster WS. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborns exposed to anticonvulsants during pregnancy. Epilepsia 1999;40:980-984.
14. Ito, S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication, Am J Obstet Gynecol 1993;168:1393-1399.
15. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989;320:1661-1666.
16. Koch S, Jäger-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta Paediatr 1996;85:739-746.
17. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. Am J Med Genet 2000;98:168-175.
18. Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB. Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. Am J Hum Genet 1988;43:A 58.
19. Llewellyn A, Stowe ZN and Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. J Clin Psychiatry 1998;59 (suppl 2):57-64
20. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted [letter]. Teratology 1999;60:5.
21. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. Reprod Toxicol 2002;16:9-17.
22. Moore SJ, Turpenney P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JCS. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome. J Med Genet 2000;37:489-497.
23. Navarre-Bellassen C, Blanche P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac J-P. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. Ann Pharmacother 1998;32:505-506.
24. Ornoy A, Diav-Citrin O. Teratogen update: antithyroid drugs. Methimazole and propylthiouracil. Teratology 2002;65:38-44.
25. Ornoy A, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O: Is carbamazepine administration during pregnancy teratogenic? a prospective controlled study on pregnancy outcome in 229 exposed women (abstract). Teratology 2000;61:440.
26. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. Arch Dis Child 1996;75: 517-520.
27. Rodriguez-Pinella E, Arroyo I, Fondevilla J et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. Am J Med Genet 2000;90:376-381.
28. Schaefer C. Coumarin derivatives during pregnancy. Vortrag auf dem 13. Jahrestreffen des European Network of Teratology Information Servicec (ENTIS) in Padua, 5-7. April 2002.
29. Schaefer C, Kudicke S. Fetotoxizität von Angiotensin-II (AT-II)-Rezeptor-Antagonisten. Eine Auswertung protokollierter Schwangerschaftsverläufe in der Berliner Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2003; 46:751-755.
30. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit, 6. Aufl. Urban & Fischer, München 2001.
31. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects, 3. Aufl. Marcel Dekker, New York 2000.
32. Shephard TH, Brent RL, Friedman JM et al. Update on new developments in the study of human teratogens. Teratology 2002;65:153-161.
33. Van Hoogdalem EJ. Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. J Europ Acad Dermatol Venereol 1998;11:S13-19; S28-29.
34. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol 1999;33:1637-1641.
35. Williams G, King J, Cunningham M et al. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. Dev Med Child Neurol 2001;43:202-206.