

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

DISSERTATION

Acetylsalicylsäure in analgetischer Dosis im
1. Trimenon der Schwangerschaft -
Eine Kohortenstudie zum
Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisiko

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Bianca Ambrosi

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Padberg S, Ambrosi B, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Schaefer C, Dathe K. Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester - A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*. 2018;80:147. ISSN 0890-6238, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.043> (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623818303861>) [Abstract].

Teile dieser Arbeit wurden auf folgendem Kongress präsentiert:

Third International Joint Meeting of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS) and Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), Newcastle upon Tyne, UK, September 2018 [Posterpräsentation].

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstract (deutsch)	1
Abstract (englisch)	3
1 Einleitung	5
1.1 Arzneimittelgebrauch in der Schwangerschaft	5
1.2 Arzneimittelstudien in der Schwangerschaft.....	7
1.2.1 Prospektive Datenerhebung und Ausrichtung des PVZ Embryonaltoxikologie	7
1.2.2 Retrospektive Fallberichte und Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	9
1.3 Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure	10
1.4 Acetylsalicylsäure in der Schwangerschaft.....	12
1.4.1 Prophylaktischer low-dose-Einsatz	12
1.4.2 Analgetische ASS-Exposition im 1. Trimenon	13
1.4.2.1 Fragliche Assoziation mit angeborenen Fehlbildungen	13
1.4.2.2 Fragliche Assoziation mit erhöhtem Spontanabortrisiko	14
1.4.3 Effekte im weiteren Schwangerschaftsverlauf und Geburt	14
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	16
2 Methodik	18
2.1 Studiendesign, Studienregistrierung und Ethikvotum.....	18
2.2 Datenerhebung und Falldokumentation im PVZ Embryonaltoxikologie	18
2.3 Definition der Kohorten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.3.1 ASS-Kohorte	20
2.3.2 Kontrollkohorte	21
2.4 Retrospektive Einzelfallberichte	21

2.5 Definition der Fehlbildungsrate und Klassifikation der angeborenen Fehlbildungen	22
2.6 Definition der Schwangerschaftsausgänge.....	22
2.7 Statistische Auswertung	23
2.7.1 Deskriptive Statistik	23
2.7.1.1 Kohortengröße.....	23
2.7.1.2 Maternale Charakteristika	23
2.7.1.3 Neonatale Charakteristika	24
2.7.1.4 Studieneintritt und Expositionscharakteristika.....	24
2.7.2 Analytische Statistik.....	24
2.8 Genutzte Programme und Hilfsmittel	27
3 Ergebnisse	28
3.1. Generierung und Charakteristika der Studienkohorten.....	28
3.2 Maternale Charakteristika	31
3.3 Auswertung der ASS-Exposition	33
3.3.1 Expositionsbeginn und -dauer	33
3.3.2 Indikation.....	35
3.3.3 Dosierung	36
3.4 Schwangerschaftsausgang.....	37
3.4.1 Lebendgeburten	38
3.4.2 Spontanaborte	39
3.4.3 Schwangerschaftsabbrüche.....	40
3.4.4 Totgeburten.....	41
3.5 Neonatale Charakteristika	42
3.6 Angeborene Fehlbildungen	45
3.6.1 Einteilung der großen Fehlbildungen nach Organsystemen.....	46
3.7 Retrospektive Einzelfallberichte	58
4 Diskussion	60
4.1 Diskussion der Ergebnisse	60

4.1.1 Fragestellung angeborene große Fehlbildungen.....	60
4.1.2 Fragestellung Schwangerschaftsausgang	64
4.1.3 Neonatale Charakteristika.....	66
4.2 Diskussion der Methodik	67
4.2.1 Studiendesign, ASS-Exposition und Studienzeitraum	68
4.2.2 Mögliche Störvariablen	68
4.2.3 Vollständigkeit der Daten.....	70
4.2.4 Qualität der Daten.....	70
4.2.5 Erfassung und Klassifizierung der Fehlbildungen.....	71
4.3 Schlussfolgerung	72
5 Literaturverzeichnis.....	74
6 Anhang	82
7 Eidesstattliche Versicherung.....	86
8 Lebenslauf.....	88
9 Veröffentlichungen.....	89
10 Danksagung.....	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Maternale Charakteristika der ASS- und der Kontrollgruppe	31
Tabelle 2 Dauer der ASS-Exposition	34
Tabelle 3 Indikationen für ASS-Exposition	35
Tabelle 4 Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten	37
Tabelle 5 Kumulierte Inzidenzen für mögliche Schwangerschaftsausgänge	38
Tabelle 6 Zeitpunkt und Indikation der Schwangerschaftsabbrüche.....	41
Tabelle 7 Neonatale Charakteristika aller lebendgeborener Kinder.....	42
Tabelle 8 Auftreten von Frühgeburtlichkeit in beiden Kohorten inklusive Zwillingschwangerschaften	44
Tabelle 9 Auftreten von Frühgeburtlichkeit in beiden Kohorten ohne Zwillingschwangerschaften	44
Tabelle 10 Fehlbildungsrate in ASS- und Kontrollkohorte.....	46
Tabelle 11 Große Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen.....	48
Tabelle 12 Große Fehlbildungen der ASS-Kohorte	49
Tabelle 13 Genetische Störungen der ASS-Kohorte	51
Tabelle 14 Kleine Fehlbildungen/Anomalien der ASS-Kohorte.....	52
Tabelle 15 Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen nach ASS-Exposition.....	59
Tabelle 16 Rate großer Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen. Vergleich der beiden Studienkohorten mit den EUROCAT-Daten	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Sensible Zeiträume in der Embryonal- und Fetalperiode	6
Abbildung 2 Flowchart zur Generierung der ASS-Kohorte aus den Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie.....	29
Abbildung 3 Verteilung des Gestationsalters in SSW bei Studieneintritt.....	30
Abbildung 4 Beginn der ASS-Exposition	33
Abbildung 5 Ende der ASS-Exposition	34
Abbildung 6 Dosierung der ASS-Exposition.....	36
Abbildung 7 Kumulierte Inzidenz für Spontanaborte.....	39
Abbildung 8 Zeitraum der ASS-Exposition bei den Schwangerschaftsausgängen mit Spontanabort.....	40
Abbildung 9 Verteilung der Geburtsgewicht-Perzentilen beider Kohorten.....	43
Abbildung 10 ASS-Expositionszeiten der Fälle mit großen Fehlbildungen in der ASS-Kohorte.....	46
Abbildung 11 Anamnesebogen für Anfragen in der Schwangerschaft (Vorderseite)	82
Abbildung 12 Anamnesebogen für Anfragen in der Schwangerschaft (Rückseite)	83
Abbildung 13 Follow-Up-Bogen (Vorderseite).....	84
Abbildung 14 Follow-Up-Bogen (Rückseite).....	85

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Konfidenzintervall, englisch: Confidence Interval
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
TIS	Teratologische Beratungszentren, englisch: Teratology Information Services
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EUROCAT	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika, englisch: Non steroidal Anti-inflammatory Drugs
COX	Cyclooxygenasen
IVF	In-vitro-Fertilisation
APS	Antiphospholipid-Syndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities
SSW	Schwangerschaftswoche (post menstruationem)
BMI	Body Mass Index
PS	Propensity Score
OR	Odds Ratio
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
HR	Hazard Ratio
SDS	Standard Deviation Score

MAPCA	Aorto-pulmonale Kollateralarterien, englisch: Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries
RR	Relatives Risiko

Abstract (deutsch)

Einleitung: Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika und ist ein häufig verschriebenes und frei verkäufliches Medikament. Während ein low-dose-Einsatz als unbedenklich für die Schwangerschaft und das ungeborene Kind gilt, ist die Sicherheit von analgetisch wirksamen Dosierungen unzureichend untersucht. Bisherige Studien haben widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Risikos für angeborene Fehlbildungen, Spontanaborte und Frühgeburten ergeben. In dieser Arbeit werden die durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin erhobenen Daten ausgewertet und sollen einen Beitrag zur Sicherheitsbewertung einer analgetisch wirksamen ASS-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft leisten.

Methodik: Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Kohortenstudie, die auf der Auswertung archivierter, prospektiv erfasster Schwangerschaftsverlaufsdaten beruht. In die exponierte Kohorte wurden Schwangere eingeschlossen, die im 1. Trimenon ASS in analgetisch wirksamer Dosierung (>300 mg/d) eingenommen hatten. Die Kontrollgruppe bestand aus im gleichen Zeitraum erfassten Schwangeren, die kein ASS und keine anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika eingenommen hatten. In beiden Studiengruppen wurden Schwangere ausgeschlossen, die gegenüber einem teratogenen Medikament exponiert waren oder bei denen eine maligne Erkrankung vorlag. Der Studienzeitraum erstreckte sich für beide Kohorten vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2016. Hauptfragestellung der Studie war die Frage nach einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen oder Spontanaborte nach einer ASS-Exposition (>300 mg/d) im 1. Trimenon. Als Nebenfragestellung wurden außerdem mögliche Effekte in Bezug auf Frühgeburtslichkeit und Geburtsgewicht untersucht.

Ergebnisse: 253 Schwangerschaften mit analgetisch wirksamer ASS-Exposition im 1. Trimenon wurden mit 501 Schwangerschaften der Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich weder eine erhöhte Rate großer Fehlbildungen (2,8% vs. 4,5%, Odds Ratio_{adjustiert} 0,42; 95% CI 0,16-1,12), noch ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (Hazard Ratio_{adjustiert} 0,81; 95% CI 0,47-1,38; kumulierte Inzidenz 13% in der ASS-Gruppe gegenüber 17% in der Kontrollgruppe). Auch das Gestationsalter bei Geburt und das Geburtsgewicht der beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern keinen Anhalt auf ein nennenswertes embryotoxisches Risiko durch eine ASS-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Nach wie vor sollten in der Schwangerschaft nach Möglichkeit besser untersuchte Analgetika wie Paracetamol zum Einsatz kommen. Nach einer erfolgten Exposition im 1. Trimenon ist für die untersuchten Studienendpunkte kein erhöhtes Risiko zu erwarten und besorgte werdende Mütter können beruhigt werden. Das Wohlbefinden der Schwangeren ist wichtig für eine normale Entwicklung des ungeborenen Kindes und etwaige Schmerzen sollten effektiv behandelt werden.

Abstract (englisch)

Introduction: Acetylsalicylic acid (ASA), also known as aspirin, is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and a common prescription and over-the-counter medication. Whereas low dosage ASA is generally considered safe during pregnancy, there is an ongoing discussion about the safety of analgesic dosage of ASA during the first trimester. Previous studies have found inconsistent data concerning congenital defects and spontaneous abortion in association with analgesic dosage of ASA. This study analyzes data collected by the Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy (Berlin, Germany) and aims to contribute to the risk assessment of ASA in analgesic dosage during early pregnancy.

Methods: In this observational cohort study, pregnancy outcomes of 253 women exposed to analgesic dosages of ASA (defined as above 300 mg/d) during the first trimester were compared to 501 pregnancies without exposure to ASA or other NSAIDs. Pregnancies with maternal malignancies, as well as pregnancies with co-medication considered as known teratogens or fetotoxicants, have been excluded from both cohorts. Data was recruited between January 2000 and December 2016 by the Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy through risk consultation during pregnancy and systematic follow-up after delivery. As primary endpoints we examined the association between ASA exposure in analgesic dosage and major birth defects as well as spontaneous abortions. Moreover, we analyzed the frequency of preterm birth and low birth weight as secondary endpoints.

Results: The rate of major birth defects in the ASA cohort was not increased compared to the cohort without ASA exposure (2.8% vs. 4.5%, Odds Ratio_{adjusted} 0.42; 95% CI 0.16-1.12). The same can be said for the risk of spontaneous abortion (Hazard Ratio_{adjusted} 0.81; 95% CI 0.47-1.38, cumulative incidence 13% in ASA-group vs. 17% in control group).

Conclusion: The study does not indicate an increased risk of adverse pregnancy outcomes (i.e. major birth defects or spontaneous abortions) after exposure to analgesic dosage of ASA during the first trimester. However, as a first line medication during pregnancy, better investigated analgesics, such as paracetamol, are recommended. Patients who have used ASA (above 300 mg/d) in the first trimester should be reassured. An adequate pain treatment during pregnancy is important for a normal development of the unborn child.

1 Einleitung

1.1 Arzneimittelgebrauch in der Schwangerschaft

Viele Frauen benötigen auch während der Schwangerschaft Medikamente. Vor allem freiverkäufliche Schmerzmittel wie Acetylsalicylsäure (ASS), andere nicht-steroidale Antiphlogistika und Paracetamol (Acetaminophen) werden von bis zu 76% aller Schwangeren eingenommen ¹. Der Großteil der Arzneimittel, denen eine schwangere Frau ausgesetzt ist, kann potenziell Effekte auf den Embryo bzw. Fetus haben. Die meisten Arzneistoffe können die Plazenta passieren. Die möglichen Auswirkungen sind abhängig von der Teratogenität eines Medikaments (der Eigenschaft, embryonale Fehlbildungen hervorzurufen), weiteren Eigenschaften sowie von Expositionszeitraum und -dauer. So kann beispielsweise die Exposition gegenüber einer teratogenen Substanz im 1. Trimenon, im Zeitraum der Organogenese, grobstrukturelle Fehlbildungen, Wachstumsstörungen oder den Tod des Embryos (Spontanabort) verursachen, während eine Exposition im 2. oder 3. Trimenon unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Wachstums- und Differenzierungsstörungen, oder einer späten Fehlgeburt bzw. Totgeburt assoziiert sein kann. Andererseits enthält die Zygote bzw. Blastozyste in den ersten Tagen nach der Befruchtung noch omnipotente Stammzellen ohne festgelegte Differenzierung, sodass eine Exposition gegenüber einer teratogenen Substanz in einer sehr frühen Entwicklungsphase dem „Alles oder nichts“-Prinzip folgend, entweder zum Verlust der Frucht oder zu einer Regeneration und einer normalen Weiterentwicklung ohne Fehlbildungen führen kann ² (Abbildung 1).

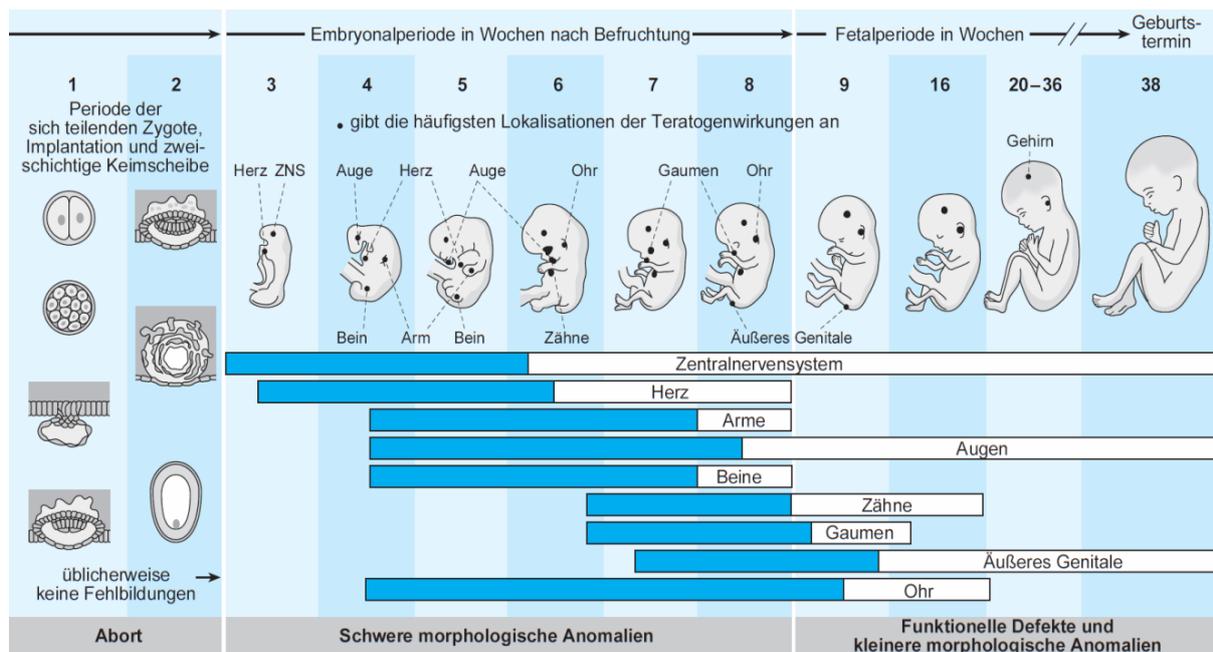


Abbildung 1 Sensible Zeiträume in der Embryonal- und Fetalperiode ab Zeitpunkt der Befruchtung: Empfindlichkeit der verschiedenen Organsysteme gegenüber embryo- bzw. fetotoxischen Einflüssen (aus: ²)

Formal bestehen für die meisten Medikamente in der Schwangerschaft besondere Warnhinweise bzw. Kontraindikationen, sodass Patientinnen und behandelnde Ärzte oftmals zu einem Off-Label-Use gezwungen sind. Aus Angst vor möglichen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder das ungeborene Kind kann das dazu führen, dass keine medikamentöse Therapie eingeleitet bzw. eine bestehende Therapie beendet wird, oder dass es durch eine Risikoüberschätzung sogar zur elektiven Beendigung einer intakten, gewünschten Schwangerschaft kommt. Jedoch können auch unbehandelte Komorbiditäten - oder wie im Falle von ASS eine unzureichende Schmerzbehandlung - dem Ungeborenen schaden. So sind beispielsweise unbehandelte Migräneepisodes während der Schwangerschaft mit mütterlicher Dehydratation, Schlafmangel, Stress und Depression assoziiert und können zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schwangerschaftshypertension ^{3, 4}, Präeklampsie ^{5, 6} und Schlaganfällen ⁴ führen. Ein wirksames Schmerzmanagement in der Schwangerschaft ist daher essentiell für die Gesundheit von Mutter und Ungeborenem und erfordert immer eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung.

1.2 Arzneimittelstudien in der Schwangerschaft

Die Wirkung und Sicherheit von Arzneimitteln werden in der Regel bevorzugt in randomisierten Studien untersucht, da diese gemeinhin die höchste wissenschaftliche Aussagekraft aufweisen. Der Einschluss von Schwangeren in randomisierte Studien zu noch nicht zugelassenen Medikamenten ist jedoch aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Folglich sind viele Medikamente für die Anwendung während der Schwangerschaft nicht zugelassen oder enthalten spezifische Warnungen. Daher machen Anwendungsbeobachtungen nach erfolgter Zulassung des Medikaments einen Großteil der Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen aus. Diese können unter anderem im Rahmen von Kohortenstudien, Verordnungsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder Fallserien erfolgen. Ziel ist es, Informationen über mögliche schädliche Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf und den Embryo bzw. Fetus zu sammeln. So können einerseits Substanzen mit embryo- bzw. fetotoxischen Effekten identifiziert, andererseits jedoch auch Informationen zur Arzneimittelsicherheit gewonnen werden. Durch eine umfangreichere Datenlage können Patientinnen sowie betreuende Ärzte und anderes medizinisches Personal (z.B. Hebammen) besser beraten werden.

Beobachtungsstudien wie die vorliegende Arbeit sollten sich dabei nach Möglichkeit an den 2007 formulierten STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) -Empfehlungen orientieren ⁷. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryonaltoxikologie) hat eigens für Schwangerschafts-Studien angepasste STROBE-Empfehlungen formuliert, an denen sich die hier vorliegende Studie orientiert hat ⁸.

1.2.1 Prospektive Datenerhebung und Ausrichtung des PVZ Embryonaltoxikologie

Eine prospektive Datenerhebung zu Medikamentenexposition in der Schwangerschaft und die Erfassung des Schwangerschaftsausgangs kann durch Teratologische Beratungszentren (englisch: Teratology Information Services, TIS) erfolgen. TIS bieten Schwangeren und medizinischem Fachpersonal (vor allem Ärzten, Hebammen und Pharmazeuten) die Möglichkeit, sich zur medikamentösen Therapie, zum embryo- bzw. fetotoxischen Risiko von Arzneimitteln und weiterer potenzieller Noxen während der Schwangerschaft beraten zu lassen. Das PVZ für Embryonaltoxikologie ist als Teil der Charité Universitätsmedizin Berlin ein solches TIS und wird industrieunabhängig finanziert. Die gestellten Anfragen umfassen vor allem drei klinische Situationen:

- 1) Informieren über das Medikament der Wahl während der Schwangerschaft oder das Planen einer Schwangerschaft unter einer maternalen Medikation
- 2) Risikobewertung eines bestimmten Arzneimittels, das bereits während der Schwangerschaft eingenommen wurde
- 3) Bewertung eines komplizierten Schwangerschaftsverlaufs bzw. unerwünschten Schwangerschaftsausgangs (z.B. Spontanabort, angeborene Fehlbildung) in Zusammenhang mit eingenommenen Medikamenten

Darüber hinaus wird auch in der Stillzeit sowie zu paternaler Medikamentenexposition beraten. Die individuelle Beratung im PVZ Embryonaltoxikologie bezieht aktuelle wissenschaftliche Studien und Erfahrungen aus der Beratungstätigkeit mit ein und berücksichtigt die Situation im Einzelfall, was eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung beinhaltet. Seit seiner Gründung 1988 ist die Bedeutung des PVZ Embryonaltoxikologie stetig gewachsen. Inzwischen bearbeiten die Mitarbeiter jährlich über 15.000 Anfragen aus ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz. Zusätzlich besuchen täglich bis zu 16.000 Nutzer die Embryotox-Website www.embryotox.de, um sich dort zu ca. 400 Medikamenten in der Schwangerschaft zu informieren⁹. Die häufigsten Indikationen für die Medikamenteneinnahme der anfragenden Frauen sind psychiatrische Erkrankungen, Infektionserkrankungen und chirurgisch-medizinische Eingriffe.

Die Beratung am PVZ Embryonaltoxikologie richtet sich nach der konkreten Fragestellung. Bei Anfragen insbesondere zu geplanter Arzneimittelleinnahme hat die Beratung insofern einen „interventionellen“ Charakter dahingehend, dass die Schwangere und das Ungeborene vor potenziell problematischen oder unzureichend untersuchten Arzneimitteln geschützt werden sollen und von einer entsprechenden Medikation abgeraten wird. Im Rahmen des Beratungsgesprächs wird u.a. die Symptomatik bzw. Behandlungsindikation, die Arzneimitteldosierung und auch, falls zutreffend, der Zeitraum einer bereits erfolgten Einnahme erfragt. Bei ungewöhnlichen Angaben, beispielsweise bei zu hohen Dosierungen oder problematisch langen Therapiezeiträumen, wird dies entsprechend kommuniziert. Auch werden primär die Mittel der Wahl empfohlen; bei einer akuten Schmerzsymptomatik im 1. Trimenon würde daher ASS nicht als Analgetikum der Wahl empfohlen werden, sondern Paracetamol oder Ibuprofen in üblichen Tagesdosierung.

Da die Kontaktaufnahme meistens in der Frühschwangerschaft erfolgt und demnach der Schwangerschaftsausgang noch nicht bekannt ist, erfolgt die Verlaufsdokumentation der Schwangerschaft prospektiv. „Prospektiv“ beinhaltet in diesem Zusammenhang, dass die

Identifikation der Schwangerschaft und die Entscheidung zur Verlaufserfassung nicht von etwaigen Pathologien im Schwangerschaftsverlauf beeinflusst sind. Mit einer standardisierten Nachbeobachtung der Schwangerschaften („Follow-up“) können wichtige Informationen zu möglichen Arzneimittelrisiken gewonnen werden. Im Rahmen von Studien kann dann zu einem späteren Zeitpunkt auf bereits erhobenes und archiviertes Datenmaterial zurückgegriffen werden, um die mit dem Studienwirkstoff exponierten Kohorten durch eine rückblickende Datenauswertung mit entsprechenden Kontrollkohorten zu vergleichen.

1.2.2 Retrospektive Fallberichte und Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Retrospektive Spontanberichterstattungen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei einzelnen Patienten beobachtet werden, stellen neben spezifischen Studienauswertungen (siehe oben) einen großen Teil der verfügbaren Datenlage zu Arzneimittelsicherheit während der Schwangerschaft dar und bilden einen der Grundpfeiler der Pharmakovigilanz. UAW und Verdachtsfälle werden von den Verbrauchern oder behandelnden Ärzten an das pharmazeutische Unternehmen oder (über weitere Einrichtungen) an die zuständigen Behörden gemeldet - in Deutschland sind dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut. Jedoch ist die Aussagekraft spontaner Berichterstattungen sehr limitiert, da naturgemäß nur auffällige Ereignisse erfasst werden - unkomplizierte Schwangerschaftsverläufe mit gesunden Kindern hingegen nicht. Außerdem sind Schwangere erstens einer Vielzahl von verschiedenen Umwelteinflüssen ausgesetzt und zweitens liegt meist ein langer zeitlicher Abstand zwischen der Exposition während der Frühschwangerschaft und der postnatalen Diagnosestellung. Somit kann oftmals kein kausaler Zusammenhang zwischen einer einzelnen Substanz und der aufgetretenen UAW hergestellt werden. Trotzdem können Spontanberichte erste Hinweise auf ein mögliches Risiko (insbesondere Teratogenität) eines Medikaments liefern, wenn gehäuft Berichte über eine bestimmte UAW vorliegen, die sich mit der Exposition gegenüber dieser spezifischen Substanz assoziieren lassen. Anschließend sollte dieser Verdacht in geeigneten Studien weiter überprüft werden.

Fehlbildungsregister dokumentieren das regionale Auftreten angeborener Fehlbildungen. Dies erfolgt entweder aktiv durch die klinische und sonographische Untersuchung möglichst aller Neugeborenen einer bestimmten Region durch geschulte Ärzte (z.B. Mainzer Modell)¹⁰ oder passiv durch zentrale Meldung von angeborenen Fehlbildungen (z.B. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt)¹¹. Diese Register erfassen jedoch die Medikamentenexposition während der Schwangerschaft nur retrospektiv und nicht vollständig, sodass Ungenauigkeiten und Lücken

in Bezug auf Einnahme, Expositionszeitraum und Dosierung zu erwarten sind. Einen europaweiten Zusammenschluss diverser Fehlbildungsregister bildet das European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (EUROCAT), das ca. 25% aller Geburten in Europa erfasst ¹².

1.3 Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure

Schon seit Jahrtausenden werden natürlich vorkommende Salicylate aus Weidenrinde als Mittel gegen Fieber und Schmerzen eingesetzt. 1874 erfolgte erstmals die synthetische Herstellung von Salicylsäure durch Friedrich von Heyden. 1897 produzierte Bayer ein Derivat mit modifizierten Eigenschaften und weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen - die Acetylsalicylsäure, vertrieben unter dem Namen Aspirin®. Der genaue Wirkmechanismus von ASS wurde jedoch erst 1971 verstanden, als John Robert Vane zeigen konnte, dass es sich um einen Inhibitor der Prostaglandin-Synthese handelt ¹³. ASS ist damit die älteste Substanz einer inhomogenen Gruppe, die heute als nicht-steroidale Antiphlogistika bzw. Antirheumatika (englisch: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID, Plural NSAIDs)) bezeichnet werden. Diese Wirkstoffe hemmen über eine Inhibition der Cyclooxygenasen (COX) die Umsetzung der in Zellmembranen vorkommenden Arachidonsäure zu proinflammatorischen Prostaglandinen, Prostazyklin sowie Thromboxan A₂¹⁴. Prostaglandine sind Gewebshormone, die eine essentielle Rolle in der Vermittlung von Schmerz, Blutgerinnung und Entzündung spielen. Prostazyklin und Thromboxan A₂ vermitteln dabei gegensätzliche Wirkungen - Prostazyklin bewirkt eine Vasodilatation und hemmt die Thrombozytenaggregation, während Thromboxan A₂ als Vasokonstriktor und potenter Thrombozytenagonist wirkt¹⁴. COX kommen in zwei verschiedenen Isoformen vor. Die COX-1 wird in vielen Geweben konstitutiv exprimiert, vor allem in den Thrombozyten, dem Gefäßendothel und der Magenmukosa. Die Expression der COX-2 hingegen wird in vielen Geweben durch Gewebeschädigung und inflammatorische Prozesse induziert und bewirkt die Synthese proinflammatorischer Prostaglandine ^{14, 15}.

Zur Gruppe der NSAIDs gehören verschiedene Wirkstoffe, die sich in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil unterscheiden. ASS nimmt in dieser Gruppe eine Sonderrolle ein und sollte von den anderen NSAIDs differenziert betrachtet werden, denn ASS hemmt im Gegensatz zu den anderen NSAIDs die COX irreversibel und bewirkt eine sehr viel stärkere Hemmung der COX-1 als der COX-2 ¹⁴. Vor allem in niedrigen Dosen (30-50 mg) ist ASS

daher im Grunde ein selektiver COX-1-Hemmer und wirkt damit vor allem auf die konstitutionelle Expression in den Thrombozyten und somit thrombozytenaggregationshemmend¹⁶. In Dosen zwischen 0,65 und 4 g/d inhibiert ASS auch verstärkt die COX-2 und somit die Bildung proinflammatorischer Prostaglandine und wirkt dadurch analgetisch und antipyretisch. Da Endothelzellen die irreversibel blockierte COX-2 im Gegensatz zu Thrombozyten jedoch resynthetisieren können, hält dieser Effekt nur 6 bis 8 Stunden an. Für Dosen von 4 bis 8 g/d zeigte sich in Studien zusätzlich ein direkter, Prostaglandin-unabhängiger antiphlogistischer Effekt, dessen Vermittlung allerdings nicht vollständig geklärt ist¹⁷.

Wegen häufiger Nebenwirkungen bei solch hohen Tagesdosen wird ASS nur noch selten als Antiphlogistikum eingesetzt. Je nach Indikation wird zwischen einer „low-dose-“ und einer analgetisch und antipyretisch wirksamen Exposition unterschieden. ASS wird klinisch eingesetzt zur Analgesie leichter bis mittelschwerer Schmerzen, zur Fiebersenkung sowie als low-dose-Einnahme zur Thrombozytenaggregationshemmung z.B. bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt, als Reinfarktprophylaxe, nach Durchführung einer perkutanen Koronarangiographie oder Stentimplantation sowie zur Prophylaxe von zerebralen Ischämien¹⁸.

Bei der Einnahme analgetisch wirksamer Dosen treten als häufigste Nebenwirkungen Übelkeit, Magenbeschwerden und Sodbrennen auf, bei regelmäßiger Einnahme kann es zu gastrointestinalen Ulcera und Blutungen kommen¹⁸. Dies erklärt sich dadurch, dass Prostaglandine neben ihrer pyretischen und inflammatorischen Wirkung physiologischerweise auch die Magenschleimhaut schützen, indem sie die Magensäureproduktion hemmen sowie die Bicarbonat- und Mucinsekretion steigern. Diese „magenschützende“ Wirkung wird durch COX-Inhibitoren wie ASS gehemmt. Außerdem kann es durch einen sogenannten Leukotrien-Shift zur Provokation von Asthma-Anfällen kommen, da durch die COX-Hemmung vermehrt bronchokonstriktorische Leukotriene gebildet werden.

ASS ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren bei Vorliegen eines fieberhaften Infekts wegen der Gefahr des Reye-Syndroms kontraindiziert. Bei dieser seltenen Reaktion ungeklärter Ätiologie, der meist eine Virusinfektion vorausgeht, kommt es ASS-assoziiert zu einer akuten Enzephalopathie und Leberfunktionsstörung, die in bis zu 50% letal verläuft¹⁹.

1.4 Acetylsalicylsäure in der Schwangerschaft

ASS ist ein weltweit verwendetes und vielfach verschriebenes Medikament und wird auch in der Schwangerschaft häufig eingenommen. Es ist nach Paracetamol und Ibuprofen bis Schwangerschaftswoche 28 ein Analgetikum und Antipyretikum der zweiten Wahl. Da es sich um einen freiverkäuflichen Wirkstoff handelt, ist die Angabe genauer Prävalenzen einer ASS-Einnahme bei Schwangeren nicht einfach. Gerade der rezeptfreie Verkauf stellt bei einem Schmerzmittel wie ASS einen erheblichen Anteil dar ²⁰. Obwohl Paracetamol während der Schwangerschaft das Analgetikum der ersten Wahl darstellt, nimmt eine Vielzahl von Frauen aus unterschiedlichen Gründen während der Schwangerschaft ASS ein. Der Großteil der ASS-Exposition erfolgt im 1. Trimenon, wahrscheinlich häufig noch vor Feststellung der Schwangerschaft ^{1, 20}. Wie die meisten niedrigmolekularen Arzneistoffe können ASS und andere NSAIDs die Plazenta passieren und somit direkte Effekte auf den Embryo bzw. Fetus haben ²¹. Abhängig von der Entwicklungsphase ergeben sich verschiedene mögliche Konsequenzen. Bei einer ASS-Exposition im 1. Trimenon könnte es zu einer gestörten Implantation des Embryos oder zu Fehlbildungen während der Organogenese kommen. Im 3. Trimenon hingegen spielen tokolytische Eigenschaften eine Rolle ^{22,23}. Da in diesem Zeitraum NSAIDs außerdem zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus führen können, ist ASS in analgetischer Dosierung ab Woche 28 kontraindiziert ²⁴.

1.4.1 Prophylaktischer low-dose-Einsatz

Ein prophylaktischer low-dose-Einsatz von ASS zur Erhöhung der Lebendgeburt率 bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten und im Rahmen einer In-vitro-Fertilisationsbehandlung (IVF) wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Hintergrund dazu ist, dass die verschiedenen Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Follikelreifung, Implantation und dem Wachstum des Embryos sowie bei der plazentaren Durchblutung zu spielen scheinen ²⁵. Nachdem auf Basis von Studienergebnissen zeitweise bei vielen Frauen mit Kinderwunsch und wiederholten Spontanaborten oder nach IVF eine prophylaktische low-dose-ASS-Einnahme (meist 50-150 mg/d) erfolgte ^{26,27}, wurde dieses Vorgehen wieder verlassen, da mehrere Studien keinerlei positiven Effekt auf die Raten von Lebendgeburten zeigen konnten ²⁸⁻³². Als Ausnahme gelten Frauen, bei denen als Ursache für wiederholte Spontanaborte ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) zugrunde liegt, und die von einer low-dose-ASS-Einnahme in Kombination mit unfraktioniertem Heparin tatsächlich profitieren können ^{33,34}.

Auch zur Prophylaxe von Präeklampsie wird low-dose-ASS in der täglichen Praxis eingesetzt. Während einige Studien keinen positiven Effekt einer low-dose-ASS-Einnahme feststellen konnten^{31, 35, 36, 41, 42}, beobachteten mehrere andere Studien unter ASS-Einnahme ein reduziertes Risiko für Schwangerschaftshypertonie, intrauterine Wachstumsstörung und Präeklampsie^{37-43, 44, 45}. Dies bildet die Grundlage für die aktuelle AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die eine low-dose-ASS-Einnahme für Frauen mit anamnestischem Risiko und / oder einem erhöhten Präeklampsie-Risiko im First-Trimester-Screening empfiehlt⁴⁶.

1.4.2 Analgetische ASS-Exposition im 1. Trimenon

1.4.2.1 Fragliche Assoziation mit angeborenen Fehlbildungen

In mehreren Tierversuchsstudien wurde ein teratogener Effekt einer high-dose-ASS-Exposition beobachtet. So kam es bei Ratten zu diversen Fehlbildungen wie Gastroschisis, Spina bifida, Hydrozephalus, Gesichtsspalten, Fehlbildungen des Auges und des kardiovaskulären Systems⁴⁷ sowie Polydaktylie⁴⁸ und Maldescensus testis⁴⁹. Auch bei Mäusen⁵⁰ sowie Rhesusaffen⁵¹ wurden teratogene Effekte wie Lippenspalten beobachtet.

Ein potenziell erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach ASS-Exposition in der Schwangerschaft beim Menschen wird kontrovers diskutiert - die Datenlage hierzu ist unzureichend und widersprüchlich. Es ist problematisch, dass in den meisten zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien die NSAIDs als gemeinsame Gruppe untersucht wurden und keine Analysen einzelner Wirkstoffe erfolgte. Dadurch ist eine Risikoeinschätzung der einzelnen Substanzen, insbesondere für ASS (>300 mg/d) nicht ausreichend möglich. Diskutiert wurde hierzu bisher nach NSAID-Exposition im 1. Trimenon ein gehäuftes Auftreten von Gastroschisis⁵²⁻⁵⁶, Maldescensus testis⁴⁹, kardiovaskulären Fehlbildungen^{52, 57, 58}, Hypospadie^{52, 59}, Gaumen-, Lippen- oder Lippen-Gaumen-Spalten^{52, 60}, Anenzephalie^{52, 60} und Spina bifida⁵².

In vielen weiteren Studien wurde jedoch keinerlei erhöhte Gesamt-Fehlbildungsrate durch NSAIDs im Allgemeinen^{61, 62} oder ASS im Spezifischen⁶³⁻⁶⁵ beobachtet. Besonders hervorzuheben ist hier eine US-amerikanische Studie von Slone aus dem Jahr 1976 mit einer Gruppe von über 50.000 Schwangeren⁶⁵. Diese wurden unterteilt in drei Kohorten mit jeweils keiner (n=35.418), einer „niedrigen“ (n=9736) oder einer „starken“ ASS-Exposition (letztere entsprechend mindestens 8 Expositionstagen pro Monat, n=5128). Zwischen den drei Gruppen

waren keinerlei Unterschiede im Auftreten von angeborenen Fehlbildungen zu beobachten - weder war die Gesamt-Fehlbildungsrate erhöht, noch traten spezifische Fehlbildungen häufiger auf⁶⁵. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 analysierte weiterhin insgesamt 22 Studien zu ASS-Einnahme im 1. Trimenon und berichtete ebenfalls über kein erhöhtes Gesamtrisiko für Fehlbildungen (OR 1,33; 95% CI 0,94-1,89)⁵³. Auch in diesen beiden Untersuchungen erfolgte jedoch keine Unterscheidung nach Dosis der ASS-Exposition.

1.4.2.2 Fragliche Assoziation mit erhöhtem Spontanabortrisiko

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen möglicherweise protektiven Effekten von low-dose-ASS in Bezug auf Spontanaborte, wird ebenfalls ein erhöhtes Abortrisiko durch NSAIDs diskutiert^{62, 66}. Auch in diesen Studien fehlt jedoch häufig eine Unterscheidung der verschiedenen Wirkstoffe sowie Dosisangaben. Eine Interpretation der Studienergebnisse für ASS (>300 mg/d) ist deshalb schwierig.

Diverse andere Studien, darunter eine Kohortenstudie mit über 65.000 Frauen (davon 4495 NSAID-exponiert)⁶⁷, sowie eine Metaanalyse über 38 Studien zu dieser Fragestellung⁶⁸, konnten keinerlei erhöhtes Abortrisiko nach NSAID-Einnahme feststellen⁶⁷⁻⁷⁰. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise die eigentliche Ursache für die Aborte nicht die Einnahme von NSAIDs waren, sondern die Grunderkrankung bzw. Indikation für deren Einnahme. So könnten beispielsweise Unterleibsschmerzen ein Indikator einer drohenden Fehlgeburt sein, gleichzeitig jedoch auch der Grund für die Einnahme analgetisch wirksamer NSAIDs wie ASS. Tatsächlich wurde in einer Studie, die diese Fragestellung genauer untersuchte, besonders häufig am Tag vor einem Spontanabort eine NSAID-Einnahme berichtet⁷¹.

1.4.3 Effekte im weiteren Schwangerschaftsverlauf und Geburt

Im 3. Trimenon spielen weitere Effekte einer pränatalen ASS-Exposition eine Rolle. So kann es zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommen. Dieser stellt als Verbindung zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta einen essentiellen Aspekt des fetalen Kreislaufs dar und verschließt sich normalerweise spontan innerhalb der ersten drei Lebenstage nach der Geburt. Eine intrauterine, vorzeitige Verengung des Ductus arteriosus kann zu einer schwer behandelbaren und lebensbedrohlichen primären pulmonalarteriellen Hypertonie des Neugeborenen führen. Ein nicht erkannter intrauteriner Kompletverschluss des Ductus arteriosus führt zum intrauterinen Tod des Fetus. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass

eine pränatale Exposition gegenüber NSAIDs zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus bei Ratten führen kann^{72,73}. Auch beim Menschen liegen hierzu mehrere Fallberichte und diverse Studien vor, die verschiedene NSAIDs betreffen, darunter auch ASS⁷⁴⁻⁷⁷. Daher sind NSAIDs im 3. Trimenon (ab SSW 28) kontraindiziert. Bei regelmäßiger Einnahme analgetischer Dosen im letzten Schwangerschaftsdrittel sollte der fetale Ductus arteriosus dopplersonographisch kontrolliert werden. Bei einer low-dose-Einnahme von ASS besteht nach aktuellem Kenntnisstand kein relevantes Risiko für einen vorzeitigen Ductusverschluss, sodass diese bei gegebener Indikation auch in der Spätschwangerschaft erfolgen kann⁷⁸. Die präpartale Offenhaltung des Ductus arteriosus sowie sein späterer Verschluss sind abhängig von Prostaglandinen^{24, 79}. Die Bedeutung von Prostaglandinen für den Verschluss des Ductus arteriosus wird umso deutlicher, wenn man betrachtet, dass Indometacin - ebenfalls ein nicht-selektiver COX-Inhibitor - im klinischen Alltag postnatal zum medikamentösen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) bei Frühgeborenen eingesetzt wird⁸⁰.

Weiterhin spielen Prostaglandine eine wichtige Rolle beim Auslösen und Aufrechterhalten von Wehen und dem Geburtsvorgang (Uteruskontraktionen, Reifung des Muttermundes)^{81, 82}. Als Prostaglandinsynthesehemmer wirken NSAIDs tokolytisch - sie können also die Wehentätigkeit hemmen und die Schwangerschaftsdauer bei einer drohenden Frühgeburt verlängern. Beispielsweise beobachtete eine retrospektive Studie unter Schwangeren, die mindestens während der letzten 6 Monate ihrer Schwangerschaft ASS in höherer Dosierung eingenommen hatten, eine signifikant verlängerte Schwangerschaftsdauer und eine Häufung von übertragenen Schwangerschaften (über die vollendete SSW 42 hinaus)²². Auch nach einer low-dose-ASS-Exposition war in einer Studie eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zu beobachten⁸³.

Ein weiteres mögliches Risiko einer ASS-Einnahme in der Spätschwangerschaft stellt die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und damit ein erhöhtes Risiko für peri- und postnatale Blutungskomplikationen dar. Berichtet wurde über ein erhöhtes Risiko für neonatale intrakranielle Blutungen⁸⁴, allgemeine Blutungszeichen wie Petechien, Hämaturie und subkonjunktivale Blutungen⁸⁵ sowie vaginale Blutungen bzw. erhöhter mütterlicher Blutverlust während der Geburt^{85, 86}. In diversen anderen Studien jedoch konnte keinerlei erhöhtes Blutungsrisiko für Mutter^{32, 41, 44} oder Neugeborenes gezeigt werden^{40, 41, 44, 83, 87-89}. Hervorzuheben ist hier besonders eine Metaanalyse aus 2014, die weder ein erhöhtes Risiko für maternale Blutungen (RR: 1,02; 95% CI 0,96-1,09, n=22.760) noch für neonatale intrakranielle Blutungen (RR: 0,84; 95% CI 0,61-1,16 n=22.158) beobachtete⁴³.

Auch eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist ein beschriebenes Risiko von ASS und anderen NSAIDs. Diese können durch die Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese zu einer Reduktion des renalen Blutflusses und somit zu einer eingeschränkten glomerulären Filtration führen⁹⁰. Ob jedoch auch ein pränatales Risiko für den Fetus durch ASS-Exposition der Mutter besteht, ist fraglich. Für NSAIDs im Allgemeinen wurde in der Literatur schon mehrfach eine Assoziation mit Oligohydramnion und transienten fetalen bzw. neonatalen Nierenfunktionsstörungen beschrieben^{23, 78, 91-96}. Für ASS im Spezifischen wurde in mehreren experimentellen Studien an Ratten bzw. Mäusen eine Störung der Nierenfunktion beobachtet^{91, 97, 98}. Eine klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion beim Fetus oder Neugeborenen nach pränataler ASS-Exposition wurde bisher jedoch nicht beobachtet^{91, 93}.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

ASS zählt zu den meist verwendeten Medikamenten weltweit. Neben seinem low-dose-Einsatz zur Thrombozytenaggregationshemmung wird es vor allem zur Behandlung von Schmerzen und Fieber eingesetzt. Durch seine große Verbreitung und einfache Verfügbarkeit als freiverkäufliches Präparat wird der Wirkstoff auch von Schwangeren als Schmerzmittel oder fiebersenkender Wirkstoff im 1. Trimenon verwendet - oft noch in Unkenntnis der Schwangerschaft. Die bisherige Studienlage ist jedoch für eine differenzierte Risikobewertung nach Exposition während des 1. Trimenons unzureichend. Deshalb soll im Rahmen dieser Studie der kumulativ gewachsene Datenbestand des PVZ Embryonaltoxikologie ausgewertet und somit ein Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und zur Risikoeinschätzung nach Einnahme von ASS geleistet werden. Das Ziel dieser Studie ist es, das Risiko einer systemischen Behandlung mit ASS in analgetischer Dosierung (in dieser Studie definiert als >300 mg/d) im 1. Trimenon zu beurteilen. Hierzu wurden in dieser Arbeit folgende **Hauptfragestellungen** untersucht:

- Erhöht die Anwendung von ASS >300 mg/d während des 1. Trimenons die Fehlbildungsrate (insbesondere von großen Fehlbildungen) im Vergleich zu einer nicht mit dem Studienmedikament exponierten Kontrollgruppe?
- Welche angeborenen Fehlbildungen treten nach ASS-Einnahme im 1. Trimenon auf? Lässt sich gegebenenfalls ein spezifisches Muster von Fehlbildungen nach ASS-Einnahme beobachten?

- Erhöht die Anwendung von ASS >300 mg/d während des 1. Trimenons die Rate an Spontanaborten im Vergleich zu einer nicht mit dem Studienmedikament exponierten Kontrollgruppe?

Außerdem wurde folgende **Nebenfragestellung** untersucht:

- Treten Frühgeburtlichkeit oder geringeres Geburtsgewicht häufiger auf als in einer nicht-exponierten Kontrollgruppe?

2 Methodik

2.1 Studiendesign, Studienregistrierung und Ethikvotum

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, die prospektive Schwangerschaftsverlaufsdokumentationen auswertet. Prospektiv bedeutet in diesem Fall, dass zum Erfassungszeitpunkt weder der Ausgang der Schwangerschaft, noch die Ergebnisse einer etwaigen pränatalen Diagnostik bekannt waren. Die Studienkohorten waren eine Gruppe von Frauen, die während des 1. Trimenon ihrer Schwangerschaft ASS (>300 mg/d) eingenommen hatten, sowie eine nicht exponierte Kontrollgruppe. Die verwendeten Daten wurden im Vorfeld im Rahmen einer Beratung und weiterführender Nachbeobachtung der Schwangerschaft durch das PVZ Embryonaltoxikologie erhoben, dokumentiert und archiviert (siehe 2.2). Für diese Studie wurden archivierte Daten der Jahre 2000-2016 (Studienzeitraum) retrospektiv ausgewertet. Das Konzept der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité geprüft und erhielt am 23.03.2016 ein positives Votum (Antragsnummer: EA4/029/16). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert. (ID: DRKS00011140)

2.2 Datenerhebung und Falldokumentation im PVZ Embryonaltoxikologie

Im PVZ Embryonaltoxikologie können sich Schwangere, Angehörige, Hebammen, Apotheker und Ärzte zum Einsatz von Arzneimitteln und anderer Expositionen während der Schwangerschaft beraten lassen. Dies erfolgt hauptsächlich telefonisch, aber auch über einen Internetfragebogen der Embryotox-Website (www.embryotox.de). Das Ziel der Beratung ist die Risikoeinschätzung der Exposition bestimmter Medikamente oder anderer potenziell toxischer Substanzen während Schwangerschaft und Stillzeit sowie das Aufzeigen von eventuellen therapeutischen Alternativen. Die Beratung erfolgt durch ein erfahrenes, geschultes Personal, bestehend aus Ärzten verschiedener Fachrichtungen, Pharmazeuten sowie weiterem medizinischen Personal. Die Dokumentation der Beratungsgespräche erfolgt in standardisierten Anamnesebögen (siehe Anhang: Abbildung 11 bis 14). Anschließend werden die erhobenen Daten durch medizinische Dokumentare in die einrichtungsinterne Datenbank VigilanceONE™ der Firma PharmaApp Solutions GmbH übertragen. Die Indikationen für die Medikamentenexposition werden hierbei entsprechend der Terminologie des Medical

Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) codiert; pro Substanz wird die Hauptindikation angegeben.

Zur Erhebung des Follow-Ups wird den Personen, die bei der Beratung ihr Einverständnis zur Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs gegeben hatten, etwa acht Wochen nach dem errechneten Geburtstermin ein standardisierter Fragebogen (siehe Anhang, Abbildung 13 und 14) inkl. einem Informationsblatt zur Datenerhebung und zum Datenschutz zugesandt - in der Regel postalisch, in Einzelfällen oder auf Wunsch erfolgt dies auch per E-Mail oder das Follow-up wird per Telefon erhoben. Darin werden unter anderem der Schwangerschaftsausgang, aufgetretene Komplikationen sowie die weitere Medikamenteneinnahme erfragt. Ein Follow-Up der Schwangerschaft wird in der Regel dann eingeleitet, wenn es auch Erfolg verspricht. Dies ist der Fall, wenn die Beratungsanfrage von der Schwangeren selbst gestellt wurde oder von einer Person, die diese direkt betreut (z.B. die betreuende Gynäkologin). Erfolgt die Anfrage durch eine Person, die nicht in dauerhaftem Kontakt zur Schwangeren steht (z.B. Apotheker, Zahnarzt), wird von der Initiierung eines Follow-Ups abgesehen, da zuverlässige Angaben zum weiteren Verlauf nicht erwartet werden können. Bei unvollständigen Angaben oder Unklarheiten - besonders beim Vorhandensein von angeborenen Fehlbildungen - wird versucht, über die anfragende Kontaktperson oder die betreuenden Ärzte weitere Details und Befunde zu erhalten. Wenn keine Rückmeldung auf die entsprechende Follow-up-Anfrage eintrifft, liegen keine Daten zur Nachverfolgung der Schwangerschaft vor („Follow-up-lost“).

Die für die Fragestellung dieser Studie relevanten Fälle wurden in der Datenbank VigilanceONE™ identifiziert und exportiert. Im Rahmen der Promotionsarbeit erfolgte eine Prüfung der Datensätze auf ihre Plausibilität hin. Bei hierbei identifizierten Unklarheiten erfolgte eine Prüfung und ggf. die Korrektur in dem Datensatz. Schließlich wurden die überprüften und korrigierten Datensätze für die Studienauswertung aus VigilanceONE™ als Excel-Tabelle exportiert. Unvollständige Datensätze wurden miteinbezogen, wenn sie als Mindestanforderung bestimmte unerlässliche Informationen enthielten: die Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt, die Medikamentenexposition, den Schwangerschaftsausgang und das etwaige Vorhandensein von Fehlbildungen beim Neugeborenen. Wenn diese Angaben nicht vorhanden waren, wurde der Fall nicht eingeschlossen. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

2.3 Definition der Kohorten, Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 ASS-Kohorte

Der Studienzeitraum dieser Studie erstreckte sich vom 01.01.2000 (frühester Zeitpunkt des Erstkontakts) bis zum 31.12.2016 (spätester errechneter Geburtstermin). In die exponierte Studienkohorte wurden Frauen eingeschlossen, die in diesem Zeitraum während des 1. Trimenons (SSW 2+0 bis 12+6 nach letzter Regelblutung) ihrer Schwangerschaft ASS in analgetischer Dosierung (>300 mg/d) eingenommen hatten. Der Studieneinschluss war unabhängig von der Dauer der ASS-Einnahme. Auch Kombinationspräparate oder mehrere Expositionszeiträume waren möglich, solange die Tagesdosis von ASS über 300 mg lag. Ebenso wurden versehentliche sowie suizidal intendierte Einnahmen eingeschlossen. In Fällen, bei denen die genaue Dosisangabe fehlte, das Medikament jedoch zur Schmerztherapie angewendet worden war, wurde von einer analgetisch wirksamen Dosierung (>300 mg/d) ausgegangen und die Fälle wurden miteingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- ASS-Exposition >300 mg
- ASS-Exposition während des 1. Trimenons (SSW 2+0 bis 12+6 post menstruationem)

Ausgeschlossen wurden demnach alle Fälle, in denen eine ASS-Einnahme von ≤ 300 mg pro Tag oder keine Einnahme während des 1. Trimenons erfolgt war. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme bekannter teratogener Substanzen sowie das Vorliegen einer malignen Erkrankung, da in dieser Situation oftmals eine komplexe Arzneimitteltherapie mit potenziell teratogen wirkenden Arzneimitteln wie Chemotherapeutika besteht.

Ausschlusskriterien:

- ASS-Einnahme ≤ 300 mg/d
- Exposition während des 2. oder 3. Trimenons, bzw. in einem nicht näher bestimmbareren Zeitraum
- Vorliegen einer malignen Erkrankung
- Komedikation mit bekannten teratogenen bzw. fetotoxischen Substanzen während der Schwangerschaft: Acenocoumarol, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin,

Retinoide (Acitretin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin), Thalidomid, Topiramamat, Valproinsäure, Warfarin

2.3.2 Kontrollkohorte

Die Kontrollkohorte umfasste im selben Zeitraum prospektiv erfasste Schwangerschaften, in denen die Frauen weder ASS (auch nicht low-dose-Therapie) noch andere NSAIDs oder Metamizol eingenommen hatten. Hierzu wurde zufällig eine bestimmte Anzahl von passenden Fällen aus der Datenbank ausgewählt. Die Auswahl der Kontrollkohorte erfolgte im Verhältnis 1:2, gematcht nach Jahr des Erstkontakts. Wie in der ASS-Kohorte waren auch hier die Exposition gegenüber teratogenen bzw. fetotoxischen Substanzen sowie maligne Erkrankungen ein Ausschlusskriterium.

Ausschlusskriterien:

- Einnahme von NSAIDs (ASS, Acemetacin, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Piroxicam, Coxibe) oder Metamizol
- Vorliegen einer malignen Erkrankung
- Komedikation mit bekannten teratogenen bzw. fetotoxischen Substanzen während der Schwangerschaft (entsprechend den oben genannten Substanzen der ASS-Kohorte)

2.4 Retrospektive Einzelfallberichte

Zusätzlich zur prospektiven Studienkohorte wurde die Dokumentationsdatenbank des PVZ Embryonaltoxikologie nach retrospektiven Fallberichten durchsucht, die auf einen Zusammenhang zwischen einer maternalen ASS-Exposition und angeborenen Fehlbildungen hindeuten könnten. Bei retrospektiven Fällen erfolgt der Kontakt zum PVZ Embryonaltoxikologie nach der Geburt des Kindes bzw. nach Bekanntwerden eines pathologischen Schwangerschaftsbefundes oder -ausgangs (z.B. nach Spontanabort oder auffälligem Ergebnis der Pränataldiagnostik). Es wurde nach retrospektiven Meldungen im entsprechenden Studienzeitraum gesucht, bei denen die Schwangere ASS im 1. Trimenon in analgetischer Dosierung eingenommen hatte.

2.5 Definition der Fehlbildungsrate und Klassifikation der angeborenen Fehlbildungen

Die Klassifizierung der in den Studienkohorten vorliegenden angeborenen Fehlbildungen erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Ärztinnen, die durch ihre langjährige Mitarbeit im PVZ Embryonaltoxikologie über große Erfahrung verfügen. Um eine Beeinflussung auszuschließen, wurde vorher die Kohortenzugehörigkeit verblindet, sodass nicht ersichtlich war, ob die Fälle zur ASS- oder zur Kontrollgruppe gehörten. Den Expertinnen waren die MedDRA-Codierung der Fehlbildung, sowie Angaben zur Schwangerschaft, zur Geburt und zum Kind bekannt. Die Fehlbildungen wurden von ihnen entsprechend der Vorlagen der EUROCAT-Leitlinien als sogenannte große Fehlbildungen, kleine Fehlbildungen/Anomalien und genetisch bedingte Störungen klassifiziert ⁹⁹. Bei wenigen Fehlbildungen mit einer abweichenden Einteilung wurde eine dritte Person zur Diskussion hinzugezogen, sodass schließlich alle endgültig eingeteilt werden konnten. Als große Fehlbildungen gelten „strukturelle Defekte des Körpers und / oder der Organe, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind“ ¹⁰⁰.

Die Fehlbildungsrate wurde auf Basis aller Lebendgeburten und aller Fälle mit Fehlbildungen berechnet. Es wurden also auch Feten miteinbezogen, die nicht lebend geboren wurden (Spontanabort, Totgeburt, Schwangerschaftsabbruch), aber bei denen eine Fehlbildung festgestellt wurde. Bei Bestehen von multiplen Fehlbildungen wurde der Fall zur Berechnung der Fehlbildungsrate als ein betroffenes Kind bzw. betroffener Fetus gezählt.

Die Fehlbildungsrate wurde demnach folgendermaßen berechnet:

$$\text{Fehlbildungsrate: } \frac{n \text{ (Entitäten mit Fehlbildungen)}}{n \text{ (Lebendgeborene)} + (\text{Schwangerschaftsverluste mit Fehlbildungen})}$$

2.6 Definition der Schwangerschaftsausgänge

Eine Schwangerschaft kann mit den möglichen Schwangerschaftsausgängen Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt oder Lebendgeburt enden. Als Spontanabort oder Fehlgeburt bezeichnet man das Absterben einer bis zu 500 g wiegenden Frucht. Bis zur Schwangerschaftswoche (SSW) 12 spricht man von einem „frühen“, danach von einem „späten“ Spontanabort. Als Totgeburt wird in Deutschland die Geburt eines Fetus ohne Lebenszeichen mit einem Gewicht von mindestens 500 g definiert. Wenn das Geburtsgewicht

nicht bekannt war, wurde der Fall in der vorliegenden Studie ab der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche als Totgeburt gewertet.

Die berichteten Schwangerschaftsabbrüche wurden außerdem nach Grund des Abbruchs aufgeschlüsselt. Von einer sozialen Indikation spricht man bei einem Abbruch aus persönlichen Gründen der Schwangeren, von einer medizinischen beim Vorliegen mütterlicher Erkrankungen, die einen Schwangerschaftsabbruch erforderlich machen. Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von pränatalen kindlichen Auffälligkeiten sowie Aborte und Totgeburten, bei denen pathologische Organbefunde vorlagen, wurden entsprechend bewertet und in die Analyse der Fehlbildungsrate miteinbezogen.

2.7 Statistische Auswertung

Seit Jahren besteht am PVZ Embryonaltoxikologie eine interne Arbeitsgruppe Bioinformatik/Medizinstatistik. Die statistischen Auswertungen, die im Rahmen von Studien durchgeführt werden, orientieren sich an internationalen und aktuellen Standards wie z.B. der STROBE-Initiative ⁷. Die statistische Auswertung der Embryotox-Studien umfasst daher etablierte Methoden, die auch in dieser Studie mit Unterstützung der Medizinstatistik zum Einsatz kamen.

2.7.1 Deskriptive Statistik

2.7.1.1 Kohortengröße

Die Größe der Kohorten wurde bestimmt durch die Anzahl der Schwangerschaften. Die Anzahl der Schwangerschaftsausgänge lag aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften höher als die Anzahl der Schwangerschaften. Unterschiedliche Schwangerschaftsausgänge innerhalb einer Mehrlingsschwangerschaft wurden entsprechend den Schwangerschaftsausgängen der jeweiligen Gruppe gezählt. Kam es z.B. bei einer Zwillingschwangerschaft zum Abort des einen und zur Lebendgeburt des anderen Kindes, wurde dies einmal als Fehlgeburt und einmal als Lebendgeburt gewertet.

2.7.1.2 Maternale Charakteristika

Als mütterliche Charakteristika wurden folgende Variablen erhoben: Alter, Body-Mass-Index (BMI), Bildungsabschluss, Nikotin-, Alkohol-, und Drogenkonsum, Zeitpunkt des

Erstkontakts, Einstellung gegenüber der Schwangerschaft (geplant, erwünscht, nicht erwünscht) vorangegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborte (spontan oder elektiv), sowie vorherige Kinder mit angeborenen Fehlbildungen. Für die Charakteristika Alter, BMI und Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt wurden Median, Interquartilsabstand und Minimum/Maximum berechnet. Die übrigen Variablen sind in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Fehlende Werte wurden bei der deskriptiven Beschreibung nicht berücksichtigt.

2.7.1.3 Neonatale Charakteristika

Die erhobenen kindlichen Charakteristika umfassen das Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburtlichkeit, Geschlecht, Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt. Das Gestationsalter basierte hierbei auf vollendeten Schwangerschaftswochen. Für die Charakteristika Gestationsalter, Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt wurden Median, Interquartilsabstand und Minimum/Maximum berechnet. Die übrigen Variablen werden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Fehlende Werte wurden bei der deskriptiven Beschreibung nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Parameter Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht ausgewertet (siehe Kapitel 2.7.2).

2.7.1.4 Studieneintritt und Expositionscharakteristika

Die Schwangerschaftswoche bei Studieneintritt wurde in beiden Gruppen untersucht und verglichen. In der ASS-exponierten Gruppe wurden außerdem weitere Charakteristika der Exposition untersucht: Zeitpunkt von Beginn und Beendigung der ASS-Exposition, Expositionsdauer und Indikation für die ASS-Einnahme.

2.7.2 Analytische Statistik

Mithilfe der analytischen Statistik wurde untersucht, ob eine ASS-Exposition im 1. Trimenon einen Effekt hatte auf:

- die Fehlbildungsrate;
- den Schwangerschaftsausgang;
- die Frühgeburtlichkeit;
- das Geburtsgewicht.

Obwohl es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, wurde durch die Anwendung der Propensity-Score-Methode eine Adjustierung der Kovariablen in den

Regressionsmodellen vorgenommen, um potenzielle Unterschiede in den Kovariablen zwischen den Kohorten zu berücksichtigen. Der Propensity Score (PS) beschreibt dabei die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient auf Basis seiner Kovariablen Teil der exponierten Behandlungsgruppe ist ¹⁰¹. Dafür wurde zunächst für jedes Individuum der PS berechnet.

Relevante Kovariablen für die Berechnung des Propensity Score waren hierbei:

- Alter der Mutter;
- Body-Mass-Index (BMI);
- Alkohol- und Nikotinkonsum;
- vorangegangene Geburten;
- vorangegangene Fehlgeburten;
- bisherige Kinder bzw. Feten mit angeborenen Fehlbildungen.

Für die Erstellung des Propensity Scores sind für die einbezogenen Variablen vollständige Daten nötig. Um durch den Ausschluss von Fällen mit unvollständigen Werten keine Informationen zu verlieren, wurden fehlende Werte in den Kovariablen mittels multipler Imputation geschätzt. Hierbei handelt es sich um ein komplexes statistisches Verfahren, um Datensätze für die Anwendung der statistischen Modelle zu vervollständigen.

Je nach untersuchtem Endpunkt wurden verschiedene statistische Modelle genutzt: Die Auswertung der dichotomen Endpunkte Fehlbildungs- und Frühgeburtsrate wurde mittels logistischer Regression vorgenommen, entsprechend ausgedrückt durch Odds Ratios (OR). Anschließend wurde für diese Endpunkte eine Gewichtung mittels „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW) vorgenommen. Bei dieser Methode werden Fälle in der exponierten und Kontrollgruppe anhand ihres PS gewichtet. Exponierte Individuen mit einem niedrigen PS (also einer auf Basis der Kovariablen niedrigen Wahrscheinlichkeit, ASS-exponiert zu sein), werden somit stärker gewichtet, weil sie der nicht exponierten Kontrollgruppe in ihren Kovariablen stärker ähneln und somit besser vergleichbar sind ¹⁰¹.

Zur Analyse der Häufigkeit der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge (Lebendgeburt, Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt) wurden Überlebenszeitmodelle genutzt, ausgedrückt durch kumulierte Inzidenzen und in Cox-Regressionen ermittelte Hazard Ratios (HR). Für die Berechnungen wurden sowohl die Gestationswoche bei Studieneintritt als auch bei Schwangerschaftsausgang verwendet. Dies ist notwendig, wenn wie in der vorliegenden Arbeit, nicht alle Fälle über den gesamten Zeitraum (von der Befruchtung bis zum

Schwangerschaftsende) verfolgt werden können. Denn durch den variablen Studieneintritt der Schwangeren können frühe Spontanaborte oft nicht detektiert werden, da sich die betreffenden Frauen zumeist nicht mehr an das PVZ Embryonaltoxikologie wenden. Dieses Phänomen wird auch als „Links-Trunkierung“ (left-truncation) bezeichnet und kann bei Nichtbeachten zu einem negativen Bias der Abortraten führen ¹⁰². Außerdem muss beachtet werden, dass die möglichen Schwangerschaftsausgänge konkurrierende Ereignisse sind und sich gegenseitig ausschließen können. So hat der Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen beispielsweise einen Einfluss auf die Rate von Spontanaborten oder Totgeburten. Für den Einschluss eines Studienfalls in die Analyse der kumulierten Inzidenzen mussten zwei Bedingungen erfüllt sein: erstens musste die ASS-Exposition vor SSW 5+1 begonnen worden sein, um das sogenannte Immortal Time Bias zu vermeiden. Dieser systematische Fehler kann in Kohortenstudien auftreten, wenn es einen Zeitraum zwischen Studieneintritt und Einnahmebeginn gibt, in dem es nicht zum untersuchten Ereignis kommen kann (englisch: immortal time). Der Behandlungseffekt würde dadurch überschätzt. Als zweite Bedingung sollte der Schwangerschaftsausgang nach dem Zeitpunkt SSW 5+1 liegen, da frühere Aborte kaum erkannt werden und somit nur sehr ungenaue Schätzungen für diesen Zeitraum getroffen werden können. Die kumulierten Inzidenzen für alle konkurrierenden Ereignisse ergeben zusammen schließlich 1, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit von 100%.

Das **Geburtsgewicht** der Kinder beider Kohorten wurde verglichen, indem die jeweiligen SDS-Werte (englisch: Standard Deviation Score, SDS) gebildet wurden. Der SDS-Wert misst die Abweichung eines beobachteten Wertes vom Mittelwert der Normalpopulation in Einheiten der Standardabweichung der Bevölkerung. Als Referenzwerte wurden hierbei die Perzentilen nach Voigt 2010 genutzt ¹⁰³. Anschließend wurde mittels linearer Regression die Differenz aus den mittleren SDS-Werten beider Kohorten berechnet, um einen etwaigen Unterschied zu untersuchen. Kinder aus Zwillingsschwangerschaften weisen bei der Geburt durchschnittlich ein niedrigeres Geburtsgewicht auf. Es kann jedoch der Fall eintreten, dass einer der Embryos intrauterin in der Frühschwangerschaft abstirbt (auch als „vanishing twin“ bezeichnet) und sich der verbleibende Embryo über die restliche Schwangerschaft als Einling weiterentwickelt. Bei der statistischen Analyse der Geburtsgewichte wurden diese Schwangerschaften deshalb als Einlingsschwangerschaften gewertet.

2.8 Genutzte Programme und Hilfsmittel

Für die Literaturrecherche wurden PubMed sowie die hauseigene Bibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie genutzt. Außerdem wurde Reprotox® genutzt, eine kommerzielle Informations-Datenbank, die 5000 Einträge und Literaturbewertungen zur Risikoeinschätzung von Substanzen in der Schwangerschaft enthält ¹⁰⁴. Archivierte Daten lagen in der Datenbank VigilanceONE™ vor. Es erfolgte ein Studienexport der Kohorten für die vorliegende Arbeit. Nach der Prüfung auf Plausibilität und allen erforderlichen Korrekturen konnte die Auswertung durchgeführt werden. Einige deskriptive Auswertungen erfolgten mit Microsoft Excel (Version 2016). Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm R Version 3.3.1 genutzt ¹⁰⁵. Die Textbearbeitung erfolgte mit Microsoft Word (Version 2016). Für die Literaturverwaltung wurde die Software EndNote (Version X9) genutzt.

3 Ergebnisse

3.1. Generierung und Charakteristika der Studienkohorten

Die Datenbankabfrage von Anfragen zu ASS im Zeitraum 01.01.2000 (frühester Anfragezeitpunkt) bis 31.12.2016 (spätester errechneter Geburtstermin) ergab insgesamt 2878 Ergebnisse. Aus diesen erfolgte durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien die Generierung der Studienkohorte: Von den 2878 Anfragen betrafen 587 keine ASS-Exposition während der Schwangerschaft, sondern eine Anwendung in der Stillzeit (n=293), beim werdenden Vater (n=32) oder es handelte sich um allgemeine Anfragen, beispielsweise zu einer geplanten Schwangerschaft (n=262). Von den 2291 verbliebenen Anfragen waren 255 nicht „prospektiv“, sondern betrafen zusätzliche Informationen zu einem bereits dokumentierten Fall (n=180) oder waren initial retrospektiv gemeldete Fälle mit bereits bekanntem Schwangerschaftsausgang (n=75). Die retrospektiven Fälle wurden separat ausgewertet (siehe 2.4 und 3.7). Von den 2036 verbliebenen Anfragen waren 684 ohne vollständiges Follow-Up, von denen in 445 Fällen kein Follow-Up eingeleitet worden war, weil die Patientin dies nicht wünschte oder ein Follow-up nicht erfolgsversprechend erschien (z.B. weil die anfragende Person die Schwangere nicht direkt betreute). In weiteren 239 Fällen wurde zwar ein Follow-Up begonnen, konnte aber nicht abgeschlossen werden. Gründe hierfür konnten sein, dass auch nach erneutem Anfragen eine Rückmeldung ausblieb, dass der anfragende Arzt keinen Kontakt mehr zur Patientin hatte oder dass die anfragenden Frauen nicht mehr erreicht werden konnten; etwa, weil sich die Adresse oder Telefonnummer geändert hatten. Die Rate an nicht abgeschlossenen Follow-Ups in der ASS-Kohorte beträgt 11,7%. Von den somit 1352 prospektiven Anfragen mit abgeschlossenem Follow-Up fand in 252 Fällen die Exposition außerhalb des 1. Trimenons statt und in weiteren 835 Fällen war ASS nicht in analgetischer Dosis (>300 mg/d) eingenommen worden. Weitere 12 Fälle wurden aufgrund einer Exposition mit bekannten Teratogenen ausgeschlossen. Schließlich erfüllten 253 Schwangerschaftsanfragen die Einschlusskriterien und bildeten die ASS-Studienkohorte (Abbildung 2).

Für die Studie wurde - wie im Studienprotokoll festgelegt - die exponierte Studienkohorte mit einer Kontrollgruppe im Verhältnis von etwa 1:2 verglichen (501 Fälle). Der Erstkontakt, entsprechend auch Studieneintritt, erfolgte in der Kontrollgruppe in einigen Fällen noch während der Spätschwangerschaft, sodass die durchschnittliche SSW bei Erstkontakt in der

Kontrollgruppe etwas höher liegt als in der ASS-Kohorte (Median SSW 8,6 in der Kontrollgruppe gegenüber SSW 8,0 in der ASS-Gruppe) (Abbildung 3).

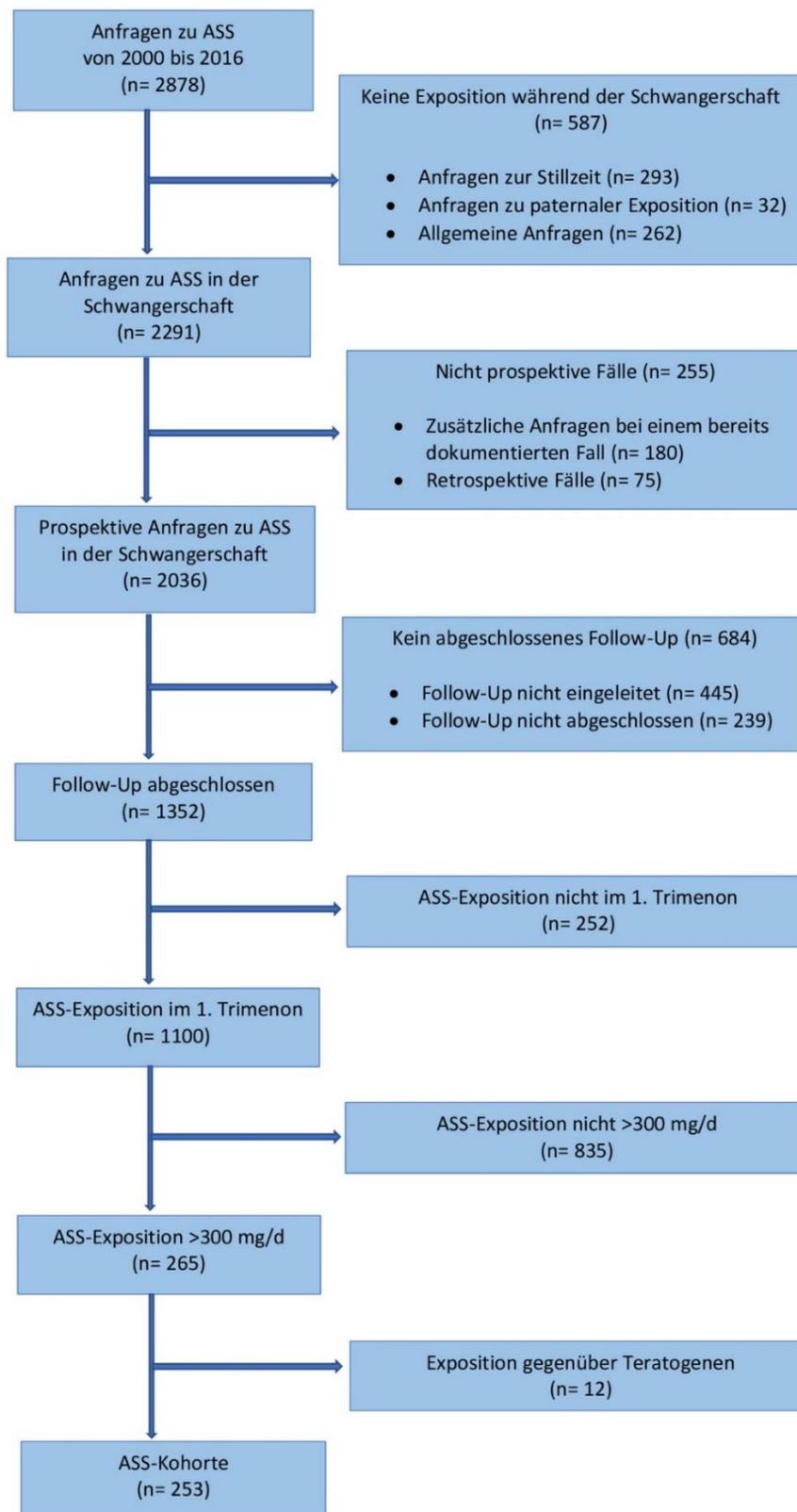


Abbildung 2 Flowchart zur Generierung der ASS-Kohorte aus den Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie

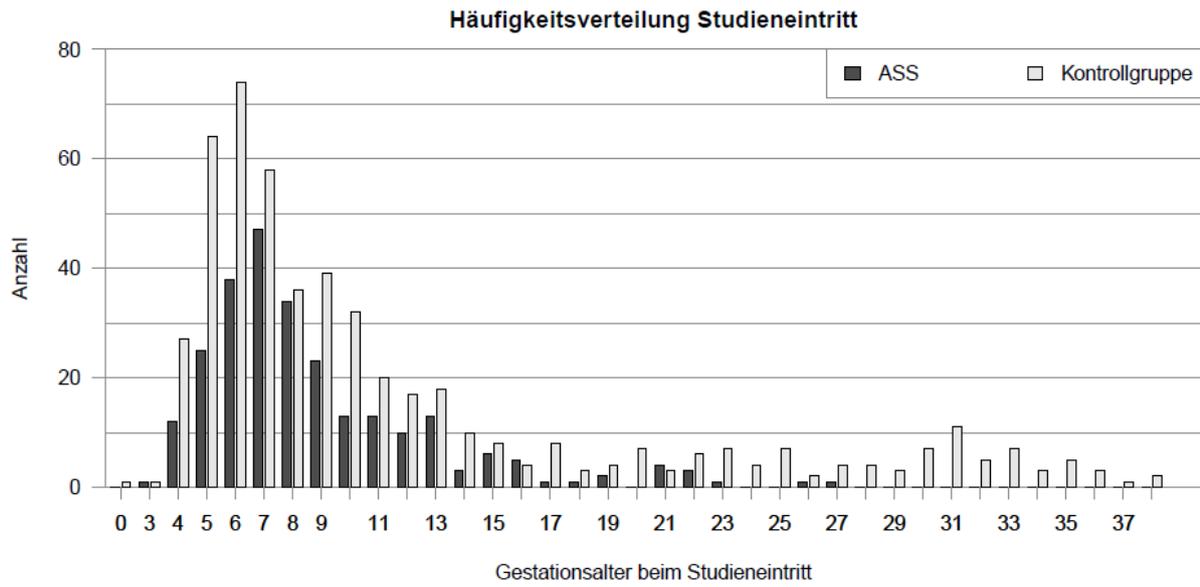


Abbildung 3 Verteilung des Gestationsalters in SSW bei Studieneintritt der Studienkohorten

3.2 Maternale Charakteristika

Tabelle 1 zeigt die mütterlichen Charakteristika der ASS- und Kontrollgruppe. In einigen Variablen bestehen leichte Unterschiede, dies betrifft vor allem den Nikotinkonsum sowie die generelle Einstellung zur Schwangerschaft. Während in der Kontrollgruppe 16,3% einen Nikotinkonsum angaben, waren es in der ASS-Gruppe 18,3%. In der Kontrollgruppe war die Schwangerschaft in 91% der Fälle gewünscht und in 7,5% der Fälle zwar nicht geplant, aber auch nicht unerwünscht („indifferent“). In der ASS-Kohorte hingegen war die Schwangerschaft in 84% gewünscht und in 14,6% der Fälle ungeplant („indifferent“). Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Stichprobengröße relativ gering ist und die Unterschiede auch zufällig entstanden sein können. Insgesamt weisen die beiden Studienkohorten eine gute Vergleichbarkeit auf.

Tabelle 1 Maternale Charakteristika der ASS- und der Kontrollgruppe

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe
Schwangerschaften, n=	253	501
Alter, n=	252	496
Alter	32 ^a (28-35) ^b (16-44) ^c	32 ^a (27,75-35) ^b (16-47) ^c
BMI, n=	202	382
BMI	22 ^a (20,3-25,1) ^b (17,2-47,2) ^c	22,4 ^a (20,4-25,7) ^b (15,1-43,2) ^c
Nicht angegeben	51 (20%)	119 (24%)
Bildungsabschluss der Mutter, n=	167	274
Kein Schulabschluss	2 (1,2%)	2 (0,7%)
Hauptschulabschluss	10 (6,0%)	19 (6,9%)
Mittlere Reife	45 (26,9%)	86 (31,4%)
Abitur	44 (26,3%)	52 (19%)
Studium	66 (39,5%)	115 (42%)
Nikotinkonsum, n=	252	492
Nein	206 (81,7%)	412 (83,7%)
≤ 5 Zigaretten/Tag	14 (5,6%)	23 (4,7%)
> 5 Zigaretten/Tag	32 (12,7%)	57 (11,6%)
Alkoholkonsum, n=	251	494
Nein	200 (79,7%)	464 (93,9%)
≤ 1 Getränk/Tag	28 (11,2%)	17 (3,4%)
> 1 Getränk/Tag	23 (9,2%)	13 (2,6%)

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe
Drogenkonsum, n=	248	485
Ja	7 (2,8%)	7 (1,4%)
Nein	241 (97,2%)	478 (98,6%)
Schwangerschaft gewünscht, n=	212	414
Ja	178 (84%)	375 (90,6%)
Indifferent	31 (14,6%)	31 (7,5%)
Nein	3 (1,4%)	8 (1,9%)
Vorangegangene Schwangerschaften, n=	251	497
0	121 (48,2%)	228 (45,9%)
1	70 (27,9%)	140 (28,2%)
2	31 (12,4%)	80 (16,1%)
3 oder mehr	29 (11,6%)	49 (9,9%)
Vorangegangene Geburten, n=	251	496
0	134 (53,4%)	276 (55,6%)
1	74 (29,5%)	150 (30,2%)
2	33 (13,1%)	46 (9,3%)
3 oder mehr	10 (4,0%)	24 (4,8%)
Vorangegangene Fehlgeburten, n=	250	496
0	222 (88,8%)	416 (83,9%)
1	20 (8,0%)	61 (12,3%)
2 oder mehr	8 (3,2%)	19 (3,8%)
Vorangegangene Schwangerschaftsabbrüche, n=	250	496
0	231 (92,4%)	462 (93,1%)
1	15 (6,0%)	24 (4,8%)
2 oder mehr	4 (1,6%)	10 (2,0%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildung, n=	251	496
0	244 (97,2%)	490 (98,8%)
1	6 (2,4%)	6 (1,2%)
2 oder mehr	1 (0,4%)	0 (0%)
Gestationswoche bei Erstkontakt, n=	253	501
Gestationswoche bei Erstkontakt	8 ^a (6,6-11) ^b (3,9-27) ^c	8,6 ^a (6-13,7) ^b (0-38,3) ^c

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum

3.3 Auswertung der ASS-Exposition

3.3.1 Expositionsbeginn und -dauer

Angaben zum Beginn und Ende der ASS-Exposition (in SSW) lagen in 234 von insgesamt 253 Fällen vor. In den übrigen 19 Fällen fehlte die Angabe zum Expositionsende. In vielen Fällen begann die ASS-Exposition bereits vor Beginn der Schwangerschaft bzw. um den Zeitpunkt der Konzeption (n=39). 75% der Patientinnen hatten bereits bis SSW 6 mit der ASS Einnahme begonnen. Nach SSW 7 wurde zunehmend seltener eine Therapie mit ASS begonnen (Abbildung 4).

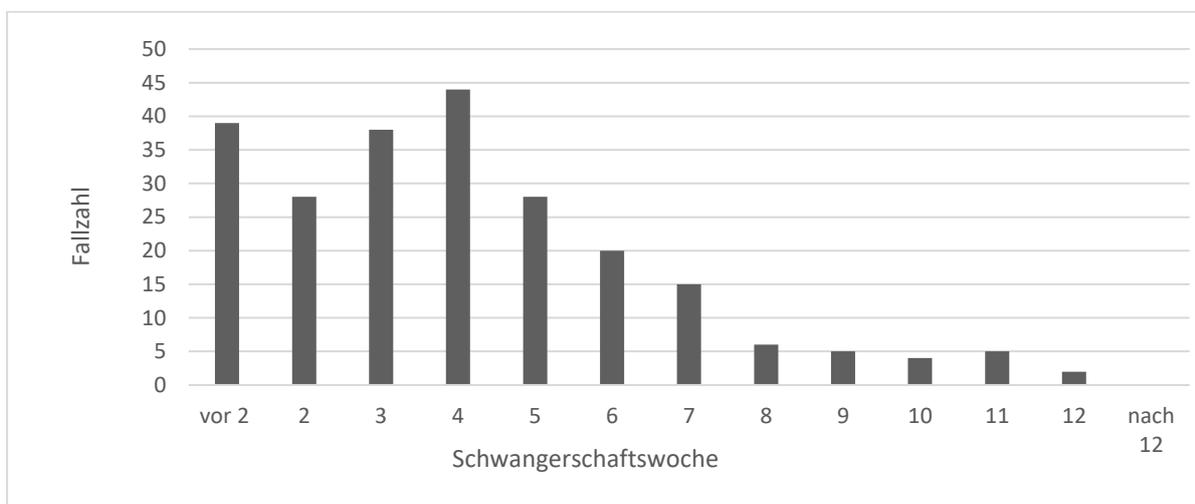


Abbildung 4 Beginn der ASS-Exposition

Die ASS-Exposition wurde in den meisten Fällen (n=216) bereits im 1. Trimenon beendet. In nur 18 Fällen fand eine Einnahme über das erste Schwangerschaftsdrittel hinaus statt (Abbildung 5). Trotz Kontraindikation erfolgte in fünf Fällen auch über SSW 28 hinaus noch eine ASS-Exposition in analgetischer Dosierung. Diese erfolgte in allen Fällen im Sinne einer vereinzelt Bedarfsmedikation bei Migräne.

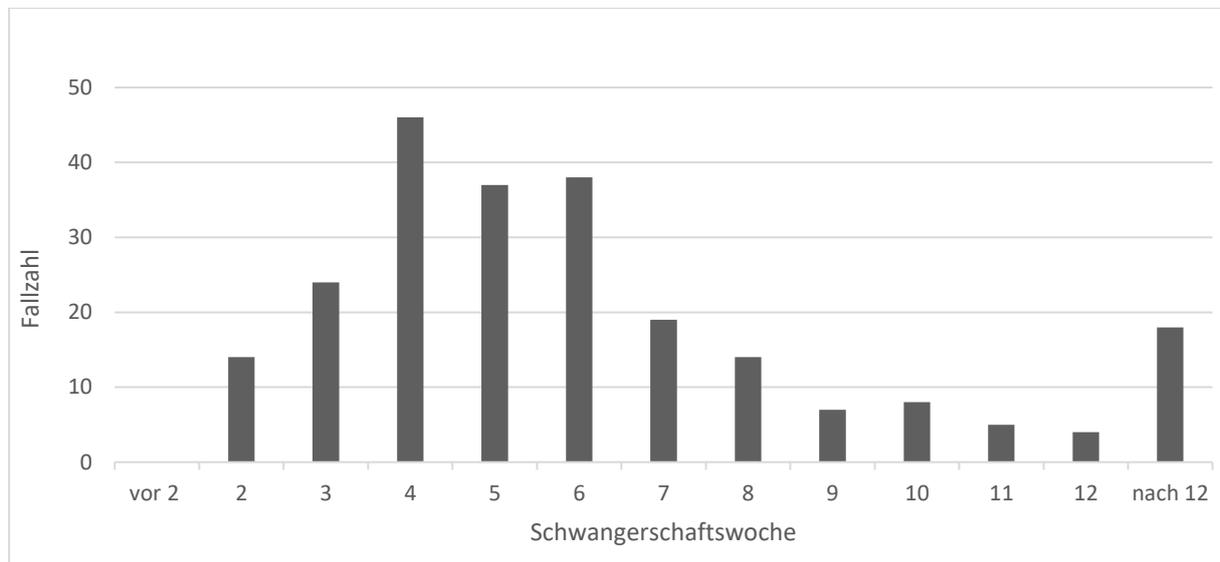


Abbildung 5 Ende der ASS-Exposition

Die Behandlungsdauer war für 183 der 253 Fälle bekannt. In den meisten Fällen war diese kurz: In 120 Fällen (65,6%) hatte die Schwangere höchstens drei Tage lang ASS eingenommen. In 60 dieser Fälle fand die Exposition isoliert an nur einem Tag statt. In 34 Fällen (18,6%) nahmen die Schwangeren vier bis sieben Tage lang ASS ein. In nur 29 Fällen (15,8%) fand die Exposition über mehr als sieben Tage lang statt (Tabelle 2).

Tabelle 2 Dauer der ASS-Exposition, bezogen auf 183 Fälle mit bekannter Expositionsdauer

Dauer der ASS-Exposition	Häufigkeit, n=	Prozent, %
1-3 Tage	120	65,5
4-7 Tage	34	18,6
> 7 Tage	29	15,8

3.3.2 Indikation

Die häufigste Indikation für die Einnahme von ASS war mit 57,7% Schmerz (Tabelle 3). Besonders häufig veranlassten Kopfschmerzen und Migräne die Schwangeren zu einer ASS-Einnahme. In 33,9% waren Infektionen der Grund für die ASS-Exposition. Den Großteil machten hier Infektionen der oberen Atemwege und grippale Infekte aus. Anzumerken ist, dass sich die codierten Indikationen nicht grundsätzlich ausschließen, da für jede einzelne Medikation nur eine Hauptindikation hinterlegt ist. Zudem erfolgte in einzelnen Fällen die ASS-Exposition akzidentiell, aus suizidaler Absicht oder im Sinne eines Medikamentenmissbrauchs. In 6,4% der Fälle bestanden sonstige Indikationen.

Tabelle 3 Indikationen für ASS-Exposition

	ASS-Gruppe (n=253)
Schmerzen	146 (57,7%)
-Schmerz, nicht näher bezeichnet	58
-Kopfschmerz	35
-Migräne	34
-Zahnschmerzen	10
-Rückenschmerzen	9
Infektionen	86 (33,9%)
-Obere Atemwegsinfektion	36
-Grippe/Grippaler Infekt	24
-Bronchitis/Pneumonie	7
-Sinusitis	7
-Fieber	6
-andere	6
Substanzmissbrauch	2 (0,8%)
Suizidal/akzidentiell	3 (1,2%)
Weitere Gründe	8 (3,2%)
Unbekannte Indikation	8 (3,2%)

3.3.3 Dosierung

Abbildung 6 zeigt die Dosierung der ASS-Exposition. Konkretere Angaben zur Tagesdosis der ASS-Exposition lagen in 156 Fällen vor. Im Großteil (55,8%) dieser 156 Fälle betrug die Dosis 500 mg/d. 25% der 156 Frauen nahmen 600-1000 mg/d ASS ein. In 10,9% lag die Tagesdosis zwischen 1250-1750 mg. In einigen wenigen Fällen betrug die Dosis 400 mg/d bzw. 2000-5000 mg/d. In den 97 verbleibenden Fällen mit unklaren Dosisangaben war nur bekannt, dass die Schwangere ASS in analgetischer Dosierung eingenommen hatte. In 10 Fällen erfolgte die ASS-Exposition dabei intravenös, in allen übrigen Fällen oral.

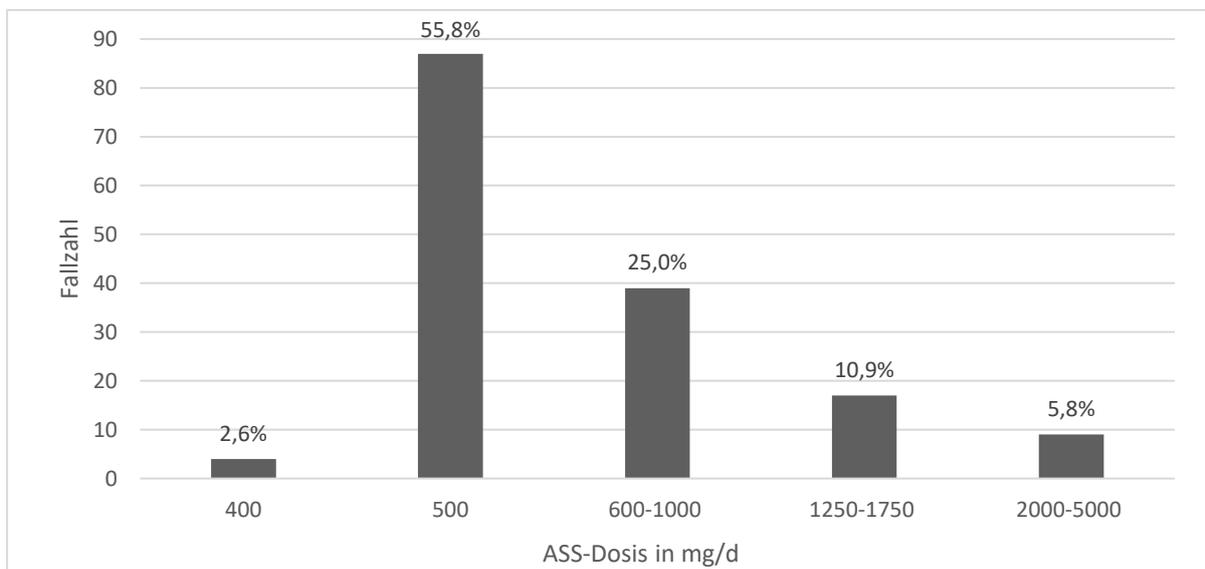


Abbildung 6 Dosierung der ASS-Exposition, bezogen auf 156 Fälle mit bekannter Tagesdosis

3.4 Schwangerschaftsausgang

Tabelle 4 zeigt die Schwangerschaftsausgänge in den beiden Studienkohorten. In der ASS-Kohorte gab es vier Zwillingsschwangerschaften. Von diesen endeten zwei mit der Lebendgeburt beider Kinder, die zwei anderen mit jeweils einer Lebendgeburt und einem Spontanabort des zweiten Fetus. In der Kontrollgruppe gab es 15 Zwillingsschwangerschaften, von denen eine aufgrund des Vorliegens siamesischer Zwillinge mit einem Schwangerschaftsabbruch endete. 13 Zwillingsschwangerschaften endeten mit der Lebendgeburt beider Kinder, eine weitere mit einer Lebendgeburt und einem Spontanabort.

Tabelle 4 Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe
	n=	n=
Schwangerschaftsausgänge	257	515
Schwangerschaften	253 ^a	501 ^b
Lebendgeburten	215	432
Lebendgeborene Kinder	217	445
Spontanaborte	22 ^c	44 ^d
Schwangerschaftsabbrüche	17	25
Totgeburten	1	1

^a: Enthält 4 Zwillingsschwangerschaften

^b: Enthält 15 Zwillingsschwangerschaften

^c: Enthält 2 Zwillingsschwangerschaften, jeweils resultierend in 1 Lebendgeburt und 1 Spontanabort

^d: Enthält 1 Zwillingsschwangerschaft resultierend in 1 Lebendgeburt und 1 Spontanabort

Der statistische Vergleich der beiden Kohorten erfolgte nicht durch die Berechnung einfacher Prozentzahlen, sondern durch kumulierte Inzidenzen, um dem Vorliegen konkurrierender Risiken der Schwangerschaftsausgänge Rechnung zu tragen (siehe auch Kapitel 2.7.2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Von den 255 Schwangerschaftsausgängen der ASS-Kohorte (257 abzüglich je eines Zwillingsschwangerschaften) entsprachen 172 den Voraussetzungen für diese Analyse. Weil der Expositionsbeginn mit ASS nach SSW 5+1 liegen musste, wurden 73 Fälle aus der Analyse ausgeschlossen, um wie unter 2.7.2 beschrieben ein Immortal Time Bias zu vermeiden. Ein weiterer Fall wurde

ausgeschlossen, weil der Schwangerschaftsausgang zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt war. In weiteren neun Fällen waren genauer Beginn oder Ende der ASS-Exposition nicht bekannt, sodass auch diese Fälle aus der Analyse kumulierter Inzidenzen ausgeschlossen wurden.

In beiden Gruppen gab es außerdem je eine Totgeburt. Aufgrund einer späten Expositionszeit wurde der Fall in der ASS-Kohorte jedoch nicht für die Berechnung der kumulierten Inzidenzen berücksichtigt.

Tabelle 5 Kumulierte Inzidenzen für mögliche Schwangerschaftsausgänge

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe
	Expositionsbeginn bis 5+0 ¹ (n=172) ² (95% CI)	(n=502) ³ (95% CI)
Lebendgeburt	0,76 (0,67-0,84)	0,72 (0,66-0,78)
Spontanabort	0,13 (0,08-0,20)	0,17 (0,13-0,23)
Schwangerschaftsabbruch	0,11 (0,06-0,21)	0,10 (0,07-0,15)

¹: Trifft auf 171 Schwangerschaften zu

²: Enthält 1 Zwillingschwangerschaft, resultierend in 1 Lebendgeburt und 1 Spontanabort

³: Enthält 1 Zwillingschwangerschaft, resultierend in 1 Lebendgeburt und 1 Spontanabort

3.4.1 Lebendgeburten

In der ASS-Gruppe wurden insgesamt 217 Kinder lebend geboren. In der Kontrollgruppe gab es 445 Lebendgeborene. Nach Berechnung der kumulierten Inzidenzen (Tabelle 5) zeigt sich kein Unterschied der Lebendgeburtrate zwischen den Kohorten: in der ASS-Gruppe beträgt die Lebendgeburtrate 76% (95% CI 0,67-0,84), in der Kontrollgruppe 72% (95% CI 0,66-0,78).

3.4.2 Spontanaborte

In der ASS-Gruppe gab es 22 Spontanaborte, in der Kontrollgruppe 44 (Tabelle 4). Nach Berechnung der kumulierten Inzidenzen entspricht dies einer Spontanabortrate von 13% (95% CI 0,08-0,20) in der ASS-Gruppe gegenüber 17% (95% CI 0,13-0,23) in der Kontrollgruppe (Tabelle 5). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied, was durch die Überlappung der Konfidenzintervalle deutlich wird (Abbildung 7). Dies wird auch durch Berechnung der Hazard Ratio (HR) deutlich. Für das Ereignis Spontanabort ergab sich hier nach Adjustierung eine HR von 0,81 (95% CI 0,47-1,38).

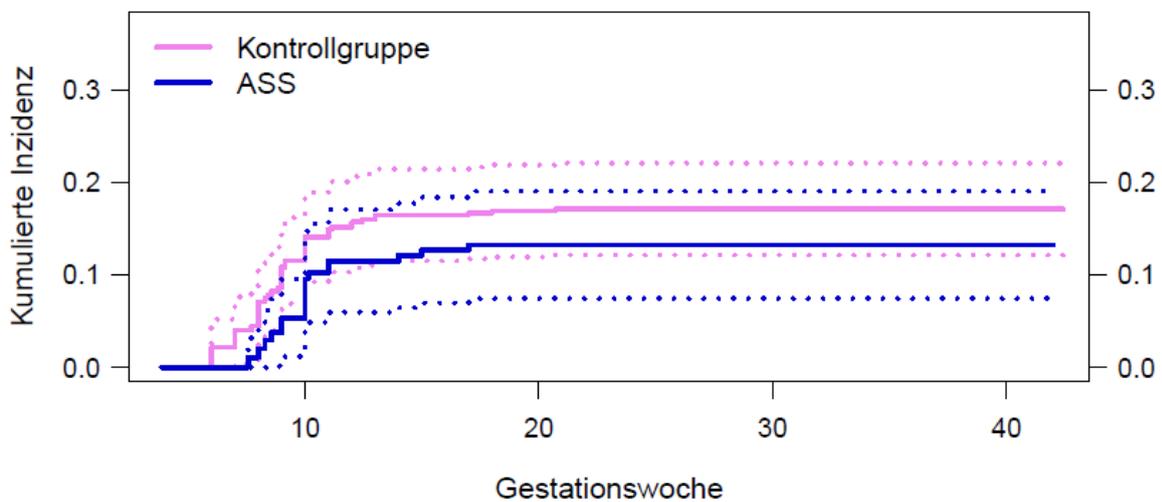


Abbildung 7 Kumulierte Inzidenz für Spontanaborte. Die gestrichelten Linien entsprechen dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall

Sowohl in der ASS-Kohorte (18 von 22) als auch in der Kontrollgruppe (36 von 44) fanden 81,8% der Aborte in der Frühschwangerschaft, also vor SSW 12, statt. In der Kontrollgruppe befanden sich unter den Aborten drei Embryos bzw. Feten, bei denen durch nachträgliche Untersuchungen Aneuploidien festgestellt wurden (Trisomie 9; Trisomie 16; Turner-Syndrom 45, X0). Diese Fälle gingen gemeinsam mit den Lebendgeborenen mit genetischen Störungen in die Berechnung der Fehlbildungsrate ein und werden mit diesen gemeinsam im Kapitel 3.6 (Fehlbildungen) besprochen. Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Zusammenhang der ASS-Exposition und den Spontanaborten der ASS-Kohorte.

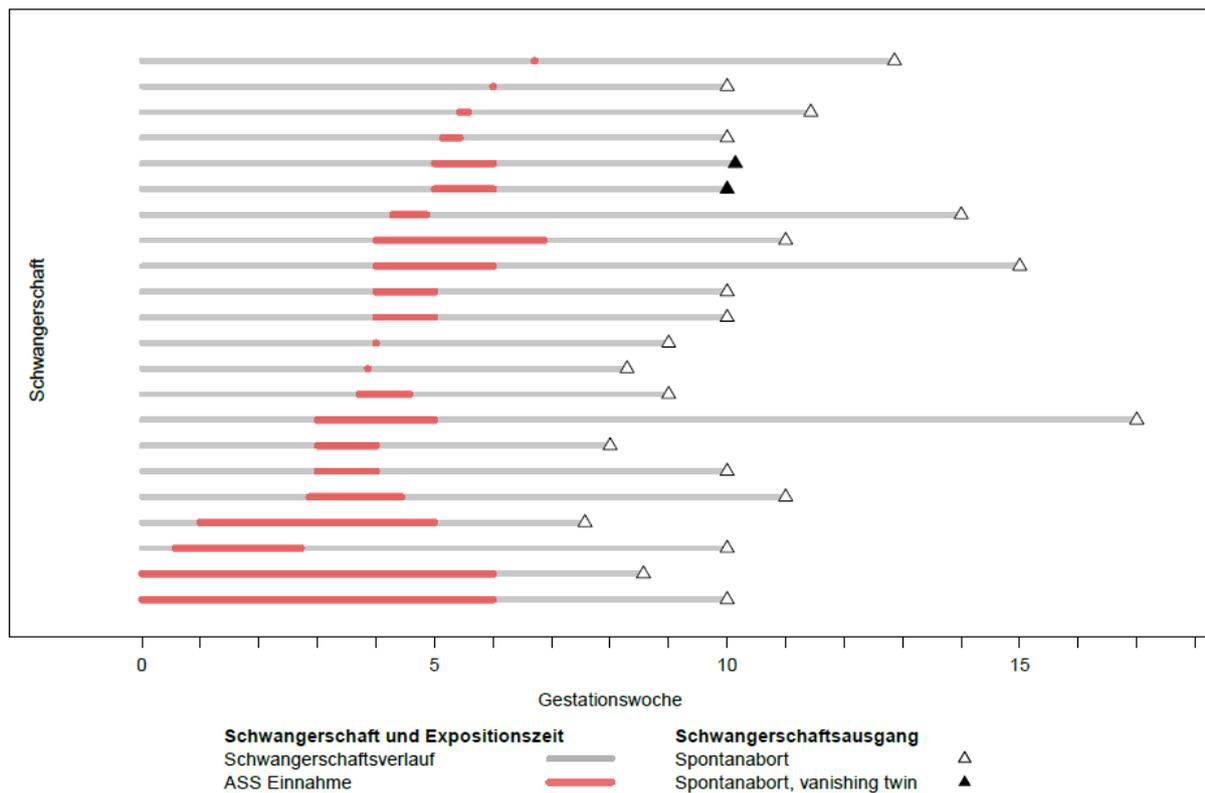


Abbildung 8 Zeitraum der ASS-Exposition bei den Schwangerschaftsausgängen mit Spontanabort (n=22)

3.4.3 Schwangerschaftsabbrüche

Tabelle 6 zeigt Zeitpunkt und Indikation der elektiven Schwangerschaftsabbrüche der beiden Studienkohorten. In der ASS-Gruppe gab es 17 Fälle von Schwangerschaftsabbrüchen, davon 14 aus sozialer Indikation und drei aufgrund kindlicher Auffälligkeiten (Fall #7: x-gekoppelter Gendefekt; Fall #8: Turner-Syndrom, keine Nierenfunktion, Fall #9: Trisomie 21; für eine detaillierte Beschreibung der Fälle siehe Tabelle 13). In der Kontrollgruppe gab es 25 Schwangerschaftsabbrüche, davon 19 aus sozialer und zwei aus mütterlich-medizinischer Indikation sowie drei beim Vorliegen kindlicher Auffälligkeiten (1. Fall: Siamesische Zwillinge; 2. Fall: Enterothorax; 3. Fall: Nierenagenesie, keine Harnblase nachweisbar, hyperechogener Darm, Oligohydramnion). In einem Fall war die Indikation für den Schwangerschaftsabbruch nicht bekannt. Die Fälle beider Kohorten, in denen ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund des Vorliegens kindlicher Auffälligkeiten erfolgte, wurden bei der Berechnung der Fehlbildungsrate mitberücksichtigt und werden mit diesen gemeinsam im Kapitel 3.6 (Fehlbildungen) besprochen.

Tabelle 6 Zeitpunkt und Indikation der Schwangerschaftsabbrüche

	ASS-Gruppe (n=17)	Kontrollgruppe (n=25)
SSW bei Abbruch bekannt, n=	15	20
SSW bei Abbruch	10 ^a (8,5-12) ^b (5-21) ^c	9 ^a (7,75-10,25) ^b (6-21) ^c
Grund für Abbruch, n=	17	25
-Soziale Indikation	14 (82,3%)	19 (76,0%)
-Kindliche Auffälligkeiten	3 (17,6%)	3 (12,0%)
-Mütterliche Erkrankung	-	2 (8,0%)
-Grund unbekannt	-	1 (4,0%)

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum

3.4.4 Totgeburten

Sowohl in der ASS- als auch in der Kontrollkohorte gab es jeweils eine Totgeburt. Bei dem Fall in der ASS-Kohorte erfolgte die Totgeburt in SSW 25. Das Gewicht war nicht angegeben, auch zur Ursache der Totgeburt liegen keine Daten vor. Beim Fetus waren keine äußerlichen Fehlbildungen sichtbar und es wurde keine Obduktion zur Feststellung etwaiger Ursachen durchgeführt. Die Mutter hatte aufgrund einer Zahnerkrankung während SSW 6 sowie in SSW 7+2 je einmalig ASS zusammen mit anderen Schmerzmitteln (Naproxen, Ibuprofen, Paracetamol) eingenommen. Bei der Totgeburt in der Kontrollgruppe war es während der SSW 36+6 zu einem vorzeitigen Blasensprung mit blutigem Fruchtwasser gekommen. Bei der Vorstellung im Kreißsaal waren per CTG keine fetalen Herztöne mehr ableitbar und es erfolgte eine sekundäre Sectio. Die durchgeführte Plazentahistologie wies Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung auf.

3.5 Neonatale Charakteristika

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der lebendgeborenen Kinder der beiden Kohorten. Die neonatalen Charakteristika unterscheiden sich in der ASS- und Kontrollgruppe nicht wesentlich voneinander. In der ASS-Gruppe gab es eine leicht geringere Rate an frühgeborenen Kindern (7,8% versus 9,7%) und das Geburtsgewicht war im Median gering höher (3360 g versus 3320 g).

Tabelle 7 Neonatale Charakteristika aller lebendgeborener Kinder (inkl. Zwillinge)

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe
Lebendgeborene, n=	217	445
Gestationswoche bei Geburt	39,57 ^a (38,3-40,4) ^b (23-42) ^c	39,29 ^a (38-40,1) ^b (24,43-42,43) ^c
Frühgeborene, n=	17 (7,8%)	43 (9,7%)
Reifgeborene, n=	200 (92,2%)	402 (90,3%)
Geschlecht, n=	217	445
Weiblich	109 (50,2%)	226 (50,8%)
Männlich	108 (49,8%)	219 (49,2%)
Gewicht, n=	217	443
Gewicht [g]	3360 ^a (3040-3750) ^b (500-5040) ^c	3320 ^a (2945-3660) ^b (672-5160) ^c
Länge, n=	213	441
Länge [cm]	51 ^a (50-53) ^b (38-61) ^c	51 ^a (49-53) ^b (30-60) ^c
Kopfumfang, n=	197	402
Kopfumfang [cm]	35 ^a (34-36) ^b (28-40) ^c	35 ^a (34-36) ^b (22-39) ^c

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum

Das Geburtsgewicht wurde mit den Perzentilen von Kindern gleichen Geschlechts und Gestationsalters verglichen. Bei zwei weiblichen Neugeborenen der Kontrollgruppe war kein Geburtsgewicht bekannt. Neugeborene aus Zwillingsschwangerschaften wurden aufgrund des erwartbaren erniedrigten Geburtsgewichts in der folgenden Grafik nicht mitberücksichtigt (Abbildung 9). Beide Gruppen entsprechen in der Gewichtsverteilung der Normalbevölkerung.

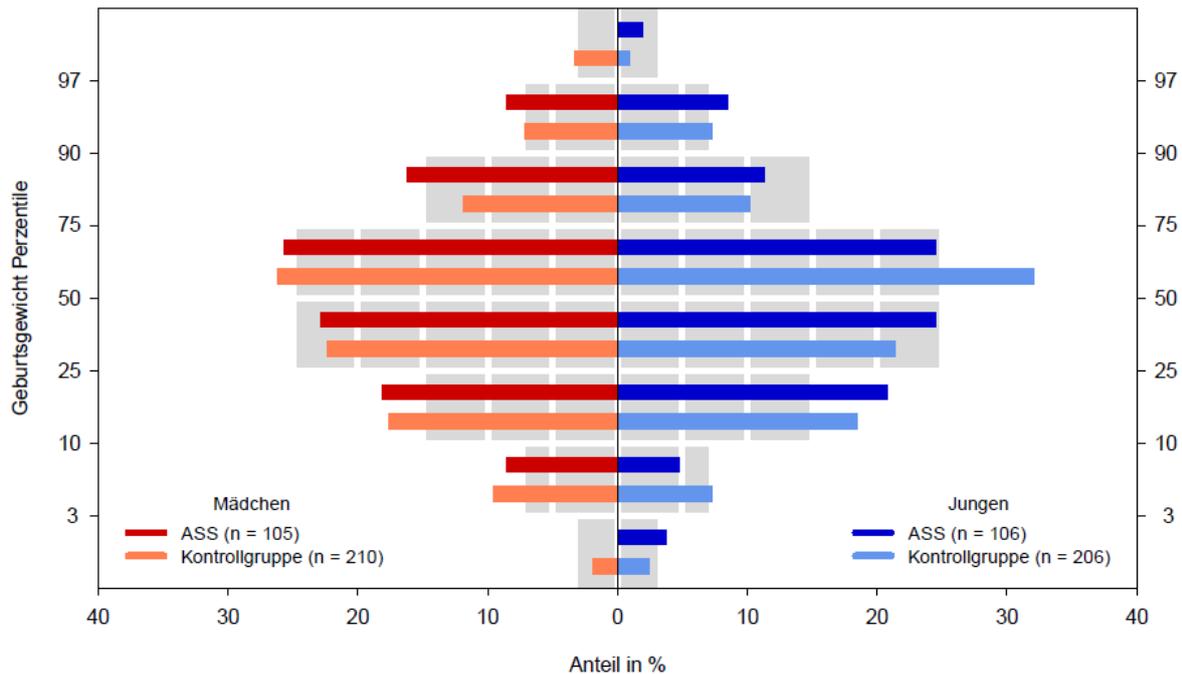


Abbildung 9 Verteilung der Geburtsgewicht-Perzentilen beider Kohorten (ohne Zwillinge). Die grauen Balken entsprechen den Vergleichsdaten nach Voigt 2010 ¹⁰³

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen das Auftreten von Frühgeburtlichkeit in beiden Kohorten mit bzw. ohne Einbeziehung von Zwillingsschwangerschaften. Diese Unterscheidung ist wichtig, da Zwillingsschwangerschaften von vornherein ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit mit sich bringen. In der ASS-Kohorte wurden 7,8% der Kinder vor Vollendung der SSW 37 geboren, in der Kontrollgruppe waren es 9,7%. Schließt man Zwillingsschwangerschaften aus der Analyse aus, waren es in der ASS-Kohorte 6,1% frühgeborene Kinder gegenüber 7,9% in der Kontrollkohorte. In der Kontrollkohorte gab es drei Fälle von extremer Frühgeburt (vor vollendeter SSW 28). In der ASS-Kohorte kam es bei einer Zwillingsschwangerschaft zu einer extremen Frühgeburt in SSW 23 mit Geburtsgewichten von je 500 g und dem Tod beider Kinder am ersten Lebenstag.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Frühgeburtlichkeit in der ASS- und der Kontrollkohorte - sowohl unter Einbeziehung der Einlings- und Zwillingsgewurten ($OR_{\text{adjustiert}} 0,80$; 95% CI 0,43-1,47) als auch nach Herausrechnen der Zwillingsschwangerschaften ($OR_{\text{adjustiert}} 0,75$; 95% CI 0,38-1,51).

Tabelle 8 Auftreten von Frühgeburtlichkeit in beiden Kohorten inklusive Zwillingschwangerschaften

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe	OR, unadjustiert (95% CI)	OR, IPTW- adjustiert (95% CI)
Neugeborene inkl. Zwillinge	n = 217	n = 445		
Frühgeburten	17/217 (7,8%)	43/445 (9,7%)	0,79 (0,44-1,43)	0,80 (0,43-1,47)

Tabelle 9 Auftreten von Frühgeburtlichkeit in beiden Kohorten ohne Zwillingschwangerschaften

	ASS-Gruppe	Kontrollgruppe	OR, unadjustiert (95% CI)	OR, IPTW- adjustiert (95% CI)
Neugeborene ohne Zwillinge	n = 213 ^a	n = 419 ^b		
Frühgeburten	13/213 (6,1%)	33/419 (7,9%)	0,76 (0,39-1,48)	0,75 (0,38-1,51)

^a: 217 Lebendgeborene abzüglich 4 Zwillinge

^b: 445 Lebendgeborene abzüglich 26 Zwillinge

3.6 Angeborene Fehlbildungen

Die Bezugsgröße zur Berechnung der Gesamtrate an angeborenen Anomalien waren in der ASS-Kohorte 217 lebendgeborene Kinder zuzüglich drei Schwangerschaftsabbrüchen mit nachgewiesenen fetalen Anomalien. Da die Auffälligkeiten der Feten alle auf eine genetische Ursache zurückzuführen waren, steigt die Bezugsgröße bei der Auswertung für genetische Ursachen auf 220 Fälle. Die Rate an großen und kleinen Fehlbildungen bezieht sich hingegen nur auf die lebendgeborenen Kinder, da unter den Schwangerschaftsverlusten keine großen oder kleinen Fehlbildungen aufgetreten waren. Von den somit 220 Fällen der ASS-Kohorte wiesen insgesamt 30 Kinder bzw. Feten und damit 13,6% eine Auffälligkeit (große Fehlbildungen, kleine Fehlbildungen/Anomalien, genetische Störungen) auf. Davon handelte es sich in 6 Fällen um große Fehlbildungen. Dies entspricht einer Rate von großen Fehlbildungen von 2,8%.

In der Kontrollgruppe ergibt sich die Bezugsgröße aus 445 lebendgeborenen Kindern zuzüglich drei Schwangerschaftsabbrüchen und drei Spontanaborten mit fetalen Auffälligkeiten. Von diesen 451 Kindern hatten insgesamt 68 eine angeborene Auffälligkeit (große Fehlbildungen, kleine Fehlbildungen/Anomalien, genetische Störungen). Dies entspricht einer Rate von 15,1%. In 20 Fällen handelte es sich um eine große Fehlbildung, entsprechend einer Rate von 4,5%. Die Fehlbildungsrate der beiden untersuchten Kohorten ist in Tabelle 10 abgebildet. Die Odds Ratio für große Fehlbildungen beträgt 0,61 (95% CI 0,24-1,54), bzw. nach Adjustierung durch IPTW 0,42 (95% CI 0,16-1,12). Die beobachtete Fehlbildungsrate ist in der ASS-Kohorte also etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Alle Fälle mit angeborenen Fehlbildungen der ASS-Kohorte werden am Ende dieses Kapitels detailliert mit Beschreibung der Fehlbildung, Details zur ASS-Exposition sowie Komedikation dargestellt (siehe Tabelle 12 bis 14). Jeder Fall ist mit einer Nummer und vorangestelltem # gekennzeichnet, damit eine Zuordnung im Fließtext, in Tabellen und in Grafiken möglich ist. In der ASS-Kohorte traten vier Fälle von genetischen Störungen auf. In einem Fall (#7) handelte es sich um einen Schwangerschaftsabbruch in SSW 18 bei Vorliegen eines X-gekoppelten Gendefekts. In einem weiteren Fall (#8) fand nach Feststellung eines Turner-Syndroms mit funktionslosen Nieren ein Schwangerschaftsabbruch in SSW 21 statt. Beim dritten Fall (#9) handelte es sich um einen Schwangerschaftsabbruch beim Vorliegen einer Trisomie 21. Die SSW bei Schwangerschaftsabbruch war nicht bekannt. Bei der vierten genetischen Störung

(#10) handelte es sich um ein Neugeborenes mit einem autosomal-rezessiv vererbten Galaktokinase-mangel.

Tabelle 10 Fehlbildungsrate in ASS- und Kontrollkohorte

	ASS-Gruppe (n=253)	Kontrollgruppe (n=501)	OR unadjustiert (95% CI)	OR adjustiert (95% CI)
Lebendgeborene Kinder	217	445		
Alle Fehlbildungen/ Auffälligkeiten	30/220 ^a (13,6%)	68/451 ^b (15,1%)	0,89 (0,56-1,41)	0,70 (0,43-1,14)
Große Fehlbildungen	6/217 (2,8%)	20/448 ^c (4,5%)	0,61 (0,24-1,54)	0,42 (0,16-1,12)
Kleine Fehlbildungen/ Anomalien	20/217 (9,2%)	44/445 (9,9%)	0,93 (0,53-1,61)	0,75 (0,41-1,35)
Genetische Störungen	4/220 ^a (1,8%)	4/448 ^d (0,9%)	2,06 (0,51-8,30)	1,99 (0,47-8,53)

Bezugsgröße sind jeweils Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit jeweiliger Fehlbildung (FB).

^a: 217 Lebendgeborene + 3 Schwangerschaftsabbrüche mit genetischer Störung

^b: 445 Lebendgeborene + 3 Schwangerschaftsabbrüche mit großer FB + 3 Spontanaborte mit genetischer Störung

^c: 445 Lebendgeborene + 3 Schwangerschaftsabbrüche mit großer FB

^d: 445 Lebendgeborene + 3 Spontanaborte mit genetischer Störung

3.6.1 Einteilung der großen Fehlbildungen nach Organsystemen

Abbildung 10 zeigt Zeitpunkt und Dauer der mütterlichen ASS-Exposition in der Schwangerschaft bei den Kindern mit großen Fehlbildungen.

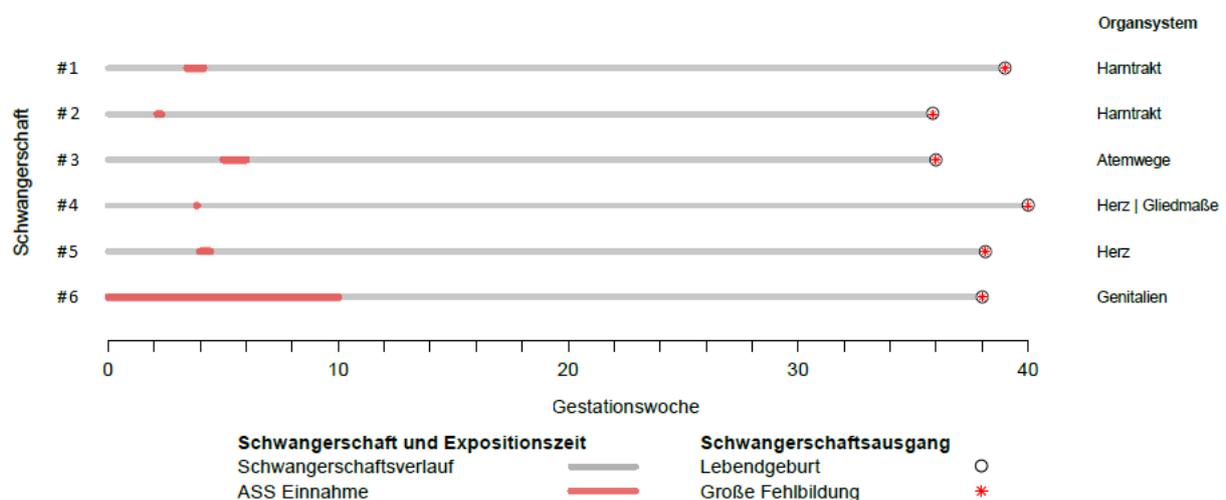


Abbildung 10 ASS-Expositionszeiten der Fälle mit großen Fehlbildungen in der ASS-Kohorte

In der ASS-Kohorte der vorliegenden Studie gab es zwei Kinder mit angeborenen Herzfehlern. In einem der Fälle (Fall #4) handelt es sich um eine Fallot-Tetralogie mit diversen weiteren Auffälligkeiten. Es lagen eine faziale Dysmorphie mit Retrognathie und Epikanthus, sowie ein Klumpfuß und ein Maldescensus testis vor. Die Schwangere hatte in diesem Fall bei einem Atemwegsinfekt während SSW 3 insgesamt viermal ASS (500 mg), sowie Ibuprofen (600 mg) und einmalig Zopiclon eingenommen. In einem weiteren Fall (Fall #5) trat ebenfalls eine Fallot-Tetralogie auf, in diesem Falle einhergehend mit einer kompletten Atresie der Pulmonalarterie und aorto-pulmonalen Kollateralarterien (englisch: Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries, MAPCA). Die ASS-Exposition war über vier Tage in SSW 4 bei einer Sinusitis erfolgt, die Komedikation umfasste eine Cefuroxim-Einnahme im gleichen Zeitraum sowie Alkoholkonsum (2 Gläser Wein pro Tag bis SSW 4).

In der ASS-Gruppe dieser Studie traten weiterhin zwei Fehlbildungen der Niere und des Harnsystems sowie eine Fehlbildung der Genitalien auf. In einem Fall wurde eine kongenitale Hydronephrose bei vesikourethralem Reflux festgestellt (Fall #2). Die Mutter hatte bei einer Sinusitis während SSW 2 an zwei Tagen ASS eingenommen, gleichzeitig aufgrund der gleichen Indikation auch Doxycyclin, Sinupret und Paracetamol. In einem weiteren Fall (Fall #1) wurde eine Hydronephrose sowie eine Makrozephalie festgestellt. Die Mutter hatte in SSW 3 und 4 an drei Tagen 500 bis 1000 mg ASS aufgrund einer Zahnerkrankung genommen. Aus dem gleichen Grund hatte sie ebenfalls in SSW 3 Penicillin und ein buccales Lokalanästhetikum sowie eine Röntgenaufnahme des Kopfs erhalten.

In der ASS-Kohorte kam es außerdem zu einem Fall von Hypospadie (Hypospadias glandis, entspricht Grad 1) in Kombination mit einer Hydrocele testis und einer Dakryostenose (Fall #6). Die Mutter hatte von Beginn der Schwangerschaft bis SSW 10 ca. zweimal pro Woche ASS als Bedarfsmedikation bei Kopfschmerzen eingenommen. Außerdem hatte sie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs eine Spinalanästhesie erhalten. Eine Zystitis in SSW 2 war mit Cotrimoxazol behandelt worden.

Ein weiterer Fall (Fall #3) umfasste eine komplexe Fehlbildung der oberen und unteren Atemwege mit einer Laryngomalazie, Tracheomalazie und Bronchialstenose. Die Mutter hatte zwischen SSW 5 und 6 bei nicht näher bezeichneten Schmerzen einmalig 500 mg ASS eingenommen. Ursprünglich hatte es sich bei diesem Fall um eine Zwillingsschwangerschaft gehandelt, bei der es zum Abort des zweiten Embryos kam (SSW des Aborts unbekannt). Neben ASS hatte die Mutter im gleichen Zeitraum Paracetamol eingenommen, sowie während SSW 3 bis 4 ein Schmerzgel und von SSW 6 bis 10 Progesteron als Abortprophylaxe.

In Tabelle 11 ist die Zuordnung der großen Fehlbildungen nach Organsystemen entsprechend der EUROCAT-Leitlinie dargestellt. Mehrere Fehlbildungen desselben Organsystems werden nur einmal aufgeführt. Multiple Fehlbildungen betreffen mehrere Organsysteme und werden jeweils bei allen betroffenen Organsystemen separat gezählt.

Tabelle 11 Große Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen nach EUROCAT-Leitlinie ⁹⁹

	ASS-Gruppe (n=217) ^a		Kontrollgruppe (n=448) ^b	
	Anzahl	Anteil an Lebend- geborenen	Anzahl	Anteil an Lebend- geborenen
Große Fehlbildungen, n=	6	2,8%	20	4,5%
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	2	0,9%	4	0,9%
Fehlbildungen der Genitalien	1	0,5%	2	0,4%
Angeborene Herzfehler	2 ^c	0,9%	5 ^c	1,1%
Fehlbildungen des Respirationstrakts	1	0,5%	-	-
Fehlbildungen des Nervensystems	-	-	1 ^c	0,2%
Fehlbildungen des Auges	-	-	1	0,2%
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	-	-	-	-
Orofaziale Spalten	-	-	2	0,4%
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	-	-	3	0,7%
Bauchwanddefekte	-	-	1	0,2%
Fehlbildungen der Gliedmaßen	1 ^c	0,5%	1	0,2%
Andere Fehlbildungen und Syndrome	-	-	1	0,2%

^a: 217 lebendgeborene Kinder

^b: 445 lebendgeborene Kinder + 3 Schwangerschaftsabbrüche mit großer Fehlbildung

^c: Davon je 1 Kind mit multiplen Fehlbildungen

Tabelle 12 Große Fehlbildungen der ASS-Kohorte. Einnahme oral, wenn nicht anders angegeben

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Große Fehlbildungen (weitere Auffälligkeiten)	ASS-Exposition (Dosis) weitere systemische Medikamente	SSW bei Medikamentenexposition (Dauer in Tagen)	Indikation für ASS Exposition
#1	39 (männlich, 4080 g)	Hydronephrose (Makrozephalie)	ASS (500 mg/d) Paracetamol, Coffein Penicillin Levothyroxin Lokalanästhetikum Röntgen Kopf Folsäure	3-4 (3) 3-4 3 0-7 3 2 6-39	Zahnerkrankung
#2	35 (männlich, 3140 g)	Hydronephrose (vesikoureteraler Reflux)	ASS (n.a., 1-2 Tabletten/d) Doxycyclin Phytopharmakon Paracetamol Folsäure	2 (2) 2-3 1-2 1-2 0-5	Sinusitis
#3	36 (männlich, 3400 g)	Hauptbronchusstenose (Laryngomalazie, Tracheomalazie, „Mongolenfleck“)	ASS (500 mg/d) Progesteron Paracetamol Folsäure	5-6 (1) 6-10 5-6 8-26	Schmerz, n.n.b.
#4	40 (männlich, 3020 g)	Fallot-Tetralogie, Koronararterienverschluss,	ASS (2000 mg/d) Ibuprofen	3 (1) 2-3	Infektion der oberen Atemwege

		Klumpfuß (Dysmorphie, Maldescensus testis)	Zopiclon Folsäure	3 0-40	
#5	38 (weiblich, 2450 g)	Atresie der Pulmonalarterie, Ventrikelseptumdefekt, MAPCA	ASS (800 mg/d) Cefuroxim Alkohol Folsäure	4 (4) 4 0-4 0-38	Sinusitis
#6	38 (männlich, 3020 g)	Hypospadias glandis (Hydrocele testis, kongenitale Dakryostenose)	ASS (n.a.) Cotrimoxacol Alkohol Paracetamol Phytopharmakon Operation Sprunggelenksfraktur Spinalanästhesie Cefuroxim Certoparin (s.c.) Folsäure	0-10 (bei Bedarf) 2 0-3 10-34 1-2 33-34 33-34 34-35 34-38 3-38	Kopfschmerz

Zu Tabelle 12: SSW: Schwangerschaftswoche; n.a. nicht angegeben; n.n.b.: nicht näher bezeichnet; s.c.: subkutan.

Tabelle 13 Genetische Störungen der ASS-Kohorte. Einnahme oral, wenn nicht anders angegeben

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Genetische Störungen	ASS-Exposition (Dosis) weitere Medikamente	SSW bei Medikamentenexposition (Dauer in Tagen)	Indikation für ASS Exposition
#7	Schwangerschaftsabbruch in SSW 18	x-gekoppelter Gendefekt	ASS (1000 mg/d) Metamizol Paracetamol Folsäure Jod Nikotin	5-6 (2) 5-6 n.a. 7-8 0-18 0-18	Migräne
#8	Schwangerschaftsabbruch in SSW 21	Turner-Syndrom, Nierenfunktionsstörung	ASS (500 mg/d) Dalteparin (s.c.) Folsäure	6 (1) 6-21 0-7	Akzidentelle Exposition
#9	Schwangerschaftsabbruch, SSW n.a.	Trisomie 21	ASS (500 mg/d) Paracetamol Ibuprofen-Lysinat Ambroxol Folsäure	4 (1) 4 4 4 4-7	Infektion der oberen Atemwege
#10	41 (weiblich, 2900 g)	Galaktokinase-mangel (autosomal-rezessiv)	ASS (500 mg/d) Progesteron (vaginal) Etoricoxib Folsäure	3-4 (3) 7-12 3-7 7-41	Infektion der oberen Atemwege

Zu Tabelle 13: SSW: Schwangerschaftswoche; n.a.: nicht angegeben; s.c.: subkutan

Tabelle 14 Kleine Fehlbildungen/Anomalien der ASS-Kohorte. Einnahme oral, wenn nicht anders angegeben

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Kleine Fehlbildungen/ Anomalien	ASS-Exposition (Dosis) weitere Medikamente	SSW bei Medikamentenexposition (Dauer in Tagen)	Indikation für ASS- Exposition
#11	38 (weiblich, 3240 g)	Ohrdysplasie rechts, Nierenhypertrophie rechts	ASS (500 mg/d) Folsäure	0-8 (2) 15-38	Kopfschmerz
#12	39 (männlich, 4380 g)	Makrozephalie	ASS (5000 mg/d) Buscopan Vomex A (rektal) Kalium Folsäure	5 (1) 38-39 8-9 14-15 10	Versuchter Suizid
#13	41 (männlich, 3355 g)	Mikrozephalie	ASS (1000 mg/d) Pentoxifyllin Levonorgestrel Ethinylestradiol Tanninalbuminat (Tannacomp) Ethacridinlactat (Tannacomp)	4-8 (n.a.) 10 0-6 0-6 4-8 4-8	Kopfschmerz
#14	37 (männlich, 1980 g)	Mikrozephalie	ASS (1000 mg/d) Paracetamol Diphenhydramin Impfstoff FSME (i.m.)	2 (1) 2 2 3	Kopfschmerz

#15	41 (weiblich, 3570 g)	Hüftdysplasie	ASS (1000 mg/d) Alkohol Folsäure	5-6 (2) 4-5 0-41	Schmerz, n.n.b.
#16	41 (männlich, 4000 g)	Makrozephalie	ASS (1000 mg/d) Paracetamol Paracetamol Antibiotika (n.a.) Misoprostol Methylmethacrylat (berufliche Schadstoffexposition, inhalativ) Levothyroxin Triamcinolon Folsäure	2-3 (1) 2-3 38-39 41 40-41 0-6 0-41 0-6 5-12	Infektion der oberen Atemwege
#17	40 (weiblich, 3040 g)	Mikrozephalie	ASS (400 mg/d) Venlafaxin Folsäure Butylscopolamin Paracetamol Ibuprofen Nasenspray (n.a.)	7-7 (1) 0-40 0-40 3 3 6 6	Kopfschmerz

#18	42 (männlich, 3145 g)	Mikrozephalie	ASS (400 mg/d) Phytopharmakon Xylometazolin (nasal) Johanniskraut Nahrungsergänzungsmittel Omeprazol Folsäure	11-18 (ca. 3x/Woche) 10-15 11-23 n.a. 10-15 13-17 0-42	Kopfschmerz
#19	40 (männlich, 3440 g)	Dakryostenose	ASS (n.a.) Doxycyclin Phytopharmakon Levothyroxin Paracetamol Folsäure	6-7 (n.a., bei Bedarf) 5-7 6-7 0-40 0-40 (2-3x/Monat) 9-10	Schmerz, n.n.b.
#20	40 (männlich, 3270 g)	Mikrozephalie	ASS (500 mg /d) Ethinylestradiol Dienogest Folsäure	0-14 (6) 0-14 0-14 17-40	Kopfschmerz
#21	40 (weiblich, 3120 g)	Mikrozephalie	ASS (n.a.) Grippe-Impfstoff (i.m) Citalopram Folsäure	7 (1) 32-37 0-8 6-40	Kopfschmerz
#22	40 (weiblich, 4010 g)	Sichelfuß beidseits	ASS (500 mg/d) Folsäure	12-16 (4) 19-40	Kopfschmerz

#23	38 (männlich, 3780 g)	Makrozephalie	ASS (n.a.) Rizatriptan Naratriptan Sumatriptan (nasal) Paracetamol Ibuprofen-Lysinat Folsäure	4-18 (5) 4 5-21 17 4-18 7-20 6-12	Migräne
#24	38 (männlich, 2970 g)	Mikrozephalie	ASS (500 mg/d) Paracetamol, Codein Diclofenac Metamizol Ibuprofen Pantoprazol Penicillin V Röntgen Kopf Impfstoff (n.a., i.m) Folsäure	2-4 (n.a., bei Bedarf) 2-4 2-4 2-4 2-4 3 3-4 3 25-29 4	Zahnschmerzen
#25	37 (männlich, 2910 g)	Sichelfuß rechts	ASS (500 mg/d) Höhenstrahlung Tokolytikum (n.a., i.v) Tokolytikum (n.a., intrauterin) Folsäure	4 (1) 13-14 26 26-34 6-37	Schmerz, n.n.b.

#26	38 (weiblich, 3085 g)	Sakrales Hämangiom (spontan rückläufig)	ASS (500 mg/d) ASS (100 mg/d) Salbutamol (inhalativ) Phytopharmakon Amoxicillin Vitamin D Vitamin B12 Vitamin B6 Folsäure	4-5 (3) 4-36 (222) 19-20 36-38 36-37 4-38 0-38 0-38 0-38	Prophylaxe (Z.n HELLP-Syndrom)
#27	40 (männlich, 5040 g)	Makrozephalie	ASS (500 mg/d) Ibuprofen Olanzapin Promethazin Quetiapin	0-4 (n.a., bei Bedarf) 0-4 12-40 12-40 12-40	Infektion der oberen Atemwege
#28	40 (männlich, 3750 g)	Persistierendes Foramen Ovale	ASS (n.a.) Vitamin D Alkohol Folsäure	0-5 (1) 0-5 3-5 8-40	Bronchitis

#29	39 (männlich, 3670 g)	Hydrocele testis	ASS (500 mg/d) Nitrofurantoin Cetirizin Loratadin Xylometazolin (nasal) Levothyroxin Progesteron (vaginal) Cefuroxim Indometacin (rektal) Antikoagulantien (s.c) Glucocorticoid (i.m) Ibuprofen Folsäure	2 (2) 3 10-18 10-18 18-20 10-39 29-37 30-31 29 29-35 29 n.a. 5-39	Infektion der oberen Atemwege
#30	40 (weiblich, 3940 g)	Sichelfuß rechts	ASS (400 mg/d) Folsäure	4-5 (3) 2-40	Schmerz, n.n.b.

Zu Tabelle 14: SSW: Schwangerschaftswoche; i.m.: intramuskulär; n.a.: nicht angegeben; i.v.: intravenös; n.n.b.: nicht näher bezeichnet; Z.n: Zustand nach; s.c.: subkutan
Mikrozephalien entsprechend EUROCAT-Einteilung keine großen Fehlbildungen, da Kopfumfang weniger als 3 Standardabweichungen unterhalb der Norm

3.7 Retrospektive Einzelfallberichte

Die Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie enthielt für den Studienzeitraum insgesamt 3070 retrospektiv gemeldete Fälle, von denen 75 eine ASS-Exposition in der Schwangerschaft betrafen. In den meisten dieser Fälle wurde ASS nur in niedriger Dosierung als Nebenmedikation eingenommen. In lediglich sieben Fällen hatte eine ASS-Exposition in analgetischer Dosis im 1. Trimenon stattgefunden. Unter diesen fanden sich vier Kinder mit Auffälligkeiten (siehe Tabelle 15). Hiervon handelte es sich nur in einem Fall eindeutig um eine große Fehlbildung (Fall #31): Bei diesem Neugeborenen lagen bei Geburt eine Gesichtsdysmorphie sowie ein atrio-ventrikulärer Septumdefekt (AV-Kanal) vor. Die Mutter hatte aufgrund von Schmerzen in SSW 6-10 über 29 Tage ASS und Diclofenac eingenommen.

Bei einem weiteren Kind (Fall #32) handelt es sich um die postpartale Meldung eines persistierenden Foramen Ovale sowie einer milden Pulmonalarterienstenose bei einem Frühgeborenen (Geburt in SSW 32+1). Die Mutter hatte während SSW 0-30 gelegentlich ASS sowie Ibuprofen und Paracetamol bei Migräne eingenommen, außerdem Methyldopa, Nifedipin und Betamethason. In einem dritten Fall (Fall #33) hatte die schwangere Frau in SSW 20 telefonisch gemeldet, dass sonographisch eine Hydronephrose sowie zwei Plexus-Choroideus-Zysten beim Fetus aufgefallen waren. Im Zuge des Follow-Ups waren jedoch bei Geburt des Kindes in SSW 37 keinerlei Auffälligkeiten mehr festzustellen. Die Schwangere hatte in SSW 0 bis 4 1000 mg ASS bei Zahnschmerzen eingenommen, über die restliche Schwangerschaft hinweg keine Medikamente außer Folsäure. Bei einem vierten Kind (Fall #34) lagen ein niedriges Geburtsgewicht und eine Mikrozephalie (< 3. Perzentile) vor. Entsprechend der Definition nach EUROCAT handelte es sich jedoch nicht um eine große Fehlbildung, da der Kopfumfang nicht mehr als drei Standardabweichungen unterhalb der Norm lag. Der Mutter war bei Schmerzen in SSW 10 einmalig ASS intravenös verabreicht worden. Außerdem wurden während der Schwangerschaft eine bestehende Multiple Sklerose mit Interferon beta-1a sowie Cortison behandelt. Aufgrund eines Gestationsdiabetes erhielt die Schwangere außerdem Insulin.

Tabelle 15 Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen nach ASS-Exposition in analgetischer Dosierung im 1. Trimenon. Einnahme oral, wenn nicht anders angegeben

Fall	SSW bei Geburt (Geschlecht, Gewicht)	Fehlbildung	ASS-Exposition (Dosis) weitere Medikamente	SSW bei Medikamentenexposition (Dauer in Tagen)	Indikation für ASS- Exposition
#31	38 (Geschlecht und Gewicht n.a.)	Atrio-ventrikulärer Septumdefekt (AV-Kanal), Gesichtsdysmorphie	ASS (n.a.) Diclofenac	6-10 (29) 6-10	Schmerzen
#32	32 (weiblich, 1450 g)	Persistierendes Foramen Ovale, milde Pulmonalarterienstenose	ASS (n.a.) Ibuprofen Paracetamol Methyldopa Nifedipin Betamethason	0-30 (n.a., bei Bedarf) 0-30 0-30 31 30-32 3. Trimenon	Migräne
#33	37 (männlich, 3330 g)	Pränatal in SSW 20+4 sonographisch Hydronephrose und zwei Plexus-Choroideus-Zysten aufgefallen, postnatal komplett unauffälliger Befund	ASS (1000 mg/d) Folsäure	0-4 (n.a.) 6-37	Zahnschmerzen
#34	39 (weiblich, 2400 g)	Mikrozephalie, niedriges Geburtsgewicht	ASS (500 mg/d i.v.) Interferon beta-1a Cortison i.v. Insulin s.c. Folsäure	10 (1)	Schmerzen

Zu Tabelle 15: SSW: Schwangerschaftswoche; n.a.: nicht angegeben i.v.: intravenös; s.c.: subkutan

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Fragestellung angeborene große Fehlbildungen

Wir beobachteten in der vorliegenden Studie weder ein erhöhtes Gesamt-Fehlbildungsrisiko noch ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen (2,8% in der ASS-Kohorte gegenüber 4,5% in der Kontrollgruppe, $OR_{\text{adjustiert}} 0,42$ (95% CI 0,16-1,12). Auch in Bezug auf das geschätzte Basisrisiko für große Fehlbildungen in der Normalpopulation, das zwischen 2 und 7% angegeben wird, ist die Rate an Fehlbildungen in der ASS-Kohorte nicht erhöht^{100, 106, 107}. Das Fehlbildungsrisiko in der ASS-Kohorte war etwas niedriger als das in der Kontrollkohorte. Wahrscheinlich handelt es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallseffekt durch die relativ kleine Kohorte und das insgesamt seltene Auftreten großer Fehlbildungen. Dies zeigt sich auch durch das relativ weite Konfidenzintervall. Von einem protektiven Effekt einer ASS-Exposition ist aufgrund dieses Ergebnisses ebenfalls nicht auszugehen. In dieser Studie wurde eine ausreichende Teststärke erreicht, um ein Relatives Risiko (RR) von 1,8 (ausgehend von einem Basisrisiko von 3%) mit einer Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% zu detektieren. Nicht ausreichend waren die Fallzahlen für Subgruppenanalysen zu spezifischen Fehlbildungen. Da es sich bei angeborenen Fehlbildungen um seltene Ereignisse handelt, wären höhere Fallzahlen nötig, um ggf. eine geringere Risikoerhöhung zu detektieren.

Tabelle 16 zeigt die Rate der großen Fehlbildungen der beiden Studienkohorten und EUROCAT-Daten mit Zuordnung nach Organsystemen. Verglichen mit den Prävalenzen, die bei EUROCAT für die Jahre 2000-2016 angegeben werden, waren sowohl in der ASS- als auch in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie ein etwas häufigeres Auftreten von Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren sowie von Fehlbildungen der Genitalien zu beobachten. In der ASS-Gruppe wurde die Rate an Fehlbildungen des Respirationstrakts mit 0,5% berechnet. Da es sich nur um einen isolierten Fall mit einer Fehlbildung dieses Organsystems handelt, ist dies mit Vorsicht zu interpretieren und vermutlich auf die relativ kleine Kohortenfallzahl ($n=217$) zurückzuführen. In der Kontrollgruppe wurden des Weiteren angeborene Herzfehler, Fehlbildungen des Auges, orofaziale Spalten, Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts sowie Bauchwanddefekte im Vergleich mit den EUROCAT-Daten als erhöht berechnet. Allerdings sind die Fallzahlen der ASS-Studie verglichen mit den Daten von

EUROCAT sehr viel geringer, sodass hier schon Einzelfälle zu vergleichsweise hohen Raten führen. Es muss auch berücksichtigt werden, dass ein unmittelbarer Vergleich von den durch EUROCAT gesammelten und den durch das PVZ Embryonaltoxikologie erhobenen Daten nicht uneingeschränkt möglich ist: Die von EUROCAT erhobenen Daten stammen aus verschiedensten Fehlbildungsregistern diverser Länder, die sich alle untereinander in ihren Erhebungsmethoden unterscheiden und nicht ohne Weiteres mit den Daten der vorliegenden Beobachtungsstudie vergleichen lassen.

Beachtet werden sollte bei der Betrachtung des Fehlbildungsrisikos auch immer, dass sich embryotoxische Effekte mitunter durch eine erhöhte Spontanabortrate äußern können, wenn ihre schädigende Wirkung so stark ist, dass sie zum Absterben der Frucht führen. So könnten unter den Schwangerschaftsverlusten (insbesondere bei Spontanaborten) Fehlbildungen enthalten sein, die durch eine Medikamentenexposition mitbedingt sein könnten, aber gerade bei frühen Verlusten nicht als solche erkannt werden. Um ein daraus resultierendes negatives Bias der Fehlbildungsrate zu vermeiden, wurde in dieser Studie zusätzlich die Rate an Spontanaborten untersucht. Da sich diese ebenfalls nicht als erhöht zeigte, ist ein solches Bias unwahrscheinlich.

Tabelle 16 Rate großer Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen. Vergleich der beiden Studienkohorten mit den EUROCAT-Daten (Zeitraum 2000-2016, genetische Störungen ausgeschlossen) ¹⁰⁶

	EUROCAT	ASS-Gruppe n=217 ^a (absolute Fallzahl)	Kontrollgruppe n=448 ^b (absolute Fallzahl)
Große Fehlbildungen	2,1%	2,8% (6)	4,5% (20)
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	0,3%	0,9% (2)	0,9% (4)
Fehlbildungen der Genitalien	0,2%	0,5% (1)	0,4% (2)
Angeborene Herzfehler	0,7%	0,9% (2) ^c	1,1% (5) ^c
Fehlbildungen des Respirationstrakts	0,03%	0,5% (1)	-
Fehlbildungen des Nervensystems	0,2%	-	0,2% (1) ^c
Fehlbildungen des Auges	0,04%	-	0,2% (1)
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	0,02%	-	-
Orofaziale Spalten	0,1%	-	0,4% (2)

Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	0,2%	-	0,7% (3)
Bauchwanddefekte	0,05%	-	0,2% (1)
Fehlbildungen der Gliedmaßen	0,4%	0,5% (1) ^c	0,2% (1)
Andere Fehlbildungen und Syndrome	0,3%	-	0,2% (1)

^a: 217 lebendgeborene Kinder

^b: 445 lebendgeborene Kinder + 3 Schwangerschaftsabbrüche mit großer Fehlbildung

^c: Davon je 1 Kind mit multiplen Fehlbildungen

Angeborene Herzfehler gehören sowohl in der ASS-Kohorte (n=2, entspricht 0,9%) als auch in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie (n=5; 1,1%) und bei EUROCAT (0,7%) zu den häufigsten angeborenen Anomalien. Bereits in einigen vorherigen Studien war eine Assoziation von ASS-Exposition und angeborenen kardiovaskulären Anomalien diskutiert worden, insbesondere über Ventrikelseptumdefekte wurde mehrfach berichtet^{52, 57, 58, 108, 109}. Andererseits erwies sich das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen durch ASS und andere NSAIDs in diversen anderen Studien nicht als erhöht¹¹⁰⁻¹¹². Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Indikation für die Einnahme von ASS in vielen Fällen Fieber war, welches selbst auch als ein möglicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Fehlbildungen diskutiert wird¹¹³. Eine Studie, die diesen Aspekt genauer untersuchte und im Rahmen der Auswertung die Indikation Fieber mitberücksichtigte, beobachtete kein erhöhtes Risiko durch NSAID-Exposition¹¹². In der vorliegenden Studie erscheint ein kausaler Zusammenhang zwischen der ASS-Exposition und den beiden Fällen mit angeborenen Herzfehlern unwahrscheinlich (Fall #4: Fallot-Tetralogie; Fall #5: Pulmonalarterienstenose, Ventrikelseptumdefekt, MAPCA), da die ASS-Exposition vergleichsweise früh in SSW 3 (Fall #4) bzw. 4 (Fall #5) stattfand und damit für die Entstehung des Herzfehlers als zu früh in der Embryogenese eingeschätzt wird. Die Entwicklung des Herz- und Gefäßsystems und somit das sensible Zeitfenster für entsprechende Fehlbildungen beginnt erst in der dritten Woche der Embryonalentwicklung und damit SSW 5¹¹⁴.

Auch bei den beiden **Fehlbildungen der Nieren und des Harnsystems** der ASS-Kohorte dieser Studie ist ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich. Die ASS-Exposition beider Fälle mit Hydronephrose war bereits in SSW 2 (Fall #2) bzw. SSW 3 und 4 (Fall #1) erfolgt, während die Entwicklung des Nierensystems erst in der vierten Woche der Embryogenese, entsprechend SSW 6, beginnt¹¹⁴.

Einige bisherige Studien beobachteten ein gehäuftes Auftreten von **Hypospadie** nach pränataler ASS-Exposition^{52,59}. In der ASS-Kohorte der vorliegenden Studie gab es einen Fall von Hypospadie in Kombination mit einer Hydrocele testis (Fall #6). Die ASS-Exposition hatte von SSW 0 bis 10 im Sinne einer gelegentlichen Bedarfsmedikation bestanden. Da die Verschmelzung der Urethralfalten zur Urethra jedoch erst in der 12. Woche der Embryonalentwicklung (also in SSW 14) stattfindet, ist auch hier ein Zusammenhang unwahrscheinlich¹¹⁴.

Fall #3 umfasste eine Fehlbildung der oberen und unteren Atemwege mit Laryngomalazie, Tracheomalazie und Bronchialstenose. Ein Zusammenhang mit der ASS-Exposition der Mutter erscheint hier ebenfalls unwahrscheinlich, da es sich um eine einmalige Einnahme in SSW 5 oder 6 gehandelt hatte und entsprechend der Embryonalentwicklung davon auszugehen ist, dass die beobachteten Fehlbildungen erst nach einer späteren Exposition auftreten würden¹¹⁴.

Auch mit der Entstehung eines **Maldescensus testis** wurde eine pränatale ASS-Exposition bereits in Verbindung gebracht. Hierbei handelt es sich um eine der häufigsten angeborenen Anomalien bei neugeborenen Jungen weltweit. In Deutschland beträgt die Prävalenz für reifgeborene Jungen 0,7-3%, für frühgeborene Jungen bis zu 30%¹¹⁵. Für einen normalen Hodenabstieg aus der Bauchhöhle durch den Leistenkanal in das Skrotum spielt die Androgensynthese im embryonalen Hoden eine wichtige Rolle¹¹⁶. Studien konnten zeigen, dass ASS als Prostaglandinsynthesehemmer auch die Androgensynthese hemmen kann¹¹⁷. Somit könnte eine pränatale Exposition gegenüber ASS den regelrechten Hodenabstieg stören. In mehreren experimentellen Studien konnte ein erhöhtes Risiko für einen Maldescensus testis nach ASS-Exposition beobachtet werden - an Ratten⁴⁹ sowie an menschlichen embryonalen Hoden¹¹⁸. Auch klinisch konnte in einer dänischen Studie ein Zusammenhang zwischen Maldescensus testis und ASS-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft beobachtet werden (OR_{adjustiert} 5,60; 95% CI 1,83-17,1)⁴⁹. Dies konnte jedoch weder in der Gruppe finnischer Kinder der gleichen Studie, noch bei dänischen Kindern einer anderen Studie reproduziert werden^{49, 119}. Die dänische Fall-Kontroll-Studie mit über 47.000 Jungen zeigte keine Assoziation einer mütterlichen Exposition mit ASS oder Ibuprofen - überraschenderweise jedoch mit Paracetamol (Acetaminophen)¹¹⁹. In der vorliegenden Studie gab es einen Fall eines Maldescensus testis (Fall #4), der entsprechend den EUROCAT-Klassifikationsleitlinien als kleine Fehlbildung gewertet wurde. Auch hier scheint ein Zusammenhang mit der maternalen ASS-Exposition in SSW 3 sehr unwahrscheinlich, da der Hodenabstieg erst in Woche 8 der Embryonalentwicklung beginnt und erst im 7. Entwicklungsmonat abgeschlossen wird¹²⁰.

Weitere Fehlbildungen, die in bisherigen Studien mit ASS in Verbindung gebracht worden sind, wie z.B. Gastroschisis, traten in der ASS-Kohorte der vorliegenden Studie nicht auf. Hierbei handelt es sich um einen offenen abdominellen Wanddefekt lateral der Nabelschnur, der bei etwa einer von 3000-5000 Geburten auftritt^{106, 121}. Als Ursache wird eine Störung der fetalen Durchblutung durch die Arteria omphalomesenterica während der kritischen Periode der Organogenese angenommen¹²²⁻¹²⁴. Tatsächlich haben mehrere Studien am Menschen ein erhöhtes Gastroschisis-Risiko nach ASS-Einnahme gezeigt^{53-56, 125}. Die Werte für OR bzw. RR variieren in diesen Studien zwischen RR 1,6 (95% CI 0,9-2,7)⁵⁴ bis OR 4,7 (95% CI 1,2-18,1)¹²⁵.

Genetische Störungen traten in der ASS-Kohorte dieser Studie mit 4 von 220 Fällen (1,8%) gegenüber 4 von 448 Kontrollfällen (0,9%) etwas häufiger auf. Die diagnostizierten genetischen Störungen sind unabhängig von einer maternalen ASS-Medikation zu bewerten. Bei den geringen Fallzahlen genetischer Störungen ist eher von einem Zufallseffekt auszugehen.

Gegen eine Risikoerhöhung für angeborene Fehlbildungen durch ASS-Einnahme der Schwangeren insgesamt spricht auch die Tatsache, dass von den insgesamt 3070 im Studienzeitraum retrospektiv gemeldeten Fällen nur vier Kinder Auffälligkeiten zeigten, nachdem eine maternale ASS-Exposition in analgetischer Dosis im 1. Trimenon stattgefunden hatte. Bei nur einem der Kinder lag dabei eine große Fehlbildung vor (Fall #31: Atrio-ventrikulärer Septumdefekt und Gesichtsdysmorphie). In einem der weiteren Fälle (#32) muss berücksichtigt werden, dass die beobachtete Auffälligkeit (persistierendes Foramen Ovale und milde Pulmonalarterienstenose) in Zusammenhang mit der Frühgeburtslichkeit des Kindes interpretiert werden sollte und wahrscheinlich als physiologische Unreife zu werten ist. In einem weiteren Fall (#34) handelte es sich um einen Kopfumfang unter der 3. Perzentile und ein niedriges Geburtsgewicht, was von einer einmaligen ASS-Gabe im 1. Trimenon nicht zu erwarten ist. Im letzten Fall (#33) war postnatal keine Pathologie mehr nachweisbar.

4.1.2 Fragestellung Schwangerschaftsausgang

Die Ergebnisse nach Berechnung der **Spontanabortraten** zeigen keinen signifikanten Unterschied für die ASS-Kohorte verglichen mit der Kontrollgruppe (kumulierte Inzidenz 13% gegenüber 17%, $HR_{\text{adjustiert}} 0,81$ (95% CI 0,47-1,38)). Die Werte beider Studiengruppen entsprechen im Wesentlichen dem Spontanabort-Risiko der Normalbevölkerung, welches auf 15% geschätzt wird¹²⁶. Auch diverse andere Studien fanden keinen Hinweis auf eine höhere

Spontanabort-Rate nach ASS-Exposition^{28, 29, 32, 67-70}. Diese Studien untersuchten jedoch meist den Effekt einer low-dose-Exposition, welche im Sinne einer Abortprophylaxe protektiv wirken soll, was die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie einschränkt. Die Untersuchung eines erhöhten Spontanabortrisiko durch ASS in analgetischer Dosis erfolgte in der Vergangenheit lediglich im Rahmen von Studien, welche die Einnahme von NSAIDs insgesamt betrachteten - eine gesonderte Studie explizit zu ASS in analgetischer Dosierung fand sich zu dieser Fragestellung nicht.

Eine dieser Studien (Nielsen et al. 2001) machte keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Wirkstoffen innerhalb der NSAIDs und nahm als Grundlage für die Arzneimittel-Exposition ärztliche Verschreibungen, was keinesfalls der tatsächlichen Einnahme entsprechen muss⁶². Die Autoren dieser Studie fanden eine OR von 6,99 (95% CI 2,75-17,74) bei NSAID-Verschreibung in der Woche vor dem Abort bzw. eine OR von 2,69 (95% CI 1,81-4,0) bei NSAID-Verschreibung sieben Wochen oder länger vor dem Abort⁶². Allerdings wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt, dass die tatsächliche Ursache für den Abort gleichzeitig der Grund für die NSAID-Exposition gewesen sein könnte. Gerade der zeitliche Zusammenhang ließe sich auch dadurch erklären, dass den Schwangeren aufgrund von Schmerzen oder Infektzeichen NSAIDs verschrieben worden waren, die wiederum nur Symptome des eigentlichen Grundes für den Abort gewesen sein könnten. In einer zweiten Studie (Li et al. 2003) fand eine Unterscheidung zwischen ASS und anderen NSAIDs statt - das berichtete Spontanabortrisiko war jedoch nur in der NSAID-Gruppe signifikant erhöht (n=53; HR 1,8; 95% CI 1,0-3,2). In der ASS-Gruppe zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, dies war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant (n=22; HR 1,6; 95% CI 0,6-4,1)⁶⁶. In keiner der beiden Studien lagen Angaben über die Dosierung der Medikamente vor.

Ein möglicher Effekt von ASS auf den Schwangerschaftsausgang wurde bisher also vor allem im Rahmen einer präventiven low-dose-Einnahme oder aber - bei Betrachtung in analgetischer Dosierung - innerhalb der heterogenen Gruppe der NSAIDs untersucht. Hieraus ergibt sich ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Studie, die genau hier differenziert und die Effekte einer ASS-Exposition in analgetischer Dosierung im 1. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang untersucht hat.

Auch für die beiden Schwangerschaftsausgänge Totgeburt und Schwangerschaftsabbruch zeigt sich in den Studienergebnissen keine erhöhten Raten. Der überwiegende Großteil der **Schwangerschaftsabbrüche** erfolgte aus sozialer Indikation, also auf persönlichen Wunsch der Schwangeren hin (82,3% in der ASS-Gruppe gegenüber 76% in der Kontrollgruppe). Drei

Abbrüche wurden aufgrund einer kindlichen Auffälligkeit vorgenommen (Fälle #7, #8, #9). In allen Fällen handelte es sich um genetische Störungen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der maternalen ASS-Exposition nicht gegeben ist. Auch im Falle der **Totgeburt** in der ASS-Kohorte kann ein kausaler Zusammenhang mit der ASS-Exposition ausgeschlossen werden. Die Totgeburt war in diesem Fall in SSW 25 erfolgt, die ASS-Einnahme der Mutter hatte jedoch bereits in SSW 6 und 7 stattgefunden.

4.1.3 Neonatale Charakteristika

In der ASS-Kohorte dieser Studie konnte keine erhöhte Rate an Frühgeburtslichkeit beobachtet werden, sie lag im Gegenteil sogar niedriger als die der Kontrollgruppe (7,8% vs. 9,7%). Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant. Der Trend zu einer niedrigen Frühgeburtsrate wurde jedoch schon in diversen anderen Studien beobachtet, bei denen meist die Effekte einer low-dose-ASS-Exposition als Präeklampsie-Prophylaxe untersucht worden waren^{39-43, 68, 88}. In den Studien wurde die ASS-Einnahme also auch und vor allem im 2. und 3. Trimenon untersucht und nicht, wie in dieser Studie, ausschließlich im 1. Trimenon. In der ASS-Gruppe dieser Studie kam es des Weiteren zu etwas mehr übertragenen Geburten (>SSW 42+0): In der ASS-Gruppe waren es 4,1% (9 von 217 Lebendgeborenen), in der Kontrollgruppe 2,9% (13 von 445 Lebendgeborenen).

Bei einer Einnahme in der Spätschwangerschaft (je nach Dauer und Dosis) wäre ein Einfluss von ASS durch seine tokolytischen Eigenschaften als Prostaglandinsynthesehemmer auf den Wehenbeginn theoretisch durchaus plausibel. Diese Wirkung ist durch eine Exposition während des 1. Trimenons jedoch nicht gegeben, sodass bei diesem Ergebnis am ehesten von einem Zufallseffekt auszugehen ist.

Das Geburtsgewicht unterschied sich in der vorliegenden Studie nicht wesentlich zwischen den beiden Kohorten, es lag in der ASS-Kohorte minimal höher als das der Kontrollgruppe. Vergleichbare Studien liegen leider nicht vor, da sich die bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien meist mit einer low-dose-Exposition über die ganze Schwangerschaft hinweg beschäftigten^{26, 35, 41, 62, 39, 43, 45, 83}.

4.2 Diskussion der Methodik

Diese Beobachtungsstudie, die auf einer Auswertung von archivierten, prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverlaufsdaten basiert, untersucht die Auswirkungen einer analgetisch wirksamen ASS-Exposition während des 1. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang und das ungeborene Kind. In der Vergangenheit wurden bereits einige Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt, die jedoch je nach Studienkonzept verschiedene Limitationen aufweisen. Erstens handelt es sich bei vielen Studien um retrospektive Fall-Kontroll-Studien, die bei nachträglich erhobener, also retrospektiver Arzneimittelanamnese ein deutliches Reporting-Bias bzw. Recall-Bias beinhalten können (z.B.^{52, 60, 112, 119}). Zweitens werden in vielen Studien zur Risikobewertung einer Einnahme in der Schwangerschaft die Wirkstoffgruppe der NSAIDs als ein gemeinsamer Komplex betrachtet (z.B. in^{52, 58, 61, 62, 67, 70, 112}). Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich jedoch in ihren pharmakologischen Eigenschaften. Aufgrund seiner besonderen Wirkweise und Eigenschaften, die ASS von anderen NSAIDs unterscheidet, sollte dieser Wirkstoff jedoch gesondert betrachtet und ausgewertet werden.

Weiterhin ist in vielen Studien der genaue Expositionszeitraum nicht bekannt, da häufig Verschreibungen bzw. Rezepteinlösungen in Apotheken als Quelle für die Medikamentenexposition genutzt werden (z.B. Nielsen et al. 2001)⁶². Dies ist natürlich gerade bei nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten (wie vielen NSAIDs) problematisch, da kaum Rückschlüsse auf die tatsächliche Einnahme gezogen werden können. Ein Vorteil der vorliegenden Studie besteht darin, dass wir über relativ genaue Angaben über die tatsächlichen Expositionszeiträume und Dosierungen von ASS im 1. Trimenon verfügen.

Generell weist diese Studie den großen Vorteil auf, dass sie aus der etablierten Struktur eines TIS hervorgeht. Dadurch liegen bereits eine bestehende funktionierende Kommunikationsstruktur und ein großer Datenpool mit detaillierten und verlässlichen Angaben vor. Durch das Konzept aus kostenloser Risikoberatung (und somit auch Miteinbeziehung in die Therapieplanung) und Datenerhebung liegen die Kontaktinformationen vor, um Mutter oder behandelnden Arzt bei Nachfragen oder Unstimmigkeiten bei der Follow-Up-Erhebung jederzeit wieder kontaktieren zu können, um so möglichst detaillierte Informationen zu Medikamentenexposition und Schwangerschaftsausgang zu erhalten.

4.2.1 Studiendesign, ASS-Exposition und Studienzeitraum

Aus ethischen Gründen werden in der Schwangerschaft in der Regel keine randomisierten Studien durchgeführt. Alternativ können retrospektiv oder prospektiv erhobene Beobachtungsdaten ausgewertet werden, z.B. im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien oder - wie im vorliegenden Fall - mit einer Kohortenstudie. Die Aussagekraft solcher auf Beobachtungsdaten beruhenden Studien kann verschiedene Limitationen aufweisen¹²⁷⁻¹²⁹. Bei dieser Kohortenstudie wurde zwar die gleiche Erfassungsmethode für die exponierte und die Kontrollgruppe verwendet, trotzdem sind stets Unterschiede in den Charakteristika der beiden Kohorten möglich, was zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen könnte. Die Schwangerschaftswoche zum Beratungszeitpunkt (und damit der Studieneintritt) war in der vorliegenden Studie stark variabel. Um eine Verzerrung durch die daraus resultierende Links-Trunkierung zu vermeiden, kamen bei der Analyse der Schwangerschaftsausgänge ereigniszeitorientierte Methoden (kumulierte Inzidenzen) zum Einsatz. Dies stellt einen großen methodischen Vorteil im Vergleich zu anderen Studien dar. Auch das Expositionsmuster mit dem Studienwirkstoff (also Einnahmezeitpunkt bzw. -zeitraum) war innerhalb der Kohorte unterschiedlich. Dieser Aspekt ist bei einem Schmerzmedikament wie ASS, das häufig nur bei Bedarf eingenommen wird, noch verstärkt. Analgetika werden zudem häufig in Kombination mit anderen Analgetika und weiteren Medikamenten eingenommen, sodass die Einzeleffekte oft schwer zu trennen sind.

Der Studienzeitraum erstreckte sich von 2000 bis 2016. In diesen Jahren kam es im PVZ Embryonaltoxikologie zu Veränderungen und Weiterentwicklungen in der Datenerfassung und zur Ausweitung der Erhebungs- und Follow-Up-Bögen. Ganz allgemein hat sich in diesem Zeitraum auch die Qualität und der Umfang der pränatalen Diagnostik weiterentwickelt. Dadurch werden inzwischen Komplikationen und Fehlbildungen früher und häufiger erkannt, was ebenfalls einen Einfluss auf die Studiendaten haben könnte. Um eine Verzerrung hierdurch zu vermeiden, wurden deshalb die Kontrollfälle jeweils aus dem gleichen Zeitraum rekrutiert, sodass in dieser Arbeit sowohl die Methodik der Datenerfassung als auch der Stand der pränatalen und medizinischen Diagnostik vergleichbar waren.

4.2.2 Mögliche Störvariablen

Potenzielle Störfaktoren wie das Alter und BMI der Mutter, Alkohol- und Nikotinkonsum, vorangegangene Aborte und bisherige Kinder mit Fehlbildungen wurden bei der Analyse berücksichtigt. Um auch für seltene Ereignisse (wie Spontanabort oder Fehlbildungen) eine

Adjustierung der Störgrößen vornehmen zu können, wurde hier als Adjustierungsmethode der PS gewählt. Bei einigen Untersuchungen wurde parallel eine Kovariablen-Adjustierung angewandt, um die Ergebnisqualität zu überprüfen. Auch durch eine eventuelle Komedikation oder Vorerkrankungen der Schwangeren könnte eine Verzerrung möglich sein. Da diese aber in beiden Gruppen gleichermaßen zu erwarten ist, ist ein relevantes Bias dieser Art unwahrscheinlich. Als eine weitere mögliche Störvariable ist die Indikation für die ASS-Einnahme zu bedenken. Als ein Beispiel könnten Unterbauchschmerzen in den Tagen vor einer Fehlgeburt rückblickend ein Symptom des Aborts gewesen sein, gleichzeitig aber der Grund für die ASS-Einnahme. Die Rolle dieser Verzerrung haben Daniel et al. 2015 in ihrer Studie zum Thema NSAIDs und Spontanabort untersucht ⁷¹.

Durch die Entscheidung für oder gegen die Initiierung eines Follow-Ups könnte prinzipiell ein Selektionsbias entstehen, da es hierdurch zu einer Überrepräsentation von Fällen mit unauffälligem bzw. auffälligem Schwangerschaftsausgang kommen könnte. Da die Entscheidung zur Initiierung eines Follow-Ups jedoch vor Bekanntwerden des Schwangerschaftsausgangs erfolgte, ist eine Asymmetrie zu auffälligen oder unauffälligen Fällen unwahrscheinlich. Die Daten wurden zudem im Rahmen einer Beratungsanfrage nach standardisiertem Vorgehen am PVZ Embryonaltoxikologie erhoben, ebenso die Initiierung des Follow-ups - unabhängig davon, ob zu einem späteren Zeitpunkt eine konkrete Auswertung der Datensätze erfolgte. Ein Selektionsbias kann dennoch nie gänzlich ausgeschlossen werden - so könnte es bestimmte Eigenschaften geben, die eher dazu führen, dass eine Schwangere sich am PVZ Embryonaltoxikologie informiert oder einem Follow-Up ihres Schwangerschaftsverlaufs zustimmt und Follow-Up-Fragebögen ausfüllt (z.B. Zuverlässigkeit, Verantwortungsbewusstsein, höheres Bildungsniveau etc.). Tatsächlich sind Anfragen durch Frauen mit mittlerem und hohem Bildungsabschluss bei Embryotox insgesamt überrepräsentiert - wahrscheinlich aufgrund eines höheren Gesundheits- und Risikobewusstseins in der Schwangerschaft ¹³⁰. Das Risiko eines Selektionsbias wird jedoch reduziert, indem die Kontrollgruppe ebenfalls aus dem Embryotox-Datenbestand gewählt wird. Der Bildungsstand in den beiden Kohorten dieser Studie unterschied sich kaum voneinander (Bildungsstatus mindestens Mittlere Reife oder höher: 92,7% in der ASS-Gruppe gegenüber 92,4% in der Kontrollgruppe, siehe Kapitel 3.2).

Als weitere potenzielle Fehlerquelle ist immer auch zu diskutieren, dass Schwangeren nach bestimmter Medikamentenexposition häufiger die Durchführung einer Feindiagnostik angeboten wird. Dadurch werden ggf. Fehlbildungen diagnostiziert, die sonst unbemerkt

geblieben wären (z.B. Herzfehler wie Septumdefekte). Es könnte also zu einem Detektionsbias kommen, weil die exponierte Gruppe intensiver kontrolliert wird als die Kontrollgruppe. Für eine ASS-Einnahme im 1. Trimenon ist ein solcher Effekt als vernachlässigbar einzuschätzen, da das Studienmedikament nicht als fruchtschädigend gilt. Zudem wird dieses Bias dadurch minimiert, dass die Kontrollgruppe ebenfalls aus Schwangeren besteht, die andere Medikamente eingenommen haben. Eine Exposition mit bekannten Teratogenen war in beiden Kohorten ein Ausschlusskriterium. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass weitere, unerkannte Drittvariablen das Ergebnis beeinflussen.

4.2.3 Vollständigkeit der Daten

Die für ein Follow-Up vorausgesetzten Daten, wie z.B. die Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt, waren in beiden Studienkohorten vollständig. Zu einigen mütterlichen Charakteristika fehlte in den Kohorten die Angabe. Dies betraf z.B. das Alter der Mutter, welches bei einem Fall der ASS-Gruppe und vier Fällen der Kontrollgruppe nicht angegeben war. Verhältnismäßig häufig fehlte die Angabe zum BMI der Mutter, nämlich bei 51 von 253 Schwangerschaften der ASS-Gruppe (20,1%) und 119 von 501 Schwangerschaften der Kontrollgruppe (23,8%). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass bei früheren Erhebungen der BMI noch nicht routinemäßig erhoben wurde. Um ein Bias durch Antwortausfälle zu vermeiden, wurden die fehlenden Werte, wie in Kapitel 2.7.2 beschrieben, mittels multipler Imputation geschätzt. Die Angaben zur Schwangerschaftswoche bei Geburt waren in beiden Kohorten vollständig, diejenigen zu Alkohol- und Nikotinkonsum sowie vorausgegangenen Schwangerschaften und Schwangerschaftsausgängen nahezu vollständig. Das Geburtsgewicht war in nur zwei Kontrollfällen nicht angegeben. Die Körperlänge bei Geburt fehlte bei 4 von 217 Lebendgeborenen der ASS-Gruppe (1,8%) und 4 von 445 Lebendgeborenen der Kontrollgruppe (0,9%).

4.2.4 Qualität der Daten

Da die Daten auf persönlichen Angaben der Schwangeren bzw. des behandelnden Arztes beruhen, können ungenaue Angaben nicht ausgeschlossen werden. Gerade freiverkäufliche Medikamente wie ASS werden häufig unregelmäßig als Bedarfsmedikation eingenommen. Dadurch wissen die Frauen allein schon durch den großen zeitlichen Abstand oft den genauen Expositionszeitraum nicht mehr, wenn ein Follow-up-Fragebogen zur Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft ausgefüllt wird. Auch die Dosierung kann mitunter nicht genau angegeben werden, gerade bei einem Wirkstoff wie ASS, der in vielen verschiedenen

Zusammensetzungen und Kombinationspräparaten erhältlich ist. Ebenfalls ist die Indikation oft ungenau. Häufig wird nur „Schmerz“ ohne weitere Ausführung angegeben, sodass nicht ersichtlich ist, ob z.B. ein Infekt oder Fieber vorlag.

Dadurch kann nicht untersucht werden, ob die jeweilige Krankheit selbst (und damit die Indikation für die ASS-Einnahme) einen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte gehabt haben könnte. Um diese Probleme zu vermeiden, wird die Medikamentenexposition im PVZ Embryonaltoxikologie bereits während der Anfrage der Schwangeren so umfassend wie möglich erfragt und dokumentiert, was einen großen Vorteil gegenüber anderen Studien dieser Art darstellt.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass das Follow-Up etwa zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin erhoben wird. Zu diesem Zeitpunkt ist die U3 zwar meist schon erfolgt, aber einige Fehlbildungen werden hier ggf. noch nicht erkannt ¹³¹. Ein weitergehendes Follow-Up, z.B. nach Vollendung des ersten Lebensjahres, wäre daher wünschenswert.

Auch die Zuverlässigkeit der Quellen sollte kritisch hinterfragt werden. Diagnosen können von Laien falsch verstanden oder falsch wiedergegeben werden, dafür dokumentieren die Mütter häufig sehr akribisch und detailliert ihre Medikation und Befunde. Ein Arzt wiederum kann einen Fall häufig zwar medizinisch differenzierter darstellen und einschätzen, hat dafür oft aber nur ungenaue oder unvollständige Befunde vorliegen. Zur Gewährleistung einer möglichst ausführlichen und präzisen Dokumentation werden daher in bestimmten Situationen z.B. Kopien der U-Hefte angefordert. Durch die Arbeitsweise des PVZ Embryonaltoxikologie ergeben sich hieraus zwei wesentliche Vorteile gegenüber anderen Studien zu Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft - die zeitnahe und detaillierte Dokumentation der Medikamentenexposition bereits während der Schwangerschaft sowie die Möglichkeit zur persönlichen Kontaktaufnahme zu Mutter oder behandelndem Arzt bei Unstimmigkeiten oder komplexen Befunden.

4.2.5 Erfassung und Klassifizierung der Fehlbildungen

Die Klassifizierung der Fehlbildungen erfolgte in dieser Studie unabhängig voneinander durch zwei Expertinnen anhand der EUROCAT-Klassifikationsleitlinie ⁹⁹. Andere Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft beziehen sich jedoch auf andere Zuordnungen oder Klassifizierungssysteme für angeborene Fehlbildungen, was die Vergleichbarkeit

zwischen verschiedenen Studien einschränkt. Auch die Erfassung von Fehlbildungen und die Datenerhebung hat einen enormen Einfluss auf die Prävalenzrate. So sind z.B. die Fehlbildungsprävalenzen, die sich auf die aktive Untersuchung aller Neugeborenen auf Fehlbildungen stützen, viel höher (z.B. Mainzer Fehlbildungsregister: 6,3% in 2013)¹⁰ als die durch passive Erfassung (z.B. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt: 3,6% in 2013)¹³².

Außerdem sind die Daten über Fehlbildungen oft sehr komplex und können kaum ausreichend präzise codiert werden. Für die Codierung wiederum können verschiedene Systeme genutzt werden (z.B. die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) oder, wie in dieser Arbeit, nach MedDRA), was die Vergleichbarkeit weiter erschwert. Zudem werden in vielen Studien beispielsweise alle Herzfehler ohne weitere Differenzierung angegeben, dabei können sich dahinter von einem kleinen Ventrikelseptumdefekt bis hin zu einem komplexen Herzfehler ganz verschiedene Krankheitsbilder und Schweregrade verbergen. Auch der Follow-Up-Zeitraum einer Studie kann einen Einfluss haben, da Fehlbildungen zum Teil erst Monate nach der Geburt festgestellt werden.

Trotz sorgfältiger Befunderhebung kann die Interpretation von vorliegenden Daten zu angeborenen Fehlbildungen und die Klassifikation nach der EUROCAT-Klassifikationsleitlinie mitunter schwierig sein. Gerade die Einordnung von Fehlbildungen wie Mikro-/Makrozephalie und Hüftdysplasien stellen häufig eine Schwierigkeit dar, da für die Unterscheidung zwischen kleiner und großer Fehlbildung genauere Daten benötigt werden, die z.T. im Detail fehlen oder ungenau sein können. Jedoch konnte in dieser Studie wie unter 2.5. beschrieben durch zusätzliche Kriterien (z.B. Orientierung an Therapieindikation) stets eine eindeutige Klassifizierung erreicht werden. Außerdem wurde durch die Verblindung der Fehlbildungsklassifikation stets auf beide Studiengruppen das gleiche Vorgehen angewandt, sodass kein nennenswertes Bias zu erwarten ist.

4.3 Schlussfolgerung

Vor der Gabe von Arzneimitteln während der Schwangerschaft sollte immer eine kritische Abwägung erfolgen. Zur Risikominimierung für das ungeborene Kind sollten Arzneimittel einerseits nur verabreicht werden, wenn es notwendig ist, andererseits sollte schwangeren Frauen eine nötige Behandlung nicht verwehrt bleiben. Wird für eine Behandlung entschieden,

stellt sich die nächste Frage - welches Medikament soll zum Einsatz kommen? Hier sollte das Medikament gewählt werden, das am besten auf seine Verträglichkeit während der Schwangerschaft geprüft wurde und für das die beste Evidenz hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit besteht. Gerade bei freiverkäuflichen Medikamenten wie ASS erfolgt die Behandlung jedoch oftmals ohne ärztliche Aufsicht oder in Unkenntnis einer Frühschwangerschaft.

Die vorliegende Studie leistet einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung der Sicherheit einer ASS-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Im Gegensatz zu bisherigen Studien zu diesem Thema, die oftmals die Exposition gegenüber NSAIDs im Allgemeinen untersuchten, beschäftigt sich diese Studie spezifisch nur mit der ASS-Exposition. Dies ist aber gerade bei Untersuchung von ASS notwendig, da sich dieser Wirkstoff in seiner Wirkung deutlich von den anderen NSAIDs unterscheidet. Auch betrachtet diese Studie nur die Einnahme analgetisch wirksamer Dosen und nicht die hiervon abzugrenzende low-dose-Exposition, die sich in Indikation und Wirkung grundlegend unterscheidet. In dieser auf prospektiv erhobenen Daten basierenden Kohortenstudie wurde untersucht, ob eine maternale ASS-Exposition (>300 mg/d) Auswirkungen auf die Fehlbildungsrate bei Neugeborenen sowie auf die Rate der Spontanaborte hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für große angeborene Fehlbildungen oder Spontanaborte nach einer mütterlichen ASS-Exposition (>300 mg/d) im 1. Trimenon. Durch die limitierte Fallzahl der exponierten Kohorte mit dem Studienwirkstoff ($n=253$) kann eine geringe Risikoerhöhung nicht ausgeschlossen werden. Wenn möglich, sollten während der Schwangerschaft daher besser untersuchte Analgetika wie Paracetamol bzw. bis zum 3. Trimenon Ibuprofen eingesetzt werden. Nach einer ASS-Einnahme (>300 mg/d) im 1. Trimenon sollten jedoch die werdenden Mütter bei Sorge beruhigt werden, da keine wesentlichen negativen Effekte zu erwarten sind.

5 Literaturverzeichnis

1. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2005;193(3 Pt 1):771-7. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.100
2. Schaefer C. Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. In: Schaefer C, Spielmann H, Weber-Schöndorfer C, Vetter K, eds. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8th ed. München, Germany: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. p. 3-31.
3. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. Mar 2009;29(3):286-92. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x
4. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ*. Mar 2009;338:b664.
5. Adeney KL, Williams MA, Miller RS, Frederick IO, Sorensen TK, Luthy DA. Risk of preeclampsia in relation to maternal history of migraine headaches. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Sep 2005;18(3):167-72. doi:10.1080/14767050500260566
6. Williams MA, Peterlin BL, Gelaye B, Enquobahrie DA, Miller RS, Aurora SK. Trimester-specific blood pressure levels and hypertensive disorders among pregnant migraineurs. *Headache*. 2011 Nov-Dec 2011;51(10):1468-82. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01961.x
7. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. Oct 20 2007;370(9596):1453-7. doi:10.1016/s0140-6736(07)61602-x
8. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations. *Reprod Toxicol*. Sep 2008;26(1):36-41. doi:10.1016/j.reprotox.2008.05.064
9. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol*. Oct 2017;doi:10.1007/s00228-017-2351-y
10. Geburtenregister Mainzer Modell. <https://www.unimedizin-mainz.de/mainzer-modell/> Access date: 15.08.2020
11. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html> Access date: 15.08.2020
12. Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HEK, Armstrong NC, de Jong-van den Berg LTW, EUROCAT Working Group. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Sep 2006;15(9):675-82. doi:10.1002/pds.1265
13. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. Jun 1971;231(25):232-5. doi:10.1038/newbio231232a0
14. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97-120. doi:10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97
15. Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation. *Mediators Inflamm*. 1996;5(5):305-23. doi:10.1155/S0962935196000452
16. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. May 05 1994;330(18):1287-94. doi:10.1056/NEJM199405053301808
17. Binder M, Zeiller P. [Antiphlogistic effect of salicylic acid and its derivatives]. *Fortschr Med*. Nov 1993;111(33):530-2.

18. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Accessed 15.11.2019, <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000174> Access date: 15.11.2019
19. Bartmann P. Pädiatrie. In: Sitzmann FC, editor. Duale Reihe. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 2002.
20. Vroom F, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Prescribing of NSAIDs and ASA during pregnancy; do we need to be more careful? *Br J Clin Pharmacol*. Feb 2008;65(2):275-6. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02994.x
21. Jacobson RL, Brewer A, Eis A, Siddiqi TA, Myatt L. Transfer of aspirin across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 1991;165(4 Pt 1):939-44.
22. Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet*. Nov 24 1973;2(7839):1159-61.
23. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. May 01 2012;13(4):474-90.
24. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med*. Apr 2005;10(2):177-84. doi:10.1016/j.siny.2004.10.003
25. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 1993;169(5):1255-65.
26. Maged AM, Abdelhafiz A, Mostafa WA, El-Nassery N, Fouad M, Salah E, Kotb A. The role of prophylactic use of low dose aspirin and calheparin in patients with unexplained recurrent abortion. *Gynecol Endocrinol*. Dec 2016;32(12):970-972. doi:10.1080/09513590.2016.1203408
27. Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril*. May 1999;71(5):825-9.
28. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, Ylikorkala O. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod*. Jul 1997;12(7):1567-72.
29. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DNM, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. Apr 29 2010;362(17):1586-96. doi:10.1056/NEJMoa1000641
30. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Jerkins NJ, Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod*. Mar 2016;31(3):657-65. doi:10.1093/humrep/dev329
31. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet*. Feb 1993;341(8842):396-400.
32. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 03 2016;11:CD004832. doi:10.1002/14651858.CD004832.pub4
33. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 18 2005;(2):CD002859. doi:10.1002/14651858.CD002859.pub2
34. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; December 2018. p. 70; 81.
35. Shapiro S, Siskind V, Monson RR, Heinonen OP, Kaufman DW, Slone D. Perinatal mortality and birth-weight in relation to aspirin taken during pregnancy. *Lancet*. Jun 26 1976;1(7974):1375-6.

36. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. Mar 1998;338(11):701-5. doi:10.1056/NEJM199803123381101
37. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben-Baruch G, Yahal I, Blankstein J. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med*. Aug 10 1989;321(6):351-6. doi:10.1056/NEJM198908103210603
38. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2017;216(2):121-128 e2. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.016
39. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. Jun 2003;101(6):1319-32.
40. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. Feb 10 2001;322(7282):329-33.
41. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. May 26 2007;369(9575):1791-8. doi:10.1016/S0140-6736(07)60712-0
42. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. Aug 2010;116(2 Pt 1):402-14. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
43. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. May 2014;160(10):695-703. doi:10.7326/M13-2844
44. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, Depp R. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. Oct 1993;329(17):1213-8. doi:10.1056/NEJM199310213291701
45. Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet*. Jun 1991;337(8755):1427-31.
46. S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; March 2019. p. 46.
47. Takacs E, Warkany J. Experimental production of congenital cardiovascular malformations in rats by salicylate poisoning. *Teratology*. Feb 1968;1(1):109-18. doi:10.1002/tera.1420010112
48. Klein KL, Scott WJ, Wilson JG. Aspirin-induced teratogenesis: a unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat. *J Exp Zool*. Apr 1981;216(1):107-12. doi:10.1002/jez.1402160111
49. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, Lottrup G, Rosenskjold Jacobsen P, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppari J, Kold Jensen T, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellesmann C, Main KM, Jégou B, Leffers H. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. Jan 2011;26(1):235-44. doi:10.1093/humrep/deq323
50. Trasler DG. ASPIRIN-INDUCED CLEFT LIP AND OTHER MALFORMATIONS IN MICE. *Lancet*. Mar 13 1965;1(7385):606-7.

51. Wilson JG, Ritter EJ, Scott WJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of acetylsalicylic acid in pregnant rats and rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jul 1977;41(1):67-78.
52. Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, Anderka M, Feldkamp ML, Werler MM, Taylor LG, Trinidad J, Gilboa SM, Broussard CS, National Birth Defects Prevention Study. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. *Ann Epidemiol.* Sep 20 2017;doi:10.1016/j.annepidem.2017.09.003
53. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 2002;187(6):1623-30.
54. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology.* Apr 1992;45(4):361-7. doi:10.1002/tera.1420450407
55. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol.* Jan 01 2002;155(1):26-31.
56. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology.* Oct 1997;56(4):241-3. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199710)56:4<241::AID-TERA2>3.0.CO;2-1
57. Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* Aug 08 1985;313(6):347-52. doi:10.1056/NEJM198508083130603
58. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* Jul-Aug 2001;15(4):371-5.
59. Correy JF, Newman NM, Collins JA, Burrows EA, Burrows RF, Curran JT. Use of prescription drugs in the first trimester and congenital malformations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Nov 1991;31(4):340-4.
60. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2012;206(3):228.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2011.11.019
61. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, Levy A. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* Nov 2012;39(11):2163-9. doi:10.3899/jrheum.120453
62. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Bmj.* Feb 03 2001;322(7281):266-70.
63. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2005;192(3):922-3. doi:10.1016/j.ajog.2004.10.598
64. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22174. doi:10.1371/journal.pone.0022174
65. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet.* Jun 26 1976;1(7974):1373-5.
66. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* Aug 16 2003;327(7411):368. doi:10.1136/bmj.327.7411.368
67. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *Cmaj.* Mar 18 2014;186(5):E177-82. doi:10.1503/cmaj.130605

68. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. Feb 2003;68(1):70-84. doi:10.1002/bdrb.10002
69. Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiology*. Jul 2006;17(4):435-9. doi:10.1097/01.ede.0000221693.72971.b3
70. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. Jul 2012;120(1):113-22. doi:10.1097/AOG.0b013e3182595671
71. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. NSAIDs and spontaneous abortions - true effect or an indication bias? *Br J Clin Pharmacol*. Oct 2015;80(4):750-4. doi:10.1111/bcp.12653
72. Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. Oct 1983;26(4):631-43.
73. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins*. Oct 1984;28(4):527-36.
74. Perkin RM, Levin DL, Clark R. Serum salicylate levels and right-to-left ductus shunts in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. Apr 1980;96(4):721-6.
75. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. Mar 2001;107(3):519-23.
76. Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1995;173(1):20-5.
77. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. May 1996;97(5):658-63.
78. Burdan F, Staroslawska E, Szumilo J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2012;64(3):521-7.
79. Coceani F. Control of the ductus arteriosus--a new function for cytochrome P450, endothelin and nitric oxide. *Biochem Pharmacol*. Oct 07 1994;48(7):1315-8.
80. S2k-Leitlinie Symptomatischer Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI); August 2011. p. 6.
81. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)*. Jun 2016;77(2):105-13. doi:10.1016/j.ando.2016.04.025
82. Skinner KA, Challis JR. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 15 1985;151(4):519-23.
83. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, Orisio S, Piccinelli A, Pincioli V, Fanelli R, Gastaldi A, Remuzzi G. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med*. Aug 10 1989;321(6):357-62. doi:10.1056/NEJM198908103210604
84. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol*. Nov 1981;58(5 Suppl):52S-6S.
85. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med*. Oct 07 1982;307(15):909-12. doi:10.1056/NEJM198210073071502
86. Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet*. Aug 1975;2(7930):335-8.

87. Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet*. Aug 23 1975;2(7930):338-9.
88. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. Mar 12 1994;343(8898):619-29.
89. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol*. Nov 1995;102(11):861-8.
90. Whelton A. Renal effects of over-the-counter analgesics. *J Clin Pharmacol*. May 1995;35(5):454-63.
91. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006;29(5):397-419.
92. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*. Dec 1994;8(6):700-4.
93. Cuzzolin L, Dal Cere M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf*. Jan 2001;24(1):9-18.
94. van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1994;171(3):617-23.
95. Cantor B, Tyler T, Nelson RM, Stein GH. Oligohydramnios and transient neonatal anuria: a possible association with the maternal use of prostaglandin synthetase inhibitors. *J Reprod Med*. May 1980;24(5):220-3.
96. Bernstein J, Werner AL, Verani R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug fetal nephrotoxicity. *Pediatr Dev Pathol*. 1998 Mar-Apr 1998;1(2):153-6.
97. Welham SJ, Sparrow AJ, Gardner DS, Elmes MJ. Acetylsalicylic acid interferes with embryonic kidney growth and development by a prostaglandin-independent mechanism. *World J Nephrol*. Jan 2017;6(1):21-28. doi:10.5527/wjn.v6.i1.21
98. Espiridião S, Oliveira-Filho RM, Simões MJ, Mamede JA, Kulay L. Liver and kidney ultrastructural changes caused by acetylsalicylic acid treatment during pregnancy in rats. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;29(1):37-9.
99. EUROCAT (2013). EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2016.
100. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet*. Jul 2002;266(3):163-7.
101. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. Sep 2016;113(35-36):597-603. doi:10.3238/arztebl.2016.0597
102. Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol*. Sep 2008;26(1):31-5. doi:10.1016/j.reprotox.2008.06.006
103. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G. [Short communication about percentile values of body measures of newborn babies]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. Jan 2010;214(1):24-9. doi:10.1055/s-0029-1241833
104. Reprotox. Accessed 19.10.2017, <http://reprotox.org> Access date: 19.10.2017
105. *R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing.* Foundation for Statistical Computing.

106. EUROCAT prevalence charts and tables. Accessed 14.11.2019, <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>
107. International Clearinghouse for Birth defects - Surveillance and Research - Annual report 2014 with data for 2010-2012. Rome, Italy Accessed 15.11.2019, <http://www.icbdsr.org/resources/annual-report/>
108. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* Aug 2006;77(4):268-79. doi:10.1002/bdrb.20085
109. Kallen B. Maternal use of 5-aminosalicylates in early pregnancy and congenital malformation risk in the offspring. *Scand J Gastroenterol.* Apr 2014;49(4):442-8. doi:10.3109/00365521.2013.879734
110. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med.* Dec 14 1989;321(24):1639-42. doi:10.1056/nejm198912143212404
111. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health.* Mar 1991;105(2):99-112.
112. Cleves MA, Savell VH, Jr., Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, Hobbs CA, National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* Mar 2004;70(3):107-13. doi:10.1002/bdra.20005
113. Shi QY, Zhang JB, Mi YQ, Song Y, Ma J, Zhang YL. Congenital heart defects and maternal fever: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* Sep 2014;34(9):677-82. doi:10.1038/jp.2014.76
114. Sadler TW. *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen / Thomas W. Sadler. Begr. von Jan Langman. 9., überarb. und neugestaltete Aufl. ed.* Thieme; 1998:234;277;310;87.
115. Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003:2396-401. vol. 6 Pt 1.
116. Kalfa N, Gaspari L, Ollivier M, Philibert P, Bergougnoux A, Paris F, Sultan C. MOLECULAR GENETICS OF HYPOSPADIAS AND CRYPTORCHIDISM RECENT DEVELOPMENTS. *Clin Genet.* Aug 2018;doi:10.1111/cge.13432
117. Conte D, Romanelli F, Fillo S, Guidetti L, Isidori A, Franceschi F, Latini M, di Luigi L. Aspirin inhibits androgen response to chorionic gonadotropin in humans. *Am J Physiol.* Dec 1999;277(6 Pt 1):E1032-7.
118. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, Kristensen DM, Chevrier C, Lavoué V, Poulain P, Dejuçq-Rainsford N, Jégou B. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2013;98(11):E1757-67. doi:10.1210/jc.2013-2531
119. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Toft Sørensen H, Bonde JP, Brink Henriksen T, Olsen J. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology.* Nov 2010;21(6):779-85. doi:10.1097/EDE.0b013e3181f20bed
120. Sadler TW. *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen / Thomas W. Sadler. Begr. von Jan Langman. 9., überarb. und neugestaltete Aufl. ed.* Thieme; 1998.
121. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* Aug 2008;148C(3):162-79. doi:10.1002/ajmg.c.30181

122. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*. Feb 1981;98(2):228-31.
123. Van Allen MI, Smith DW. Vascular pathogenesis of gastroschisis. *J Pediatr*. Apr 1981;98(4):662-3.
124. Van Allen MI. Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am*. Apr 1992;39(2):255-77.
125. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. Aug 1996;54(2):84-92. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199606)54:2<84::AID-TERA4>3.0.CO;2-4
126. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod*. Feb 1996;11(2):406-12.
127. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol*. 2005 Sep-Oct 2005;20(3):331-43. doi:10.1016/j.reprotox.2005.03.012
128. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens. *Teratology*. Aug 1999;60(2):54-5. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<54::AID-TERA3>3.0.CO;2-3
129. Johnson KA, Weber PA, Jones KL, Chambers CD. Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies. *Teratology*. Aug 2001;64(2):79-82. doi:10.1002/tera.1048
130. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reprod Toxicol*. Jan 2017;67:79-84. doi:10.1016/j.reprotox.2016.11.019
131. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Apr 2010;88(4):251-5. doi:10.1002/bdra.20658
132. Jahresbericht (2013) des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz_mm/Bericht_2013.pdf Access date: 15.08.2020

6 Anhang



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



Schwanger Anamnese

E 2016 /

Datum:

F (maternal) M (paternal)

Pro Retro GI

» ANRUFER

Frau Herr

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

» PATIENTIN

Name: Vorname:

Geb.:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

» ARZT

Frau Herr Gynäkologie Neuro/Psych Pädiatrie

Name: Vorname:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

» AKTUELLE ANAMNESE

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

» ANDERE ERKRANKUNGEN

.....
.....
.....
.....

» PATERNALE ANGABEN (Geb., Rauchen, BMI,...)

.....

» FAMILIENANAMNESE (beide Eltern)

.....
.....
.....

Beruf: Ausbildung:

Größe: Gewicht: (am Schwangerschaftsbeginn)

Siehe auch Fallnummer:

Patientin Angehörige

Praxis Allgemein

Klinik Gynäkol.

andere Genetik

Pädiatrie

AOK Neuro/Psy

Internet

E-Mail Apotheke

Brief/Fax Hebamme

Schwangerschaft

LR/KT/ET:

SSW:

Schwangerschaft festgestellt am

(Datum):

Kontrazeption

nein ja

Sterilitätsbehandlung

nein ja

Kinderwunsch

ja/geplant ja/akzeptiert

indifferent nein

Frühere Schwangerschaften

nein ja

1. Geburten:

2. Gesunde Kinder:

3. Aborte:

4. Extrauterin gravid.:

5. Totgeburten:

6. Abbrüche:

7. Kranke Kinder:

Details:

.....

Follow up nein

Einverständnis Patientin

Kontrollfall

Brief Telefon/Email/Fax

Anrufer Patientin Arzt

to do:

LOST:

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

1/2 01|16

Abbildung 11 Anamnesebogen für Anfragen in der Schwangerschaft (Vorderseite)

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

Nikotin nein ≤5 >5 wann zuletzt, wie viel:

Alkohol nein ≤1 >1 wann zuletzt, wie viel:

Drogen nein ja welche, wann, wie viel:

Fieber (> 38,5°C) nein ja wann, wie lange, wie hoch, Therapie:

Impfung nein ja Chargen-Nr.: Serostatus:

> BERATUNG

erfolgt

Basisrisiko

US-Fein

teratogenes / fetotoxisches Risiko

Klinikentbindung / Neonatologie

Rückruf Arzt

Verweis auf embryotox.de

Datenschutzhinweis

Berater/in: 2/2 01|16

Abbildung 12 Anamnesebogen für Anfragen in der Schwangerschaft (Rückseite)

Fragebogen C

Geschäftszeichen:

Follow-Up-Angaben von: Fachrichtung:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Anwendungszeitraum von ... bis ...	Dosis

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft nein ja welche:

Impfstoff (Handelsname): Impfdatum: Chargen-Nr.:

Nebenwirkungen nach Impfung (z.B. Rötung, Fieber) nein ja

Details:

» **Schwangerschaftsverlauf**

Folsäure nein ja Handelsname: von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann:

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann:

Ultraschall unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge normal vermindert erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut nein ja

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie nein ja

Details/Ergebnisse:

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“) nein ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft nein ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst nein ja

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

.....

Abbildung 13 Follow-Up-Bogen (Vorderseite). Zusendung 8 Wochen nach Geburtstermin

Geschäftszeichen:

» **SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG**

Errechneter Geburtstermin:

- Lebendgeburt
- Fehlgeburt/Totgeburt Datum: Schwangerschaftswoche:
- Schwangerschaftsabbruch Datum: Schwangerschaftswoche:
- Grund für Schwangerschaftsabbruch mütterliche Erkrankung kindliche Auffälligkeiten persönliche Gründe

Details und ggf. Befunde:

» **GEBURT**

- spontan Kaiserschnitt assistiert/eingeleitet mit:
- in Vollnarkose mit Regionalanästhesie (z.B. PDA)
- Komplikationen bzw. Gründe für geburtshilfliche Eingriffe:

» **KIND**

- männlich weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung:
- Name: Vorname: Geburtsdatum:
- Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:
- Apgar-Zahl (1'/5'/10'): pH-Wert (Nabelarterie):
- Auffälligkeiten beim Kind nein ja
- Welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

Datum der Krankenhausentlassung des Kindes:

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

Körpermaße bei der U3: Gewicht: Länge: Kopfumfang:

Details zur U3 (bitte ggf. Befunde beilegen):

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:

Voll gestillt nein ja bis wann:

Teil gestillt nein ja von: bis:

» **KINDERARZT/ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

» **DATENSCHUTZ**

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

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Abbildung 14 Follow-Up-Bogen (Rückseite). Zusendung 8 Wochen nach Geburtstermin

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bianca Ambrosi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Acetylsalicylsäure in analgetischer Dosis im 1. Trimenon der Schwangerschaft - Eine Kohortenstudie zum Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisiko / Acetylsalicylic Acid in Analgesic Dosage in the 1st Trimester of Pregnancy - A Cohort Study on Pregnancy Outcome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bianca Ambrosi hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Padberg S, Ambrosi B, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Schaefer C, Dathe K. Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester - A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*. 2018;80:147 [Abstract]

Beitrag im Einzelnen: Sichtung, Selektion und Aufbereitung der Daten; Vorbereitung Klassifikation; Datenverarbeitung und Mitarbeit bei Datenauswertung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

8 Lebenslauf

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

9 Veröffentlichungen

Padberg S, Ambrosi B, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Schaefer C, Dathe K. Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester - A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*. 2018;80:147. ISSN 0890-6238, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.043> (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623818303861>) [Abstract].

10 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Christof Schaefer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum Embryonaltoxikologie.

Mein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. med. Katarina Dathe und Dr. med. Stephanie Padberg, die mich hervorragend betreut haben und mir jederzeit als Ansprechpartnerinnen zur Verfügung standen.

Außerdem danke ich Anne-Katrin Fietz und Tatjana Tissen-Diabaté für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie allen MitarbeiterInnen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum Embryonaltoxikologie, deren Arbeit die Grundlage für diese Promotion darstellte.

Meiner Familie und Freunden danke ich ganz herzlich für die motivierende Unterstützung, das Korrekturlesen und die konstruktiven Anmerkungen.