

Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ

Rostock 24.10.2018

Christof Schaefer

Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Dürfen Schwangere überhaupt – Medikamente nehmen?
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Stillzeit

Arzneimittel im gebärfähigen Alter

- Es gibt keine Plazentabarriere
- Fast jedes Arzneimittel erreicht den Embryo/Fetus, d.h. „Mitbehandlung“ eines gesunden Zweitpatienten
- Teratogene Effekte erst mit Latenz nachweisbar, daher oft irreversibel.
- Folgebelastrungen pränataler UAW länger als in jeder anderen Lebensphase
- >40% aller Schwangerschaften entstehen ungeplant
- mit Feststellung der Schwangerschaft befindet sich der Embryo bereits in der vulnerabelsten Phase seines Lebens
- abrupte Therapieumstellung zu diesem Zeitpunkt verhindert daher oft nicht teratogene Effekte und gefährdet therapeutisch erreichte Stabilität der Mutter

Arzneimittel im gebärfähigen Alter

Im Fokus einer AMTS Schwangerschaft stehen also

- nicht nur die ca. 1,2% aktuell Schwangeren, sondern
- ca. 25% der Bevölkerung

Relevante Teratogene beim Menschen

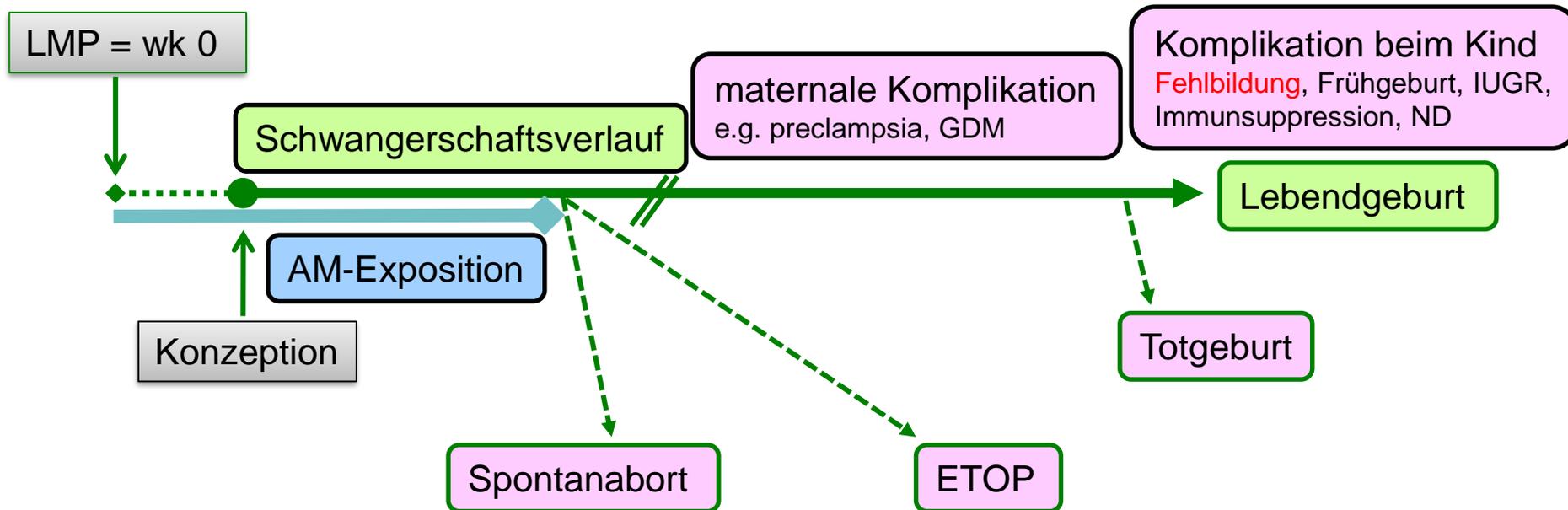
- Thalidomid
- Retinoide, z.B. Isotretinoin
- Mycophenolat

10fach erhöhtes
Risiko für große
Fehlbildungen

- Valproinsäure u.a. AED
- Cumarin-Derivate
- MTX u.a. Zytostatika

2-3fach erhöhtes
Risiko für große
Fehlbildungen

Schwangerschaftsverlauf



ETOP, elective termination of pregnancy; GDM, gestational diabetes mellitus; IUGR, intrauterine growth retardation; ND, neurodevelopmental delay

Basisrisiken

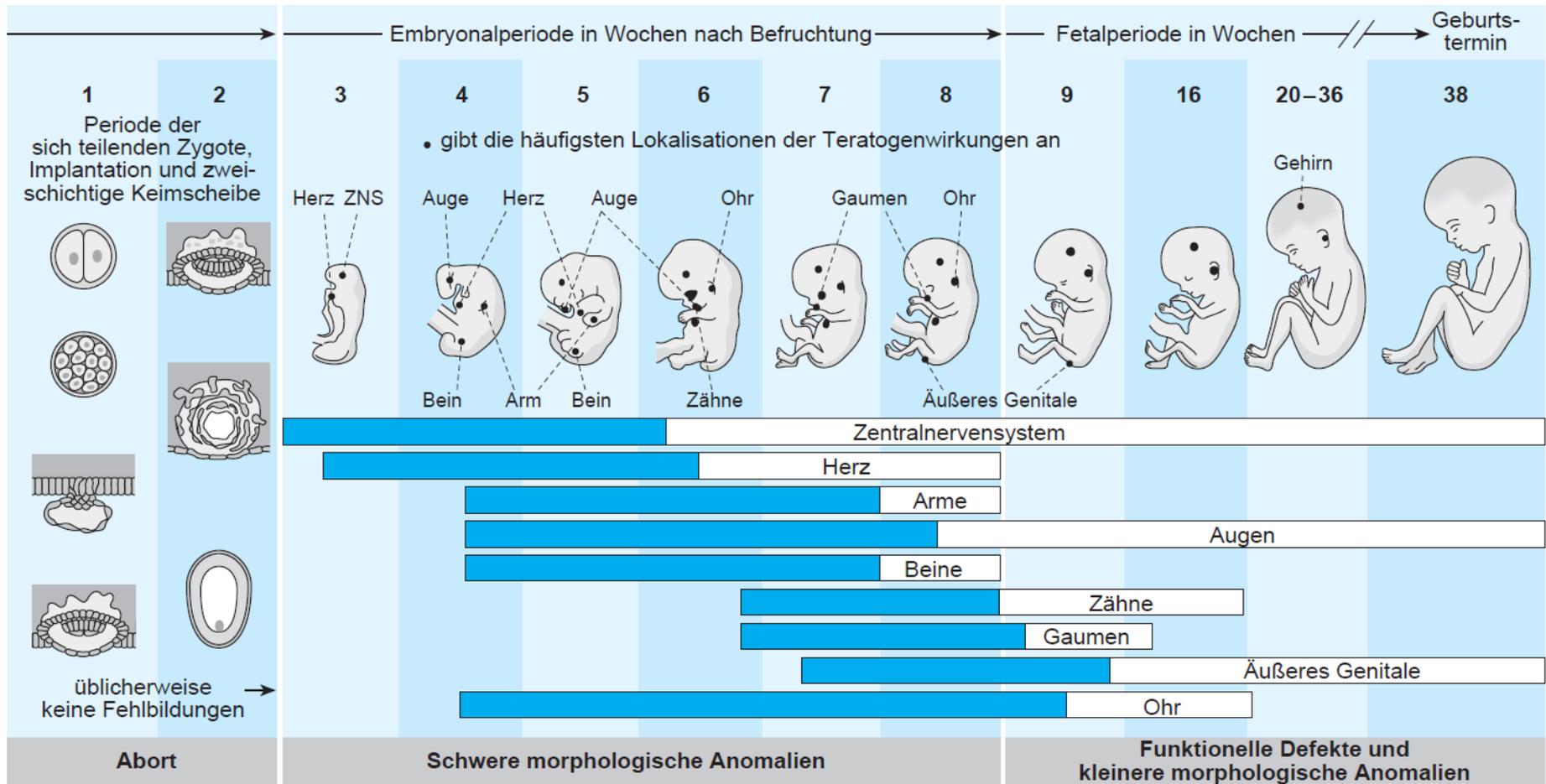
Grobstrukturelle Fehlbildungen 2-4%

Herz, Gefäße	0,9%
Urogenitalsystem	0,8%
Magendarmtrakt	0,7%
Skelett	0,5%

Kleinere Fehlbildungen 5-?%

Spontanaborte 15%

Auswirkungen entwicklungstoxischer Medikamente hängen von Zeitraum der Einnahme, Dosis u.a. Faktoren ab



Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Dürfen Schwangere überhaupt – Medikamente nehmen?
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Stillzeit

Fachinformation, Beispiel Citalopram

Cipramil®

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten reproduktionstoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Citalopram sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Datenlage Citalopram

- Hinsichtlich AMTS Schwangerschaft gehören die SSRI mit mehreren 100.000 Schwangerschaften zu den am besten untersuchten AM.
- Speziell für Citalopram und Sertralin ist die Sicherheit am besten belegt.
- Bei Paroxetin und Fluoxetin ist ein geringes Risiko für Herzseptumdefekte nicht auszuschließen.

AM-Info relevant in 3 verschiedenen Situationen

Emotionale Besetzung

eher entspannt

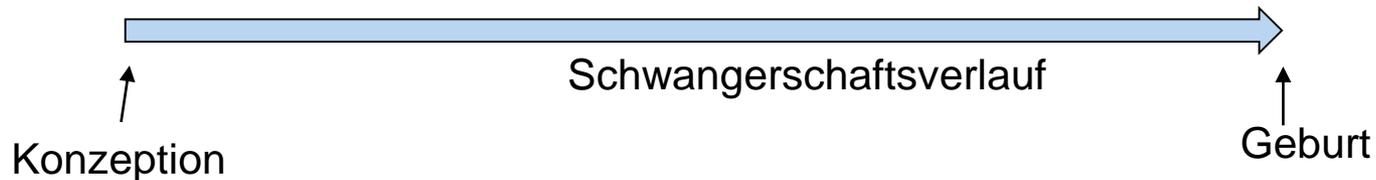
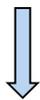
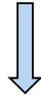
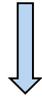
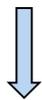
Angst

Schuldgefühl, Ärger

Planung Schwangerschaft
und/oder Medikation

Pränatale Exposition
bereits erfolgt

Kausale Bewertung
Medikation → Outcome



Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Dürfen Schwangere überhaupt – Medikamente nehmen?
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Stillzeit

Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

Embryopathie

- Ohren
 - Mikrotie, Ohrmuschel deformiert/fehlend, Fehlen des Gehörganges
- Zentralnervensystem
 - Hydrocephalus, Mikrocephalus, Optikushypoplasie
- Herz - Kreislauf
 - Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose
- Gaumenspalte, Mikrognathie

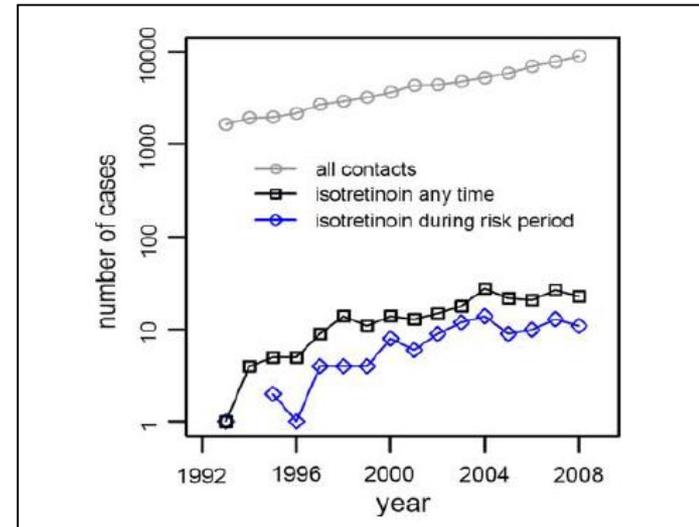


Lee, Yonsei Med J 2009

Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

- Trotz Schwangerschafts-Verhütungsprogramm kommen Schwangerschaften vor:

Zunahme der im PVZ Embryonaltoxikologie Berlin registrierten Schwangerschaften mit Isotretinoin-Exposition



Schaefer et al. Arch Gynecol Obstet 2010

Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

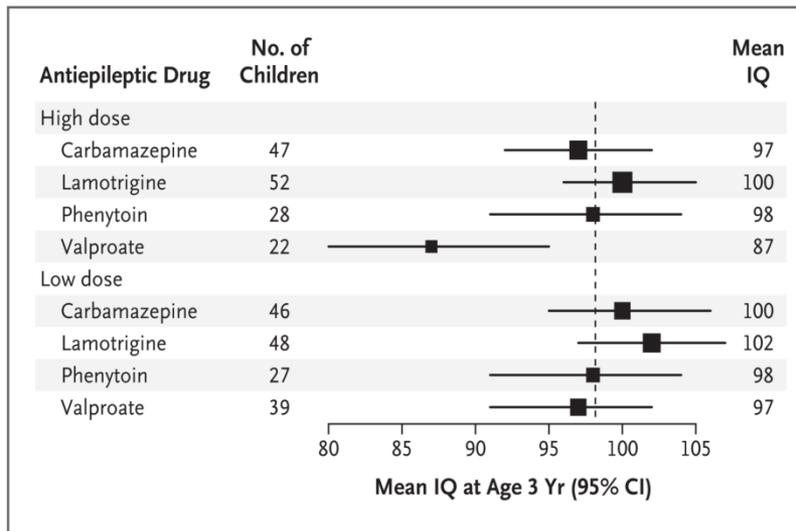
potentiell problematisch

- Akne
- **Epilepsie**
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Valproinsäure

Valproinsäure ist der einzige Wirkstoff, bei dem ein bis zum 12fachen erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bekannt ist; außerdem:

- Herz-, Extremitäten- und andere Fehlbildungen (z.B. Jentink NEJM 2010)
- reduzierter IQ



(Meador NEJM 2009)

Valproinsäure



EMA (2014): Keine Erstlinienpräparat mehr bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter

Dezember 2014

- Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.
- Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.

Valproatverordnungen im gebärfähigen Alter

Tab. 2 Häufigkeit der Indikationen für Valproatverordnungen im Jahr 2015

Indikation	Mädchen und Frauen mit Valproatverordnungen (Gesamtzahl: <i>N</i> = 7972)	%
Epilepsie	5333	66,9
Bipolare Störung	1085	13,6
Migräne/Kopfschmerzen	450	5,6
Schizoaffektive Störung	341	4,3
Andere psychische Störungen ^a	708	8,9
Keine dieser Indikationen	55	0,7

^a Andere psychische Störungen beinhalten diverse Diagnosen (s. ICD-Codes in **Tab. 1**)

Valproatverordnungen im gebärfähigen Alter

Tab. 3 Verteilung aller Valproatverordnungen in 2015 nach Fachgebiet der verordnenden Ärzte^a

Fachgebiet des verordnenden Arztes	Anzahl Valproatverordnungen (Gesamtzahl: N = 38.078)	%
Neurologie ^c	4830	12,7 ^b
Nervenheilkunde/Neurologie und Psychiatrie/ Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie ^d	8653	22,7 ^b
Psychiatrie und Psychotherapie ^e	3771	9,9 ^b
Kinder- und Jugendmedizin mit SP Neuropädiatrie ^f	284	0,7 ^b
Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie ^g	116	0,3 ^b
Kinder- und Jugendmedizin ^h	2735	7,2
Hausärztliche Versorgung: Allgemeinmediziner, Arzt/praktischer Arzt, Internist ⁱ	11.256	29,6
Anderes Fachgebiet	682	1,8
Keine Zuordnung ^j	5557	14,6
Keine Information verfügbar ^k	194	0,5

Antiepileptika der Wahl

- Lamotrigin
- Levetiracetam
- u.a.

Phasenprophylaxe der Wahl

- Quetiapin, ggf. andere atypische Neuroleptika
- Lamotrigin
- Lithium

Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- **Hypertonus**
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) in der 2. Schwangerschaftshälfte

bewirken Perfusionsminderung der fetalen Nieren

- **Erstes Leitsymptom: Oligo/Anhydramnion!**
- Kontrakturen großer Gelenke
- Schädelkalottenhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Anurie nach der Geburt

Antihypertensiva der Wahl

- α -Methyldopa
- Metoprolol

Reserve: ggf. andere Betablocker
Nifedipin
Dihydralazin
Urapidil
Prazosin

ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) im 1. Trimenon

- keine Evidenz für embryotoxische/teratogene Effekte
- daher ggf. Fortsetzung der Therapie bis Schwangerschaft eintritt, d.h. sorgfältige Zyklusbeobachtung

Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- **Schmerzen**

potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol*
- Ibuprofen, (Diclofenac), aber nur bis Woche 28!

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

*kontroverse Diskussion: mentale Entwicklungsstörungen, Asthma, Hodenhochstand beim Kind nach wochenlanger Einnahme in der Schwangerschaft?

Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

Results

The sibling-control analysis revealed that children exposed to prenatal paracetamol for more than 28 days had poorer gross motor development [β 0.24, 95% confidence interval (CI) 0.12–0.51], communication (β 0.20, 95% CI 0.01–0.39), externalizing behaviour (β 0.28, 95% CI 0.15–0.42), internalizing behaviour (β 0.14, 95% CI 0.01–0.28), and higher activity levels (β 0.24, 95% CI 0.11–0.38). Children exposed prenatally to short-term use of paracetamol (1–27 days) also had poorer gross motor outcomes (β 0.10, 95% CI 0.02–0.19), but the effects were smaller than with long-term use. Ibuprofen exposure was not associated with neurodevelopmental outcomes.

Conclusion

Children exposed to long-term use of paracetamol during pregnancy had substantially adverse developmental outcomes at 3 years of age.

Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

- UK-Bristol Mutter-Kind-Kohorte (ALSPAC) 1991-92
- 7.796 Mütter einbezogen
- Datenerhebung zu Paracetamol bei 18 und 32 SSW und mit 61 Monaten
- Indikationen und Therapiedauer nicht erfragt
- Strengths and Difficulties-Erhebung (SDQ) durch Eltern mit 7 Jahren

Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates

SDQ Domain ^a	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3188)	Partner's Postnatal Use ^c (n = 3183)	Partner's Postnatal Use ^d (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores ≥ 17)	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores ≥ 5)	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores ≥ 4)	<u>1.31 (1.03 - 1.67)</u>	<u>1.40 (1.08 - 1.82)</u>	1.60 (1.09 - 2.35)	1.58 (1.08 - 2.33)
Hyperactivity symptoms (scores ≥ 7)	1.18 (0.95 - 1.46)	<u>1.28 (1.02 - 1.60)</u>	1.40 (1.01 - 1.95)	1.42 (1.02 - 1.99)
Peer problems (scores ≥ 4)	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores ≤ 6)	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates

SDQ Domain ^a	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy ^b (n = 3188)	Partner's Postnatal Use ^c (n = 3183)	Partner's Postnatal Use ^d (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores ≥ 17)	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores ≥ 5)	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores ≥ 4)	1.31 (1.03 - 1.67)	1.40 (1.08 - 1.82)	<u>1.60 (1.09 - 2.35)</u>	<u>1.58 (1.08 - 2.33)</u>
Hyperactivity symptoms (scores ≥ 7)	1.18 (0.95 - 1.46)	1.28 (1.02 - 1.60)	<u>1.40 (1.01 - 1.95)</u>	<u>1.42 (1.02 - 1.99)</u>
Peer problems (scores ≥ 4)	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores ≤ 6)	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

Paracetamol und Sprachentwicklung

Association between APAP use during pregnancy and language delay at 30 months of age ($N=754$).

	Adjusted odds ratio ^a (95% CI)	
	Girls ($N=366$)	Boys ($N=388$)
Any pills		
Any vs. no pills	4.64 (1.02–21.05)	0.89 (0.47–1.66)
Number of pills		
0	REF	REF
1–3	4.62 (0.87–24.64)	1.10 (0.51–2.36)
4–6	3.45 (0.56–21.42)	0.84 (0.35–2.06)
>6	5.92 (1.10–31.94)	0.68 (0.27–1.72)

^a Adjusted for mother's education (completed university vs. less education), mother's weight at enrollment (kg), mother's smoking at enrollment, and week of enrollment.

Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol*
- Ibuprofen*, nur bis Woche 28

Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

***aber** keine unkritische (länger dauernde) Einnahme

Antibiotika der Wahl

- Penicilline
- Cephalosporine

Reserve: Makrolide (Erythromycin etc.)
Fosfomycin (HWI)
Co-trimoxazol/Trimethoprim
Metronidazol

Antiallergika der Wahl

- Loratadin
- Cetirizin
- Dimetinden

Asthmathherapie der Wahl

- Gemäß aktuellem Asthma-Therapiestufenplan

Vitamine

- Ausgewogene Ernährung wichtig für Schwangere und für das spätere Kind
- Folsäure 0,8 mg/Tag AB PLANUNG der Schwangerschaft bis Woche 10
- Vitamin K fürs Neugeborene
- Andere???

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Dürfen Schwangere überhaupt – Medikamente nehmen?
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Stillzeit

Risikocharakterisierung gemäß klinischer Situation

Klinische Situation	Paroxetin, RR=1.5 für kardiale Defekte; Prävalenz 100/10.000
Wenn 10.000 Frauen das Medikament im 1. Trimenon einnehmen, erkranken an einem Herzfehler	50 Kinder zusätzlich
Wenn eine Schwangere im 1. Trimenon exponiert war, beträgt das Risiko für einen Herzfehler	1,5% statt 1,0%
Hat ein Kind nach Exposition im 1. Trimenon einen Herzfehler, ist die Wahrscheinlichkeit für eine kausale Assoziation	1:2

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

1. Dürfen Schwangere überhaupt – Medikamente nehmen?
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Stillzeit

Arzneimittel und Stillen

Die meisten Arzneimittel erscheinen in der Milch.
Die entscheidende Frage ist, in welcher Menge sie vom gestillten Kind aufgenommen werden.

Madonna del latte
Teverina/Cortona
unbek. Künstler 15. Jahrh.



„Relative Dosis“ via Muttermilch

- % der gewichtsbezogenen Dosis der Mutter, die ein voll gestilltes Kind/kg erhält

- Relative Dosis (%) =
$$\frac{\text{Säuglingsdosis via Muttermilch/kg}}{\text{Dosis der Mutter/kg}} \times 100$$

- Bei den meisten Arzneimitteln liegt die relative Dosis <5%

Unabhängig von der relativen Dosis i.a. kein Problem:

- die Einzeldosis (fast) egal wovon

Ggf. auch als Einzeldosis problematisch beim Stillen:

Zytostatika

Radionuklide

[Drogen]

Spezielle Vorsicht

- Hohe Dosen, Kombinationstherapie
- Langzeitbehandlung
- Neonatalzeit
- Frühgeborene
- Kranke Kinder



Unreife Blut-Hirn-Schranke

Serumalbumin ↓

Enzymkapazität ↓

Nierenfunktion ↓

Spezielle Vorsicht

- Hohe Dosen, Kombinationstherapie
- Langzeitbehandlung
- Neonatalzeit
- Frühgeborene
- Kranke Kinder



aber gerade diese profitieren
besonders vom Stillen

Stillpause/Abstillen nicht erforderlich:

- Narkose (nach Kaiserschnitt)
- Lokalanästhesie (bei Zahnbehandlung)
- Standard-Antibiotika, z.B. auch Makrolide und Cotrim
- Glukokortikoide
- Ergotamin-Abkömmlinge (falls zwingend indiziert)
- "Pille"

Dramatischer Verlauf beim gestillten Säugling:

Mutter:

- 2x 60 mg Codein +1g Paracetamol wg. Episiotomieschmerzen
- Somnolenz bei der Mutter. Daher **halbe Dosis ab Tag 2.**

Reifgeborenes Kind:

- ab Tag 7: Intermittierend Trinkschwierigkeiten und Lethargie
- Tag 12: Graues Hautkolorit und abnehmende Trinkmenge
- Tag 13: Auffinden des toten Kindes

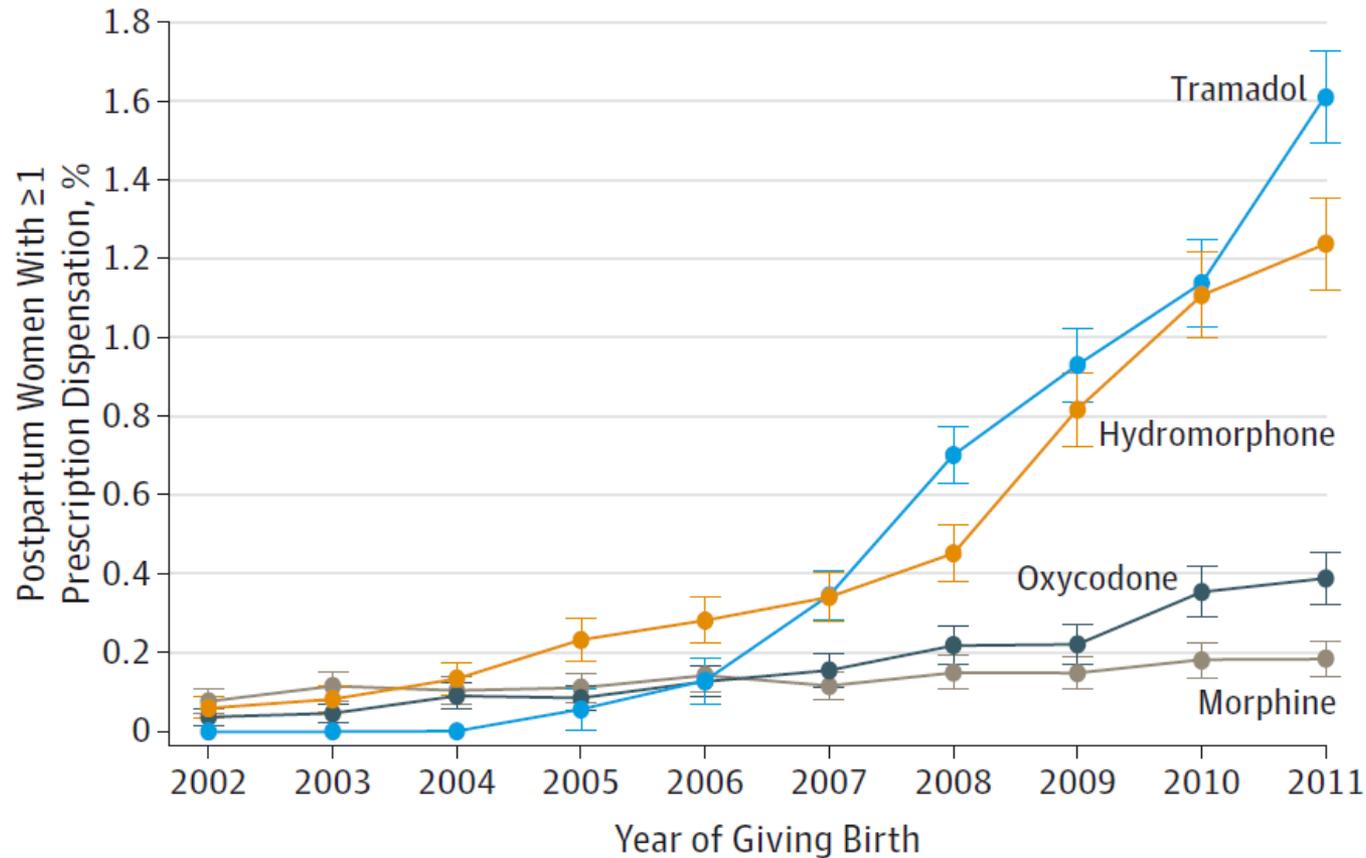
Post mortem 70 ng/ml Morphin (aktiver Metabolit des Codein) im Blut. In der Milch 87 ng/ml am Tag 10.

Familiärer Polymorphismus des Enzyms CYP2D6 mit der Folge eines ultra-schnellen Metabolismus von Codein zu Morphin

Konkordanz mütterlicher und neonataler ZNS-Depression

(Koren, Lancet 2006)

Figure 2. Dispensing Rates of Opioids Other Than Codeine During the First 6 Months of the Postpartum Period Before and After 2 Public Health Advisories, British Columbia, Canada, 2002-2011



Error bars indicate 95% confidence intervals.

Beachten bei Neueinstellung in der Stillzeit:

....nach der Schwangerschaft...
ist vor der Schwangerschaft...

Arzneimittel

Informationen

Erkrankungen

Informationen

Beratung

Fragebogen

UAW

Meldungen

Das Institut

Embryotox

Hinweise

Zur Nutzung der Seite



Herzlich Willkommen

Wir sind das Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, ein mit öffentlichen Geldern gefördertes Institut. Seit 1988 bieten wir unabhängige Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit an. Im Oktober 2008 wurde unser Internetportal eröffnet. Sie finden bei uns derzeit Informationen zu mehr als 400 **Arzneimitteln**. Die Angaben beruhen auf aktuellen

Zusammenfassung

- Wirksame Medikamente sind potentiell riskant, können zu Fehlbildungen und anderen Schwangerschaftsstörungen führen.
- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Medikamente, diese lassen sich aber nicht anhand Beipackzettel oder Roter Liste finden.
- Neue Medikamente sind nicht sicherer als bewährte - und oft auch nicht besser, daher sollten nicht nur bei Schwangeren sondern (da die Hälfte aller Schwangerschaften ungeplant entsteht) **im gesamten reproduktionsfähigen Alter** gut untersuchte Mittel bevorzugt werden.
- Bei ungeplanter Exposition in der Schwangerschaft sorgfältige quantifizierende Risikobewertung.