

Aus dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen einer Medikation mit Diclofenac im  
ersten Trimenon auf den Schwangerschaftsverlauf**

–

**Eine Kohortenstudie des Pharmakovigilanzentrums  
Embryonaltoxikologie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité–Universitätsmedizin Berlin

von

**Verena Linsenmeier**

aus Bamberg

Datum der Promotion: 18.09.2020

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in *Reproductive Toxicology*, Volume 77, April 2018, Seiten 122-129 unter dem Titel: *Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study* veröffentlicht [1].

In der dieser Dissertation werden die Abbildungen 1, 3, 4, 7, 8, 9 und 10 sowie Tabellen 1, 4, 5, 7, 8 und 12 aus der oben genannten Publikation, teils in modifizierter Form, übernommen. Weiterhin überschneiden sich Ergebnisse und Diskussion der Publikation und der Monographie in weiten Teilen.

Es handelte sich bei der Publikation um eine Arbeit mit mehreren Co-Autoren. Meine Zuständigkeiten lagen in der Sichtung und Vorbereitung der Rohdaten. Zudem führte ich eine Literaturrecherche durch und bereitete die Daten für die Statistik sowie für die Klassifikation vor. Zudem war ich an der Ergebnispräsentation und Diskussion beteiligt.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>I</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Arzneimittelforschung bei Schwangeren .....	1
1.2.1 Spontanberichte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	2
1.2.2 Fehlbildungsregister .....	2
1.2.3 Teratologische Informationszentren.....	3
1.2.4 Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie.....	3
1.3 NSAIDs im Allgemeinen und Diclofenac im Speziellen.....	4
1.3.1 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik von Diclofenac .....	5
1.3.2 Behandlungsindikationen und Kontraindikationen von Diclofenac .....	5
1.3.3 Nebenwirkungen einer Diclofenaceinnahme .....	6
1.4 Schmerztherapie in der Schwangerschaft .....	7
1.4.1 Diclofenac in der Schwangerschaft.....	8
1.4.2 Tierexperimentielle Untersuchungen .....	8
1.4.3 Erfahrungen beim Menschen .....	9
1.5 Zielsetzung .....	13
1.6 Fragestellungen .....	13
1.6.1 Hauptfragestellungen .....	13
1.6.2 Nebenfragestellungen.....	13
<b>2 Methodik</b> .....	<b>14</b>
2.1 Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung.....	14
2.2 Fallrekrutierung und Datenerhebung .....	14
2.3 Studienkohorten .....	16
2.3.1 Kriterien für beide Kohorten.....	16
2.3.2 Diclofenac-Kohorte.....	17
2.3.3 Vergleichskohorte .....	17
2.4 Dokumentation.....	17

2.5	Klassifikation der Befunde.....	18
2.6	Statistische Auswertung.....	18
2.6.1	Mütterliche Charakteristika.....	19
2.6.2	Schwangerschaftsausgang.....	20
2.6.3	Charakteristika der Neugeborenen.....	21
2.6.4	Fehlbildungen .....	22
2.7	Hilfsmittel .....	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1	Größe der Kohorte .....	23
3.2	Charakteristika der Diclofenacexposition.....	24
3.3	Mütterliche Charakteristika.....	29
3.4	Schwangerschaftsausgang.....	31
3.4.1	Schwangerschaftsabbrüche .....	32
3.4.2	Spontanaborte .....	33
3.4.3	Totgeburten .....	33
3.4.4	Vergleichende Analyse der Schwangerschaftsausgänge in beiden Kohorten.....	34
3.5	Charakteristika der Neugeborenen.....	36
3.6	Fehlbildungen .....	38
3.7	Darstellung von Fällen mit missbräuchlicher Diclofenaceinnahme .....	41
3.8	Retrospektive Einzelfallberichte .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1	Diskussion der Methodik .....	42
4.1.1	Studiendesign.....	42
4.1.2	Studienzeitraum .....	43
4.1.3	Confounder .....	43
4.1.4	Vollständigkeit der Daten .....	44
4.1.5	Qualität der Daten .....	45
4.1.6	Verlässlichkeit der Expositionsdaten.....	46
4.1.7	Klassifikation der Fehlbildungsbefunde .....	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	47
4.2.1	Schwangerschaftsausgänge.....	48
4.2.2	Frühgeburlichkeit und intrauterines Wachstum.....	49
4.2.3	Fehlbildungen .....	49
4.2.4	Retrospektive Fälle .....	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>XI</b>

---

<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>XII</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>XIII</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>XV</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über die Anzahl der Anfragen zu Diclofenac im PVZ Embryonaltoxikologie vom 01.01.2000 bis 31.03.2016 und der daraus rekrutierten Diclofenac-Kohorte .....	23
Abbildung 2 Fallrekrutierung zu Diclofenac nach Jahren.....	25
Abbildung 3 Beginn der Diclofenacexposition .....	26
Abbildung 4 Ende der Diclofenacexposition .....	27
Abbildung 5 Dauer der Diclofenaceinnahme .....	28
Abbildung 6 Dosis der täglichen Diclofenacexposition .....	29
Abbildung 7 Spontanaborte der Diclofenac-Kohorte.....	33
Abbildung 8 Kumulative Inzidenzen der konkurrierenden Schwangerschaftsausgänge .....	35
Abbildung 9 Vergleich des Geburtsgewichts zwischen beiden Kohorten. Grau hinterlegt ist hierbei die Normalverteilung. ....	37
Abbildung 10 Schwangerschaftsverläufe bei Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte .....	39
Abbildung 11 Fragebogen initial (Vorderseite) .....	56
Abbildung 12 Fragebogen initial (Rückseite) .....	57
Abbildung 13 Follow-up Bogen (Vorderseite).....	58
Abbildung 14 Follow-up Bogen (Rückseite) .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ausschlusskriterien für beide Studienkohorten.....	16
Tabelle 2 Einschlusskriterien für die Diclofenac-Kohorte.....	17
Tabelle 3 Indikationen für Diclofenaceinnahme.....	26
Tabelle 4 Mütterliche Charakteristika.....	30
Tabelle 5 Schwangerschaftsausgänge.....	32
Tabelle 6 Gründe für induzierte Schwangerschaftsabbrüche.....	32
Tabelle 7 Charakteristika der Neugeborenen.....	36
Tabelle 8 Fehlbildungsraten.....	38
Tabelle 9 Charakteristika der Diclofenacexposition bei den Kindern/Feten mit und ohne Fehlbildung.....	39
Tabelle 10 Große Fehlbildungen nach Organsystemen.....	40
Tabelle 11 Vergleich der Fehlbildungsraten zwischen EUROCAT [68] und Studienkohorten.....	51
Tabelle 12 Details zu großen Fehlbildungen.....	60
Tabelle 13 Details zu kleinen Fehlbildungen.....	61
Tabelle 14 Details zu genetischen Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte.....	67
Tabelle 15 Details zu missbräuchlicher Diclofenaceinnahme.....	68
Tabelle 16 Details zu retrospektiv gemeldeten Fällen mit Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon.....	69

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
DK	Diclofenac-Kohorte
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
ET	Entbindungstermin
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
FUP	Follow-up
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQA	Interquartilsabstand
LMP	Last menstrual period
LWS	Lendenwirbelsäule
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OR	Odds Ratio
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
SAPHO	Symptomkomplex aus Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	Zentrales Nervensystem



## Abstrakt

### Einleitung:

Diclofenac wird häufig zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie Schmerzzuständen verwendet, sodass eine Einnahme auch während der Schwangerschaft vorkommen kann. In bisherigen Untersuchungen zur Auswirkung von Schmerzmedikation auf den Schwangerschaftsverlauf wurden die Auswirkungen von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten vorwiegend als Arzneistoffgruppe betrachtet.

Diese Studie hatte zum Ziel, die Auswirkungen einer systemischen Diclofenacexposition im ersten Trimenon auf die Fehlbildungsrate sowie eine Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufes oder -ausgangs zu untersuchen und so die Arzneimitteltherapiesicherheit für Schwangere zu verbessern.

### Methodik:

Für diese Kohortenstudie wurden prospektiv gesammelte Daten des Pharmakovigilanzentrums Embryonaltoxikologie ausgewertet. 260 Frauen, die während des ersten Trimenon Diclofenac eingenommen hatten, wurden hierbei 778 Frauen ohne Diclofenacexposition gegenübergestellt. Für die konkurrierenden Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort, induzierter Schwangerschaftsabbruch sowie Totgeburt wurden die kumulativen Inzidenzen sowie Hazard Ratios mittels Cox-Regression ermittelt. Sowohl die Gesamtfehlbildungsraten als auch die Häufigkeiten von großen Fehlbildungen wurden berechnet. Die Berechnung der Odds Ratios erfolgte mittels logistischer Regression, die Adjustierung mittels Propensity Score Methodik.

### Ergebnisse:

In der Diclofenac-Kohorte traten vier große Fehlbildungen bei 220 Lebendgeborenen auf. Hierbei handelte es sich um zwei Fehlbildungen des Nervensystems und zwei angeborene Herzfehler, wobei ein Kind zusätzlich eine Nierenfehlbildung aufwies. In der Vergleichskohorte traten 21 große Fehlbildungen bei 677 Fällen auf, hierunter ein induzierter Abort sowie ein Spontanabort mit Fehlbildung. Des Weiteren kam es nach Diclofenaceinnahme zu 25 Spontanaborten. Demgegenüber stehen 65 Spontanaborte in der Kontrollkohorte. Weder die mütterlichen Charakteristika noch Angaben zu den Neugeborenen (wie z.B. Frühgeburtlichkeit und

Kopfumfang) zeigten signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Vergleichskohorte. Es zeigte sich kein Anstieg der Rate an großen Fehlbildungen (1,8% vs. 3,1%; OR<sub>adj</sub> (adjusted Odds Ratio) 0,59; 95% CI 0,17-2,08) sowie des Risikos für Spontanaborte (HR<sub>adj</sub> (adjusted Hazard Ratio) 0,90; 95% CI 0,56-1,46) in der Diclofenac-Kohorte.

#### Fazit:

Es konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass eine Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einem teratogenen oder embryotoxischen Risiko assoziiert ist. Diese Ergebnisse unterstützen eine rationale Beratung nach Exposition in der Frühschwangerschaft. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen zur Bestätigung dieser Ergebnisse wären für die Zukunft wünschenswert.

#### *Introduction:*

*Diclofenac is often used to treat chronic inflammatory diseases and pain, so that early pregnancy exposure may occur. In previous studies on the effect of pain medication on the course of pregnancy, the effects of NSAIDs were mainly considered as a substance class.*

*The aim of this study was to improve drug safety in pregnancy by investigating the effects of systemic diclofenac exposure during the first trimester of pregnancy on the rate of birth defects and on the occurrence of spontaneous abortions.*

#### *Methods:*

*For this cohort study, prospectively collected data of the German Embryotox institute were evaluated. 260 women who had taken diclofenac during the first trimester were compared with 778 women without diclofenac exposure. Using Cox regression cumulative incidences were calculated for the competing pregnancy outcomes live birth, spontaneous abortion, elective termination of pregnancy and stillbirth. Total rates of birth defects and frequencies of major birth defects were calculated. The odds ratios were calculated using logistic regression and propensity score adjustment.*

*Results:*

*In the diclofenac cohort, four major birth defects occurred in 220 live births. These were two malformations of the nervous system and two congenital heart defects, whereby one child was additionally affected by a kidney malformation. In the control cohort, 21 major birth defects occurred in 677 cases, including one induced abortion and one spontaneous abortion with malformation. In total, 25 spontaneous abortions occurred in the exposed cohort and 65 in the comparison cohort. Neither the maternal nor newborn characteristics (e.g. preterm birth, head circumference) were significantly different between cohorts. Neither the rate of major birth defects (1.8% vs. 3.1%;  $OR_{adj}$  0.59; 95% CI 0.17-2.08) nor of spontaneous abortions ( $HR_{adj}$  0.90; 95% CI 0.56-1.46) were increased in the diclofenac cohort.*

*Conclusions:*

*In our study, there was no evidence that diclofenac intake in the first trimester of pregnancy is associated with a teratogenic or embryotoxic risk. Therefore, pregnant patients with early pregnancy exposure may be reassured. Further studies with larger sample size are needed to confirm our results.*

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Eine Pharmakotherapie kann sich auch für schwangere Frauen als notwendig erweisen, wobei sowohl der Nutzen für die Patientin als auch mögliche negative Folgen für das ungeborene Kind bedacht werden müssen. Hierbei ist festzustellen, dass bei vielen Arzneimitteln die Datenlage zur Behandlung während der Schwangerschaft unzureichend ist und deswegen von Seiten der Hersteller von einer Verabreichung abgeraten wird. Oft müssen sich Arzt und Patientin dann für einen „off-label-use“ entscheiden, d.h. eine Verwendung ohne offizielle Zulassung, welche aber wiederum Probleme mit sich bringt. So ist zu befürchten, dass von Seiten der Patientin eine geringere Compliance gezeigt werden könnte, die notwendige Therapie aus Unsicherheit verweigert wird, unnötig invasive Schwangerschaftsdiagnostik gefordert oder sogar intakte und gewollte Schwangerschaften abgebrochen werden könnten. Von Seiten des Arztes hingegen könnte ein unnötiges Anraten eines Schwangerschaftsabbruches oder das Vorenthalten einer indizierten Therapie aufgrund einer inadäquaten Risikobewertung resultieren [2].

## 1.2 Arzneimittelforschung bei Schwangeren

Besonders aufgrund ethischer Gesichtspunkte sind Untersuchungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei Schwangeren problematisch, wodurch eine Kenntnisverbesserung in dieser Patientenklientel, besonders auch im Hinblick auf neue Therapien, erschwert wird. Einerseits verbieten sich randomisierte Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft, andererseits können Ergebnisse aus der tierexperimentellen Forschung nur begrenzt auf den Menschen übertragen werden. Daher werden schwerpunktmäßig Anwendungsbeobachtungen zum Wissenszuwachs bezüglich Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft verwendet. Hierbei werden Schwangerschaftsverläufe sowie -ausgänge nach zwingend erforderlicher oder versehentlicher Medikamentenexposition erfasst und aufbereitet. Diese sogenannten Post-Authorization-Safety-Untersuchungen haben unterschiedliche Ansätze, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

### **1.2.1 Spontanberichte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Wie in der Berufsordnung für Ärzte und im Arzneimittelrecht festgelegt ist, müssen das Vorliegen oder auch der bloße Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) fristgerecht (in der Regel innerhalb von 14 Tagen) den dafür verantwortlichen Aufsichtsbehörden übermittelt werden (§6 Berufsordnung der Ärztekammer Berlin; [3]). In der Bundesrepublik sind das Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) dafür zuständig, wobei die Meldung durch Ärzte, Arzneimittelhersteller oder Patienten selbst erfolgen kann. Zu bedenken ist hierbei, dass das lange Zeitintervall zwischen möglicher Schädigung in der Frühschwangerschaft und Diagnosestellung nach der Geburt des Kindes im Nachhinein eine vollständige und korrekte Anamnese bezüglich der Medikation erschwert. Insgesamt sind UAW-Meldungen eher als Hinweise auf ein mögliches embryotoxisches Potenzial denn als Beiträge zur Spezifizierung eines Risikos zu sehen.

### **1.2.2 Fehlbildungsregister**

Zur flächendeckenden Registrierung von Neugeborenen mit Fehlbildungen existieren sogenannte Fehlbildungsregister. Hiermit können Aussagen über Prävalenzen spezieller Organfehlbildungen oder zeitliche/örtliche Unterschiede ermittelt werden. Werden außerdem noch weitere Informationen (z.B. mütterliche Vorerkrankungen, Verwandtschaftsverhältnis der Eltern, Drogenabusus) erhoben, können weitere Faktoren erkannt werden, die auf das Ergebnis Einfluss nehmen.

In Deutschland werden sowohl in Mainz [4] als auch in Magdeburg für das Bundesland Sachsen-Anhalt [5] die in den standardisierten Neugeborenenuntersuchungen erhobenen pädiatrischen Befunde registriert und klassifiziert.

Im EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies)-Register, einer Kooperation von Fehlbildungsregistern in zahlreichen Ländern Europas, werden heute europaweit über eine Million Fehlbildungen jährlich aufgenommen, wodurch sich eine solide Basis für Prävalenzberechnungen ergibt [6]. Bei diesen Erhebungen ist zu bedenken, dass die Arzneimittelanamnese zum Teil retrospektiv erfolgt und daher Fehler bei Einnahmezeiträumen und Dosierungen vorkommen können oder in vielen Fällen keine genaueren Angaben vorhanden sind, abgesehen davon, dass das Erinnern einer Medikation vom Ergebnis der Schwangerschaft beeinflusst wird.

In Ländern mit zentraler populationsweiter Erfassung von Versorgungsdaten, wie z.B. Schweden, können unterschiedliche Register kombiniert werden [7]. So können Kindsdiagnosen mit Arzneimittelverordnungen für die Mütter während der Schwangerschaft verknüpft werden.

In beiden Fällen kann die tatsächliche Einnahme des Arzneimittels nicht nachgeprüft werden. Eine prospektive, noch während der Schwangerschaft erfolgte Dokumentation von Versorgungsdaten vermeidet den „Erinnerungs-Bias“, d.h. Fehlinformationen durch eine falsch erinnerte Arzneimitteleinnahme, gibt aber dennoch keine taggenaue Angabe tatsächlich eingenommener Arzneimittel wieder.

### **1.2.3 Teratologische Informationszentren**

Beratung zur Sicherheit von Arzneimitteln, Diagnostika sowie Drogen und Gefahrstoffen in der Schwangerschaft erhalten sowohl Fachpersonal als auch Laien bei teratologischen Informationszentren. Auch Forschungsarbeit im Sinne einer Auswertung von Beobachtungsdaten exponierter Schwangerer wird dort betrieben. Auf europäischer Ebene kooperieren diese Beratungsstellen im ENTIS (European Network of Teratology Information Services) [8]. Das nordamerikanische Pendant hierzu ist OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) [9]. Teratologische Informationszentren bieten eine individuelle Beratung mit einer aktuellen Risikobewertung an, um die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern [10] [11]. Im Rahmen der Beratung wird mit Zustimmung der Patientin eine Verlaufsdokumentation der Schwangerschaft vereinbart. Das Ziel ist hierbei, weitere Details zu Schwangerschaftsverlauf, Arzneimitteleinnahme und Kindsdaten zu erhalten, die wiederum für Studien genutzt werden können. Die Erhebung der Arzneimittelanamnese erfolgt zeitnah zur tatsächlichen Einnahme. Dies gewährleistet zuverlässige Angaben. Da die Beratung und damit die Identifizierung der Schwangerschaft im Allgemeinen zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem der Schwangerschaftsausgang noch nicht bekannt ist, wird der Schwangerschaftsverlauf prospektiv erhoben.

### **1.2.4 Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie**

Das Pharmakovigilanzzentrum (PVZ) Embryonaltoxikologie wurde 1988 als Einrichtung des Bezirksamts Berlin-Charlottenburg initiiert und ist heute Teil der Charité-Universitätsmedizin Berlin [12]. Mit täglich bis zu 70 Anfragen zur Risikobeurteilung von Medikamenten in der Schwangerschaft hat es sich als eines der führenden Referenzzentren in diesem Bereich etabliert [13].

Im Jahr 2016 erhielt des PVZ Embryonaltoxikologie insgesamt 14.644 Anfragen. 11.814 (80,7%) Anfragen betrafen eine mütterliche Arzneimitteleinnahme, 383 (2,6%) Anfragen eine väterliche Arzneimitteleinnahme und 2.447 Anfragen (16,7%) eine Arzneimittelexposition während der Stillzeit [13].

Angaben bezüglich Schwangerschaftsverlauf und Geburt werden mittels Fragebogen erhoben, sodass ein Datensatz entsteht, der für Kohortenstudien oder auch für Einzelfallbeurteilungen genutzt werden kann. Erstere verbessern die Abschätzung des medikamentenassoziierten Risikos für kongenitale Anomalien oder postnatale Anpassungsstörungen [14].

Neben der individuellen Beratung ermöglicht das PVZ Embryonaltoxikologie sowohl medizinischem Fachpersonal als auch den Schwangeren und deren Angehörigen den Zugriff auf die ständig aktualisierte Informationsdatenbank Embryotox ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)), die detaillierte Auskünfte zu über 400 Arzneistoffen bietet. Über diese Internetseite kann auch die persönliche Beratung per Online-Fragebögen gestartet werden. Im Jahr 2016 wurden in rund 60% der Anfragen Laien und in rund 40% medizinisches Fachpersonal beraten, wobei unter allen Anfragen jene zu Psychopharmaka mit 24,6% am häufigsten waren [13].

Neben der Beratung werden im PVZ Embryonaltoxikologie unerwünschte Arzneimittelwirkungen an das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet und Beobachtungsstudien zu Medikamenten in der Schwangerschaft durchgeführt [15]. Das Institut arbeitet industrieunabhängig und wird finanziell sowohl vom Land Berlin als auch vom Bund getragen [16].

### **1.3 NSAIDs im Allgemeinen und Diclofenac im Speziellen**

Gegen Zustände wie Fieber und Schmerz wurde bereits in der Antike Weidenrinde angewendet. Von Felix Hofmann (Farbenfabriken Bayer) wurde dann zum ersten Mal Acetylsalicylsäure (ASS) synthetisiert und ab 1899 unter dem Namen Aspirin angeboten. Bis heute ist ASS das am meisten genutzte Analgetikum. Erst 1971 wurde von John Vane und Mitarbeitern die Hemmung der Cyclooxygenase als möglicher Wirkungsmechanismus etabliert, welcher heute für alle sauren antipyretisch-antiphlogistischen Analgetika angenommen wird [17].

In den 60er Jahren wurde Diclofenac von Alfred Sallmann und Rudolph Pfister erstmals hergestellt, am 10.10.1966 als Medikament gegen Rheuma und Arthritis patentiert und 1973 auf den Markt gebracht [18]. Im Jahr 2016 gehören diclofenachaltige Produkte mit einem Umsatz von 525 Mio. US\$ zu den 20 umsatzstärksten Produkten des Novartis-Konzerns [19].

Im Arzneimittelreport von 2016 wird jedoch eine sinkende Verwendung von Diclofenac bei rheumatischen Erkrankungen beschrieben. Der Trend geht hier zu Ibuprofen. Auch die Einnahme von NSAIDs im Allgemeinen habe um 30% abgenommen, wohingegen die Verschreibung von Opioidanalgetika stark gestiegen sei [20].

### **1.3.1 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik von Diclofenac**

Das Arylessigsäurederivat Diclofenac wirkt antipyretisch, analgetisch und antiphlogistisch. Als Hauptwirkmechanismus wird die kompetitive Hemmung der Cyclooxygenasen (COX)-1 und -2 angenommen [18]. Zudem wird über eine Beeinflussung von neuronalen Natrium-, Kalium- [21], Chlorid-, und Kalzium-Ionenkanälen [22] diskutiert, sowie eine Inhibition von zentralen Protonen-aktivierten Ionenkanälen (Acid-sensing ion channels) [23], eine Veränderung des Thromboxan-Prostanoid-Rezeptors, eine Aktivierung des NO-cGMP-Pathways, eine Inhibierung von Substanz P, eine Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-activating Receptors Gamma [24], eine Inhibition von NMDA-Rezeptoren, eine Modulation der IL-6-Synthese [25] und eine Inhibition der bakteriellen DNA-Synthese [26]. Die jeweiligen klinischen Auswirkungen sind hierbei nicht vollständig geklärt [18].

Während die COX-1 konstitutiv vorkommt, ist die COX-2 durch Entzündungsmediatoren (Zytokine) induzierbar [17]. COX-1 ist Teil von verschiedenen Prostaglandin-gekoppelten Mechanismen (Magenschutz, Erhöhung des renalen Plasmaflusses, Aktivierung von Thrombozyten, neurointegrative Funktionen des Frontalhirns), wohingegen die COX-2 bei der inflammatorischen Immunantwort, der Modulation der Schmerzwahrnehmung und der hypothalamischen Induktion von Fieber von Bedeutung ist. Weiterhin ist anzumerken, dass die Substrate der COX und ihre Metabolite (Prostaglandine) nicht selbst Schmerzmediatoren darstellen, sondern lediglich die Schmerzwahrnehmung modulieren [18].

Nach oraler Applikation von Diclofenac findet eine rasche, fast vollständige Resorption (vorwiegend im Dünndarm) statt. Aufgrund eines deutlichen First-Pass-Effekts liegt die orale Bioverfügbarkeit aber lediglich bei 30-80%. Die Elimination erfolgt durch hepatische Metabolisierung (Glucuronidierung und Sulfatierung) und die Ausscheidung findet sowohl renal als auch biliär statt [17].

### **1.3.2 Behandlungsindikationen und Kontraindikationen von Diclofenac**

Diclofenac findet seine Anwendung in der Behandlung von akuten und chronischen Arthritiden, Gichtanfällen, bei Spondylitis ankylosans, bei Reizzuständen im Rahmen von Arthrosen, bei



rheumatischen Weichteilentzündungen sowie schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen und Operationen. Auch kann eine Behandlung im Rahmen von HNO-Infektionen, Dysmenorrhö, bei Schmerzen durch eine Adnexitis sowie Tumorschmerzen nötig sein. Hierbei sollte die Dosierung und Behandlungsdauer an die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Die Tagesgesamtdosis darf laut Fachinformation zwischen 50 und 150 mg liegen [27].

Die analgetische Wirkung ist in vergleichbaren Dosen stärker als bei ASS oder Ibuprofen [28].

Nicht verwendet werden darf Diclofenac laut Fachinformation bei schweren Leber-, Nierenfunktionsstörungen, bekannter Herzinsuffizienz, im letzten Drittel der Schwangerschaft, bei aktiven Blutungen und peptischen Ulzera in der Anamnese, ungeklärten Blutbildungsstörungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Einnahme von NSAIDs [27].

### **1.3.3 Nebenwirkungen einer Diclofenaceinnahme**

Eine Diclofenaceinnahme kann eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen auslösen. So kann es laut Karow et al. zur Störung der Hämatopoese mit Thrombozytopenie, Granulozytopenie bis hin zur einer aplastischen Anämie kommen [28]. Eine Verlängerung der Blutungszeit durch eine verminderte Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese wird erwähnt [17]. Auch gastrointestinale Auswirkungen wie Magengeschwüre, Magenbeschwerden, Obstipation aber auch Diarrhoe werden beschrieben [28]. Zudem könne es zu neurologischen Beeinträchtigungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Seh- und Hörstörungen kommen [28]. Auch eine Erhöhung der Transaminasen sowie Zeichen von hepatozellulärer Degeneration [29] und Hepatitiden [28] werden beobachtet. Zudem können Erytheme verschiedenster Art sowie eine Photosensitivität vorkommen [28]. Des Weiteren sind selten anaphylaktische Reaktionen zu beobachten [28].

Nach jahrelanger Einnahme von NSAIDs (besonders in hohen Dosen und bei Kombination von verschiedenen Medikamenten) werden histologisch teilweise Papillenspitzennekrosen und Zeichen einer interstitiellen Nephritis festgestellt, die das Risiko für die Entstehung von Neoplasien erhöhen. Diese Entität wird als „Analgetikaniere“ bezeichnet [28]. Auch ein durch NSAIDs ausgelöstes Asthma (sog. „Analgetikaasthma“) kann beobachtet werden [28].

Seit dem Rofecoxib-Skandal im September 2004 steht unter anderem auch Diclofenac im Verdacht, das Risiko für Herzinfarkte (bei regelmäßiger Einnahme um bis zu 40 Prozent) und Schlaganfälle zu erhöhen. Insbesondere sei für ältere Patienten, Hypertoniker und Menschen mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren die Inzidenz dieser Ereignisse höher [30].

## 1.4 Schmerztherapie in der Schwangerschaft

Schmerzen sind ein häufiger Grund für eine Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft. So nahmen laut Werler et al., welche die Anwendung von freiverkäuflichen Arzneimitteln während der Schwangerschaft untersuchten, über 70% der Frauen während ihrer Schwangerschaft Analgetika ein. Knapp 60% davon gaben hierbei eine Analgetikaeinnahme im ersten Trimenon an [31].

Bei den zugrundeliegenden Erkrankungen kann es sich um akute oder chronische Ereignisse handeln. So können bei Schwangeren unter anderem Kopfschmerzen, Rückenschmerzen sowie rheumatische Erkrankungen auftreten. Zudem ist es möglich, dass akute chirurgische Notfälle oder Traumata behandelt werden müssen. Auch Krebserkrankungen und damit verbundener Schmerz sowie chronische Schmerzsyndrome können eine Behandlung erfordern [32].

Haas et al. konnten feststellen, dass 55,1% der 9.546 von ihnen befragten Schwangeren im ersten Trimenon Medikamente (außer Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel und Impfungen) einnahmen. Auf die gesamte Schwangerschaft gesehen lag der Anteil bei mehr als 70%. Hierbei rangierten im ersten Trimenon die Analgetika mit 15,6% auf dem dritten Platz hinter gastrointestinalen Medikamenten (19,5%) und Antibiotika (12,6%). Unter den Analgetika wurden am häufigsten Paracetamol und NSAIDs eingenommen [33].

Olesen et al. konnten in einer Datenbankanalyse, basierend auf einer Verknüpfung zwischen den Medikamentenverordnungen und dem dänischen Geburtenregister, feststellen, dass 1,0% der 15.756 registrierten Erstgebärenden NSAIDs im ersten Trimenon verschrieben worden sind [34]. Allerdings werden NSAIDs häufig frei verkäuflich erworben, so dass von einer bedeutend höheren Exposition auszugehen ist. Da mehr als 50% der Schwangerschaften ungeplant sind [35], kann es vorkommen, dass Frauen, noch bevor sie von ihrer Schwangerschaft erfahren, bereits ein solches Medikament eingenommen haben [36].

Wie für jede Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft gilt auch für die Schmerztherapie, dass etablierte, gut untersuchte Wirkstoffe bevorzugt werden sollten. Auch sollten ggf. nicht-medikamentöse Therapien wie Akupunktur, physiotherapeutische sowie physikalische Maßnahmen und psychologische Unterstützung angeboten werden [37].

Bei leichten Schmerzen ist Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft Mittel der Wahl. Ibuprofen gehört ebenfalls zu der bevorzugten Schmerzmedikation, sollte aber nur im ersten und zweiten Trimenon verwendet werden, da NSAIDs im letzten Drittel der Schwangerschaft zum vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Fetus führen können. Bei stärkeren

Beschwerden können Paracetamol in Kombination mit Codein oder ggf. auch andere Opioide verwendet werden. Opioidhaltige Arzneimittel im dritten Trimenon können zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen und sind daher nur bei sehr starken Schmerzen zu verwenden [37].

#### **1.4.1 Diclofenac in der Schwangerschaft**

Diclofenac ist ein häufig eingesetztes Medikament zur Behandlung von akuten Schmerzen oder auch Entzündungen. Da diese Zustände auch bei Schwangeren nicht selten sind und Diclofenac in Zubereitungen bis 25mg rezeptfrei erhältlich ist, kann es, insbesondere vor Bekanntwerden der Schwangerschaft, zu einer Exposition des Ungeborenen mit Diclofenac kommen. Während des ersten Trimenon kann Diclofenac die Plazentaschranke fast ungehindert überwinden, so dass in einer Untersuchung von Siu et al. die fetale Diclofenackonzentration in fetalem Gewebe mit der in mütterlichen Blutproben vergleichbar war [38].

Laut Embryotox sollte Diclofenac wie alle NSAIDs ab Schwangerschaftswoche 28 aufgrund der Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli vermieden werden [39]. Auch eine Schwangerschaftsverlängerung aufgrund einer Wehenhemmung sowie ein verstärktes Nachblutungsrisiko durch Thrombozytenaggregationshemmung werden als Nebenwirkungen einer Diclofenaceinnahme benannt [28].

Im Folgenden werden die vorhandenen Erfahrungen zur Diclofenacanwendung in der Schwangerschaft zusammengefasst. Hierbei ist zu beachten, dass viele Studien nur auf NSAIDs als Gruppe eingehen und nicht speziell Diclofenac betrachten. Daher wird jeweils genau angegeben, ob sich die Erkenntnisse auf Diclofenac im Speziellen oder NSAIDs im Allgemeinen beziehen.

#### **1.4.2 Tierexperimentielle Untersuchungen**

In einer Literaturrecherche von Cook et al., die sich mit der Toxizität von Nicht-Aspirin-NSAIDs auf die Embryonalentwicklung von Ratten und Kaninchen beschäftigt, wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten und Mittelliniendefekten nach NSAID-Exposition beobachtet. Bei der Untersuchung mit Kaninchen kam es zu einem vermehrten Auftreten von Ventrikelseptumdefekten, Mittelliniendefekten sowie Zwerchfellhernien [40].

Weiterführend wurden in einer tierexperimentellen Studie NSAIDs mit unterschiedlich starker COX-1 und COX-2 Inhibition auf ihr embryotoxisches Potential untersucht. In Bezug auf

Diclofenac wurden bei den trächtigen Ratten Anzeichen von gastrointestinaler Toxizität festgestellt. Eines der Tiere zeigte einen komplett resorbierten Wurf, was sehr ungewöhnlich ist, und daher auf die Medikation zurückgeführt wurde. Des Weiteren kam es bei mit Diclofenac exponierten Rattenfeten zu einer nicht-signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts sowie dem Auftreten von Poly- und Syndaktylien, einem Fetus mit Hypoflexion der hinteren Extremitäten, einem fehlenden Schwanz und einem Anus imperforatus sowie einem Fetus mit VSD (Ventrikelseptumdefekt). In der Gruppe der trächtigen Kaninchen starben drei Muttertiere zwischen Schwangerschaftstag 11 und 15, zwei von ihnen wiesen gastrointestinale Erkrankungen (z.B. Ulzera) auf. Die mit Diclofenac exponierten Hasenfeten zeigten ein signifikant reduziertes Geburtsgewicht, aber keine Fehlbildungen [41].

In einer weiteren Untersuchung wurde auf den Effekt wenig potenter Analgetika für die Entwicklung eines Kryptochordismus eingegangen. Im Tiermodell konnte eine Reduktion des anogenitalen Abstands (durch Paracetamol) sowie eine verminderte Testosteronkonzentration im Serum der männlichen Ratten gezeigt werden [42].

Chan et al. untersuchten auch den toxischen Einfluss von Diclofenac auf die Embryogenese bei Ratten. Bei hohen Dosen konnten hierbei negative Effekte auf die morphologische Entwicklung besonders des Neuralrohres und der hinteren Extremitäten festgestellt werden [43].

Gökcimen et al. untersuchten im Tierexperiment die postnatalen Konsequenzen von Diclofenaceinnahme während der Schwangerschaft für mehrere Organsysteme bei Ratten. In der Leber konnten lichtmikroskopisch strukturelle Veränderungen, wie zum Beispiel eine Proliferation des Gallenganges oder eine vaskuläre Degeneration in Leberparenchymzellen festgestellt werden. Auch die Tragezeit der mit Diclofenac exponierten Ratten war signifikant verlängert. Niere und Testes zeigten sich morphologisch unverändert [44].

### **1.4.3 Erfahrungen beim Menschen**

#### **1.4.3.1 Risiko für Spontanaborte**

Bisherige Untersuchungen zum Auftreten von Fehlgeburten nach NSAID-Exposition während der Schwangerschaft lieferten unterschiedliche Ergebnisse. In drei Untersuchungen konnte kein vermehrtes Auftreten von Schwangerschaftsverlusten festgestellt werden [45] [46] [47].

Edwards et al. stellten zudem in einer weiterführenden Untersuchung fest, dass sich für Afroamerikaner durch NSAID-Einnahme sogar ein Schutz vor Spontanaborten ergibt ( $HR_{adj}$  0,84;

95% CI 0,73- 0,96). Dieser Effekt zeigte sich bei Kaukasiern nicht ( $HR_{adj}$  1,01; 95% CI 0,88-1,16) [48].

Lediglich nach Indomethacineinnahme im ersten Trimenon konnte eine signifikante Erhöhung des Abortrisikos von Daniel et al. festgestellt werden. Bei 919 Frauen, die Diclofenac während der Schwangerschaft verwendeten, kam es zu 93 Aborten. Damit ergab sich ein  $HR_{adj}$  von 1,19 (95% CI 0,97-1,46) und somit kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Diclofenaceinnahme. Die Exposition erfolgte im Median am 23. Schwangerschaftstag [46].

Auch bei der Erhebung von Cassina et al. zeigte sich mit neun Aborten bei 145 Schwangerschaften mit Diclofenacexposition das Abortrisiko statistisch nicht signifikant erhöht (6,2% vs. 5,4%; OR 1,2; 95% CI 0,9-4,3;  $p=0,7$ ) [47].

Drei andere Studien stellten hingegen ein erhöhtes Abortrisiko nach NSAID-Einnahme im ersten Trimenon fest [49] [50] [51].

Nielsen et al. arbeiteten zudem einen zeitlichen Zusammenhang zwischen NSAID-Verschreibung und dem Auftreten eines Spontanabortes heraus. Das Risiko für einen Spontanabort lag am höchsten, wenn das Rezept für das NSAID in der Woche vor dem Abort ausgegeben wurde (OR 6,99, 95% CI 2,75-17,74). Wurde die Verordnung hingegen sieben bis neun Wochen vor dem Abort ausgestellt, lag die OR für das Auftreten eines Spontanabortes nur bei 2,69 (95% CI 1,81-4,00) [51].

Li et al. fanden ebenfalls ein erhöhtes Abortrisiko nach NSAID-Einnahme während der Schwangerschaft ( $HR_{adj}$  1,8, 95% CI 1,0-3,2). Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei perikonzeptioneller Einnahme ( $HR_{adj}$  5,6, 95% CI 2,3-13,7) und bei längerfristiger Anwendung (>1 Woche) ( $HR_{adj}$  8,1, 95% CI 2,8-23,4) [50].

Nakhai-Pour et al. konnten eine OR von 2,43 (95% CI 2,12-2,79) für einen Abort nach NSAID-Anwendung feststellen. Diese Assoziation zeigte sich am deutlichsten nach Diclofenaceinnahme (OR 3,09, 95% CI 1,96-4,87). Bei 31 von 4.705 Spontanaborten in der Studie (0,7%) fand eine Diclofenacanwendung statt. Eine Assoziation zwischen Dosis der NSAIDs und Abortrisiko konnte nicht ermittelt werden [49].

Zusammenfassend wurden also bisher über verschiedene Studien hinweg 1.177 Fälle explizit auf das Auftreten von Spontanaborten nach Diclofenaceinnahme untersucht. Insgesamt traten 133 Spontanaborte auf, was einem Prozentsatz von 11,3% der Schwangerschaften entspricht.

### 1.4.3.2 Fehlbildungen

In fünf Studien wurde weder eine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate noch eine erhöhte Rate an spezifischen Fehlbildungen nach NSAID-Einnahme in der Schwangerschaft beobachtet [47] [51] [52] [53] [54].

Nielsen et al. untersuchte insgesamt 318 Schwangerschaften mit NSAID-Exposition im ersten Trimenon, wobei Diclofenac nicht gesondert betrachtet wurde [51].

Cleves et al. beschäftigte sich mit der Exposition gegenüber Paracetamol und NSAIDs in der Schwangerschaft und dem Auftreten von muskulären Ventrikelseptumdefekten. Es wurden 168 Kinder mit Ventrikelseptumdefekten und 692 Kinder ohne VSD als Vergleichskohorte untersucht. Es wurde keine Assoziation festgestellt. Es wurde nicht erwähnt, wie viele der Schwangeren Diclofenac als NSAID eingenommen hatten [52].

Sowohl Nezvalová-Henriksen et al. [54] als auch Daniel et al. [53] betrachteten in ihren Studien die Fehlbildungsraten nach NSAID-Einnahme allgemein und Diclofenacexposition gesondert. In 192 Fällen mit Diclofenaceinnahme konnte von Nezvalová-Henriksen et al. kein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen insgesamt (OR 0,4, 95% CI 0,1-1,5) und für kardiale Fehlbildungen (OR 0,8, 95% CI 0,2-3,5) festgestellt werden [54]. Daniel et al. untersuchten retrospektiv 1.323 mit Diclofenac exponierte Schwangere, wobei sich für große Fehlbildungen keine erhöhte OR (OR 1,16, 95% CI 0,93-1,44; OR<sub>adj</sub> 1,08, 95% CI 0,87-1,34) ergab und auch keine spezifischen Fehlbildungsmuster nachgewiesen werden konnten [53].

Die einzige bisher veröffentlichte Studie, die sich ausschließlich mit dem Risiko von Diclofenac beschäftigt, fand bei 154 exponierten Schwangerschaften keine signifikant erhöhte Gesamtfehlbildungsrate (5,6% vs. 2,4%; OR 2,5, 95% CI 0,9-6,6, p=0,07). Auch das Risiko für Herzfehlbildungen war mit 1,6% (OR 3,8, 95% CI 0,5-28,1) nicht erhöht [47].

Demgegenüber stehen vier Studien, die zwar keine Erhöhung der Gesamtfehlbildungsrate, aber Hinweise auf das gehäufte Vorkommen von spezifischen Fehlbildungen ergaben [55] [56] [57] [58].

Hernandez et al. verglichen hierbei 3.173 Schwangere, die während des ersten Trimenon NSAIDs (Ibuprofen, Naproxen, ASS) eingenommen haben mit einer Vergleichsgruppe aus einer multizentrischen Studienpopulation. Spezifische Fehlbildungen wie Gaumenspalten, Neuralrohrdefekte, Anophthalmie/Mikrophtalmie, Pulmonalklappenstenosen, Bauchdeckendefekte und Extremitätenfehlbildungen kamen hier vermehrt vor, wobei die Risikoerhöhung als leicht- bis mittelgradig beschrieben wird und je nach eingenommener Medikation variiert [55].

Marsh et al. beschäftigte sich mit dem kardiovaskulären Fehlbildungsrisiko nach Analgetikaexposition in der Frühschwangerschaft. Von 2.525 Fällen mit kardiovaskulären Fehlbildungen zeigten 190 eine Exposition mit NSAIDs. Demgegenüber standen 257 NSAID-Einnahmen in der Vergleichskohorte (n=3.435). Für die Gesamtheit der kardiovaskulären Fehlbildungen konnte kein erhöhtes Risiko festgestellt werden, jedoch für eine Transposition der großen Arterien bei intaktem Ventrikelseptum- beruhend auf fünf Fällen ( $OR_{adj}$  3,2, 95% CI 1,2-8,7). Die Auswirkungen einer Diclofenaceinnahme wurden nicht speziell untersucht [58].

Sowohl Van Gelder et al. [56] als auch Ericson et al. [57] untersuchten in prospektiven Kohortenstudien eine Diclofenaceinnahme gesondert. Bei Van Gelder et al. wurde unter 169 mit Diclofenac Exponierten ein einziger Septumdefekt festgestellt (0,6%). Lediglich bei Einnahme von mehreren NSAIDs zeigte sich eine (nicht-signifikant) erhöhte OR ( $OR$  3,9, 95% CI 0,9-15,7) für das Auftreten von Septumdefekten, beruhend auf zwei Fällen bei 86 Exponierten [56]. Bei Ericson et al. wurden 574 mit Diclofenac Exponierte in die Studien einbezogen. Es traten acht Herzfehler auf (1,4%). Es handelte sich um zwei Ventrikelseptumdefekte, einen kombinierten Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, zwei persistierende Ductus arteriosus, einen rechten Ventrikel mit doppelt angelegtem Ausfluss sowie zwei nicht näher bezeichnete Defekte. Insgesamt wurde für NSAID-Exposition eine erhöhte OR von 1,86 (95% CI 1,32-2,62) für das Auftreten von Herzfehlern errechnet und für das Auftreten von Gaumenspalten eine OR von 2,61 (95% CI 1,01-6,78) berechnet. Bei den Kindern mit Gaumenspalten wurde in keinem Fall Diclofenac als NSAID angegeben [57].

Ofori et al. fanden sowohl eine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate als auch ein erhöhtes Risiko für spezifische Fehlbildungen nach NSAID-Exposition. Insgesamt lag hier die  $OR_{adj}$  für Fehlbildungen nach NSAID-Exposition bei 2,21 (95% CI 1,72-2,85) und die  $OR_{adj}$  für das Auftreten von Septumdefekten bei 3,34 (95% CI 1,87-5,98). Bei den 100 Schwangeren mit Diclofenaceinnahme traten sechs Fehlbildungen auf, darunter keine kardialen Fehlbildungen [36].

Zusammengefasst geben die bisherigen Untersuchungen zu Diclofenac keine eindeutigen Hinweise auf ein teratogenes Potential. Sie reichen aber nicht aus, um ein abschließendes Urteil bezüglich der Medikamentensicherheit zu fällen. Die unzureichende Datenlage bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit von Diclofenac während der Einnahme im ersten Trimenon kann daher zu Irritationen, Ängsten und Fehlentscheidungen bezüglich der Schwangerschaft führen.

## 1.5 Zielsetzung

Die Anwendungssicherheit bzw. das Risiko einer Diclofenaceinnahme während der Schwangerschaft bedarf einer genaueren Betrachtung. Da Diclofenac ein häufig verabreichtes Medikament ist und eine Vielzahl von Schwangerschaften ungeplant auftreten, kann es in einigen Fällen auch zu einer akzidentiellen Exposition vor Feststellung der Schwangerschaft kommen. Zudem verlangen bestimmte Erkrankungen wie z.B. eine rheumatoide Arthritis oder eine Spondylitis ankylosans auch während einer Schwangerschaft eine langfristige Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum.

Die vorliegende Studie wertet die Erfahrungen des Instituts für Embryonaltoxikologie zur Anwendung von systemisch verabreichtem Diclofenac während des ersten Trimenon aus und soll einen Beitrag leisten, die individuelle Beratung und Risikoeinschätzung im Zusammenhang mit Diclofenacexposition in der Schwangerschaft zu verbessern.

## 1.6 Fragestellungen

### 1.6.1 Hauptfragestellungen

Liegt die Gesamtrate grobstruktureller Fehlbildungen nach systemischer Applikation von Diclofenac im ersten Trimenon höher als in einer nicht-exponierten Vergleichsgruppe?

Ist die Spontanabortrate bei Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon höher als in der nicht-exponierten Vergleichsgruppe?

### 1.6.2 Nebenfragestellungen

Treten Fehlbildungen bestimmter Organsysteme in der Studienkohorte häufiger auf?

Ist die systemische Anwendung von Diclofenac mit einer erhöhten Rate von Schwangerschaftsabbrüchen assoziiert?

Treten nach Diclofenacexposition im ersten Trimenon mehr postnatale Todesfälle oder Totgeburten auf als in der nicht-exponierten Vergleichsgruppe?

Gibt es einen Unterschied in Bezug auf Schwangerschaftswoche bei Geburt bzw. Frühgeburtslichkeit zwischen der Kohorte mit Diclofenacexposition im ersten Trimenon und der ohne relevante Exposition?

Ist das Geburtsgewicht der Kinder mit maternaler Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon niedriger als das der Vergleichsgruppe?



## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Kohortenstudie mit prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverläufen. Die hierfür verwendeten Daten wurden der Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie entnommen. Als Leitfaden zur akkuraten und vollständigen Abbildung und Auswertung der Beobachtungsdaten wurden die STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)-Empfehlungen verwendet [59].

Das Studienkonzept wurde von der Ethikkommission der Charité geprüft (no. EA4/029/16) und am 16.03.2016 befürwortet. Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien registriert (DRKS00011140).

### **2.2 Fallrekrutierung und Datenerhebung**

Eine Kontaktaufnahme mit dem PVZ Embryonaltoxikologie zwecks Arzneimittelinformation kann telefonisch, per E-Mail, Fax und seit 2008 auch mittels eines Internet-Fragebogens erfolgen. Die Anfragen werden sowohl von den Patientinnen selbst, deren Angehörigen, Hebammen oder Ärzten verschiedener Fachrichtungen getätigt. Neben Medikamenteneinnahme sind auch potenziell toxische Expositionen am Arbeitsplatz Gründe für eine Kontaktaufnahme. Bei der individuellen Beratung durch das PVZ Embryonaltoxikologie werden sowohl wissenschaftlich fundierte Risikoabschätzungen angeboten, als auch praktische Hinweise zu ggf. besser verträglichen Alternativtherapien. Um diese Aufgaben bestmöglich zu erfüllen, ist das Team interdisziplinär aufgestellt. Sowohl Ärztinnen verschiedener Fachrichtungen, Apothekerinnen und Krankenschwestern sind beteiligt. Bei Bedarf wird auch ein Informationsaustausch mit weiteren behandelnden Ärzten der Patientinnen angestrebt, um eine adäquate Beratung und Therapie gewährleisten zu können. Die Beratungen erfolgen überwiegend telefonisch.

Beim Erstkontakt werden die Patientinnen um ihr Einverständnis gebeten, den Verlauf der Schwangerschaften weiterverfolgen zu dürfen. Wenn die Patientinnen ihr Einverständnis nicht erteilen, hat dies keinen Einfluss auf die Beratung. Initial werden bei der Beratung mittels eines Fragebogens Daten bezüglich des aktuellen Befindens und der Medikation sowie der weiteren

Anamnese, unter anderem der Exposition gegenüber Nikotin, Alkohol oder anderen Drogen, gewonnen (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12).

Wichtig ist auch die genaue Erfassung der Schwangerschaftswoche (SSW) zum Zeitpunkt der Anfrage, üblicherweise berechnet mittels sonographischer Bestimmung der Scheitel-Steiß-Länge oder des Beginns der letzten Regelblutung (LMP=last menstrual period). Zudem werden der im Mutterpass vermerkte Geburtstermin (ET=Entbindungstermin) sowie Angaben bezüglich Konzeption und der Anwendung kontrazeptiver oder reproduktionsmedizinischer Maßnahmen erfragt.

Alter, Vorerkrankungen der Patientin, Gewicht und Größe vor Beginn der Schwangerschaft sowie Beruf und Ausbildungsabschluss der Mutter werden in die Datenbank aufgenommen. Auch die Familienanamnese wird berücksichtigt, was Fragen zu hereditären Erkrankungen in der Familie beinhaltet sowie Angaben zu vorhergehenden Schwangerschaften, Geburten, Fehlgeburten etc.

Während der Beratung werden diese Informationen zunächst handschriftlich in Fragebögen dokumentiert und am darauffolgenden Werktag von speziell geschulten Dokumentar(inn)en in die institutseigene Datenbank VigilanceOne aufgenommen.

Acht Wochen nach dem errechneten Geburtstermin wird ein standardisierter Fragebogen verschickt, mit dem weitere Angaben zu Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Kindsdaten sowie die Ergebnisse der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U3 erhoben werden (Abbildung 13 und Abbildung 14). Zusätzlich werden mittels dieses Fragebogens, die während der initialen Beratung gemachten Angaben, nochmals überprüft und weitere Ereignisse im Schwangerschaftsverlauf einschließlich Medikation abgefragt. Gibt es Angaben zu Fehlbildungen oder postpartalen Auffälligkeiten, werden diese als ICD-Diagnosen, ab 2009 als MedDRA-Code angegeben.

Wird der Fragebogen auch nach mehrmaliger schriftlicher und telefonischer Nachfrage nicht beantwortet, wird der Fall als „lost“ (verloren) eingestuft. Ergeben sich aus dem Follow-up Fragebogen Widersprüche oder fehlen einzelne Angaben, wird versucht diese durch Nachfragen zu ergänzen.

Nach Abschluss des Follow-up wird von speziell ausgebildeten Ärztinnen eine abschließende Bewertung des Verlaufs und des Ausgangs der Schwangerschaft sowie des Befindens des Kindes vorgenommen.

In der Erhebung der Datensätze der Studien- bzw. Kontrollkohorte gibt es keine Unterschiede. Erhebung, Archivierung und Auswertung der Daten geschehen in Abstimmung mit den Datenschutzbeauftragten des Landes Berlin und der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

## 2.3 Studienkohorten

### 2.3.1 Kriterien für beide Kohorten

In die Studie aufgenommen wurden Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie vom 01.01.2000 bis einschließlich 31.03.2016 (Datum des errechneten Geburtstermins). Die Anfragen mussten prospektiv erfolgen, d.h. es wurden nur Schwangerschaften in die Studie eingeschlossen, bei denen der Ausgang der Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme noch nicht feststand und keine Auffälligkeiten in der Pränataldiagnostik vorhanden waren. Schwangerschaften, bei denen das PVZ Embryonaltoxikologie aufgrund von Fehlgeburten, pathologischer Pränataldiagnostik oder Fehlbildungen kontaktiert wurde, wurden als retrospektiv gewertet und werden im Rahmen dieser Arbeit gesondert dargestellt.

Ausgeschlossen wurden in Studien- und Vergleichskohorte Fälle mit einer maternalen Exposition gegenüber teratogenen und fetotoxischen Substanzen (siehe Tabelle 1). Zudem wurden Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft wegen Tumoren, bösartigen Neubildungen und daraus resultierender Krankheitszuständen in Behandlung waren, nicht mit in die Studienkohorten aufgenommen. Dies ist damit zu erklären, dass diese Patientinnen Einflüssen ausgesetzt waren, deren toxisches Risiko eine Aufdeckung potentieller Auswirkungen der Studienarzneimittel erschweren würde. Auch eine Komedikation mit ASS, Metamizol und Coxiben wurde als Ausschlusskriterium festgelegt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Ausschlusskriterien für beide Studienkohorten

Ausschlusskriterien	
Exposition gegenüber bekannten teratogenen und/oder fetotoxischen Medikamenten	Acenocoumarol, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Retinoide, Thalidomid, Topimarat, Valproinsäure, Warfarin
Behandlungsindikation	Maligne oder unspezifizierte Tumoren sowie malignitätsbedingte Erkrankungen
Komedikation	Metamizol, Coxibe, Acetylsalicylsäure

### 2.3.2 Diclofenac-Kohorte

Die Diclofenac-Kohorte umfasste Schwangerschaften mit systemischer Diclofenacexposition zwischen Schwangerschaftswoche 2+0 und 12+6. Zu einer systemischen Exposition zählten hierbei orale, intravenöse, rektale, intramuskuläre und intraartikuläre Anwendungen. Es wurde nicht unterschieden, ob die Anfrage aufgrund der Diclofenaceinnahme getätigt wurde oder aus anderen Gründen. Weder in Bezug auf Dosis noch in Bezug auf Einnahmedauer galten Einschränkungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Einschlusskriterien für die Diclofenac-Kohorte

Einschlusskriterien	
Medikation	Diclofenac in SSW 2+0 bis SSW 12+6
Applikationsart	Systemische Therapie (intravenös, oral, rektal, intramuskulär, intraartikulär)

### 2.3.3 Vergleichskohorte

Aus allen infrage kommenden Fällen wurde die Vergleichskohorte nach dem Zufallsprinzip ermittelt. Ein Verhältnis von 3:1 (Vergleichsfälle: Diclofenacfälle) wurde für eine angemessene statistische Aussagekraft angesetzt. Zudem wurden die Vergleichsfälle nach Jahrgängen „gematcht“ um unter anderem Änderungen in der Dokumentation oder veränderte Verschreibungsgewohnheiten, die während des Erhebungszeitraumes aufgetreten sein könnten und einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten, auszugleichen.

## 2.4 Dokumentation

Seit April 2009 werden die Daten des PVZ Embryonaltoxikologie mit Hilfe der Pharmakovigilanzsoftware VigilanceONE (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland) verwaltet. Neben der Datenerfassung ist mit dieser Software auch die direkte Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) an das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut möglich. Entsprechend der Bedürfnisse des PVZ Embryonaltoxikologie wurde die Datenbank angepasst und zur einheitlichen Dokumentation ein hausgener Standard erarbeitet.

Anhand der vorab definierten Einschlusskriterien wurden die Studien- und Vergleichsfälle in dieser Datenbank identifiziert und anschließend auf Vollständigkeit und Plausibilität durch Abgleich mit den Originaldokumenten in Papierform geprüft. War nicht ein Mindestmaß an

relevanten Informationen zu einem Fall vorhanden, wurde dieser nicht in die Analyse miteinbezogen. Mindestkriterien waren hierbei Angaben zur Medikamentenexpositionen, Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt, Informationen zum Schwangerschaftsausgang, zum Vorliegen einer Fehlbildung sowie Angaben zum Geschlecht des Kindes, Gewicht und zur SSW bei Geburt. Außerdem mussten bei Schwangerschaftsverlusten eindeutige Angaben vorliegen, ob es sich um einen Abort oder Abbruch handelte. Auch auf die Plausibilität zwischen Entbindungstermin und SSW bei Geburt wurde geachtet.

Nach den Plausibilitätsprüfungen und ggf. erforderlichen Korrekturen wurden die Daten zur Analyse aus der Datenbank exportiert.

## **2.5 Klassifikation der Befunde**

Zwei Ärzte des PVZ Embryonaltoxikologie mit langjähriger Erfahrung in diesem Gebiet haben unabhängig voneinander die Zuordnung der Fehlbildungen durchgeführt. Es wurde zwischen großen, kleinen und genetisch bedingten Fehlbildungen unterschieden. Bei großen Fehlbildungen wurde auch eine Zuordnung zu Organsystemen vorgenommen. Die Zuordnung der Fehlbildungen wurde unter Verwendung der aktuellen EUROCAT-Leitlinien durchgeführt [60].

Die Zuordnung der Fehlbildungen erfolgte anhand einer Tabelle, die Einzelheiten zu Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt, zum Kind sowie den ICD bzw. MedDRA-Code der Fehlbildungen beinhaltet. Um eine Verblindung bezüglich des Expositionsstatus der einzelnen Fälle zu erreichen, wurden alle Angaben bezüglich Medikamentenexposition zurückgehalten. Waren die Beurteilungen der beiden Ärzte nicht konkordant, wurde nochmals über die einzelnen Fälle unter Zuhilfenahme aller Angaben zu den vorhandenen Fehlbildungen und unter Einbeziehung eines dritten Arztes diskutiert, um nach Konsensbildung eine eindeutige Zuordnung treffen zu können.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Der Vergleich der Diclofenac-Kohorte mit der Vergleichskohorte erfolgte mittels deskriptiver Statistik und einer Regressionsanalyse für die definierten Endpunkte. Die logistische Regression wurde für binäre Endpunkte angewendet (z.B. für das Vorhandensein großer Fehlbildungen). Ereigniszeiten (z.B. Zeit bis zum Spontanabort) wurden mittels Cox-Regression analysiert.

Aufgrund von ethischen Bedenken dürfen randomisierte Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei Schwangeren in der Regel nicht durchgeführt werden.

Infolgedessen ist man auf Beobachtungsdaten angewiesen. In darauf basierenden Beobachtungsstudien, wie der vorliegenden, kann die Propensity Score Methodik angewendet werden, um Unterschiede zwischen den Kohorten, die zu Verzerrungen in den Ergebnissen führen könnten, zu vermeiden. Der Propensity Score beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Patientin, die bestimmte charakteristische Eigenschaften hat, eher der Diclofenac-Kohorte zugeteilt wird als der Kontrollkohorte. So werden Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten berücksichtigt. Mit Hilfe der Propensity Score Methodik ist die Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe dann unabhängig von den Kovariablen. Somit wird eine Ähnlichkeit zu randomisierten Studien geschaffen. Zwar unterliegen Beobachtungsstudien allgemein der Gefahr eines Bias, doch durch die Berücksichtigung von Störfaktoren (oder Confoundern), die die Zugehörigkeit zur Studiengruppe begünstigen und die Unterschiede zwischen den Gruppen erklären, wird mit Hilfe der Propensity Score Methodik unter bestimmten Voraussetzungen eine unverzerrte Schätzung von Behandlungseffekten ermöglicht. Hierbei ist zu beachten, dass eine Verzerrung aufgrund von unberücksichtigten Kovariablen möglich bleibt. Ziel ist es, Patienten zu vergleichen, die mit gleicher Wahrscheinlichkeit einer der beiden Gruppen zugeordnet worden wären, die sich also in beobachteten Charakteristika nicht wesentlich unterscheiden [61].

Bei der Adjustierung mittels Propensity Score Methodik wurden in dieser Studie folgende potentielle Confounder berücksichtigt: Alter und BMI der Mutter, Nikotin- und Alkoholkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, vorangegangene Geburten und vorherige Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen. Waren einzelne Werte in den Kovariablen nicht verfügbar, wurden sie mittels multipler Imputation geschätzt.

In tabellarischer Darstellung wurden die berechneten Odds Ratios ( $OR_{adj}$ ) bzw. Hazard Ratios ( $HR_{adj}$ ) und die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle (CI) angegeben. Odds/Hazard Ratios, deren 95%-Konfidenzintervalle den Wert „1“ nicht beinhalten, wurden als statistisch signifikant gewertet.

### **2.6.1 Mütterliche Charakteristika**

Für die mütterlichen Charakteristika Alter, BMI und SSW bei Erstkontakt wurden Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum berechnet. Für die Variablen Bildungsabschluss, Folsäureeinnahme, Einstellung zur Schwangerschaft, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Dieselben statistischen Maßzahlen wurden auch für vorangegangene Schwangerschaften, Geburten, Aborte, Abbrüche und vorangegangene Kinder mit Fehlbildungen genutzt.

Fehlende Werte wurden in die Berechnung der mütterlichen Charakteristika nicht miteinbezogen. Die Anzahl der gewerteten Fälle wurde jeweils angegeben.

### **2.6.2 Schwangerschaftsausgang**

Der häufigste Ausgang einer Schwangerschaft ist eine Lebendgeburt. Als Lebendgeborene wurden diejenigen Neugeborenen definiert, die nach der Geburt geatmet haben oder ein anderes Lebenszeichen gezeigt haben. Im Gegensatz dazu kann es zu einem Schwangerschaftsverlust kommen. Hierbei ist zwischen einem spontanen Abort, einem Schwangerschaftsabbruch und einer Totgeburt zu unterscheiden. Letztere bezeichnet die Geburt eines Kindes ohne Lebenszeichen bei einem Gewicht von mindestens 500g.

Im Gegensatz dazu wird ein Schwangerschaftsverlust mit oder ohne Ausstoßung der Frucht bei einem embryonalen bzw. fetalen Gewicht unter 500g als Spontanabort definiert. Endet die Schwangerschaft vor SSW 12, wird von einem Frühabort gesprochen. Ein Abort zwischen der SSW 12+0 und 22+6 wird als Spätabort definiert.

Die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch kann aus unterschiedlichen Gründen erfolgen. Zum einen kann es eine mütterliche Erkrankung unmöglich machen, eine eigentlich intakte Schwangerschaft auszutragen. Des Weiteren kann ein Abort auch aus sozialer Indikation durchgeführt werden. Auch embryonale Auffälligkeiten in der pränatalen Diagnostik können zu der Entscheidung führen, die Schwangerschaft abubrechen.

Totgeburten, Spontanaborte sowie Schwangerschaftsabbrüche mit Auffälligkeiten beim Kind wurden in die Analyse der Fehlbildungen miteinbezogen.

Mit Mehrlingsschwangerschaften wurde wie folgt umgegangen: Wurden alle Kinder lebend geboren, wurde jedes Kind in die Analyse aufgenommen, sodass die Anzahl der Schwangerschaftsausgänge über der Anzahl der Schwangerschaften liegt. Gab es bei einer Mehrlingsschwangerschaft zwei unterschiedliche Outcomes (z.B. eine Lebendgeburt und eine Totgeburt), so wurden diese Schwangerschaftsausgänge gesondert gezählt. Ein Spontanabort aller Feten wurde als ein Fall gezählt.

Für Beobachtungsstudien zu Schwangerschaftsverläufen ist zudem kennzeichnend, dass der Studieneintritt sehr stark variiert. Der Einschluss in die Studie erfolgte in unterschiedlichen Schwangerschaftsstadien bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie. Dies bedingt, dass einige Frühaborte nicht erfasst werden [62]. Um diese Linkstrunkierung und die variierenden

Studieneintrittszeiten in den Analysen zu berücksichtigen, wurden, statt einfachen Raten bzw. Proportionen, die kumulativen Inzidenzen betrachtet.

Erfolgte eine Kontaktaufnahme zum PVZ Embryonaltoxikologie vor Beginn der Diclofenaceinnahme, wurde diese Schwangerschaft vom Studieneintritt bis zum Expositionsbeginn als Vergleichsfall gewertet, danach als Diclofenacfall.

Bei der Analyse der kumulativen Inzidenzen wurden zur Erleichterung der statistischen Berechnung sowie zur Vermeidung von Kohortenwechseln nur die Diclofenacfälle einbezogen, bei denen eine Exposition vor SSW 5 begann und diese erst nach der SSW 5 beendet wurde.

Zudem ist zu beachten, dass die verschiedenen Schwangerschaftsausgänge konkurrierende Ereignisse darstellen. Das bedeutet, dass der Eintritt eines der Ereignisse die anderen ausschließt. Kommt es zum Beispiel zu einem Spontanabort, kann es keine Lebendgeburt mehr geben. Um eine Verfälschung der Ereignisraten zu verhindern, wurde in dieser Studie ein ereigniszeitorientierter Ansatz verfolgt, der die kumulativen Inzidenzen und die Cox-Regression beinhaltet.

Die Analyse des Einflusses von Diclofenac auf den Ausgang der Schwangerschaft erfolgte mittels Cox-Regression, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Ereignis-spezifischen Hazardfunktionen angepasst wurde mit Adjustierung auf die bereits beschriebenen Kovariablen. Hierbei wurde der Behandlungseffekt unter Berücksichtigung der Kovariablen (z.B. Nikotinkonsum) auf das Überleben durch die Hazard Ratio angegeben [63].

### **2.6.3 Charakteristika der Neugeborenen**

Bei den Lebendgeborenen wurden Angaben zu SSW bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang betrachtet und hierfür die statistischen Größen Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum ermittelt. Absolute und relative Häufigkeiten wurden für die binären Variablen Geschlecht und Frühgeburtlichkeit bestimmt. Frühgeborene wurden definiert als Kinder, die mit einem Gestationsalter von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren wurden.

Fälle mit fehlenden Daten wurden nicht in die Analysen einbezogen. Die Anzahl der verwendeten Fälle für die Berechnungen zu den einzelnen Merkmalen wurde jeweils angegeben.

Das Geburtsgewicht stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des intrauterinen Wachstums dar. Das Geburtsgewicht wird durch viele Variablen, wie z.B. Alter der Mutter, Fehlbildungen, Nikotinkonsum, Größe der Eltern, Gestationsalter und sozioökonomisches Umfeld beeinflusst



[64]. Zur objektiven Beurteilung der Geburtsgewichte in beiden Studienkohorten wurden die Perzentilenkurven der Rostocker Arbeitsgruppe [65] mit Berücksichtigung von Geschlecht und SSW bei Geburt zum Vergleich herangezogen.

#### **2.6.4 Fehlbildungen**

Die Fehlbildungsraten wurden unter Berücksichtigung aller Fehlbildungen bei Lebendgeburten, Totgeburten, Spontanaborten und Schwangerschaftsabbrüchen berechnet. Da nicht alle Aborte und Fehlgeburten routinemäßig auf Malformationen untersucht werden, konnten nur die Fälle mit gesicherter Fehlbildung in die Analysen eingeschlossen werden. Somit enthält der Nenner die Anzahl aller Lebendgeburten plus die Anzahl der Verluste oder Abbrüche mit Fehlbildungen. Wurden bei einem Fetus bzw. Neugeborenen mehrere Fehlbildungen festgestellt, wurde dieser dennoch nur einmal für die Berechnungen berücksichtigt. Überdies wurden die Fehlbildungsraten getrennt für große, kleine und genetische Fehlbildungen ermittelt. Für jede große Fehlbildung erfolgte in dieser Studie eine Zuteilung zu einem Organsystem. Es handelt sich um eine isolierte Fehlbildung, wenn nur ein Organsystem betroffen war. Lagen multiple Fehlbildungen vor, wurde die betroffenen Organsysteme einzeln angegeben. Die Zuordnung zu den einzelnen Gruppen erfolgte nach den Kategorien der EUROCAT-Klassifikation. Berechnet wurden die relativen und absoluten Häufigkeiten in Studien- und Vergleichskohorte.

Für den Vergleich der Fehlbildungsraten zwischen Exponierten und Vergleichsfällen wurde als statistisches Analyseverfahren die logistische Regression angewendet. Die Adjustierung wurde mittels Propensity Score Methodik durchgeführt.

#### **2.7 Hilfsmittel**

Die Literaturrecherche wurde mittels PubMed durchgeführt. Des Weiteren wurden auf die Institutsbibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie zurückgegriffen. Die Bibliothek verfügt über zahlreiche Monographien mit einem ständig aktualisierten Bestand an derzeit ca. 14.000 Aufsätzen aus Fachzeitschriften sowie Fachbücher zu Medikamentenexposition in Schwangerschaft und Stillzeit. Falldokumentation, Plausibilitätstest, Korrekturen sowie der Export der anonymisierten Daten wurden mit Hilfe der Datenbank VigilanceOne (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland) durchgeführt. Die anschließende Klassifikation der geblindeten Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel. Die General-Public-License Software „R“ [66] wurde für die statistischen Berechnungen verwendet. Die Textbearbeitung erfolgte mit Microsoft Word und die Literatur wurde mittels Endnote verwaltet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Größe der Kohorte

Im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis einschließlich 31.03.2016 (voraussichtlicher Entbindungstermin, ET) umfasst, wurden im PVZ Embryonaltoxikologie insgesamt 1909 Anfragen zu Diclofenac bearbeitet (siehe Abbildung 1).

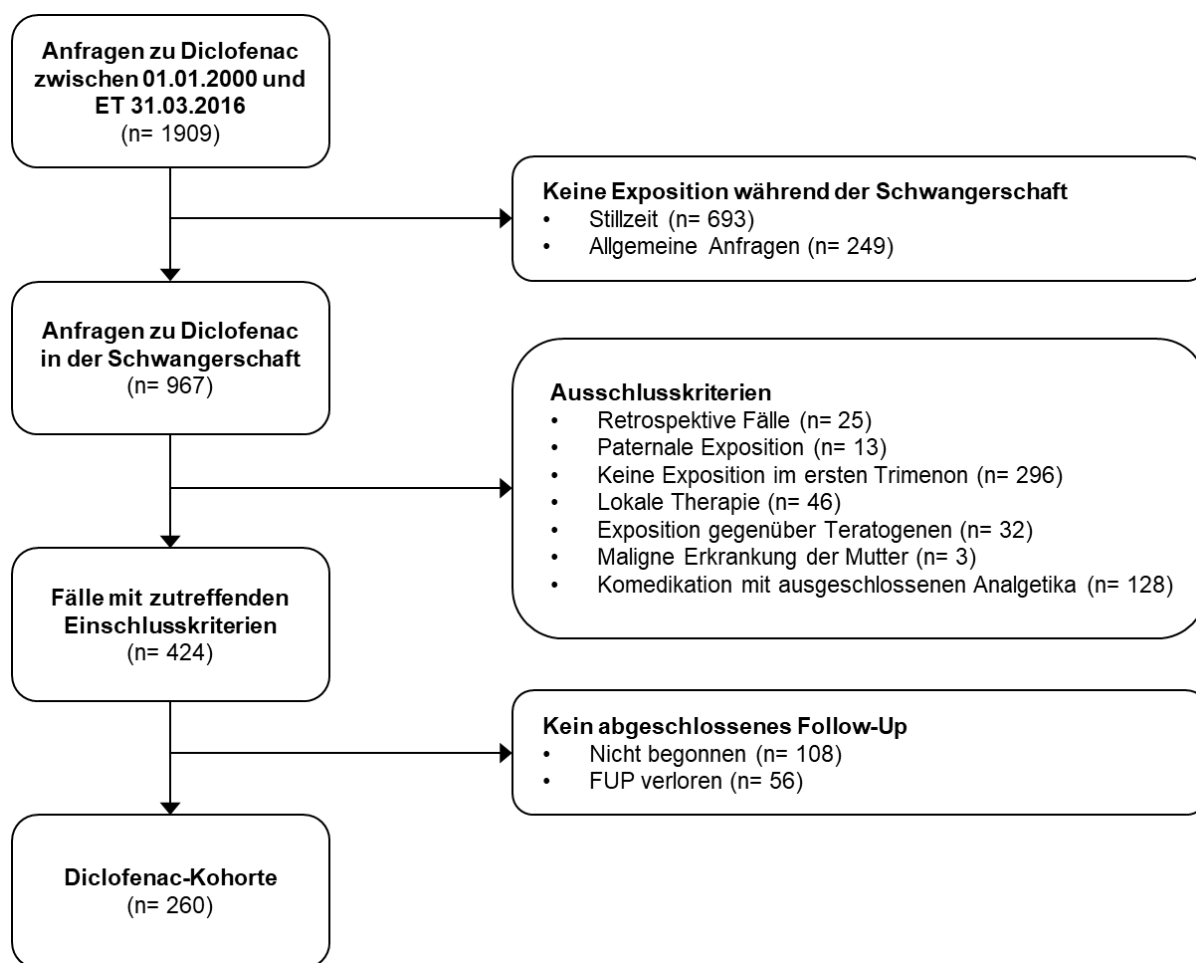


Abbildung 1 Übersicht über die Anzahl der Anfragen zu Diclofenac im PVZ Embryonaltoxikologie vom 01.01.2000 bis 31.03.2016 und der daraus rekrutierten Diclofenac-Kohorte

Bei 942 Kontaktaufnahmen fand keine Exposition während der Schwangerschaft statt. Es handelte sich hierbei um Fragen zur Stillzeit (n=693) und allgemeine Anfragen (n=249). Somit wurden im Studienzeitraum 967 Anfragen zu Diclofenac in der Schwangerschaft registriert.

Weitere 543 Fälle erfüllten die Einschlusskriterien der Studie nicht. Dazu zählten zum einen retrospektive Fälle (n=25), eine ausschließlich paternale Exposition (n=13), die Einnahme außerhalb des ersten Trimenon (n=296), eine lokale Anwendung (n=46) sowie eine Exposition gegenüber Teratogenen und aktive maligne Erkrankungen (n=35) und die Komedikation mit Metamizol, ASS und Coxiben (n=128), sodass letztendlich 424 Fälle verblieben.

Hiervon wurden im letzten Schritt noch die Anfragen ausgeschlossen, bei denen kein Follow-up möglich war. In 108 Fällen wurde kein FUP (Follow-up) initiiert und bei 56 Anfragen konnte das FUP nicht abgeschlossen werden. In 58,9% der Fälle mit nicht-abgeschlossenem FUP erhielt das PVZ Embryonaltoxikologie den Follow-up Bogen nicht zurückgesendet und auch nach mehrmaligem Nachfragen keine Antwort. Die Lost-Rate liegt also bei 17,7%. Somit besteht die finale Diclofenac-Kohorte aus 260 Schwangerschaften.

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.2000 und bis einschließlich 31.03.2016 171.021 Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie gerichtet, bei denen in 48.052 Fällen ein prospektives Follow-up begonnen wurde. Den Anforderungen der Vergleichskohorte entsprachen 33.079 der abgeschlossenen Follow-ups. Nach dem Zufallsprinzip wurde aus diesem Kollektiv die Vergleichskohorte, gematcht nach Jahr des Erstkontaktes, im Verhältnis 3:1 bestimmt, was schließlich 778 Fälle ergab.

### **3.2 Charakteristika der Diclofenacexposition**

In Abbildung 2 sind die Fallrekrutierungen zu Diclofenac für die einzelnen Jahre ab 2000 dargestellt. Die höchste Anzahl an Fällen (n=38) war im Jahr 2008 zu verzeichnen. Da nur abgeschlossene Fälle in die Studie einbezogen wurden, war die Fallzahl im Jahr 2015 niedrig (n=4).

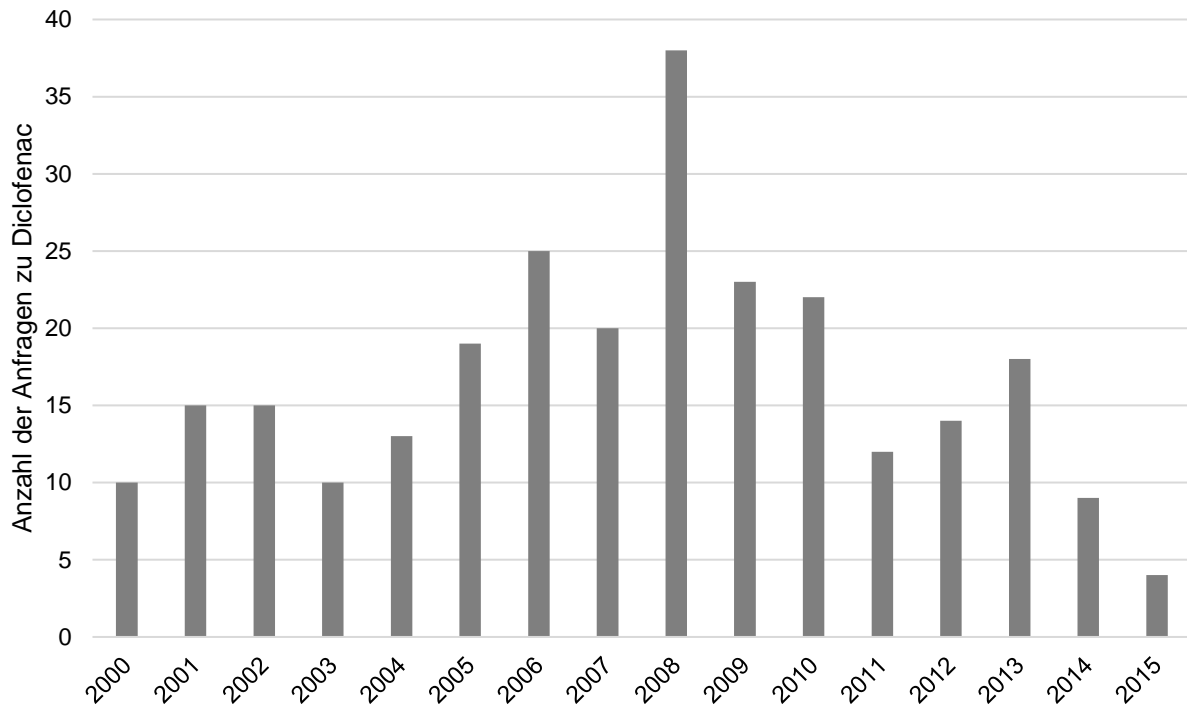


Abbildung 2 Fallrekrutierung zu Diclofenac nach Jahren

Am häufigsten wurde Diclofenac zur Behandlung von Schmerzen eingenommen (n=199). Hauptsächlich handelte es sich hierbei um Rückenschmerzen (n=84). In 35 Fällen wurde Diclofenac zur Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie zum Beispiel M. Bechterew oder Psoriasis-Arthritis angewendet und bei 18 Schwangeren wurde Diclofenac im Rahmen einer Infektion (vor allem im gynäkologischen und HNO-Bereich) eingesetzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Indikationen für Diclofenaceinnahme

	Diclofenac (n=260)
<b>Schmerzen</b>	<b>199</b>
- Rückenschmerzen	84
- Kopfschmerzen	11
- unterschiedlicher Genese	104
<b>rheumatische Erkrankungen</b>	<b>35</b>
- rheumatoide Arthritis	14
- Arthritiden unterschiedlicher Genese	9
- Morbus Bechterew	10
- SAPHO	2
<b>Infektionen</b>	<b>18</b>
- gynäkologisch	6
- HNO	6
- anderer Genese	6
<b>suizidal/akzidentiell</b>	<b>3</b>
<b>nicht bekannt</b>	<b>5</b>

Angaben zum Therapiebeginn mit Diclofenac fanden sich für 255 Schwangerschaften. Die meisten Schwangeren gaben einen Therapiebeginn um den Zeitpunkt der Konzeption (n=80) an. Eine weitere Häufung an erstmaliger Diclofenaceinnahme ergab sich für die zweite bis fünfte SSW, also häufig bevor die Schwangerschaft bemerkt wurde. Zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft wurde eine Therapie mit Diclofenac zunehmend seltener begonnen (siehe Abbildung 3).

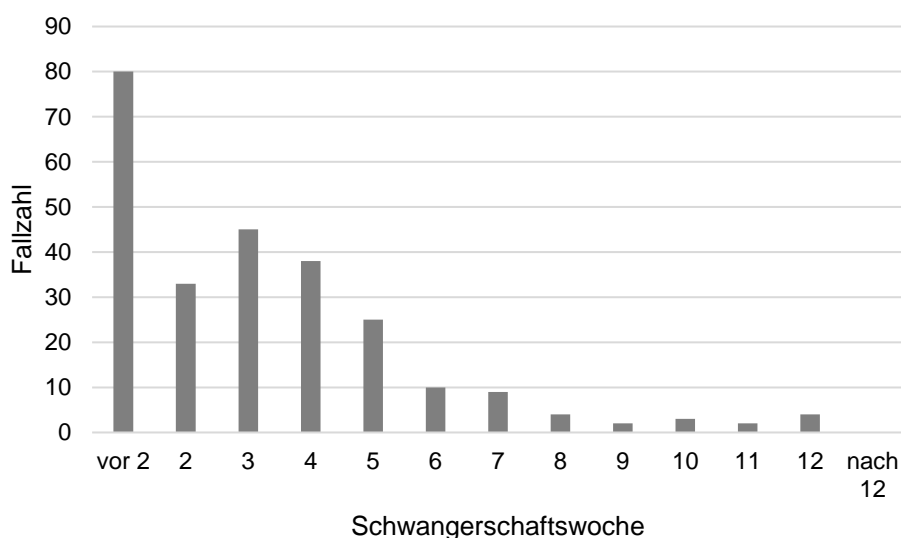


Abbildung 3 Beginn der Diclofenacexposition

Die Diclofenaceinnahme wurde zum Großteil schon im ersten Trimenon beendet. Der Median lag in der SSW 5. Nur 37 Schwangere berichteten von einer Diclofenacexposition über das erste Schwangerschaftsdrittel hinaus (siehe Abbildung 4).

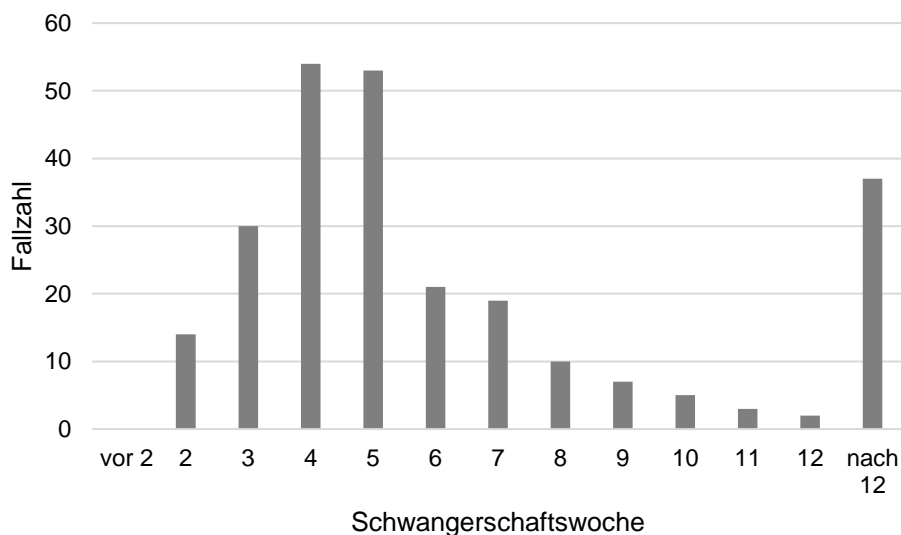


Abbildung 4 Ende der Diclofenacexposition

Die genaue Anwendungszeit von Diclofenac konnte in 171 Fällen ermittelt werden, wobei der Einnahmezeitraum sehr unterschiedlich war und zwischen einem und 274 Tagen rangierte. Der Median lag bei einer Expositionsdauer von vier Tagen. 115 Frauen nahmen Diclofenac weniger als acht Tage ein. Bei 28 Schwangeren lag der Einnahmezeitraum über 14 Tagen (siehe Abbildung 5).

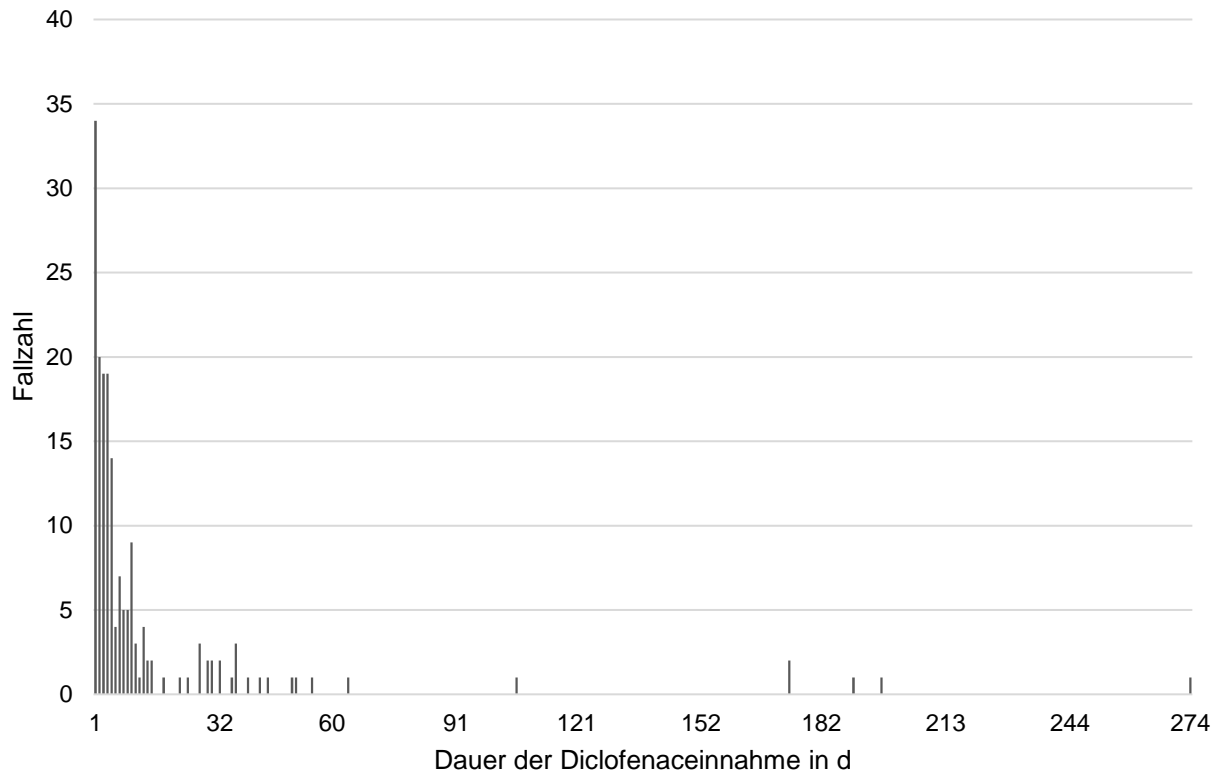


Abbildung 5 Dauer der Diclofenaceinnahme

Auch die Einnahmefenster variierte stark zwischen einer einmaligen Einnahme und einer Exposition während der gesamten Schwangerschaft. Insgesamt 66 Frauen nahmen Diclofenac nur bei Bedarf ein.

Die genaue Dosis von Diclofenac war in 131 Fällen bekannt. Die niedrigste angegebene Dosis lag bei 25 mg/d, die höchste Dosis bei 500 mg/d. Im Median wurden 100 mg/d eingenommen (siehe Abbildung 6).

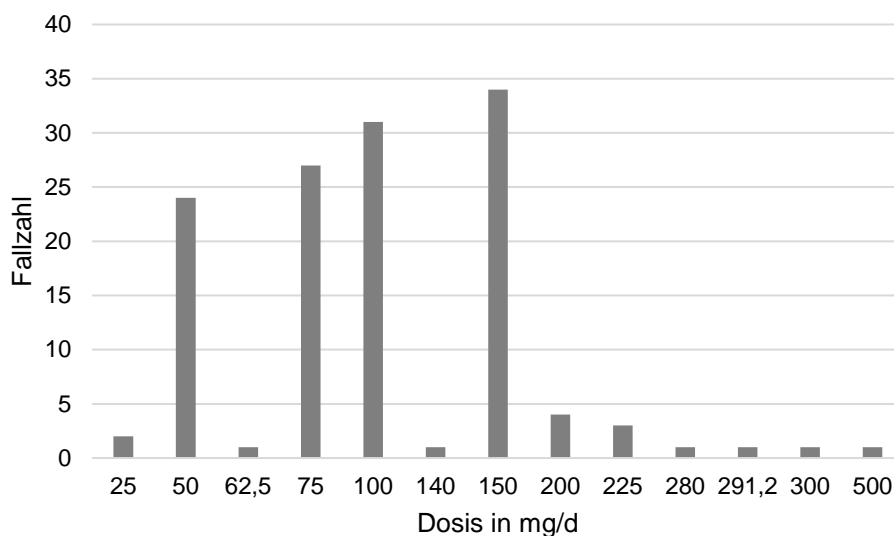


Abbildung 6 Dosis der täglichen Diclofenacexposition

Bei 234 Schwangerschaften kam Diclofenac allein in oraler Applikationsform zum Einsatz, bei 17 Schwangerschaften erfolgte eine intramuskuläre Injektion und fünf Schwangere wendeten Diclofenac nur rektal an. Zudem verwendeten drei Schwangere neben der untersuchten systemischen Einnahme Diclofenac auch lokal. Eine Schwangere wurde sowohl per os als auch intramuskulär behandelt.

Die meisten Schwangeren nahmen neben Diclofenac weitere Medikamente während des ersten Trimenon ein. Lediglich 18 Schwangere gaben an, keine weitere Medikation verwendet zu haben.

### 3.3 Mütterliche Charakteristika

In Tabelle 4 werden die mütterlichen Eigenschaften der Diclofenac- sowie der Vergleichsgruppe dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht zu erkennen. Der Erstkontakt mit Embryotox erfolgte in der Diclofenac-Kohorte etwas früher (SSW 7+4 vs. SSW 8+4) und das Bildungsniveau lag niedriger (akademischer Abschluss 30,9% vs. 39,4%) als in der Vergleichsgruppe. Auch waren in der exponierten Gruppe mehr Raucherinnen vertreten (>5 Zigaretten/Tag: 15,2% vs. 12,4%). Des Weiteren gaben hier auch etwas weniger Frauen an, dass die Schwangerschaft gewünscht sei (84,1% vs. 88,7%) und weniger Frauen waren Erstgebärende (44,4% vs. 56,2%). Die Variablen, die in die Berechnung des Propensity Scores eingingen, wurden ausreichend häufig angegeben, so dass eine Adjustierung nach diesen Parametern erfolgen konnte (siehe 2.6).



Tabelle 4 Mütterliche Charakteristika

Merkmal	Diclofenac-Kohorte (n= 260)	Vergleichskohorte (n= 778)
<b>SSW bei Kontaktaufnahme, n</b>	260	778
SSW bei Kontaktaufnahme, Median (IQA)	7+3 (6+0-10+0)	8+3 (6+0-13+0)
<b>Alter der Mutter, n</b>	259	770
Alter der Mutter (Jahre), Median (IQA)	32 (28-36)	32 (28-35)
<b>BMI, n</b>	185	554
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (IQA)	23,4 (21,1-26,5)	22,3 (20,4-24,9)
<b>Ausbildungsabschluss der Mutter, n</b>	136	429
kein Bildungsabschluss, n (%)	1 (0,7)	5 (1,2)
Mittelschulabschluss, n (%)	13 (9,6)	28 (6,5)
Mittlere Reife, n (%)	53 (39,0)	121 (28,2)
Abitur, n (%)	27 (19,9)	106 (24,7)
Universitätsabschluss, n (%)	42 (30,9)	169 (39,4)
<b>Rauchen, n</b>	256	760
Nein, n (%)	200 (78,1)	633 (83,3)
<= 5 Zigaretten/d, n (%)	17 (6,6)	33 (4,3)
> 5 Zigaretten/d, n (%)	39 (15,2)	94 (12,4)
<b>Alkohol, n</b>	255	762
Nein, n (%)	231 (90,6)	713 (93,6)
<= 1 alkoholisches Getränk/d, n (%)	20 (7,8)	32 (4,2)
> 1 alkoholisches Getränk/d, n (%)	4 (1,6)	17 (2,2)
<b>Drogen, n</b>	252	750
Ja, n (%)	1 (0,4)	14 (1,9)
Nein, n (%)	251 (99,6)	736 (98,1)
<b>Schwangerschaft gewünscht, n</b>	227	656
Ja, n (%)	191 (84,1)	582 (88,7)
Unentschlossen, n (%)	34 (15)	56 (8,5)
Nein	2 (0,9)	18 (2,7)
<b>Vorangegangene Schwangerschaften, n</b>	259	771
0, n (%)	98 (37,8)	361 (46,8)
1, n (%)	78 (30,1)	206 (26,7)
2, n (%)	49 (18,9)	128 (16,6)
3 und mehr, n (%)	34 (13,1)	76 (9,9)
<b>Bisherige Geburten, n</b>	259	771
0, n (%)	115 (44,4)	433 (56,2)
1, n (%)	79 (30,5)	224 (29,1)
2, n (%)	48 (18,5)	90 (11,7)
3 und mehr, n (%)	17 (6,6)	24 (3,1)

Merkmal	Diclofenac-Kohorte (n= 260)	Vergleichskohorte (n= 778)
<b>Vorangegangene Fehlgeburten, n</b>	259	770
0, n (%)	227 (87,6)	649 (84,3)
1, n (%)	25 (9,7)	92 (11,9)
2 und mehr, n (%)	7 (2,7)	29 (3,8)
<b>Bisherige Schwangerschaftabbrüche, n</b>	259	770
0, n (%)	239 (92,3)	701 (91,0)
1, n (%)	18 (6,9)	49 (6,4)
2 oder mehr, n (%)	2 (0,8)	20 (2,6)
<b>Bisherige Kinder mit Fehlbildungen, n</b>	258	770
0, n (%)	250 (96,9)	757 (98,3)
1, n (%)	6 (2,3)	13 (1,7)
2 oder mehr, n (%)	2 (0,8)	0 (0)

### 3.4 Schwangerschaftsausgang

Tabelle 5 zeigt die Schwangerschaftsausgänge der beiden Studiengruppen. In der Diclofenac-Gruppe gab es sieben Zwillingschwangerschaften, von denen alle mit der Geburt von zwei lebenden Kindern endeten. Somit ergaben sich bei 260 Schwangerschaften 267 Schwangerschaftsergebnisse.

In der Vergleichskohorte kam es zu 13 Zwillingschwangerschaften. Keine Zwillingschwangerschaft endete in einem Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch, so dass hieraus 26 Lebendgeborene resultierten. Eine Drillingsschwangerschaft in der Vergleichsgruppe endete mit dem Spontanabort aller drei Feten in der SSW 17. So traten bei 778 Schwangerschaften 791 Schwangerschaftsausgänge auf.

Tabelle 5 Schwangerschaftsausgänge

	Diclofenac-Kohorte, n	Vergleichskohorte, n	HR (95% CI)	Adjustierte HR (95% CI)
Schwangerschaften	260 <sup>a</sup>	778 <sup>b,c</sup>		
Schwangerschaftsergebnisse	267	791		
Spontanaborte	25 (9,6%)	65 (8,4%) <sup>c</sup>	0,92 (0,58-1,47)	0,90 (0,56-1,46)
elektiver Schwangerschaftsabbruch	21 (8,1%)	49 (6,3%)	1,01 (0,60-1,71)	0,99 (0,58-1,69)
Totgeburt	1 (0,4%)	2 (0,3%)		
Lebendgeburt	213 (81,9%) <sup>a</sup>	662 (85,1%) <sup>b</sup>		
Lebendgeborene	220	675		

<sup>a</sup> inklusive 7 Zwillingspärchen

<sup>b</sup> inklusive 13 Zwillingspärchen

<sup>c</sup> inklusive 1 Drillingspärchen

### 3.4.1 Schwangerschaftsabbrüche

In Tabelle 6 werden die Gründe für die induzierten Schwangerschaftsabbrüche dargestellt.

Tabelle 6 Gründe für induzierte Schwangerschaftsabbrüche

Grund	Diclofenac-Kohorte (n= 21)	Vergleichskohorte (n= 49)
Soziale Indikation, n	14 (66,7%)	44 (89,8%)
Kindliche Fehlbildung, n	1 (4,8%)	1 (2,0%)
Mütterliche Erkrankung, n	2 (9,5%)	-
Grund unbekannt, n	4 (19,0%)	4 (8,2%)

Die Schwangerschaftswoche bei Abbruch unterschied sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen. Der Median lag für beide Gruppen in der SSW 9.

In der Vergleichskohorte wurden mehr Abbrüche aus sozialer Indikation durchgeführt. In der Diclofenac-Gruppe hingegen waren zwei Abbrüche einer mütterlichen Erkrankung zuzuschreiben. In beiden Gruppen war in vier Fällen der Grund für den Abbruch nicht bekannt. Abbrüche aus embryopathologischer Indikation, welche in beiden Kohorten jeweils einmal vorkamen, gingen, zusammen mit den Fehlbildungen bei Lebendgeborenen, in die Berechnung der Fehlbildungshäufigkeiten ein.

### 3.4.2 Spontanaborte

In der Diclofenac-Kohorte traten 81,8% aller Spontanaborte bis zur SSW 12 auf. Bei drei Schwangeren der Diclofenac-Gruppe ereignete sich ein später Abort. Diclofenac wurde in diesen drei Fällen zwischen SSW 4+1 und SSW 8 eingenommen. Im Median ereignete sich der Spontanabort in SSW 8+1. Dem stehen 14 späte Aborte in der Vergleichsgruppe gegenüber (davon ein Drillingsabort in SSW 17). 78,1% der Spontanaborte in der Vergleichsgruppe ereigneten sich bis SSW 12. Der Median der Spontanaborte lag hier in SSW 10. Der Abbildung 7 können die Spontanaborte der Diclofenac-Kohorte, sowie die dazugehörigen Expositions- und Beobachtungszeiträume entnommen werden. Für die Fälle bei denen keine SSW für den Spontanabort bekannt war, wurde dies in der Abbildung dementsprechend dargestellt.

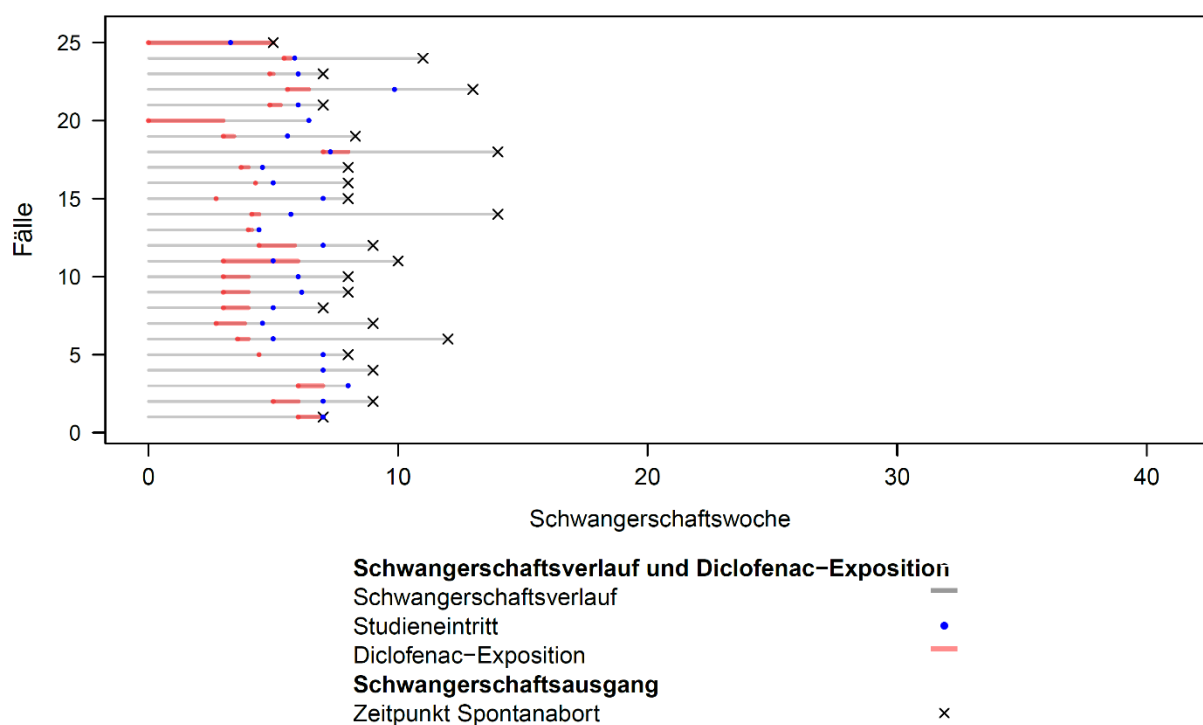


Abbildung 7 Spontanaborte der Diclofenac-Kohorte

### 3.4.3 Totgeburten

In der Diclofenac-Kohorte ereignete sich eine Totgeburt und in der Vergleichskohorte kam es zu zwei Totgeburten. Keines der totgeborenen Kinder wies eine Fehlbildung auf. Die mütterliche Exposition bei der Totgeburt in der Diclofenac-Gruppe ist nicht genau nachvollziehbar, fand aber vermutlich zwischen SSW 0 und SSW 5 aufgrund von Rückenschmerzen statt. Es wurden keine genaueren Angaben zur Dosierung oder Regelmäßigkeit der Diclofenaceinnahme gemacht. Die

Totgeburt ereignete sich in SSW 30+5 Tage, nachdem in einer Ultraschalluntersuchung der intrauterine Fruchttod festgestellt wurde. Genauere Angaben zum Kind sind nicht vorhanden.

### **3.4.4 Vergleichende Analyse der Schwangerschaftsausgänge in beiden Kohorten**

Mittels Cox-Regression wurden die Schwangerschaftsausgänge der beiden Gruppe analysiert (siehe Tabelle 5). Das Risiko für das Auftreten eines Spontanaborts ( $HR_{adj}$  0,90; 95% CI 0,56-1,46) sowie für die Durchführung eines Schwangerschaftsabbruches ( $HR_{adj}$  0,99; 95% CI 0,58-1,69) unterschied sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen.

Die kumulativen Inzidenzen der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge in den beiden Kohorten zeigt Abbildung 8.

Die kumulative Inzidenz drückt im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit aus, dass ein bestimmtes Ereignis (hier: Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Lebendgeburt) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier: Ende der Schwangerschaft) eintritt. Wie der Abbildung 8 zu entnehmen ist, unterscheidet sich, auf die gesamte Schwangerschaft bezogen, die exponierte Gruppe nicht signifikant von der Vergleichsgruppe bezüglich des Risikos des Auftretens eines negativen Schwangerschaftsausganges.

In der Diclofenac-Kohorte lag die kumulative Inzidenz von Lebendgeburten (75% vs. 71%) aufgrund eines selteneren Auftretens von Spontanaborten (13% vs. 17%) etwas höher. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

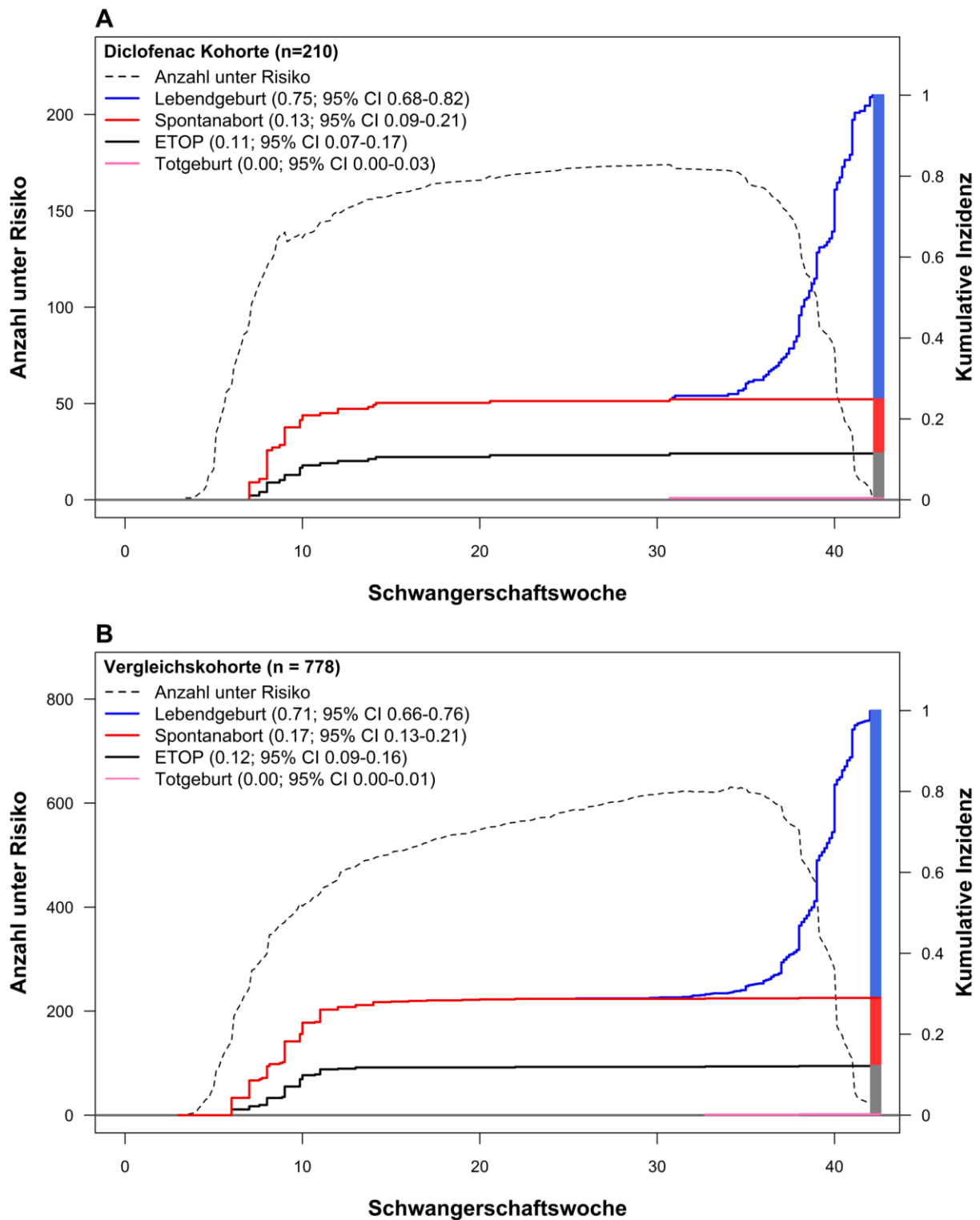


Abbildung 8 Kumulative Inzidenzen der konkurrierenden Schwangerschaftsausgänge

### 3.5 Charakteristika der Neugeborenen

In Tabelle 7 sind die Charakteristika der Lebendgeborenen dargestellt. Bei den Geburtsmaßen Kopfumfang und Körperlänge zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Diclofenac-Gruppe liegt der Anteil an Mädchen höher als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 7 Charakteristika der Neugeborenen

Merkmal	Diclofenac-Kohorte (n=220)	Vergleichskohorte (n=675)
<b>SSW bei Geburt, n</b>	220	669
SSW bei Geburt, Median (IQA)	39+0 (38+0-40+3)	39+2 (38+0-40+1)
<b>Frühgeburtlichkeit, n</b>	220	669
Frühgeburt, n (%)	29 (13,2)	64 (9,6)
Normal, n (%)	191 (86,8)	605 (90,4)
<b>Geschlecht, n</b>	219	672
Weiblich, n (%)	118 (53,9)	319 (47,5)
Männlich, n (%)	101 (46,1)	353 (52,5)
<b>Gewicht, n</b>	220	672
Gewicht (g), Median (IQA)	3345 (3000-3673)	3357,5 (3007-3690)
<b>Körperlänge, n</b>	218	665
Körperlänge (cm), Median (IQA)	51 (49-53)	51 (49-53)
<b>Kopfumfang, n</b>	201	614
Kopfumfang (cm), Median (IQA)	35 (34-36)	35 (34-35,5)

Obwohl der Median der Schwangerschaftswoche bei Geburt in beiden Gruppen bei etwa 39 lag und sich nur um zwei Tage unterschied, lag der Anteil an Frühgeborenen in der Diclofenac-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (13,2% vs. 9,6%). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ( $HR_{adj}$  1,51; 95% CI 0,93-2,46).

Im Median lag das Geburtsgewicht der Kontrollgruppe nur minimal höher als das der Diclofenac-Gruppe (3375,5g vs. 3345g), was erwähnenswert ist, da die Zahl an Frühgeborenen in der Diclofenac-Gruppe höher war. Die Abbildung 9 zeigt die Geburtsgewichte der beiden Gruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung nach Perzentilenzugehörigkeit. Die Verteilung des Geburtsgewichts entspricht der Normalverteilung.

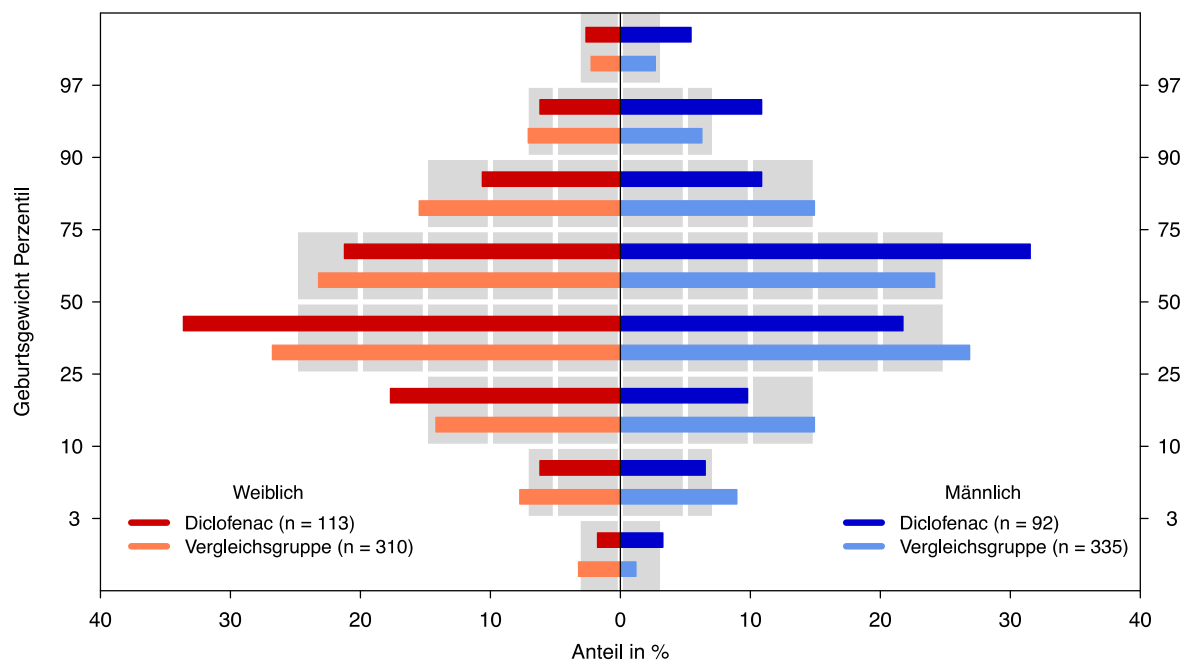


Abbildung 9 Vergleich des Geburtsgewichts zwischen beiden Kohorten. Grau hinterlegt ist hierbei die Normalverteilung.

Extreme Frühgeborene (Geburt vor weniger als 28 vollendeten Schwangerschaftswochen) gab es jeweils eines pro Kohorte. Das Kind mit Diclofenacexposition wurde in SSW 24 geboren. Das Frühgeborene mit Atemnotsyndrom und Hirnblutung wies keine Fehlbildung auf. Die Diclofenacexposition erfolgte hier in der SSW 6 für drei Tage. Das Kind der Vergleichskohorte wurde in SSW 25+3 Tage per Sectio bei Präeklampsie und Verdacht auf HELLP-Syndrom entbunden. Es wurde ein persistierendes Foramen ovale mit Links-Rechts-Shunt und ein persistierender Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt mit Perikarderguss sowie ein submandibuläres und occipitales Hämangiom festgestellt. Das Kind war nach der Geburt aufgrund von Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zeitweise beatmungs- und katecholaminpflichtig und musste bis zur Entlassung mehrere Monate stationär behandelt werden.

Es trat ein postpartaler Todesfall in der Vergleichskohorte auf. Das Kind wurde in SSW 36+4 mit einer kleinen Fehlbildung (Hämangiom am Bein) geboren und verstarb am 2. Lebenstag. Eine Todesursache ist nicht bekannt.



### 3.6 Fehlbildungen

36 von 221 Feten bzw. Neugeborene der Diclofenac-Gruppe wiesen eine Fehlbildung auf, in der Vergleichsgruppe lag die Fallzahl bei 91 von 679. Die Medikation bei den Kindern mit Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte erfolgte in 30 Fällen oral, in vier Fällen intramuskulär und in zwei Fällen rektal.

Um eine statistische Auswertung durchzuführen, wurde mittels Propensity Score Methodik adjustiert und der anschließende Vergleich zwischen den beiden Kohorten mittels logistischer Regression durchgeführt. Für die Fehlbildungsraten, dargestellt in Tabelle 8, werden jeweils die Häufigkeiten sowie Odds Ratios dargestellt. Insgesamt ist eine höhere Fehlbildungsrate in der Diclofenac-Gruppe zu erkennen, wobei keine statistische Signifikanz besteht. Die Rate der großen Fehlbildungen liegt in der Vergleichsgruppe höher, kleine und genetisch bedingte Fehlbildungen kommen hingegen in der Diclofenac-Gruppe häufiger vor. Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant.

Tabelle 8 Fehlbildungsraten

	Diclofenac-Kohorte, n	Vergleichs-kohorte, n	OR (95% CI)	Adjustierte OR (95% CI)
Lebendgeborene	220	675		
Alle Fehlbildungen	36/221 (16,3%) <sup>a</sup>	91/679 (13,4%) <sup>b,c</sup>	1,26 (0,83-1,91)	1,36 (0,82-2,25)
Große Fehlbildungen	4/220 (1,8%)	21/677 (3,1%) <sup>b</sup>	0,58 (0,20-1,70)	0,59 (0,17-2,08)
Kleine Fehlbildungen	28/220 (12,7%)	66/675 (9,8%)	1,35 (0,84-2,15)	1,48 (0,84-2,60)
Genetische Anomalien	4/221 (1,8%) <sup>a</sup>	4/677 (0,6%) <sup>c</sup>	3,10 (0,77-12,51)	3,55 (0,63-19,93)

<sup>a</sup> inklusive 1 elektiver Abbruch mit genetischer Anomalie

<sup>b</sup> inklusive 1 elektiver Abbruch und 1 Spontanabort mit großer Fehlbildung

<sup>c</sup> inklusive 2 Spontanaborten mit genetischer Anomalie

In Abbildung 10 werden der Beobachtungszeitraum, die Expositionszeit mit Diclofenac, der Schwangerschaftsausgang sowie die Zuordnung der Fehlbildung graphisch dargestellt. Auch der Schwangerschaftsausgang ist zu erkennen. Jedem Fall wird hierbei eine Nummer zugeordnet, so dass eine eindeutige Zuordnung zur detaillierten Falldarstellung im Anhang möglich ist. Dort werden sowohl die Details zu den aufgetretenen Fehlbildungen als auch die Komedikation dargestellt (siehe Tabelle 12, 13 und 14 im Anhang).

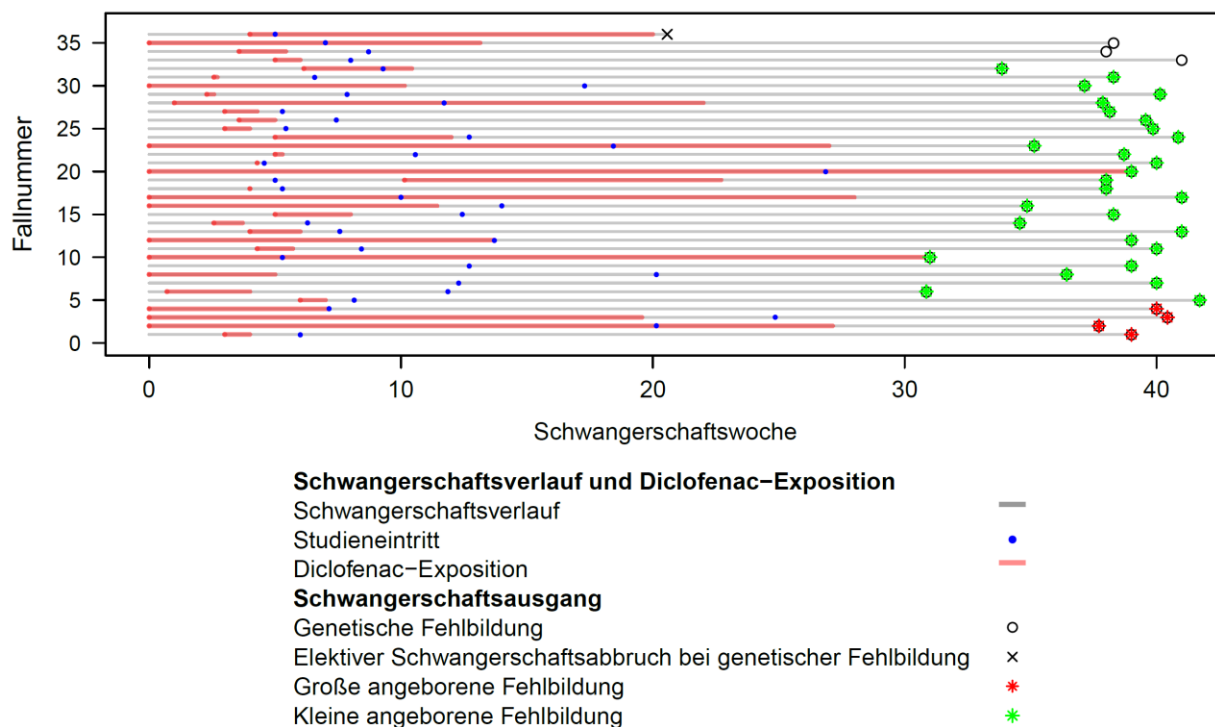


Abbildung 10 Schwangerschaftsverläufe bei Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte

Die Kinder mit Fehlbildungen in der Diclofenac-Gruppe wurden im Median in SSW 38+5 geboren, d.h. etwas früher als der Median der Gesunden mit Diclofenac Exponierten (SSW 39+3). Die Diclofenaceinnahme wurde bei den Kindern mit Malformationen etwa zum gleichen Zeitpunkt begonnen wie bei den Schwangerschaften mit nicht-fehlgebildeten Kindern (SSW 2+5 vs. SSW 3). Die Kinder mit Fehlbildungen waren im Median fast doppelt so lange gegenüber Diclofenac exponiert (7,5 Tage vs. 4 Tage) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Charakteristika der Diclofenacexposition bei den Kindern/Feten mit und ohne Fehlbildung

	Diclofenac mit Fehlbildung (n=36)	Diclofenac ohne Fehlbildung (n=231)
SSW bei Geburt	(n=35)	(n=185)
Median (Min.-Max.) (IQA)	38+5 (30+6-42+5) (37+5-40)	39+3 (24-42+1) (38-40+3)
Beginn der Diclofenacexposition (SSW)	(n=34)	(n=228)
Median (Min.-Max.) (IQA)	2+5 (0-10+1) (0-4+2)	3 (0-13) (0-4+6)
Dauer der Diclofenacexposition in d	(n=20)	(n=157)
Median (Min.-Max.) (IQA)	7,5 (1-274) (2-27)	4 (1-174) (2-10)

Wie schon in 2.6.4 erläutert, wurde jede große Fehlbildung einem Organsystem zugeordnet. Hierfür wurde die EUROCAT-Klassifikation verwendet. Die Darstellung findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10 Große Fehlbildungen nach Organsystemen

	Diclofenac-Kohorte (n=220)	Vergleichskohorte (n=677)
<b>Gesamtzahl großer Fehlbildungen</b>	<b>4 (1,8%)</b>	<b>21 (3,1%)</b>
Fehlbildungen des Nervensystems	2 (0,9%)	3 (0,4%)
Fehlbildungen des Auges	-	1 (0,1%)
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	-	-
Angeborene Herzfehler	2 (0,9%)	8 (1,2%)
Fehlbildungen des Respirationstrakts	-	-
Orofaziale Spalten	-	-
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	-	-
Bauchwanddefekte	-	-
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	1 (0,5%)	4 (0,6%)
Fehlbildungen der Genitalien	-	3 (0,4%)
Extremitätenfehlbildungen	-	4 (0,6%)

Mehrfachzuordnung möglich

In der Diclofenac-Kohorte gab es insgesamt vier Kinder mit großen Fehlbildungen.

In einem Fall (#1) hatte die Mutter aufgrund einer Verletzung in SSW 3-4 Diclofenac eingenommen. Die Geburt fand in SSW 39 statt. Das Kind zeigte eine Fehlbildung des Urogenitaltraktes im Sinne einer Doppelniere sowie einen Herzseptumdefekt (nicht genauer bezeichnet). In einem weiteren Fall (#2) wurde in SSW 37+5 ein Kind mit Hirnatrophie frontal/temporal sowie mit einer Anisokorie, erweiterten Liquorräumen und Subduralhämatom geboren. Die Mutter nahm zwischen SSW 0 und 27+1 Diclofenac aufgrund von nicht weiter spezifizierten Schmerzen ein. Bei dem dritten Kind (#3) mit einer großen Fehlbildung wurde ein Mikrocephalus festgestellt. Die Geburt erfolgte in SSW 40+3. Die Medikation mit Diclofenac zwischen SSW 0 und 19+4 in der Dosis von 100mg/d bei Bedarf erfolgte aufgrund einer rheumatoiden Arthritis. Ein weiteres Kind (#4) wies einen komplexen Herzfehler mit einer ventrikulären Hypoplasie sowie einem kongenitalen Verschluss der Trikuspidalklappe mit einem Ventrikelseptumdefekt und Ostium-secundum-Defekt auf. Die Geburt erfolgte in SSW 40. Diclofenac wurde aufgrund eines Morbus Bechterew mit einer Dosierung von 150mg/d zwischen SSW 0 und 7+1 eingenommen.

Die Medikation erfolgte in allen diesen Schwangerschaften oral. Alle Mütter waren während der Schwangerschaft zudem noch anderen Medikamenten oder potenziell toxischen Einflüssen ausgesetzt.

### **3.7 Darstellung von Fällen mit missbräuchlicher Diclofenaceinnahme**

In der Diclofenac-Kohorte fanden sich 2 Schwangerschaften mit missbräuchlicher Diclofenaceinnahme (siehe Tabelle 15).

Bei #37 handelte es sich um eine Patientin, die in SSW 4 einen Suizidversuch unternommen hatte. Sie verwendete hierfür einen Medikamentencocktail aus Paracetamol, Diclofenac, Vitamin B6 und Norfloxacin (insgesamt 13 Tabletten). Die Entgiftungsbehandlung erfolgte stationär mit 60g Aktivkohle und 20ml Magnesiumsulfat 40%. Vier Stunden nach Behandlungsbeginn war der Paracetamolspiegel unterhalb der Nachweisgrenze. Bei dem reifgeborenen Kind konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

Die Schwangere #38 nahm seit einem Unfall dauerhaft und vermutlich missbräuchlich verschiedene Schmerzmittel. Auch hier hatte das Kind keine Fehlbildungen.

### **3.8 Retrospektive Einzelfallberichte**

Zusätzlich wurde in der Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie nach retrospektiv gemeldeten Fällen gesucht, bei denen eine Fehlbildung vorlag und dies als potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkung angesehen wurde.

Von den insgesamt 4.475 retrospektiven Berichten, die seit 1979 gemeldet wurden, betrafen 30 Schwangere mit Diclofenacexposition. Nur in 15 Schwangerschaften (mit 16 geborenen Kindern) wurde Diclofenac im ersten Trimenon eingenommen. Insgesamt traten bei sieben Kindern große Fehlbildungen auf (siehe Tabelle 16). Hierbei handelte es sich um drei Extremitätenfehlbildungen, ein Kind mit einer Fehlbildung des Herzens, ein Fall mit Gefäßfehlbildung, eine Exencephalie und ein Kind mit multiplen Fehlbildungen. In einem weiteren Fall kam es zur Beendigung der Schwangerschaft nach Feststellung einer Trisomie 13. Des Weiteren wurden noch zwei Kinder mit Nabelhernien bei Diclofenacexposition und ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus nach Langzeitexposition mit Diclofenac bis in die Spätschwangerschaft gemeldet. In allen Schwangerschaften mit großen Fehlbildungen wurden noch weitere Medikamente eingenommen.

## 4 Diskussion

Diclofenac wird gelegentlich auch während der Schwangerschaft zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt. Die bisher veröffentlichten Erfahrungen zur Anwendung von Diclofenac im ersten Trimenon sind widersprüchlich. Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Schritt zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit für Schwangere geleistet werden.

### 4.1 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit weist neben Vorteilen wie z.B. der prospektiven Datenerfassung und dem kurzen Zeitraum zwischen Medikamentenexposition und Meldung [2] auch einige Nachteile auf. Im Folgenden sollen zunächst potentielle Fallstricke und methodische Limitationen dargelegt werden.

#### 4.1.1 Studiendesign

Da aus ethischen Gründen bei Schwangeren keine randomisierten, verblindeten Studien möglich sind, wurde eine Beobachtungsstudie mit prospektiv erfassten Datensätzen durchgeführt, um so Erkenntnisse zum Risiko einer Einnahme von Diclofenac gewinnen zu können. Vor- und Nachteile solcher Kohortenstudien wurden unter anderem von Schaefer et al. im Detail diskutiert [2].

Eine fehlende Randomisierung könnte theoretisch dazu führen, dass es Unterschiede in den Charakteristika der Diclofenac-Kohorte und Vergleichskohorte geben könnte, welche dann schlussendlich auch Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben könnten. Um solchen Unterschieden entgegenzuwirken, wurde eine Adjustierung mittels Propensity Score durchgeführt. Das heißt, dass Störfaktoren, sog. Confounder, die die Analyse beeinflussen könnten, miteinbezogen wurden.

Zu bedenken ist bei dieser Vorgehensweise aber, dass nur Merkmale, die auch erfragt wurden, ausgeglichen werden konnten und unbekannte Variablen weiterhin ein Ungleichgewicht zwischen beiden Studienkohorten verursachen könnten.

Außerdem ist es möglich, dass unsere Studienkohorte nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist, da sich tendenziell eher Frauen mit höherem sozioökonomischen Status an das PVZ Embryonaltoxikologie wenden [2].

Die Ausschlusskriterien für beide Kohorten wurden so gewählt, dass Fälle mit einer Exposition gegenüber bekannten Medikamenten mit teratogenem oder fetotoxischem Potential sowie Fälle mit einer aktuell behandelten Tumorerkrankung aufgrund der oft damit verbundenen aggressiven Therapie nicht berücksichtigt wurden, um so eine falsch positive Erhöhung von Komplikationsraten zu vermeiden. Auch eine Komedikation mit Coxiben, ASS und Metamizol führte zu einem Ausschluss, um potentielle Effekte einer Diclofenacexposition nicht durch Effekte anderer Analgetika zu überlagern. Ein Anstieg der Fehlbildungsrate aufgrund einer weiteren, bisher nicht als problematisch angesehenen Komedikation oder durch eine Grunderkrankung der Mutter ist aber nicht auszuschließen. Da dieses Risiko für beide Kohorten besteht, ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse wenig wahrscheinlich.

Ein weiteres Problem stellt der unterschiedliche Gestationszeitpunkt des Erstkontaktes und damit der Studieneintritt dar [2]. Da Spontanaborte vor allem in der Frühschwangerschaft auftreten, ist bei frühem Erstkontakt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schwangerschaftsverlustes höher als bei späterer Kontaktaufnahme. Um diese Verzerrung zu beheben und eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Kohorten zu ermöglichen, wurden daher kumulative Inzidenzen für Spontanaborte, Fehlgeburten und Totgeburten berechnet.

#### **4.1.2 Studienzeitraum**

Der Studienzeitraum erstreckt sich über 15 Jahre. Naturgemäß kam es im PVZ Embryonaltoxikologie im Zuge einer Optimierung von Arbeitsprozessen zu entscheidenden Änderungen und Verbesserungen in der Dokumentationssoftware, den Erhebungs- und Follow-up Katalogen. So wurden im Verlauf immer mehr und präzisere Auskünfte von den Ratsuchenden eingeholt. Auch neue Medikamente, verbesserte technische Geräte sowie eine vermehrte Durchführung von Pränataldiagnostik hielten über die Jahre Einzug. Einem Einfluss dieser Änderungen über den Studienzeitraum auf die Studienergebnisse wurde dadurch entgegengewirkt, dass Fälle und Vergleichsgruppe nach Jahrgängen „gematcht“ wurden, sodass ähnliche dokumentarische sowie medizinische Rahmenbedingungen herrschten.

#### **4.1.3 Confounder**

Das Alter und der BMI der Mutter, Alkohol-, Nikotinkonsum, Fehlgeburten in der Anamnese, vorangegangene Geburten und Kinder mit Fehlbildungen wurden als mögliche Confounder bei der Analyse berücksichtigt. Als mögliche Confounder wurden die Variablen angesehen, die für sich gesehen die Schwangerschaft oder das Kind negativ beeinflussen könnten. So könnten z.B.

vorangegangene Kinder mit Fehlbildungen oder vorangegangene Fehlgeburten, die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens dieses Ereignisses aufgrund einer elterlichen genetischen Anomalie erhöhen. Durch die Berücksichtigung der Confounder bei der Adjustierung mittels Propensity Score Methodik wurde versucht, potentielle Effekte von Diclofenac besser herauszuarbeiten.

#### **4.1.4 Vollständigkeit der Daten**

Für alle Variablen, die bei der Adjustierung mittels Propensity Score berücksichtigt wurden, waren die Angaben weitgehend vollständig vorhanden. Daten zu Nikotin- und Alkoholkonsum fehlten in 1,5% bzw. 1,9% der Fälle in der Diclofenac-Gruppe und in 1,8% bzw. 1,7% der Vergleichsgruppe. Auch das Alter der Schwangeren wurde nur in wenigen Fällen (Diclofenac-Kohorte: 2 Schwangerschaften, Vergleichskohorte: 5 Schwangerschaften) nicht angegeben. Angaben zu vorangegangenen Aborten, weiteren Geburten in der Vorgeschichte und Kindern mit Fehlbildungen waren bei ca. 0,4% der Diclofenac- bzw. ca. 0,6% der Vergleichsfälle nicht vollständig. Deutlich häufiger fehlten die Angaben zum BMI der Mutter sowie die Angaben zum Bildungsabschluss, da diese Daten zu Beginn des Studienzeitraumes noch nicht standardmäßig erfragt wurden. Daher wurde die Variable Bildungsabschluss der Mutter nicht in die Adjustierung mittels Propensity Score einbezogen. Für die Variable BMI der Mutter reichte die Anzahl an Angaben für die Berechnungen hingegen aus. Bei den Datensätzen aus späteren Jahren mit weitgehend vollständigen Angaben wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten bezüglich des Bildungsabschlusses festgestellt, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint.

Insgesamt waren die Anteile der fehlenden Angaben zu den mütterlichen Charakteristika in beiden Kohorten auf ähnlichem Niveau.

Die Angaben zur Körperlänge des Kindes fehlten nur bei jeweils zwei Diclofenac- und Vergleichsfällen. Der Kopfumfang des Kindes fehlte häufiger (Diclofenac-Kohorte: 4,2%, Vergleichskohorte: 2,7%). Ein Grund hierfür könnte sein, dass dieser Wert im Geburtsprotokoll oft nicht vermerkt ist und daher im Follow-up nicht angegeben wurde.

Für einzelne Variablen, bei denen es sich nicht um die Mindestkriterien Geschlecht, Geburtsgewicht und Schwangerschaftswoche bei Geburt handelte und für die ausreichend häufig Werte angegeben waren, wurden mit Hilfe der multiplen Imputation die fehlenden Angaben ergänzt.

#### 4.1.5 Qualität der Daten

Die Mindestanforderungen zum Einschluss in die Studie waren Angaben zum Geschlecht des Kindes, das Geburtsgewicht und die Schwangerschaftswoche bei Geburt dar, falls es sich nicht um einen Schwangerschaftsverlust handelte. War nicht bekannt, ob ein Kind mit einer Fehlbildung geboren wurde, wurde dieser Fall aus der Studie ausgeschlossen. So wurde versucht, für eine angemessene Qualität der Datensätze zu sorgen und eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden.

In den meisten Fällen werden die Angaben bei Erstkontakt in der Frühschwangerschaft telefonisch erhoben. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Schwangere aus Scham falsche Angaben zu Nikotinabusus, Alkoholkonsum in der Schwangerschaft oder Konsum von weiteren Drogen macht [2]. Dies ist in der Regel nicht nachzuprüfen. Allerdings trifft diese Unsicherheit für beide Studienkohorten zu, sodass eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich scheint.

Es gab einige Fälle in denen ein Follow-up zwar begonnen- aber nicht abgeschlossen wurde. Dieser Anteil lag in der Diclofenac-Kohorte bei 17,7%, in der Kontrollkohorte bei 20,4% und damit auf ähnlichem Niveau. Gründe hierfür waren Unerreichbarkeit durch Umzug der Patientin, ein Arztwechsel, Namensänderung bei Heirat oder der Wunsch, dem PVZ Embryonaltoxikologie keine weiteren Daten mehr zur Verfügung zu stellen. Da dieser Drop-out beide Kohorten gleichermaßen betrifft und eine Expositionsabhängigkeit nicht plausibel erscheint, ist eine Verfälschung der Ergebnisse durch Follow-up Verluste wenig wahrscheinlich.

Grundsätzlich ist es möglich, dass Diagnosen von Eltern- als medizinische Laien- falsch verstanden oder nicht richtig dargestellt wurden und sich daraus fehlerhafte Datensätze ergaben. Auch ökonomische Abrechnungsaspekte im Zusammenhang mit einer (stationären neonatologischen) Behandlung sind nicht zu vernachlässigen. So könnte es vorkommen, dass Diagnosen des Kindes übertrieben dargestellt wurden oder auch eine extensive Diagnostik betrieben wurde, um hierdurch höhere Fallpauschalen bzw. Vergütungen zu erzielen. Auch sind Flüchtigkeitsfehler und Verständnisprobleme beim Ausfüllen des Follow-up Bogens möglich. Um dieses Risiko zu verringern, wurde bei offenkundig unstimmgigen Angaben nochmals versucht die Eltern oder Ärzte zu kontaktieren. Dies ist unabhängig von der Arzneimittelexposition die standardmäßige Vorgehensweise im PVZ Embryonaltoxikologie, um möglichst fehlerarme Datensätze zu erhalten. Unklarheiten können auf diese Weise teilweise beseitigt und etwaige Fehler korrigiert werden.



Das PVZ Embryonaltoxikologie erhält seine initialen Angaben und die des Follow-ups aus unterschiedlichen Quellen. In der Diclofenac-Kohorte wurden 46,5% der Follow-up Angaben von medizinischem Personal und 36,9% durch Laien, im Allgemeinen die Schwangere, getätigt. In der Kontrollkohorte waren es 38,9% und 46,9%. In den verbleibenden Fällen war die Quelle unbekannt. Die Angaben von medizinischem Personal und Laien scheinen sich laut Schaefer et al. in der Qualität nicht zu unterscheiden [2]. Am besten ist es jedoch, gerade bei komplexen Fällen, Informationen von allen Beteiligten zu erhalten. Primäre Ansprechpartner sind hier die Mutter und der Kinderarzt. Sollten noch weitere Angaben sinnvoll sein, werden mit Einverständnis der Patientin weitere behandelnde Fachärzte, z.B. Gynäkologen, befragt, um so ein möglichst vollständiges und wahrheitsgetreues Bild des Falles zu erhalten.

Einerseits wissen Patientinnen selbst häufig besser, welches Arzneimittel sie wann in welcher Dosis eingenommen haben. Auch Angaben zu Körpergröße, -gewicht und Kindsmaßen können sie präzise, unter Umständen mit Hilfe des Vorsorgeheftes angeben.

Der Vorteil von Informationen aus ärztlicher Dokumentation liegt hingegen im besseren Verständnis von komplexen klinischen Sachverhalten und Zusammenhängen und dessen korrekter und präziser Beschreibung.

Da alle Rohdaten aus derselben Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie entnommen wurden, d.h. dieselben Strategien zur Erfassung und Dokumentation der Daten für die Diclofenac- und Vergleichskohorte erfolgten, sind keine nennenswerten Verzerrungen zu erwarten.

#### **4.1.6 Verlässlichkeit der Expositionsdaten**

Beim Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie liegt die Medikamenteneinnahme meist erst kurz zurück oder die Medikation wird fortgesetzt oder sogar erst begonnen. Insofern ist ein „recall bias“ wenig wahrscheinlich [2].

Bei der Übertragung der Angaben bezüglich der Medikamenteneinnahme aus der Ersterhebung und den Follow-up Fragebögen kann es zu Tippfehlern kommen oder es können versehentlich falsche Angaben gemacht worden sein. Durch Abgleich der Expositionsdaten von Ersterhebung und beim Follow-up sollen nicht nur zusätzliche, nach der Erstberatung erfolgte Arzneimittelanwendungen erhoben- sondern auch die Vollständigkeit und Richtigkeit der ursprünglichen Informationen kontrolliert werden.

In manchen Fällen, zumal bei sporadischem Gebrauch bzw. „bei Bedarf“, werden keine genauen Angaben bezüglich des Beginns und der Dauer der Therapie gemacht, sondern nur ungefähre

Schwangerschaftswochen angegeben. Dann ist es schwierig, die tatsächliche Expositionsdauer zu präzisieren. Alle angegebenen Expositionszeiträume werden zudem auf Plausibilität geprüft und bei Bedarf korrigiert. Im Zusammenhang mit Diclofenac waren die Angaben zur Dosierung selten präzise. Häufig wurde Diclofenac unregelmäßig oder „bei Bedarf“ angewendet. Zudem war die Expositionszeit häufig sehr kurz. Aufgrund dieser unsicheren zeitlichen Zuordnung innerhalb des ersten Trimenon musste auf eine gesonderte Zeitfensteranalyse verzichtet werden.

Auch die Informationen bezüglich Behandlungsindikationen waren sehr heterogen. Oft wurde nur „Schmerz“ als Behandlungsindikation angegeben und keine genaueren Angaben zu Grunderkrankung, Lokalisation, Intensität des Schmerzes und Therapieerfolg gemacht, sodass auch hier keine gesonderte Analyse erfolgte.

#### **4.1.7 Klassifikation der Fehlbildungsbefunde**

Die Klassifikation der Fehlbildungen wurde von hierin erfahrenen Experten des Embryotox-Teams vorgenommen, die unabhängig voneinander arbeiteten und hinsichtlich des Expositionsstatus geblindet waren. Auch waren sie an den Datenkorrekturen und den Plausibilitätsprüfungen im Vorfeld nicht beteiligt. Die Einteilung der Fehlbildungen in große, kleine und genetische Fehlbildungen wurde analog des Klassifikationssystems EUROCAT durchgeführt. In anderen publizierten Studien zu Diclofenac in der Schwangerschaft wurden zum Teil andere Klassifikationen verwendet, so dass eine Vergleichbarkeit der jeweiligen Ergebnisse erschwert ist.

Bei den Angaben zum Kopfumfang der Neugeborenen können Messfehler nicht ausgeschlossen werden. Dies ist z.B. relevant für die Diagnose eines Mikrocephalus, die nicht leichtfertig gestellt werden sollte. Daher wurde nur dann die Diagnose Mikrocephalus vergeben, wenn der Kopfumfang auch bei der U3-Untersuchung noch auffällig war. Da mit den Kopfumfängen in beiden Gruppen gleich verfahren wurde, ist trotz Messungenauigkeiten eine Verfälschung der Ergebnisse unwahrscheinlich.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die vorliegende Untersuchung zur Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon wertet 260 prospektiv erfasste Schwangerschaften aus. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die bisher größte Untersuchung, die sich explizit mit Diclofenac und den Folgen für den Schwangerschaftsausgang befasst. Die meisten anderen Studien behandelten NSAIDs als Gruppe ohne auf einzelne

Wirkstoffe und deren ggf. spezifische entwicklungstoxische Effekte einzugehen. Lediglich Cassina et al. haben sich bisher speziell mit Diclofenacexposition im ersten Trimenon beschäftigt. Diese Studie schloss 145 Schwangere ein. Zusammengefasst unterstützt unsere Studie deren Ergebnisse, dass ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte oder Fehlbildungen nach Exposition im ersten Trimenon nicht erkennbar ist [47].

#### 4.2.1 Schwangerschaftsausgänge

##### 4.2.1.1 Spontanaborte

Die bisherige Studienlage zum Auftreten von Spontanaborten nach NSAID-Einnahme in der Frühschwangerschaft ist widersprüchlich. In drei Studien konnte eine Erhöhung der Spontanaborte festgestellt werden [49] [50] [51], drei weitere konnten dies nicht bestätigen [45] [47] [53]. Unsere Studie konnte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spontanaborten feststellen ( $HR_{adj}$  0,90; 95% CI 0,56-1,46).

Das kumulative Risiko für das Auftreten von Spontanaborten rangiert mit 13% (Diclofenac-Kohorte) bzw. 17% (Vergleichskohorte) im Bereich der in der Übersichtsarbeit von Avalos et al. gefundenen Risiken zwischen 11 und 22%. Auch ereigneten sich die Spontanaborte meist vor SSW 12, was vergleichbar mit der unserer Studie ist [67].

##### 4.2.1.2 Schwangerschaftsabbrüche

In der Vergleichskohorte wurde häufiger ein Schwangerschaftsabbruch aus sozialer Indikation durchgeführt (89,8% vs. 66,7%). Dies könnte man damit erklären, dass Diclofenac im Allgemeinen als eher unbedenkliches Medikament angesehen wird und daher keine besondere Angst vor Fehlbildungen bei den Schwangeren hervorruft. Bei zwei Schwangeren in der Diclofenac-Kohorte wurde die Schwangerschaft aus mütterlicher Indikation abgebrochen. Eine Schwangere mit Polyneuropathie ließ den Abbruch auf Empfehlung des behandelnden Neurologen durchführen. Die andere Betroffene entschied sich für einen Schwangerschaftsabbruch, nachdem es zu einem akuten Schub ihrer Psoriasisarthritis nach Ausschleichen der Medikation kam. Hier lagen also wohl schwere chronische Grunderkrankungen der Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch zugrunde und nicht die Einnahme von Diclofenac.

##### 4.2.1.3 Totgeburten

In der Diclofenac-Kohorte kam es zu einer Totgeburt, in der Kontrollkohorte zu zwei Totgeburten. Damit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienkohorten feststellen.

### 4.2.2 Frühgeburtlichkeit und intrauterines Wachstum

Die Rate an Frühgeborenen war in der Diclofenac-Gruppe nicht signifikant erhöht. Des Weiteren war das mittlere Geburtsgewicht in beiden Gruppen nahezu identisch. Auch postpartal ereigneten sich in der Diclofenac-Kohorte keine Todesfälle. In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich also keine Auswirkungen einer Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon auf das intrauterine Wachstum und das Risiko einer Frühgeburt erkennen.

### 4.2.3 Fehlbildungen

In den meisten Publikationen zu NSAID-Exposition im ersten Trimenon konnten keine erhöhte Gesamtfehlbildungsrate gefunden werden [51] [52] [53] [54] [55]. Dieselbe Beobachtung konnte auch in unserer Untersuchung gemacht werden. Die Rate an großen Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte lag unter jener der Vergleichskohorte, wobei der Unterschied nicht signifikant war (1,8% vs. 3,1%;  $OR_{adj}$  0,59; 95% CI 0,17-2,08). Die in dieser Studie errechneten großen, kleinen und genetischen Fehlbildungsraten sind zudem vergleichbar mit denen des EUROCAT-Registers [68]. Wenn man von einem Basisrisiko von 3% für das Auftreten einer großen Fehlbildung ausgeht, wäre die Studienkohorte ausreichend groß um einen 2,5-fachen Anstieg von großen Fehlbildungen mit einer statistischen Aussagekraft von 80% festzustellen.

Grundsätzlich kann es vorkommen, dass Fehlbildungen zum Zeitpunkt des letzten Kontakts mit den Eltern oder Ärzten noch nicht erkannt worden sind und daher nicht in die Berechnungen einfließen konnten. Da diese Möglichkeit aber in beiden Kohorten gleichermaßen besteht, ist eine Verzerrung der Ergebnisse wenig wahrscheinlich.

In fünf bisher durchgeführten Studien [36] [55] [56] [57] [58] zeigten sich Hinweise auf spezifische Fehlbildungen, wobei einzig Ofori et al. auch von einer erhöhten Gesamtfehlbildungsrate ausgingen. Bei den spezifischen Fehlbildungen handelte sich um Gaumenspalten, Neuralrohrdefekte, Anophthalmie/Mikrophthalmie, Pulmonalklappenstenosen, Bauchdeckendefekte und Extremitätenfehlbildungen sowie kardiale Fehlbildungen wie Transposition der großen Arterien oder Septumdefekte [36]. Keine dieser Assoziationen konnten in der vorliegenden Studie gefunden werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie zudem mit den Prävalenzen von EUROCAT für große Fehlbildungen, aufgeschlüsselt nach Organsystemen, ist festzustellen, dass sich keine größeren Unterschiede herausarbeiten lassen. Beim Vergleich der Prävalenzen unserer

Studie mit EUROCAT (siehe Tabelle 11) ist aber zu beachten, dass EUROCAT Daten aus verschiedenen Ländern erhält, deren Dokumentation zum Teil anderen Standards folgte.

Insgesamt lässt sich in dieser Studie kein gehäuftes Auftreten einer speziellen Fehlbildung bzw. kein bestimmtes Fehlbildungsmuster finden. Insgesamt handelt es sich also am ehesten um zufällig aufgetretene Fehlbildungen wie sie auch in der Gesamtbevölkerung vorkommen.

#### 4.2.3.1 Kardiale Fehlbildungen

Etwa jedes 100. Kind wird in Deutschland mit einem Herzfehler geboren [69]. Damit rangieren die Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems nach Fehlbildungen des Muskel- und Skelettsystems an zweiter Stelle der Fehlbildungshäufigkeit [70]. In den vergangenen Jahren wurden in mehreren Untersuchungen zu verschiedenen Arzneimitteln in der Schwangerschaft kontrovers diskutierte Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Herzfehlern gefunden [71] [72]. Solche Verdachtsmomente können dafür sorgen, dass ein intensiveres pränatales Screening veranlasst wird und es so zu höheren Diagnosezahlen klinisch weniger relevanter (kardialer) Anomalien kommen kann. Dieser Effekt wird als Detektionsbias bezeichnet [73].

Zwei Kinder zeigten in dieser Untersuchung nach mütterlicher Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon einen Herzfehler. Damit liegt die Herzfehlbildungsrate bei 0,9% und folglich im Bereich der Prävalenz in Deutschland sowie unterhalb der Rate in der Vergleichskohorte (1,2%), sodass von keinem negativen Einfluss von Diclofenac auf die Herzentwicklung ausgegangen werden kann.

Im Gegensatz zur Arbeit von Hernandez et al. konnte kein vermehrtes Auftreten von Pulmonalklappenstenosen entdeckt werden [55]. Auch das Risiko für eine Transposition der großen Gefäße, die Marsh et al. [58] sahen, konnten wir ebenso wenig bestätigen wie die bei Ericson et al. beobachteten verschiedenen, teils komplexen Herzfehler [57].

In unserer Studie handelte es sich in einem Fall um einen unkomplizierten Herzseptumdefekt, in dem anderen um einen komplexen Herzfehler. Die Diclofenaceinnahme fand zwischen Woche 0 und 7+1 statt, wobei in beiden Fällen noch weitere Medikamente eingenommen wurden, für die aber keine spezifischen Fehlbildungsrisiken bekannt sind.

#### 4.2.3.2 Fehlbildungen des Nervensystems

Die Fehlbildungsrate des Nervensystems liegt in dieser Arbeit mit 0,9% etwas höher als beim Mainzer Register (0,7% ;[70]), das seit 1990 Angaben zu Schwangerschaftsverlauf, pränataler Arzneimittelexposition und Fehlbildungen der in Mainz geborenen Kinder erfasst, und ebenfalls

über der von EUROCAT angegebenen Prävalenz (0,33%, [68]). Aufgrund unserer kleinen Fallzahl sollte dieser Unterschied aber nicht überbewertet werden.

Die von Hernandez et al. vermehrt gefundenen Neuralrohrdefekte und Anophthalmie/Mikroophthalmie) konnten nicht gefunden werden [55].

In den beiden Fällen unserer Studie mit Fehlbildungen des Nervensystems fand eine Exposition mit weiteren Arzneimitteln statt. Hierbei fand sich aber lediglich bei einem Fall eine Komedikation mit Hydroxychloroquin, welches im Tierversuch Veränderungen des ZNS und der Retina sowie ototoxisches Potential zeigte, was aber bisher beim Menschen nicht bestätigt werden konnte [74]. Bei einem weiteren Kind wurde ein Mikrocephalus diagnostiziert. Trotz der bereits beschriebenen standardisierten Vorgehensweise bei der Bewertung von Kopfumfängen kann es zu Messfehlern oder Übertragungsfehlern kommen, welche zur Fehleinstufung als große Fehlbildung führen.

Tabelle 11 Vergleich der Fehlbildungsraten zwischen EUROCAT [68] und Studienkohorten

	EUROCAT (2000-2016)	Diclofenac-Kohorte (2000-2016)	Vergleichskohorte (2000-2016)
Gesamtzahl großer Fehlbildungen	3,03%	1,8%	3,1%
Fehlbildungen des Nervensystems	0,33%	0,9%	0,3%
Fehlbildungen des Auges	0,04%	-	0,1%
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes, und des Halses	0,05%	-	-
Angeborene Herzfehler	1,14%	0,9%	1,2%
Fehlbildungen des Respirationstrakts	0,04%	-	-
Orofaziale Spalten	0,19%	-	-
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	0,19%	-	-
Bauchwanddefekte	0,07%	-	-
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	0,60%	0,5%	0,6%
Fehlbildungen der Genitalien	0,24%	-	0,4%
Extremitätenfehlbildungen	0,57%	-	0,6%

#### 4.2.3.3 Fehlbildung der Harnwege und der Nieren

In einem Fall kam es zu der Ausbildung einer Doppelniere. Damit lag die Prävalenz einer Fehlbildung dieses Organsystems bei 0,5% und damit im Bereich der Prävalenz von EUROCAT mit 0,60% [68].

Ein gehäuftes Auftreten von Fehlbildungen der Niere nach NSAID-Exposition wurde in der Literatur bisher nicht nachgewiesen.

#### **4.2.4 Retrospektive Fälle**

Bei der Analyse der im Studienzeitraum postnatal an das PVZ Embryonaltoxikologie gemeldeten Fälle zeigten sich nach Diclofenaceinnahme in der Schwangerschaft lediglich sieben große Fehlbildungen. Hierbei handelte es sich vor allem um Fehlbildungen des Herzens, des Nervensystems und der Extremitäten. Unter diesen fand sich keine Häufung spezifischer Fehlbildungsmuster oder ein gehäuftes Auftreten einer speziellen Fehlbildung. Damit lässt sich hier ebenfalls kein Hinweis auf ein teratogenes Potential von Diclofenac ableiten (siehe Tabelle 16 im Anhang).

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit ist Teil eines großen Projekts des PVZ Embryonaltoxikologie zur Schmerzmitteleinnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Hierbei gibt es Untersuchungen zu Metamizol, verschiedenen nicht-selektiven NSAIDs (darunter eben auch Diclofenac), Coxiben und ASS. Das Ziel ist hierbei die Arzneimitteltherapiesicherheit im Zusammenhang mit Schmerzmitteleinnahme zu verbessern und Patientinnen und Ärzten adäquate Informationen zur Risikobewertung an die Hand zu geben.

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wertete den Verlauf von 260 Schwangerschaften mit Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon aus und ist damit die bisher größte Untersuchung zu diesem Thema. Dadurch, dass die Angaben der Patientinnen initial bei Kontaktaufnahme in der Frühschwangerschaft und sechs Wochen nach dem errechneten Geburtstermin des Kindes erneut erhoben wurden, stand ein möglichst fehlerarmer und umfangreicher Datensatz zur Verfügung. Jedoch ist ein ‚recall bias‘ nicht völlig auszuschließen. Die Verbesserung der Dokumentation im Verlauf des Studienzeitraumes wurde dadurch ausgeglichen, dass die Vergleichskohorte nach Jahrgängen „gematcht“ wurde. Auch durch eine Adjustierung mittels Propensity Score Methodik wurde eine möglichst akkurate Beurteilung der Auswirkungen von Diclofenac auf Schwangerschaftsverlauf und die Kindsentwicklung ermöglicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach der Einnahme von Diclofenac im ersten Trimenon sowohl im Vergleich mit der Kontrollkohorte als auch im Vergleich mit den von EUROCAT erhobenen Populationsprävalenzen. Von 220 Lebendgeborenen der Diclofenac-Kohorte zeigten vier Kinder große Fehlbildungen (1,8%), darunter zwei mit Fehlbildungen des Nervensystems und zwei mit Herzfehlbildungen, von denen eines zusätzlich eine renale Fehlbildung aufwies. Auch ergaben sich keine Hinweise auf eine Häufung von speziellen Fehlbildungen oder eine erhöhte Rate an Spontanaborten.

Alles in allem tragen die Ergebnisse dieser Untersuchung zur Sicherheit im Umgang mit Diclofenac in der Schwangerschaft bei. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch nach Diclofenacexposition ist nicht gegeben. Aufgrund der Gefahr des vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus ist jedoch im dritten Trimenon (ab SSW 28) von einer Therapie mit Diclofenac abzusehen und auf Paracetamol auszuweichen [37]. Sollte eine Patientin auf die langfristige



Einnahme von Diclofenac angewiesen sein, sollte eine engmaschiges Ultraschallmonitoring die Entwicklung des Fetus kontrollieren.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, die Ergebnisse dieser Studie durch Untersuchungen mit größeren Fallzahlen zu überprüfen.

## **6 Anhang**



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



Schwanger Anamnese

E 2015 / .....

Datum: .....  F (maternal)  M (paternal)

Pro  Retro  GI

ANRUFER
Frau Herr
Straße:
PLZ: Ort: Bundesland:
Telefon:

Patientin Angehörige
Praxis Allgemein
Klinik Gynäkol.
andere Genetik
Pädiatrie
AOK Neuro/Psy
Internet
E-Mail Apotheke
Brief/Fax Hebamme

PATIENTIN
Name: Vorname:
Geb.:
Straße:
PLZ: Ort: Bundesland:
Telefon:

Schwangerschaft

LR/KT/ET:
SSW:
Schwangerschaft festgestellt am (Datum):

ARZT
Frau Herr Gynäkologie Neuro/Psych Pädiatrie
Name: Vorname:
Straße:
PLZ: Ort: Bundesland:
Telefon:

Kontrazeption
Nein Ja

AKTUELLE ANAMNESE

Sterilitätsbehandlung
Nein Ja

Kinderwunsch
Ja/geplant Ja/akzeptiert
indifferent Nein

Frühere Schwangerschaften
Nein Ja

1. Geburten:
2. Gesunde Kinder:
3. Abort:
4. Extrauterin gravid.:
5. Totgeburten:
6. Abbrüche:
7. Kranke Kinder:
Details:

ANDERE ERKRANKUNGEN

Paternale Angaben (Geb., Rauchen, BMI,...)

FAMILIENANAMNESE (Beide Eltern)

Follow up Nein
Einverständnis Patientin
Kontrollfall
Brief Telefon/Email/Fax
Anrufer Patientin Arzt
To Do:
LOST:

Beruf: Ausbildung:
Größe: Gewicht: (am Schwangerschaftsbeginn)
Siehe auch Fallnummer:

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin
Tel.: 030-450525700, Fax: 030-450525902, E-Mail: embryotox@charite.de

Abbildung 11 Fragebogen initial (Vorderseite)

[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) Arzneimittelunsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

**MEDIKAMENTE**

PRÄPARAT	INDIKATION	SUBSTANZ	APPLIK.	VON-BIS (Datum)	DAUER	DOSIS	MODUS	R	T	M/P
	Prophylaxis of NTD	Folsäure	o				T			

Nikotin  Nein  ≤5  >5 wann zuletzt, wie viel: .....

Alkohol  Nein  ≤1  >1 wann zuletzt, wie viel: .....

Drogen  Nein  Ja welche, wann, wie viel: .....

Fieber (> 38,5°C)  Nein  Ja wann, wie lange, wie hoch, Therapie: .....

Impfung  Nein  Ja Chargennr.: ..... Semistatus: .....

**BERATUNG**

erfolgt

- Basisrisiko
- US-Fein
- teratogenes / fetotoxisches Risiko
- Klinikentbindung / Neonatologie
- Rückruf Arzt
- Verweis auf embryotox.de
- Datenschutzhinweis

Berater/in: ..... 2/2 03|15

Abbildung 12 Fragebogen initial (Rückseite)



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



**Fragebogen C**

Geschäftszeichen: .....

Follow-Up-Angaben von: ..... Fachrichtung: .....

**> PATIENTIN**

Name: ..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Darreichung (oral, i.v. etc.)	Zeitraum der Anwendung von... bis...	Dosis

**> IMPFUNG**

Impfung in der Schwangerschaft (welche): .....  Nein  Ja

Falls ja: Impfstoff (Name): ..... Impfdatum: ..... Chargennr.: .....

Nebenwirkungen nach Impfung (z.B. Rötung, Fieber)  Nein  Ja

Details: .....

**> SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF**

Rauchen: Falls ja, bitte unten angeben wie viel und wie lange  Nein  Ja

Alkohol: Falls ja, bitte unten angeben wann (zuletzt), wie viel und wie häufig  Nein  Ja

Drogen: Falls ja, bitte unten angeben welche, wie viel und wann  Nein  Ja

Folsäure: Produktname: ..... von: ..... bis: .....  Nein, keine

Schwangerschaftsdiabetes  Nein  Ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“)  Nein  Ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft  Nein  Ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst  Nein  Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten. Medikamentöse Behandlung tragen Sie bitte in die obige Tabelle ein.

.....  
 .....

Ultraschall  unauffällig  auffällig

Fruchtwassermenge  normal  vermindert  erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut  Nein  Ja

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie  Nein  Ja

Details/Ergebnis: .....

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie  
 Charité Universitätsmedizin Berlin  
 Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin  
 Tel.: 030-450525700, Fax: 030-450525902, E-Mail: embryotox@charite.de

Abbildung 13 Follow-up Bogen (Vorderseite)



Geschäftszeichen: .....

**» SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG**

Errechneter Geburtstermin: .....

- Lebendgeburt
- Fehlgeburt/Totgeburt Datum: ..... Schwangerschaftswoche: .....
- Schwangerschaftsabbruch Datum: ..... Schwangerschaftswoche: .....

Grund für Schwangerschaftsabbruch  mütterliche Erkrankung  persönliche Gründe  kindliche Auffälligkeiten

Bitte ggf. Details: .....

**» GEBURT**

- spontan  Kaiserschnitt  assistiert/eingeleitet mit: .....
- PDA  Vollnarkose

Komplikationen bzw. Gründe für geburtshilfliche Eingriffe: .....

**» KIND**

männlich  weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung: .....

Name: ..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....

Geburtsgewicht: ..... Länge: ..... Kopfumfang: .....

Apgar-Werte (nach 1, 5, 10 Minuten): ..... Nabelschnur-pH: .....

Auffälligkeiten beim Kind  Nein  Ja

Falls ja, welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen): .....

Datum der Krankenhausentlassung .....

U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen) Datum: .....  steht noch aus  unauffällig  auffällig

Gewicht bei der U3: ..... Länge bei der U3: ..... Kopfumfang bei der U3: .....

Details (bitte ggf. Befunde beilegen): .....

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung: .....

Voll gestillt  Nein  Ja bis wann: .....

Teil gestillt  Nein  Ja von: ..... bis: .....

**» KINDERARZT / ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer): .....

**» DATENSCHUTZ**

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei. Für Fachkreise: Bitte reichen Sie diesen an Ihre Patientin weiter.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: ..... Unterschrift: ..... ggf. Stempel

Abbildung 14 Follow-up Bogen (Rückseite)

Tabelle 12 Details zu großen Fehlbildungen

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Große Fehlbildung (und weitere Auffälligkeiten)	weitere SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#1	39 (männlich, 3050g)	Herzseptumdefekt (nicht genauer bezeichnet) Doppelnieren	3-4 (n.b.)	Verletzung	Pseudoephedrin (3-4)  Ampicillin (3-4) Sulbactam (3-4)
#2	37+5 (männlich, 3920g)	Hirnatrophie mit sekundärem Makrocephalus (Anisokorie, Pylorusstenose, persistierendes Foramen ovale, vergrößerte Milz)	0-27+1 (bei Bedarf)	Schmerzen	Lynestrenol (0-4)  Jod (0-20)  Levothyroxin (0-27) Ibuprofen (0-27) Omeprazol (0-4) Paracetamol (0-4)
#3	40+3 (männlich, 2900g)	Microcephalus (unter 3 Standardabweichungen= SD)	0-19+4 (100mg/d bei Bedarf)	rheumatoide Arthritis	Hydroxychloroquin (0-13)  Sulfasalazin (0-17)
#4	40+0 (weiblich, 3465g)	Komplexer angeborener Herzfehler mit Trikuspidalklappenatresie, ventrikulärer Hypoplasie, VSD, Vorhofseptumdefekt, persis. Ductus arteriosus	0-7+1 (150mg/d)	Morbus Bechterew	Duloxetin (0-40)  Röntgen LWS (5) Nikotin (0-40)

Tabelle 13 Details zu kleinen Fehlbildungen

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#5	41+5 (männlich, 3440g)	Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	6-7 (n.b.)	Abszess	Itraconazol (6-7)  Cefaclor (6-8)
#6	30+6 (weiblich, 1710g)	Offenes Foramen ovale	0+5-4 (100mg/d)	Schmerz	Fraxiparin (0-5) Paracetamol (5) Propyphenazon (5) Dihydrocodein (0) Paracetamol (0)
#7	40 (weiblich, 2700g)	Herzfehlbildung (Sehnenfaden im linken Ventrikel)	1. Trimenon (bei Bedarf)	Schmerz	Impfstoff Hepatitis A und B (3)
#8	36+3 (weiblich, 2720g)	Lippenbändchen	0-5 (n.b.)	rheumatoide Arthritis	Immunglobuline (2-10) Meloxicam (1.Trimenon) Sulfasalazin (1.Trimenon) Prednisolon (0-36)
#9	39 (männlich, 2980g)	Unilaterales Hautanhängsel am Ohr	1. Trimenon (75g/d)	Rückenschmerzen	Röntgen LWS (7)  Ibuprofen (4-8) CT Wirbelsäule (7) Tetrazepam (4-5)
#10	31 (männlich, 1730g)	Leichte Pyelektasie	0-31 (50mg/d, bei Bedarf)	Rückenschmerzen	Procain (0-3)
#11	40 (weiblich, 2980g)	Hakenfußhaltung, Pilonidalgrübchen	4+2-5+5 (150mg/d)	Operation	Rocuronium (4)  Alizaprid (4) Dexamethason (4-5)



Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
					Codein (4-5) MRT Kopf (4) CT Kopf (4) Insulin (n.b.) Propofol (4) Remifentanyl (4) Certoparin (4-5) Oxycodon (4-5) Paracetamol (4-5) Ranitidin (4-5) Pethidin (4) Atropin (4) Cefazolin (4)
#12	39 (weiblich, 3300g)	Doppelnieren	0-13+5 (evtl. länger)	Kollagenose	Speed (0-10) Nikotin (0-39)
#13	41 (weiblich, 3369g)	Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	4-6 (n.b.)	Rückenschmerzen	MRT Wirbelsäule (4-5) Flupirtin (4-6)
#14	34+4 (männlich, 2710g)	Pylorusstenose	2+4-3+0 und 3+1-3+5 (100mg/d)	Schmerz	Ciprofloxacin (3-4) Acetylcystein (3-4) Codein (2-3) Paracetamol (3) Nitrofurantoin (3-4) Spinalanästhesie (2) Formoterol (3-4)

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#15	38+2 (männlich, 3350g)	Kongenitales Hämangiom, suborbitale Hautschwellung	5-8 (n.b.)	Bandscheibenvorfall	Piritramid (7-8)  Tramadol (7-8) Levothyroxin (0-38) Ibuprofen (5-8) Paracetamol (6-8) Esomeprazol (7-8) Diazepam (6-8)
#16	34+6 (weiblich, 2950g)	Dysmorphie des Kopfes, persistierendes Foramen ovale	0-11+3 (bei Bedarf)	Hüftdysplasie	Methylphenidat (0-4)  Venlafaxin (0-4) Dihydroergotamin (0-11) Salmeterol (0-11) Metoclopramid (4-6) Ranitidin (7-12) Dimenhydrinat (7-12) Omeprazol (4-6) Fluticason (0-11) Ibuprofen (0-11) Etilefrin (0-11)
#17	41 (männlich, 3400g)	Doppeltes Nierenbecken, kongenitale Zyste des Plexus choroideus	0-28 (75mg/d)	Morbus Bechterew	Etanercept (0-1)
#18	38 (männlich, 2900g)	Persistierendes Foramen ovale, Fehlbildung des	4+0 (140mg/d)	Bandscheibenerkrankung	Flupirtin (4-5)

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
		männlichen Geschlechtsorgans			Erythromycin (3-5) Sibutramin (4-5) Antibiotikum (11-37) Ciprofloxacin (4) Ammoniumbituminsulfonat (3-5)
#19	38 (weiblich, 3350g)	Hymenalatresie	10+1-22+5 (75mg/d, bei Bedarf)	Migräne	Metoprolol (0-5)  Paracetamol (4-31) evtl. Dexamethason (10- 22) Prednisolon (8) Sumatriptan (5-12) Ibuprofen (5-8) unbekannte Substanz (11- 19)
#20	39 (männlich, 3700g)	Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus, Herzhypertrophie	0-39 (225mg/d täglich)	rheumatoide Arthritis	Thyroxin (0-39)  Prednisolon (0-12) Ranitidin (0-39)
#21	40 (weiblich, 3470g)	Leichter Sichelfuß rechts	4+2 (75mg/d)	Schmerz	Amitriptylin (0-32) Beclometason (4) Progesteron (4-14) Dimenhydrinat (9-11)

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#22	38+5 (weiblich, 3300g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	5+0-5+2 (150mg/d)	Rückenschmerzen	Nikotin (0-38)  Tizanidin (5) Ibuprofen (5)
#23	35+1 (männlich, 1995g)	Maldescensus testis, Stenose des Ductus arteriosus	0-27 (150mg/d)	rheumatoide Arthritis	Prednisolon (0-35)
#24	40+6 (weiblich, 4900g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	5-12 (75mg/d)	Rückenschmerzen	Dimenhydrinat (6-12)  Ibuprofen (9-11) Paracetamol (5-40)
#25	39+6 (weiblich, 3050g)	Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	3-4 (n.b.)	Rückenschmerzen	Röntgen LWS und Becken (3) Nikotin (0-39) Tizanidin (3-4)
#26	39+4 (männlich, 5020g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	3+4-5 (n.b.)	Rückenschmerzen	Nikotin (0-39)  Dexamethason (3-5) Ibuprofen (4-5)
#27	38+1 (weiblich, 3210g)	Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	3-4+2 (n.b.)	Otitis media	Hydroxyethylstärke (3-4)  Tocopherol (3-4) Pentoxifyllin (4) Prednisolon (3-5) Procain (3-4) Dimenhydrinat (3-4) Zopiclon (3-4) Xylometazolin (3-4)

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildung	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Expositionen im ersten Trimenon (von-bis SSW)
					Pantoprazol (3-4) Jod (5-7) Amoxicillin (2) Cefuroxim (3-4)
#28	37+6 (weiblich, 3460g)	Stenose des Ohrkanals	1-22 (bei Bedarf)	Morbus Bechterew	Adalimumab (0-5) Cephalosporin (11, 27-28, 32) Paracetamol (Langzeitexposition) Morphin (10-11)
#29	40+1 (männlich, 2960g)	Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	2+2 und 2+4 (75mg/d)	Schmerz	Ibuprofen (2-3)  Infrarot-Strahlung (2) Impfstoff Tetanus (9) Paracetamol (n.b.) Nikotin (0-4) MRT LWS (2)
#30	37+1 (weiblich, 3500g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	0-10+1 (100mg/d, bei Bedarf)	Rückenschmerzen	Ibuprofen (0-10)
#31	38+2 (männlich, 3890g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	2+4-2+5 (50mg/d)	Rückenschmerzen	Ibuprofen (2)  Dexamethason (2)
#32	33+6 (männlich, 2900g)	Makrocephalie (über 97. Perzentile)	6+1-10+3 (n.b.)	Rückenschmerzen	Röntgen LWS (7-8)  Dimenhydrinat (8) Nikotin (0-5)

Tabelle 14 Details zu genetischen Fehlbildungen in der Diclofenac-Kohorte

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Genetische Fehlbildung (und weitere Auffälligkeiten)	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Medikamente im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#33	41 (weiblich, 3610g)	Mittelketten-Acyl-Koenzym-A- Dehydrogenase-Mangel	5-6 (n.b.)	Schmerz	Narkose (5-6)  Flurbiprofen (5-6) Ciprofloxacin (6-7) Röntgen Thorax und Schulter (5-6) Ceftriaxon (5-6) Gentamicin (5-6)
#34	38 (männlich, 3720g)	Syndrom des fragilen X- Chromosoms (Makrocephalie)	3+4-5+3 (150mg/d)	Lumbalgie	Röntgen Becken (3)  Misoprostol (3-5) Tizanidin (3-5)
#35	38+2 (weiblich, 3465g)	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (Makrocephalie)	0-13+1 (evtl. länger) (100mg/Woche, bei Bedarf)	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom	Kontrazeptivum (1. Trimenon)  Impfstoff Meningokokken (2)
#36	20+4 (induzierter Abort) (n.b.)	Trisomie 8-Mosaik	4+20 (bei Bedarf)	Gelenkschmerzen	Etanercept (0-3)  Nikotin (0-5)

Tabelle 15 Details zu missbräuchlicher Diclofenaceinnahme

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Auffälligkeiten beim Kind	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Medikamente im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#37	41 (männlich, 3610g)	keine	4 (n.b.)	versuchter Suizid in SSW 4 mit Medikamentencocktail	Paracetamol (4)  Sinupret (4) Aktivkohle (4) Magnesiumsulfat (4) Norfloxacin (4) Proglumetacin (4)
#38	40 (männlich, 3750g)	keine	0-7 (75mg/d)	Schmerz, vermutlich missbräuchlich nach Unfall	Naloxon (8-22)  Zopiclon (0-24) Tilidin (8-22)

Tabelle 16 Details zu retrospektiv gemeldeten Fällen mit Diclofenaceinnahme im ersten Trimenon

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Auffälligkeiten beim Kind	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Medikamente im ersten Trimenon (von-bis SSW)
#39	n.b. (weiblich, n.b.)	Syndaktylien, 1 fehlender Fuss, 1 Fuss mit nur einem Zeh, Schnürfurchen	1. Trimenon (n.b.)	Migräne	Dihydroergotamin (1. Trimenon)  Metoclopramid (1. Trimenon) Prednisolon (1. Trimenon) Paracetamol (1. Trimenon)
#40	38 (n.b.)	Dystrophie des Gesichtschädels, Fehlbildung des Herzens	6-10 (n.b.)	Schmerz	Acetylsalicylsäure (6-10)
#41	20 (induzierter Abort)	Trisomie 13	1. und 2. Trimenon (n.b.)	Schmerz	Natriumpicosulfat (1./2. Trimenon) Buprenorphin (1./2. Trimenon) Doxycyclin (1./2. Trimenon)
#42	38 (männlich, 3040g)	Defekt des proximalen Femurs (Dysmelie)	5 (n.b.)	akute Pyelonephritis	Ofloxacin (4-5)  Diazepam (5)
#43	12 (induzierter Abort)	Exencephalie	3+1-4+3 (n.b.)	Rückenschmerzen	Ibuprofen (4-6)
#44	23+3 (Spontanabort)	Venöse Malformation	1. und 2. Trimenon (n.b.)	chronische Polyarthritits	Verapamil (0-8) Isoniazid (0-22) Ciclesonid (0-22) Prednison (0-22) Acemetacin (n.b.) Salbutamol (0-22)



Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Auffälligkeiten beim Kind	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Medikamente im ersten Trimenon (von-bis SSW)
					Pyridoxin (0-22) Sulfasalazin (0-22) Methyldopa (8-22) Nikotin (0-22)
#45	37+2 (männlich, 2675g)	Makrocephalie, Vorhofseptumdefekt, Pulmonalarterienstenose	0-15 (75mg/d)	Bandscheibenvorfall	Metamizol (0-15)  unbekannte Substanz (n.b.) Naloxon (0-15) Ibuprofen (0-15) Narkose (n.b.) Tilidin (0-15) Tramadol (0-15)
#46	40 (weiblich, 4020g)	Syndaktylie von Zehen und Fingern, Spalthand, Alopecia areata, okulomotorische Apraxie, Vd.a. Cogan II-Syndrom	6 (75mg/d)	Schmerz	Iopamidol (6)  Trimethoprim (6) Sulfamethoxazol (6)
#47	40+5 (männlich, 3800g)	Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus, offenes Foramen ovale	0-40+5 (n.b.)	Schmerz	Celecoxib (0-40)  Omeprazol (0-40) Clobazam (0-31) Nikotin (0-40) Butylscopolaminium- bromid (n.b.)

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Auffälligkeiten beim Kind	SSW bei Diclofenacexposition (Dosis)	Behandlungsindikation	Weitere Medikamente im ersten Trimenon (von-bis SSW)
					Tramadol (0-40)
#48	36+3 (weiblich, 1830g)	Umbilikalhernie, Mikrocephalus (weniger als 3 SD)	0-23+5 (150mg/d)	rheumatoide Arthritis	Omeprazol (0-23)  Sulfasalazin (0-25) Prednisolon (0-36)
#49	36+6 (männlich, 2820g)	Umbilikalhernie	0-27 (n.b.)	rheumatoide Arthritis	Adalimumab (0-2) Grippeimpfung (10)

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Padberg, S., Tissen-Diabate, T., Dathe, K., Hultsch, S., Meixner, K., Linsenmeier, V., Meister, R., and Schaefer, C., *Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study*. *Reprod Toxicol*, 2018. 77: p. 122-129.
- [2] Schaefer, C., Ornoy, A., Clementi, M., Meister, R., and Weber-Schoendorfer, C., *Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations*. *Reprod Toxicol*, 2008. 26(1): p. 36-41.
- [3] *Berufsordnung der Ärztekammer Berlin*. 2014 [cited 2019 23/09]; Available from: [https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/30\\_Berufsrecht/06\\_Rechtsgrundlagen/30\\_Berufsrecht/Berufsordnung.pdf](https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/30_Berufsrecht/06_Rechtsgrundlagen/30_Berufsrecht/Berufsordnung.pdf).
- [4] Queisser-Luft, A., Stolz, G., Wiesel, A., Schlaefer, K., and Spranger, J., *Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998)*. *Arch Gynecol Obstet*, 2002. 266(3): p. 163-7.
- [5] *Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt*. [cited 2019 02/10]; Available from: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html>.
- [6] Meijer, W.M., Cornel, M.C., Dolk, H., de Walle, H.E., Armstrong, N.C., de Jong-van den Berg, L.T., and Group, E.W., *The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006. 15(9): p. 675-82.
- [7] Maret-Ouda, J., Tao, W., Wahlin, K., and Lagergren, J., *Nordic registry-based cohort studies: Possibilities and pitfalls when combining Nordic registry data*. *Scand J Public Health*, 2017. 45(17\_suppl): p. 14-19.
- [8] ENTIS. *About*. 2018 [cited 2018 23/07]; Available from: <https://www.entis-org.eu/about>.
- [9] Leen-Mitchell, M., Martinez, L., Gallegos, S., Robertson, J., and Carey, J.C., *Mini-review: history of organized teratology information services in North America*. *Teratology*, 2000. 61(4): p. 314-7.
- [10] Elefant, E., Boyer, M., Boyer, P., Galliot, B., and Roux, C., *Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up*. *Teratology*, 1992. 46(1): p. 35-44.
- [11] Schaefer, C., *Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services*. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2011. 51(1): p. 6-11.
- [12] Embryotox. *Über uns- Zeitleiste*. 27/07/2018 [cited 2019 20/05]; Available from: <https://www.embryotox.de/das-institut/ueber-uns/zeitleiste/>.
- [13] Embryotox, *Interne Angaben des PVZ Embryonaltoxikologie*.
- [14] Schaefer, C., Oppermann, M., Wacker, E., and Weber-Schoendorfer, C., *[Drug safety in pregnancy - the Embryotox project]*. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2012. 106(10): p. 723-8.
- [15] Schaefer, C., *Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind*. *Dtsch Arztebl International*, 2013. 110(21): p. A-1048-A-1048.
- [16] Embryotox. *Über uns- unsere Aufgaben*. [cited 2019 23/09]; Available from: <https://www.embryotox.de/das-institut/ueber-uns/unsere-aufgaben/>.

- [17] Höllt, V.A., Clemens, *Analgetika*, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Aktories, K.F., Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard; Starke, Klaus, Editor. 2009, Urban & Fischer: München. p. 219- 244.
- [18] Bushuven, S., Heise, D., and Bolbrinker, J., [*Diclofenac up2date - Part 1: Pharmacology and comparison with other drugs*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2014. 49(10): p. 588-98; quiz 599.
- [19] Novartis. *Product Sales*. 2017 [cited 2017 01/10]; Available from: <https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales>.
- [20] Rainer H. Böger, G.S., *Antirheumatika und Antiphlogistika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2016*, Schwabe, U.P., Dieter, Editor. 2016, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 369-380.
- [21] Huang, C.W., Hung, T.Y., Liao, Y.K., Hsu, M.C., and Wu, S.N., *Underlying mechanism of regulatory actions of diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, on neuronal potassium channels and firing: an experimental and theoretical study*. *J Physiol Pharmacol*, 2013. 64(3): p. 269-80.
- [22] Gwanyanya, A., Macianskiene, R., and Mubagwa, K., *Insights into the effects of diclofenac and other non-steroidal anti-inflammatory agents on ion channels*. *J Pharm Pharmacol*, 2012. 64(10): p. 1359-75.
- [23] Voilley, N., *Acid-sensing ion channels (ASICs): new targets for the analgesic effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004. 3(1): p. 71-9.
- [24] Kojo, H., Fukagawa, M., Tajima, K., Suzuki, A., Fujimura, T., Aramori, I., Hayashi, K., and Nishimura, S., *Evaluation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtype selectivity of a variety of anti-inflammatory drugs based on a novel assay for PPAR delta(beta)*. *J Pharmacol Sci*, 2003. 93(3): p. 347-55.
- [25] Gan, T.J., *Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile*. *Curr Med Res Opin*, 2010. 26(7): p. 1715-31.
- [26] Dastidar, S.G., Ganguly, K., Chaudhuri, K., and Chakrabarty, A.N., *The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis*. *Int J Antimicrob Agents*, 2000. 14(3): p. 249-51.
- [27] Ratiopharm. *Fachinformation Diclofenac*. Februar 2019 [cited 2019 20/05]; Available from: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Diclofenac-ratiopharm%20-%203.pdf?pzn=7198235>.
- [28] Karow, T.L.-R., Ruth, in *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie-Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*. 2007, Thomas Karow: Pulheim.
- [29] Schmeltzer, P.A., Kosinski, A.S., Kleiner, D.E., Hoofnagle, J.H., Stolz, A., Fontana, R.J., Russo, M.W., and Drug-Induced Liver Injury, N., *Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States*. *Liver Int*, 2016. 36(4): p. 603-9.
- [30] McGettigan, P. and Henry, D., *Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries*. *PLoS Med*, 2013. 10(2): p. e1001388.
- [31] Werler, M.M., Mitchell, A.A., Hernandez-Diaz, S., and Honein, M.A., *Use of over-the-counter medications during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(3 Pt 1): p. 771-7.
- [32] Wunsch, M.J., Stanard, V., and Schnoll, S.H., *Treatment of pain in pregnancy*. *Clin J Pain*, 2003. 19(3): p. 148-55.

- [33] Haas, D.M., Marsh, D.J., Dang, D.T., Parker, C.B., Wing, D.A., Simhan, H.N., Grobman, W.A., Mercer, B.M., Silver, R.M., Hoffman, M.K., Parry, S., Iams, J.D., Caritis, S.N., Wapner, R.J., Esplin, M.S., Elovitz, M.A., Peaceman, A.M., Chung, J., Saade, G.R., and Reddy, U.M., *Prescription and Other Medication Use in Pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2018. 131(5): p. 789-798.
- [34] Olesen, C., Steffensen, F.H., Nielsen, G.L., de Jong-van den Berg, L., Olsen, J., and Sorensen, H.T., *Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999. 55(2): p. 139-44.
- [35] Henshaw, S.K., *Unintended pregnancy in the United States*. *Fam Plann Perspect*, 1998. 30(1): p. 24-9, 46.
- [36] Ofori, B., Oraichi, D., Blais, L., Rey, E., and Berard, A., *Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2006. 77(4): p. 268-79.
- [37] Embryotox. *Schmerztherapie*. 10/11/2017 [cited 2019 20/05]; Available from: <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/schmerztherapie/>.
- [38] Siu, S.S., Yeung, J.H., and Lau, T.K., *A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy*. *Hum Reprod*, 2000. 15(11): p. 2423-5.
- [39] Embryotox. *Diclofenac*. 08/12/2017 [cited 2019 20/05]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/diclofenac/>.
- [40] Cook, J.C., Jacobson, C.F., Gao, F., Tassinari, M.S., Hurtt, M.E., and DeSesso, J.M., *Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2003. 68(1): p. 5-26.
- [41] Cappon, G.D., Cook, J.C., and Hurtt, M.E., *Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2003. 68(1): p. 47-56.
- [42] Kristensen, D.M., Hass, U., Lesne, L., Lottrup, G., Jacobsen, P.R., Desdoits-Lethimonier, C., Boberg, J., Petersen, J.H., Toppari, J., Jensen, T.K., Brunak, S., Skakkebaek, N.E., Nellemann, C., Main, K.M., Jegou, B., and Leffers, H., *Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat*. *Hum Reprod*, 2011. 26(1): p. 235-44.
- [43] Chan, L.Y., Chiu, P.Y., Siu, S.S., and Lau, T.K., *A study of diclofenac-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model*. *Hum Reprod*, 2001. 16(11): p. 2390-3.
- [44] Gokcimen, A., Aydin, G., Karaoz, E., Malas, M.A., and Oncu, M., *Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period*. *Fetal Diagn Ther*, 2001. 16(6): p. 417-22.
- [45] Edwards, D.R., Aldridge, T., Baird, D.D., Funk, M.J., Savitz, D.A., and Hartmann, K.E., *Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion*. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(1): p. 113-22.
- [46] Daniel, S., Koren, G., Lunenfeld, E., Bilenko, N., Ratzon, R., and Levy, A., *Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions*. *CMAJ*, 2014. 186(5): p. E177-82.

- [47] Cassina, M., De Santis, M., Cesari, E., van Eijkeren, M., Berkovitch, M., Eleftheriou, G., Raffagnato, F., Di Gianantonio, E., and Clementi, M., *First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome*. *Reprod Toxicol*, 2010. 30(3): p. 401-4.
- [48] Velez Edwards, D.R. and Hartmann, K.E., *Racial differences in risk of spontaneous abortions associated with periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure*. *Ann Epidemiol*, 2014. 24(2): p. 111-115 e1.
- [49] Nakhai-Pour, H.R., Broy, P., Sheehy, O., and Berard, A., *Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. *CMAJ*, 2011. 183(15): p. 1713-20.
- [50] Li, D.K., Liu, L., and Odouli, R., *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study*. *BMJ*, 2003. 327(7411): p. 368.
- [51] Nielsen, G.L., Sorensen, H.T., Larsen, H., and Pedersen, L., *Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study*. *BMJ*, 2001. 322(7281): p. 266-70.
- [52] Cleves, M.A., Savell, V.H., Jr., Raj, S., Zhao, W., Correa, A., Werler, M.M., Hobbs, C.A., and National Birth Defects Prevention, S., *Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004. 70(3): p. 107-13.
- [53] Daniel, S., Matok, I., Gorodischer, R., Koren, G., Uziel, E., Wiznitzer, A., and Levy, A., *Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy*. *J Rheumatol*, 2012. 39(11): p. 2163-9.
- [54] Nezvalova-Henriksen, K., Spigset, O., and Nordeng, H., *Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study*. *BJOG*, 2013. 120(8): p. 948-59.
- [55] Hernandez, R.K., Werler, M.M., Romitti, P., Sun, L., Anderka, M., and National Birth Defects Prevention, S., *Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects*. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(3): p. 228 e1-8.
- [56] van Gelder, M.M., Roeleveld, N., and Nordeng, H., *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study*. *PLoS One*, 2011. 6(7): p. e22174.
- [57] Ericson, A. and Kallen, B.A., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy*. *Reprod Toxicol*, 2001. 15(4): p. 371-5.
- [58] Marsh, C.A., Cragan, J.D., Alverson, C.J., and Correa, A., *Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore-Washington Infant Study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2014. 211(4): p. 404 e1-9.
- [59] *STROBE statement--checklist of items that should be included in reports of observational studies (STROBE initiative)*. *Int J Public Health*, 2008. 53(1): p. 3-4.
- [60] EUROCAT. *Section 3.5 Detailed Congenital Anomaly Coding Guidelines*. EUROCAT Guide 1.4 2016 [cited 2017 28/11]; Available from: [http://www.eurocat-network.eu/content/Section%203.5-%2027\\_Oct2016.pdf](http://www.eurocat-network.eu/content/Section%203.5-%2027_Oct2016.pdf).
- [61] Braitman, L.E. and Rosenbaum, P.R., *Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores*. *Ann Intern Med*, 2002. 137(8): p. 693-5.

- [62] Meister, R. and Schaefer, C., *Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives*. *Reprod Toxicol*, 2008. 26(1): p. 31-5.
- [63] Schumacher, M. and Schmoor, C., *Analyse von Ereigniszeiten - Teil II*, in *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*, Schumacher, M. and Schulgen/Kristiansen, G., Editors. 2002, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 95-111.
- [64] Källén, B., *Epidemiology of human reproduction*. 1988, CRC Press: Boca Raton, Fla. p. 37-42.
- [65] Voigt, M., Rochow, N., Hesse, V., Olbertz, D., Schneider, K.T., and Jorch, G., [*Short communication about percentile values of body measures of newborn babies*]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2010. 214(1): p. 24-9.
- [66] Foundation, T.R. *The R Project*. [cited 2019 20/05]; Available from: <https://www.r-project.org>.
- [67] Ammon Avalos, L., Galindo, C., and Li, D.K., *A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. 94(6): p. 417-23.
- [68] EUROCAT. *Prevalence Tables*. 2017 [cited 2017 28/11]; Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- [69] Kompetenznetz angeborene Herzfehler e.V. *Häufigkeit angeborener Herzfehler*. 2017 [cited 2017 28/11]; Available from: <http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/haeufigkeit/>.
- [70] Queifler-Luft, A. and Spranger, J.r., *Congenital Malformations*. *Dtsch Arztebl International*, 2006. 103(38): p. A-2464.
- [71] Habermann, F., Fritzsche, J., Fuhlbruck, F., Wacker, E., Allignol, A., Weber-Schoendorfer, C., Meister, R., and Schaefer, C., *Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study*. *J Clin Psychopharmacol*, 2013. 33(4): p. 453-62.
- [72] Oberlander, T.F., Warburton, W., Misri, S., Riggs, W., Aghajanian, J., and Hertzman, C., *Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2008. 83(1): p. 68-76.
- [73] Scialli, A.R., *Paroxetine exposure during pregnancy and cardiac malformations*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010. 88(3): p. 175-7.
- [74] Sanofi-Aventis. *Fachinformation Quensyl*. Februar 2018 [cited 2019 20/05]; Available from: <https://mein.sanofi.de/produkte/Quensyl/Downloads?id=1e8a9f80-25e3-417e-a339-7fa9ea9984d9>.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Verena Linsenmeier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen einer Medikation mit Diclofenac im ersten Trimenon auf den Schwangerschaftsverlauf- Eine Kohortenstudie des Pharmakovigilanzentrums Embryonaltoxikologie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“



## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Verena Linsenmeier hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Publikation 1: Padberg, S., Tissen-Diabate, T., Dathe, K., Hultsch, S., Meixner, K., Linsenmeier, V., Meister, R., and Schaefer, C., *Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study*. *Reprod Toxicol*, 2018. 77: p. 122-129.

Beitrag im Einzelnen:

Sichtung und Bearbeitung der Rohdaten; Vorbereitung der Klassifikation; Literaturrecherche; Vorbereitung der Daten für die Statistik; Datenverarbeitung; Diskussion und Darstellung der Ergebnisse

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study; Padberg, Stephanie; Tissen-Diabaté, Tatjana; Dathe, Katarina; Hultsch, Stefanie; Meixner, Katja; Linsenmeier, Verena; Meister, Reinhard; Schaefer, Christof; *Reproductive Toxicology*, Volume 77, April 2018, Pages 122-129

## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Christof Schaefer für die Hilfe bei der Themenfindung und die Unterstützung beim Fertigstellen der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Stephanie Padberg für die intensive Betreuung und zahlreichen Ratschläge.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des PVZ Embryonaltoxikologie danke ich für die Beratungs- und Dokumentationstätigkeit, auf die meine Arbeit fußte.

Herzlichen Dank auch an Dr. Evelin Beck und Tatjana Tissen-Diabaté für Ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.