

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Arzneimittel in der Schwangerschaft

Basiswissen für die
pharmazeutische Beratung
zur Selbstmedikation
bei Schwangeren



Risiken und Häufigkeit
Arzneimittelpass für
Schwangere
Schmerzmittel

Therapie mit Nicotin
Gastrointestinale
Beschwerden
Erkältungsmittel

Arzneimittel in der Schwangerschaft.

Basiswissen für die pharmazeutische Beratung zur Selbstmedikation bei Schwangeren.

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Marc Oppermann, Apotheker
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier*:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/index.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Abstract

Approximately 90 % of women take drugs during pregnancy and about 70 % of these are over-the-counter drugs. It is necessary for any drug used in pregnancy to either prove its safety or at least to seriously weigh safety concerns against the potential benefit. Secondly, topic application bears less risk for the fetus than does systemic administration and should therefore be used whenever possible. The choice of the drug and of its formulation is critical and must adhere to the special situation in pregnancy. All information about drug use in pregnancy should be made available to the gynecologist/obstetrician in charge. Complete data collection by health care providers, particularly pharmacists, appears to be necessary to enable gynecologists to survey drug therapy during pregnancy and ensure its safety. Likewise, advisory service by pharmacists requires extended knowledge about the specific characteristics of drug therapy in pregnancy. The lack of a specific data collection system is most likely a considerable health risk for pregnant women taking over the counter drugs. In this overview recommendations for drug therapy in pregnancy and the use of analgesics/antipyretics, nicotin replacement therapy, phytotherapy, pain killers, gastrointestinal disorders (antacids) and colds and flu are discussed.

Abstrakt

Man geht heute davon aus, dass etwa 9 von 10 Frauen während der Schwangerschaft Arzneimittel einnehmen, viele davon für schwangerschaftstypische Beschwerden. Den größten Teil dieser Arzneimittel (ca. 70 %) erwerben Schwangere im Rahmen der Selbstmedikation. Sowohl die Erfassung dieses Arzneimittelgebrauchs als auch die kontinuierliche Weitergabe der Informationen über eingenommene Medikamente an die/den betreuenden Gynäkologin/en sind ein wichtiger Beitrag zur Arzneimittelsicherheit. Parallel dazu erfordert die Beratung einer Schwangeren zur Verwendung von Arzneimitteln erweiterte Kenntnisse über die Besonderheiten in der Schwangerschaft. Grundsätzlich gilt, dass (1) im-

mer Arzneimittel eingesetzt werden sollten für die ein großer Hintergrund an therapeutischer Erfahrung besteht, und dass (2) eine systemische Anwendung in der Regel größere Risiken birgt als eine topische Applikation. Die Auswahl des Arzneistoffs sowie der Applikationsform müssen daher den besonderen Ansprüchen einer Schwangeren genügen. Alle Informationen zum Arzneimittelgebrauch sollten der/m betreuenden Gynäkologin/en zur Verfügung stehen. In diesem Artikel werden allgemeine Empfehlungen, Schmerzmittel, Nicotinersatzpräparate sowie häufig verwendete Arzneistoffe zur Behandlung gastrointestinaler Störungen und Erkältungskrankheiten diskutiert.

Einleitung

Neben dem zu erwartenden Auftreten von Erkrankungen innerhalb von 9 Monaten kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zu vielen physiologischen Veränderungen von Körperfunktionen, die zu schwangerschaftstypischen Beschwerden führen. Zu diesen Beschwerden zählen u.a. Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen, niedriger Blutdruck, Krampfadernbildung sowie Kopfschmerzen. Hinzu kommen Symptome grippaler Infekte, wie die "verstopfte Nase", die von Schwangeren als stärker belastend empfunden werden können. Es ist gut bekannt, dass die Schwangerschaft eine Schwellung der Schleimhäute in den Atemwegen auslöst, die schon an sich Grund für eine Arzneimitteltherapie sein kann (Rinopathia gravidarum, s.u.) (1). Diese Zusammenhänge erklären die hohe Frequenz des Arzneimittelgebrauchs in der Schwangerschaft, obwohl sich die meisten Schwangeren sehr vorsichtig gegenüber allen Einflüssen verhalten, die ihrem Kind Schaden zufügen könnten. Folgende allgemeine Empfehlungen gelten für eine Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft (2,3):

- immer strenge Indikationsstellung
- immer bestehende Medikation berücksichtigen (Wechselwirkungen!)
- nur als sicher eingestufte Arzneimittel verwenden

Risiken der Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft

Die Risiken einer Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft betreffen nicht nur den Embryo bzw. Fötus sondern auch die Mutter. Dennoch ist sind es vor allem teratogene (embryotoxische) Effekte sowie Wirkungen die Wachstum und Entwicklung des Fötus behindern die zur Sorge Anlass geben. Das größte Problem dabei ist das große Erkenntnisdefizit. Ein Blick in die Rote Liste[®], eine Fachinformation oder einen Beipackzettel zeigt, dass die Hersteller die Anwendung des Medikamentes in der Schwangerschaft aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen nicht empfehlen bzw. eine Anwendung nur dann erfolgen soll, wenn der potentielle Nutzen das Risiko übersteigt. Angesichts der Tatsache, dass häufig weder Nutzen noch Risiko quantitativ klinisch belegt sind, ist dies weder für Ärzte noch für Apotheker eine vernünftige Entscheidungsgrundlage.

Ein gutes Beispiel ist die Pharmakotherapie bei Schwangeren mit chronischen Erkrankungen, die zum Glück vergleichsweise selten vorkommt. So ist bekannt, dass sowohl die Epilepsie als auch der Gebrauch von Antiepileptika das ungeborene Leben schädigen können. Allerdings schwanken die verfügbaren Daten zu beiden Risiken erheblich. Deshalb erinnert Rubin (4) daran, dass das sicherste Antiepileptikum jenes ist welches wirkt, und dass für eine Therapieumstellung die Zeit der frühen Schwangerschaft im Grunde nicht geeignet ist. Dass es dennoch zu verhältnismäßig wenigen Zwischenfällen bei der Pharmakotherapie Schwangerer kommt, ist nicht nur dem vorsichtigen Umgang mit Arzneimitteln in der Schwangerschaft zu verdanken. Glücklicherweise löst nur eine kleine Zahl von Arzneistoffen nachweislich teratogene Effekte beim Menschen aus (5). Im Gegensatz dazu gelten viele Selbstmedikationsarzneimittel als relativ sicher.

Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft

Es existieren eine Reihe von Untersuchungen zur Häufigkeit der Arzneimit-

teleinnahme in der Schwangerschaft. Dabei liess sich wiederholt dokumentieren, dass etwa 90 % der Frauen zur irgend einem Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft Arzneimittel einnehmen (6-8). Diese Zahlen bestätigen auch die individuellen Erfahrungen von Apotheker/innen, für welche Schwangere zum Alltag in der Offizin gehören.

In einer britischen Studie wurde der Arzneimittelgebrauch bei insgesamt 14.119 Schwangeren mehrmals in der Schwangerschaft untersucht (8). Erfasst wurden alle Arzneimitteleinnahmen zu 3 Zeitpunkten, innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen (1. Trimenon), in der 18. (2. Trimenon) und in der 32. Schwangerschaftswoche (3. Trimenon). Betrachtet man die Zahl von Arzneimitteln für die verschiedenen Indikationsgruppen, die Schwangere verwendet haben, so zeigt sich eine deutlich abgestufte Rangliste (**Abb. 3**). Auffällig war, dass sich die Einnahmehäufigkeit von bestimmten Arzneimitteln bzw. Arzneimittelgruppen im Verlauf der Schwangerschaft deutlich veränderte. So verwendeten Schwangere gastrointestinal wirksame Arzneimittel (einschließlich Vitamine) sowie Arzneimittel zur Blutbildung im 3. Trimenon häufiger als im 1. Trimenon. Dagegen ging der Gebrauch von Arzneimitteln der Gruppen Nervensystem und Respirationstrakt im Verlauf der Schwangerschaft zurück, während der Gebrauch von Dermatologika in etwa gleich blieb.

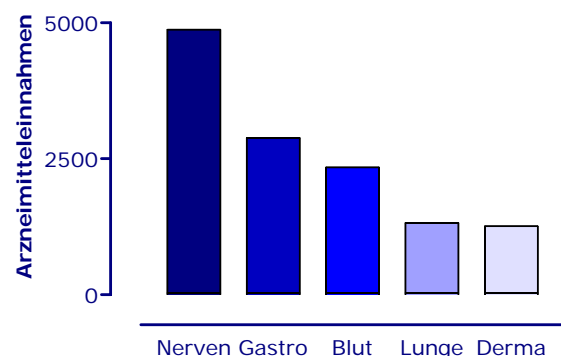


Abb. 3: Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme bei Schwangeren im Rahmen der Selbstmedikation. Die den verschiedenen Organsystemen zugeordneten Arzneimittelgruppen sind in Tab. 1 näher spezifiziert (nach (8)).

Selbstmedikation in der Schwangerschaft	
Nervensystem	
Analgetika (ca. 90 %) Antiepileptika, Psychopharmaka (2%)	
Gastrointestinaltrakt	
Vitamine (ca. 50 %) Mittel gegen Magenübersäuerung und Flatulenz (ca. 25 %) Laxantien (ca. 20 %) Antiemetika (ca. 5 %)	
Blut- und blutbildende Organe	
Antianaemika (Folsäure, Eisen etc., >90 %)	
Lunge/Respirationstrakt	
Hustenmittel (ca. 50 %) Antiasthmatica (ca. 30 %) Schnupfenmittel (ca. 18 %) Antihistaminika (systemisch, ca. 15%)	
Dermatologika	
topische Kortikosteroide (ca. 30%) topische Antimykotika (ca. 22 %) Pflegeterapeutika (Öl, Salben, ca. 17 %)	

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, die am häufigsten während der Schwangerschaft verwendet werden. Die Reihenfolge der Hauptgruppen sowie der Untergruppen entspricht der der Häufigkeit der Einnahme bei insgesamt 13.548 Schwangerschaften. Die Zahlen in Klammern geben die relative Häufigkeit innerhalb der Arzneimittelgruppe an, wobei innerhalb einer Gruppe Mehrfachnennungen möglich sind (nach (8)).

Die in den jeweiligen Arzneimittelgruppen zusammengefassten Stoff- oder Indikationsklassen zeigten ebenfalls eine bemerkenswerte Abstufung. Dabei waren Analgetika und Antianaemika die am häufigsten verwendeten Arzneistoffklassen in der jeweiligen Gruppe. Ganz ähnliche Beobachtungen machten auch Wissenschaftler einer französischen Arbeitsgruppe, allerdings an einer kleineren Kohorte von 1.000 Schwangeren (6).

Schmerzmittel

Analgetika/Antipyretika zählen zu den am häufigsten verwendeten Arzneimitteln in der Schwangerschaft. Das Auftreten von Kopfschmerz im zweiten Trimenon (20. Schwangerschaftswoche) ist ein sehr ernst zu nehmendes **Warnsignal**, welches auf behandlungsbedürftige Erkrankungen (Schwangerschaftshypertonie bzw. Präeklampsie bzw. Gestose, Hypoglykämie, Hypotonie, Thrombose) hinweisen kann und einer diagnostischen Abklärung bedarf. Daher sollte jede Schwangere, die ein Analgetikum erwerben möchte, nach Auftreten und Verlauf von Kopfschmerzen befragt und gegebenenfalls ein Arztbesuch empfohlen werden. Für die Selbstmedikation stehen Paracetamol und Acetylsalicylsäure zur Verfügung. Beide Arzneistoffe gelten als gut untersucht und nach bisherigem Kenntnisstand als nicht teratogen. Trotz möglicher Gefahren (9) werden gut untersuchte NSAR wie Diclofenac und **Ibuprofen** als relativ sicher eingeschätzt und stehen somit in begründeten Ausnahmefällen als therapeutische Option zur Verfügung (2). Zu beachten ist jedoch die Magenunverträglichkeit von NSAR, die in der Schwangerschaft verstärkt zutage treten könnte (siehe unten).

Paracetamol wirkt gut analgetisch und antipyretisch, jedoch nicht antiphlogistisch und ist gut magenverträglich. Er hat keine Wirkung auf die Aggregation von Thrombozyten und löst keine relevante Verlängerung der Blutungszeit aus. Die therapeutische Sicherheit von Paracetamol bei korrekter Dosierung erlaubt die Empfehlung der Einnahme von bis zu 1g/Dosis auch in der Schwangerschaft. Die analgetische Wirkung der 500 mg Dosierung reicht oft nicht aus und eine Dosiserhöhung von Paracetamol ist der Verwendung anderer Analgetika vorzuziehen. Selbst bei deutlicher und behandlungsbedürftiger Überdosierung von Paracetamol in der Schwangerschaft wurden keinerlei dem Arzneistoff zuzuschreibende Missbildungen beobachtet, so dass eine Paracetamolvergiftung keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darstellt (10). Allerdings darf wegen der lebertoxischen Wirkungen bei Überdosierung eine Tageshöchstmenge von 4 g keinesfalls über-

schritten werden. Wie für jedes Arzneimittel, gilt auch für die Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft eine **strenge Indikationsstellung**, d.h. von einem unkritischem Gebrauch muss unbedingt abgeraten werden.

Acetylsalicylsäure wirkt gut analgetisch und antipyretisch und in höherer Dosierung auch antiphlogistisch (entzündungshemmend). Wichtig für die Anwendung in der Schwangerschaft ist aber vor allem die Hemmung der Aggregation von Thrombozyten. Acetylsalicylsäure ist im 3. Trimenon der Schwangerschaft **kontraindiziert**. Immerhin könnte der Arzneistoff Blutungen bei der Schwangeren, dem Fötus und dem Neugeborenen auslösen (9). Zu beachten ist, dass die verstärkte Blutungsneigung auch nach einmaliger Einnahme von Acetylsalicylsäure ca. 3-5 Tage anhält! Jeder Hemmstoff der Prostaglandinsynthese kann in utero zu einem vorzeitigen Verschluss des **Ductus arteriosus botalli** führen, solange die Wirksamkeit anhält. Der Ductus arteriosus ist eine Gefäßverbindung zwischen Lungenschlagader und Aorta, die ähnlich wie das Foramen ovale beim Fetus dazu führt, dass die noch nicht funktionelle Lunge wenig durchblutet wird. Beim vorzeitigen Verschluss wird deutlich mehr Blut durch die Lunge des Fetus gepumpt. Dies kann zu Schäden an der Lunge führen, die die Atmung des neugeborenen Kindes stark beeinträchtigen. Ebenso kann es nach Abklingen der Arzneimittelwirkung auch dazu kommen, dass sich der Ductus nach der Geburt nicht verschließt. Dann wird die Lunge zuwenig durchblutet und wieder sind Atemprobleme die Folge. Ein weiterer möglicher Nachteil der Einnahme von Acetylsalicylsäure ist die Hemmung der gastralen Prostaglandinsynthese, die für die gut bekannte Steigerung der Magensäuresekretion verantwortlich ist und daher die in der Schwangerschaft gehäuft auftretenden Beschwerden wie Sodbrennen und gastroösophagealer Reflux (siehe unten) verstärken können. Insgesamt sollte Acetylsalicylsäure in analgetischer Dosierung Schwangeren für die Selbstmedikation **nicht empfohlen** und nur unter Hinweis auf die Gefahren abgegeben werden, die sich vor allem gegen Ende der Schwangerschaft ergeben könnten.

Nichtsteroidale Antiphlogistika. Für die Arzneistoffe Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin gelten ähnliche Vorsichtsmaßnahmen wie für Acetylsalicylsäure. Direkte teratogene Effekte sind beschrieben, jedoch sehr selten. Bei vorsichtigem Einsatz und gegebener Indikation können diese Arzneistoffe in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn weniger risikoreiche Alternativen nicht ausreichend wirksam sind (2).

Kombinationspräparate. In diesem Zusammenhang gelten die zahlreichen analgetischen Kombinationspräparate, die u.a. Acetylsalicylsäure enthalten, als **problematisch**, da für den Laien die Zusammensetzung nicht so ohne weiteres erkennbar ist (2,11,12). Sehr kontrovers diskutiert wird auch die in vielen rezeptfrei erhältlichen Schmerzmitteln anzutreffende Kombination von Coffein mit schwachen Analgetika, welche praktisch von großer Bedeutung ist. Es ist unklar, ob Coffein allein bei Kopfschmerz eine analgetische Wirkung aufweist, welche die nicht unerheblichen Placebo-Effekte übertrifft. Darüber hinaus ist Coffein placentagängig und kann so beim Feten eine Tachykardie auslösen, die zu Fehlinterpretationen bei der Kardiotokographie führen können. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass Kombinationen von Coffein mit schwachen Analgetika zu einer Förderung des **Analgetika-Missbrauchs** führen, welcher ohne Zweifel in der Schwangerschaft besonders gefährlich werden kann. Als wesentliche Faktoren für eine mögliche Förderung des Missbrauchs müssen die zentralerregenden Wirkungen von Coffein sowie die Möglichkeit eines Coffein-Entzugskopfschmerzes genannt werden. Zudem kann Coffein in einer höheren Dosierung (> 200 mg), die bereits nach Einnahme von 4 Tbl. eines üblichen Kombinationspräparates erreicht wird, Kopfschmerz auslösen. In der Schwangerschaft sollte daher zur Schmerzbehandlung auf Kombinationspräparate, die Acetylsalicylsäure und/oder Coffein enthalten, ganz verzichtet werden.

Therapie mit Nikotin

Frauen mit Kinderwunsch sollten das Rauchen aufgeben, bevor es zu einer

Schwangerschaft kommt. Da Rauchen während der Schwangerschaft teratogene, sowie embryo- und fetotoxische Wirkungen aufweist, sollte jeder schwangere Raucher eine Raucherentwöhnung empfohlen werden. Die Schwangere sollte auch immer mit ihrer/m betreuenden/m Gynäkologin/en darüber sprechen. Der Einsatz von Nikotinersatzpräparaten kann hierbei durchaus hilfreich sein, sollte aber nach bisherigen Erfahrung durch psychosoziale Maßnahmen begleitet werden. Solche Maßnahmen sind vielfältig und schließen eine regelmäßige Betreuung der Schwangeren ein. Dies kann durch Bereitstellen von Informationsmaterial und Adressen von z.B. Selbsthilfegruppen erfolgen. Auch Angehörige in der engsten Umgebung der Schwangeren (Ehemann, Eltern etc.) sollten in jedem Falle dazu angehalten werden, die Schwangere aktiv zu unterstützen, z.B. dadurch, dass sie selbst das Rauchen aufgeben oder zumindest nicht mehr in Gegenwart der Schwangeren rauchen.

Nikotinersatz sollte nur dann eingesetzt werden, wenn die Gefahr des Weiterr Rauchens besteht, denn die Risiken des Weiterr Rauchens (z.B. höhere Nikotinplasma Spiegel, schädliche Substanzen aus dem Tabakrauch) werden als höher eingeschätzt als die Risiken der Verwendung von Nikotinersatzpräparaten. Entscheidet sich die Schwangere für eine Nikotinersatztherapie, erscheint die Verwendung schnell freisetzender Arzneiformen (z.B. Kaugummi) geeigneter als retardierte Nikotinersatzpräparate (z.B. Pflaster), um die gesamte Nikotinbelastung des Organismus möglichst niedrig zu halten (13).

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden in der Schwangerschaft sind vielfältig und umfassen vor allem Sodbrennen (gastroösophagealer Reflux), Obstipation, Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen und Flatulenz. Bestimmte Symptome (Erbrechen, Oberbauchschmerzen) können Hinweiszeichen auf schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom) sein und bedürfen der fachärztlichen Abklärung.

Antiemetika. Übelkeit und Erbrechen kommen in der Frühschwangerschaft bei 50-60 % der Schwangeren vor (Emesis gravidarum). In leichteren Fällen können einfache diätetische Maßnahmen wie mehrere kleine Mahlzeiten am Tag einzunehmen, und der Verzicht auf schwere (stark fetthaltige) Kost und Süßigkeiten, schon allein ausreichen. Eine Pharmakotherapie ist in der Regel erst notwendig, wenn es zu Elektrolytveränderungen und einer Ketonurie kommt (Hyperemesis gravidarum). Die Pharmakotherapie der Hyperemesis gravidarum erfolgt je nach Schweregrad mit Vitamin B₆ (Pyridoxin), älteren **H₁-Antihistaminika** (z.B. Dimenhydrinat, Doxylamin, Meclozin), Prokinetika (z.B. Metoclopramid), Serotoninantagonisten (z.B. Ondansetron) und Neuroleptika (Dopaminrezeptorantagonisten, z.B. Promethazin) (**Abb. 4**). Danach stehen für die Selbstmedikation Vitamin B₆ und Antihistaminika zur Verfügung. Auch wenn manche Autoren auf günstige Effekte von Pyridoxin hinweisen (14), gilt die Wirksamkeit als umstritten (2,11). Darüber hinaus können hohe Dosen von Pyridoxin zu Neuropathien (Sensibilitätsstörungen) führen und möglicherweise teratogene Effekte auslösen (15). Dagegen werden die älteren H₁-Antihistaminika, mit Ausnahme von **Diphenhydramin**, welches wegen möglicher teratogener Wirkungen nicht mehr in der Schwangerschaft verwendet werden darf, als therapeutisch sicher angesehen und sind daher in der Schwangerschaft nicht kontraindiziert (5).

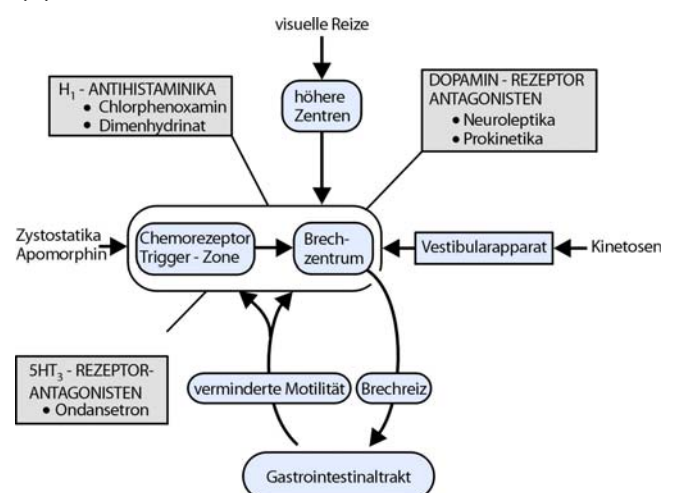


Abb. 4: Möglichkeiten der antiemetischen Therapie in schematischer Darstellung (aus (12)).

Magensäureblocker. Schon früh in der Schwangerschaft kommt es auf Grund der vermehrten Progesteronbildung zu einer Verminderung des Tonus des Ösophagusmuskels, so dass die in der Schwangerschaft deutlich vermehrt (20-30%) produzierte Magensäure leichter die Schleimhaut im unteren Drittel der Speiseröhre reizt. In weiter fortschreitender Schwangerschaft (ab der 26. SSW) führt das Wachstum des Uterus zu einer Kompression und Lageveränderung des Magens, die das Austreten des Magensaftes begünstigt. So kann Sodbrennen und „saures Aufstoßen“, die gesamte Schwangerschaft begleiten und zu heftigen retrosternalen Schmerzen führen, die bei Persistenz und nicht klarer Zuordnung zur Nahrungsaufnahme differenzialdiagnostisch (Gestose, Angina pectoris) abgeklärt werden sollte. Vor dem Einsatz von Arzneimitteln werden von Schwangeren häufig natürliche Maßnahmen gewünscht, so dass die Reduktion von Süßigkeiten und fetthaltigen Speisen, die Aufnahme zu großen Speisemengen besonders am Abend aber auch das Trinken von Milch vor dem Schlafengehen oder das Schlafen mit erhöhtem Oberkörper besonders bei den leichten Formen meist ausreichende Linderung bringt. Einen Überblick zu den wirksamen Arzneistoffen gibt **Abb. 5**.

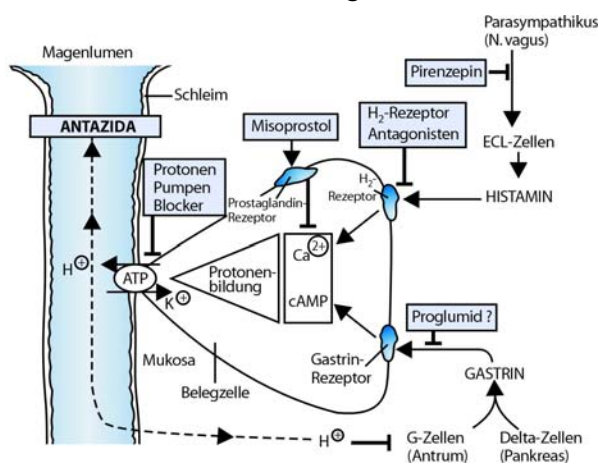


Abb. 5: Säureproduktion im Magen sowie pharmakotherapeutische Möglichkeiten zu deren Beeinflussung in schematischer Darstellung (ECL=enterochromaffin-like cells, aus (17)).

Die Neutralisation der Magensäure durch **Antacida** ist eine effektive und sichere symptomatische Therapie bei gastroösophagealer Refluxerkrankung und Gastritis (16). Auch wenn hierzu keine kontrol-

lierten Studien vorliegen, gilt dies auch in der Schwangerschaft (9). Studien zur Effektivität von Antacida bei manifesten Erkrankungen wie *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni* und gastroösophagealer Refluxerkrankung (Synonyme: GERD bzw. GORD) zeigen eine signifikant bessere Wirkung als Placebo und nur geringe Unterschiede zwischen Antacida und Histamin- H_2 -Rezeptor-antagonisten (16). Bei der Auswahl eines Fertigarzneimittels sollte auf eine **verzögerte Neutralisation** und eine hohe **Neutralisationskapazität** geachtet werden (17). Diese Anforderungen werden von den meisten Aluminium-Magnesium-Kombinationen erfüllt.

Aluminiumhydroxid und Aluminiumphosphat neutralisieren Magensäure unter Bildung von Aluminiumchlorid. Eine tierexperimentelle Untersuchung zur Akkumulation von Aluminium nach oraler Gabe von Aluminiumchlorid zeigte eine Aluminiumanreicherung in Magen, Knochen, Leber und Nieren, während es nach oraler Gabe von Aluminiumhydroxid nur zu einer Anreicherung von Aluminium in Knochen kam (18). Beim Menschen gibt es keine klinischen Hinweise auf eine Auswirkung von aluminiumhaltigen Antacida auf die Feten. Auch wenn sich die obstipierende Wirkung von Aluminium und die laxierende Wirkung von Magnesium nahezu neutralisieren, stehen bei höheren Dosierungen **Diarrhöen** im Vordergrund. Nicht empfehlenswert ist Natriumkarbonat, denn dieses führt zu einer sehr raschen Neutralisation, die von einer starken Kohlendioxidbildung und möglicherweise einer reaktiven Steigerung der Magensäurebildung („rebound“) begleitet wird (17). Die Substanz sollte daher vermieden werden. Die klassischen Antacida können ebenso wie Magaldrat, Hydrotalcit oder Sucralfat über die **gesamte Schwangerschaft** gegeben werden. Die letztgenannten gelten wegen einer geringeren Aluminiumresorption als Mittel der Wahl (3).

Bei strenger Indikationsstellung sind die **Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten** eine therapeutische Alternative, wenn Antacida nicht ausreichen oder wenn Magen-Darm-Ulcera vorliegen. Ein wichtiger physiologischer Stimulus für die Bildung von Magensäure ist die Aktivität des autonomen (vegetativen) Nerven-

systems, insbesondere des parasympathischen Anteils (N. vagus). Durch die Aktivität des N. vagus wird der Überträgerstoff Acetylcholin ausgeschüttet, welcher die sogenannten **ECL-Zellen** (enterochrom-affin-like cells) zur Ausschüttung von **Histamin** anregt. Histamin aktiviert Histamin-H₂-Rezeptoren an den Belegzellen des Magens und regt diese dadurch zur Säureproduktion an (**Abb. 5**) (17). Dieser Regulationsweg wird durch Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten wie Cimetidin und Ranitidin blockiert. Zu beiden Substanzen liegt ein großes therapeutisches Erfahrungspotential vor. **Cimetidin** ist ein potenter Hemmstoff des **Cytochrom P450 Systems** in der Leber und kann dadurch den Metabolismus vieler Arzneimittel beeinflussen. Daraus ergeben sich sehr viele Arzneimittelinteraktionen, die die therapeutische Sicherheit von Cimetidin beeinträchtigen. Möglicherweise ist auch die leichte antiandrogene Wirkung damit verbunden, die zur Feminisierung eines Feten führen kann, wenn Cimetidin in der frühen Schwangerschaft (4.-7. SSW) in hohen Dosen gegeben wird. Zuverlässige Daten zur Anwendung in der gesamten Schwangerschaft liegen nicht vor (9). **Ranitidin** weist keine Hemmung des hepatischen CYP P450 Systems auf und ist der einzige Histamin-H₂-Rezeptorantagonist, der für die **Selbstmedikation** zur Kurzzeitbehandlung von Sodbrennen in einer niedrigen Dosierung von 75 mg zur Verfügung steht. Je nach Beschwerdegrad können bis zu vier Tabletten zu 75 mg pro Tag eingenommen werden. Aufgrund der theoretisch größeren Gefährdung des Embryos/Fötus durch die systemische Verfügbarkeit von Ranitidin (Ranitidin passiert die Placentalbarriere), sollte einer Empfehlung für Ranitidin ein erfolgloser bzw. unzureichend wirksamer Therapieversuch mit Antacida vorausgegangen sein.

Antidiarrhoika. Auch in der Schwangerschaft werden die meisten Diarrhöen durch Bakterien, Bakterientoxine oder Viren verursacht und dauern nur wenige Tage an. In der Regel ist eine Pharmakotherapie nicht notwendig, obwohl im Rahmen der Selbstmedikation häufig danach gefragt wird. Wichtig erscheint bei Diarrhöen auch in der Schwangerschaft ein ausreichender Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, der u.a. wegen der

besseren Resorption von Elektrolyten zusätzlich Zucker enthalten sollte. Bei akuten Zuständen könnte, um den Flüssigkeitsverlust zu minimieren für kurze Zeit (2-3 Tage) **Loperamid** eingesetzt werden. Dieses Opiat ist ausschließlich symptomatisch wirksam, und darf bei antibiotikaassoziierten Diarrhöen nicht ohne ärztliche Verordnung abgegeben werden. Der Wirkstoff (ohne analgetische Wirkung) unterliegt einem sehr hohen "first-pass"-Metabolismus, was die sehr geringe Bioverfügbarkeit und die sich daraus ergebende hauptsächlich lokale Hemmung der Darmmotilität erklärt (19). Die Abgabe im Rahmen der Selbstmedikation ist insgesamt als eher **problematisch** einzustufen. Die Wirksamkeit der nicht resorbierbaren Adstringentien und Adsorbentien ist umstritten (2,11), so dass eine aktive Empfehlung auch für die diese Präparate in der Schwangerschaft nicht gerechtfertigt erscheint.

Laxanzien. Obstipation gehört ebenfalls zu den schwangerschaftstypischen Beschwerden und wird u.a. durch hormonelle Veränderungen, z.B. relaxierende Effekte von Progesteron auf die glatte Darmmuskulatur, erklärt. Hämorrhoiden, konstipierend wirkende Arzneimittel (z.B. Dextromethorphan, s.u.), präkonzeptioneller Laxanzienabusus, Eisenpräparate, mangelnde Flüssigkeitszufuhr und Bewegungsmangel können erschwerend hinzu kommen. Daraus ergibt sich, dass sowohl eine **ballaststoffreiche Ernährung** (Leinsamen) als auch regelmäßige **körperliche Bewegung** wichtige Maßnahmen für die betroffenen Schwangeren darstellen. Nicht verwendet werden sollten salinische Abführmittel, (z.B. Natriumsulfat, Magnesiumsulfat), Anthrachinone (z.B. Sennesblätter), Ricinusöl und Paraffinöl. Dagegen können, als Ergänzung zu den o.g. nicht pharmakologischen Maßnahmen, Wirkstoffe wie Bisacodyl in der Schwangerschaft kurzfristig eingesetzt werden (**Tab. 2**). Orales **Magnesium** in Form von z.B. Magnesiumoxid, Magnesiumhydrogenaspartat oder Magnesiumhydrogenylglutamat kann wegen der laxierenden Wirkung ebenfalls zur Regulation der Darmtätigkeit eingesetzt werden, denn nicht resorbiertes Magnesium verbleibt im Darm und wirkt osmolaxierend.

Gruppe	Wirkprinzip	Wirkstoffe
Hydragoge Laxanzien	Hemmung der Flüssigkeitsresorption im Darm, Steigerung der Darmperistaltik	Bisacodyl Natriumpicosulfat
Osmotische Laxanzien	Hemmung der Flüssigkeitsresorption im Darm (rein osmotisch bedingt)	Lactilol Sorbitol Lactulose Polyethylenglycol (Macrogol)
Quell-, Füll- und Gleitmittel	Steigerung der Peristaltik (durch Dehnung), Wasserbindungsvermögen	Flohsamen Leinsamen Weizenkleie Glycerol CO ₂ -Bildner

Tab. 2: Laxantien zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Erkältungsmittel

Zur Behandlung einfacher Erkältungskrankheiten werden hauptsächlich Schmerz- und Fiebertmittel (siehe oben) sowie Husten- und Schnupfenmittel verwendet. Hinzu kommen häufig auch Sedativa, bevorzugt vom Typ der älteren Antihistaminika (siehe oben), vor allem in Kombinationspräparaten. Auch wenn sich solche **Kombinationspräparate** in Form von Säften oder Kapseln großer Beliebtheit erfreuen, sind sie für Schwangere aus mehreren Gründen **ungeeignet**. Erstens wird damit der Grundsatz verletzt, so wenig Arzneistoffe wie möglich einzunehmen, denn viele Kombinationsarzneimittel enthalten z.B. Antihistaminika mit sedierenden Eigenschaften (ältere Antihistaminika, siehe oben), deren Anwendung nicht oder nur selten erforderlich ist. Zweitens ist die Zusammensetzung für den Laien oft nicht ersichtlich, so dass möglicherweise mehrere Wirkstoffe aus der gleichen Wirkstoffgruppe gleichzeitig – und damit zu hoch dosiert – eingesetzt werden. Kombinationspräparate enthalten teilweise Wirkstoffe, die topisch sicherer eingesetzt werden können. So eignen sich z.B. α -Sympathomimetika in Form von Nasenspray oder -tropfen für Schwangere besser als eine orale Appli-

kation, sei es nun als Mono- oder als Kombinationsarzneimittel. Zur Behandlung der Symptome einfacher Erkältungskrankheiten bei Schwangeren empfiehlt sich demnach die Verwendung von Arzneistoffen, die zielgerichtet gegen ein bestimmtes Symptom wirksam sind. Dabei sind, wann immer möglich, topisch anzuwendende Arzneiformen vorzuziehen.

Schnupfenmittel. Eine Behinderung der Luftpassage in der Nase, in der Regel eine Schwellung der Nasenschleimhäute um die Nasenmuscheln, kann viele verschiedene Ursachen haben. Hierzu zählen beispielsweise allergische Reaktionen (**allergische Rhinitis**, s.u.), Infektionen und hyperreaktive Schleimhäute. Auch der Dauergebrauch von Nasentropfen, die vasokonstriktorisch wirksame Sympathomimetika enthalten, kann die Nasenatmung behindern ("rebound" Schwellung). Darüber hinaus ist seit über 100 Jahren bekannt, dass solche Symptome durch die Schwangerschaft selbst verursacht sein können (20), ein Krankheitsbild, dass **Schwangerschaftsrhinopathie** (Schwangerenrhinitis, Rhinopathia gravidarum) genannt wird und nach Schätzungen ca. 20-30% der Schwangeren betrifft (1). Die Rhinopathia gravidarum ist durch eine oft monatelang anhaltende Behinderung der Nasenluftpassage gekennzeichnet, für welche keine allergische oder infektiöse Genese gefunden wird und die post partum spontan verschwindet. Als Risikofaktoren gelten Rauchen und bestehende Milbenallergie. Durch die kompensatorische Mundatmung leiden die Frauen unter einer Austrocknung der entsprechenden Schleimhäute sowie unter der Bildung zähen Schleims und Borsten in den Nasenhöhlen. Gleichzeitig besteht die Gefahr von Schlafstörungen, Schlafapnoe und - wegen der verringerten Ventilation der Nasennebenhöhlen - auch die Gefahr der Ausbildung einer **Sinusitis**. Dementsprechend werden als weitere Symptome der Rhinopathia gravidarum Tagesmüdigkeit, nachlassende Konzentrationsfähigkeit und Kopfschmerz angegeben.

Leider existiert kein Therapiealgorithmus. Grundsätzlich erscheint es jedoch sinnvoll eine beschwerdeorientierte stufenweise Behandlung anzubieten. Als unbedenklich gelten **0,9% NaCl-**

Lösung zur Befeuchtung der Nasenschleimhaut und mechanische Hilfen wie **Nasenflügelheber** (z.B. Breathe Right®, OXY2000®). Bei bestehender Milbenallergie kann sich ein **milbendichter Matratzenbezug** (Encasing) als hilfreich erweisen. Etwas problematischer und daher nur mit strenger Indikationsstellung (keine Langzeittherapie!) zu empfehlen sind abschwellend wirkende Nasentropfen, die **α -Sympathomimetika** wie **Oxymetazolin** (z.B. Nasivin®) enthalten (21). Xylometazolin (z.B. Olynth®) soll nach Angaben des Herstellers in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (22). Zur Verminderung der Exposition des Organismus mit dem jeweiligen Wirkstoff (geringe Resorption möglich) sowie einer Tachyphylaxie und der lokalen Symptomatik nach Dauergebrauch (siehe oben) bietet sich eine **abwechselnde unilaterale Applikation** an, wobei die jeweils wirkstofffreie Nasenhöhle mit NaCl-Lösung befeuchtet werden kann. Weitere Therapieoptionen, die jedoch nur unter ärztlicher Aufsicht zur Anwendung kommen sollen, bestehen in der Verwendung topischer Glukokortikoide und - in Ausnahmefällen - H_1 -Antihistaminika (1).

Hustenmittel. Husten ist eine sinnvolle Reaktion des Körpers, die dazu beiträgt Bronchialschleim abzutransportieren. Dies ist wichtig, weil der Schleim ein guter Nährboden für Bakterien ist, die sich z.B. bei viralen Atemwegsinfektionen im Rahmen von Erkältungskrankheiten ansiedeln (Sekundärinfektion) und die Grunderkrankung bis hin zur lebensgefährlichen Pneumonie verschlimmern können. Dennoch kann der Husten sehr quälend werden, z.B. wenn sich zu Beginn der Erkrankung ein trockener Reizhusten entwickelt oder der ständige Hustenreiz zu Schlaflosigkeit oder gar Erbrechen führt. Zur Dämpfung des Hustenreizes sind zwei grundsätzliche Strategien möglich,

- 1) die zentrale Unterdrückung der Signale afferenter Neurone im Hustenzentrum der Medulla oblongata durch **Antitussiva** und
- 2) die Anwendung von **Expektorantien**, welche zu einer Verflüssigung des Bronchialsekretes sowie einer Steigerung des Sekrettransportes

durch die Zilien der Bronchialschleimhaut führen sollen (17).

Eine gleichzeitige Gabe beider Therapieprinzipien ist allerhöchstens zu Beginn sinnvoll, denn das Abhusten des gelösten Schleims sollte nicht behindert werden. Schließlich kann es in schwereren Fällen sinnvoll sein, den Tonus der Bronchialmuskulatur durch β -Sympathomimetika wie Salmoterol abzusenken (**Abb. 6**).

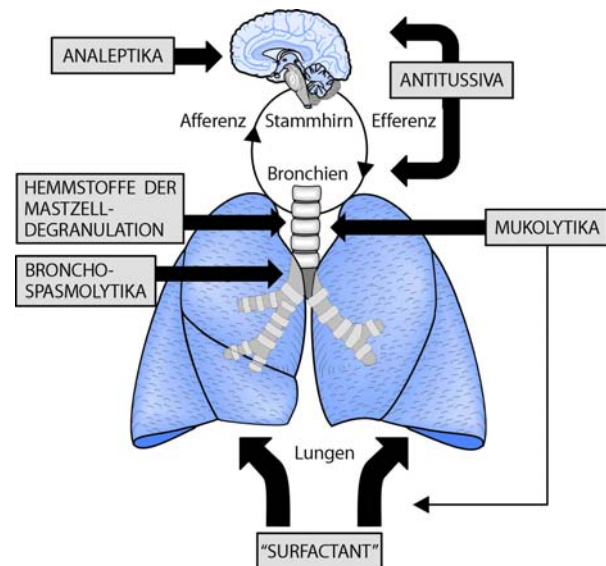


Abb. 6: Angriffspunkte von Pharmaka mit Wirkung auf Lunge und Bronchialtrakt. In der Schwangerschaft werden vor allem Mukolytika wie Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin und Carbocystein und Antitussiva wie Dextromethorphan eingesetzt (strenge Indikationsstellung!).

Eine nicht pharmakologische Möglichkeit zur Behandlung eines hartnäckigen Hustens in der Schwangerschaft besteht in der Befeuchtung der Atemwege mit einem **Sprühvernebler**. Die Geräte erreichen bei der Sprühverneblung sehr kleine Tröpfchengrößen und können daher auch tiefer liegende kleine Bronchiolen befeuchten. Auch hier gibt es keinen Nachweis für die Wirkung. Der Vorteil liegt jedoch darin, dass keinerlei Wirkstoffe verwendet werden. Nachteile sind die Notwendigkeit einer peinlichen Reinigung nach Gebrauch sowie der Verwendung sterilisierter Lösungen (z.B. Aqua pro injectione, oder sterile 0,9 %ige NaCl Lösung). Beide Maßnahmen dienen der Vermeidung von Infektionen durch die Einschleppung von infektiösen Mikroorganismen. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Preis. Dies kann durch den Verleih

des Gerätes in Ihrer Apotheke umgangen werden.

Antitussiva. Mittel der Wahl in der Schwangerschaft sind Codein und **Dextromethorphan**. Beide Substanzen sind Morphinderivate. Für beide Präparate gilt, dass ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen nicht vorliegen. Die Indikation muss deshalb streng gestellt werden. Dextromethorphan (z.B. Silomat® DMP) darf nur an Schwangere jenseits des 1. Trimenons (1. Trimenon ist relative Kontraindikation), nicht kurz vor der Geburt und nur in Ausnahmefällen abgegeben werden. Als Opiat könnte Dextromethorphan theoretisch eine Atemdepression beim Neugeborenen auslösen. Außerdem weist Dextromethorphan die für Opiate typische **obstipierende Wirkung** auf, die eine bestehende Obstipation und die obstipierende Wirkung von Antidiarrhoika verstärken kann.

Schließlich ist Dextromethorphan auch ein **Sedativum**, dass die ZNS-dämpfende Wirkung anderer Sedativa (z.B. Alkohol, ältere H₁-Antihistaminika) verstärkt. In Einzelfällen wurde auch über Mißbrauch und Abhängigkeit von Dextromethorphan berichtet. Obwohl diese Gefahr bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Schwangeren nicht zum Tragen kommt, sollte sie immer bedacht werden. Erscheint die Abgabe von Dextromethorphan gerechtfertigt, empfiehlt es sich, die **Anwendungsdauer** auf wenige Tage zu **begrenzen** und auf die Tageszeit zu beschränken, in welcher der hartnäckige Husten der Schwangeren die meisten Probleme bereitet. So wäre z.B. zur Vermeidung von Schlafstörungen nur die nächtliche Einnahme zu empfehlen.

Expektorantien. Die Wirksamkeit der Expektorantien gilt als umstritten (11,17). Bedenkenswert erscheint, dass viele Expektorantien Kombinationsarzneimittel oder Phytopharmaka und damit oft Wirkstoffmischungen sind, z.T. mit

nicht genau definierbarer Zusammensetzung. Auch wenn die meisten Expektorantien in der Schwangerschaft als sichere Arzneimittel angesehen werden, liegen hierzu, genau wie für die Wirksamkeit überhaupt, keine verlässlichen Daten vor. Im Hinblick auf die eingangs erwähnten Empfehlungen sollte daher auf solche Kombinationen verzichtet werden. Zur Gruppe von Arzneistoffen, die auch als Monotherapeutika verwendet werden, zählen u.a. Guaifenesin, **Acetylcystein**, **Bromhexin**, **Ambroxol** und **Carbocystein**. Während Guaifenesin in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, gilt für die anderen Substanzen eine **strenge Indikationsstellung**, weil ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen nicht vorliegen. Manche Autoren schätzen Ambroxol und Bromhexin in der Schwangerschaft als Mittel der Wahl ein (2). Dennoch sollten nicht pharmakologische Maßnahmen zur Behandlung eines Hustens wie Sprühvernebler und **ausreichende Flüssigkeitszufuhr**, z.B. durch wohlschmeckende und wirkstofffreie Früchtetees, in der Beratung Schwangerer bevorzugt und nur bei fehlender Wirkung bzw. stärkeren Beschwerden auf Expektorantien zurückgegriffen werden.

Phytopharmaka

Von den meisten Phytopharmaka wird angenommen, dass sie in der Schwangerschaft keinen Schaden anrichten, aber Daten hierzu existieren nicht. Dagegen ist bekannt, dass einige Inhaltsstoffe von Arzneipflanzen zu einer Gefährdung führen können, nicht nur bei Schwangeren. Daher gilt auch für die oft als harmlos angesehene Gruppe der Phytopharmaka die gleiche **strenge Indikationsstellung**, wie für alle anderen Arzneimittel. Die Angaben der Hersteller bezüglich Anwendung in der Schwangerschaft sind zu beachten.

Hinweis:

Der in diesem Artikel dargestellte „**Arzneimittelpass für Schwangere**“ kann von jeder Schwangeren gegen Einsendung eines frankierten an sich selbst adressierten Briefumschlags kostenlos bezogen werden. ApothekerInnen, ÄrztInnen, Hebammen und andere Heilberufler können auf die gleiche Weise gegen eine Schutzgebühr von 0,10 €/Pass beim Autor dieses Artikels bestellen (bitte neben ausreichend dimensioniertem Rückumschlag Gegenwert der Bestellung in Briefmarken beifügen).

Weiterführende Weblinks

1) Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes), berät u.a. auch Apotheken zu Fragen der Arzneimittelaufnahme in der Schwangerschaft, verfügt auch über Beratungstelefon

<http://www.bbgges.de/content/index1a6a.html>

2) Institut für Reproduktionstoxikologie, Einrichtung der St. Elisabeth-Stiftung in Bad Waldsee, berät u.a. auch Apotheken zu Fragen der Arzneimittelaufnahme in der Schwangerschaft nach Einsendung eines Formulars via Fax, leider kein Beratungstelefon

<http://www.reprotox.de/426.0.html>

Literatur

1. Hoffmann TK, Wagenmann M, Kojda G, Bender HG, Friebe-Hoffmann U. [Symptoms and therapy for pregnancy rhinitis]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004;208:126-132.
2. Grospietsch G: *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2004,
3. Schaefer C, H Spielmann, K Vetter: *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit*. München, Jena, Urban & Fischer, 2001,
4. Rubin P. Fortnightly review: drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998;317:1503-1506.
5. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-1137.
6. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735-1736.
7. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1039-1045.
8. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:355-361.
9. Tillett J, Kostich LM, VandeVusse L. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003;17:3-18.
10. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol* 1997;11:85-94.
11. arznei-telegramm: *Arzneimittelkursbuch 2002/03*. Berlin, A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH, 2002,
12. Kojda G, D Hafner, M Behne, M Wilhelm: *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. Bremen, London, Boston, UNI-MED AG, 2002, pp 1-987
13. Corelli RL, Suchanek-Hudmon K. Tobacco use and dependence. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors: *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1-29
14. Niebyl JR, Goodwin TM. Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S253-S255.
15. Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine--a review of human and animal studies. *Toxicol Lett* 1986;34:129-139.
16. Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999;57:855-870.
17. Kojda G, Hafner D, Behne M, Wilhelm M. Gastrointestinaltrakt, In: Kojda G, editor: *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2002:562-615
18. Dlugaszek M, Fiejka MA, Graczyk A, Aleksandrowicz JC, Slowikowska M. Effects of various aluminium compounds given orally to mice on Al tissue distribution and tissue concentrations of essential elements. *Pharmacol Toxicol* 2000;86:135-139.
19. JANSSEN-CILAG GmbH. IMODIUM/- N. Fachinformation 2003;
20. MacKenzie JN. The physiological and pathophysiological relations between the nose and the sexual apparatus of man. *Alienist Neurol* 1898;19:219-239.
21. Merck Selbstmedikation GmbH. Nasivin® Nasentropfen / Nasivin® Spray / Nasivin® Dosierspray für Erwachsene und Schulkinder. Fachinformation 2004;
22. PFIZER CHC GmbH. Olynth 0,1 %. Fachinformation 2001;

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/impressum.html>