Aus dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie
des Berliner Betriebes für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes)

DISSERTATION

Atypische Neuroleptika in der Schwangerschaft: Prospektive Kohortenstudie zu Fehlbildungsrisiken und neonatalen Anpassungsstörungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frank Habermann

aus Wolfhagen

Gutachter/in: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. C. Schaefer

2.: Prof. Dr. med. A. Riecher-Rössler

3.: Prof. Dr. med. I. Roots

Datum der Promotion: 07.09.2012

Danksagung

Undenkbar wäre diese Arbeit ohne all die Frauen, die akribisch und engagiert über ihre Schwangerschaft und ihre Kinder berichteten – dafür herzlichen Dank!

Meinem Doktorvater PD Dr. Christof Schaefer danke ich für seine wertvollen Anregungen und seine stete Unterstützung. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pharmakovigilanz und Embryonaltoxikologie in Berlin sei Dank für ihre freundschaftliche Hilfe sowie für die Beratungs- und Dokumentationstätigkeit, die diese Arbeit ermöglicht haben. Frederike Fuhlbrück, geb. Karbaum, und Prof. Dr. Reinhard Meister von der Beuth-Hochschule Berlin sowie Arthur Allignol, Universität Freiburg, danke ich für ihre Unterstützung bei der Datenanalyse. Lutz-Peter Eisenhut sei Dank für konstruktive Kritik und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Juliane Fritzsche!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung 1

2 Grundlagen 2

2.1 Medikamentenforschung an Schwangeren 2

2.1.1 Hintergrund 2

2.1.2 Anwendungsbeobachtungen 2

2.2 Neuroleptika 4

2.2.1 Klassifikation 4

2.2.2 Einsatz von Neuroleptika in der Schwangerschaft 5

2.2.2.1 Fehlbildungen 5

2.2.2.1.1 Typische Neuroleptika 5

2.2.2.1.2 Atypische Neuroleptika 6

2.2.2.2 Neonatale Anpassungsstörungen 7

2.2.2.3 Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht 8

3 Methoden 11

3.1 Studiendesign 11

3.1.1 Prospektive Kohortenstudie 11

3.1.2 Studienkohorten 11

3.1.2.1 Studiengruppe (Atypika) 11

3.1.2.2 Vergleichsgruppe I (Typika) 12

3.1.2.3 Vergleichsgruppe II (Kontrollen) 12

3.1.3 Komedikation und andere Expositionen 12

3.1.4 Zuordnung der Kontrollfälle 13

3.2 Fragestellungen 14

3.2.1 Hauptfragestellungen 14

3.2.1.1 Große Fehlbildungen 14

3.2.1.2 Neonatale Anpassungsstörungen 16

3.2.2 Nebenfragestellungen 17

3.2.2.1 Schwangerschaftsausgang 17

3.2.2.2 Postpartale Todesfälle 18

3.2.2.3 Frühgeburtlichkeit ... 18
3.2.2.4 Geburtsgewicht ... 18
3.2.3 Maternale Charakteristika als potenzielle Confounder ... 19
3.3 Null-Hypothesen ... 20
3.4 Datenerhebung ... 21
3.4.1 Beratung ... 21
3.4.2 Follow-up ... 23
3.4.3 Klassifikation der Befunde ... 26
3.4.4 Vollständigkeit der Datensätze ... 26
3.4.5 Datenbanken ... 26
3.4.6 Datenschutz ... 26
3.4.7 Statistik ... 27
3.4.7.1 Beschreibende Statistik ... 27
3.4.7.2 Analytische Statistik ... 27
3.5 Hilfsmittel ... 29
4 Ergebnisse ... 30
4.1 Dokumentierte Schwangerschaften ... 30
4.1.1 Übersicht ... 30
4.1.2 Untersuchte Neuroleptika ... 32
4.1.3 ZNS-aktive Komedikation in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I ... 33
4.1.4 Expositionen in der Vergleichsgruppe II ... 34
4.1.5 Behandlungsindikationen ... 36
4.1.6 Maternale Charakteristika ... 37
4.2 Schwangerschaftsverläufe ... 39
4.2.1 Schwangerschaftsausgänge ... 39
4.2.2 Postpartale Todesfälle ... 43
4.2.3 Charakteristika lebendgeborener Kinder ... 43
4.2.4 Zeitraum des Follow-up der Neugeborenen ... 45
4.2.5 Fehlbildungen ... 46
4.2.5.1 Signifikanztest für große Fehlbildungen ... 47
4.2.5.2 Große Fehlbildungen nach einzelnen Atypika ... 48
4.2.5.3 Große Fehlbildungen nach Organsystemen ... 49
4.2.5.4 Detailübersicht großer Fehlbildungen der Studiengruppe ... 50

4.2.5.5 Post-hoc-Signifikanztest für große kardiale Fehlbildungen 50
4.2.5.6 Differenzierte Darstellung großer kardialer Fehlbildungen 51
4.2.5.7 Expositionsphasen und embryotoxische Koexpositionen 52
4.2.6 Anpassungsstörungen 53
4.2.6.1 Signifikanztest für neonatale Anpassungsstörungen 54
4.2.6.2 Neonatale Anpassungsstörungen nach einzelnen Atypika 55
4.2.6.3 Neonatale Anpassungsstörungen nach Funktionssystemen 55
4.2.6.4 Neonatale Anpassungsstörungen nach ZNS-aktiver Komedikation 56
4.2.6.5 Detailübersicht neonataler Anpassungsstörungen der Studiengruppe 57
5 Diskussion 58
5.1 Diskussion der Ergebnisse 58
5.1.1 Hauptfragestellung große Fehlbildungen 58
5.1.2 Hauptfragestellung neonatale Anpassungsstörungen 61
5.1.3 Nebenfragestellungen 63
5.1.3.1 Schwangerschaftsausgänge 63
5.1.3.2 Totgeburten und postnatale Todesfälle 64
5.1.3.3 Frühgeburtlichkeit 64
5.1.3.4 Geburtsgewicht 64
5.2 Diskussion der Methodik 65
5.2.1 Vollständigkeit der Datensätze 66
5.2.2 Qualifikation der Studienteilnehmer 66
5.2.3 Zuverlässigkeit der Studienteilnehmer 67
5.2.4 Qualität der erhobenen Follow-up-Daten 67
5.2.5 Studienzeitraum, Zeitintervall und Dosis der Exposition 68
5.2.6 Confounder 68
5.2.7 Maternale Charakteristika 69
5.2.8 Heterogenität der Neuroleptika 69
5.2.9 Statistische Methoden 70
5.2.10 Klassifikation der Befunde 70
5.2.10.1 Fehlbildungen 70
5.2.10.2 Anpassungsstörungen 71
6 Zusammenfassung 72
7 Literaturverzeichnis 74

8 Anhang 81
9 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Gleichungen 87
10 Lebenslauf 89
11 Veröffentlichungen 90
12 Verfassererklärung 91

Abkürzungsverzeichnis

ASD	Atriumseptumdefekt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
E2B	Datenformat zur elektronischen Übertragung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
EMA	European Medicines Agency
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EUROCAT	European Registration of Congenital Anomalies and Twins
FB	Fehlbildung
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OR	Odds Ratio
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFO	persistierendes Foramen ovale
PNS	peripheres Nervensystem
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
RR	relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event
SSW	Schwangerschaftswoche (post menstruationem)
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIS	Teratology Information Service
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Eine Arzneimitteltherapie kann bei Schwangeren ebenso erforderlich sein wie bei Nichtschwangeren, wobei neben den Auswirkungen auf die Patientin auch die Folgen für das ungeborene Kind bedacht werden müssen. Nur zu wenigen Medikamenten gibt es ausreichende Daten bezüglich einer Anwendung in der Schwangerschaft. Häufig wird vom Hersteller aufgrund der unzureichenden Datenlage von einer Anwendung in der Schwangerschaft abgeraten; behandelnder Arzt und Patientin sind auf einen Off-Label-Use angewiesen. Die Folgen sind möglicherweise, dass der Arzt notwendige Medikamente vorenthält, die Patientin eine Therapie verweigert, oder dass eine gewünschte und intakte Schwangerschaft aufgrund inadäquater Risikoeinschätzung abgebrochen wird.

Zur Therapie mit Neuroleptika in der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor. Vor allem die neueren atypischen Neuroleptika sind bislang kaum systematisch untersucht. In der vorliegenden Arbeit werden Schwangerschaftsverläufe nach bzw. unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika vorgestellt, der Fokus liegt dabei auf den Parametern *große Fehlbildungen* und *neonatale Anpassungsstörungen*. Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, die Sicherheit im Umgang mit atypischen Neuroleptika in der Schwangerschaft zu verbessern.

2 Grundlagen

2.1 Medikamentenforschung an Schwangeren

2.1.1 Hintergrund

Psychotische Störungen treten mit einer Prävalenz von 1%–2% auf, das durchschnittliche Prädilektionsalter für den Ausbruch einer schizophrenen Psychose liegt bei Frauen bei etwa 26 Jahren (1–3). Bei ca. 820.000 Schwangerschaften pro Jahr in Deutschland ergibt das ca. 8.000–16.000 potenziell behandlungsbedürftige Schwangere. Zur Vermeidung oder Behandlung akuter Erkrankungen ist auch in der Schwangerschaft neben psychotherapeutischer Behandlung oft eine Arzneimitteltherapie unabdingbar (4). Randomisierte prospektive Studien an Schwangeren bezüglich antipsychotischer Medikation in der Schwangerschaft liegen nicht vor (Cochrane-Review 2009 (5)). Tierexperimentelle Ergebnisse bieten nur eine bedingte Übertragbarkeit auf den Menschen. Konsequenterweise werden antipsychotische Arzneimittel durch die Zulassungsinhaber mit Warnhinweisen bezüglich einer Anwendung in der Schwangerschaft versehen, Patientinnen und Ärzte sind zu einem Off-Label-Use mit entsprechender therapeutischer und rechtlicher Verunsicherung gezwungen (6).

2.1.2 Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen stellen den Schwerpunkt in der Erforschung der Arzneimitteltherapiesicherheit während der Schwangerschaft dar. Unterschiedliche Ansätze, teilweise überlappend, teilweise ergänzend, haben sich nach Zulassung in der sogenannten Post-Authorization-Erforschung etabliert:

Spontanreporte und Fallserien

Gemäß Berufsordnung und Arzneimittelrecht sind Ärzte und Zulassungsinhaber verpflichtet, den zuständigen Aufsichtsbehörden (BfArM[1] und PEI[2] in Deutschland) binnen definierter Fristen (i.d.R. 14 Tagen) von gravierenden Arzneimittelnebenwirkungen zu berichten. Aufgrund des naturgemäß langen Zeitabstands zwischen der Diagnose nach Geburt und des Zeitpunkts der potenziellen Schädigung in der Frühschwangerschaft ist eine vollständige Arzneimittelanamnese häufig nicht mehr möglich. Zudem werden

[1] BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bonn)
[2] PEI: Paul-Ehrlich-Institut (Langen)

ausschließlich auffällige Ereignisse erhoben, eine Erfassung unproblematischer Schwangerschaftsverläufe nach Arzneimittelexposition erfolgt nicht.

Registerverknüpfung (*record linkage*)

In Ländern mit zentraler Erfassung von Krankheitsdaten der Bevölkerung kann eine Verknüpfung verschiedener medizinischer Register erfolgen. Zum Beispiel konnte durch Verknüpfung von Daten des *Swedish Medical Birth Registry* mit Daten des *Swedish Cancer Registry* mit hoher statistischer Signifikanz belegt werden, dass kein Zusammenhang (wie in kleineren vorhergehenden Studien vermutet) zwischen intramuskulärer Vitamin-K-Gabe beim Neugeborenen und erhöhter kindlicher Krebsrate besteht (7).

Fehlbildungsregister

Fehlbildungsregister erfassen zentral gemeldete Fehlbildungen basierend auf Auswertungen von Perinatal- und Neonatalerhebungen, die zur gynäkologischen beziehungsweise neonatologischen Qualitätskontrolle genutzt werden (passiv) oder durch systematische Erfassung möglichst aller Neugeborenen aus einem begrenztem Bezirk durch entsrechend geschulte Kinderärzte (aktiv) (8). Durch passive Register werden in Europa ca. 25% aller Geburten erfasst (EUROCAT[3] (9)), als aktives Register erfasst beispielsweise das Geburtsregister Mainz 88% der Geburten in der Region Rheinhessen[4] (10). Die Arzneimittelanamnese der Frühschwangerschaft erfolgt retrospektiv. Erfasst werden neben den Schwangerschaftsausgängen (Lebendgeburt, Totgeburt, Abbruch oder Abort) und Neugeborenen-Parametern wie z.B. Geburtsgewicht und Körperlänge in erster Linie Fehlbildungen. Neonatale Anpassungsstörungen bleiben unberücksichtigt.

Teratologische Informationszentren (*Teratology Information Services*)

Teratology Information Services (TIS) sind Einrichtungen, die Laien und Fachkräfte bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln, Exposition gegenüber Chemikalien oder diagnostischen Verfahren in der Schwangerschaft beraten sowie prospektive Kohortenstudien durchführen. Das *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS) ist ein Zusammenschluss europäischer teratologischer Zentren (11; 12). Eine

[3] EUROCAT: European Registration of Congenital Anomalies and Twins
[4] Zeitraum 1990–2001

vergleichbare Organisation in Nordamerika ist die *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) (13). In diesen Einrichtungen erfolgt eine individuelle Beratung Schwangerer oder ihrer behandelnden Ärzte überwiegend zum Zeitpunkt der Frühschwangerschaft. Die Empfehlungen orientieren sich nicht ausschließlich an den Angaben der Arzneimittelhersteller, sondern am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand. Über die Zulassungsstudien hinaus werden publizierte Informationen zu den jeweiligen Arzneimitteln bezüglich Schwangerschaft sowie Erkenntnisse aus Anwendungsbeobachtungen der Einrichtungen resultierend aus der Beratungstätigkeit berücksichtigt. Als Folge kann auch eine Empfehlung zu einem Off-Label-Use Beratungsinhalt sein (11; 14–16).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Auswertung dokumentierter Schwangerschaftsverläufe unter Neuroleptika-Exposition des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie (PVZ) Berlin. Das Institut ist Teil des Berliner Betriebes für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes Berlin) und wird industrieunabhängig ausschließlich aus Bundes- und Landesmitteln finanziert. Auftrag der Einrichtung ist neben Beratung und Erforschung von Arzneistoffen oder toxischen Expositionen in Schwangerschaft und Stillzeit eine Erfassung und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen.
Das Institut wurde 1988 auf Initiative der Berliner Senatsgesundheitsverwaltung gegründet. Mit jährlich 12.000–14.000 Beratungen ist es eine der größten Einrichtungen dieses Schwerpunktes weltweit.

2.2 Neuroleptika

2.2.1 Klassifikation

Die Einteilung der Neuroleptika wird kontrovers diskutiert (17). Die Gruppierung erfolgt nach klinischem Aspekt, Wirkmechanismus oder dem Zeitpunkt der Arzneimittel-Entwicklung.
Der klinische Aspekt bezieht sich in erster Linie auf extrapyramidale Nebenwirkungen (Früh- und Spätdyskinesien) und Prolaktinspiegelerhöhungen. Diese Nebenwirkungen wurden beim ersten effektiven Neuroleptikum Chlorpromazin (Markteinführung in Deutschland 1953) beobachtet, ebenso bei den nachfolgenden Vertretern dieser Substanzgruppe (Übersicht in (18)). Clozapin (Markteinführung in Deutschland 1972) gilt als

erster Wirkstoff einer Gruppe mit weniger ausgeprägten extrapyramidalen und Prolaktinspiegel-erhöhenden Nebenwirkungen, die daher als „atypische“ Neuroleptika bezeichnet wurden. Die Wirkmechanismen typischer und atypischer Neuroleptika unterscheiden sich zum Teil voneinander, überlappen sich jedoch auch in einigen Aspekten, eine klare Grenze ist nicht definiert. Gemeinsam weisen alle Neuroleptika einen zentralen Dopamin-Rezeptorantagonismus auf. Typische Neuroleptika wirken vorrangig über einen D_2- (und D_3) Rezeptor-Antagonismus, durch den auch die im Vergleich zu Atypika ausgeprägten dopaminerg-cholinergen Nebenwirkungen erklärt werden, welche z.T. durch Anticholinergika unterdrückbar sind. Atypika wirken zusätzlich über eine Blockade weiterer Rezeptoren, insbesondere von 5-HT_2-Rezeptoren und teilweise anticholinerg (Übersicht in (19; 20)).

Der Aspekt der Markteinführung wird durch die Bezeichnungen *first generation antipsychotics* und *second generation antipsychotics* ausgedrückt, die überwiegend im angelsächsischen Sprachraum Verwendung finden.

In der vorliegenden Arbeit wird die in der klinischen Praxis übliche Einteilung in typische und atypische Neuroleptika verwendet (4).

2.2.2 Einsatz von Neuroleptika in der Schwangerschaft

2.2.2.1 Fehlbildungen

2.2.2.1.1 Typische Neuroleptika

Trotz langjähriger Marktpräsenz liegen nur wenige systematische Studien zur Anwendung typischer Neuroleptika in der Schwangerschaft vor. Neben meist retrospektiven Fallberichten gibt es nur wenige prospektive Studien. In einer ENTIS-Studie aus dem Jahr 2005 (21) erfolgte ein Vergleich zwischen im 1. Trimenon mit den Butyrophenonen Haloperidol (n=188) und Penfluridol (n=27) exponierten Schwangerschaften und einer nicht exponierten Kontrollgruppe (n=631). Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Rate großer Fehlbildungen[5].

In einer Studie mit Daten des schwedischen Geburtsregisters wurden die Ausgänge mit Antipsychotika im 1. Trimenon exponierter Schwangerschaften ausgewertet. In diesem Register wurden mehr als 97% der nationalen Schwangerschaftsverläufe erfasst, über-

[5] Als große Fehlbildung werden strukturelle Defekte eines Neugeborenen definiert, die ausgeprägte medizinische, chirurgische und/oder kosmetische Konsequenzen haben und die Lebensfähigkeit beeinträchtigen können (22)

wiegend prospektiv (23). Untersuchte typische Neuroleptika waren Flupentixol (n=98,) Haloperidol (n=77), Perphenazin (n=90), Zuclopenthixol (n=75), Levomepromazin (n=50), Fluphenazin (n=17) und Chlorprothixen (n=5). Es zeigte sich für die Gruppe aller Neuroleptika ein im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöhtes Risiko großer Fehlbildungen (OR[6] 1,52; 95% KI[7] 1,05–2,19), jedoch ohne ein spezifisches Fehlbildungsmuster (24).

Aus einer prospektiven Vergleichsstudie zur Anwendung von Antihistaminika im 1. Trimenon liegen weiterhin 13 mit Promethazin exponierte Schwangerschaften vor (25). Ältere retrospektive Studien werteten 244 Schwangerschaftsverläufe mit Fluphenazin (26) und 96 mit Haloperidol (27) aus.

In keiner der aufgeführten Studien zeigt sich ein Anhaltspunkt für ein deutlich erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder ein spezifisches Fehlbildungsmuster.

Zu Melperon, Clopenthixol, Perazin, Pipamperon, Fluspirilen, Pimozid, Prothipendyl, Sulpirid und Triflupromazin in der Schwangerschaft liegen keine systematischen Studien mit größeren Fallzahlen vor.

2.2.2.1.2 Atypische Neuroleptika

Auch zur Anwendung von atypischen Neuroleptika in der Schwangerschaft existieren nur wenige systematische Studien. Die Untersuchung des schwedischen Geburtsregisters schloss neben o.g. Schwangerschaftsverläufen mit Exposition typischer Neuroleptika auch atypische Neuroleptika ein (Olanzapin n=79; Risperidon n=49; Quetiapin n=36) (24). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate großer Fehlbildungen zwischen den mit Atypika und Typika exponierten Schwangerschaften (p=0,82). Eine Studie des kanadischen *Motherisk*-Programms, des *Israel Teratogen Information Service Jerusalem* und der *Drug Safety Research Unit Southampton* (Großbritannien) erhob Expositionen von Olanzapin (n=60), Risperidon (n=51) und Quetiapin (n=36) (28). Aus der *Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database* werteten Goldstein et al. 23 prospektiv und 11 retrospektiv erhobene Verläufe unter Olanzapin aus (29). Als Kongressbeitrag stellte der *Israel Teratogen Information Service Jerusalem* 97 Schwangerschaftsverläufe unter Risperidon im 1. Trimenon vor (30); der französische *Teratology Information Service Lyon* wertete den Verlauf nach

[6] OR: Odds Ratio
[7] KI: Konfidenzintervall

Exposition mit Olanzapin (n=62) und Risperidon (n=26) aus (31). Ältere prospektive Arbeiten liegen zu Clozapin mit 14 Schwangerschaftsverläufen (32) bzw. 80 dokumentierten Schwangerschaftsausgängen (33) vor. In diesen Arbeiten zeigte sich ebenfalls keine deutliche Erhöhung der Rate großer Fehlbildungen oder ein spezifisches Fehlbildungsmuster.

Eine signifikant erhöhte Rate an Fehlbildungen – im Unterschied zu anderen Studien wurde nicht zwischen großen und kleinen Fehlbildungen differenziert – mit 11,4% (8/70) vs. 4,2% (21/500; $p<0,01$; RR[8]=2,7; 95% KI 1,25–5,91) wurde lediglich in einer bislang als Abstrakt veröffentlichten Studie des *Instituts für Reproduktionstoxikologie Ravensburg* nach Exposition mit Clozapin (n=36), Risperidon (n=18), Olanzapin (n=35) und Quetiapin (n=6) im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe nachgewiesen (34).

Zu den Substanzen Ziprasidon und Zotepin liegen keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Für Amisulprid und Aripiprazol existieren lediglich Einzelfallberichte.

Über die aus prospektiven Studien mit Kontrollgruppen gewonnen Daten hinaus gibt es Einzelfallberichte oder retrospektive Fallsammlungen, in denen sich nach Exposition mit atypischen Neuroleptika kein deutlich erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder spezifisches Fehlbildungsmuster zeigt (Übersichten in (3; 35–38)).

2.2.2.2 Neonatale Anpassungsstörungen

Nach maternaler Neuroleptika-Exposition bis zum Ende der Schwangerschaft wurden unterschiedliche Auffälligkeiten bei Neugeborenen beobachtet, z.B. extrapyramidale Nebenwirkungen in Form von Tremor, Trinkschwäche, Torticollis, abnormen Bewegungen und erhöhtem Muskeltonus (39). Nur wenige Studien erfassen solche Anpassungsstörungen systematisch. In einer ENTIS-Studie mit den Butyrophenonen Haloperidol (n=188) und Penfluridol (n=27) exponierten Schwangerschaften zeigten sich 5% der Neugeborenen auffällig. Beschrieben wurden respiratorische Störungen, Hyperreflexibilität, muskuläre Hypotonie, Zittrigkeit, Unruhe und Trinkschwäche (21). Schwerpunkt dieser Arbeit allerdings war ein Vergleich der Schwangerschaftsausgänge und Fehlbildungsraten. Zur Beurteilung von neonatalen Anpassungsstörungen fehlten relevante Angaben, z. B. die Expositionsdauer über das 1. Trimenon hinaus oder die Häufigkeit

[8] RR: relatives Risiko

von Anpassungstörungen der Kontrollgruppe. Ein anderer Fallbericht beschreibt extrapyramidale Symptome des Neugeborenen nach Haloperidol-Exposition (40). Weiterhin liegen Berichte über Dyskinesien (39; 41) oder neonatale Hypothermie (42) vor. In einer Studie des *Israel Teratogen Information Service Jerusalem* wurden bei 11,3% der Atypika- (n=71) und bei 7,0% der Typika-exponierten (n=47) Neugeborenen postnatale Symptome beobachtet (30). In einer Postmarketing-Analyse zu Risperidon zeigten sich in 37 retrospektiv erhobenen Fällen Anpassungsstörungen bei den Neugeborenen, die sich als Bewegungsstörungen (n=9), Übererregbarkeit (n=8), Trinkschwäche (n=8), Somnolenz (n=4) und Krampfanfälle (n=3) äußerten oder allgemein als Entzugssymptome (n=13) gewertet wurden (43).

Ein transplazentarer Substanzübertritt, der unter anderem eine Ursache für neonatale Anpassungsstörungen darstellen könnte, wurde in einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 bei vier Neuroleptika untersucht: Quetiapin zeigte den geringsten Übergang (23,8% ± 11,0%), gefolgt von Risperidon (49,2% ± 33,9%), Haloperidol (65,5% ± 40,3%) und Olanzapin (72,1% ± 42,0%). Neonatale Anpassungsstörungen, die zu einer Überwachung oder Behandlung in einer Neugeborenen-Intensivstation führten, zeigten sich bei keinem der Risperidon- und Haloperidol-exponierten (0/6 bzw. 0/13), bei 30,8% (4/14) der Olanzapin- und bei 9,5% (2/21) der Quetiapin-exponierten Neugeborenen (44).

2.2.2.3 Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht

An Schizophrenie erkrankte Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte und Frühgeburten auf. In einer aktuellen Meta-Analyse von Matevosyan wurden ein erhöhtes Spontanabortrisiko mit einem RR von 2,04 (95% KI 0,88–1,28) und eine erhöhte Frühgeburtlichkeit mit einem RR von 1,98 (95% KI 0,19–2,79) berechnet (45). Als mögliche Ursachen wurde neben der Grunderkrankung ein höheres Durchschnittsalter und erhöhter Nikotinkonsum an Schizophrenie erkrankter Schwangerer beschrieben.

Über den Einfluss einer Neuroleptika-Therapie auf die Frühgeborenenrate zeigen die bisherigen Studien ein uneinheitliches Bild. Eine mit 13,9% signifikant höhere Rate an Frühgeburten fand sich nach Exposition mit Haloperidol (n=188) oder Penfluridol (n=27) gegenüber einer nicht exponierten Kontrollgruppe (n=631) mit 6,9% (21). Bei einer Auswertung von Daten der *Taiwan National Health Insurance Research Database* zeigte sich beim Vergleich Schwangerer, die mit typischen Neuroleptika (n=194) be-

handelt worden waren, mit einer ebenfalls erkrankten, aber unbehandelten Kontrollgruppe (n=454) eine signifikant höhere Frühgeburtenrate (OR=2,46; 95% KI 1,50–4,11) (46). Kein signifikanter Unterschied in der Frühgeburtlichkeit zeigte sich hingegen in den anderen o.g. prospektiven Vergleichsstudien, in denen mit atypischen oder typischen Neuroleptika exponierte Schwangerschaften mit Kontrollgruppen unbehandelter, nicht an psychiatrischen Erkrankungen leidender Schwangerer verglichen wurden (28; 29; 31).

Die Spontanabortraten der aufgeführten prospektiven Studien wiesen erhebliche Unterschiede auf: Eine Spontanabortrate von 6,7% (5/75) der Atypika-exponierten vs. 11,5% (65/565) der nicht exponierten Kontrollschwangerschaften fanden Paulus et al. (34). Bei McKenna et. al betrug die Spontanabortrate der Atypika-exponierten 14,5% (22/151), die der nicht exponierten Kontrollgruppe 8,6% (13/151) (28). Goldstein et al. ermittelten bei Olanzapin-exponierten Schwangerschaften eine Spontanabortrate von 13% (3/23) im Vergleich zu 15% einer historischen Vergleichsgruppe (29). In der Studie von Garayt et al. wurde eine Spontanabortrate von 9% (8/89) der Atypika-Exponierten vs. 7% (10/143) der Typika-Exponierten vs. 7% (12/178) der nicht exponierten Kontrollgruppe berichtet (31).

In keiner dieser Studien war ein Unterschied der Spontanabortraten zwischen den Neuroleptika- und den Kontrollgruppen statistisch signifikant. Die Berechnungsmethoden der Spontanabortraten unterschieden sich zwischen den Studien, beispielsweise wurden elektive Schwangerschaftsabbrüche unterschiedlich berücksichtigt, oder unterschiedliche Zeitpunkte des Studieneintritts der Schwangeren nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Ein direkter Vergleich der Raten zwischen den Studien ist somit nicht möglich.

Ein geringeres Geburtsgewicht nach maternaler Exposition mit typischen Neuroleptika wurde in o.g. ENTIS-Studie nach Exposition mit Haloperidol (n=188) oder Penfluridol (n=27) in der Schwangerschaft im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe (n=631) festgestellt, wobei die Kinder der Neuroleptikagruppe mit durchschnittlich 3250 g leichter waren als die Neugeborenen der Kontrollgruppe (3415 g) (21). Eine Studie des britischen *National Teratology Information Service Newcastle* fand ebenfalls ein signifikant geringeres Geburtsgewicht in der Gruppe mit typischen Neuroleptika exponierter Neugeborener (n=45) im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe (n=38) (47).

Die Auswirkungen einer Therapie mit atypischen Neuroleptika auf das Geburtsgewicht werden kontrovers diskutiert. Beispielsweise zeigte sich bei McKenna et al. eine höhere Rate an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht nach Einnahme von atypischen Neuroleptika in der Schwangerschaft im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe (10% vs. 2%) (28). Im Gegensatz dazu fanden Newham et al. ein signifikant höheres Geburtsgewicht nach Atypika-Exposition im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollfällen (47). Zu ähnlichen Befunden kamen Garayt et al., die ein signifikant höheres Geburtsgewicht nach Atypika-Exposition im Vergleich zu Typika ermittelten (p=0,01), wobei sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte (31). Lin et al. fanden anhand der Daten der *Taiwan National Health Insurance Research Database* bei 696 an Schizophrenie erkrankten und mit Neuroleptika (Atypika und Typika) behandelten Schwangeren keinen signifikanten Unterschied beim Geburtsgewicht der Neugeborenen der unbehandelten und der mit Neuroleptika behandelten Gruppe (46). Ebenso zeigten sich bei Reis et al. (24) keine signifikanten Unterschiede.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Das Design dieser Studie folgt den STROBE[9]-Kriterien, einem 22-Punkte-Katalog mit Leitlinien zur verbesserten Transparenz von Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien (48). Anwendungsbeobachtungsstudien durch ein Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum weisen einige spezifische Besonderheiten auf. Beispielsweise ist die Studienpopulation dynamisch, d.h. Schwangere können zu unterschiedlichen Schwangerschaftszeitpunkten aufgenommen werden. Die Beratung durch das PVZ kann den Therapieverlauf maßgeblich beeinflussen, somit sind die Studien teilweise interventionell – jedoch nicht aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen, sondern aufgrund des individuellen Krankheitsverlaufs und der Therapieoptimierung im Sinne der einzelnen Patientin (49).

3.1.1 Prospektive Kohortenstudie

In der vorliegenden Arbeit wurden prospektiv dokumentierte Schwangerschaftsverläufe des PVZ Berlin mit einem Studieneintritt im Zeitraum Januar 1997 bis März 2009 ausgewertet. Der mögliche Einschlusszeitraum bezogen auf die Schwangerschaft lag zwischen Konzeption (SSW[10] 2) und Geburt. Berücksichtigt wurden nur Fälle, bei denen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Schwangerschaftsausgang noch nicht bekannt war. Retrospektive Fälle, in denen die Meldung aufgrund einer Fehlbildung oder Anpassungsstörung eines Neugeborenen, eines auffälligen Ultraschallbefundes oder anderwärtigen pathologischen Befunds während der Schwangerschaft erfolgte, wurden ausgeschlossen.

3.1.2 Studienkohorten

3.1.2.1 Studiengruppe (Atypika)

Die Patientinnen der Studiengruppe wurden mit mindestens einem atypischen Neuroleptikum in der Schwangerschaft behandelt. Anzahl atypischer Neuroleptika, Dosis und

[9] STROBE: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
[10] SSW: Schwangerschaftswoche post menstruationem

Einnahmedauer waren beliebig. Eine Komedikation mit einem typischen Neuroleptikum war möglich.

3.1.2.2 Vergleichsgruppe I (Typika)

In der Vergleichsgruppe I erfolgte die Exposition mit mindestens einem typischen Neuroleptikum in der Schwangerschaft, Dosis und Einnahmedauer waren beliebig. Eine Komedikation mit einem atypischen Neuroleptikum war ausgeschlossen.

3.1.2.3 Vergleichsgruppe II (Kontrollen)

Schwangerschaften der Vergleichsgruppe II durften weder mit Neuroleptika noch mit teratogenen oder fetotoxischen Substanzen exponiert worden sein.

Verschiedene Ansatzpunkte zur Auswahl teratogener oder fetotoxischer Substanzen kamen in Betracht: Die restriktivste Variante wäre ein Ausschluss jeglicher Medikamente oder chemischer Substanzen gewesen. Der am weitesten gefasste Ansatz hätte nur Expositionen mit bekannten Teratogenen ausgeschlossen, alle anderen Substanzen oder Chemikalien – möglicherweise auch mit einer unbekannten bzw. bislang nicht untersuchten Teratogenität oder Fetotoxizität – wären erlaubt gewesen. Für die vorliegende Studie wurde ein im Rahmen von ENTIS-Studien bevorzugter Mittelweg (11) gewählt: Neben Schwangerschaften ohne jegliche Exposition wurden auch Schwangerschaftsverläufe berücksichtigt, in denen eine Exposition mit Medikamenten oder anderen Substanzen erfolgt war, die gut belegt als nicht teratogen oder fetotoxisch galten. Bei dieser Bewertung konnte auch der Einnahmezeitraum ein Einschluss- oder Ausschlusskriterium darstellen, da die Unbedenklichkeit eines Medikaments in der Schwangerschaft vom Expositionszeitraum abhängen konnte, z.B. war eine Exposition mit dem Tetracyclin Doxycyclin im 1. Trimenon erlaubt, da dies als unbedenklich eingestuft wird. Eine Anwendung im 2. und 3. Trimenon führte hingegen aufgrund einer möglichen Fetotoxizität der Tetracycline zu einem Ausschluss als Kontrollfall.

3.1.3 Komedikation und andere Expositionen

In der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe I war die Komedikation nicht beschränkt. Potenzielle Teratogene wurden in diesen Kohorten nicht ausgeschlossen, da Fehlbildungen nicht zwingend einem bekannten Teratogen zuzuordnen sind, sondern

auch durch eines der Neuroleptika bedingt sein können. Bei diesen Fällen wurde die Zuordnung der Fehlbildung zu Neuroleptikum oder bekanntem Teratogen im Nachhinein im Einzelnen diskutiert. Ebenso gab es keinen Ausschluss von Medikamenten, die neonatale Anpassungstörungen hervorrufen konnten, die Exposition wurde gesondert erfasst und ihr Einfluss als Gruppe bewertet.

3.1.4 Zuordnung der Kontrollfälle

Die nicht exponierten Kontrollfälle der Vergleichsgruppe II wurden im 2:1-Verhältnis zur Studiengruppe ausgewählt. Um Unterschiede durch Fortschritte beispielsweise in der Diagnostik von Fehlbildungen während des Beobachtungszeitraums zwischen den Kohorten auszuschließen, erfolgte ein dem Studieneinschluss entsprechendes jahrgangsweises *matching*, ggf. fehlende Fälle wurden aus dem vorhergehenden Jahrgang ergänzt. Die Auswahl der benötigten Kontrollfälle pro Studienjahr erfolgte mithilfe einer Zufallsfunktion der Statistiksoftware „R“ (http://www.r-project.org) aus den entsprechenden Fällen des PVZ Berlin.

Für die Vergleichsgruppe I erfolgte kein *matching*, es wurden alle verfügbaren Fälle des PVZ Berlin eingeschlossen.

3.2 Fragestellungen

Die Hauptfragestellungen waren ein Vergleich von großen Fehlbildungen und neonatalen Anpassungsstörungen zwischen den Studienkohorten. Als Nebenfragestellung wurden Schwangerschaftsausgänge, postpartale Todesfälle, Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht zwischen den Gruppen verglichen.

3.2.1 Hauptfragestellungen

3.2.1.1 Große Fehlbildungen

Die erste Hauptfragestellung war ein Vergleich der Raten großer Fehlbildungen zwischen den Studienkohorten. Als große Fehlbildung werden strukturelle Defekte eines Neugeborenen definiert, die ausgeprägte medizinische, chirurgische und/oder kosmetische Konsequenzen haben und die Lebensfähigkeit beeinträchtigen können (22).

Ein potenzieller teratogener Mechanismus von Neuroleptika ist nicht bekannt, im Rahmen dieser Studie konnte lediglich eine zeitliche Korrelation zwischen Exposition und Fehlbildung untersucht werden. Als vulnerable Phase wurde zunächst das gesamte 1. Trimenon, d.h. die Phase der Embryogenese, als empfindlich gegenüber teratogenen Einflüssen betrachtet. Fehlbildungen nach Expositionen im 2. und 3. Trimenon, ebenso wie nachweislich genetische Ursachen einer Fehlbildung, wurden bei der Berechnung der Fehlbildungsraten nicht berücksichtigt.

Innerhalb des 1. Trimenons erfolgt die Anlage der einzelnen Organsysteme zu unterschiedlichen Zeitpunkten, so dass auch unterschiedliche vulnerable Phasen anzunehmen sind (Abbildung 3.1). Somit ist beispielsweise ein Zusammenhang zwischen einer Gaumenspaltenfehlbildung und einer ausschließlichen Exposition bis SSW 4 unwahrscheinlich, obwohl das 1. Trimenon betroffen ist. Bei Expositionen, die nicht über das gesamte 1. Trimenon erfolgten, wurde diese Einschränkung berücksichtigt und für die entsprechenden Fälle im Einzelnen dargestellt.

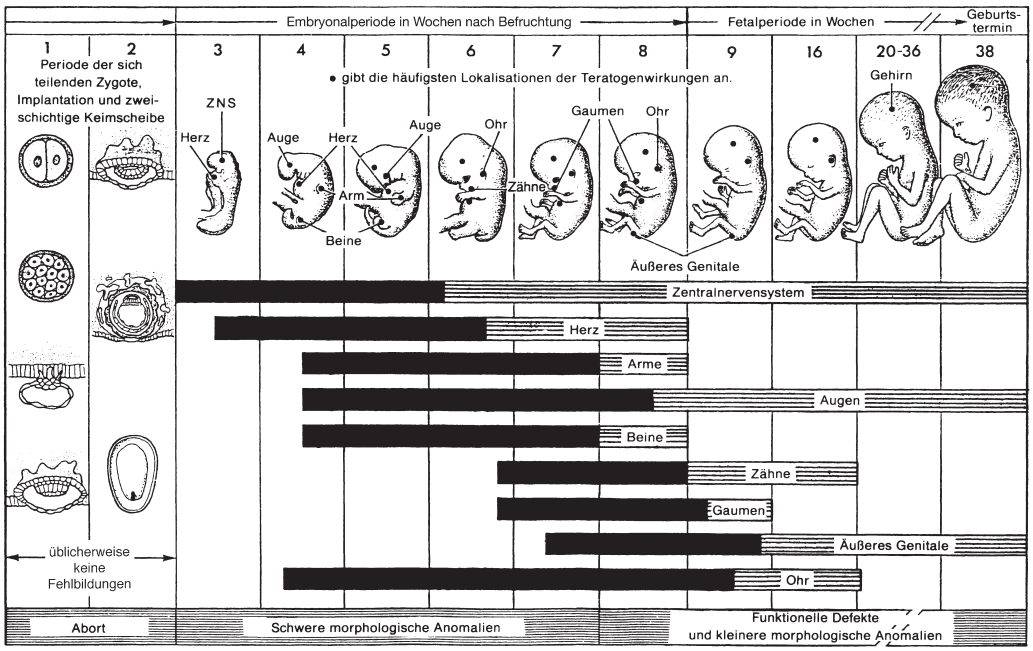

Abbildung 3.1 Empfindliche Phasen der Schwangerschaft. *Schwarz*: besonders kritische Phasen; *grau*: weniger empfindliche Phasen. Angegeben sind Schwangerschaftswochen nach Konzeption. Abbildung nach (4).

Zur Ermittlung der Fehlbildungsraten wurden nicht nur die Fehlbildungen bei Lebendgeborenen, sondern auch Fehlbildungen bei Schwangerschaftsverlusten, d.h. Schwangerschaftsabbrüchen, Spontanaborten und Totgeborenen berücksichtigt (Gleichung 3.1). Die Raten für große, kleine oder genetisch bedingte Fehlbildungen wurden gesondert berechnet. Jede Entität (Embryo, Fetus oder Neugeborenes) wurde auch mit multiplen Fehlbildungen nur einmal berücksichtigt.

Gleichung 3.1 Berechnung der Fehlbildungsrate.

$$Fehlbildungsrate = \frac{n\,(Entitäten\ mit\ Fehlbildungen)}{n\,(Lebendgeborene) + n\,(Schwangerschaftsverluste\ mit\ Fehlbildungen)}$$

Um neben den Fehlbildungsraten einen differenzierten Vergleich der Kohorten zu ermöglichen, wurden die großen Fehlbildungen nach Organsystemen eingeteilt. Dabei wurden multiple Fehlbildungen eines Neugeborenen in einem Organsystem nur einfach gezählt. Traten hingegen Fehlbildungen in mehreren Organsystemen auf, wurden diese Organsystem-unabhängig gesondert aufgeführt.

3.2.1.2 Neonatale Anpassungsstörungen

Die zweite Hauptfragestellung betraf den Vergleich der Raten neonataler Anpassungsstörungen zwischen den Studienkohorten. Im Gegensatz zu der o.g. Definition von Fehlbildungen gibt es keine anerkannte Definition neonataler Anpassungsstörungen. Nachgeburtliche Auffälligkeiten eines Neugeborenen können vielfältig in Erscheinung treten, sich in respiratorischen, kardialen, gastrointestinalen oder neurologischen Störungen darstellen. Als Ursache werden toxische Effekte oder Entzugserscheinungen nach intrauteriner Exposition angenommen (50).

In dieser Studie wurden in Anlehnung an die Kriterien zur SAE[11]-Meldung für Arzneimittel (51; 52) Ereignisse als neonatale Anpassungsstörungen betrachtet, die einer medizinischen Intervention bedurften, bleibende Schäden verursachten oder zu einer (verlängerten) Hospitalisierung führten. Anpassungsstörungen mit bekannter Ursache, bei denen ein Einfluss der Medikation unwahrscheinlich ist, z.B. Infektionen, Geburtstraumata oder genetisch bedingte Erkrankungen, wurden ausgeschlossen.

Aufgrund der überwiegend kurzen Halbwertszeiten der Studien- oder Vergleichsmedikation wurden für die Auswertung der Fragestellung neonataler Anpassungsstörungen nur Schwangerschaften der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I berücksichtigt, die mindestens in der letzten Woche der Schwangerschaft exponiert waren.

Um einen quantitativen Vergleich zwischen den Kohorten zu ermöglichen, erfolgte eine Aufteilung der Anpassungsstörungen in respiratorische, kardiale, gastrointestinale oder neurologische Störungen. Traten bei einem Neugeborenen mehrere Störungen in einem Funktionssystem auf, wurde dieses nur einfach aufgeführt. Auffälligkeiten in mehreren Funktionssystemen wurden als multiple Störungen gesondert dargestellt.

Die Rate der Anpassungsstörungen bezieht sich auf die Anzahl der Lebendgeborenen und wird gemäß Gleichung 3.2 berechnet.

Gleichung 3.2 Berechnung der Anpassungsstörungsrate.

$$Anpassungsstörungsrate = \frac{n\,(Lebendgeborene\ mit\ Anpassungsstörungen)}{n\,(Lebendgeborene)}$$

[11] SAE: Serious Adverse Event

3.2.2 Nebenfragestellungen

3.2.2.1 Schwangerschaftsausgang

Eine Schwangerschaft kann mit einem von vier möglichen Ereignissen enden:

- Lebendgeburt: Als Lebendgeburt wird jedes Kind, das unabhängig von der Gestationswoche nach seiner Geburt atmet oder andere Lebenszeichen zeigt, definiert.
- Abbruch: Ein Schwangerschaftsabbruch ist eine elektive Beendigung der Schwangerschaft.
- Abort: Das Ausstoßen und/oder Versterben eines Embryos/Fetus mit einem Gewicht von weniger als 500 g wird als Abort bezeichnet.
- Totgeburt: Feten mit einem Gewicht über 500 g, die ohne erkennbare Lebenszeichen geboren werden, werden als Totgeburten bezeichnet.

Schwangerschaftsabbruch, Abort und Totgeburt können direkt oder indirekt Folge einer Medikation sein: Eine embryotoxische Substanz kann zu einer erhöhten Spontanabortrate führen, Totgeburten können die Folge einer Fetotoxizität sein. Soziale Umstände, auch Ängste vor einer – möglicherweise bloß vermeintlichen – Gefahr medikamenteninduzierter Fehlbildungen können eine erhöhte Schwangerschaftsabbruchrate zur Folge haben (53).

Wie bei Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsverlauf üblich, lag der Zeitpunkt des Studieneintritts nicht zu Beginn der Schwangerschaft (Konzeption), sondern mit erheblicher Variabilität durchschnittlich in der 8. bis 9. SSW. Das bedeutet, dass ein Großteil der Spontanaborte nicht erfasst wurde und je nach durchschnittlichem Studieneintritt der zu untersuchenden Kohorten unterschiedlich hoch war. Des Weiteren sind die möglichen Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Totgeburt, Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch konkurrierende Ereignisse, d.h. ein hoher Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen beeinflusst den Anteil an Spontanaborten. Bei prospektiven Schwangerschaftsstudien führt somit eine auf einfachen Verhältniszahlen beruhende Berechnung der Spontanabortrate möglicherweise zu grob verfälschten Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit fand deshalb eine Darstellung der kumulativen Inzidenzen Anwendung, die einen differenzierten Vergleich der Ereignisse in offenen Kohortenstudien ermöglicht (54).

3.2.2.2 Postpartale Todesfälle

Auch Todesfälle Neugeborener können im Zusammenhang mit einer Medikation der Mutter während der Schwangerschaft stehen (53), alle Todesfälle von Neugeborenen der Studiengruppen während des Follow-up-Zeitraums wurden ohne zeitliche Beschränkung berücksichtigt und im Einzelfall diskutiert.

3.2.2.3 Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburt wird eine Geburt vor Vollendung der 37. SSW betrachtet. Frühgeburtlichkeit kann neben mütterlicher Infektion, vorzeitigem Blasensprung oder Plazentainsuffizienz auch Folge einer fetotoxischen Einwirkung durch Medikamente sein. Des Weiteren ist eine erhöhte Fehlbildungsrate mit gesteigerter Frühgeburtlichkeit assoziiert (55). Außerdem weisen Frühgeborene vermehrt Anpassungsstörungen auf. Die Frühgeborenenrate wird nach Gleichung 3.3 ermittelt.

Gleichung 3.3 Berechnung der Frühgeborenenrate.

$$Frühgeborenenrate = \frac{n\,(Frühgeborene)}{n\,(Lebendgeborene)}$$

3.2.2.4 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht Neugeborener kann von vielen Faktoren beeinflusst werden, beispielsweise maternalen Charakteristika wie Alter, Anzahl vorhergegangener Schwangerschaften, Gewicht, Nikotinkonsum, Stoffwechselerkrankungen und sozioökonomische Bedingungen der Mutter (53). Als Neugeborenen-Charakteristikum hat neben dem Geschlecht vor allem das Gestationsalter zur Geburt einen entscheidenden Einfluss auf das Geburtsgewicht. Frühgeburtlichkeit gilt als Hauptfaktor für ein sehr niedriges Geburtsgewicht (<2500 g), eine niedriges Geburtsgewicht Reifgeborener deutet auf intrauterine Mangelentwicklung (53).

3.2.3 Maternale Charakteristika als potenzielle Confounder

Zur Beurteilung einer Vergleichbarkeit der Studienkohorten wurden Charakteristika erfasst, die als potenzielle Confounder[12] für einen Schwangerschaftsausgang gelten (49; 53), zu diesen zählen:

- Alter der Schwangeren (zum Studieneintritt)
- Schwangerschaftswoche bei Studieneintritt
- Alkoholkonsum
- Nikotinkonsum
- Anzahl vorangegangener Spontanaborte
- Anzahl vorangegangener Schwangerschaften mit Fehlbildungen
- Gestationswoche bei Geburt

Für Alkohol und Nikotin ist keine Schwellendosis für teratogene oder fetotoxische Effekte bekannt. Um eine geringe, möglicherweise unerhebliche, von einer relevanten Exposition zu unterscheiden, wurde als potenzieller Confounder ein Konsum von mehr als einem alkoholischen Getränk[13] oder von mehr als fünf Zigaretten pro Tag definiert.

Die zugrunde liegende Erkrankung, Begleiterkrankungen, Komedikation und Drogenkonsum der Schwangeren stellen weitere potenzielle Confounder dar. Aufgrund der Einschlusskriterien der Vergleichsgruppe II, die keine in Bezug auf den Schwangerschaftsausgang relevante Medikation, toxische Exposition oder Erkrankung erlauben, ist hierzu nur ein Vergleich zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I möglich:

- Anzahl der Neuroleptika

Eine Mehrfachtherapie mit Neuroleptika kann mehrere Gründe haben, z.B. als Kombinationstherapie bei einem unter Monotherapie nicht ausreichend einstellbarem Krankheitsverlauf oder als Folge eines Therapiewechsels bei Therapieversagen während der Schwangerschaft. Beides ist möglicherweise Ausdruck eines schweren Krankheitsverlaufs.

- Anzahl anderer ZNS[14]-aktiver Medikamente

Eine Komedikation mit anderen ZNS-aktiven Medikamenten ist möglicherweise ebenfalls Ausdruck eines schweren Krankheitsverlaufs. Auch können unerwünschte Arznei-

[12] Confounder *engl.:* Störgrößen
[13] Ein alkoholisches Getränk entspricht einem Glas Bier, einem Glas Wein oder einem Cocktail mit pauschal geschätztem Alkoholgehalt von 10–15 g.
[14] ZNS: zentrales Nervensystem

mittelinteraktionen die Folge einer Kombinationstherapie von Psychopharmaka sein (Übersicht in (56)). Darüber hinaus kann die zusätzliche Exposition mit anderen ZNS-aktiven Medikamenten Ursache für erhebliche neonatale Anpassungsstörungen sein, z.B. kann ein Floppy-Infant-Syndrom durch Benzodiazepin-Exposition während der Spätschwangerschaft ausgelöst werden.

- Erkrankungen / Komorbidität

Neben der Indikation zur Therapie mit Neuroleptika wurden mögliche Begleiterkrankungen erfasst.

- Konsum weiterer Drogen

Drogenkonsum in der Schwangerschaft wird neben embryotoxischer und fetotoxischer Auswirkung als Indikator für einen ungünstigen „Lifestyle“ bezüglich des Schwangerschaftsausgangs betrachtet, insbesondere im Hinblick auf neonatale Anpassungsstörungen. Über Alkohol- und Nikotinkonsum hinaus wurde auch der Konsum weiterer Drogen, z.B. Amphetamine, Cannabis oder „harter“ Drogen erfasst.

3.3 Null-Hypothesen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende Null-Hypothesen definiert:

- Die Gesamtrate großer Fehlbildungen nach Exposition mit einem atypischen Neuroleptikum im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist nicht größer als in einer mit typischen Neuroleptika exponierten Vergleichsgruppe und in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe.
- Die Gesamtrate neonataler Anpassungsstörungen nach Exposition mit einem atypischen Neuroleptikum bis zum Ende der Schwangerschaft ist nicht größer als in einer mit typischen Neuroleptika exponierten Vergleichsgruppe und in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe.
- Die Gesamtrate an Spontanaborten nach Exposition mit einem atypischen Neuroleptikum in der Schwangerschaft ist nicht größer als in einer mit typischen Neuroleptika exponierten Vergleichsgruppe und in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe.
- Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht Reifgeborener treten nach Exposition mit einem atypischen Neuroleptikum in der Schwangerschaft nicht häufiger als in einer mit typischen Neuroleptika exponierten Vergleichsgruppe und in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe auf.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Beratung

Der Erstkontakt zum PVZ Berlin konnte durch die Schwangere selbst, Angehörige, Hebammen oder Ärzte telefonisch, per Fax, Email oder Internetfragebogen (Internetpräsenz www.embryotox.de seit 2008) erfolgen. Hintergrund der Kontaktaufnahme war der Wunsch nach einer Beratung bezüglich des Risikos einer Exposition mit Medikamenten oder potenziell toxischen Substanzen in der Schwangerschaft. Die anfragende Person suchte eine Risikoeinschätzung und ggf. Auskunft über therapeutische Alternativen.

Überwiegend erfolgten Anfrage und Beratung telefonisch, in wenigen Fällen schriftlich. Die Beratung medizinischer Laien wurde durch entsprechend geschulte Krankenschwestern, Hebammen oder Medizinpädagogen durchgeführt. Bei Fragen zu therapeutischen Alternativen oder bei unvollständiger Anamnese wurden die Anfragenden aufgefordert, eine Kontaktaufnahme zum behandelnden Arzt zu ermöglichen.

Die Beratung von medizinischem Fachpersonal erfolgte durch entsprechend geschulte Ärzte oder Apotheker. Ziel der Beratung war neben einer Risikoeinschätzung auch eine aktive Erörterung therapeutischer Optionen. Sofern notwendig, wurde hierzu auch ein Kontakt zu weiteren behandelnden (Fach)-Ärzten hergestellt. Die Dokumentation der Beratungsinhalte, Expositionsdaten und weiterer anamnestischer Daten wurde jeweils im Verlauf der Beratung mittels standardisierter Anamnesebögen vorgenommen. Exemplarisch ist ein Erhebungsbogen aus 2009 aufgeführt (Abbildung 3.2 und Abbildung 3.3), Änderungen im Studienzeitraum betrafen nicht die im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Parameter. Die Eingabe der erhobenen Daten in die Datenbank erfolgte jeweils am nächsten Werktag durch medizinische Dokumentare und Dokumentationsassistenten.

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin

Spandauer Damm 130, Haus 10, 14050 Berlin – Tel.: 030-30308-111 – Fax: -122 – mail@embryotox.de **E 2009/**

Datum:_____ Uhrzeit: _____ **F** (maternal) **M** (paternal)

R T C GI

ANRUFER ☐ *Frau* ☐ *Herr*_____

Straße: _____

PLZ:_____ Ort:_____Bundesland: _____

Telefon:_____Email/Fax: _____

☐ *Patientin* ☐ *Angehörige*

☐ *Praxis* ☐ *Klinik* ☐ *andere* ☐ *Internet*

☐ *Allgemein* ☐ *Gynäkol.* ☐ *Genetik* ☐ *Pädiatrie* ☐ *Innere* ☐ *Neuro/Psy.* ☐ *andere* ☐ *Apotheke* ☐ *Hebamme*

PATIENTIN *LR / KT* _____*SSW*_____ Geburtsdatum:_____

Name:_____ Vorname: _____

Beruf: _____ Ausbildung: _____

Straße:_____PLZ:_____Ort: _____

Telefon:_____ Email/Fax:_____

Nikotin ☐*nein* ☐≤ 5 ☐> 5

ARZT ☐ *Frau* ☐ *Herr* ☐ *Gynäkologie* ☐ *Allgemein* ☐ *Pädiatrie* ☐ *andere*

Name:_____ Vorname: _____

Straße:_____ PLZ:_____ Ort: _____

Telefon:_____ Email/Fax: _____

Alkohol ☐*nein* ☐≤1 ☐> 1

Drogen ☐*nein* ☐ *ja*

AKTUELLE ANAMNESE

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

ANDERE ERKRANKUNGEN _____

_____

Details _____

_____

_____

FAMILIENANAMNESE_____

_____

Details_____

_____

_____

Kontrazeption ☐ *nein* ☐ *ja*

Sterilitätsbeh. ☐ *nein* ☐ *ja*

Kinderwunsch
☐ *indifferent* ☐ *nein* ☐ *ja*

Frühere Gravidität(en)
☐ *nein* ☐ *ja:* _____

1. Geburten: _____
2. gesunde Kinder _____
3. Aborte _____
4. Extrauteringravid.: _____
5. Abbrüche: _____
6. congen. Anomalien _____

Details zu 3 – 5 _____

_____

_____

FOLLOW UP ☐ Kontrollfall

☐ ☎ ☐ ✉

☐ *Anrufer* _____

☐ *Patientin* _____

☐ *Arzt* _____

LOST:

TOXISCHE SYMPTOME_____Größe: _____

_____ Gewicht: _____

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin Januar 2009-1

Bitte wenden!

Abbildung 3.2 Anamnesebogen (Seite 1).

PRÄPARAT	INDIKATION	SUBSTANZ	APPLIK	VON-BIS	DATUM	DAUER	DOSIS	MODUS	R	T
_____	prophylaktische Maßnahmen	_____Folsäure_____	_oral__	_____		_____	0,4 / 0,8 / 5,0 mg/d	__T___	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___
_____	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	___	___

DETAILS zu EXPOSURE

BERATUNG ☐ *erfolgt* ☐ *Basisrisiko erläutert* ☐ *US-Fein* ☐ *Klinikgeburt* ☐ *Symptome beim Neugeboren*

Abbildung 3.3 Anamnesebogen (Seite 2).

3.4.2 Follow-up

Den Anfragenden wurde ca. acht Wochen nach errechnetem Geburtstermin ein standardisierter Fragebogen (Abbildung 3.4) zugesandt, in den meisten Fällen per Post mit beigefügtem (frankiertem) Rückumschlag, auf Wunsch des Anfragenden in wenigen Fällen auch per E-Mail. Neben der Erfassung des Schwangerschaftsausgangs wurden insbesondere Angaben zur weiteren Medikation, sowie zu Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen nachgefragt. Bezüglich der Kindsdaten wurde um Angabe der im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U1–U3 erhobenen Daten gebeten.

Erfolgte nach dreimaliger telefonischer oder schriftlicher Anfrage keine Antwort, wurde der Fall als verloren gewertet. Bei unvollständigen Angaben in der Rückantwort wurde beim Anfragenden, und wenn notwendig und vereinbart, auch bei den behandelnden Gynäkologen oder Pädiatern um Auskunft gebeten. Nach Eingabe der Daten in die Datenbank wurden die Fälle anschließend durch geschulte Ärztinnen und Ärzte bewertet und Schwangerschaftsverlauf, Schwangerschaftsausgang sowie postnatale Auffälligkeiten und Fehlbildungen gemäß ICD[15], ab Anfang 2009 gemäß MedDRA[16] klassifi-

[15] ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
[16] MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

ziert. Bei unvollständigen Angaben oder unklaren Geburtsausgängen, insbesondere bezüglich Fehlbildungen oder neonatalen Anpassungsstörungen, wurde erneut Kontakt zu den behandelnden Ärzten aufgenommen und es wurden beispielsweise weitere Epikrisen angefordert.

(1) ERKRANKUNGEN während der Schwangerschaft
Bitte Zeitraum angeben; bei Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch deren Zeitpunkt und Untersuchungsbefunde

_____

_____

(2) MEDIKAMENTE während der Schwangerschaft *Bitte auch rückseitig angegebene Medikamente bestätigen*

Medikament | Dosierung | Therapiezeitraum *In Schwangerschaftswochen oder Kalenderdaten*

_____

_____

_____

Folsäure ☐ nein ☐ ja **Präparat**: **Dosis** **Einnahme** von bis

Pille oder Sterilitätsbehandlung ☐ nein ☐ ja: welches Präparat bis wann?

(3) NIKOTIN _____/Tag **ALKOHOL**_____/Tag **DROGEN**_____

(4) GRÖßE: _____ **GEWICHT**: _____ (**vor** der Schwangerschaft)

(5) SCHWANGERSCHAFTSVORSORGE ☐ unauffällig ☐ auffällige Befunde*:*

_____

Ultraschall: ☐ unauffällig ☐ auffällig:

Ergebnis:_____

Amniozentese ☐ nein ☐ ja: **Ergebnis:**

_____
(Fruchtwasseruntersuchung)

(6) GEBURT ☐ spontan und unauffällig ☐ eingeleitet/assistiert ☐ Sectio

Komplikationen bzw. Gründe für o.g. Eingriffe: _____

_____

(7) BEFINDEN DES KINDES *Bitte ggf. aus dem Vorsorgeheft kopieren*

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich ***Vorname:***_____

Geburtsdatum: _____ in der _____ Schwangerschaftswoche

Länge: _____cm Geburtsgewicht: _____ g Kopfumfang: _____ cm

Apgar–Werte: _____/_____/_____ UA–pH: _____ Alter des Kindes bei letzter Untersuchung_____

Auffälligkeiten: ☐ nein ☐ ja **U 3** (*Vorsorge mit 4-6 Wochen*)**:** ☐ durchgeführt ☐ steht noch aus

_____

_____

_____

(8) KINDERARZT- Anschrift und Telefonnummer

Abbildung 3.4 Follow-up-Erhebungsbogen.

3.4.3 Klassifikation der Befunde

Nach Fehlerbereinigung und ggf. Vervollständigung der im Rahmen der Beratung und des Follow-up gewonnen Daten wurde aus der Datenbank eine Liste der codierten ICD- oder MedDRA-Diagnosen beim Kind ohne Angabe der Kohortenzugehörigkeit erstellt, um eine Beeinflussung durch Kenntnis der Medikation bei der Beurteilung des Falls auszuschließen. Anhand dieser verblindeten Daten wurde von drei entsprechend geschulten Ärzten unabhängig voneinander eine Einteilung der Fehlbildungen und neonatalen Anpassungsstörungen vorgenommen. Unstimmige Fälle wurden gemeinsam erneut bewertet, ein Konsens konnte in allen Fällen erreicht werden.
Die Einteilung in große und kleine Fehlbildungen erfolgte gemäß Rasmussen (22) und Merks (57). Neonatale Anpassungsstörungen wurde ebenso verblindet analog der Kriterien von SAE-Meldungen für Arzneimittel wie unter 3.2.1.2 beschrieben klassifiziert.

3.4.4 Vollständigkeit der Datensätze

Auch teilweise unvollständige Datensätze wurden bei der Auswertung berücksichtigt, solange eine eindeutige Dokumentation der Medikamentenexposition und des Schwangerschaftsausgangs vorlag. Bezüglich der Kindsdaten musste eine eindeutige Aussage über Fehlbildungen und Anpassungsstörungen vorliegen. Fälle, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als „Follow-up verloren“ bewertet und von der Auswertung ausgeschlossen.

3.4.5 Datenbanken

Die Speicherung der Daten erfolgte von 1990 bis 2008 in der eigens für Pharmakovigilanzzentren entwickelten Datenbank FETIS (58) auf Microsoft-Access-Basis. Im April 2009 erfolgte eine Migration in eine entsprechend der spezifischen Bedürfnisse des Pharmakovigilanzzentrums modifizierte Datenbank auf Oracle-Basis (Vigilance-ONE, PharmApp-Solutions GmbH).

3.4.6 Datenschutz

Die im Rahmen der Beratung erhobenen Daten wurden im Sinne der ärztlichen Schweigepflicht gespeichert und bearbeitet. Eine Einwilligung zur Verwertung der Daten zu Studienzwecken war nicht Voraussetzung für eine Beratung. Zur Einholung von

Befunden von Dritten, z.B. Epikrisen aus Kliniken, wurde eine Einverständniserklärung der Patientinnen eingeholt. Die Sicherung und Archivierung der Daten in der Datenbank und in Papierform unterlagen den Datenschutzbestimmungen des Landes Berlin. Die Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form.

3.4.7 Statistik

3.4.7.1 Beschreibende Statistik

Maternale und neonatale Charakteristika

Die maternalen Charakteristika *Alter*, *BMI*[17] und *SSW bei Studieneintritt* sowie die Neugeborenen-Charakteristika *SSW bei Geburt* und *Geburtsgewicht* wurden tabellarisch mit Median, Minimum, Maximum und Interquartilsabstand dargestellt. Ordinalskalen wurden für die Darstellung von Alkohol- und Nikotinkonsum sowie die Anzahl vorangegangener Schwangerschaften, Geburten, Aborte, Abbrüche und Schwangerschaften mit Fehlbildungen verwendet.

Aufgrund der geringen Anzahl wurden postnatale Todesfälle ebenfalls nur deskriptiv dargestellt.

3.4.7.2 Analytische Statistik

Geburtsgewicht

Ein Signifikanztest auf den numerischen Parameter *Geburtsgewicht* wurde mit einem zweiseitigen t-Test durchgeführt, als Signifikanzniveau wurde α=0,05 gewählt.

Frühgeburtlichkeit

Das Gestationsalter bei Geburt wurde mit <37 SSW als Frühgeburt, mit ≥37 SSW als Reifgeburt kategorisiert. Das Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der binären Variable wurde mittels Vierfeldertafel berechnet.

[17] $BMI = \frac{Körpermasse\,(kg)}{Körpergröße\,(m^2)}$

Konfidenzintervall für große Fehlbildungen pro Einzelsubstanz

Das 95%-Konfidenzintervall für die Rate großer Fehlbildungen pro Einzelsubstanz wurde mit Hilfe der Binomialverteilung bestimmt.

Große Fehlbildungen und neonatale Anpassungsstörungen der Kohorten

Als Signifikanztest für die binären Variablen *große Fehlbildung* oder *Anpassungsstörung* wurden zwei Berechnungsmethoden angewandt und miteinander verglichen:

- nicht-adjustierte Odds Ratios (*crude*)
- auf potenzielle Confounder (siehe 3.2.3) adjustierte Odds Ratios mittels logistischer Regression (beispielhaft in (59))

Als statistisch signifikant wurden Odds Ratios betrachtet, deren 95%-Konfidenzintervalle den Wert „1“ nicht beinhalteten.

Logistische Regression

In einem logistischen Regressionsmodell können nur Datensätze berücksichtigt werden, die bezogen auf alle untersuchten Confounder vollständig sind (59). In die vorliegende Studie wurden aber auch Schwangerschaften mit inkompletten Datensätzen eingeschlossen, sofern die Minimalkriterien zum Studieneinschluss erfüllt waren (siehe Abschnitt 3.4.4). Einige potenzielle Confounder wie beispielsweise Alkohol- oder Nikotinkonsum waren jedoch nicht für alle Schwangerschaften erhebbar. Eine Berücksichtigung ausschließlich vollständiger Datensätze im Regressionsmodell hätte aber die Anzahl auswertbarer Datensätze erheblich reduziert. Um keine Datensätze aufgrund fehlender, aber für die Zielgröße möglicherweise unwichtiger Confounder für die Auswertung zu verlieren, erfolgte die logistische Regression in zwei Schritten: Ein erstes Vor-Modell mit allen potenziellen Confoundern diente einer Selektion der im Hinblick auf die Zielgröße relevanten Confounder. Ermittelt wurden Confounder, die einen zumindest gering wahrscheinlichen Einfluss auf die Zielgröße mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α<25% hatten. Im zweiten End-Modell wurden nur diese im ersten Modell ermittelten relevanten Confounder berücksichtigt.

Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge

Eine Berechnung von einfachen Verhältnisraten der Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Totgeburt, Abbruch und Abort hätte aufgrund unterschiedlicher Schwangerschaftszeitpunkte zum Studieneintritt und der konkurrierenden Ereignisse

der möglichen Schwangerschaftsausgänge zu falschen Werten geführt (siehe 3.2.2.1). Es erfolgte deshalb eine Berechnung der kumulativen Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge, als Signifikanztest zwischen den Studiengruppen wurden p-Werte berechnet (54).

3.5 Hilfsmittel

Als allgemeine Informationsquelle zur Literaturrecherche diente PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Als Quelle zu Fragen der Arzneimittelanwendung und deren Folgen in der Schwangerschaft wurde „Reprotox“ (www.reprotox.org) verwandt, eine kommerzielle Datenbank mit ca. 5.000 Einträgen und Literaturauswertungen zur Risikobeurteilung von Substanzen in der Schwangerschaft. Darüber hinaus stand die Institutsbibliothek des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums Berlin mit einem Bestand von ca. 12.000 Artikeln zu Medikamenten und toxischer Exposition in Schwangerschaft und Stillzeit zur Verfügung.

Die Bearbeitung (Klassifizierung von Fehlbildungen und Anpassungsstörungen, Plausibilitätstests) der anonymisierten Falldaten nach Export aus der Patientendatenbank VigilanceOne erfolgte in einer angepassten Studiendatenbank mit FileMaker Pro (FileMaker Inc.). Statistische Berechnungen wurden mit Microsoft Excel und der *General-Public-License* Software „R“ (http://www.r-project.org) erstellt. Zur Textbearbeitung wurde Microsoft Word, zur Verwaltung der verwendeten Literaturstellen und zum Erstellen des Literaturverzeichnisses Sente (Third Street Software) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Dokumentierte Schwangerschaften

4.1.1 Übersicht

Mit einer Datenbankabfrage wurden zunächst alle im Untersuchungszeitraum den Einschlusskriterien folgenden Schwangerschaftsverläufe erfasst. Nicht den Minimalkriterien (siehe Abschnitt 3.4.4) entsprechende Schwangerschaftsverläufe wurden ausgeschlossen. Studienkohorte und Vergleichsgruppe I wurden zu dieser Berechnung nicht aufgeteilt und als Gruppe „Neuroleptika" zunächst zusammengefasst (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Anzahl dokumentierter Schwangerschaftsverläufe des PVZ Berlin im Erfassungszeitraum 1997–2009 unter Angabe der Rate an erfolgtem und verlorenem Follow-up.

Parameter	**Studiengruppe und Vergleichsgruppe I** (Neuroleptika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Schwangerschaftsverläufe (n)	1034		1715	
mit Follow-up	845	(81,7%)	1417	(82,6%)
ohne Follow-up	189	(18,3%)	298	(17,4%)

Die häufigsten Gründe für ein Scheitern der Nachverfolgung waren in der Gruppe der Neuroleptika-exponierten Schwangerschaften, dass der anfragende Arzt den Kontakt zur Patientin verloren hatte oder es keine Antworten auf schriftliche oder telefonische Anfragen gab. Hauptgründe in Vergleichsgruppe II (nicht exponierte Kontrollen) war, dass es keine Antworten auf schriftliche oder telefonische Anfragen gab oder dass die Patientin unbekannt verzogen war (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2 Gründe für verlorenes Follow-up.

Parameter	**Studiengruppe und Vergleichsgruppe I** (Neuroleptika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Follow-up verloren (n)	189		298	
Patientin verweigerte Auskunft	2	(1,1%)	11	(3,7%)
Patientin unbekannt verzogen	22	(11,6%)	78	(26,2%)
Arzt hat Kontakt zur Patientin verloren	81	(42,9%)	34	(11,4%)
Keine Schwangerschaft (Schwangerschaft irrtümlich angenommen)	10	(5,3%)	5	(1,7%)
Medikation nicht eingenommen	1	(0,5%)	5	(1,7%)
Keine Angabe	3	(1,6%)	6	(2,0%)
Keine Antwort	70	(37,0%)	159	(53,4%)

Das Verhältnis der Anzahl der Schwangerschaften in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I änderte sich im Lauf des Erhebungszeitraums. Während im Jahr 1997 fünf Schwangerschaften in die Studiengruppe und 19 in die Vergleichsgruppe I eingeschlossen wurden, waren es im Jahr 2008 85 bzw. 26 Schwangerschaften (Abbildung 4.1). Für die Vergleichsgruppe II wurde für jeden Jahrgang ein Verhältnis von 2:1 im Vergleich zur Studiengruppe ausgewählt.

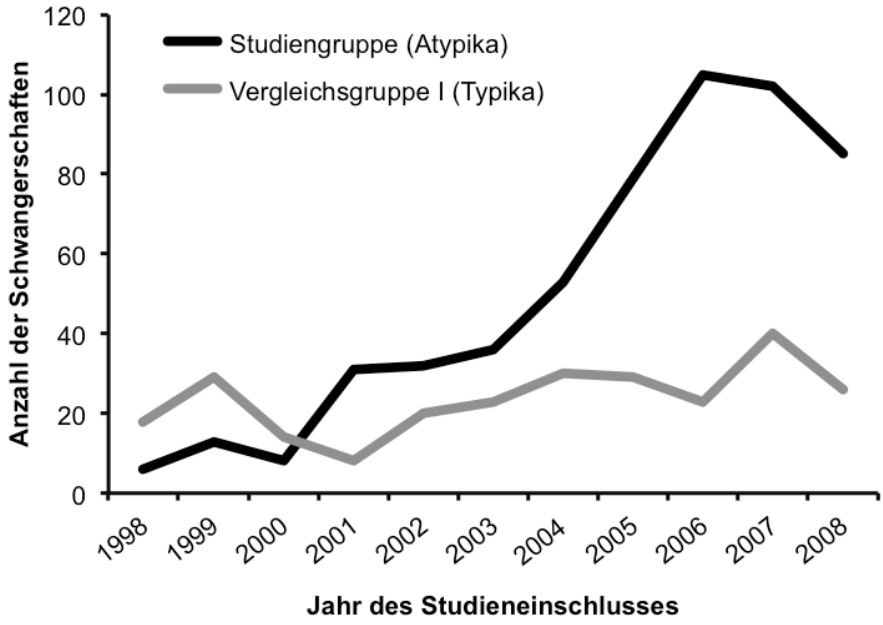

Abbildung 4.1 Anzahl der eingeschlossenen Schwangerschaften über den Studienzeitraum.

Für die Analyse der Endpunkte *große Fehlbildungen* und *neonatale Anpassungsstörungen* war eine Differenzierung der Expositionszeiträume der Studienkohorte und der Vergleichsgruppe I erforderlich. Von den 561 Schwangerschaftsverläufen der Studienkohorte waren 91% im 1. Trimenon exponiert, 42% in der letzten Schwangerschaftswoche. In der Vergleichsgruppe I konnten 284 Schwangerschaften ausgewertet werden, wovon 90% im 1. Trimenon exponiert waren und 35% in der letzten Schwangerschaftswoche (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3 Anzahl der ausgewerteten Schwangerschaftsverläufe mit Angabe des minimalen Expositionszeitraums.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)
Schwangerschaften (n)	561		284		1122
Exposition mindestens im 1. Trimenon	513	(91,4%)	256	(90,1%)	–
Exposition mindestens in der letzten Woche der Schwangerschaft	235	(41,9%)	99	(34,9%)	–

4.1.2 Untersuchte Neuroleptika

Die mit Abstand am häufigsten dokumentierten atypischen Neuroleptika waren Olanzapin und Quetiapin (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4 Anzahl der Schwangerschaften mit atypischen Neuroleptika. Eine Exposition mit mehreren atypischen Neuroleptika pro Schwangerschaft ist möglich.

Atypisches Neuroleptikum	**n**	**Atypisches Neuroleptikum**	**n**
Olanzapin	187	Aripiprazol	60
Quetiapin	185	Ziprasidon	37
Clozapin	73	Amisulprid	16
Risperidon	64	Zotepin	2

Aus der Gruppe der typischen Neuroleptika wurden Haloperidol und Promethazin am häufigsten erfasst (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5 Anzahl der Schwangerschaften mit typischen Neuroleptika der Vergleichsgruppe I. Eine Exposition mit mehreren typischen Neuroleptika pro Schwangerschaft ist möglich.

Typisches Neuroleptikum	n	Typisches Neuroleptikum	n
Haloperidol	129	Pipamperon	14
Promethazin	101	Fluspirilen	8
Flupentixol	66	Zuclopenthixol	8
Chlorprothixen	37	Prothipendyl	7
Melperon	29	Thioridazin	6
Sulpirid	29	Triflupromazin	6
Fluphenazin	20	Perphenazin	5
Levomepromazin	18	Pimozid	5
Perazin	16	Clopenthixol	1

Wie im Abschnitt 3.1.2 erläutert, war in den Neuroleptika-exponierten Kohorten eine Therapie mit mehreren Neuroleptika möglich, in der Studiengruppe sowohl mit atypischen als auch zusätzlich mit typischen Neuroleptika, in der Vergleichsgruppe I nur mit typischen Neuroleptika. Die Studiengruppe wies eine durchschnittlich höhere Anzahl an verwendeten Neuroleptika auf als die Vergleichsgruppe I (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6 Anzahl der Neuroleptika in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I.

Parameter	Studiengruppe (Atypika)		Vergleichsgruppe I (Typika)	
Schwangerschaften (n)	561		284	
Anzahl Neuroleptika				
1	405	(72,2%)	237	(83,5%)
2	126	(22,5%)	37	(13,0%)
>2	30	(5,3%)	10	(3,5%)
Min–Max	1–4		1–4	
Mittelwert	1,35		1,22	

4.1.3 ZNS-aktive Komedikation in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I

Zur Differenzierung v.a. einer Auswirkung auf neonatale Anpassungsstörungen wurde die ZNS-aktive Komedikation berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.1.3). In Tabelle 4.7 sind die in der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe I zusätzlich verwendeten Medikamente aufgeführt.

Tabelle 4.7 ZNS-aktive Komedikation der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I.

Substanzgruppe	Arzneistoffe
Antidepressiva	Amitriptylin, Bupropion. Citalopram. Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Hypericin, Imipramin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Opipramol, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin, Venlafaxin
Antikonvulsiva Affektstabilisatoren	Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Lithium, Pregabalin, Valproinsäure
Benzodiazepine Anxiolytika Sedativa	Alprazolam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clomethiazol, Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon, Buspiron
Opiate	Buprenorphin, Codein, Fentanyl, Morphin, Naloxon, Pentazocin, Pethidin, Piritramid, Sufentanil, Tilidin, Tramadol
Amphetamine	Amphetamin, Methylphenidat
Sonstige	Biperiden

Die Vergleichsgruppe I war mit einer größeren Anzahl von ZNS-aktiven Medikamenten exponiert als die Studiengruppe, wie in Tabelle 4.8 dargestellt.

Tabelle 4.8 Anzahl ZNS-aktiver Komedikation der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I.

Parameter	Studiengruppe (Atypika)		Vergleichsgruppe I (Typika)	
Schwangerschaften (n)	561		284	
Anzahl ZNS-aktiver Komedikation				
0	263	(46,9%)	92	(32,4%)
1	177	(31,6%)	101	(35,6%)
2	81	(14,4%)	51	(18,0%)
>2	40	(7,1%)	40	(14,1%)
Min–Max	0–6		0–5	
Mittelwert	0,84		1,23	

4.1.4 Expositionen in der Vergleichsgruppe II

Wie in Abschnitt 3.1.2.3 erläutert, waren in die Vergleichsgruppe II nur Schwangerschaften eingeschlossen, die keiner embryo- oder fetotoxischen Substanz gegenüber exponiert sein durften. In Tabelle 4.9 sind die entsprechenden Substanzen aufgeführt.

Tabelle 4.9 Expositionen in der Vergleichsgruppe II.

Substanzgruppe **Diagnostik**	**Arzneistoffe** **Expositionen**
Analgetika	Acetylsalicylsäure (1. Trimenon), Ibuprofen (1. Trimenon), Paracetamol
Antiasthmatika Antiallergika	inhalative Glucocorticoide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Mometason; inhalative β2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol; Ipratropiumbromid (inhalativ) Cromoglicinsäure
Antidiabetika	Insulin (nur bei Gestationsdiabetes)
Antiemetika	Dimenhydrinat, Meclozin, Metoclopramid
Antihypertensiva	Atenolol, Metoprolol, Dihydralazin, Methyldopa
Antiinfektiva	Aciclovir (topisch), Ampicillin, Azithromycin, Cefalexin, Cefixim, Cefpodoxim, Ceftibuten, Cefuroxim, Clotrimazol, Doxycyclin (1. Trimenon), Erythromycin, Nifuratel (vaginal), Nystatin (vaginal, dermal), Penicilline, Clavulansäure
Antikoagulanzien Thrombozyten-aggregationshemmer	unfraktioniertes Heparin, Dalteparin; Acetylsalicylsäure (≤100 mg/d)
Antitussiva	Acetylcystein, Ambroxol
Hormone	Progesteron (nur in Frühschwangerschaft), L-Thyroxin
Impfstoffe	Impfstoffe gegen Hepatitis, Poliomyelitis, Tetanus, Diphtherie, saisonale Grippe
Lokaltherapeutika	Nasentropfen: NaCl 0,09%, Emser Salz, Vasokonstringenzien in üblicher Dosierung und für wenige Tage; Augentropfen, außer Mittel zur Glaukombehandlung; Dermatika: z.B. Dexpanthenol, Clotrimazol, Glucocorticoide bei begrenzter Fläche, Antibiotika, Dimetinden; Mittel zur Zahnbehandlung einschließlich Lokalanästhetika
Magen-Darm-Mittel	Füll- und Quellstoffe, Ranitidin, Antacida (außer Dauerbehandlung mit aluminiumhaltigen Antacida)
Phytopharmaka Homöopathika Alternative Therapie	Efeublättertrockenextrakt, Baldrian, Ginkgo biloba, ätherische Öle zur inhalativen Anwendung, Homöopathika ab D3, Akupunktur
Supplementiva	Iodid, Folsäure, Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine (nicht therapeutisch)
Tokolytika	Clenbuterol, Fenoterol
Röntgen MRT[18]	Röntgen Kopf/Thorax/Extremitäten (außer Hüfte), CT[19] Kopf, Mammographie; MRT ohne Kontrastmittel (außer Unterbauch)
Genussmittel	Alkohol (≤1 Getränk/Tag) Nikotin (≤5 Zigaretten/Tag)
Sonstiges	Kosmetika, Haarefärben, ungefährliche berufliche Exposition, Flugreise

[18] Magnetresonanztomographie
[19] Computertomographie

4.1.5 Behandlungsindikationen

Im Folgenden sind die häufigsten Behandlungsindikationen der drei Kohorten aufgeführt. Als Behandlungsindikation wurden neben Erkrankungen alle weiteren Umstände erfasst, die eine Exposition begründeten, beispielsweise *berufliche Exposition*, *akzidentelle Exposition* oder *prophylaktische Maßnahmen*[20]. Pro Patient waren mehrere Behandlungsindikationen möglich. Zu einer Behandlungsindikation musste keine Medikation oder Exposition erfolgt sein; es war auch allein die Beratung zulässig. Die Hauptindikationen der Neuroleptika-exponierten Schwangerschaften waren erwartungsgemäß psychotische Störungen (ohne nähere Bezeichnung) und Schizophrenie (Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10 Angabe der fünf häufigsten Behandlungsindikationen der Neuroleptika-Kohorten. Mehrere Indikationen pro Patientin sind möglich.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)	
Behandlungsindikationen (n)	618		507	
Psychotische Störungen	355	(57,4%)	226	(45,6%)
Schizophrenie	143	(23,1%)	86	(17,3%)
Depression	57	(9,2%)	63	(12,7%)
Bipolare affektive Störung	26	(4,2%)	16	(3,2%)
Angststörung	16	(2,6%)	27	(5,4%)
Weitere Indikationen	21	(3,4%)	89	(17,6%)

In der nicht exponierten Kontrollgruppe waren die Hauptindikationen prophylaktische Maßnahmen und Vaginitis (Tabelle 4.11). Die Kontrollgruppe wies mit 155 verschiedenen Behandlungsindikationen eine deutlich höhe Variabilität auf als die Studiengruppe und Vergleichsgruppe I mit zwölf bzw. 30 Behandlungsindikationen.

[20] Die häufigste prophylaktische Maßnahme war die Einnahme von Folsäure zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten.

Tabelle 4.11 Angabe der fünf häufigsten Behandlungsindikationen der Vergleichsgruppe II. Mehrere Indikationen pro Patientin sind möglich.

Parameter	**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Behandlungsindikationen (n)	2863	
Prophylaktische Maßnahmen	824	(28,8%)
Vaginitis	145	(5,1%)
Hypothyreose	99	(3,5%)
Zahnerkrankung	96	(3,4%)
Rhinopharyngitis, akute	82	(2,9%)
Weitere Indikationen	1617	(56,5%)

4.1.6 Maternale Charakteristika

Beim Vergleich der maternalen Charakteristika der drei Kohorten zeigte sich kein deutlicher Unterschied beim Alter der Schwangeren und beim Schwangerschaftszeitpunkt zum Studieneintritt. Bezüglich BMI und Alkohol- sowie Nikotinkonsum zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden, die Schwangeren der Vergleichsgruppe II hingegen wiesen einen signifikant niedrigeren BMI auf. Weiterhin fällt auf, dass in der Vergleichsgruppe II deutlich weniger Alkohol und Nikotin im Vergleich zu den Neuroleptika-exponierten Gruppen konsumiert wurde. Auch waren im Hinblick auf vorangegangene Schwangerschaften einige Unterschiede zwischen den drei Gruppen festzustellen, z.B. wies die Studiengruppe gegenüber den Vergleichsgruppen einen höheren Anteil an Nullipara auf. In der Vergleichsgruppe II war der Anteil der elektiven Schwangerschaftsabbrüche deutlich geringer als in den Neuroleptika-exponierten Gruppen (Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12 Maternale Charakteristika. Schwangerschaftswochen sind dezimal dargestellt.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Schwangerschaften (n)	561		284		1122	
Mütterliches Alter [Jahre]						
Median	32		32		32	
Min–Max	14–47		16–44		17–46	
Interquartilsabstand	27–36		27–36		28–35	
Verfügbare Datensätze	555	(98,9%)	275	(96,8%)	1106	(98,6%)
Fehlende Werte	6	(1,1%)	9	(3,2%)	16	(1,4%)

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
BMI						
Median		24,2		23,7		21,8
Min–Max		15,4–47,8		15,6–48,4		15,8–44,8
Interquartilsabstand		22,4–27,3		21,5–26,9		20,2–24,2
Verfügbare Datensätze	296	(52,8%)	96	(33,8%)	692	(61,7%)
Fehlende Werte	265	(47,2%)	188	(66,2%)	430	(38,3%)
Alkoholkonsum						
Kein	489	(93,0%)	239	(90,9%)	1085	(97,6%)
≤1 Getränk/Tag	23	(4,4%)	11	(4,2%)	24	(2,2%)
>1 Getränk/Tag	14	(2,7%)	13	(4,9%)	3	(0,3%)
Verfügbare Datensätze	526	(93,8%)	263	(92,6%)	1112	(99,1%)
Fehlende Werte	35	(6,2%)	21	(7,4%)	10	(0,9%)
Nikotinkonsum						
Nichtraucher	326	(61,6%)	151	(57,2%)	1011	(91,0%)
≤5 Zigaretten/Tag	27	(5,1%)	15	(5,7%)	42	(3,8%)
>5 Zigaretten/Tag	176	(33,3%)	98	(37,1%)	58	(5,2%)
Verfügbare Datensätze	529	(94,3%)	264	(93,0%)	1111	(99,0%)
Fehlende Werte	32	(5,7%)	20	(7,0%)	11	(1,0%)
Vorangegangene Schwangerschaften						
0	275	(51,2%)	105	(38,3%)	426	(38,3%)
1–2	205	(38,3%)	133	(48,5%)	594	(53,4%)
>2	57	(10,6%)	36	(13,1%)	93	(8,4%)
Verfügbare Datensätze	537	(95,7%)	274	(96,5%)	1113	(99,2%)
Fehlende Werte	24	(4,3%)	10	(3,5%)	9	(0,8%)
Vorangegangene Geburten						
0	334	(62,2%)	123	(45,1%)	531	(47,7%)
1–2	174	(32,4%)	132	(48,4%)	544	(48,9%)
>2	29	(5,4%)	18	(6,6%)	38	(3,4%)
Verfügbare Datensätze	537	(95,7%)	273	(96,1%)	1113	(99,2%)
Fehlende Werte	24	(4,3%)	11	(3,9%)	9	(0,8%)
Vorangegangene Aborte						
0	470	(88,2%)	237	(87,1%)	925	(83,2%)
1–2	62	(11,6%)	33	(12,1%)	172	(15,5%)
>2	1	(0,2%)	2	(0,7%)	15	(1,4%)
Verfügbare Datensätze	533	(95,0%)	272	(95,8%)	1112	(99,1%)
Fehlende Werte	28	(5,0%)	12	(4,2%)	10	(0,9%)

Parameter	Studiengruppe (Atypika)		Vergleichsgruppe I (Typika)		Vergleichsgruppe II (Kontrollen)	
Vorangegangene Abbrüche						
0	484	(90,6%)	250	(91,9%)	1049	(94,3%)
1	37	(6,9%)	18	(6,6%)	56	(5,0%)
>1	13	(2,4%)	4	(1,5%)	8	(0,7%)
Verfügbare Datensätze	534	(95,2%)	272	(95,8%)	1113	(99,2%)
Fehlende Werte	27	(4,8%)	12	(4,2%)	9	(0,8%)
Vorangegang. Schwanger-schaften mit FB[21]						
0	529	(99,3%)	263	(97,4%)	1094	(98,5%)
1–2	4	(0,8%)	7	(2,6%)	17	(1,5%)
>2	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Verfügbare Datensätze	533	(95,0%)	270	(95,1%)	1111	(99,0%)
Fehlende Werte	28	(5,0%)	14	(4,9%)	11	(1,0%)
SSW bei Erstkontakt						
Median		8,6		9,0		8,0
Min–Max		2–40,7		3,7–40		2–41,3
Interquartilsabstand		6–17		6,9–15		6–10,3
Verfügbare Datensätze	561	(100,0%)	284	(100,0%)	1122	(100,0%)
Fehlende Werte	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)

4.2 Schwangerschaftsverläufe

4.2.1 Schwangerschaftsausgänge

In Tabelle 4.13 sind die Anzahl der Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Abbruch, Abort und Totgeburt aufgeführt. Bei Mehrlingsschwangerschaften wurde jeder Fetus einzeln berücksichtigt.

Tabelle 4.13 Aufführung der Schwangerschaftsausgänge.

Parameter	Studiengruppe (Atypika)	Vergleichsgruppe I (Typika)	Vergleichsgruppe II (Kontrollen)
exponierte Feten (n)	568	289	1146
Lebendgeborene	453	238	1014
Abbrüche	68	28	21
Spontanaborte	47	21	108
Totgeborene	0	2	3
Zwillinge	14	10	40
Drillinge	0	0	6

[21] FB: Fehlbildungen

Eine Darstellung roher Verhältnisraten der Schwangerschaftsausgänge hätte aufgrund unterschiedlicher Schwangerschaftszeitpunkte zum Studieneintritt und der konkurrierenden Ereignisse der möglichen Schwangerschaftsausgänge zu einer Verfälschung geführt. Wie unter 3.2.2.1 erläutert, liefert die Darstellung kumulativer Inzidenzen bei prospektiven Kohortenstudien ein genaueres Abbild der möglichen Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Totgeburt, Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch (Tabelle 4.14).

Der Anteil der Lebendgeborenen war in der Vergleichsgruppe II mit 77% höher als in der Studiengruppe (59%) und der Vergleichsgruppe I (63%), wobei die Unterschiede zwischen Vergleichsgruppe II und Studiengruppe sowie zwischen Vergleichsgruppe II und Vergleichsgruppe I signifikant waren. Der Unterschied zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I hingegen war nicht signifikant (Tabelle 4.15).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich ebenfalls beim Anteil elektiver Schwangerschaftsabbrüche (Tabelle 4.14 und Tabelle 4.15). Die kumulative Inzidenz in der Vergleichsgruppe II lag mit 3% signifikant unter der der Studiengruppe (17%) und der Vergleichsgruppe I (21%).

Der Anteil der Spontanaborte unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Kohorten (Tabelle 4.14. und Tabelle 4.15). Bei dem Anteil der Totgeborenen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Kohorten (Tabelle 4.14).

Tabelle 4.14 Kumulative Inzidenzen für Lebendgeborene, Totgeborene, elektive Schwangerschaftsabbrüche und Spontanaborte.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)	**Vergleichsgruppe I** (Typika)	**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)
Lebendgeborene			
kumulative Inzidenz	59%	63%	77%
95% KI	49%–69%	53%–72%	71%–82%
Totgeborene			
kumulative Inzidenz	0,00%	0,01%	0,00%
95% KI	0,00%–0,00%	0,00%–0,03%	0,00%–0,01%
Abbrüche			
kumulative Inzidenz	17%	21%	3%
95% KI	13%–23%	14%–31%	2%–5%
Spontanaborte			
kumulative Inzidenz	24%	16%	20%
95% KI	14%–39%	10%–26%	15%–26%

Tabelle 4.15 Signifikanztests für die kumulativen Inzidenzen der Lebendgeborenen, Aborte und Schwangerschaftsabbrüche.

Parameter	Lebendgeborene p-Wert	Spontanaborte p-Wert	Abbrüche p-Wert
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	0,57	0,27	0,42
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	0,002	0,55	<0,001
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	0,016	0,42	<0,001

In Abbildung 4.2 sind die kumulativen Inzidenzen graphisch dargestellt, in Grafik C ist ein höheres Auftreten von Spontanaborten in der Studiengruppe als in den Vergleichsgruppen im frühen Schwangerschaftszeitraum zu sehen. Die 95%-Konfidenzintervalle weisen allerdings einen große, überlappende Streuung auf.

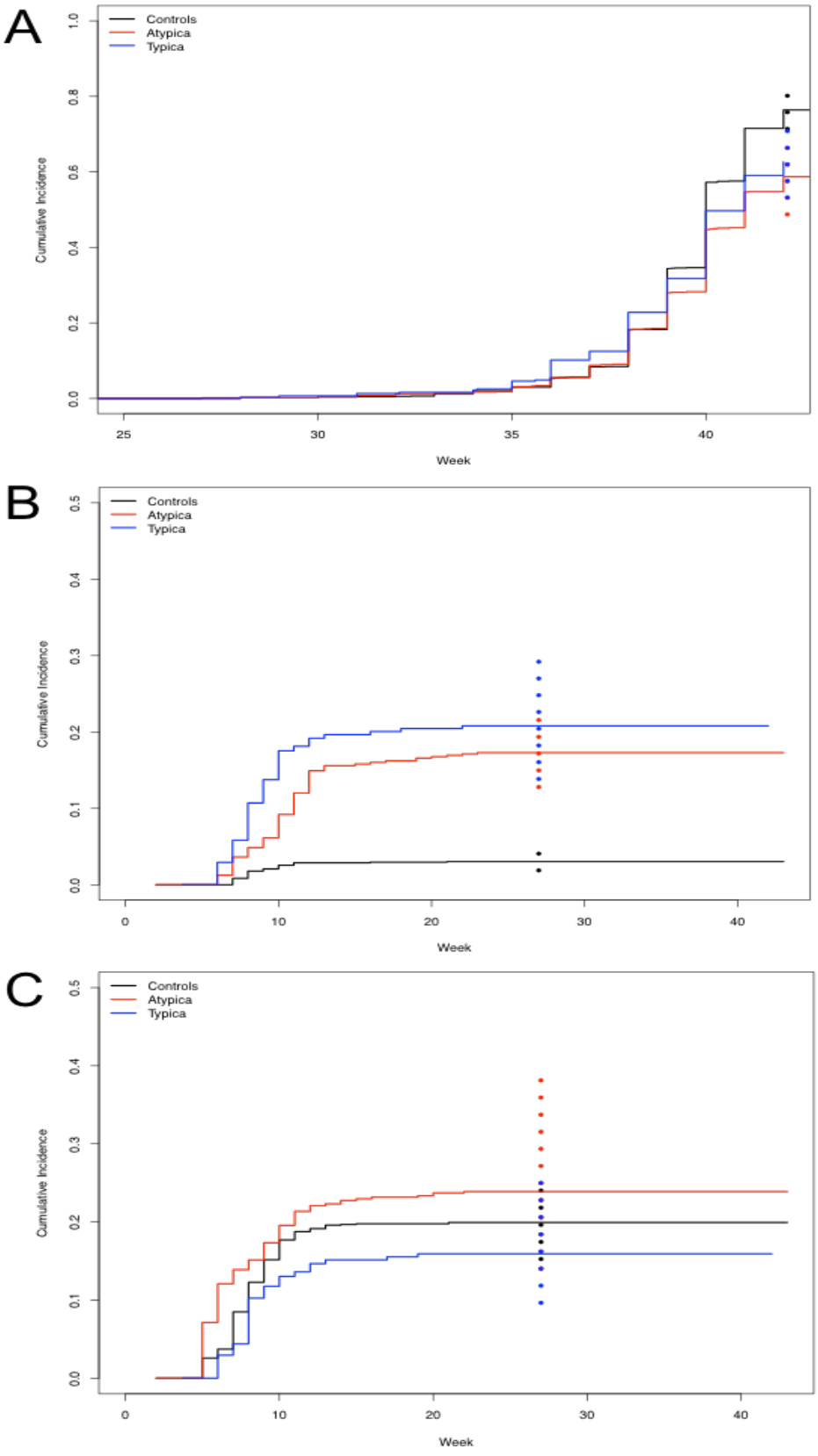

Abbildung 4.2 Darstellung der kumulativen Inzidenzen für (A) Lebendgeborene, (B) Schwangerschaftsabbrüche und (C) Spontanaborte unter Angabe der 95%-Konfidenzintervalle.

4.2.2 Postpartale Todesfälle

Insgesamt wurden drei postpartale Todesfälle von Neugeborenen im Beobachtungszeitraum berichtet. In der Studiengruppe verstarb ein Neugeborenes am 1. Lebenstag aufgrund einer Pneumonie nach Asphyxie unter Geburt in SSW 32. Die Mutter war mit 45 mg/d Mirtazapin und 100 mg/d Quetiapin ausschließlich in der Frühschwangerschaft behandelt worden. Während der gesamten Schwangerschaft wurden zusätzlich 300 mg/d Venlafaxin eingenommen. Die Mutter rauchte täglich in der gesamten Schwangerschaft 15 Zigaretten.

In der Vergleichsgruppe I starb ein Kind am 5. Lebenstag aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis und bakteriellen Sepsis. Die Geburt erfolgte in SSW 34. Die Mutter war mit 45 mg/d Melperon in der gesamten Schwangerschaft und zusätzlich mit 150 mg/d Venlafaxin in der Frühschwangerschaft behandelt worden. Täglich 30 Zigaretten rauchte sie während der gesamten Schwangerschaft.

In der Vergleichsgruppe II war der Tod eines Neugeborenen der 36. SSW am 18. Lebenstag zu verzeichnen. In diesem Fall war die Ursache ein Multiorganversagen bei kongenitaler alveolar-kapillärer Dysplasie, beidseitiger Hydronephrose, Dünndarmstenose, pulmonalem Hypertonus, Niereninsuffizienz, bakterieller Sepsis und einer disseminierten Gerinnungsstörung. Die Mutter war in der Frühschwangerschaft mit 2000 mg/d Amoxicillin behandelt worden.

4.2.3 Charakteristika lebendgeborener Kinder

In Tabelle 4.16 sind die Charakteristika der lebendgeborenen Kinder aufgeführt. Bei der Geschlechtsverteilung zeigte sich in allen drei Kohorten ein gering höherer Anteil an männlichen Neugeborenen. Der Anteil an Frühgeborenen war in der Vergleichsgruppe I mit 15,7% am höchsten. Die Kinder der Typika-exponierten Mütter wiesen mit durchschnittlich 3213 g das niedrigste Geburtsgewicht auf, gefolgt von den Neugeborenen der Atypika-exponierten Mütter und den Kindern der Vergleichsgruppe II. Auch bei Betrachtung nur der Reifgeborenen ändert sich diese Rangfolge nicht.

Tabelle 4.16 Charakteristika der lebendgeborenen Kinder.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Lebendgeborene (n)	453		238		1014	
Geschlecht						
männlich	236	(52,9%)	118	(50,6%)	528	(52,4%)
weiblich	210	(47,1%)	115	(49,4%)	480	(47,6%)
Verfügbare Datensätze	446	(98,5%)	233	(97,9%)	1008	(99,4%)
Fehlende Werte	7	(1,5%)	5	(2,1%)	6	(0,6%)
SSW bei Geburt						
Median	40		40		39	
Mittelwert	39,2		38,8		39,3	
Interquartilsabstand	38–40		38–40		38–40	
Reifgeborene	407	(90,8%)	193	(84,3%)	925	(91,3%)
Frühgeborene	41	(9,2%)	36	(15,7%)	88	(8,7%)
Verfügbare Datensätze	448	(98,9%)	229	(96,2%)	1013	(99,9%)
Fehlende Werte	5	(1,1%)	9	(3,8%)	1	(0,1%)
Gewicht Lebendgeb. [g]						
Median	3350		3260		3380	
Mittelwert	3329,9		3213,0		3363,0	
Interquartilsabstand	2988–3730		2847–3672		3055–3715	
Verfügbare Datensätze	441	(97,4%)	229	(96,2%)	1010	(99,6%)
Fehlende Werte	12	(2,6%)	9	(3,8%)	4	(0,4%)
Gewicht Reifgeborene [g]						
Median	3400		3380		3440	
Mittelwert	3431,1		3368,3		3459,3	
Interquartilsabstand	3080–3750		2959–3710		3160–3751	
Verfügbare Datensätze	398	(97,8%)	190	(98,4%)	922	(99,7%)
Fehlende Werte	9	(2,2%)	3	(1,6%)	3	(0,3%)

Der Anteil der Frühgeborenen in der Studiengruppe war signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe I (OR=0,54; KI 0,33–0,87). Auch gegenüber der Vergleichsgruppe II unterschied sich die Vergleichsgruppe I signifikant (OR=1,96; KI 1,29–2,98) (Tabelle 4.17).

Signifikante Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichts bestanden zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I (p=0,02) sowie zwischen Vergleichsgruppe I und Vergleichsgruppe II (p<0,01) wie in Tabelle 4.17 aufgeführt. Bei Betrachtung nur der Reifgeborenen unterschied sich die Studiengruppe nicht mehr signifikant von der Vergleichsgruppe I (p=0,16). Ein durchschnittlich 91 g geringeres Geburtsgewicht der

reifgeborenen Kinder aus Vergleichsgruppe I war jedoch nach wie vor signifikant verschieden vom Gewicht der Reifgeborenen der Vergleichsgruppe II (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17 Signifikanztests für die Parameter Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht.

Parameter	**OR**	**95% KI**
Frühgeburtlichkeit (<37 SSW bei Geburt)		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	0,54	0,33–0,87
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	1,06	0,72–1,56
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	1,96	1,29–2,98

Parameter	**p (t-Test)**	**95% KI**
Geburtsgewicht Lebendgeborene		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	0,02	16,20–217,67
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	0,33	-99,76–33,52
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	<0,01	-240,96– -59,15

Parameter	**p (t-Test)**	**95% KI**
Geburtsgewicht Reifgeborene		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	0,16	-25,72–151,27
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	0,34	-85,61–29,22
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	0,03	-171,15– -10,79

4.2.4 Zeitraum des Follow-up der Neugeborenen

Der durchschnittliche Zeitpunkt der letzten dokumentierten pädiatrischen Untersuchungen lag bei allen drei Kohorten zwischen zwölf und 13 Lebenswochen des Neugeborenen. Die abschließenden Follow-up-Berichte wurden in der nicht exponierten Kontrollgruppe deutlich häufiger von den Eltern übermittelt als in den Neuroleptika-exponierten Gruppen, in denen die Berichte häufiger von medizinischem Fachpersonal stammten (Tabelle 4.18).

Tabelle 4.18 Alter der Neugeborenen bei der letzten pädiatrischen Untersuchung und Angabe, durch wen die Information über den Gesundheitszustand des Kindes erfolgte.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Lebendgeborene (n)	453		238		1014	
Alter des Kindes bei letzter Untersuchung [Wochen]						
Median	13		12		12	
Min–Max	1–104		1–100		1–163	
Verfügbare Datensätze	445	(98,2%)	226	(95,0%)	1008	(99,4%)
Fehlende Werte	8	(1,8%)	12	(5,0%)	6	(0,6%)
Letzte Information über das Neugeborene durch:						
Arzt	296	(66,2%)	166	(71,9%)	372	(36,8%)
Eltern	135	(30,2%)	58	(25,1%)	632	(62,6%)
Hebamme	9	(2,0%)	3	(1,3%)	4	(0,4%)
Andere	7	(1,6%)	4	(1,7%)	2	(0,2%)
Verfügbare Datensätze	447	(98,7%)	231	(97,1%)	1010	(99,6%)
Fehlende Werte	6	(1,3%)	7	(2,9%)	4	(0,4%)

4.2.5 Fehlbildungen

Die Gesamtrate großer Fehlbildungen lag in den Neuroleptika-exponierten Kohorten, der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe I, mit 5,3% und 5,0% deutlich über der nicht exponierten Vergleichsgruppe II mit 2,5%, wobei 0,2% bzw. 0,8% der Neuroleptika-Exponierten mit großen Fehlbildungen nicht im 1. Trimenon exponiert waren. Der Unterschied bei den kleinen Fehlbildungen war mit 3,8% für die Studiengruppe, 5,5% für die Vergleichsgruppe I und 3,2% für die Vergleichsgruppe II geringer, ebenso die Rate genetisch bedingter Fehlbildungen mit 0,4%, 0,8% bzw. 0,8% (Tabelle 4.19). Die Berechnung der Fehlbildungsraten erfolgte gemäß Gleichung 3.1.

Tabelle 4.19 Fehlbildungen (Bezugsgröße Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit FB).

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Große FB gesamt	24/456	(5,3%)	12/239	(5,0%)	25/1014	(2,5%)
Große FB nach Exposition im 1. Trimenon	22/430	(5,1%)	9/213	(4,2%)	–	–
Kleine FB gesamt	17/453	(3,8%)	13/238	(5,5%)	32/1014	(3,2%)
Kleine FB nach Exposition im 1. Trimenon	17/427	(4,0%)	10/212	(4,7%)	–	–
Genetisch bedingte FB	2/455	(0,4%)	2/239	(0,8%)	8/1020	(0,8%)

4.2.5.1 Signifikanztest für große Fehlbildungen

Zur Beurteilung, ob zwischen den Raten großer Fehlbildungen ein signifikanter Unterschied besteht, wurde neben einem Vierfeldertafel-Test (nicht adjustiert) die logistische Regression mit einem Start- und einem End-Modell, wie unter 3.4.7 beschrieben, angewendet.

Die Gesamtzahl der untersuchten Datensätze (n=1657) setzte sich aus der Anzahl der Lebendgeborenen und der im 1. Trimenon exponierten Feten mit großen Fehlbildungen aus Studiengruppe und Vergleichsgruppe I sowie den Lebendgeborenen und Feten mit großen Fehlbildungen aus Vergleichsgruppe II zusammen.

Zunächst wurde in einem Start-Modell mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α=25% auf die potenziellen Confounder Alter der Schwangeren, Alkohol-, Nikotinkonsum, BMI, vorangangene Spontanaborte und vorangangene Schwangerschaften mit Fehlbildungen adjustiert. Nach Ausschluss unvollständiger Datensätze verblieben 881 vollständige Datensätze im Modell.

Im End-Modell mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α=5% wurde auf den einzigen aus dem Start-Modell verbleibenden Confounder Alkohol adjustiert. 1619 vollständige Datensätze konnten einbezogen werden. Zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Rate großer Fehlbildungen der Studiengruppe war mit einem OR 2,17 (adjustiert) bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,20–3,91 signifikant höher als die der Vergleichsgruppe II (Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20 Angabe der Odds Ratios für große Fehlbildungen mittels logistischer Regression (Neuroleptika-Exposition 1. Trimenon).

Parameter	OR	95% KI
Große FB, nicht adjustiert		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	1,22	0,55–2,70
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	2,13	1,19–3,83
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	1,75	0,80–3,80
Große FB, adjustiert		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	1,27	0,57–2,82
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	2,17	1,20–3,91
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	1,71	0,78–3,76

4.2.5.2 Große Fehlbildungen nach einzelnen Atypika

Bei der Aufschlüsselung der Anzahl großer Fehlbildungen nach Einzelsubstanzen der Studiengruppe zeigte sich eine Fehlbildungsrate von 0%–6,8%, aufgrund der geringen Fallzahl mit einem großen 95%-Konfidenzintervall, so dass keine Einzelsubstanz eine signifikant von der Gesamtgruppe abweichende Rate aufwies (Tabelle 4.21). Bei Behandlungen mit mehreren Atypika wurde der jeweilige Fall entsprechend mehrfach aufgeführt. Bezugsgröße war die Anzahl im 1. Trimenon exponierter Lebendgeborener sowie Feten nach Schwangerschaftsabbrüchen, Spontanaborten und Totgeburten mit Fehlbildungen.

Tabelle 4.21 Anzahl großer Fehlbildungen für die jeweiligen Einzelsubstanzen der Studiengruppe nach Exposition im 1. Trimenon. Bei der Behandlung mit mehreren Atypika wird der Fall den Einzelsubstanzen entsprechend mehrfach zugeordnet .

Atypikum	Große Fehlbildungen		95% KI
Quetiapin	5/139	(3,6%)	1,2%–8,2%
Olanzapin	6/125	(4,8%)	1,8%–10,2%
Clozapin	4/59	(6,8%)	1,9%–16,5%
Risperidon	3/48	(6,2%)	1,3%–17,2%
Aripiprazol	3/44	(6,8%)	1,4%–18,7%
Ziprasidon	2/32	(6,2%)	0,8%–20,8%
Amisulprid	0/13	(0,0%)	0,0%–24,7%
Zotepin	0/2	(0,0%)	0,0%–84,2%

4.2.5.3 Große Fehlbildungen nach Organsystemen

Bei Auflistung der Fehlbildungen nach Organsystemen (Tabelle 4.22) zeigt sich eine Häufung isolierter großer Fehlbildungen im Herz-Kreislaufsystem der Studiengruppe mit 2,8% im Vergleich zur Vergleichsgruppe I (1,4%) und Vergleichsgruppe II (0,6%).

Tabelle 4.22 Große isolierte Fehlbildungen, mehrere Fehlbildungen eines Organsystems sind nur einfach aufgeführt (Neuroleptika-Exposition 1. Trimenon).

Organsystem	**Studiengruppe** (Atypika, n=430)		**Vergleichsgruppe I** (Typika, n=213)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen, n=1014)	
Nervensystem	2	(0,5%)	0	(0,0%)	1	(0,1%)
Herz-Kreislaufsystem	12	(2,8%)	3	(1,4%)	6	(0,6%)
Verdauungssystem	2	(0,5%)	0	(0,0%)	5	(0,5%)
Muskel-und Skelettsystem	2	(0,5%)	2	(0,9%)	4	(0,4%)
Gesicht, Mund	2	(0,5%)	0	(0,0%)	1	(0,1%)
Ohren, Nase	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Genitalsystem	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(0,1%)
Niere und ableitende Harnwege	1	(0,2%)	1	(0,5%)	3	(0,3%)
Haut	0	(0,0%)	1	(0,5%)	0	(0,0%)
multiple Organsysteme	1	(0,2%)	2	(0,9%)	4	(0,4%)

In Tabelle 4.23 sind die Fälle mit großen Fehlbildungen in mehreren Organsystemen aufgeführt. In der Studiengruppe trat keine weitere kardiale Fehlbildung auf. In der Vergleichsgruppe I hatte eines der Kinder mit multiplen Fehlbildungen eine kardiale Fehlbildung, der Vergleichsgruppe II waren es drei.

Tabelle 4.23 Aufführung der Neugeborenen mit multiplen großen Fehlbildungen (Neuroleptika-Exposition 1. Trimenon).

Studiengruppe (Atypika, n=1)	**Vergleichsgruppe I** **(**Typika, n=2)	**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen, n=4)
Lippen-Gaumenspalte, Hypoplasie der rechten Lunge	Pulmonalklappenstenose, PFO,[22] Hackenfuß	VSD,[23] Kraniofaziale Dysmorphie, Wirbelbogenschluss-Störung S1, Pyelektasie, Sakralfleck, Klitorishyperthrophie
	intrakranielle Zyste, Lymphangiom am Gesicht	Hydronephrose, Dünndarmstenose, Dysplasie der Lunge, verstorben am 18. Lebenstag
		Hydrozephalus, ASD[24]
		VSD, Hackenfuß, Hüftdysplasie Graf IIb

4.2.5.4 Detailübersicht großer Fehlbildungen der Studiengruppe

In Tabelle 8.1 (Anhang) sind alle Schwangerschaftsergebnisse mit großen Fehlbildungen der Studiengruppe aufgeführt. Neben der Studienmedikation sind Komedikation und Exposition weiterer potenziell toxischer Substanzen dargestellt. Es sind alle Fehlbildungen des jeweiligen Falls aufgeführt. Es ist kein substanzspezifisches Fehlbildungsmuster erkennbar.

4.2.5.5 Post-hoc-Signifikanztest für große kardiale Fehlbildungen

Aufgrund der höheren Rate kardialer Fehlbildungen der Studiengruppe im Vergleich zu den Vergleichsgruppen wurde *post hoc* ein Signifikanztest mittels Vierfeldertafel durchgeführt. Hierbei wurden alle großen kardialen Fehlbildungen (Studiengruppe und Ver-

[22] PFO: persistierendes Foramen ovale
[23] VSD: Ventrikelseptumdefekt
[24] ASD: Atriumseptumdefekt

gleichsgruppe I nach Exposition im 1. Trimenon) berücksichtigt, auch die der Kinder mit multiplen Fehlbildungen (Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24 Kardiale Fehlbildungen (Neuroleptika-Exposition 1. Trimenon).

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)	**Vergleichsgruppe I** (Typika)	**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)
Lebendgeborene und Schwangerschafts-verluste mit großen FB	430	213	1014
Kardiale FB	12 (2,8%)	4 (1,9%)	9 (0,9%)

Berücksichtigt wurden Lebendgeborene und Schwangerschaftsverluste mit Fehlbildungen. Dabei zeigte sich die Rate großer kardialer Fehlbildungen der Studiengruppe mit einem OR 3,21 (95% KI 1,34–7,67) signifikant höher als die der Vergleichsgruppe II. Die Unterschiede zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I sowie Vergleichsgruppe I und Vergleichsgruppe II waren nicht signifikant (Tabelle 4.25).

Tabelle 4.25 Angabe der Odds Ratios für kardiale Fehlbildungen (Neuroleptika-Exposition im 1. Trimenon).

Parameter	**OR**	**95% KI**
kardiale Fehlbildungen		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	1,50	0,48–4,71
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	3,21	1,34–7,67
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	2,13	0,65–7,01

4.2.5.6 Differenzierte Darstellung großer kardialer Fehlbildungen

Die häufigsten großen kardialen Fehlbildungen waren Septumdefekte (ASD und VSD). In der Studiengruppe traten bei acht von zwölf Kindern mit kardialen Fehlbildungen Septumdefekte auf, in der Vergleichsgruppe I bei zwei von vier und in der Vergleichsgruppe II bei sechs von neun. Bei diesen Kindern trat in der Studiengruppe nur bei einem eine große Fehlbildung in einem weiteren Organsystem auf, in der Vergleichsgruppe I bei keinem. In der Vergleichsgruppe II hingegen hatten drei der sechs Kinder mit Septumdefekten zusätzlich große Fehlbildungen in anderen Organsystemen (Tabelle 4.26).

Tabelle 4.26 Anzahl einzelner kardialer Fehlbildungen (Neuroleptika-Exposition 1. Trimenon).

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)	**Vergleichsgruppe I** (Typika)	**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)
Lebendgeborene und Schwangerschaftsverluste mit großen kardialen FB	12	4	9
ASD isoliert	3	1	1
ASD und FB andere Organsysteme	0	0	1
VSD isoliert	4	1	2
VSD und FB anderer Organsysteme	0	0	2
Fallot-Tetralogie	1	0	1
Pulmonalklappenstenose isoliert	1	0	1
Pulmonalklappenstenose, PFO und FB anderer Organsysteme	0	1	0
Aortenklappenstenose, hypoplastischer Aortenbogen, bikuspidale Aortenklappe, Aortenisthmusstenose	1	0	0
VSD, Trikuspidalinsuffizienz	1	0	0
Pulmonalarterienstenose	0	1	0
Transposition der großen Gefäße	1	0	0
Pulmonalklappenatresie	0	0	1

4.2.5.7 Expositionsphasen und embryotoxische Koexpositionen

Das gesamte 1. Trimenon wurde als sensible Phase für die Verursachung von Fehlbildungen betrachtet und alle Expositionen in diesem Zeitraum wurden in die Betrachtung der Ergebnisse mit einbezogen. Expositionen, die nur kurzzeitig innerhalb des 1. Trimenons erfolgt waren, hätten möglicherweise außerhalb der empfindlichen Phase für die aufgetretene Fehlbildung liegen können (siehe Abschnitt 3.2.1.1 und Abbildung 3.1). Dies war unter Berücksichtigung der jeweiligen Halbwertszeiten der einzelnen Neuroleptika bei keiner der aufgetretenen Fehlbildungen der Fall.

Eine potenziell embryotoxische Koexposition galt nicht als Ausschlusskriterium (siehe Abschnitt 3.1.3). Drei derartige Fälle fanden sich in der Vergleichsgruppe I:

Ein Spätabort eines Fetus mit intrakranieller Zyste und Lymphangiom im Gesicht nach mütterlicher Exposition mit Clopenthixol in SSW 0–4,3 und einer Komedikation mit Carbamazepin im gleichen Zeitraum.

Ein Neugeborenes mit Pulmonalklappenstenose, persistierendem Foramen ovale und Hackenfuß nach mütterlicher Exposition mit Promethazin sowie Alkoholabusus von ca. 70 g/Tag während des 1. Trimenons (SSW 0–12).

Ein Neugeborenes mit Atriumseptumdefekt nach mütterlicher Exposition mit Promethazin und einem Alkoholabusus von ca. 20 g/Tag während der gesamten Schwangerschaft.

Da eine eindeutige Zuordnung der Fehlbildungen zu den Koexpositionen nicht möglich war, wurden die Fälle bei der Auswertung der Fehlbildungsraten der exponierten Neuroleptika berücksichtigt.

4.2.6 Anpassungsstörungen

Zur Auswertung neonataler Anpassungstörungen wurden aus Studien- und Vergleichsgruppe I nur Schwangerschaftsverläufe berücksichtigt, bei denen eine Exposition mit den jeweiligen Neuroleptika mindestens in der letzten Schwangerschaftswoche erfolgte. Aus der Vergleichsgruppe II wurden definitionsgemäß alle Neugeborenen berücksichtigt.

Insgesamt traten sowohl in der Studiengruppe (15,6%) als auch in der Vergleichsgruppe I (21,6%) erheblich häufiger neonatale Anpassungsstörungen auf als in der Vergleichsgruppe II (4,2%). Dieses Verhältnis änderte sich auch nicht, wenn nur die Reifgeborenen betrachtet wurden (Studiengruppe 14,8%, Vergleichsgruppe I 13,9%, Vergleichsgruppe II 2,6%). Tabelle 4.27 gibt die Ergebnisse wieder. Die Berechnung der Anpassungsstörungsrate erfolgte gemäß Gleichung 3.2.

Tabelle 4.27 Neonatale Anpassungsstörungen, mehrere Anpassungsstörungen pro Kind möglich (Neuroleptika-Exposition mindestens in der letzten SSW).

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollen)	
Anpassungsstörungen	37/237	(15,6%)	22/102	(21,6%)	43/1014	(4,2%)
Reifgeborene	32/216	(14,8%)	11/79	(13,9%)	24/925	(2,6%)
Frühgeborene	5/19	(26,3%)	11/20	(55,0%)	19/88	(21,6%)
SSW bei Geburt unbekannt	0/2		0/3		0/1	

4.2.6.1 Signifikanztest für neonatale Anpassungsstörungen

Zur Beurteilung, ob zwischen den Raten neonataler Anpassungsstörungen der Kohorten ein signifikanter Unterschied besteht, wurde neben einem Vierfeldertafel-Test (nicht adjustiert) die logistische Regression mit einem Start- und einem End-Modell wie unter 3.4.7 beschrieben angewendet.

Die Gesamtzahl der untersuchten Datensätze (n=1353) setzte sich, wie oben erwähnt, aus der Anzahl der bis zur Woche der Geburt exponierten Neugeborenen aus Studiengruppe und Vergleichsgruppe I sowie allen Neugeborenen aus Vergleichsgruppe II zusammen.

Zunächst wurde in einem Start-Modell mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α=25% auf die potenziellen Confounder Alter der Schwangeren, Alkohol-, Nikotinkonsum, BMI und Gestationswoche bei Entbindung adjustiert. Nach Ausschluss unvollständiger Datensätze verblieben 1288 vollständige Datensätze im Modell.

Im End-Modell mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α=5% wurde auf die aus dem Start-Modell verbleibenden Confounder Alkohol-, Nikotinkonsum und Gestationswoche bei Entbindung adjustiert. 1308 vollständige Datensätze konnten einbezogen werden.

Zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate neonataler Anpassungsstörungen, sowohl ohne Adjustierung als auch nach Adjustierung auf die im End-Modell ermittelten Confounder. Signifikant war hingegen der Unterschied zwischen Studiengruppe bzw. Vergleichsgruppe I zur Vergleichsgruppe II mit einem OR von 4,18 (95% KI 2,62–6,65) bzw. OR 6,21 (95% KI 3,54–10,89). Auch nach Adjustierung auf Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Gestationsalter bei der Geburt veränderte sich der Unterschied nicht wesentlich bei einem signifikanten OR 6,24 bzw. 5,03 (Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28 Angabe der Odds Ratios für neonatale Anpassungsstörungen mittels logistischer Regression (Neuroleptika-Exposition mindestens in der letzten SSW).

Parameter	OR	95% KI
Anpassungsstörungen, nicht adjustiert		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	0,67	0,37–1,21
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	4,18	2,62–6,65
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	6,21	3,54–10,89
Anpassungsstörungen, adjustiert		
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe I	1,24	0,57–2,73
Studiengruppe vs. Vergleichsgruppe II	6,24	3,51–11,10
Vergleichsgruppe I vs. Vergleichsgruppe II	5,03	2,21–11,44

4.2.6.2 Neonatale Anpassungsstörungen nach einzelnen Atypika

Bei Behandlungen mit mehreren Atypika wird der Fall entsprechend mehrfach aufgeführt, Bezugsgruppe sind die bis zur letzten Schwangerschaftswoche mit der jeweiligen Substanz exponierten Lebendgeborenen. Die meisten Anpassungsstörungen traten mit 25,8% bei Quetiapin-exponierten Neugeborenen auf, nachfolgend Aripiprazol (23,5%) und Olanzapin (15,1%) (Tabelle 4.29).

Tabelle 4.29 Anzahl der Lebendgeborenen mit neonatalen Anpassungsstörungen für die Einzelsubstanzen der Studiengruppe nach Exposition mindestens in der letzten SSW. Bei der Behandlung mit mehreren Atypika wird der Fall den Einzelsubstanzen entsprechend mehrfach zugeordnet.

Atypikum	Anpassungsstörungen		95% KI
Quetiapin	16/62	(25,8%)	15,5%–38,5%
Olanzapin	13/86	(15,1%)	8,3%–24,5%
Clozapin	2/40	(5,0%)	0,6%–16,9%
Risperidon	3/23	(13,0%)	2,8%–33,6%
Aripiprazol	4/17	(23,5%)	6,8%–49,9%
Ziprasidon	1/14	(7,1%)	0,2%–33,9%
Amisulprid	0/1	(0,0%)	0,0%–97,5%
Zotepin	0/0	(0,0%)	–

4.2.6.3 Neonatale Anpassungsstörungen nach Funktionssystemen

Bei der Gruppierung wurden mehrere Anpassungsstörungen eines Neugeborenen in einem Funktionssystem nur einfach gezählt. Störungen in mehreren Funktionssystemen

wurden gesondert aufgeführt. Es zeigte sich, dass in der Studiengruppe und in der Vergleichsgruppe I im Vergleich zur Vergleichsgruppe II deutlich mehr Neugeborene Anpassungsstörungen im Bereich des ZNS/PNS[25] aufwiesen (Studiengruppe 9,3%, Vergleichsgruppe I 10,8%, Vergleichsgruppe II 1,2%; Tabelle 4.30).

Tabelle 4.30 Anzahl der Anpassungsstörungen in verschiedenen Funktionssystemen, mehrere Störungen eines Organsystems sind nur einfach aufgeführt.

Anpassungsstörung	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)		**Vergleichsgruppe II** (Kontrollfälle)	
Lebendgeborene, Exposition mit Neuroleptika bis zur letzten SSW (n)	237		102		1014	
Respiratorisch	8	(3,4%)	5	(4,9%)	21	(2,1%)
Gastrointestinal	1	(0,4%)	1	(1,0%)	0	(0,0%)
Kardial	0	(0,0%)	0	(0,0%)	4	(0,4%)
ZNS/PNS	22	(9,3%)	11	(10,8%)	12	(1,2%)
Multiple Funktionssysteme	6	(2,5%)	5	(4,9%)	6	(0,6%)

4.2.6.4 Neonatale Anpassungsstörungen nach ZNS-aktiver Komedikation

Die Häufigkeit von neonatalen Anpassungsstörungen war unter Neugeborenen, deren Mütter zusätzlich zu den Neuroleptika eine weitere ZNS-aktive Komedikation bis zur Geburtswoche erhalten hatten, im Vergleich zur Subgruppe ohne entsprechende Komedikation erheblich erhöht. Dies galt für die Studiengruppe (29,5% vs. 10,8%) sowie Vergleichsgruppe I (36,4% vs. 10,3%; Tabelle 4.31). Die Vergleichsgruppe II wies definitionsgemäß keine ZNS-aktive Komedikation auf.

Tabelle 4.31 Neonatale Anpassungsstörungen in Abhängigkeit ZNS-aktiver Komedikation nach Exposition mindestens in der letzten SSW.

Parameter	**Studiengruppe** (Atypika)		**Vergleichsgruppe I** (Typika)	
ausschließlich Neuroleptika	19/176	(10,8%)	6/58	(10,3%)
zusätzlich ZNS-aktive Komedikation	18/61	(29,5%)	16/44	(36,4%)

[25] PNS: peripheres Nervensystem

4.2.6.5 Detailübersicht neonataler Anpassungsstörungen der Studiengruppe

In Tabelle 8.2 (Anhang) sind alle Neugeborenen mit Anpassungsstörungen der Studiengruppe aufgeführt. Neben der Studienmedikation sind die Komedikation und Exposition weiterer potenziell toxischer Substanzen dargestellt. Es sind alle Anpassungsstörungen des jeweiligen Falls aufgeführt. Es ist kein substanzspezifisches Störungsmuster erkennbar.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Hauptfragestellung große Fehlbildungen

Die im Rahmen dieser Studie ermittelte Rate von 5,1% großer Fehlbildungen nach Exposition mit atypischen Neuroleptika im 1. Trimenon der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht signifikant von der Vergleichsgruppe I mit Exposition von typischen Neuroleptika (4,2%). Im Vergleich zur nicht exponierten Vergleichsgruppe II, die eine Fehlbildungsrate von 2,5% aufweist, besteht allerdings auch nach Adjustierung auf relevante Confounder ein signifikant höheres Risiko für große Fehlbildungen mit einem Odds Ratio von 2,17 (95% KI 1,20–3,91).

Eine solche Risikoerhöhung wurde in den meisten bisher vorliegenden prospektiven Studien nicht beobachtet (24; 28–31) (siehe Abschnitt 2.2.2.1.2). Allein Paulus et al. fanden in einer kleineren, nur als Abstrakt veröffentlichten, prospektiven Studie aus dem Jahr 2005 zu Clozapin, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin eine im Vergleich zur nicht exponierten Kontrollgruppe erhöhte Fehlbildungsrate von 11% vs. 4,2% (RR=2,7; 95% KI 1,25–5,91) (34). In dieser Studie wurde allerdings nicht zwischen großen und kleinen Fehlbildungen unterschieden, so dass ein Vergleich zu Fehlbildungsraten anderer Studien nicht möglich ist.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Fehlbildungsraten lagen im Bereich der von Fehlbildungsregistern beobachteten Prävalenz, die aufgrund von Unterschieden in den Erfassungsmethoden (siehe Abschnitt 2.1.2) mit einer weiten Spannbreite von 2%–7% angegeben wird (8; 60; 61).

Bei einer Post-hoc-Analyse ist die Gruppe der kardialen Fehlbildungen in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I mit 2,8% (12/430) bzw. 1,9% (4/213) deutlich größer als in der Vergleichsgruppe II mit 0,9% (9/1014). Der Unterschied zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe II war mit einem Odds Ratio von 3,21 (95% KI 1,34–7,67) statistisch signifikant, der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen I und II hingegen nicht (OR=2,13; 95% KI 0,65–7,01). Eine derartige Häufung kardialer Fehlbildungen wird in anderen Studien nicht beschrieben. Eine Gegenüberstellung der Daten des Fehlbildungsregisters Mainz mit denen von EUROCAT (Tabelle 5.1) zeigt eine große Variabilität der Prävalenz großer Fehlbildungen bezogen auf die verschiedenen Organsysteme. Ein direkter Vergleich der Registerzahlen zu den Ergebnissen der vorliegen-

den Studie ist aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden, Diagnosekriterien und geringer Fallzahlen nicht möglich. In einem orientierenden Vergleich für die Organsysteme mit häufigen Fehlbildungen zeigt sich jedoch für die Studiengruppe im Vergleich zum Fehlbildungsregister Mainz eine geringere Rate an großen Fehlbildungen im Muskel-Skelettsystem (0,5% vs. 2,4%) und Urogenitalsystem (0,2% vs. 1,5%). Eine höhere Rate kann hingegen im kardiovaskulären System festgestellt werden (2,8% vs. 1,5%). Die überwiegend niedrigeren Raten der Vergleichsgruppe II entsprechen tendenziell den Inzidenzen des passiven Registers EUROCAT, die höheren der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I der des aktiven Registers Mainz.

Tabelle 5.1 Prävalenzen großer Fehlbildungen getrennt nach Organsystemen aus Fehlbildungsregistern. Modifiziert nach Queißer-Luft (8). Mehrfachnennung möglich, d.h. ein Kind kann mehrere Fehlbildungen haben. VG I, Vergleichsgruppe I (Typika); VG II, Vergleichsgruppe II (Kontrollen); k.A., keine Angabe.

Organsystem	**Mainz**	**EUROCAT**	**Studiengrp.**	**VG I**	**VG II**
	1990–2001	**1980–1999**	**1997–2009**		
Muskel-, Skelettsystem	2,4%	0,6%	0,5%	1,4%	0,6%
Kardiovaskuläres System	1,5%	0,5%	2,8%	1,9%	0,9%
Urogenitalsystem	1,5%	0,4%	0,2%	0,5%	0,5%
ZNS	0,7%	0,3%	0,5%	0,5%	0,2%
Gastrointestinaltrakt	0,6%	0,3%	0,5%	0,0%	0,6%
Chromosomen	0,5%	0,3%	0,4%	0,8%	0,8%
Gesichtsspalten	0,4%	0,2%	0,7%	0,0%	0,2%
Auge	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Ohr	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Haut	k.A.	k.A.	0,0%	0,9%	0,1%

Aufgrund der unterschiedlichen Prävalenzen kann ein *detection bias* angenommen werden: Kardiale Fehlbildungen gehören zu den häufigsten kongenitalen Fehlbildungen (62). Die prä- oder postnatale Diagnostik kann mit unterschiedlicher Intensität erfolgen. Bei der üblichen postnatalen Diagnostik im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U1–U3 können geringgradige kardiale Fehlbildungen ohne klinische Auffälligkeit übersehen werden. Möglicherweise wurden die Neugeborenen der Studiengruppe, deren Mütter in der Schwangerschaft mit einem Medikament mit unzureichender Datenlage zum Fehlbildungsrisiko behandelt wurden, intensiver auch auf kardiale Fehlbildungen untersucht als Kinder gesunder Mütter, so dass ein erhöhter Anteil, auch klinisch unauffälliger, kardialer Fehlbildungen diagnostiziert wurde.

Die Kinder gesunder Mütter der Vergleichsgruppe II wurden vermutlich einer über die Routine-Neugeborenenuntersuchungen hinausgehenden kardialen Ultraschalldiagnostik nur dann unterzogen, wenn zusätzliche Verdachtsmomente, wie beispielsweise andere sichtbare Fehlbildungen vorlagen. Ebenso unterschied sich vermutlich die pränatale Ultraschall-Diagnostik zwischen den Neuroleptika-Gruppen und der Vergleichsgruppe II: Eine pränatale Erkennung kardialer Fehlbildungen ist abhängig von der Art und Qualität der Untersuchung, die Detektionsrate liegt zwischen 5% ohne Vier-Kammer-Darstellung, 40%–50% mit Vier-Kammer-Darstellung und 70%–90% mit Darstellung der großen Gefäße und zusätzlich farbkodierter Flussdarstellung (63). Gemäß Schwangerschaftsvorsorge-Leitlinien wird bei Risikoschwangerschaften wie den therapiebedürftigen psychotisch Erkrankten der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe I, eine weiterführende Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft empfohlen, bei Nicht-Risikoschwangerschaften wie in der gesunden Vergleichsgruppe II jedoch nicht (Leitlinien DGGG[26] (64)). Zudem wurde den Patientinnen der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I aufgrund ihrer Neuroleptika-Exposition bei ihrer Beratungsanfrage im PVZ Berlin im Gegensatz zu den Patientinnen der nicht exponierten Vergleichsgruppe II routinemäßig eine Ultraschalldiagnostik gemäß DEGUM[27] II empfohlen. Die Folge könnte eine realistischere Darstellung der kardialen Fehlbildungen der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I sein, aber ein *underreporting* in der gesunden Kontrollgruppe.

Ein solcher *detection bias* wäre nicht auf die Gruppe der Neuroleptika beschränkt, sondern könnte auch bei anderen unzureichend erprobten Medikamenten auftreten. Bar-Oz et al. fanden 2007 in einer Metaanalyse Paroxetin-exponierter Schwangerschaften ebenfalls ein signifikant erhöhtes kardiales Fehlbildungsrisiko und diskutierten als Ursache Unterschiede in der Diagnostik. Mit Antidepressiva behandelte Schwangere nahmen im Vergleich zu nicht exponierten Schwangeren 30% häufiger Ultraschalluntersuchungen in Anspruch, zudem wurden exponierte Neugeborene im ersten Lebensjahr doppelt so häufig einer kardialen Ultraschalldiagnostik unterzogen (65).

Es besteht somit der begründete Verdacht, dass aufgrund unterschiedlicher prä- und postnataler Diagnostik zwischen den Neuroleptika-exponierten Schwangerschaften und der nicht exponierten Kontrollgruppe ein *detection bias* für diesen Unterschied verantwortlich ist. Die Auswahlkriterien der Vergleichsgruppe II führen möglicherweise zu einer Selektion von überdurchschnittlich unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen,

[26] DGGG: Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
[27] DEGUM: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

die selten über die allgemeine Vorsorge hinaus untersucht werden. Klinisch unauffällige Fehlbildungen, insbesondere kardiale, werden somit in dieser Gruppe – zumindest im begrenzten Nachverfolgungszeitraum der vorliegenden Studie – möglicherweise nicht erkannt.
Für weitere Studien empfiehlt sich eine differenzierte Dokumentation der Art und des Zeitpunkts der Fehlbildungsdiagnostik, so dass ein möglicher *detection bias* besser geprüft werden kann.

5.1.2 Hauptfragestellung neonatale Anpassungsstörungen

Neonatale Anpassungsstörungen nach maternaler Neuroleptika-Exposition in der Schwangerschaft wurden in mehreren Studien und Fallberichten beschrieben (siehe Abschnitt 2.2.2.2). In diesen Untersuchungen zeigte sich ein breit gefächertes Muster an Symptomen, z.B. Tremor, Trinkschwäche, respiratorische Störungen, abnorme Bewegungen, erhöhter Muskeltonus oder Krampfanfälle. Zum Teil wurde die neonatale Symptomatik auch einfach mit „Entzugssymptomatik“ beschrieben. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachteten neonatalen Anpassungsstörungen umfassten ein vergleichbares Spektrum, traten aber mit 15,6% in der Studiengruppe und 21,6% in der Vergleichsgruppe I in einem erheblich höheren Umfang auf als die mit 5%–11% in der Literatur beschriebenen (21; 39–42). Auch bei ausschließlicher Betrachtung Reifgeborener blieben vergleichsweise hohe Raten mit 14,8% für die Studiengruppe und 13,9% für die Vergleichsgruppe I.
In einer Studie von Newport et al. zeigten sich hingegen abweichend zur Literatur teilweise höhere Raten, Kriterium für eine neonatale Anpassungsstörung war eine Überwachung oder Behandlung in einer Neugeborenen-Intensivstation: Bei keinem der Haloperidol- oder Risperidon-exponierten (0/13 bzw. 0/6) Neugeborenen war eine Intensiv-Überwachung erforderlich, jedoch bei 30,8% (4/14) der Olanzapin-exponierten und nur 9,5% (2/21) der Quetiapin-exponierten Kinder (44). Dies steht im Gegensatz zu der in dieser Arbeit ermittelten niedrigeren Rate von 15,1% für die Olanzapin-exponierten Kinder im Vergleich zu 25,8% bei den Quetiapin-exponierten Kindern. Die Unterschiede könnten neben den unterschiedlichen Klassifikationen der Anpassungsstörungen auch an der geringen Fallzahl der Studie von Newport et al. liegen.

Insgesamt sind Vergleiche mit o.g. Studien nur eingeschränkt möglich, da eine einheitliche Systematik zur Erfassung und Klassifikation neonataler Anpassungsstörungen fehlt. Die Klassifikation im Rahmen dieser Studie folgte in Anlehnung an die Kriterien zur Berichterstattung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die nationalen Aufsichtsbehörden (siehe Abschnitt 3.2.1.2).

Im Vergleich zu den Neuroleptika-Gruppen zeigen die Neugeborenen der Vergleichsgruppe II mit nur 4,2% deutlich seltener neonatale Anpassungsstörungen. Der Unterschied zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe II ist mit einem Odds Ratio von 4,18 (95% KI 2,62–6,65) signifikant, nach Adjustierung auf die relevanten Confounder maternaler Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Gestationswoche zur Geburt beträgt das Odds Ratio sogar 6,24 (95% KI 3,51–11,10). Ein vergleichbarer Unterschied zeigt sich auch zwischen Vergleichsgruppe I und Vergleichsgruppe II mit einem Odds Ratio von 6,21 (95% KI 3,54–10,89) und adjustiert 5,03 (95% KI 2,21–11,44). Der geringe Unterschied zwischen den beiden Neuroleptika-exponierten Gruppen, d.h. zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I, ist nicht signifikant.

Dieser deutliche Unterschied zwischen Neuroleptika-exponierter Studiengruppe und Vergleichsgruppe I zur nicht exponierten Vergleichsgruppe II war allerdings nicht allein durch die Neuroleptika-Exposition während der Schwangerschaft zu erklären. Im Vergleich zur nicht exponierten Kontrollgruppe wiesen die Schwangeren beider Neuroleptika-Gruppen neben einer schweren Grunderkrankung und der Therapie mit Neuroleptika eine zusätzliche Komedikation mit ZNS-aktiven Substanzen auf. Durchschnittlich kamen zusätzlich zu den jeweiligen Neuroleptika 0,84 ZNS-aktive Medikamente in der Studiengruppe und 1,23 in der Vergleichsgruppe I zum Einsatz. Es zeigte sich, dass die Neugeborenen ohne weitere maternale ZNS-aktive Komedikation mit nur 10,8% (Studiengruppe) und 10,3% (Vergleichsgruppe I) eine deutlich geringere Rate an neonatalen Anpassungsstörungen aufwiesen als solche von Müttern mit einer ZNS-aktiven Komedikation (Studiengruppe 29,5%; Vergleichsgruppe I 36,4%).

Die Auffälligkeiten der Neugeborenen waren somit nicht allein der maternalen Neuroleptika-Exposition zuzuordnen, sondern in erheblichem Maße auch der ZNS-aktiven Komedikation, wobei eine solche Mehrfachtherapie auch Ausdruck einer schwereren Grunderkrankung sein könnte. Ein relevanter Unterschied zwischen den Neuroleptika-Gruppen zeigte sich auch hierbei nicht.

In allen Funktionssystemen traten bei Kindern der Neuroleptika-Gruppen mehr neonatale Anpassungsstörungen auf als in der nicht exponierten Kontrollgruppe. Am deut-

lichsten war der Unterschied bei Störungen des ZNS/PNS (Studiengruppe 9,3%; Vergleichsgruppe I 10,8%; Vergleichsgruppe II 1,2%) sowie bei Funktionssystem-übergreifenden Störungen (Studiengruppe 2,5%; Vergleichsgruppe I 4,9%; Vergleichsgruppe II 0,6%).

Insgesamt zeigte keines der Kinder der Studie im Beobachtungszeitraum bleibende Schäden. Einige der Anpassungsstörungen waren behandlungspflichtig, andere spontan rückbildend. Innerhalb der exponierten Kohorten zeigte sich bei keinem Neuroleptikum eine auffällig abweichende Häufung bestimmter Anpassungsstörungen verglichen mit den anderen Neuroleptika.

In Übereinstimmung mit Rohde und Schaefer (4), Gentile (66) und Galbally et al. (67) bestätigt diese Studie aufgrund der signifikant erhöhten Rate an neonatalen Anpassungsstörungen die Empfehlung der Entbindung in einer Klinik mit Neugeborenen-Intensivstation nach Exposition mit Neuroleptika. Eine Kombinationstherapie mit weiteren ZNS-aktiven Medikamenten scheint das Risiko für neonatale Anpassungsstörungen deutlich zu erhöhen.

5.1.3 Nebenfragestellungen

5.1.3.1 Schwangerschaftsausgänge

Aufgrund des offenen Zeitpunkts des Studieneintritts und der konkurrierenden Ereignisse wurde eine kumulative Darstellung der Schwangerschaftsausgänge gewählt (siehe Abschnitt 3.4.7). Die Rate elektiver Schwangerschaftsabbrüche ist in der nicht exponierten Vergleichsgruppe II mit 3% signifikant niedriger als in den mit Neuroleptika exponierten Schwangerschaften (Studiengruppe 17%; Vergleichsgruppe I 21%); der Unterschied zwischen den beiden Neuroleptika-exponierten Gruppen ist hingegen nicht signifikant.

Persönliche Motive für einen elektiven Schwangerschaftsabbruch jenseits medizinischer Gründe – wie Erkrankung der Schwangeren oder auffällige Pränataldiagnostik – wurden im Rahmen dieser Studie nicht ausgewertet. Für die auch im Vergleich zu anderen Erhebungen niedrige Abbruchrate der Vergleichsgruppe II kommen mehrere Gründe in Frage: Es könnte eine vergleichsweise positivere Einstellung zur Schwangerschaft bestanden haben, im Gegensatz zu den Schwangeren der Neuroleptika-Gruppen erfolgte der Kontakt zum PVZ Berlin in der Frühschwangerschaft nicht aufgrund der Folgen oder Therapie einer schweren Erkrankung. Für eine positive

Einstellung zur Schwangerschaft spricht auch ein geringerer Anteil an Studienteilnehmerinnen mit vorhergegangenen Schwangerschaftsabbrüchen in der Vergleichsgruppe II (5,8%) im Vergleich zur Studiengruppe (9,4%) und Vergleichsgruppe I (8,1%). Da es sich gemäß der Einschlusskriterien bei Schwangerschaften der Vergleichsgruppe II nur um unverdächtige Expositionen handeln durfte, ist auch kein Abbruch aufgrund der Sorge vor einer medikamentös bedingten Schädigung des Fetus zu erwarten.

Die kumulativen Spontanabortraten lagen in der Studiengruppe bei 24%, in der Vergleichsgruppe I bei 16% und in der Vergleichsgruppe II bei 20%; die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Das kumulative Spontanabortrisiko liegt methodengemäß höher als übliche Abortraten, aber der Vergleich der Kohorten untereinander bestätigt die Mehrzahl bisheriger Studienergebnisse, die ebenfalls kein signifikant erhöhtes Spontanabortrisiko nach Exposition mit atypischen Neuroleptika feststellen konnten (28; 29; 31; 34) (siehe Abschnitt 2.2.2.3).

5.1.3.2 Totgeburten und postnatale Todesfälle

In der Studiengruppe traten keine Totgeburten auf, im Gegensatz zu der Vergleichsgruppe I mit zwei und der Vergleichsgruppe II mit drei Totgeburten. Postnatale Todesfälle traten jeweils mit einem Fall in allen drei Studienkohorten auf. Ein Zusammenhang zu den Studienmedikamenten ist nicht ersichtlich.

5.1.3.3 Frühgeburtlichkeit

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Frühgeburtlichkeit zwischen Vergleichsgruppe I und Studiengruppe sowie Vergleichsgruppe II. Die Gruppe der Typika-Exponierten wies mit 15,7% die höchste Rate auf, nachfolgend Atypika-Exponierte (9,2%) und die nicht exponierten Kontrollgruppe (8,7%). Eine erhöhte Frühgeburtlichkeit bei Typika-exponierten Schwangerschaften wurde bislang nach Butyrophenon-Exposition in der Schwangerschaft beobachtet (21). In prospektiven Studien zu Atypika-Expositionen zeigte sich bislang kein Unterschied zu den Kontrollgruppen (28; 29; 31).

5.1.3.4 Geburtsgewicht

Ein geringeres Geburtsgewicht der Kinder von an Schizophrenie erkrankten Müttern wurde in einer Meta-Analyse von Sacker et al. (68) postuliert und auch in einer Studie

des Dänischen Geburtsregisters an 2212 Neugeborenen mit signifikant niedrigerem Geburtsgewicht (RR=1,57; 95% KI 1,36–1,82) gefunden (69). Wie im Abschnitt 2.2.2.3 aufgeführt, zeigen die bisherigen Studien zu Neuroleptika-exponierten Schwangerschaften ein widersprüchliches Bild über das Gewicht der Neugeborenen. Bei den in vorliegender Arbeit untersuchten Fällen war das Geburtsgewicht in der Vergleichsgruppe I mit durchschnittlich 3213 g signifikant niedriger als das der Studiengruppe (3330 g) und der Vergleichsgruppe II (3363 g). Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtung von Diav-Citrin et al. (21) und Newham et al. (47). Ein von McKenna et al. beobachtetes signifikant niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder von mit Atypika exponierten Müttern (28) zeigte sich in der vorliegenden Studie nur als nicht signifikante Tendenz mit einem Unterschied von lediglich 33 g zwischen Kindern der Atypika-exponierten Studiengruppe und der Vergleichsgruppe II. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien auch ein höheres Geburtsgewicht Atypika-exponierter Neugeborener gefunden (31; 47), weitere Studien wiesen keinen signifikanten Unterschied nach (24; 46).

An dem Gewichtsverhältnis der Studienkohorten änderte sich nichts, wenn nur die Reifgeborenen betrachtet wurden: Die Kinder der Vergleichsgruppe I waren mit 3368 g am leichtesten, gefolgt von Studiengruppe (3431 g) und denen der Vergleichsgruppe II (3459 g). Der Unterschied zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I war jedoch nicht mehr signifikant. Im Vergleich zu epidemiologischen Daten aus Deutschland aus dem Jahr 1992, die ein durchschnittliches Geburtsgewicht der Kinder von 3404 g ermittelten (70), zeigte sich keine erhebliche Abweichung.

5.2 Diskussion der Methodik

Studien aus teratologischen Zentren beruhen auf telefonischen oder schriftlichen Angaben von Studienteilnehmern, die sich aufgrund eines Beratungsbedarfs bei einem Beratungszentrum melden. Die Qualität der resultierenden Daten wird kontrovers diskutiert, der *selection bias* wird jedoch als akzeptabel eingeschätzt (11; 71; 72). Nachfolgend werden die potenziellen Selektionsfehler und methodischen Limitierungen dieser Studie aufgeführt.

5.2.1 Vollständigkeit der Datensätze

Bezüglich der Hauptfragestellungen und der Angabe der Gestationswoche zum Zeitpunkt des Erstkontakts mit dem PVZ Berlin gab es keine fehlenden Werte, beim Alter der Schwangeren vergleichbar geringe Verluste in allen drei Kohorten (1,1%–3,2%). Bei den maternalen Charakteristika Nikotin- und Alkoholkonsum, Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften und deren Ausgang waren die Verluste insgesamt gering, mit einem Unterschied zwischen Vergleichsgruppe I (0,8%–1,0%) und den Neuroleptika-exponierten Kohorten (3,5%–7,4%). Hoch war die Anzahl fehlender Datensätze beim BMI für alle Kohorten, (Studiengruppe 47,2%; Vergleichsgruppe I 66,2%; Vergleichsgruppe II 38,3%). Bei den Charakteristika der Neugeborenen lag die Rate fehlender Werte in allen drei Kohorten niedrig (0,3%–3,8%) mit tendenziell größerer Vollständigkeit in der Vergleichsgruppe II, eine systematische Verzerrung ist aufgrund dieser geringen Unterschiede unwahrscheinlich. Zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I gab es keine relevanten Unterschiede, in erster Linie führten die fehlenden Werte der potenziellen Confounder zu Limitierungen bei der logistischen Regression (siehe Abschnitt 3.4.7).

5.2.2 Qualifikation der Studienteilnehmer

Unterschiede zwischen den Studienkohorten bestanden in der Qualifikation der Teilnehmer. Die initiale Kontaktaufnahme und die Follow-up-Berichte konnten sowohl durch Laien als auch durch Angehörige von Gesundheitsberufen erfolgen. Bei komplizierten Schwangerschaftsverläufen oder -ausgängen wurden durch das Studienteam zur Beratung und Datenerhebung aktiv weitere, die Schwangere oder das Kind behandelnde Ärzte einbezogen.

Dabei ließ sich ein systematischer Unterschied in der Datenerhebung zwischen Neuroleptika- und unbehandelter Kontrollgruppe nicht ausschließen, da aufgrund der schweren Grunderkrankung in den Neuroleptika-Kohorten mehr Ärzte involviert waren, was sich auch in dem unterschiedlichen Verhältnis von Fachpersonal und Laien bei den letzten Follow-up-Berichten zeigte. Der Anteil an Ärzten an den Follow-up-Berichten in der Studiengruppe betrug 66,2%, in der Vergleichsgruppe I 71,9%, in der Vergleichsgruppe II allerdings nur 36,8%. Aufgrund dieses Unterschieds war nicht auszuschließen, dass Untersuchungen und Berichterstattung in Studiengruppe und Vergleichs-

gruppe I differenzierter erfolgt waren als in der Vergleichsgruppe II. Ein Unterschied zwischen den Neuroleptika-Kohorten war allerdings nicht ersichtlich.

5.2.3 Zuverlässigkeit der Studienteilnehmer

Die erhobenen Daten dieser Studie beruhten nicht auf eigenen Befunderhebungen des Studienteams, sondern allein auf Angaben der Studienteilnehmer. Für die Zuverlässigkeit der Datenangaben war somit die Motivation der Studienteilnehmer bedeutsam. Sowohl in der Gruppe der Neuroleptika als auch in der Vergleichsgruppe II wurde mit 81,7% bzw. 82,6% eine für prospektive Kohortenstudien hohe Follow-up-Quote erzielt.
Insgesamt sprach die geringe Rate von Verlusten für eine hohe Akzeptanz des Studiendesigns und der Studienziele bei den Teilnehmern – zumal die Teilnahme freiwillig war und weder Patientinnen noch Ärzten finanzielle Anreize geboten wurden. Der Erstkontakt mit dem PVZ Berlin zielte auf eine Beratung und verpflichtete nicht zur Teilnahme an der Studie. Allerdings wurde den Studienteilnehmern im Rahmen des ersten Kontaktes deutlich gemacht, dass eine vollständige Medikamentenanamnese Voraussetzung für eine individuelle Beratung war – nicht der "Preis" für eine Beratung, sondern deren notwendige Grundlage. Somit ist zu unterstellen, dass diese Angaben zu diesem Zeitpunkt vollständig und korrekt waren.
Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass für die Ratsuchenden subjektiv weniger wichtige Angaben wie Nikotin- und Alkoholkonsum, maternale Anamnese etc. häufiger falsch angegeben wurden als jene zum Medikamentengebrauch. Einarson et al. konnten beispielsweise zeigen, dass in Telefoninterviews – mutmaßlich aus Schamgründen – die Angaben zum Alkohol- oder Nikotinkonsum häufiger falsch sind als jene zum Medikamentengebrauch (73).
Aus der Erhebung der Follow-up-Daten nach Geburt erwuchs der Patientin oder dem Arzt keinerlei unmittelbarer Nutzen. Als Motivation wurden oft Dankbarkeit für die vorhergegangene Beratung angeführt oder der Wunsch, wissenschaftliche Forschung in diesem sie auch persönlich betreffenden Gebiet zu unterstützen und damit Müttern in vergleichbarer Situation künftig zu helfen.

5.2.4 Qualität der erhobenen Follow-up-Daten

Das Follow-up erfolgte 6–8 Wochen nach der Geburt, so dass die Ergebnisse der in Deutschland bei 95% der Kinder durchgeführten pädiatrischen Vorsorge-

untersuchungen U1–U3 sowohl Eltern als auch behandelnden Ärzten in schriftlicher Form vorlagen (74). Es ist nicht auszuschließen, dass Diagnosen von Laien falsch verstanden wurden, Arztberichte unvollständig oder u.U. aus Abrechnungsgründen übertrieben waren. Mittels gezielter Rückfragen, Anforderung von Epikrisen und Berichte von den beteiligten (Fach)-Ärzten wurden die Verlaufsdaten jedoch eingehend geprüft.

5.2.5 Studienzeitraum, Zeitintervall und Dosis der Exposition

Der Studienzeitraum erstreckt sich über zwölf Jahre. Fortschritte in der Medizin können insbesondere die Diagnostik von Fehlbildungen verändern. Studiengruppe und Vergleichsgruppe II wurden jahrgangsweise gruppiert, zwischen diesen Gruppen ist kein Unterschied zu erwarten. Da alle Neuroleptika-exponierten Schwangeren des Beobachtungszeitraums erfasst werden sollten, war eine jahrgangsweise Zuordnung der Vergleichsgruppe I nicht möglich, entsprechend der allgemeinen Verschreibungspraxis (75–77) verschob sich das Verhältnis der Neuroleptika-exponierten Schwangerschaften im Beobachtungszeitraum zugunsten der Atypika-Exponierten (Tabelle 4.1). Ein Einfluss auf das Studienergebnis, beispielsweise aufgrund verbesserter Fehlbildungsdiagnostik über den Beobachtungszeitraum, ist nicht auszuschließen.

Der entscheidende Expositionszeitraum für die Hauptfragestellung der großen Fehlbildungen war das 1. Trimenon, für die Hauptfragestellung der Anpassungsstörungen die letzten Wochen der Schwangerschaft. Diese Zeiträume wurden als biologisch vulnerabel für entsprechende Störungen betrachtet (78). In keinem Fall wurde eine Fehlbildung nach Neuroleptika-Exposition zwar im 1. Trimenon, aber außerhalb des für das jeweilige Organsystem empfindlichen Entwicklungszeitraums beobachtet.

Eine Dosisabhängigkeit bei neonatalen Anpassungsstörungen und Fehlbildungen ist vorstellbar bzw. anzunehmen, wurde im Rahmen dieser Studie jedoch nicht analysiert. Hierzu wären größere Fallzahlen zu den einzelnen Wirkstoffen nötig gewesen.

5.2.6 Confounder

Bekannte potenzielle Confounder (siehe Abschnitt 3.2.3) wurden bei der Auswertung berücksichtigt. Im Hinblick auf zusätzliche Fehlbildungsrisiken wurden Schwangerschaften mit einer Koexposition mit einem bekannten Teratogen gesondert aufgeführt. Eine Risikoerhöhung durch eine Wechselwirkung mit einem in Bezug auf Fehlbildungen

bislang unverdächtigen Medikament war unwahrscheinlich, aber nicht völlig auszuschließen. Zur Fragestellung neonataler Anpassungsstörungen wurde eine potenziell einflussnehmende Komedikation gesondert erfasst (siehe Abschnitt 3.1.3).

5.2.7 Maternale Charakteristika

Aufgrund der Fragestellung der Studie unterschieden sich die Studienkohorten in Medikation und Grunderkrankung der Schwangeren. Darüber hinaus zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der Studiengruppe und den Vergleichsgruppen I und II hinsichtlich BMI (24,2 vs. 23,7 vs. 21,8), Alkoholkonsum (mehr als ein alkoholisches Getränk pro Tag; 2,7% vs. 4,9% vs. 0,3%) und Nikotinkonsum (mehr als fünf Zigaretten pro Tag; 33,3% vs. 37,1% vs. 5,2%). Nullipara gab es in der Studiengruppe (51,2%) häufiger als in den Vergleichsgruppen I und II (jeweils 38,3%), ebenso unterschied sich die Zahl vorangegangener Spontanaborte zwischen Studiengruppe, Vergleichsgruppe I und Vergleichsgruppe II (11,8% vs. 12,8% vs. 16,9%) und vorangegangener Schwangerschaftsabbrüche (9,3% vs. 8,1% vs. 5,7%). Vergleichsgruppe II und die Neuroleptika-exponierten Kohorten unterschieden sich somit erheblich, die potenzielle Auswirkung wurde in der Diskussion der einzelnen Studienziele dargestellt.
Bei den Parametern Alter (Median 32 Jahre) und Erstkontakt zum PZV Berlin (Median SSW 8–9) hingegen unterschieden sich die drei Kohorten nur unwesentlich voneinander.

5.2.8 Heterogenität der Neuroleptika

Die jeweiligen Neuroleptika der Studiengruppe und der Vergleichskohorte I waren chemisch heterogen, es konnte nicht von einem identischen Fehlbildungsrisiko durch die einzelnen Substanzen innerhalb einer Gruppe ausgegangen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine statistische Analyse bezogen auf die Einzelsubstanzen, ein herausragendes Fehlbildungsrisiko einer einzelnen Substanz ist nicht völlig auszuschließen, insbesondere bei denen mit geringer Fallzahl. Ein auffälliges Fehlbildungsmuster war jedoch nicht erkennbar. Die Einschränkung hinsichtlich spezieller Risiken einzelner Wirkstoffe galt entsprechend auch für die anderen Fragestellungen.

5.2.9 Statistische Methoden

In dieser Studie wurde aufgrund der geringen Fallzahl und der Substanz-Heterogenität der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe I auf eine Berechnung der Aussagekraft (Power) (79) verzichtet. Es ist somit keine Aussage über die Sensitivität der Ergebnisse möglich.

Die Berücksichtigung potenzieller Confounder erfolgte nur bei den Endpunkten *große Fehlbildungen* und *neonatale Anpassungsstörungen*. Problematisch zeigte sich hierbei die Notwendigkeit kompletter Datensätze für eine logistische Regression: Eine Berücksichtigung aller potenziellen Confounder (siehe Abschnitt 3.2.3) führte wegen teilweise unvollständiger Datensätze zu einer Halbierung der zur Auswertung zur Verfügung stehenden Datensätze, insbesondere aufgrund lückenhafter Erhebung von Nikotin-, Alkoholkonsum und BMI, wobei beide Neuroleptika-Gruppen hierbei weder einen Unterschied im Anteil der fehlenden Werte noch in den Mittelwerten der vorhandenen Werte zeigten. Ein Vergleich der Odds Ratios der „rohen“ Daten zeigte allerdings, dass die berücksichtigten Confounder das Ergebnis nur unwesentlich beeinflussten. Alternativ hätte eine Imputation fehlender Werte erfolgen können, aufgrund fehlender Etablierung der Methode bei diesem Studientyp wurde jedoch darauf verzichtet. Ein Anhalt für einen erheblichen Unterschied zur verwendeten Methode mit zwei Regressionsmodellen war nicht ersichtlich.

Einen anderen mathematischen Ansatz, der möglicherweise eine bessere Abbildung des Einflusses potenzieller Confounder auf die Zielgrößen bietet, stellt der *Propensity Score* dar. Er ermöglicht eine Darstellung der „Neigung“ zu einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit" unter Berücksichtigung der potenziellen Confounder (80; 81).

5.2.10 Klassifikation der Befunde

5.2.10.1 Fehlbildungen

Die Klassifikation der Fehlbildungen folgt für alle drei Studienkohorten einem einheitlichen Bewertungssystem (22; 57) und wurde verblindet vorgenommen. Aufgrund unterschiedlicher Klassifikationssysteme, wie zum Beispiel von Sever et al. (82) und Wellesley et al. (83), ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt. Die Erfassung von Fehlbildungen erfolgte mindestens bis zur 6.–8. Lebenswoche, allerdings kann die Erstdiagnose auch verzögert sein, wie eine Studie des

Australischen Geburtsregisters zeigte, wonach 12,1% der Fehlbildungen erst nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert werden (84).

5.2.10.2 Anpassungsstörungen

Die beobachteten Anpassungsstörungen wurden nicht im Hinblick auf klinische Relevanz oder Dauer unterschieden. Ein Neugeborenes mit vorübergehender Trinkschwäche wurde zahlenmäßig ebenso berücksichtigt wie eines mit schweren Krampfanfällen oder Entzugssymptomen. Im Gegensatz zu den standardisierten Kriterien zur Fehlbildungsklassifikation gibt es kein anerkanntes Bewertungssystem für neonatale Anpassungsstörungen, die Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist eingeschränkt. Darüber hinaus wurden neonatale Auffälligkeiten nur über einen kurzen Untersuchungszeitraum beobachtet, mögliche langfristige Folgen wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizitstörung oder verzögerte Sprachentwicklung konnten nicht erfasst werden.

Über solche Langzeiteffekte nach Exposition mit ZNS-aktiven Medikamenten liegen insgesamt nur wenige systematische Untersuchungen vor (Übersicht in Gentile et al. (85)). In zwei Studien über Langzeiteffekte zeigten sich weder zur Gruppe der Phenothiazine allgemein (n=68) über einen Beobachtungszeitraum bis zur Schulzeit (86) noch zu Promethazin speziell (n=127) über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren (87) Auffälligkeiten gegenüber den nicht exponierten Kontrollgruppen.

6 Zusammenfassung

Zu den Auswirkungen von atypischen Neuroleptika während der Schwangerschaft auf das ungeborene Kind gab es bislang nur wenige Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 561 mit atypischen Neuroleptika exponierte Schwangerschaften ausgewertet (Studiengruppe), darunter Olanzapin (n=187), Quetiapin (n=185), Clozapin (n=73), Risperidon (n=64), Aripiprazol (n=60), Ziprasidon (n=37), Amisulprid (n=16) und Zotepin (n=2). Zum Vergleich wurde eine Gruppe ähnlich erkrankter Schwangerer unter einer Therapie mit typischen Neuroleptika gewählt (Vergleichsgruppe I; n=284). Eine weitere Vergleichsgruppe bildeten 1122 Schwangerschaften ohne potenziell embryo- oder fetotoxische Exposition (Vergleichsgruppe II). Die Schwangerschaftsverlaufsdaten wurden prospektiv zwischen 1997 und 2009 im Rahmen der Risikoberatung des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums Berlin gesammelt.

Die erste Hauptfragestellung galt den großen Fehlbildungen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach Exposition mit atypischen oder typischen Neuroleptika im 1. Trimenon der Schwangerschaft; mit 5,1% (Studiengruppe) und 4,2% (Vergleichsgruppe I) lagen die Raten im Bereich des allgemeinen Basisrisikos von 2%–7%. Eine geringere, im unteren Bereich des allgemeinen Basisrisikos liegende Rate von 2,5% zeigte sich in der nicht exponierten Kontrollgruppe, der Unterschied im Vergleich zur Atypika-Kohorte war statistisch signifikant (adjustiertes OR=2,17; 95% KI 1,20–3,91). In einer Post-hoc-Analyse nach Organsystemen zeigte sich als einzig signifikanter organspezifischer Unterschied (OR=3,21; 95% KI 1,34–7,67) eine höhere Rate kardialer Fehlbildungen in der Studiengruppe im Vergleich zur nicht exponierten Kontrollgruppe (2,8% vs. 0,9%). Dieser Unterschied war aber möglicherweise Folge eines *detection bias*: Pränatal und postnatal könnte bei Kindern Neuroleptika-exponierter Risikoschwangerschaften häufiger eine erweiterte Fehlbildungsdiagnostik durchgeführt worden sein als bei Kindern der nicht exponierten Kontrollgruppe.

Die zweite Hauptfragestellung galt den neonatalen Anpassungsstörungen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den bis zur Geburtswoche mit atypischen oder typischen Neuroleptika exponierten Neugeborenen. Mit 15,6% (Studiengruppe) und 21,6% (Vergleichsgruppe I) waren die Raten jedoch signifikant höher (Studiengruppe adj. OR=6,24; KI 3,51–11,10; Vergleichsgruppe I adj. OR=5,03; KI 2,21–11,44)

als in der nicht exponierten Kontrollgruppe (4,2%). Unter ZNS-aktiver Komedikation traten neonatale Anpassungsstörungen sogar bei etwa jedem dritten Neugeborenen auf (Studiengruppe 29,5%; Vergleichsgruppe I 36,4%).
In den Nebenfragestellungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Neuroleptika-Kohorten und der nicht exponierten Kontrollgruppe bei der Rate elektiver Schwangerschaftsabbrüche (kumulative Inzidenzen: Studiengruppe 17%; Vergleichsgruppe I 21%; Vergleichsgruppe II 3%) und der Frühgeburtlichkeit (Studiengruppe 9,2%; Vergleichsgruppe I 15,7%; Vergleichsgruppe II 8,7%). Die Unterschiede bei den Spontanaborten (kumulative Inzidenzen: Studiengruppe 24%; Vergleichsgruppe I 16%; Vergleichsgruppe II 20%) waren jedoch nicht signifikant.
Das Geburtsgewicht Reifgeborener unterschied sich zwischen den drei Kohorten nur geringfügig, wobei Kinder der mit typischen Neuroleptika exponierten Mütter signifikant leichter waren als die der nicht exponierten Kontrollgruppe. Die Anzahl von Totgeburten und postpartalen Todesfällen war in allen Kohorten gering, ein substanzieller Unterschied nicht erkennbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die bisherigen Empfehlungen, dass bei Therapienotwendigkeit atypische Neuroleptika ebenso akzeptabel erscheinen wie die älteren typischen Neuroleptika. Da auch die vorliegende Studie ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko – insbesondere kardiale Fehlbildungen – nicht ausschließen konnte, sollte nach Exposition im 1. Trimenon eine weiterführende Ultraschalldiagnostik mit besonderem Augenmerk auf die Entwicklung des Herzens empfohlen werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für neonatale Anpassungsstörungen nach Anwendung von atypischen und typischen Neuroleptika am Ende der Schwangerschaft, insbesondere in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Medikamenten, ist zur Überwachung und ggf. Behandlung des Neugeborenen die Entbindung in einer Klinik mit einer Neugeborenen-Intensivstation anzuraten.

7 Literaturverzeichnis

1. Ryan PM. *Epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of schizophrenia.* Am J Hosp Pharm 1991;48:1271–80.
2. Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP. *Psychiatrie und Psychotherapie.* 3. Aufl. Berlin: Springer; 2008.
3. Einarson A und Boskovic R. *Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy.* J Psychiatr Pract 2009;15:183–92.
4. Rohde A und Schaefer C. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit: Arzneisicherheit, Beratung, Entscheidungsfindung.* 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
5. Webb RT, Howard L und Abel KM. *Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum (Review).* Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004411.pub2.
6. Schaefer C und Weber-Schoendorfer C. *Pharmakotherapie in der Schwangerschaft.* Internist 2009;50:455–65.
7. Ekelund H, Finnström O, Gunnarskog J, Källén B und Larsson Y. *Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer.* British Medical Journal 1993;307:89–91.
8. Queißer-Luft A und Spranger J. *Fehlbildungen bei Neugeborenen.* Dtsch Arztebl 2006;103:2464–71.
9. Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, et al. *The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:675–82.
10. Queißer-Luft A, Wiesel A, Stolz G, et al. *Klinisches Neugeborenenscreening zur Erfassung angeborener Fehlbildungen.* Monatsschr Kinderheilkd 2001;149:1319–25.
11. Schaefer C, Hannemann D und Meister R. *Post–marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS.* Reprod Toxicol 2005;20:331–43.
12. Schaefer C. *Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services.* Congenit Anom (Kyoto) 2011;51:6–11.

13. Leen-Mitchell M, Martinez L, Gallegos S, Robertson J und Carey JC. *Mini-review: history of organized teratology information services in North America.* Teratology 2000;61:314–7.
14. Eléfant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B und Roux C. *Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up.* Teratology 1992;46:35–44.
15. Clementi M, Di Gianantonio E und Ornoy A. *Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies.* Community Genet 2002;5:8–12.
16. Felix RJ, Jones KL, Johnson KA, McCloskey CA, Chambers CD und Organization of Teratology Information Services Collaborative Research Group. *Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70:944–7.
17. Möller HJ. *Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences.* World J Biol Psychiatry 2000;1:75–91.
18. Meltzer HY. *What's atypical about atypical antipsychotic drugs?* Curr Opin Pharmacol. 2004;4:53–7.
19. Gardner DM, Baldessarini RJ und Waraich P. *Modern antipsychotic drugs: a critical overview.* CMAJ 2005;172:1703–11.
20. Mutschler E. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2008.
21. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. *Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study.* J Clin Psychiatry 2005;66:317–22.
22. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. *Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:193–201.
23. The Swedish Centre for epidemioloy, the national board of health and welfare. *The Swedish Medical Birth Register - A summary of content and quality.* 2003; Art. Nr. 2003-112-3. (geladen am 21.04.2011 von http://www.socialstyrelsen.se)
24. Reis M und Källén B. *Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome.* J Clin Psychopharmacol 2008;28:279–88.

25. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al. *Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:1239–43.
26. King JT, Barry MC und Neary ER. *Perinatal findings in women treated during pregnancy with oral fluphenazine.* J New Drugs 1963;3:21–5.
27. Van Waes A und Van De Velde E. *Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum.* The Journal of Clinical Pharmacology 1969;9:224.
28. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. *Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study.* J Clin Psychiatry 2005;66:444–9.
29. Goldstein DJ, Corbin LA und Fung MC. *Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience.* J Clin Psychopharmacol 2000;20:399–403.
30. Shechtman S, Sharon E, Diav-Citrin O, Berkovitch M, Ornoy A. *Pregnancy outcome after in-utero exposure to risperidone: A prospective controlled cohort study.* 20th annual meeting of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Florence; May 29, 2009
31. Garayt C, Merieux C, Vial T. *Pregnancy outcome in women exposed to atypical antipsychotics.* 20th annual meeting of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Florence; May 29, 2009
32. Lieberman JA und Safferman AZ. *Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis.* Psychiatr Q 1992;63:51–70.
33. Dev VJ und Krupp P. *Adverse event profile and safety of clozapine.* Rev Contemp Pharmacother. 1995;6:197–208.
34. Paulus W, Schloemp S, Sterzik K und Stoz F. *Atypical antipsychotic agents in early pregnancy.* Reprod Toxicol 2005;20:477–478.
35. Gentile S. *Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review.* Schizophr Bull 2010;36:518–44.
36. McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ und Kulkarni J. *Antipsychotics in pregnancy.* J Psychiatr Ment Health Nurs 2010;17:97–104.
37. Trixler M, Gáti A, Fekete S und Tényi T. *Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy.* Drugs 2005;65:1193–206.
38. Wichman CL. *Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review.* Arch Womens Ment Health 2009;12:53–7.

39. Collins KO und Comer JB. *Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn.* Am J Health Syst Pharm 2003;60:2253–5.
40. Hill RM, Desmond MM und Kay JL. *Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother.* J Pediatr 1966;69:589–95.
41. Sexson WR und Barak Y. *Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy.* J Perinatol 1989;9:170–2.
42. Mohan MS, Patole SK und Whitehall JS. *Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol.* J Paediatr Child Health 2000, Aug;36:412–3.
43. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R und Schmider J. *Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes.* Drug Saf 2007;30:247–64.
44. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al. *Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes.* Am J Psychiatry 2007;164:1214–20.
45. Matevosyan NR. *Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study.* Arch Gynecol Obstet 2011;283:141–7.
46. Lin HC, Chen IJ, Chen YH, Lee HC und Wu FJ. *Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference?* Schizophr Res 2010;116:55–60.
47. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR und McAllister-Williams RH. *Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study.* Br J Psychiatry 2008;192:333–7.
48. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.* PLoS Med 2007;4:1623–27.
49. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R und Weber-Schoendorfer C. *Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome - methodological considerations.* Reprod Toxicol 2008;26:36–41.
50. American Academy of Pediatrics. *Neonatal drug withdrawal.* Pediatrics 1983;72:895–902.
51. The European Commission. *VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal*

Products for Human Use. 2008. (geladen am 04.05.2011 von http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)

52. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut. *6. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Absatz 1 bis 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG).* 2010. (geladen am 04.05.2011 von http://www.bfarm.de)
53. Källén B. *Epidemiology of human reproduction.* 1ed. Boca Raton, USA: CRC Press; 1988.
54. Meister R und Schaefer C. *Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies - analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives.* Reprod Toxicol 2008;26:31–5.
55. Tanner K, Sabrine N und Wren C. *Cardiovascular malformations among preterm infants.* Pediatrics 2005, Dec;116:e833–8.
56. Eckert A. *Spezielle Arzneimittelinteraktionen.* Therapeutische Umschau 2009;66:485–492.
57. Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN und Hennekam RC. *Phenotypic abnormalities: terminology and classification.* Am J Med Genet A 2003;123A:211–30.
58. Schaefer C und Vennewald F. *FETIS – a documentation and follow up program for cooperation between Teratology Information Services.* Teratology 1993;47:435.
59. Kleinbaum DG, Klein M und Pryor ER. *Logistic regression: a self-learning text.* 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2002.
60. EUROCAT Central Registry. *EUROCAT final activity report for period March 2004 to August 2007*. 2008. (geladen am 08.05.2011 von http://www.eurocat-network.eu)
61. ICBDSR. *Annual report with data for 2006.* 2008. (geladen am 08.05.2011 von http://www.icbdsr.org)
62. Hoffman JI. *Congenital heart disease: incidence and inheritance.* Pediatr Clin North Am 1990;37:25–43.
63. Campbell S, Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS und Chaoui R. *Isolated major congenital heart disease.* Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:370–379.
64. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Doppler-Sonographie in*

der Schwangerschaft. 2008: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/019. (geladen am 09.05.2011 von http://www.awmf.org)

65. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. *Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors.* Clin Ther 2007;29:918–26.
66. Gentile S. *Drug treatment for mood disorders in pregnancy.* Curr Opin Psychiatry 2011;24:34–40.
67. Galbally M, Snellen M, Walker S und Permezel M. *Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care.* Aust N Z J Psychiatry 2010;44:99–108.
68. Sacker A, Done DJ und Crow TJ. *Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies.* Psychol Med 1996;26:279–87.
69. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV und Henriksen TB. *Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia.* Br J Psychiatry 1999;175:239–45.
70. Voigt M, Schneider K und Jährig K. *Analyse des Geburtengutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland, Teil 1.* Geburth. u. Frauenheilk 1996;56:550–558.
71. Martínez-Frías ML und Rodríguez-Pinilla E. *Problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens.* Teratology 1999;60:54–5.
72. Johnson KA, Weber PA, Jones KL und Chambers CD. *Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies.* Teratology 2001;64:79–82.
73. Einarson A, Ahmed Syed F, Gallo M, Einarson TR, Koren G und Ahmed F. *Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview.* Vet Hum Toxicol 1999;41:397–400.
74. Kamtsiuris P, Bergmann E, Rattay P und Schlaud M. *Inanspruchnahme medizinischer Leistungen: Ergebnisse des Kinder-und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS).* Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 50. 2007;5(6):836–850.
75. Cattapan-Ludewig K und Seifritz E. *Antipsychotika.* Ther Umsch 2009;66:402–6.

76. Ward S und Wisner KL. *Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations.* J Midwifery Womens Health 2007;52:3–13.
77. Tandon R und Fleischhacker WW. *Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment.* Schizophr Res 2005;79:145–55.
78. Schaefer C. *Störungen der Organogenese durch Arzneimittel mit teratogenem Potenzial.* Der Gynäkologe 2005;38:16–24.
79. Bärlocher. *Biostatistik.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
80. Rosenbaum PR und Rubin DB. *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects.* Biometrika 1983;70:41–55.
81. Braitman LE und Rosenbaum PR. *Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores.* Annals of internal medicine 2002;137:693–6.
82. National Birth Defects Prevention Network. *Guidelines for conducting birth defects surveillance.* 2004. (geladen am 25.05.2011 von http://www.nbdpn.org)
83. Wellesley D, Boyd P, Dolk H und Pattenden S. *An aetiological classification of birth defects for epidemiological research.* J Med Genet 2005;42:54–7.
84. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J und Nassar N. *Age at diagnosis of birth defects.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010;88:251–5.
85. Gentile S. *Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications.* Depress Anxiety 2010;27:675–686.
86. Stika L, Elisová K, Honzáková L, et al. *Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour.* Pharm Weekbl Sci 1990;12:252–5.
87. Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM und Rácz J. *The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring.* Neurotoxicol Teratol 1999;21:157–67.

8 Anhang

Tabelle 8.1 Einzelfalldarstellung großer Fehlbildungen in der Studiengruppe.

GW: Vollendete Schwangerschaftswoche bei Geburt. *Tri* gibt das Trimenon der Exposition folgendermaßen an: 1 (1. Trimenon, 1.+2. Trimenon), 2 (2. Trimenon), 3 (3. Trimenon, 2.+3. Trimenon), 4 (1.+3. Trimenon, 1.–3. Trimenon), 0 (unbekanntes Trimenon). Unter *von...bis* sind die Schwangerschaftswochen mit Wochentagen als Dezimalstellen angegeben. *ASD:* Atriumseptumdefekt. *VSD*: Ventrikelseptumdefekt. *PFO*: persistierendes Foramen ovale. *Leerstellen*: unbekannt.

ID	GW	Fehlbildung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
F1	42	Hüftluxation	**Risperidon**	4			3	mg/d
		Graf IV	Flupentixol	4			20	mg/28 d
F2	43	Transposition der großen Gefäße	**Clozapin**	1	0	8	25	mg/d
F3	38	Lippenspalte	**Olanzapin**	1	0	14	10	mg/d
			Quetiapin	2	13	24	400	mg/d
			Nikotin	1	0	16	20	Zig/d
F4	–	Holoprosenzephalie	**Clozapin**	1	0	9	200	mg/d
		(Abbruch SSW 23)	Nikotin	4			20	Zig/d
F5	37	ASD II	**Ziprasidon**	4	0	37	120	mg/d
			Biperiden	1	0	13		
			Citalopram	1	0	12		
			Cyproteron	1	0	13	2	mg/d
			Doxepin	4	0	36	150	mg/d
			Ethinylestradiol	1	0	13	0,035	mg/d
F6	38	Fallot-Tetralogie	**Quetiapin**	1	0	4		
			Quetiapin	4	8	38		
			Fluvoxamin	1	0	4		
			Folsäure	1	4		0,4	mg/d
			Heparin, niedermolekular	3	25	38		
F7	42	Ductus arteriosus, offen	**Olanzapin**	4	0	42	1,25–5	mg/d
		Polydaktylie Finger	Folsäure	0				
F8	38	Pulmonalklappen-stenose Grad I	**Aripiprazol**	1	0	5,6	20	mg/d
			Pipamperon	1	0	5,6	40	mg/d
			Diazepam	4	6	38	12,5	mg/d
			Folsäure	4	2	38	0,4	mg/d
			Furosemid	1	0	5,6	20	mg/d
			Ibuprofen	1	0	5,6	1600	mg/d
			Naloxon	4	0	6,2	12–24	mg/d
			Nikotin	4	0	38	15	Zig/d
			Paracetamol	3			1500	mg/d
			Tilidin	4	0	6,2	150–300	mg/d
F9	39	ASD	**Risperidon**	1	0	14	1	mg/d
			Nikotin	4			7	Zig/d
F10	39	VSD	**Olanzapin**	4	0	39	2,5–10	mg/d
		Trikuspidalinsuffizienz	Folsäure	4	6	39	0,4	mg/d
			Venlafaxin	1	0	6	37,5	mg/d
F11	40	VSD	**Quetiapin**	4	0	40	300–400	mg/d
		PFO	Lorazepam	4	0	33	2	mg/d
			Nikotin	4	0	40	10	Zig/d
F12	37	Atresie Ileum	**Olanzapin**	4	0	37	5–10	mg/d
			Fluoxetin	1	0	16		
			Folsäure	3	16	37	0,4	mg/d
			Nikotin	4			5–20	Zig/d

ID	GW	Fehlbildung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
F13	39	ASD	**Clozapin**	4	0	39	50–125	mg/d
		Ductus arteriosus,	Lithium	4	0	39	900	mg/d
		offener	L-Thyroxin	4	7	39	50	µg/d
			Venlafaxin	4	0	39	300	mg/d
F14	–	Lippen-Gaumenspalte,	**Olanzapin**	1	5,6	16	20	mg/d
		Hypoplasie rechts-	Flupentixol	1	4	6	6	mg/d
		seitige Lunge,	Biperiden	1	4	4,3		
		(Spontanabort	Diazepam	1	3,1	5	max. 8	mg/d
		SSW 16)	Folsäure	1			0,4	mg/d
			Lorazepam	1	5	6	2	mg/d
F15	37	VSD	**Risperidon**	4	0	37,1	1	mg/d
			Folsäure	4	0	37,1	0,4	mg/d
			Lithium	4	0	36,4	675–1350	mg/d
F16	41	Obstruktive Uropathie	**Quetiapin**	4	0	7	200–300	mg/d
		Grad I–II			27	37		
			Melperon	1	0	7	100	mg/d
			Folsäure	4	9	41		
			Sertralin	1	0	7	100	mg/d
			Zopiclon	1	0	7	7,5	mg/d
F17	37	Gaumenspalte	**Olanzapin**	1	0	6	5–10	mg/d
			Folsäure	1	6		0,5	mg/d
			Nikotin	4	0	37	20	Zig/d
F18	41	Aortenklappen-	**Quetiapin**	4	0	41	100–300	mg/d
		stenose	Amoxicillin	3	41	41		
		Hypoplastischer	Clavulansäure	3	41	41		
		Aortenbogen, Aorten-	Lamotrigin	4	0	41	300	mg/d
		isthmusstenose	Lithium	4	0	41		
		bikuspidale	Metoprolol	3	29	33		
		Aortenklappe						
		Ductus arteriosus,						
		offener						
F19	41	VSD	**Aripiprazol**	1	0	6	3,3	mg/d
		Ductus arteriosus,	Algeldrat	3				
		offener	Cannabis	1	0	10	2	Joints/d
			Folsäure	4	6	41		
			Magnesium	3				geleg.
			Nikotin	4	0	41	7–40	Zig/d
			Venlafaxin	1	0	6	37,5	mg/3d
F20	40	Nabelhernie	**Ziprasidon**	4	0	40	120	mg/d
		operationspflichtig	Kontrazeptivum	1	0	14		
F21	–	Spina bifida	**Quetiapin**	1	0	19,1	500	mg/d
		(Abbruch SSW 19)	Sertralin	1	0	13,6	100	mg/d
			Nikotin	1	0	19,1	15	Zig/d
F22	36	VSD	**Aripiprazol**	4	0	35,1	10	mg/d
			Clozapin	4	0	35,1	200	mg/d
			Folsäure	4	0	35,1	0,4	mg/d
			L-Thyroxin	4	0	35	50	µg/d

Tabelle 8.2 Einzelfalldarstellung neonataler Anpassungsstörungen in der Studiengruppe.

GW: Vollendete Schwangerschaftswoche bei Geburt. *Tri* gibt das Trimenon der Exposition folgendermaßen an: 1 (1. Trimenon, 1.+2. Trimenon), 2 (2. Trimenon), 3 (3. Trimenon, 2.+3. Trimenon), 4 (1.+3. Trimenon, 1.–3. Trimenon), 0 (unbekanntes Trimenon). Unter *von...bis* sind die Schwangerschaftswochen mit Wochentagen als Dezimalstellen angegeben. *Leerstellen*: unbekannt.

ID	GW	Anpassungsstörung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
A1	40	Zittrigkeit Entzugssymptome	**Quetiapin**	4	0	40	400–600	mg/d
			Promethazin	3	32	40	25–100	mg/d
			Cannabis	1				
			Nikotin	4	0	40	bis 80	Zig/d
A2	40	KISS-Syndrom	**Olanzapin**	4			75	mg/d
			Carbamazepin	4			450	mg/d
A3	40	Somnolenz Trinkschwäche	**Olanzapin**	4			5–7,5	mg/d
A4	40	Zittrigkeit	**Risperidon**	4				
			Clotrimazol	3	33			
A5	41	Somnolenz	**Quetiapin**	4			400	mg/d
A6	38	Entzugssymptome	**Olanzapin**	4	0	38	15	mg/d
			Homöopathika	3	24	36		
			Nikotin	4			12	Zig/d
A7	40	Erbrechen	**Olanzapin**	3	30,4	40	5–20	mg/d
			Haloperidol	3	25	31	7,5	mg/d
			Alprazolam	3	25	31		
			Biperiden	3	31		4	mg/d
			Ciclopirox	3	33			
			Cyanocobalamin	3	36		900	µg/d
			Folsäure	3	36		0,5	mg/d
			Kaliumjodid	4			75	µg/d
			Methylprednisolon	3	33			
			L-Thyroxin	4			25	µg/d
A8	28	Krampfanfälle Atemstörung intrakranielle Blutung	**Quetiapin**	3	28	28	10	Tbl.
			Zuclopenthixol	3	28	28	100	mg/d
			Oxazepam	3	28	28	100	mg/d
			Acetylsalicylsäure	3	28	28	50	Tbl/d
			Butylscopolamin	3	28	28	150–200	mg/d
			Ibuprofen	3	28	28	10	Tbl.
			Paracetamol	3	28	28	100	Tbl.
			Alkohol	3	28	28	66	g/d
A9	36	Atemstörung Trinkschwäche	**Quetiapin**	4	0	36	100–125	mg/d
A10	39	Temperatur- regulationsstörung	**Olanzapin**	3	23	39		
			Haloperidol	4	0	32		
			Zuclopenthixol	1	0	19,5	120	mg/d
			Diazepam	3	19,5	30		
			Nikotin	4	0	39	20–60	Zig/d
A11	42	Krampfanfälle	**Olanzapin**	4	0	42	1,25–5	mg/d
			Folsäure	0				

ID	GW	Anpassungsstörung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
A12	38	Somnolenz	**Olanzapin**	4	0	38,4	25	mg/d
			Lamotrigin	4	0	38,4	200	mg/d
			Sertralin	4	0	38,4	200	mg/d
			Folsäure	0				
A13	40	Muskelhypotonie	**Clozapin**	4			125	mg/d
			Folsäure	4				
A14	41	Atemstörung Entzugssymptome	**Olanzapin**	3	37	41		
			Quetiapin	4	0	41	300	mg/d
			Lithium	1	0	6		
			Folsäure	0				
A15	39	Atemstörung	**Clozapin**	4	0	39	400–650	mg/d
			Folsäure	0				
			Metoprolol	4			23,75	mg/d
			Nikotin	4			10	Zig/d
A16	39	Hyperhidrosis Muskelhypotonie	**Quetiapin**	4	0	39	900	mg/d
			Lithium	1	0	6	24,4	mmol/d
A17	38	Temperatur- regulationsstörung Trinkschwäche	**Quetiapin**	4	0	38,2	50–75	mg/d
			Fluoxetin	4	0	36	20–40	mg/d
			Fenoterol	4				
			L-Thyroxin	4			150	µg/d
A18	39	Entzugssymptome	**Quetiapin**	4	0	39	450	mg/d
			Mirtazapin	4	0	39	30–45	mg/d
			Folsäure	0				
			Nikotin	4	0	39	4–17	Zig/d
A19	39	Entzugssymptome	**Aripiprazol**	4	0	39	15	mg/d
			Buprenorphin	4	0	39		
			Nikotin	4	0	39	20	Zig/d
A20	38	Entzugssymptome	**Quetiapin**	4			100	mg/d
			Diazepam	2	20		5	mg/d
			Folsäure	1	0	7	1,2	mg/d
			Heroin	1	12	17		
			Methadon	4	0	38	5–10	mg/d
			Vitamine	1	0	7		
			Nikotin	1	0	7	7–10	Zig/d
A21	38	Atemstörung	**Quetiapin**	4	7	38	300–600	mg/d
			Risperidon	1	0	7	3	mg/d
			Citalopram	1	0	8	20	mg/d
			Folsäure	0				
			Nikotin	4	0	38	3–20	Zig/d
A22	39	Atemstörung Bradykardie	**Olanzapin**	4	11	39	5–15	mg/d
			Amitriptylin	3	16	37		
			Sertralin	3	16	39	150	mg/d
			Folsäure	0				
			L-Thyroxin	4	0	39	125	µg/d

ID	GW	Anpassungsstörung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
A23	37	Atemstörung	**Risperidon**	4	0	37,1	1	mg/d
			Lithium	4	0	36,4	675–1350	mg/d
			Folsäure	4	0	37,1	0,4	mg/d
A24	41	Atemstörung	**Risperidon**	4			0,5–1,5	mg/d
			Folsäure	0				
A25	39	Atemstörung Zittrigkeit	**Aripiprazol**	1	0	4	10	mg/d
			Quetiapin	4	0	39	600	mg/d
			Haloperidol	1	0	14	4	Tbl./d
			Folsäure	4	0	39	0,4	mg/d
			Nikotin	4	0	39	20	Zig/d
A26	39	Trinkschwäche Entzugssymptome Muskelhypotonie	**Olanzapin**	4	0	39	10	mg/d
			Ziprasidon	1	0	6	120	mg/d
			Duloxetin	1	0	6	120	mg/d
			Reboxetin	1	0	6	8	mg/d
			Sertralin	4	6	39	100	mg/d
			Methyldopa	3			1500	mg/d
A27	36	Trinkschwäche Muskelhypotonie Entzugssymptome	**Quetiapin**	4	0	36	600–700	mg/d
			Flupentixol	4	0	36	1 Amp.	/14d
			Citalopram	4	0	36	20–30	mg/d
			Valproinsäure	1	0	26	500–1000	mg/d
			Ethinylestradiol	1	0	17	0,03	mg/d
			Kaliumjodid	4			100	µg/d
			Levonorgestrel	1	0	17	0,15	mg/d
			L-Thyroxin	4			100	µg/d
			Alkohol	4				
A28	38	Atemstörung	**Quetiapin**	4			400–600	mg/d
			Lamotrigin	4			100–200	mg/d
			Folsäure	4	5,5	38	5	mg/d
A29	40	Entzugssymptome Zittrigkeit	**Aripiprazol**	4	0	39,5	10	mg/d
			Quetiapin	4	0	39,5	600	mg/d
			Folsäure	4	0	39,5	5	mg/d
			Progesteron	1	5	14	200	mg/d
A30	39	Trinkschwäche	**Olanzapin**	4	0	39	10–15	mg/d
			Sertralin	4	0	39	100	mg/d
			Folsäure	0			0,4	mg/d
A31	33	Atemstörung	**Aripiprazol**	4	0	33,3	10–15	mg/d
			Clonazepam	1	0	4,5	0,5	mg/d
			Fluoxetin	4	0	33,3	60	mg/d
			Betamethason	3	33			
			Dantrolen	1	0	4,5	200	mg/d
			Esomeprazol	1	0	4,5	20	mg/d
			Folsäure	0				
			Tizanidin	1	0	4,5	32	mg/d
			Nikotin	4	0	33,3	3–15	Zig/d

ID	GW	Anpassungsstörung	Substanz	Tri	von	bis	Dosis	Einheit
A32	41	Atemstörung Arterieller Hypertonus Bradykardie Muskelhypotonie	**Quetiapin**	4	0	41	100–300	mg/d
			Lamotrigin	4	0	41	300	mg/d
			Lithium	4	0	41		
			Amoxicillin	3	41	41		
			Clavulansäure	3	41	41		
			Metoprolol	3	29	33		
A33	38	Trinkschwäche Somnolenz	**Olanzapin**	4	0	38	5–10	mg/d
			Haloperidol	1	0	3		
			Alprazolam	3	33		0,5	mg/d
			Folsäure	4	0	38	0,4	mg/d
A34	38	Apnoe	**Olanzapin**	3	15,1	37,6	max. 30	mg/d
			Haloperidol	3	15,1	37,6	max. 20	mg/d
			Diazepam	3	15,1	32,1	max. 25	mg/d
			Sertralin	3	18	37,6	50–100	mg/d
			Fludrocortison	3	34,5	35		
			Folsäure	0				
			Lidocain	3	34,5	35		
			Neomycinsulfat	3	34,5	35		
			Polymyxin-B-sulf.	3	34,5	35		
A35	38	Temperatur-regulationsstörung	**Quetiapin**	4	0	38,3	400	mg/d
			Venlafaxin	4	0	34	75	mg/d
			Folsäure	4	0	38,5		
A36	36	Atemstörung	**Aripiprazol**	4	0	36	15	mg/d
			Lithium	4	0	36	900	mg/d
			Folsäure	4	0	36	0,4–0,8	mg/d
			Nikotin	1	0	8	20	Zig/d
A37	39	Zerebrale Übererregbarkeit	**Ziprasidon**	4	0	39		
			Venlafaxin	4	0	39		
			Nikotin	4	0	39	15	Zig/d

9 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Gleichungen

Tabelle 4.1 Anzahl dokumentierter Schwangerschaftsverläufe des PVZ Berlin 30
Tabelle 4.2 Gründe für verlorenes Follow-up. 31
Tabelle 4.3 Anzahl der ausgewerteten Schwangerschaftsverläufe 32
Tabelle 4.4 Anzahl Atypika-exponiertert Schwangerschaften 32
Tabelle 4.5 Anzahl Typika-exponiertert Schwangerschaften 33
Tabelle 4.6 Anzahl der Neuroleptika in Studiengruppe und Vergleichsgruppe I 33
Tabelle 4.7 ZNS-aktive Komedikation der Studiengruppe und Vergleichsgruppe I 34
Tabelle 4.8 Anzahl ZNS-aktiver Komedikation 34
Tabelle 4.9 Expositionen in der Vergleichsgruppe II 35
Tabelle 4.10 Behandlungsindikationen Studiengruppe und Vergleichsgruppe I 36
Tabelle 4.11 Behandlungsindikationen der Vergleichsgruppe II 37
Tabelle 4.12 Maternale Charakteristika 37
Tabelle 4.13 Schwangerschaftsausgänge 39
Tabelle 4.14 Kumulative Inzidenzen Schwangerschaftsausgänge 40
Tabelle 4.15 Signifikanztests Schwangerschaftsausgänge 41
Tabelle 4.16 Charakteristika der lebendgeborenen Kinder 44
Tabelle 4.17 Signifikanztests Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht 45
Tabelle 4.18 Zeitpunkt und Informationsquelle der Neugeborenenuntersuchung 46
Tabelle 4.19 Fehlbildungen 47
Tabelle 4.20 Odds Ratios für große Fehlbildungen mittels logistischer Regression 48
Tabelle 4.21 Große Fehlbildungen nach Einzelsubstanzen der Studiengruppe 48
Tabelle 4.22 Große isolierte Fehlbildungen, Einteilung nach Organsystemen 49
Tabelle 4.23 Neugeborene mit multiplen großen Fehlbildungen 50
Tabelle 4.24 Kardiale Fehlbildungen 51
Tabelle 4.25 Odds Ratios für kardiale Fehlbildungen 51
Tabelle 4.26 Anzahl kardialer Fehlbildungen der Studiengruppe 52
Tabelle 4.27 Neonatale Anpassungsstörungen 53
Tabelle 4.28 Odds Ratios für Anpassungsstörungen mittels logistischer Regression 55
Tabelle 4.29 Anpassungsstörungen nach Einzelsubstanzen der Studiengruppe 55
Tabelle 4.30 Anpassungsstörungen nach Funktionssystemen 56

Tabelle 4.31 Anpassungsstörungen in Abhängigkeit ZNS-aktiver Komedikation 56
Tabelle 5.1 Inzidenzen großer Fehlbildungen getrennt nach Organsystemen 59
Tabelle 8.1 Einzelfalldarstellung großer Fehlbildungen der Studiengruppe 81
Tabelle 8.2 Einzelfalldarstellung Anpassungsstörungen der Studiengruppe 83

Abbildung 3.1 Empfindliche Phasen der Schwangerschaft 15
Abbildung 3.2 Anamnesebogen (Seite 1) 22
Abbildung 3.3 Anamnesebogen (Seite 2) 23
Abbildung 3.4 Follow-up-Erhebungsbogen 25
Abbildung 4.1 Anzahl Schwangerschaften im Verlauf des Studienzeitraums 31
Abbildung 4.2 Kumulativen Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge 42

Gleichung 3.1 Berechnung der Fehlbildungsrate 15
Gleichung 3.2 Berechnung der Anpassungsstörungsrate 16
Gleichung 3.3 Berechnung der Frühgeborenenrate 18

10 Lebenslauf

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

11 Veröffentlichungen

Ziegler K, Gregor M, Zeitz M, Zimmer T, Habermann F und Riecken EO. *Evaluation of endosonography in sclerotherapy of esophageal varices.* Endoscopy 1991;23:247–50.

Habermann F, Sudhoff F, Köhler S und Lenk S. *Bilharziose, seltene Ursache von Ejakulationsstörungen?* Extracta urologica. 1997;20:16–19.

Müller M, Heicappell R, Habermann F, Kaufmann M, Steiner U und Miller K. *Expression of CD44v2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder and in urine.* Urol Res 1997;25:187–92.

Präsentation von Teilen der vorliegenden Arbeit

Habermann F, Karbaum F, Meister R, Weber-Schoendorfer C und Schaefer C. *Pregnancy outcome after exposure to second-generation antipsychotics.*
Reprod Toxicol 2010;30:228. (Abstrakt); 38th Annual Conference of the European Teratology Society, Barcelona Sept. 2010 (Vortrag)

12 Verfassererklärung

„Ich, Frank Habermann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Atypische Neuroleptika in der Schwangerschaft: Prospektive Kohortenstudie zu Fehlbildungsrisiken und neonatalen Anpassungsstörungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 1.11.2011