

Consulenza farmacotossicologica in gravidanza

Cristina Bianchi, Tullia Emanuelli, Ines Lorenzi, Rossella Rossi

Farmacia Ospedaliera Istituto G. Gaslini, Genova

Riassunto: Spesso durante la gravidanza vengono assunti farmaci o altre sostanze potenzialmente pericolose per il feto. Questo porta la madre a sentire la necessità di richiedere una consulenza per conoscere eventuali effetti sul neonato e, in caso di patologia cronica, per valutare quale sia il farmaco di scelta da assumere durante la gravidanza. Per soddisfare questa esigenza è stato attivato nel nostro Istituto un Servizio di consulenza farmacotossicologica in gravidanza grazie alla collaborazione tra farmacisti e medici genetisti. Possono accedere a questo Servizio le pazienti afferenti all'Unità Operativa di Genetica Molecolare per una consulenza sulla gravidanza in atto o programmata, che hanno assunto o stanno assumendo farmaci o altre sostanze. Sono state predisposte: una scheda per la richiesta di consulenza che il medico presenta alla Farmacia, una scheda per la consulenza e un modulo di follow-up per la paziente da riconsegnare al medico dopo il parto. Nel 2003 e 2004 sono state effettuate consulenze a 91 pazienti per 282 sostanze.

Parole chiave: feto, gravidanza, effetto teratogeno, farmaco.

Abstract: *Pharmaco-toxicologic counseling during pregnancy.*

Drugs or other potentially dangerous substances for the fetus are often taken during pregnancy. Therefore mothers are interested in receiving information about possible drug teratogenic effects on the fetus or about the drug of choice to be taken during pregnancy in case of mother's chronic disease. In order to meet this need, a counseling service has been created in our Institute for pregnant women, thanks to the collaboration between pharmacists and geneticists. All pregnant women and women who intend to become pregnant can benefit from this service if they are taking or have taken drugs or other substances. We prepared three forms, namely: a counseling application form to be presented by the physician to the Pharmacy, a counseling form, and a follow-up form that the patients must fill in and return back to the hospital physician after delivery of their babies. During 2003 and 2004, 91 patients received counseling about 282 substances.

Key words: fetus, pregnancy, teratogenic effects, drug.

Introduzione

Il consumo di farmaci in gravidanza è ancora molto elevato. Uno studio americano, durato 5 anni, ha esaminato 152.531 gravidanze e riporta che il 64% del campione ha assunto farmaci (escluse vitamine e minerali) nei 9 mesi di gestazione¹.

L'elevato consumo è riportato sia in pazienti in età fertile affette da patologie croniche che non possono interrompere la terapia durante la gravidanza, sia in pazienti in età fertile affette da patologie minori.

Conoscere l'entità dell'eventuale rischio in tempi brevi è di primaria importanza; si è quindi organizzato nel nostro Istituto un Servizio di consulenza farmacotossicologica in gravidanza per essere di supporto alle pazienti nel valutare i possibili effetti sul feto ed eventualmente indirizzarle verso analisi approfondite (ecografie di secondo livello, amniocentesi, ecc.) e, in caso di terapia cronica, individuare i farmaci con un profilo di rischio conosciuto e più favorevole ai minimi dosaggi efficaci.

Obiettivi

Dal 2003 presso l'Istituto G. Gaslini è nata una collaborazione, attiva tutt'oggi, tra l'UOC di Farmacia e l'UO di Genetica Molecolare, al fine di fornire informazioni riguardo alla teratogenicità dei farmaci.

Oltre a questo *endpoint* primario che permette di indirizzare le pazienti verso indagini approfondite con cui monitorare la gravidanza, l'attività si propone, come *endpoint* secondario, quello di valutare la corretta prescrizione di farmaci in donne in età fertile.

Materiali e metodi

Quando le pazienti si presentano presso il servizio di Genetica Molecolare per una consulenza genetica, i medici genetisti svolgono anche un'indagine sulle eventuali patologie della paziente, del partner e sulle terapie assunte. Se la paziente e/o il partner sono esposti o sono stati esposti a farmaci, omeopatici, fitoterapici, parafarmaci, sostanze tossiche, sostanze di abuso o radiazioni e radiofarmaci nel periodo periconcezionale, il medico genetista invia alla farmacia una richiesta di consulenza secondo un modulo appositamente predisposto (Figura 1).

Il farmacista analizza la documentazione disponibile per poter reperire le informazioni necessarie circa l'effetto che tali sostanze possono provocare in gravidanza, utilizzando le fonti di informazioni accreditate e le conoscenze acquisite; elabora un'analisi per ogni farmaco e alla fine redige una breve relazione di valutazione, tenendo conto di tutti gli elementi che caratterizzano il singolo caso.

La relazione viene condivisa con il medico genetista che riferisce alla paziente le informazioni necessarie e, contemporaneamente, le consegna un modulo di follow-up con consenso informato che dovrebbe ritornare al Servizio di Genetica dopo il parto.

Risultati

Negli anni 2003 e 2004 sono state richieste al nostro servizio di farmacia 91 consulenze per un totale di 287 prodotti (di cui 241 farmaci pari a 160 principi attivi). La frequenza delle richieste nei diversi trimestri degli anni è piuttosto irregolare (Figura 2).

**Istituto
Giannina Gaslini**
*per la cura, difesa ed assistenza
dell'infanzia e della fanciullezza
Genova*

AL SERVIZIO DI FARMACIA DATA RICHIESTA:

CONSULENZA FARMACOTOSSICOLOGICA IN GRAVIDANZA

INIZIALI DEL PAZIENTE: _____ ETÀ: _____
 DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: _____
 PRINCIPIO/I ATTIVO/I: _____
 SPECIALITÀ MEDICINALE/I: _____
 FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO: _____
 DURATA DELLA SOMMINISTRAZIONE: _____
 PATOLOGIA PER LA QUALE IL/I FARMACO/I È/SONO STATO/I ASSUNTO/I: _____
 CONTROLLO PREVISTO IL: _____

IL LABORATORIO DI GENETICA MOLECOLARE

Figura 1. Modulo di richiesta della consulenza.

Di queste 91 pazienti, 21 avevano assunto 2 sostanze, 43 pazienti almeno 3 sostanze e 8 pazienti avevano assunto in un periodo di 2 mesi dai 6 ai 9 farmaci differenti.

Le pazienti che si sono rivolte al nostro servizio avevano un'età variabile tra i 23 e i 45 anni, con un picco tra i 28 e i 34 (media= 33,11 anni; deviazione standard= 4,9; mediana= 33 anni).

Nella maggior parte dei casi si trattava di assunzioni avvenute durante il primo trimestre di gestazione, quando le pazienti erano già in gravidanza spesso senza esserne conscie. Significativa la constatazione che almeno 3 terapie erano state prescritte proprio nel periodo successivo al concepimento per sintomatologie collegabili alla gravidanza (cistiti, nausea, sbalzi d'umore e depressione), ignorando lo stato della paziente. 25 (circa il 9%) consulenze hanno riguardato farmaci assunti dal partner (Figura 3).

In Tabella 1 vengono riassunti – secondo ATC – i principi attivi e le relative patologie per le quali sono state richieste consulenze (84% delle consulenze). In Tabella 2 vengono, invece, riportate le sostanze non classificabili secondo ATC.

Le richieste nel biennio considerato hanno riguardato 241 specialità medicinali, corrispondenti a 160 principi attivi (84% delle consulenze totali).

Il 26,5% delle specialità – per un totale di 38 principi attivi

– appartiene alla categoria di farmaci relativi al Sistema Nervoso Centrale (ATC=N) (Tabella 1).

Le categorie terapeutiche per le quali vengono richieste maggiori informazioni sono gli ansiolitici (circa l'8,3% del totale delle specialità) (ATC: N05B) e gli antidepressivi (circa il 7,5% del totale delle specialità) (ATC: N06A) (Tabella 3).

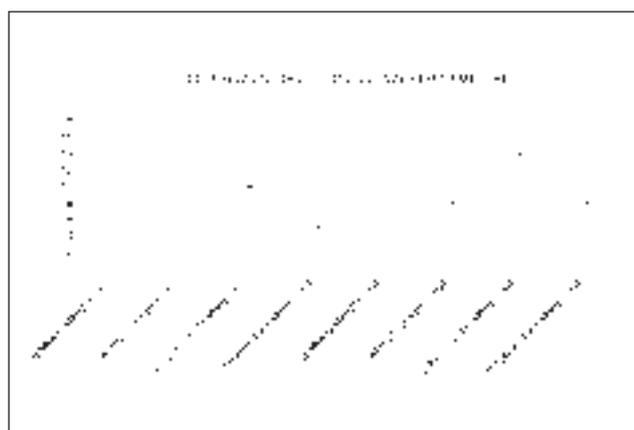


Figura 2. Distribuzione delle consulenze per trimestre.

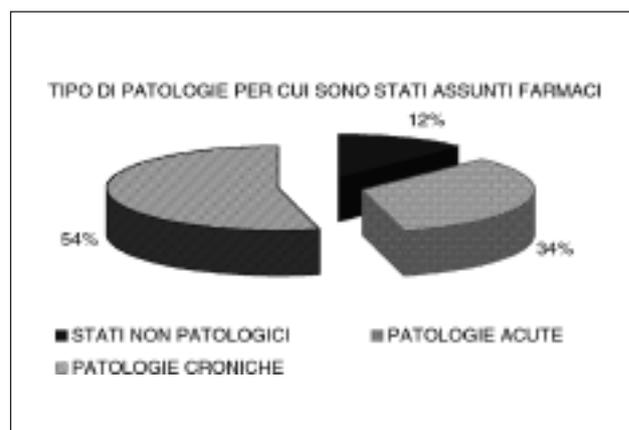


Figura 3. Patologie per cui sono state assunte le sostanze oggetto di consulenza.

Tabella 1. Categorie terapeutiche per le quali sono state richieste consulenze.

Categorie ATC	Totale principi attivi 2003-2004	Numero consulenze più frequenti per categorie terapeutiche	Indicazioni terapeutiche
A: <i>Apparato gastrointestinale</i>	23	Antiacidi: 4 Antiulcera: 12 Procinetici: 12 Antispastici: 5 Ipoglicemizzanti os: 4	Gastroprotezione, emesi, ernia iatale, colite ulcerosa
B: <i>Sangue e organi emopoietici</i>	2	Calciparina: 1 Ac. Acetilsalicilico: 1	Trombosi, connettivite
C: <i>Sistema cardiovascolare</i>	9	Diuretici: 3 Betabloccanti: 3 Calcioantagonisti: 2 Sostanze ad azione sul sistema renina –angiotensina: 1	Ipertensione, cefalea
D: <i>Dermatologici</i>	5	Antimicotici: 1 Antipruriginosi: 1 Antibatterici: 1 Antivirali: 1 Isotretinoina: 1	Acne, micosi, psoriasi
G: <i>Sistema genito-urinario e ormoni</i>	10	Contraccettivi: 4 Progestinici: 3 Finasteride: 2 Anabolizzanti: 1 Antimicrobici -antisettici: 2	Alopecia, calvizie maschile, contraccezione, algie Pelviche, perdite vaginali
H: <i>Preparati ormonali sistemici esclusi ormoni sessuali</i>	5	Corticosteroidi: 12 Terapia tiroidea: 1	Asma, LES, orticaria, ipertiroidismo
J: <i>Antimicrobici sistemici</i>	24	Antibatterici Beta-lattamici: 11 Antivirali: 3 Antimicotici Sistemici: 4 Chinoloni: 2 Macrolidi: 3 Tetracicline: 1 Vaccini: 4	Cistiti, sindromi influenzali, profilassi
L: <i>Antineoplastici e immunomodulatori</i>	11	Immunosoppressori: 5 Chemioterapici: 7 Interferone: 1	Trapianto renale, infezione HCV, LES, spondilite anchilosante, glomerulonefrite, neoplasie
M: <i>Sistema muscolo-scheletrico</i>	6	Antinfiammatori: 11	Analgesia, sindromi influenzali
N: <i>Sistema nervoso</i>	38	Analgesici: 11 Antipsicotici: 7 Ansiolitici: 20 Antidepressivi: 18 Antiepilettici: 7	Epilessia, ansia, depressione, disturbi comportamentali
P: <i>Antiparassitari, insetticidi, repellenti</i>	3	Antiprotozoari: 6	Profilassi antimalarica, LES
R: <i>Sistema respiratorio</i>	15	Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol: 7 Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sistemici: 5 Antistaminici: 5 Preparati per le malattie da raffreddamento: 5	Asma, allergia
S: <i>Organi di senso</i>	8	Preparati antiglaucoma: 3 Antimicrobici otologici: 3 Antimicrobici oftalmologici: 2	Neurite ottica, otite, congiuntivite
V: <i>Varie</i>	1	Mezzi di contrasto: 1	Controllo ipofisario RMN

Tabella 2. Sostanze non classificabili secondo ATC per le quali sono state richieste consulenze.

Tipologia prodotto	Principi attivi	Indicazioni terapeutiche
<i>Galenico magistrale</i>	Ac. deidrocolico: 3 Benfluorex: 1 Fendimetrazina tartrato: 3 Caffeina: 1 Clorazepato di potassio: 4 Cromo picolinato: 2 Sinefrina tartrato: 2 Triac: 2	Anoressizzante
<i>Omeopatici</i>	Cobalto Litio Manganese oscillumcoccinum Glonion homacord 2lc1 Ubichinon Homoeogene	Ansia, stipsi, problemi epatici, ipertiroidismo
<i>Sostanze professionali</i>	Dietanolamina Guanazolo Morfolina Ammoniaca Diluente nitro Essenza di trementina Formaldeide Permetrina	Esposizione per motivi di lavoro
<i>Prodotti per igiene e cosmesi</i>	1	
<i>Sostanze "illicite"</i>	2	Abuso
<i>Prodotti erboristici</i>	3	Aumento masse muscolari, stipsi, dieta dimagrante
<i>Radioterapia</i>	4	Malattia di Basedow, accertamenti diagnostici
<i>Integratori dietetici</i>	1	
<i>Alimenti</i>	1	

schio): per es., betametasona, salbutamolo, vaccino antitetanico, papaverina, atropina, paracetamolo, metilprednisolone, metoclopramide, prednisone, caffeina, desametasone, sulfasalazina, econazolo, amoxicillina, clindamicina vengono classificati in categoria A secondo l'ADEC (Australian Drug Evaluation Committee), ma in categorie B o C (classi di maggior rischio) secondo l'FDA (US Food and Drug Administration)³ (Tabella 4).

Molto bassa è la percentuale dei follow-up che si sono ottenuti (solo il 13% nei due anni) i cui risultati sono stati: 7 neonati sani, 1 parto prematuro con sindrome respiratoria neonatale, 1 aborto spontaneo, 1 neonato con petecchie e microemorragie cerebrali, 1 parto cesareo con sofferenza fetale (attualmente senza problemi, modesto idrocele sinistro), 1 neonato con problemi cardiaci.

Tabella 3. Principi attivi per cui sono state fatte un maggior numero di consulenze.

Principi attivi	Numero principi attivi	Indicazioni terapeutiche
<i>Lorazepam</i>	6	Ansia, depressione, insonnia, attacchi di panico
<i>Paracetamolo</i>	6	Influenza, bronchite, otite
<i>Betametasona</i>	4	LES, orticaria, idrociclite-neurite ottica
<i>Esomeprazolo</i>	4	Gastroprotettore in gastrite, ernia iatale
<i>Metilprednisolone</i>	4	LES, orticaria, idrociclite-neurite ottica
<i>Nimesulide</i>	4	Influenza, iperpiressia, faringite
<i>Prednisone</i>	4	LES, orticaria, idrociclite-neurite ottica
<i>Ranitidina</i>	4	Gastroprotettore in gastrite, ernia iatale

Paradossalmente, a distanza di 40 anni dal riconoscimento dell'embriopatia da talidomide meno di 30 farmaci sono stati individuati come teratogeni nell'uomo², ma pochi sono i farmaci che vengono considerati assolutamente sicuri in gravidanza e quindi classificati univocamente in categoria A (classe di minor ri-

Discussione e considerazioni conclusive

Il problema più grande è la scarsissima disponibilità di documentazione a cui poter fare riferimento. Per motivi etici non è ovviamente possibile condurre studi clinici sull'effetto del farmaco sul feto e quindi i dati a disposizione sono, molto spesso, esclusivamente i risultati di studi preclinici, case report, o studi prospettici.

Le fonti più affidabili sono le banche dati accreditate (per es., Teris, Reprotox, Shepard's); pericoloso può invece essere Internet, che rischia di fornire troppe informazioni senza permettere di capire quali siano quelle affidabili. Le riviste specifiche richiedono competenze per valutare gli articoli in modo critico e una discreta disponibilità economica per poterle consultare, mentre i libri hanno il difetto di essere già datati nel momento stesso della pubblicazione^{2,4-7}.

Più complesse le consulenze che non riguardano specialità medicinali: le ricerche più difficili sono state quelle relative a prodotti dei quali non si riesce a conoscere nel dettaglio la composizione (omeopatici, alimenti, integratori) o per i quali non sono disponibili dati riguardanti la potenziale teratogenicità. L'esposizione a radiazioni per indagini diagnostiche richiede competenze professionali altamente specifiche.

In tutti questi casi non ci si può avvalere del supporto di schede tecniche e studi mirati; le banche dati tradizio-

Tabella 4. Categorie di rischio in gravidanza dei principi attivi secondo FDA e ADEC.

US FDA PREGNANCY CATEGORY DEFINITIONS	
A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.
B	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.
AUSTRALIAN (ADEC) PREGNANCY CATEGORY DEFINITIONS	
A	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.
B1	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
B2	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
B3	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
C	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
D	Drugs which have caused, are suspected to have caused, or may be expected to cause an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
X	Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

nali non sono di aiuto, se non con pochi dati per alcuni principi attivi vegetali o qualche sostanza tossica, di abuso o radioattiva. Il libro dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) "Farmaci e gravidanza", pubblicato appositamente per facilitare i medici nelle prescrizioni a donne in età gestazionale, si riferisce solo a principi attivi di specialità medicinali. Quindi, l'unica fonte di informazione in questi casi rimane la letteratura specifica, quando esiste, ricercabile per lo più su siti ad hoc.

Per fitoterapici e omeopatici non ci sono informazioni e studi accreditati sugli effetti in gravidanza, spesso è difficile capire quale sia la reale composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze presenti.

Un altro punto molto delicato riguarda la fase di follow-up.

Infatti, tutte le informazioni di cui disponiamo derivano da osservazioni rilevate per gravidanze precedenti, quindi ogni nuova indagine va a costituire una parte importante della scarsa casistica disponibile.

È in realtà molto difficile riuscire a ottenere i moduli compilati per il follow-up, sia perché le pazienti probabilmente dimenticano di compilarli dopo la nascita, sia perché contattarle direttamente per sapere il risultato della gravidanza, nel caso in cui si fossero verificati dei problemi, potrebbe risultare estremamente delicato.

Inoltre, alcuni difetti, specialmente le alterazioni comportamentali, non sono visibili alla nascita, ma si potrebbero manifestare negli anni.

La via più percorribile nel nostro caso è quella di riferirci al reparto di ostetricia nei casi in cui la paziente partorisca nel nostro Istituto.

Si è notato, dall'analisi dei farmaci assunti, come non ci sia attenzione da parte del medico, nel momento in cui prescrive un farmaco a una donna in età fertile, specie se potenzialmente pericoloso per il feto, a fornire alla paziente le corrette informazioni, compresa quella di utilizzare dei sicuri mezzi contraccettivi durante il periodo di assunzione del farmaco. In alcuni dei casi da noi valutati questa precauzione era evidenziata anche nel foglietto illustrativo, ma evidentemente non era stata sottolineata con la giusta importanza (per es., isotretinoina per acne).

La soglia di attenzione nel prescrivere terapie – anche per patologie minori – a donne in età fertile è, quindi, bassa e spesso le donne stesse assumono con facilità farmaci di automedicazione o si rivolgono alla medicina alternativa autonomamente dal giudizio del curante e del ginecologo.

Altrettanto rischiosa è la decisione autonoma di alcune pazienti con patologie croniche di sospendere i trattamenti farmacologici in corso quando scoprono di essere gravide. Spesso questi trattamenti dovrebbero essere proseguiti, sospesi in modo graduale o eventualmente modificati, comunque sempre sotto la guida dello specialista, perché un peggioramento nello stato di salute della madre può provocare più danni della terapia in atto. Un esempio è quello degli antiasmatici, che sono risultati tra i farmaci più frequentemente oggetto di consulenza. Da queste considerazioni si evidenzia l'importanza delle consulenze preconcezionali specie nei casi in cui la paziente sia affetta da una patologia che, non

trattata, potrebbe risultare più pericolosa per il feto del farmaco stesso. È quindi determinante avere la possibilità di decidere prima del concepimento la terapia di scelta durante la gravidanza. Spesso non esiste un farmaco di scelta e, quindi, si deve prendere in considerazione il farmaco che riesca a controllare la patologia materna di base e per il quale si abbiano le maggiori conoscenze, facendo attenzione a evitare i farmaci di nuova immissione in commercio, escludendo il più possibile le politerapie e utilizzando i dosaggi minimi efficaci. Questa strategia dovrebbe permettere di offrire maggiori garanzie al prodotto del concepimento⁸⁻¹⁰.

Poiché alcuni farmaci potrebbero creare problemi al feto anche se assunti dal partner della paziente, molto importante risulta anche questo tipo di consulenza, specie per prodotti per lo più destinati a trattamenti antitumorali, immunomodulanti, terapie per HBV (virus dell'epatite B), spesso anche interrotte prima del concepimento, ma potenzialmente pericolose a causa della lunga emivita dei principi attivi impiegati.

Da quanto illustrato, si evidenzia quanto sia fondamentale una consulenza personalizzata, differente nei diversi casi anche quando il farmaco interessato sia lo stesso, perché le condizioni della madre e le modalità di assunzione possono cambiare il profilo di sicurezza. È proprio per la presenza di molte variabili ineliminabili che si dovrebbe consolidare e condividere il più possibile, tra i Centri esistenti, un servizio di consulenza orientato a tale attività, con il confronto delle casistiche e con la pubblicazione dei risultati ottenuti.

In questa ottica dovrebbe realizzarsi una buona sinergia tra i sanitari interessati ad affrontare la consulenza, ognuno per le sue specifiche competenze: l'ostetrico, il genetista e il farmacista ospedaliero o di ASL per creare

e mantenere aggiornata un'attività di informazione e di ricerca orientata a fare affrontare la gravidanza, con la giusta serenità che richiede.

Bibliografia

1. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398-407.
2. AIFA, Ministero della Salute. Farmaci e gravidanza. 2005; 1-121.
3. Micromedex® Healthcare Series, www.thomsonhc.com.
4. Addis A, Bonati M, Schüler L, et al. Teratogen information services around the world. In: Koren G (ed.) *Maternal-fetal toxicology*. Thirds ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 2001; 733-45.
5. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Community Genet* 2002; 5: 8-12.
6. Gagliardi A, Jadad AR. Examination of instruments used to rate quality of health information on the internet: chronicle of a voyage with an unclear destination. *BMJ* 2002; 324: 569-73. URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/324/7337/569>.
7. Grandage KK, Slawson DC, Shaughnessy AF. When less is more: a practical approach to searching for evidence-based answers. *J Med Libr Assoc* 2002; 90: 298-304.
8. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal Pharmacotherapy. *Drugs* 2002; 62: 757-73.
9. Koren G, Pastussak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128-37.
10. Koren G, Pastussak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990; 41: 657-61.