

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

DISSERTATION

Fetotoxische Nebenwirkungen von Nicht-Opioid-Analgetika im  
2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft – eine Auswertung  
der Embryotox-Datenbank

Fetotoxic side effects of non-opioid-analgesic drugs in the  
2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy – an evaluation of the  
Embryotox database

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Frank

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023



# Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in:

Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2019;126:1560-7.

und (nach Eröffnung des Promotionsverfahrens)

Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Beck E, Schaefer C. Fetal adverse effects following nsaid or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: An evaluation of the german embryotox cohort. BMC pregnancy and childbirth 2022;22:666.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>12</b>
<b>Abstract (english)</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>16</b>
1.1 Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie .....	17
1.2 Schmerzen und Fieber in der Schwangerschaft .....	17
1.3 Einsatz und generelle Wirkmechanismen der Nicht-Opioid-Analgetika .....	18
1.3.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika .....	19
1.3.2 Paracetamol .....	19
1.3.3 Metamizol .....	20
1.4 Anwendung von Prostaglandinsynthese-Inhibitoren während der Schwangerschaft.....	21
1.4.1 Einflüsse auf den fetalen Ductus arteriosus .....	21
1.4.2 Einflüsse auf die fetale Nierenentwicklung und -funktion .....	23
1.4.3 Arzneimittelsicherheit von Paracetamol in der Fetalzeit .....	23
1.4.4 Arzneimittelsicherheit von NSAID und Metamizol in der Fetalzeit .....	24
1.5 Zielsetzung .....	25
1.5.1 Hauptfragestellungen.....	25
1.5.2 Nebenfragestellungen.....	26
<b>2 Methodik</b> .....	<b>27</b>
2.1 Studiendesign.....	27
2.2 Ethikvotum und Studienregistrierung .....	27
2.3 Fallauswahl und Datenerhebung .....	28
2.3.1 Das Follow-Up .....	28
2.3.2 Dokumentation .....	28
2.4 Studienkohorten .....	29
2.4.1 Definition der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
2.4.2 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol.....	30
2.4.3 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol.....	31
2.4.4 Besondere Herausforderungen bei der Einteilung der Kohorten .....	33

2.4.5	Retrospektive Fallberichte.....	34
2.4.6	Topische Anwendungen von NSAID .....	34
2.5	Statistische Auswertung.....	34
2.5.1	Charakteristika der Kohorten.....	34
2.5.2	Maternale Charakteristika der Kohorten .....	35
2.5.3	Neonatale Charakteristika der Kohorten.....	35
2.5.4	Fetotoxische Endpunkte.....	35
2.5.5	WHO-UMC system for standardised case causality assessment .....	36
2.6	Hilfsmittel .....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1	Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol .....	37
3.1.1	Zuteilung der Studien- und Vergleichskohorte.....	37
3.1.2	Charakteristika der Kohorten.....	38
3.1.2.1	Expositionszeiten der Studienkohorte .....	38
3.1.2.2	Indikationen für die Einnahme von Paracetamol.....	39
3.1.2.3	Maternale Charakteristika .....	39
3.1.2.4	Neonatale Charakteristika .....	40
3.1.3	Fetotoxische Studienendpunkte .....	42
3.1.3.1	Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus .....	44
3.1.3.2	Persistierender Ductus arteriosus, Rechtsherzdilatation, Trikuspidalklappeninsuffizienz und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen.....	44
3.1.3.3	Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung .....	45
3.1.3.4	Totgeburt.....	46
3.1.3.5	Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der Paracetamol-Studienkohorte .....	47
3.1.3.6	Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der Paracetamol-Vergleichskohorte .....	48
3.2	Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol .....	50
3.2.1	Zuteilung der Studien- und Vergleichskohorte.....	50
3.2.2	Charakteristika der Kohorten.....	51
3.2.2.1	Expositionszeiten der Studienkohorte .....	51
3.2.2.2	Mehrfachexpositionen und Verteilung der Wirkstoffe.....	52
3.2.2.3	Indikationen für die Einnahme von NSAID und Metamizol.....	54
3.2.2.4	Maternale Charakteristika .....	55
3.2.2.5	Neonatale Charakteristika .....	55
3.2.3	Fetotoxische Studienendpunkte .....	57
3.2.3.1	Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus .....	60

3.2.3.2	Persistierender Ductus arteriosus, Rechtsherzdilatation, Trikuspidalklappeninsuffizienz und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen .....	61
3.2.3.3	Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung .....	64
3.2.3.4	Spontanabort und Totgeburt .....	66
3.2.3.5	Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der NSAID-Studienkohorte .....	68
3.2.3.6	Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der NSAID-Vergleichskohorte.....	74
3.2.3.7	Topische Anwendungen von NSAID .....	78
3.3	Retrospektive Fallberichte .....	78
3.3.1	Medikation mit Paracetamol und NSAID oder Metamizol .....	78
3.3.2	Medikation mit Paracetamol.....	79
3.3.3	Medikation mit NSAID oder Metamizol.....	79
3.3.4	Detaillierte Informationen zu den retrospektiv erfassten Fällen mit Studienendpunkten.....	81
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>83</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse .....	83
4.1.1	Kohortencharakteristika .....	84
4.1.2	Verengung des Ductus arteriosus.....	85
4.1.3	Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen .....	88
4.1.4	Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	90
4.1.5	Persistierender Ductus arteriosus .....	90
4.1.6	Oligohydramnion und fetale Nierenschädigung.....	92
4.1.7	Spontanabort und Totgeburt.....	94
4.1.8	Topische Anwendungen von NSAID .....	95
4.2	Diskussion der Methodik .....	96
4.2.1	Datenerhebung.....	97
4.2.2	Studiendesign.....	98
4.2.3	Studienzeitraum.....	98
4.2.4	Auswahl der Kohorten .....	99
4.2.1	Definition der Studienendpunkte .....	100
4.2.2	Expositionszeiten und Dauer der Einnahme .....	100
4.2.3	Komedikationen.....	101
4.3	Schlussfolgerung.....	102
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>104</b>

<b>Anhang</b> .....	<b>125</b>
A1: Fragebogen Embryotox zur aktuellen Schwangerschaft.....	125
A2: Fragebogen Embryotox zum Follow-Up .....	128
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>132</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen</b> .....	<b>133</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>134</b>
<b>Publikationen</b> .....	<b>136</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>137</b>
<b>Bescheinigung über statistische Beratung</b> .....	<b>138</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
IQA	Interquartilsabstand
IUFT	intrauteriner Fruchttod
Max	Maximum
Min	Minimum
NSAID	Non-steroidal antiinflammatory drug (nicht-steroidale Antiphlogistika)
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	World Health Organization



## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anzahl exportierter Fälle aus der Embryotox-Datenbank mit maternaler Paracetamol-Exposition in der Schwangerschaft, Ausschlusskriterien und Zuordnung der Fälle zu der Studien- und Vergleichskohorte .....	37
<b>Abbildung 2:</b> Anzahl der Schwangerschaften mit Paracetamol-Exposition pro Jahr während des Studienzeitraums für die Studien- und Vergleichskohorte .....	38
<b>Abbildung 3:</b> Expositionszeiten mit Paracetamol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der Paracetamol-Studienkohorte .....	43
<b>Abbildung 4:</b> Anzahl exportierter Fälle aus der Embryotox-Datenbank mit maternaler Exposition mit NSAID oder Metamizol der Schwangerschaft, Ausschlusskriterien und Zuordnung der Fälle zu der Studien- und Vergleichskohorte .....	50
<b>Abbildung 5:</b> Anzahl der Schwangerschaften mit NSAID- oder Metamizol-Exposition pro Jahr .....	51
<b>Abbildung 3:</b> Expositionszeiten mit Paracetamol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der Paracetamol-Studienkohorte .....	53
<b>Abbildung 7:</b> (Teil 1 von 2) Expositionszeiten mit NSAID oder Metamizol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten fetotoxischen Studienendpunkten der NSAID-Studienkohorte .....	58
<b>Abbildung 8:</b> (Teil 2 von 2) Expositionszeiten mit NSAID oder Metamizol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der NSAID-Studienkohorte .....	59

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Einnahmedauer von Paracetamol in der Schwangerschaft für die Studienkohorte mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon.....	39
<b>Tabelle 2:</b>	Indikationen für die Einnahme von Paracetamol in der Studien- und Vergleichskohorte .....	39
<b>Tabelle 3:</b>	Maternale Charakteristika der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte .....	41
<b>Tabelle 4:</b>	Neonatale Charakteristika der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte .....	42
<b>Tabelle 5:</b>	Relative und absolute Häufigkeiten der studienspezifischen Endpunkte in der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte.....	43
<b>Tabelle 6:</b>	Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der Paracetamol-Studienkohorte mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon .....	47
<b>Tabelle 7:</b>	Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der Paracetamol-Vergleichskohorte mit Paracetamol-Exposition im 1. und/oder 2. Trimenon .....	48
<b>Tabelle 8:</b>	Einnahmedauer von NSAID oder Metamizol in der Studienkohorte.....	52
<b>Tabelle 9:</b>	Anzahl der Schwangerschaften mit NSAID- oder Metamizol-Exposition der Studienkohorte je Trimenon .....	52
<b>Tabelle 10:</b>	Anzahl der NSAID- oder Metamizol-Mehrfachexpositionen während der Schwangerschaft in der Studien- und Vergleichskohorte.....	53
<b>Tabelle 11:</b>	Anzahl der NSAID-Expositionen nach Wirkstoffen in der Studienkohorte und der Vergleichskohorte .....	54
<b>Tabelle 12:</b>	Indikationen für die Einnahme von NSAID und Metamizol in der Studien- und Vergleichskohorte .....	55
<b>Tabelle 13:</b>	Maternale Charakteristika der NSAID Studien- und Vergleichskohorte .....	56
<b>Tabelle 14:</b>	Neonatale Charakteristika der NSAID Studien- und Vergleichskohorte .....	57
<b>Tabelle 15:</b>	Relative und absolute Häufigkeiten des pränatalen Endpunkts intrauterine Verengung des Ductus arteriosus in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte .....	60
<b>Tabelle 16:</b>	Relative und absolute Häufigkeiten der postnatalen Endpunkte persistierender Ductus arteriosus, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Rechtsherzdilatation und	

---

	persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte.....	61
<b>Tabelle 17:</b>	Relative und absolute Häufigkeiten der Endpunkte Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte.....	64
<b>Tabelle 18:</b>	Relative und absolute Häufigkeiten der Endpunkte Spontanaborte und Totgeburt sowie von Schwangerschaftsabbrüchen in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte.....	66
<b>Tabelle 19:</b>	Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der NSAID-Studienkohorte mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon .....	68
<b>Tabelle 20:</b>	Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der NSAID-Vergleichskohorte mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon .....	74
<b>Tabelle 21:</b>	Retrospektiv erfasste Fälle mit studienspezifischen Endpunkten mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon sowie NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon.....	81

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Paracetamol gilt während der gesamten Schwangerschaft als Mittel der Wahl bei Fieber und Schmerzen. Kürzlich erschienene Publikationen diskutieren ein erhöhtes Risiko für eine pränatale Verengung des Ductus arteriosus. Die Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) und Metamizol wird im 3. Trimenon aufgrund der Risiken für eine pränatale Ductusverengung, fetale Nierenschädigung und Oligohydramnion nicht empfohlen. Obwohl sie dahingehend im 1. und 2. Trimenon bisher als unbedenklich gelten, ist die Sicherheit im 2. Trimenon unzureichend untersucht. Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung definierter fetotoxischer Nebenwirkungen von Paracetamol im 3. Trimenon sowie von NSAID und Metamizol im 2. und 3. Trimenon.

**Methoden:** Ausgewertet wurden Daten zu Schwangerschaftsverläufen, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie erhoben wurden. Zu den pränatalen Studienendpunkten zählen die pränatale Ductusverengung, Oligohydramnion und intrauteriner Fruchttod (IUFT). Postnatale Endpunkte waren ein persistierender Ductus arteriosus, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, pulmonale Hypertonie sowie eine Nierenschädigung. Prospektiv erfasste Schwangerschaften mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon wurden mit einer im 1. und 2. Trimenon exponierten Kohorte verglichen. Schwangere mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. oder 3. Trimenon wurden mit einer nur im 1. Trimenon exponierten Kohorte verglichen. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine separate Betrachtung retrospektiv gemeldeter Fallberichte.

**Ergebnisse:** Im Zusammenhang mit einer Paracetamol-Exposition trat weder in der Studien- (0/604) noch in der Vergleichskohorte (0/1192) eine pränatale Ductusverengung auf. Ein Oligohydramnion wurde in der Studienkohorte bei 8/604 (1,3 %) und in der Vergleichskohorte bei 19/1192 (1,6 %) beobachtet sowie ein IUFT bei 1/604 (0,2 %) versus 4/1192 (0,3 %) Schwangerschaften. Nach NSAID- oder Metamizol-Exposition wurde in der Studien- gegenüber der Vergleichskohorte bei 5/1092 (0,5 %) versus 0/1154 Schwangerschaften eine pränatale Ductusverengung identifiziert. Bei einem Fetus trat dies im späten 2. Trimenon nach längerer NSAID-Exposition auf. In der Studienkohorte trat bei 41/1092 (3,8 %) versus 29/1154 (2,5 %) Patientinnen in der Vergleichskohorte ein Oligohydramnion auf, bei 8/1092 (0,7 %) versus 2/1154 (0,2 %) im 2. Trimenon. Ein IUFT trat bei 14/1092 (1,3 %) Fällen in der Studien- und bei 17/1154 (1,5 %) in der Vergleichskohorte auf.

**Schlussfolgerung:** Eine Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon scheint weder mit einer relevanten Erhöhung des Risikos für eine pränatale Ductusverengung noch für eine fetale Nierenschädigung einherzugehen. Eine NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. Trimenon kann potenziell zu fetotoxischen Nebenwirkungen führen, weshalb die Indikationsstellung, insbesondere bei längerer Therapiedauer, kritisch erfolgen sollte.

## Abstract (english)

**Background:** Paracetamol is considered the drug of choice for fever and pain throughout pregnancy. Recent publications discuss an increased risk for prenatal ductus arteriosus constriction. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and metamizole is not recommended in the 3<sup>rd</sup> trimester due to the risk of prenatal ductus constriction, foetal renal impairment, and oligohydramnios. While they are considered safe during earlier pregnancy, the safety in the 2<sup>nd</sup> trimester has been insufficiently studied. Therefore, the aim of this study was to investigate defined fetotoxic side effects of paracetamol in the 3<sup>rd</sup> and of NSAID and metamizole in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.

**Methods:** This work evaluated data of pregnancy outcomes collected from 2008 to 2017 at the German Pharmacovigilance and Consultation Centre for Embryonic Toxicology. Prenatal endpoints included narrowing of the ductus arteriosus, oligohydramnios, and intrauterine foetal death (IUFT). Postnatal endpoints included patent ductus arteriosus, tricuspid regurgitation, pulmonary hypertension, and neonatal renal impairment. Prospectively enrolled pregnancies with 3<sup>rd</sup> trimester paracetamol exposure were compared to a cohort exposed in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> trimester. Pregnant women exposed to NSAID or metamizole in 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> trimester were compared with a cohort exposed only in the 1<sup>st</sup> trimester. The data were analysed using descriptive statistics. In addition, a separate review of retrospectively reported cases was performed.

**Results:** In the paracetamol study, prenatal ductal constriction occurred in neither the study (0/604) nor the comparison cohort (0/1192). Oligohydramnios was observed in 8/604 (1.3%) cases in the study cohort and 19/1192 (1.6%) in the comparison cohort, and IUFT in 1/604 (0.2%) versus 4/1192 (0.3%) pregnancies. After NSAID or metamizole exposure, prenatal ductal constriction was diagnosed in 5/1092 (0.5%) fetuses in the study cohort versus 0/1154 in the comparison cohort. In one foetus it occurred already in the late 2<sup>nd</sup> trimester after prolonged NSAID exposure. In the study cohort, oligohydramnios was found in 41/1092 (3.8%) pregnancies versus 29/1154 (2.5%) in the comparison cohort, of which 8/1092 (0.7%) versus 2/1154 (0.2%) were observed during the 2<sup>nd</sup> trimester. IUFT occurred in 14/1092 (1.3%) pregnancies in the study versus 17/1154 (1.5%) in the comparison cohort.

**Conclusion:** Paracetamol exposure in the 3<sup>rd</sup> trimester does not appear to cause a relevant increase in the risk of the defined fetotoxic endpoints. NSAID or metamizole exposure in the 2<sup>nd</sup>

trimester can potentially lead to the defined fetotoxic side effects, which is why the indication should be made carefully, especially for prolonged use.

# 1 Einleitung

Schwangere haben ebenso wie nicht schwangere Patientinnen einen Anspruch auf eine bestmögliche medizinische Versorgung, denn eine unbehandelte Erkrankung kann sich negativ auf die Gesundheit der Mutter, die kindliche Entwicklung oder den Schwangerschaftsverlauf auswirken.<sup>1</sup> Wenn zur Behandlung einer Erkrankung die Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft notwendig wird, müssen die Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels jedoch nicht nur Schwangere, sondern auch für das ungeborene Kind beachtet werden, da die meisten Arzneistoffe plazentagängig sind und es somit zu einer „Mitbehandlung“ des Embryos oder Fetus kommt.<sup>2</sup>

Das gehäufte Auftreten von schweren Fehlbildungen bei Neugeborenen infolge der Einnahme des Medikaments Thalidomid (Contergan®) in der Schwangerschaft Anfang der 1960er Jahre ist beispielhaft für die hohe klinische Relevanz dieser Thematik zu nennen.<sup>3</sup> Auch heute kann eine Arzneimitteltherapie sowohl bei Ärztinnen und Ärzten als auch bei schwangeren Patientinnen und Angehörigen zu Unsicherheiten und Ängsten führen und die Unterlassung oder Verzögerung einer notwendigen Therapie oder sogar den Abbruch einer gewünschten und gesunden Schwangerschaft zur Folge haben.<sup>4</sup> Noch immer sind jedoch die meisten Arzneimittel nicht für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen, was nicht selten auf einer unzureichenden Datenlage zur Anwendung in der Schwangerschaft durch den Ausschluss Schwangerer aus präklinischen, randomisiert kontrollierten (Zulassungs-) Studien beruht und nicht zwingend gleichbedeutend ist mit einem hohen Risiko für eine embryonale oder fetale Schädigung.<sup>5,6</sup> Ergebnisse aus Tierversuchen lassen sich jedoch nur teilweise auf den Menschen übertragen und sind für eine abschließende Risikobeurteilung nicht ausreichend.<sup>7</sup> Aus diesen Gründen stellen Beobachtungsstudien eine ausgesprochen wertvolle Informationsquelle dar für die Forschung zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft.<sup>8,9</sup>

Verschiedenen Studien zufolge nehmen ungefähr 90 % aller schwangeren Frauen Medikamente in der Schwangerschaft ein,<sup>10-13</sup> entsprechend hoch ist die Relevanz wissenschaftlich fundierter Kenntnisse über potenzielle Nebenwirkungen. Diese Arbeit soll einen wichtigen Beitrag zur Evaluation der Arzneimitteltherapiesicherheit von Paracetamol sowie der Wirkstoffgruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) und Metamizol in der Schwangerschaft leisten.



## **1.1 Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie**

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie (auch: Embryotox) wurde 1988 im Auftrag der Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit gegründet und gehört seit 2012 der Charité – Universitätsmedizin Berlin an.<sup>14</sup>

Die Einrichtung bietet individuelle Beratungen für schwangere Patientinnen und deren Angehörige an sowie für ärztliches Personal und andere medizinische Berufsgruppen, die Informationen zur Arzneimitteltherapie und -sicherheit in der Schwangerschaft benötigen. Die Beratung erfolgt durch ein qualifiziertes Team bestehend aus medizinischem Fachpersonal aus dem ärztlichen und pharmazeutischen Bereich sowie der Krankenpflege. Jährlich gehen derzeit ca. 14000 Beratungsanfragen und Meldungen beim PVZ für Embryonaltoxikologie ein. Nach dem errechneten Geburtstermin des Kindes erfolgt in bestimmten Risiko- und Beratungskonstellationen eine erneute Kontaktaufnahme für die Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs, dem sogenannten Follow-Up. Insgesamt bilden diese Informationen von jährlich über 4000 von der Beratung bis zum vollständigen Follow-Up dokumentierten Schwangerschaften die Grundlage der Embryotox-Kohorte.<sup>4,8</sup>

Ferner nimmt das PVZ für Embryonaltoxikologie Meldungen von Fällen entgegen, bei denen der Schwangerschaftsausgang bereits bekannt ist und aufgrund von pathologischen Befunden vorgeburtlicher Diagnostik oder von Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vermutet wird und leitet diese nach Prüfung an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut weiter. Das PVZ für Embryonaltoxikologie wird unabhängig von der Pharmaindustrie finanziert.<sup>15</sup>

## **1.2 Schmerzen und Fieber in der Schwangerschaft**

Schmerzen und Fieber sind häufige Beschwerden während der Schwangerschaft. In einer Studie von Weis et al. berichteten 75 % der Patientinnen über schwangerschaftsbedingte Rückenschmerzen.<sup>16</sup> Frederick et al. untersuchten in einer Kohortenstudie die Prävalenz von Kopfschmerzen unter Frauen vor und während der Schwangerschaft. Insgesamt wurde unter diesen Patientinnen eine Prävalenz von 29,8 % für Migräne und von weiteren 16,6 % für Kopfschmerzen anderer Genese erfasst. Von diesen Patientinnen gaben 79,9 % bzw. 71,1 % Kopfschmerzepisoden während der Schwangerschaft an.<sup>17</sup> Holst et al. fanden in einer Studie anhand von prospektiv erfassten Daten des dänischen Geburtenregisters (Danish National Birth Cohort) für Fieber während der Schwangerschaft eine Prävalenz von 28 %.<sup>18</sup>

Schmerzen können die Folge physiologischer Veränderungen während der Schwangerschaft sein, aber auch durch Erkrankungen bedingt sein, die unabhängig von der Schwangerschaft bestehen. Schmerzen beeinflussen negativ die Lebensqualität und können daher unbehandelt ein Risiko für den Verlauf der Schwangerschaft darstellen.<sup>19-21</sup> Aufgrund der hohen Prävalenz schmerzhafter Erkrankungen und Fieber und den potenziell negativen Auswirkungen ist, neben nicht-medikamentösen Maßnahmen, oftmals auch eine adäquate Schmerztherapie in der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der zuvor erläuterten Risiken indiziert.

Mehr als 50 % der Frauen nehmen während der Schwangerschaft frei verkäufliche Analgetika wie Paracetamol oder NSAID ein.<sup>22,23</sup> Damit gehören diese zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten in der Schwangerschaft.<sup>13,24</sup>

### **1.3 Einsatz und generelle Wirkmechanismen der Nicht-Opioid-Analgetika**

Zu der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika gehören die NSAID sowie die Substanzen Paracetamol und Metamizol. Sie wirken analgetisch und antipyretisch und werden bei milden bis moderaten Schmerzen eingesetzt. Die Gruppe der NSAID weist zusätzlich eine antiinflammatorische und, insbesondere Acetylsalicylsäure (ASS), eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung auf.<sup>25</sup> John Vane beschrieb im Jahr 1971 die Inhibition der Prostaglandinsynthese als Wirkmechanismus von ASS und anderen NSAID.<sup>26</sup> Für diese und folgende Studien wurde er im Jahr 1982 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.<sup>27</sup>

Prostaglandine stellen eine Gruppe von Gewebshormonen mit auto- oder parakriner Wirkung dar. Besonders Prostaglandin E<sub>2</sub> spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Fieber.<sup>28</sup> Ebenso sind Prostaglandine an inflammatorischen Prozessen als Entzündungs- und Schmerzmediatoren beteiligt.<sup>29,30</sup> Das Schlüsselenzym für die Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure ist die Prostaglandin-H<sub>2</sub>-Synthetase, welche aus zwei katalytischen Einheiten besteht. Der ersten Einheit, der Cyclooxygenase-Einheit, verdankt das Enzym seine geläufigere Bezeichnung Cyclooxygenase (COX). Im ersten Schritt erfolgt durch die COX-Einheit die Synthese von Prostaglandin G<sub>2</sub> aus Arachidonsäure. Im zweiten Schritt erfolgt durch die Peroxidase-Einheit eine Reduktion zu Prostaglandin H<sub>2</sub>, welches das Ausgangsprodukt für die Synthese biologisch aktiver Prostaglandin-Derivate und Thromboxan darstellt.<sup>31,32</sup> Allen oben genannten Nicht-Opioid-Analgetika gemeinsam ist, dass sie unter anderem über eine Hemmung der COX wirken.<sup>33-35</sup>

Es werden zwei Isoformen der COX unterschieden. Die COX-1 wird von einer Vielzahl verschiedener Zellen im Körper konstant exprimiert und beeinflusst zahlreiche physiologische Funktionen des Körpers. Sie wurde unter anderem in Thrombozyten, den Blutgefäßen der Nieren und der Magenmukosa nachgewiesen und spielt damit eine wichtige Rolle bei physiologischen Prozessen wie der Hämostase, Regulation der Nierendurchblutung und Zytoschutz der Magenmukosa.<sup>36-38</sup> Die COX-2 hingegen ist physiologisch nur in geringen Konzentrationen in den Zellen vorhanden, jedoch kommt es im Rahmen von Entzündungsprozessen zu einer schnellen Hochregulation der COX-2-Expression.<sup>39</sup>

### 1.3.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika

NSAID hemmen die Prostaglandinsynthese durch eine Inhibition der COX.<sup>26</sup> Die meisten NSAID blockieren dabei das Enzym reversibel, indem sie kompetitiv an das aktive Zentrum binden. ASS jedoch blockiert die Bindungsstelle der COX für Arachidonsäure durch Acetylierung und führt damit zu einer irreversiblen Hemmung.<sup>35</sup>

Es werden unselektive NSAID, die COX-1 und COX-2 gleichermaßen inhibieren und zu denen unter anderem die Substanzen ASS, Ibuprofen, Indometacin und Diclofenac gehören, von den selektiven COX-2-Inhibitoren, den Coxiben (z.B. Celecoxib, Etoricoxib), unterschieden.<sup>40</sup> Es gibt Hinweise darauf, dass NSAID einen Teil ihrer Wirkung auch über andere Vorgänge, wie beispielsweise eine Beeinflussung des Endocannabinoidsystems, bedingen.<sup>41</sup> Eine transplazentare Passage wurde für verschiedene NSAID sowie für ASS beschrieben.<sup>42-45</sup>

Die Wirkung von ASS ist dosisabhängig. Bei Anwendung von Dosierungen bis zu 2 mg/kg Körpergewicht kommt es zu einer irreversiblen Hemmung der Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese ohne Beeinflussung der Prostacyclinsynthese.<sup>46,47</sup> Aus diesem Grund wird es aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung in niedriger Dosierung zur Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen und von Präeklampsie eingesetzt.<sup>48</sup> In höherer Dosierung hemmt ASS jedoch auch die Prostacyclinsynthese und wirkt somit antiinflammatorisch und antipyretisch.<sup>49,50</sup>

### 1.3.2 Paracetamol

Paracetamol gilt seit vielen Jahren als Mittel der Wahl zur Therapie von Schmerzen und Fieber während der gesamten Schwangerschaft. Dabei kommen verschiedene Studien zu dem Ergebnis, dass etwa die Hälfte aller schwangeren Frauen wenigstens einmal Paracetamol während der Schwangerschaft einnimmt.<sup>23,51</sup>

Obwohl Paracetamol zu den am häufigsten eingenommenen Analgetika zählt und zudem als frei verkäufliches Medikament erhältlich ist, ist der exakte Wirkmechanismus weiterhin Gegenstand der Forschung. Hauptsächlich wird eine unspezifische Inhibition der COX und damit eine Hemmung der Prostaglandinsynthese angenommen.<sup>34,52,53</sup> Dabei fungiert Paracetamol als reduzierendes Kosubstrat der Peroxidase-Einheit, wobei es selbst oxidiert wird.<sup>54,55</sup> Dadurch verhindert es indirekt die Regeneration des Tyrosin-385\*-Radikals, welches für die Funktion der COX essenziell ist.<sup>56</sup> Paracetamol inhibiert in-vitro gleichermaßen beide Isoformen der COX. In-vivo weist die Wirkung jedoch gewebespezifische Unterschiede auf. Hohe Konzentrationen von Peroxiden und Arachidonsäure können die Wirkung von Paracetamol antagonisieren.<sup>57,58</sup> In Geweben mit hohen Peroxid- oder Arachidonsäure-Konzentrationen wie in Thrombozyten oder im Rahmen von Entzündungsprozessen kommt es daher nicht zu einer Inhibition der COX durch Paracetamol, weshalb es im Gegensatz zu den klassischen NSAID keine relevante thrombozytenaggregationshemmende und antiphlogistische Wirkung aufweist.<sup>57</sup>

Über eine mögliche weitere Isoform der COX, die COX-3, bei der es sich vermutlich um eine Splicing-Variante der COX-1 handelt, wurde im Jahr 2002 berichtet. Die COX-3 wurde bei Hunden sehr effektiv durch Paracetamol gehemmt.<sup>59</sup> Anschließende Untersuchungen hierzu gehen jedoch nicht von einer klinischen Relevanz beim Menschen aus, da das menschliche Enzym eine andere Aminosäuresequenz aufweist und daher vermutlich katalytisch nicht aktiv ist.<sup>60,61</sup>

Zusätzlich scheinen andere Mechanismen an der analgetischen und antipyretischen Wirkung von Paracetamol und seinen Metaboliten beteiligt zu sein. Hierbei wurden unter anderem Einflüsse auf das Serotonin- und Endocannabinoidsystem sowie auf *transient-potential-receptor-channels* (TRP-Kanäle) beschrieben. Bei Letzteren handelt es sich um eine Familie von Ionenkanälen, die eine wichtige Rolle unter anderem in der Schmerzwahrnehmung spielen.<sup>62-66</sup>

Nach systemischer Applikation passiert Paracetamol leicht und schnell die Blut-Hirn-Schranke und entfaltet seine analgetische und antipyretische Wirkung überwiegend im zentralen Nervensystem, wohingegen es kaum eine lokale bzw. periphere Wirkung aufweist.<sup>67-69</sup> Paracetamol ist gut plazentagängig und die fetalen Medikamentenspiegel sind ähnlich denen der Mutter.<sup>70,71</sup>

### 1.3.3 Metamizol

Metamizol ist eine antipyretisch und potent analgetisch wirksame Substanz ohne nennenswerte antiinflammatorische Eigenschaften.<sup>72</sup> Sie wird daher nicht den klassischen NSAID zugeordnet. Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf den pharmakologisch aktiven Metaboliten

Methylaminoantipyrin und Aminoantipyrin.<sup>73</sup> Es kommt zu einer schnellen Passage der Blut-Hirn-Schranke.<sup>74</sup> Der genaue Wirkmechanismus ist weiterhin nicht eindeutig geklärt, es wird jedoch eine kombinierte periphere und zentrale Wirkung angenommen. Es interagiert in-vitro gleichermaßen mit beiden COX-Isoformen und führt zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese.<sup>73,75,76</sup> In-vivo wurde jedoch eine COX-2 selektive Wirkung beobachtet, welche auf chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanz beruht und für das mildere Nebenwirkungsprofil bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen im Vergleich zu den klassischen NSAID verantwortlich zu sein scheint.<sup>77</sup> Die Inhibition der Prostaglandinsynthese scheint nicht die Folge einer Inaktivierung der COX durch Bindung an das aktive Zentrum zu sein, sondern über eine Beeinflussung der katalytischen Aktivität des Enzyms durch Veränderungen des Oxidationsstatus stattzufinden.<sup>78</sup> Ferner scheint auch Metamizol seine Wirkung auf anderen Wegen, wie beispielsweise durch eine Beeinflussung des Endocannabinoidsystems, zu entfalten.<sup>41</sup>

## **1.4 Anwendung von Prostaglandinsynthese-Inhibitoren während der Schwangerschaft**

Neben den Indikationen zur analgetischen und antipyretischen Therapie wurden NSAID, davon insbesondere Indometacin, vielfach aufgrund der Prostaglandin-antagonistischen Wirkung zur Tokolyse bei vorzeitigen Wehen und drohender Frühgeburt eingesetzt.<sup>79,80</sup> Bereits vor über 30 Jahren wurden jedoch Fallberichte und Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen einer maternalen Indometacin-Exposition und der Entwicklung eines Oligohydramnions sowie fetalen und neonatalen Komplikationen beobachteten.<sup>81</sup> Hierbei wurde insbesondere auf das Risiko einer vorzeitigen Ductusverengung beim Fetus und einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) hingewiesen.<sup>82-85</sup>

### **1.4.1 Einflüsse auf den fetalen Ductus arteriosus**

Der fetale Blutkreislauf unterscheidet sich vom neonatalen sowohl funktionell als auch anatomisch. Intrauterin findet der Gasaustausch nicht über die Lungen statt, sondern über die Plazenta. Aufgrund der fehlenden Ventilation der Lunge besteht ein erhöhter vaskulärer Widerstand in den Pulmonalarterien.<sup>86</sup> Nur etwa 10 % des fetalen Herzzeitvolumens fließen durch den Lungenkreislauf.<sup>87</sup> Der übrige Anteil gelangt über zwei fetale Shuntverbindungen, das Foramen ovale und den Ductus arteriosus (Botalli), in den linken Körperkreislauf. Der Ductus arteriosus stellt eine Gefäßverbindung zwischen dem Truncus pulmonalis und der Aorta descendens dar, durch die etwa 50-60 % des fetalen Herzzeitvolumens fließen.<sup>87,88</sup> Nach der

Geburt erfolgen zahlreiche physiologische Anpassungen. Mit Beginn der Ventilation und Anstieg der Sauerstoffsättigung kommt es zu einem Abfall des pulmonalen vaskulären Widerstands.<sup>89,90</sup> Bei der Durchtrennung der Nabelschnur wird das Gefäßbett der Plazenta, welches einen sehr geringen Widerstand aufweist, vom kindlichen Kreislauf getrennt. Dadurch erhöht sich der Druck im linken Körperkreislauf des Neugeborenen. Dies wiederum führt zu einem Druckanstieg im linken Atrium und dadurch zum Verschluss des Foramen ovale.<sup>91,92</sup> Da der pulmonalarterielle Druck nun niedriger als der systemische Druck ist, kommt es zu einer Flussumkehr im Ductus arteriosus.<sup>93</sup> Durch den erhöhten Sauerstoffgehalt des Blutes und sinkende Prostaglandinspiegel kommt es physiologisch zum funktionellen Verschluss des Ductus arteriosus innerhalb der ersten 24-72 Lebensstunden.<sup>94-96</sup>

Intrauterin spielen unter anderem die relativ geringe Sauerstoffsättigung, Prostaglandin E<sub>2</sub> und Prostacyclin eine wichtige Rolle bei der Offenhaltung des Ductus arteriosus.<sup>97-100</sup> Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese während der Schwangerschaft, beispielsweise durch die Einnahme von NSAID, kann zu einer Verengung oder auch zu einem Verschluss des fetalen Ductus arteriosus führen.<sup>101</sup> Hierbei handelt es sich um ein mitunter kritisches Krankheitsbild, das zu einer Volumenbelastung des rechten Herzens und infolge zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) und einer Rechtsherzdilatation führen kann. Daraus können sich schließlich Folgeerkrankungen wie beispielsweise ein Herzversagen oder ein Hydrops fetalis bis hin zum intrauterinen Fruchttod (IUFT) entwickeln.<sup>102-106</sup>

Es gibt Hinweise darauf, dass eine pränatale Ductusverengung postnatal zu einer PPHN führen kann.<sup>85,107</sup> Pathophysiologisch kann dies zum einen auf einer Vasokonstriktion der pulmonalen Arteriolen beruhen, da Prostaglandin E<sub>1</sub> und Prostaglandin E<sub>2</sub> als Vasodilatoren auch intrauterin wirken und deren Synthese durch NSAID gehemmt wird. Zum anderen kommt es durch die Verengung des Ductus arteriosus zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck infolge des erhöhten pulmonalen Blutflusses. Dies wiederum kann zu einem Umbau der pulmonalen Blutgefäße führen, was eine Hypertrophie glatter Muskelzellen und schließlich die Einengung des Gefäßlumens zur Folge hat.<sup>85,108-110</sup> Postnatal erhöht dies den pulmonalen vaskulären Widerstand mit dem klinischen Bild einer PPHN. Ferner wird vermutet, dass ein veränderter Prostanoid-Metabolismus zu einer vermehrten Freisetzung von gefäßverengenden (Thromboxan A<sub>2</sub>) gegenüber gefäßerweiternden (Prostacyclin, Stickstoffmonoxid [NO]) Substanzen führt.<sup>111</sup>

Des Weiteren wurde in tierexperimentellen Studien die paradoxe Reaktion einer Verzögerung des postnatalen Ductusverschlusses nach einer intrauterinen Exposition mit Indometacin oder anderen COX-Inhibitoren beobachtet.<sup>112,113</sup> Von Clyman et al. wurde unter anderem eine ischämiebedingte Umstrukturierung der Gefäßwand mit einer Vergrößerung der avaskulären

Zone und mit einem Untergang von glatter Muskulatur in der Media beschrieben, was eine verminderte Kontraktionsfähigkeit des Blutgefäßes bedingt.<sup>114</sup> Sodini et al. diskutierten als möglichen Mechanismus eine kompensatorische Hochregulation von NO als Vasodilatator nach Exposition mit Prostaglandinsynthese-Hemmern.<sup>115</sup> Hammerman et al. und Norton et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer pränatalen Tokolyse mit Indometacin und einer sowohl höheren Inzidenz als auch einem höheren Risiko für komplizierte Verläufe infolge des persistierenden Ductus arteriosus (PDA).<sup>116,117</sup> Ein PDA kann hämodynamische Auswirkungen auf den kindlichen Kreislauf haben und stellt einen Risikofaktor dar für erhöhte Morbidität und Mortalität bei neugeborenen Kindern.<sup>117,118</sup>

#### **1.4.2 Einflüsse auf die fetale Nierenentwicklung und -funktion**

Prostaglandine spielen in der Niere eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nierendurchblutung und des Natrium- und Wasserhaushalts sowie bei der Freisetzung von Renin.<sup>119,120</sup> Aufgrund der hohen Expression von COX-2 in der fetalen Niere im Vergleich zur adulten Niere sowie aufgrund von Studien an COX-2-Knockout-Mäusen wird ein relevanter Einfluss der COX-2 auf die fetale Nierenentwicklung angenommen.<sup>121,122</sup>

Folgen einer Inhibition der Prostaglandinsynthese durch NSAID sind eine Verminderung des renalen Blutflusses und eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate.<sup>123</sup> Des Weiteren kommt es zu einer Natrium- und Wasserretention und folglich zu einer verminderten Urinproduktion.<sup>124,125</sup> Walker et al. beschrieben eine Stimulation von Arginin-Vasopressin durch Indometacin als pathophysiologischen Mechanismus der fetalen Oligurie.<sup>126</sup> Nach Einnahme von NSAID während der zweiten Schwangerschaftshälfte kann sich dies klinisch durch eine Abnahme der Fruchtwassermenge und der Entwicklung eines Oligohydramnions zeigen, da ein Großteil der Fruchtwasserproduktion ab dem 2. Trimenon auf der fetalen Urinproduktion beruht.<sup>127,128</sup> Postnatal können eine neonatale Anurie und eine Niereninsuffizienz resultieren. Eine Regeneration der Nierenfunktion ist möglich, ebenso aber auch die Entwicklung einer permanenten Niereninsuffizienz.<sup>129</sup>

#### **1.4.3 Arzneimittelsicherheit von Paracetamol in der Fetalzeit**

Trotz gelegentlich postulierter Zusammenhänge zwischen einer Einnahme von Paracetamol im 1. Trimenon und dem Auftreten von angeborenen Fehlbildungen gilt Paracetamol aktuell als nicht teratogen beim Menschen.<sup>130,131</sup> Im 2. und 3. Trimenon gilt Paracetamol als Arzneimittel mit guter Verträglichkeit und einem hohen Erfahrungsumfang.<sup>132-134</sup> Durch eine Fallserie von Allegaert et

al. sowie einen Fallbericht von Corti et al. wurde jedoch kürzlich ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon und einer pränatalen Verengung des Ductus arteriosus postuliert.<sup>135,136</sup> Da in randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte, dass Paracetamol postnatal bei der Therapie eines PDA bei Frühgeborenen eine sichere und wahrscheinlich ebenso gut wirksame Alternative zu den Standardmedikamenten Ibuprofen und Indometacin darstellt,<sup>137</sup> wäre auch ein bereits pränatal auftretender verengender Effekt auf den Ductus arteriosus durch Paracetamol denkbar. Aufgrund dieser Studien und der COX-inhibitorischen Wirkung von Paracetamol sind ähnliche Auswirkungen auf den fetalen Blutkreislauf wie nach einer NSAID-Einnahme in der späten Schwangerschaft theoretisch nicht auszuschließen. Die Häufigkeit der Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft sowie die aktuelle Empfehlung als Analgetikum der ersten Wahl, insbesondere im 3. Trimenon, bieten einen dringlichen Anlass zur Evaluation der Sicherheit von Paracetamol bezüglich des Risikos einer pränatalen Ductusverengung. Auf die umfangreiche und kontroverse Diskussion zur intrauterinen Exposition mit Paracetamol im Zusammenhang mit Asthma,<sup>138</sup> Hodenhochstand<sup>139</sup> und späteren Verhaltensauffälligkeiten beim Kind<sup>140,141</sup> soll hier nicht näher eingegangen werden.

#### **1.4.4 Arzneimittelsicherheit von NSAID und Metamizol in der Fetalzeit**

Gut untersuchte NSAID, davon insbesondere Ibuprofen, gelten als Mittel der Wahl im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft zur analgetischen, antiinflammatorischen und antipyretischen Therapie. Im 3. Trimenon sind NSAID allerdings aufgrund des Risikos für eine pränatale Ductusverengung und eine fetale Nierenschädigung mit Entstehung eines Oligohydramnions kontraindiziert.<sup>142</sup> Nach Anwendung von ASS in prophylaktischer Dosierung („low-dose“) wurde bisher keine Verengung des Ductus arteriosus nachgewiesen.<sup>143,144</sup>

Fetotoxische Nebenwirkungen wurden sowohl für nicht-selektive NSAID als auch für COX-2-Inhibitoren und Metamizol beschrieben.<sup>124,145-147</sup> Das Risiko hierfür steigt mit zunehmendem Gestationsalter und insbesondere im Laufe des 3. Trimenons an.<sup>148,149</sup> Es gibt jedoch auch Fallberichte über eine Verengung des Ductus arteriosus oder das Auftreten eines Oligohydramnions nach Anwendung von NSAID im 2. Trimenon. So wurde in einem systematischen Review von Dathe et al. das Risiko für fetotoxische Nebenwirkungen nach einer NSAID-Exposition im 2. Trimenon untersucht. Dabei wurden in der Literatur unter anderem 33 Feten mit einer intrauterinen Ductusverengung und 10 Feten mit einem Oligohydramnion identifiziert. Auffällig war jedoch, dass die meisten Publikationen sich hauptsächlich auf



Nebenwirkungen einer Tokolyse mit Indometacin bezogen, während Studien zu anderen NSAID oder anderen Indikationen unterrepräsentiert waren.<sup>150</sup>

Aufgrund der Häufigkeit der Anwendung von NSAID als Analgetika und Antipyretika als auch aufgrund der potenziell schwerwiegenden Konsequenzen für den Fetus und das neugeborene Kind sind weitere Untersuchungen zur Risikoabschätzung fetotoxischer Nebenwirkungen nach NSAID-Exposition im 2. Trimenon erforderlich.

## **1.5 Zielsetzung**

Bei Paracetamol und den meisten NSAID handelt es sich um freiverkäufliche Medikamente, die häufig in der Schwangerschaft eingenommen werden. Dennoch gibt es ausgesprochen wenige Studien, die gezielt die Sicherheit dieser Wirkstoffe in der Fetalperiode der Schwangerschaft untersucht haben. Evidenzbasierte Erkenntnisse bilden jedoch die Grundlage der individuellen Risikobewertung für eine sichere Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft. Dies bietet einen dringlichen Anlass, die Sicherheit von Paracetamol im 3. Trimenon und die von NSAID und Metamizol insbesondere im 2. Trimenon zu evaluieren. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, das Risiko für eine intrauterine Verengung des Ductus arteriosus und eine fetale Nierenschädigung oder ein Oligohydramnion nach Exposition mit Paracetamol, NSAID und Metamizol zu untersuchen. Damit wird ein wichtiger Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft geleistet.

### **1.5.1 Hauptfragestellungen**

Es wurden zwei separate Kohortenstudien auf Basis von Beobachtungsdaten durchgeführt.

In der ersten Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol wurde untersucht, ob ein erhöhtes Risiko vorliegt für das Auftreten der studienspezifischen Endpunkte in einer Kohorte mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon im Vergleich zu einer ausschließlich im 1. und 2. Trimenon mit Paracetamol exponierten Vergleichskohorte.

In der zweiten Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol wurde das Risiko für das Auftreten der studienspezifischen Endpunkte in einer Kohorte mit einer Exposition mit NSAID, ASS (> 300 mg/d) oder Metamizol im 2. und 3. Trimenon mit einer nur im 1. Trimenon mit den Studienmedikamenten exponierten Vergleichskohorte verglichen.

Die zu untersuchenden fetotoxischen Effekte wurden in pränatale und postnatale Endpunkte unterteilt. Zu den pränatalen Endpunkten zählen:

- das Auftreten einer pränatalen Verengung oder eines pränatalen Verschlusses des Ductus arteriosus,
- eine Reduktion der Fruchtwassermenge, ein Oligohydramnion oder ein Anhydramnion,
- das Auftreten eines Spontanaborts, intrauterinen Fruchttods oder einer Totgeburt.

Folgende postnatale Endpunkte wurden definiert:

- das Auftreten eines persistierenden Ductus arteriosus beim Neugeborenen,
- eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, Dilatation oder Hypertrophie des rechten Ventrikels,
- eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen,
- neonatale Einschränkungen der Nierenfunktion, Oligo- oder Anurie und Niereninsuffizienz.

### **1.5.2 Nebenfragestellungen**

Neben der Auswertung der prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufe im Rahmen der Kohortenstudien wurde das Auftreten der definierten Studienendpunkte sowohl bei Paracetamol als auch bei den NSAID und Metamizol zusätzlich in retrospektiv erfassten Fallberichten überprüft. Für die NSAID-Studie wurden zusätzlich topische (nicht systemische) Anwendungen bezüglich des Risikos für das Auftreten der definierten Studienendpunkte separat ausgewertet.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien auf Basis der Daten prospektiv erfasster Schwangerschaftsverläufe. „Prospektiv“ bedeutet in diesem Kontext, dass der Zeitpunkt des Erstkontakts zum PVZ für Embryonaltoxikologie während der Schwangerschaft stattfand und zu diesem Zeitpunkt weder der Schwangerschaftsausgang noch pathologische Befunde aus pränatalen Untersuchungen bekannt waren. Es erfolgte dann eine Beobachtung des Schwangerschaftsverlaufs (Follow-Up). Zu betonen ist, dass zum Zeitpunkt des Studienbeginns die Datenerhebung bereits abgeschlossen war und es sich somit definitionsgemäß nicht um ein prospektives Studiendesign handelt.

Für die Durchführung der Studie wurden alle in der Datenbank des PVZ für Embryonaltoxikologie erfassten Fälle schwangerer Patientinnen berücksichtigt, die im Studienzeitraum nach dem 01.01.2008 Kontakt mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie aufgenommen hatten, deren errechneter Geburtstermin vor dem 31.12.2017 lag und die eine Exposition mit NSAID oder Paracetamol in der Schwangerschaft angegeben hatten.

- Die Studienkohorte der ersten Studie umfasst Schwangerschaften mit einer Paracetamol-Exposition mindestens im 3. Trimenon, die mit einer Vergleichskohorte aus Schwangerschaften mit Paracetamol-Exposition ausschließlich im 1. oder 2. Trimenon verglichen wurden.
- In der zweiten Studie erfolgte der Vergleich zwischen Schwangerschaften mit NSAID- und Metamizol-Exposition im 2. oder 3. Trimenon und Schwangerschaften, die ausschließlich im 1. Trimenon mit NSAID und/oder Metamizol exponiert waren. Auf diese Studie wird im Weiteren als „NSAID-Studie“ Bezug genommen.

### 2.2 Ethikvotum und Studienregistrierung

Das Design der Studie sowie das Studienprotokoll wurden der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und am 14. August 2018 mit einem positiven Votum versehen. Die Studien wurden am 02.11.2018 im Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nummer DRKS00015617 registriert.

## **2.3 Fallauswahl und Datenerhebung**

Die Daten der hier durchgeführten Studien stammen aus der Datenbank des PVZ für Embryonaltoxikologie. Die Erhebung der Daten erfolgte im Vorfeld im Rahmen eines Routineprozesses. Die Kontaktaufnahme zum Institut erfolgte telefonisch, per E-Mail, Fax oder online über einen Fragebogen durch medizinisches Fachpersonal (vorrangig Ärztinnen und Ärzte), die Schwangere selbst oder ihre Angehörigen. Für die individuelle, telefonische Beratung und Risikoeinschätzung wurden Daten zu bereits erfolgter oder geplanter Wirkstoffexposition einschließlich frei verkäuflicher Medikamente und Genussmittel erhoben. Des Weiteren wurden beratungsrelevante Details zum bisherigen Schwangerschaftsverlauf einschließlich den Ergebnissen vorgeburtlicher Diagnostik und zur Eigen- und Familienanamnese der Patientin erfragt, ebenso wie der Body-Mass-Index (BMI), Beruf und Ausbildungsabschluss. Bei den erfassten Schwangerschaften wurde nach Zustimmung ein Follow-Up zur Erfassung des Schwangerschaftsverlaufs und -ausgangs vereinbart. Alle Beratungen wurden auf einem standardisierten Bogen dokumentiert und archiviert. Der ausführliche Beratungsbogen, der am PVZ für Embryonaltoxikologie aktuell verwendet wird, befindet sich im Anhang dieser Arbeit (A1).

### **2.3.1 Das Follow-Up**

Bei Zustimmung zu einem Follow-Up wurde dieses ca. 8 Wochen nach dem errechneten Entbindungstermin entweder über einen strukturierten Fragebogen üblicherweise per Post, E-Mail oder über ein Telefoninterview mit der Patientin oder der Person, die vom PVZ für Embryonaltoxikologie beraten worden ist, erhoben. Es wurden Informationen erfragt zu Medikamentenexposition, pränataler Diagnostik, Schwangerschaftsverlauf und Geburt, Komplikationen und Schwangerschaftswoche (SSW) zur Entbindung. Auch wurden Daten zum Neugeborenen erhoben wie die Apgar-Werte, Geburtsmaße (Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang), angeborene Fehlbildungen und postnatale Auffälligkeiten sowie den Befunden und Körpermaßen bei den kindlichen Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 in Deutschland. Ärztliche Untersuchungsbefunde wurden bei der Dokumentation und Beurteilung der Daten berücksichtigt. Der ausführliche Follow-Up Bogen, der am PVZ für Embryonaltoxikologie aktuell verwendet wird, befindet sich im Anhang dieser Arbeit (A2).

### **2.3.2 Dokumentation**

Relevante Daten, die im Rahmen des individuellen Beratungsprozesses und des Follow-Ups erhoben wurden, sind standardisiert in die institutsinterne Dokumentationsdatenbank

VigilanceONE (Embryotox-Datenbank) übertragen worden. Zudem wurden Beratungsprotokolle, Follow-Up Fragebögen und zusätzliche Befunde oder Unterlagen archiviert.

## **2.4 Studienkohorten**

Für die Studien wurde in einem ersten Schritt ein gemeinsamer Datenexport aus der Embryotox-Datenbank nach den folgenden Kriterien durchgeführt:

- Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie nach dem 01.01.2008 und errechneter Geburtstermin vor dem 31.12.2017 (Studienzeitraum),
- Follow-Up vollständig<sup>1</sup> erhoben,
- Exposition der schwangeren Patientin (maternal) mit der definierten Studienmedikation (NSAID, Metamizol oder Paracetamol) während der Schwangerschaft.

Der Datenexport wurde auf Plausibilität und Vollständigkeit der Daten überprüft. Bei Unstimmigkeiten konnten Informationen mithilfe von archivierten Akten abgeglichen und gegebenenfalls ergänzt bzw. korrigiert werden. An dem finalen Datenexport wurden die Auswertungen durchgeführt. Zunächst wurden alle Fälle des Datenexports anhand des Expositionszeitpunkts mit den Studienmedikamenten und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichs- oder Studienkohorte für Paracetamol oder NSAID zugeordnet. Dieser Zuordnungsprozess erfolgte verblindet und unabhängig von der Kenntnis des Schwangerschaftsverlaufs oder -ausgangs, da in diesem Export hierzu noch keine Informationen enthalten waren. In einem weiteren Datenexport erfolgte dann die Durchsicht der eingeschlossenen Fälle nach den in den Hauptfragestellungen aufgeführten, definierten Endpunkten dieser Studie (siehe 1.5.1).

### **2.4.1 Definition der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Daten zu Schwangerschaftsverläufen im Studienzeitraum berücksichtigt, deren Follow-Up bis zum Datum des finalen Datenexports (27.09.2018) vollständig abgeschlossen war.

Zu den allgemeinen Einschlusskriterien zählten zudem:

- eine systemische Exposition mit den Studienmedikamenten (oral, intravenös, rektal, intramuskulär),

---

<sup>1</sup> Bei teilweise fehlenden Angaben beim Follow-Up wurde bei den entsprechenden Fällen nach dem Export fallbezogen geprüft, ob die erhobenen Daten für einen Einschluss in die Studie ausreichend waren.

- die Exposition mit den Studienmedikamenten nach dem Zeitpunkt der Konzeption (definiert als SSW  $\geq 2+0$ ).

Entsprechend galten folgende allgemeine Ausschlusskriterien:

- topische Exposition (z.B. oropharyngeal, intraartikulär, aurikulär, nasal, epidermal) und
- präkonzeptionelle Exposition (definiert als SSW  $< 2+0$ ).

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bzw. des Erstkontakts mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie spielte für den Studieneinschluss keine Rolle. Eine Komedikation mit embryo- oder fetotoxischen Medikamenten war kein Ausschlusskriterium. Bei Beobachtung eines definierten Studienendpunkts wurde jeder Fall einzeln auf Kausalität auch unter Berücksichtigung einer eventuell bestehenden Komedikation geprüft.

Die Einschlusskriterien erlaubten zudem:

- in der Paracetamol-Studie eine Komedikation der Kohorten mit NSAID im 1. Trimenon sowie
- in der NSAID-Studie eine Komedikation der Kohorten mit Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft.

Aus diesem Grund war es möglich, dass Studienfälle aus der Paracetamol-Studie ebenso die Einschlusskriterien für die Vergleichskohorte der NSAID-Studie erfüllten.

Die Schwangerschaftsdrittel waren wie folgt definiert:

- 1. Trimenon von SSW 2+0 bis SSW 12+6,
- 2. Trimenon von SSW 13+0 bis SSW 26+6,
- 3. Trimenon von SSW 27+0 bis Ende der Schwangerschaft.

Die SSW beziehen sich auf das sonografisch festgelegte Gestationsalter in der Frühschwangerschaft oder, sofern nicht vorhanden, auf den ersten Tag der letzten Menstruation (post menstruationem). Die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien für die NSAID- und Paracetamol-Kohorten werden in den folgenden Absätzen dargestellt.

#### **2.4.2 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol**

In der Paracetamol-Studie wurden die Schwangerschaften und Schwangerschaftsausgänge von Patientinnen, die im 3. Trimenon mit Paracetamol exponiert waren, mit denen verglichen, die ausschließlich im 1. und im 2. Trimenon exponiert waren.

In die Paracetamol-Studienkohorte wurden jene Fälle eingeschlossen, die zusätzlich zu den allgemeinen Einschlusskriterien im 3. Trimenon (SSW  $\geq$  27+0) mit Paracetamol exponiert waren. Eine Exposition mit Paracetamol zu einem früheren Zeitpunkt in oder vor Beginn der Schwangerschaft mit fortgesetzter Einnahme bis ins 3. Trimenon war möglich. Der Vergleichskohorte wurden die Fälle zugeteilt, die eine Paracetamol-Exposition ausschließlich im 1. und/oder 2. Trimenon (SSW 2+0 bis 26+6) aufwiesen. Auch hier durfte Paracetamol bereits vor Beginn der Schwangerschaft eingenommen worden sein. Die Dauer der Paracetamol-Einnahme oder die Dosis waren für den Einschluss in die Studie zunächst unerheblich. In beiden Kohorten war eine systemische Koexposition mit NSAID, ASS ( $>$  300 mg/d) oder Metamizol ausschließlich im 1. Trimenon (SSW  $\leq$  12+6) erlaubt. Koexpositionen mit ASS in prophylaktischer Dosierung ( $<$  300 mg/d) oder mit topisch angewendeten NSAID durften während der gesamten Schwangerschaft bestehen.

Für beide Kohorten galten zusätzlich zu den allgemeinen Kriterien unter 2.4.1 folgende Ausschlusskriterien:

- systemische Koexposition mit NSAID oder ASS  $>$  300 mg/d im 2. oder 3. Trimenon (SSW  $\geq$  13+0)
- systemische Koexposition mit NSAID oder ASS  $>$  300 mg/d zu einem unbekanntem oder nicht nachvollziehbaren Zeitpunkt in der Schwangerschaft
- uneindeutige Angabe zum Zeitpunkt der Exposition mit Paracetamol (keine Zuordnung zu einem Trimenon möglich)
- Ende der Schwangerschaft vor Beginn des 3. Trimenon (SSW  $<$  27+0) durch Frühgeburt, Spontanabort, IUFT oder Schwangerschaftsabbruch.

Mehrlingsschwangerschaften, bei denen es zum Abort oder IUFT eines Embryos oder Fetus im 1. oder 2. Trimenon kam und die Schwangerschaft mit einem Fetus über SSW 27+0 hinaus fortbestand, wurden in die Studie eingeschlossen.

### **2.4.3 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol**

In der NSAID-Studie wurden die Schwangerschaften von Patientinnen, die eine NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. oder im 3. Trimenon aufwiesen, mit denen verglichen, die ausschließlich im 1. Trimenon mit der Studienmedikation exponiert waren.

Alle Wirkstoffe, welche im Rahmen dieser Studie zu den NSAID gezählt wurden und nach denen der Export aus der Embryotox-Datenbank durchgeführt worden ist, sind im folgenden Abschnitt alphabetisch aufgelistet:

Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Alminoprofen, Aminophenazon, Apricoxib, Azapropazon, Benzydamin, Bromfenac, Bufexamac, Calciumcarbasalat, Celecoxib, Clofezon, Dercoxib, Dexibuprofen, Dexindoprofen, Dexketoprofen, Diacerein, Diclofenac, Diflunisal, Droxicam, Etodolac, Etofenamat, Etoricoxib, Felbinac, Fenbufen, Fenoprofen, Fentiazac, Feprazon, Flufenamin(säure), Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Indoprofen, Kebuzon, Ketoprofen, Ketorolac, Lonazolac, Lornoxicam, Loxoprofen, Lumiracoxib, Lysinacetylsalicylat, Meclofenamin(säure), Mefenamin(säure), Meloxicam, Metamizol, Mofebutazon, Morniflummat, Nabumeton, Naproxen, Nepafenac, Nifenazon, Nifluminsäure, Nimesulid, Orgotein, Oxaceprol, Oxametacin, Oxaprozin, Oxyphenbutazon, Paracetamol, Parecoxib, Phenazon, Phenylbutazon, Piroxicam, Pirprofen, Proglumetacin, Propyphenazon, Proquazon, Rofecoxib, Salicylamid, Sulindac, Suprofen, Tenidap, Tenoxicam, Tiaprofensäure, Tolfenamin(säure), Tolmetin, Valdecoxib, Zomepirac.

Zusätzlich zu den allgemeinen Einschlusskriterien musste für den Einschluss in die Studienkohorte eine Exposition mit NSAID oder Metamizol im 2. oder 3. Trimenon ( $SSW \geq 13+0$ ) bestanden haben. Alle Fälle mit einer NSAID- oder Metamizol-Exposition ausschließlich im 1. Trimenon ( $SSW \leq 12+6$ ) wurden der Vergleichskohorte zugeordnet. In beiden Kohorten durften die Studienmedikamente bereits zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft oder vor Beginn der Schwangerschaft eingenommen worden sein. Komedikationen mit Paracetamol sowie mit ASS in prophylaktischer Dosierung ( $< 300 \text{ mg/d}$ ) oder topisch verabreichten NSAID durften während der gesamten Schwangerschaft bestanden haben. Für die übrigen Wirkstoffe der NSAID bestanden keine Einschränkungen bezüglich der Einnahmedauer oder Dosierung.

Neben den allgemeinen Ausschlusskriterien führten in beiden Kohorten folgende Gründe zu einem Ausschluss aus der Studie:

- eine NSAID-Exposition zu einem unbekanntem oder nicht nachvollziehbarem Zeitpunkt in der Schwangerschaft,
- die alleinige Medikation mit ASS in niedriger Dosierung ( $< 300 \text{ mg/d}$ ) sowie
- das Ende der Schwangerschaft vor Beginn des 2. Trimenons ( $SSW \leq 12+6$ ) durch Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch.



Mehrlingsschwangerschaften, bei denen es zum Abort eines Embryos im 1. Trimenon kam und die Schwangerschaft darüber hinaus bis mindestens ins 2. Trimenon fortbestand, wurden in die Studie eingeschlossen.

#### **2.4.4 Besondere Herausforderungen bei der Einteilung der Kohorten**

Die häufige Einnahme der Studienmedikamente als Bedarfsmedikation stellte für beide Studien bei der Einteilung der Kohorten aufgrund von ungenauen Angaben zu Häufigkeit, Dauer oder Zeitpunkt der Einnahme eine besondere Herausforderung dar. Bei diesen Fällen wurde individuell geprüft, ob die verfügbaren Daten für einen Einschluss in die Studie ausreichend waren.

Für einen Einschluss in die Paracetamol-Studie galt, dass die Exposition gut nachvollziehbar entweder für die Studienkohorte dem 3. Trimenon oder für die Vergleichskohorte dem 1. oder 2. Trimenon zuzuordnen sein musste. Für die Studienkohorte musste bei Einnahme von Paracetamol als Bedarfsmedikation entweder das 3. Trimenon angegeben worden sein oder bei mehrfacher Anwendung eine regelmäßige Einnahme während der gesamten Schwangerschaft aus der Dokumentation hervorgehen (z.B. regelmäßig 1x/Woche).

Dieselben Kriterien galten auch für die NSAID-Studie für die Zuordnung zur Studienkohorte mit einer NSAID- oder Metamizol-Exposition bei Bedarf im 2. oder 3. Trimenon oder zur Vergleichskohorte mit einer gelegentlichen Exposition im 1. Trimenon.

Eingeschlossen werden konnten Studienfälle, deren Angaben

- sich auf einen Kalendermonat, Schwangerschaftsmonat oder sonstigen begrenzten Zeitraum bezogen, in dem eine gelegentliche Einnahme bei Bedarf erfolgte und eine Zuordnung zu einer SSW oder einem Trimenon möglich war und
- auf eine regelmäßige Einnahme hindeuteten (z.B. „1x pro Woche“, „mehrmals pro Monat“, „während der gesamten Schwangerschaft“).

Zum Ausschluss aus der Studie führten Angaben, die keinen Rückschluss auf ein Trimenon oder eine SSW zuließen wie „gelegentlich“, „bei Bedarf“ oder „selten“. Ebenso mussten Fälle ausgeschlossen werden, bei denen ohne weitere Informationen nur angegeben war, wie häufig oder an wie vielen Tagen die Einnahme des Medikaments in der Schwangerschaft erfolgte (zum Beispiel „10 Mal in der Schwangerschaft“).

### **2.4.5 Retrospektive Fallberichte**

Retrospektive Fallberichte bezeichnen in dieser Arbeit solche, die dem PVZ für Embryonaltoxikologie nach Auftreten einer Komplikation während oder nach Ende der Schwangerschaft gemeldet wurden und bei denen meist der Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung durch maternal in der Schwangerschaft eingenommene Medikamente bestand. Da auffällige Schwangerschaftsverläufe aus diesem Grund unter retrospektiv berichteten Fällen deutlich überrepräsentiert sind, erfolgte die Auswertung dieser retrospektiven Fallberichte separat von den prospektiv erfassten Studienfällen, bei denen der Schwangerschaftsverlauf bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung unauffällig war (siehe auch 2.1).

### **2.4.6 Topische Anwendungen von NSAID**

Analog zum Vorgehen bei den systemisch mit NSAID und Paracetamol exponierten Schwangerschaften wurden alle prospektiv erfassten Schwangerschaften mit ausschließlich topischer NSAID-Exposition im 2. oder 3. Trimenon in Bezug auf die fetotoxischen Endpunkte der Studie separat betrachtet und ausgewertet. Zu den topischen Applikationsformen zählten hierbei aurikulär, ophthalmisch, nasal, intraartikulär, transdermal und oropharyngeal. Die Auswertung erfolgte für diese Fälle rein deskriptiv und ausschließlich in Bezug auf die fetotoxischen Endpunkte ohne eine entsprechende Vergleichskohorte.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Für die Auswertung der in der vorliegenden Studie erhobenen Daten wurden die Studien- und Vergleichskohorten mithilfe deskriptiver Statistik gegenübergestellt.

### **2.5.1 Charakteristika der Kohorten**

Zur Auswertung der Indikationen für eine Paracetamol- oder NSAID-Einnahme wurden die angegebenen Erkrankungen verschiedenen Organsystemen zugeordnet und auf diese Weise kategorisiert und zusammengefasst. Dabei wurden für die Paracetamol Studienkohorte alle Expositionen im 3. Trimenon und für die NSAID Studienkohorte alle Expositionen im 2. und 3. Trimenon berücksichtigt. Auch für die Angaben zu den verschiedenen Wirkstoffen innerhalb der Substanzklasse der NSAID und zu Mehrfachexpositionen wurden ausschließlich Expositionen im 2. und 3. Trimenon berücksichtigt. Angegeben wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten. Für die Angabe der SSW der spätesten Exposition wurden der Median und Interquartilsabstand (IQA) berechnet sowie das jeweilige Minimum (Min) und Maximum (Max) angegeben.

### **2.5.2 Maternale Charakteristika der Kohorten**

Zur Beschreibung und zum Vergleich der mütterlichen Charakteristika der Kohorten wurden zahlreiche Parameter ausgewertet und für die jeweilige Studien- und Vergleichskohorte gegenübergestellt. Für die Werte Alter, BMI und die SSW bei Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie wurden der Median und der IQA berechnet sowie die Minimal- und Maximalwerte angegeben. Für die Angaben zu Bildungsgrad, Alkohol- und Nikotinkonsum, Einstellung zur aktuellen Schwangerschaft (geplant ja/nein), Anzahl vorheriger Schwangerschaften, Anzahl vorheriger Fehlgeburten und Kinder aus vorherigen Schwangerschaften mit Fehlbildungen wurden jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet.

### **2.5.3 Neonatale Charakteristika der Kohorten**

Zur Beschreibung und zum Vergleich der neonatalen Charakteristika der Kohorten wurde ein ähnliches Vorgehen wie für die maternalen Charakteristika gewählt. Für das Gestationsalter zur Geburt und die kindlichen Körpermaße wie Kopfumfang, Gewicht und Körperlänge wurden der Median und der IQA berechnet sowie die Minimal- und Maximalwerte angegeben. Für die Angaben zu Frühgeburtlichkeit und Geschlecht wurden jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Zur Berechnung wurden die vorhandenen Daten aller lebend geborenen Kinder genutzt. Für die Übersicht der Fälle mit definierten Studienendpunkten wurden zur Wahrung der Anonymität der Patientinnen die Geburtsgewichte in Perzentilen angegeben. Die Berechnung erfolgte nach Voigt.<sup>151</sup>

### **2.5.4 Fetotoxische Endpunkte**

Alle Fälle des finalen Datenexports wurden auf das Vorliegen der definierten Endpunkte dieser Studie geprüft. Die Ergebnisse wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für die pränatalen Endpunkte (Verengung des Ductus arteriosus, Oligohydramnion, Spontanabort oder IUFT) wurde hierbei die Anzahl der Schwangerschaften mit dem spezifischen Endpunkt durch die Anzahl der Schwangerschaften in der entsprechenden Kohorte geteilt. Ein Endpunkt wurde nur als solcher gezählt, wenn die mütterliche Exposition mit einem der Studienmedikamente zeitlich vor oder während des Auftretens des Endpunkts erfolgt war. Für das Oligohydramnion als Endpunkt gilt, dass dieses nicht als Studienendpunkt gezählt wurde, wenn es infolge eines vorzeitigen Blasensprunges aufgetreten war. Für die postnatalen Endpunkte (PDA, PPHN,

pathologische Auffälligkeiten der Nieren oder Nierenfunktion) erfolgte die Division der Anzahl der Endpunkte durch die Anzahl der lebend geborenen Kinder der jeweiligen Kohorte.

### **2.5.5 WHO-UMC system for standardised case causality assessment**

Um die identifizierten Fälle der NSAID-Studie mit einem definierten Endpunkt hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten des Endpunkts zu bewerten, wurde ein von dem Uppsala Monitoring Centre (UMC) für Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz der Weltgesundheitsorganisation (englisch World Health Organization, WHO) entwickeltes Tool, das „*system for standardised case causality assessment*“ benutzt. Dieses Tool wurde entwickelt, um einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Arzneimittelexposition und dem Auftreten einer Nebenwirkung einzuschätzen, da diagnostische Tests hierfür in der Regel nicht zur Verfügung stehen und eine erneute Exposition mit dem Arzneimittel selten ethisch vertretbar ist.<sup>152</sup> Mithilfe dieser Kriterien wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang als „unwahrscheinlich“ (unlikely), „möglich“ (possible), „wahrscheinlich“ (probable) oder „sicher“ (certain) eingestuft. Die Bewertung erfolgte innerhalb eines Expertenteams bestehend aus der Promovendin und zwei Beschäftigten des PVZ für Embryonaltoxikologie mit langjähriger Erfahrung im Bereich der Forschung und Beratung zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft. Die meisten Studienfälle waren eindeutig zuzuordnen, wenige Studienfälle wurden hinsichtlich der Zuordnung diskutiert und im Konsens eingruppiert. Das *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* wurde ausschließlich für die pränatalen Endpunkte dieser Studie angewandt, da nur in diesen Fällen das Kriterium des zeitlichen Zusammenhangs beurteilt werden konnte.

## **2.6 Hilfsmittel**

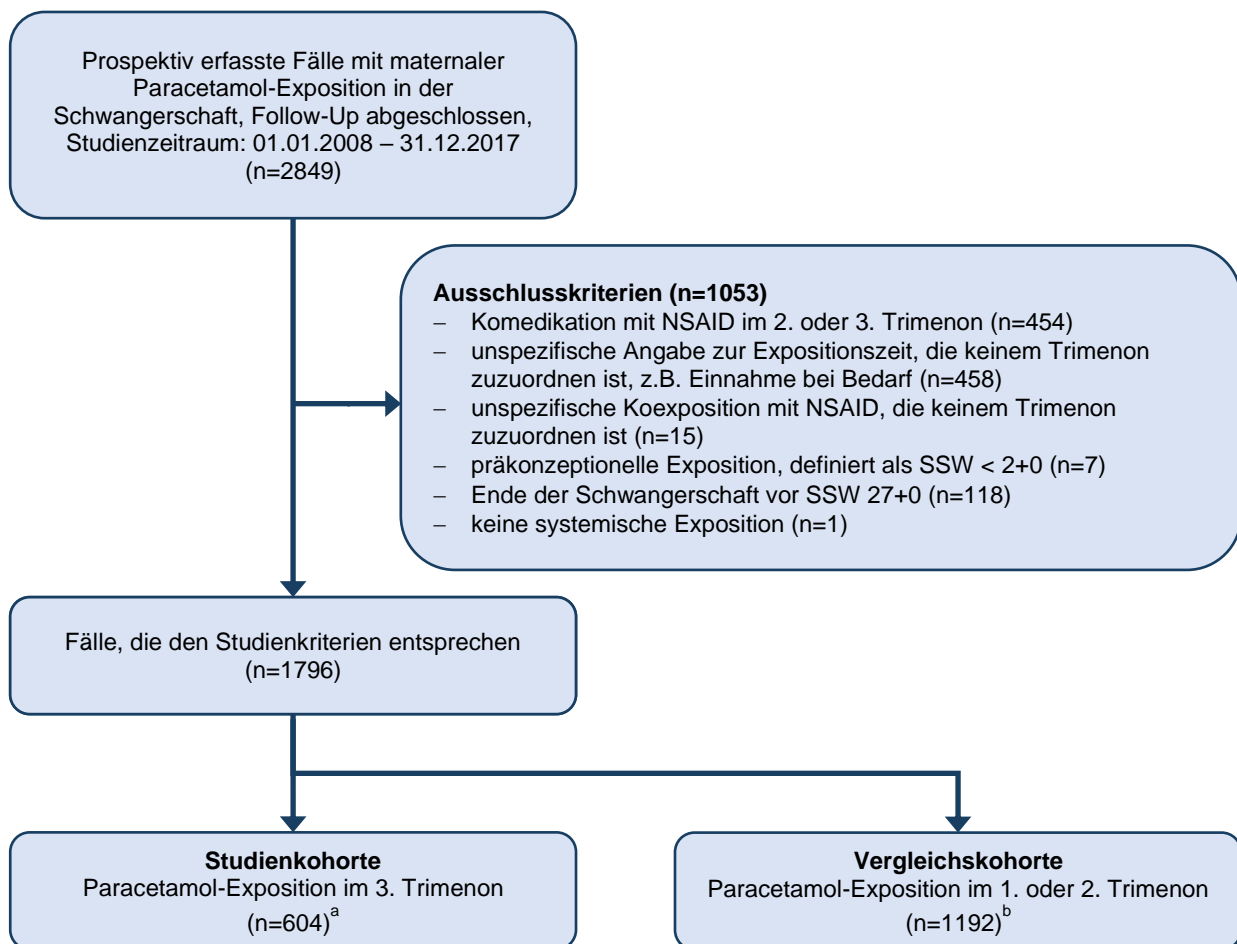
Für die Erstellung dieser Arbeit wurden die im Folgenden aufgeführten Hilfsmittel verwendet. Die Durchsicht und Kontrolle des Datenexports, welcher zuvor aus der Dokumentationssoftware VigilanceONE (PharmApp Solutions GmbH, Wuppertal, Deutschland) erstellt wurde, erfolgten mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten). Die Literaturrecherche wurde in PubMed und Google Scholar durchgeführt und die Literatur mit dem Programm EndNoteX8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, Vereinigte Staaten) verwaltet. Für die Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel, SPSS Statistics 26 (IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten) und R 3.3 (R Development Core Team, Vienna, Austria) verwendet. Der Text wurde mit Microsoft Word verfasst (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol

#### 3.1.1 Zuteilung der Studien- und Vergleichskohorte

In der Embryotox-Datenbank wurden zunächst 2849 Fälle identifiziert, die den Suchkriterien entsprachen. Von diesen wurden 1053 Fälle aufgrund der Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen 1796 Fälle wurden den Einschlusskriterien entsprechend der Studien- oder der Vergleichskohorte zugeteilt (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Anzahl exportierter Fälle aus der Embryotox-Datenbank mit maternaler Paracetamol-Exposition in der Schwangerschaft, Ausschlusskriterien und Zuordnung der Fälle zu der Studien- und Vergleichskohorte

<sup>a</sup> Die Studienkohorte enthält 10 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingsschwangerschaft. Es wurden 615 Kinder lebend geboren.

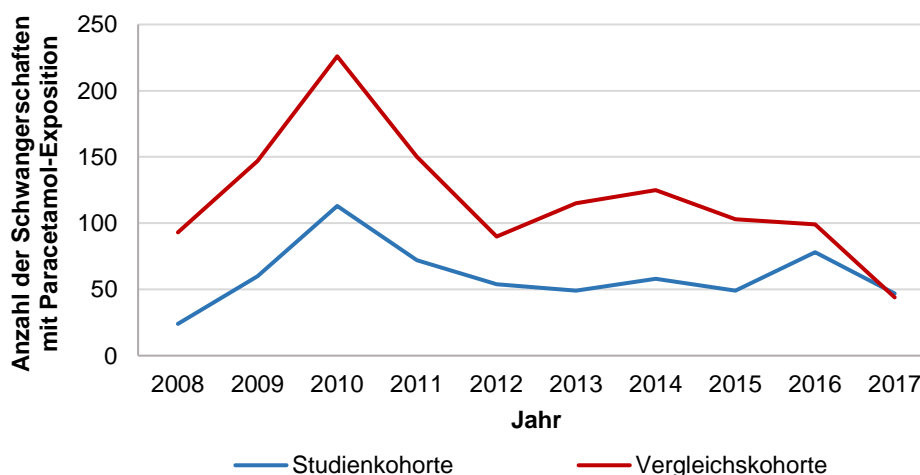
<sup>b</sup> Die Vergleichskohorte enthält 31 Zwillingschwangerschaften. Es wurden 1212 Kinder lebend geboren.

NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

Abbildung aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

In die Studienkohorte konnten n=604 Schwangerschaften mit einer Paracetamol Exposition im 3. Trimenon eingeschlossen werden. Von diesen handelte es sich in 10 Fällen um Zwillingschwangerschaften und in einem Fall um eine Drillingschwangerschaft. Eine Schwangerschaft endete in einer Totgeburt. Insgesamt kamen in dieser Kohorte 615 Kinder lebend zur Welt.

Der Vergleichskohorte wurden n=1192 Schwangerschaften mit einer Paracetamol Exposition im 1. und/oder 2. Trimenon zugeteilt. Von diesen handelte es sich bei 31 Schwangerschaften um Zwillingschwangerschaften, bei denen es in 7 Fällen zu einem Abort eines Embryos bereits im 1. Trimenon kam. Bei 4 Schwangerschaften kam es zu einer Totgeburt. Insgesamt wurden in der Vergleichskohorte 1212 Kinder lebend geboren. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Abbildung 2 zeigt die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Schwangerschaften der Studienkohorte und der Vergleichskohorte pro Jahr während des Studienzeitraums.



**Abbildung 2:** Anzahl der Schwangerschaften mit Paracetamol-Exposition pro Jahr während des Studienzeitraums für die Studien- und Vergleichskohorte

### 3.1.2 Charakteristika der Kohorten

#### 3.1.2.1 Expositionszeiten der Studienkohorte

Paracetamol wurde von 60,3 % der Patientinnen (364/604) der Studienkohorte an weniger als 7 Tagen in der Schwangerschaft eingenommen, 5,1 % (31/604) nahmen Paracetamol an 28 oder mehr Tagen ein (Tabelle 1). Der Median für die späteste Exposition mit Paracetamol lag bei SSW 35,43 (IQA 32,00-38,50, Min-Max 27,00-42,00).

**Tabelle 1:** Einnahmedauer von Paracetamol in der Schwangerschaft für die Studienkohorte mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon

Dauer der Exposition	Studienkohorte Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon (n=604)
	n (%)
≤ 7 Tage	364 (60,3)
8-14 Tage	36 (6,0)
15-28 Tage	19 (3,1)
> 28 Tage	31 (5,1)
Dauer nicht angegeben	154 (25,5)

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

### 3.1.2.2 Indikationen für die Einnahme von Paracetamol

Die häufigste Indikation für eine Einnahme von Paracetamol waren akute Schmerzen. Davon waren mit einem Anteil von 24,2 % (150/620) Kopfschmerzen der häufigste Grund. Bei 23,7 % (147/620) der Expositionen erfolgte die Einnahme von Paracetamol aufgrund von akuten Beschwerden im Rahmen eines Infekts oder Fieber. In der Vergleichskohorte zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit der einzelnen Indikationen zur Paracetamol Einnahme (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Indikationen für die Einnahme von Paracetamol in der Studien- und Vergleichskohorte

Indikation	Studienkohorte Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon (n=620 <sup>a</sup> )	Vergleichskohorte Paracetamol-Exposition im 1. und 2. Trimenon (n=1233 <sup>b</sup> )
	n (%)	n (%)
Schmerzen, nicht näher bezeichnet	167 (26,9)	294 (23,84)
Kopfschmerzen	150 (24,2)	276 (22,4)
Infektionen und Erkrankungen der Atemwege	147 (23,7)	471 (38,2)
Muskuloskelettale Schmerzen	45 (7,3)	50 (4,1)
Sonstige Indikationen	41 (6,6)	43 (3,5)
Indikation unbekannt	25 (4,0)	24 (1,9)
Zahnschmerzen	18 (2,9)	37 (3,0)
Erkrankungen der Harnwege	13 (2,1)	14 (1,1)
Abdominelle Schmerzen	10 (1,6)	21 (1,7)
Neuropathische Schmerzen	4 (0,6)	3 (0,2)

<sup>a</sup> In der Studienkohorte wurden von 605 Patientinnen unter Berücksichtigung von Mehrfachexpositionen (verschiedene Indikationen, Applikationswege) 620 Paracetamol-Expositionen im 3. Trimenon berichtet.

<sup>b</sup> In der Vergleichskohorte wurden von 1192 Patientinnen 1233 Paracetamol-Expositionen im 1. und 2. Trimenon berichtet.

### 3.1.2.3 Maternale Charakteristika

Die maternalen Charakteristika wiesen in fast allen Kategorien große Ähnlichkeiten in beiden Kohorten auf. Lediglich der Zeitpunkt des ersten Kontakts zum PVZ für Embryonaltoxikologie fand in der Studienkohorte nahezu zwei Wochen später statt als in der Vergleichskohorte (SSW 12,1 versus SSW 9,9). Alle Charakteristika der Studien- und Vergleichskohorte sind in Tabelle 3 dargestellt.

#### **3.1.2.4 Neonatale Charakteristika**

Die Charakteristika der neugeborenen Kinder stellten sich in beiden Kohorten ähnlich dar. Lediglich die Geschlechterverteilung zeigte in der Studienkohorte einen etwas größeren Anteil männlicher Neugeborener im Gegensatz zur Vergleichskohorte (52,4 % versus 48,8 %). Insbesondere zeigte sich kein relevanter Unterschied bezüglich der Frühgeburtlichkeit. Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt war in beiden Kohorten gleich (SSW 39,43). Weitere Details sind Tabelle 4 zu entnehmen.



**Tabelle 3:** Maternale Charakteristika der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte

	<b>Studienkohorte Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon</b>	<b>Vergleichskohorte Paracetamol-Exposition im 1. und 2. Trimenon</b>
<b>n</b>	<b>604</b>	<b>1192</b>
<b>Alter, n</b>	604	1192
Alter, Jahre	32 <sup>a</sup> (30-36) <sup>b</sup> (19-51) <sup>c</sup>	32 <sup>a</sup> (29-35) <sup>b</sup> (15-44) <sup>c</sup>
<b>BMI, n</b>	593	1161
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,9 <sup>a</sup> (20,7-26) <sup>b</sup> (16,1-46,3) <sup>c</sup>	22,2 <sup>a</sup> (20,2-24,8) <sup>b</sup> (15,2-51,6) <sup>c</sup>
<b>Bildungsgrad, n</b>	448	806
Kein Schulabschluss, n (%)	2 (0,4)	5 (0,6)
Hauptschulabschluss, n (%)	15 (3,3)	35 (4,3)
Mittlere Reife, n (%)	102 (22,8)	187 (23,2)
Abitur, n (%)	114 (25,4)	187 (23,2)
Hochschulabschluss, n (%)	215 (48,0)	392 (48,6)
<b>Nikotin, n</b>	600	1184
Nein, n (%)	518 (86,3)	1022 (86,3)
≤ 5 Zigaretten/Tag, n (%)	21 (3,5)	65 (5,5)
> 5 Zigaretten/Tag, n (%)	61 (10,2)	97 (8,2)
<b>Alkohol, n</b>	600	1181
Nein, n (%)	539 (89,8)	1034 (87,6)
≤ 1 Getränk/Tag, n (%)	50 (8,3)	104 (8,8)
> 1 Getränk/Tag, n (%)	11 (1,8)	43 (3,6)
<b>Schwangerschaft gewünscht, n</b>	482	931
Ja, n (%)	475 (98,5)	888 (95,4)
Indifferent, n (%)	7 (1,5)	38 (4,1)
Nein, n (%)	0 (0,0)	5 (0,5)
<b>Vorherige Schwangerschaften, n</b>	602	1186
0, n (%)	240 (39,9)	480 (40,5)
1, n (%)	202 (33,6)	383 (32,3)
2, n (%)	96 (15,9)	191 (16,1)
≥ 3, n (%)	64 (10,6)	132 (11,1)
<b>Vorherige Geburten, n</b>	602	1185
0, n (%)	305 (50,7)	570 (48,1)
1, n (%)	223 (37,0)	450 (38,0)
2, n (%)	58 (9,6)	126 (10,6)
≥ 3, n (%)	16 (2,7)	39 (3,3)
<b>Vorherige Fehlgeburten, n</b>	601	1184
0, n (%)	469 (78,0)	957 (80,8)
1, n (%)	88 (14,6)	165 (13,9)
≥ 2, n (%)	44 (7,3)	62 (5,2)
<b>Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n</b>	600	1184
0, n (%)	585 (97,5)	1157 (97,7)
1, n (%)	13 (2,2)	26 (2,2)
≥ 2, n (%)	2 (0,3)	1 (0,1)
<b>SSW bei Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie, n</b>	604	1192
Erstkontakt, SSW	12,1 <sup>a</sup> (7-26,5) <sup>b</sup> (0-39,4) <sup>c</sup>	9,9 <sup>a</sup> (6,7-15,3) <sup>b</sup> (1,6-40,6) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Median, <sup>b</sup>Interquartilsabstand, <sup>c</sup>Minimum-Maximum

BMI Body-Mass-Index, PVZ Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum, SSW Schwangerschaftswoche

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

**Tabelle 4:** Neonatale Charakteristika der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte

	<b>Studienkohorte Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon</b>	<b>Vergleichskohorte Paracetamol-Exposition im 1. und 2. Trimenon</b>
<b>n</b>	<b>615</b>	<b>1212</b>
<b>SSW zur Geburt, n</b>	614	1210
SSW zur Geburt	39,43 <sup>a</sup> (38,4-40,3) <sup>b</sup> (30-42) <sup>c</sup>	39,43 <sup>a</sup> (38,3-40,3) <sup>b</sup> (27,43-42,71) <sup>c</sup>
Frühgeborene SSW < 37+0, n (%)	45 (7,3)	118 (9,8)
Reifgeborene SSW ≥ 37+0, n (%)	569 (92,7)	1092 (90,2)
<b>Geschlecht, n</b>	613	1208
Weiblich, n (%)	292 (47,6)	618 (51,2)
Männlich, n (%)	321 (52,4)	590 (48,8)
<b>Geburtsgewicht, n</b>	610	1206
Geburtsgewicht, g	3395 <sup>a</sup> (3042,5-3700) <sup>b</sup> (820-5310) <sup>c</sup>	3390 <sup>a</sup> (3036,25-3700) <sup>b</sup> (760-4700) <sup>c</sup>
<b>Körperlänge, n</b>	609	1195
Körperlänge, cm	51 <sup>a</sup> (50-53) <sup>b</sup> (36-59) <sup>c</sup>	51 <sup>a</sup> (50-53) <sup>b</sup> (35,5-60) <sup>c</sup>
<b>Kopfumfang, n</b>	585	1139
Kopfumfang, cm	35 <sup>a</sup> (34-36) <sup>b</sup> (26-39,5) <sup>c</sup>	35 <sup>a</sup> (34-36) <sup>b</sup> (24,5-39,5) <sup>c</sup>

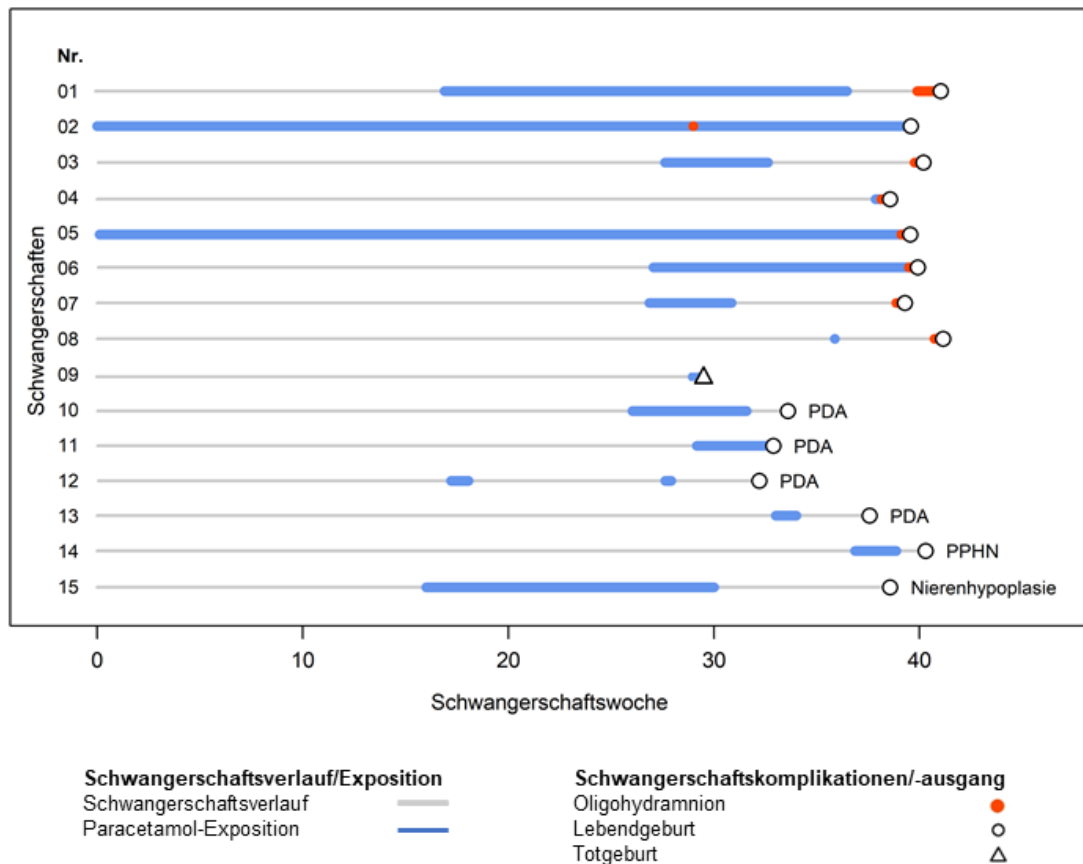
<sup>a</sup>Median, <sup>b</sup>Interquartilsabstand, <sup>c</sup>Minimum-Maximum

SSW Schwangerschaftswoche

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

### 3.1.3 Fetotoxische Studienendpunkte

Bei 15 Fällen der Studienkohorte mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon wurden studienspezifische Endpunkte berichtet. Die Zeitpunkte der Paracetamol-Expositionen und die Schwangerschaftsverläufe dieser Fälle sind in Abbildung 3 dargestellt. In der Vergleichskohorte traten bei 33 Fällen studienspezifische Endpunkte auf. Zusammenfassend sind zunächst die relativen und absoluten Häufigkeiten aller Endpunkte der Studien- und Vergleichskohorte in Tabelle 5 aufgeführt. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für die einzelnen Studienendpunkte ausführlich dargestellt. Weitere Details zu den Dosierungen, Indikationen, zur Komedikation sowie zu den Schwangerschaftsverläufen sind für die Fälle mit studienspezifischen Endpunkten der Studienkohorte in Tabelle 6 dargestellt sowie für die Vergleichskohorte in Tabelle 7 auf den Seiten 46-48 dieser Arbeit.



**Abbildung 3:** Expositionszeiten mit Paracetamol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der Paracetamol-Studienkohorte

**Tabelle 5:** Relative und absolute Häufigkeiten der studienspezifischen Endpunkte in der Paracetamol Studien- und Vergleichskohorte

	Studienkohorte Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon (%)	Vergleichskohorte Paracetamol-Exposition im 1. und 2. Trimenon (%)
<b>pränataler Endpunkt</b>	<b>Schwangerschaften n=604</b>	<b>Schwangerschaften n=1192</b>
Verengung des Ductus arteriosus	0/604 (0,0)	0/1192 (0,0)
Oligohydramnion	8/604 (1,3)	19/1192 (1,6)
Totgeburt	1/604 (0,2)	4/1192 (0,3)
<b>postnataler Endpunkt</b>	<b>lebend geborene Kinder n=615</b>	<b>lebend geborene Kinder n=1212</b>
PDA gesamt	4/615 <sup>a</sup> (0,7)	9/1212 (0,7)
- davon Frühgeborene (SSW < 37+0)	3/45 <sup>b</sup> (6,7)	4/118 <sup>b</sup> (3,4)
- davon Reifgeborene (SSW ≥ 37+0)	1/569 <sup>b</sup> (0,2)	5/1092 <sup>b</sup> (0,4)
PPHN	1/615 <sup>a</sup> (0,2)	1/1212 (0,1)
Postnatale Nierenschädigung	1/615 (0,2)	1/1212 (0,1)

<sup>a</sup> Ein Kind der Studienkohorte zeigte sowohl einen PDA als auch eine PPHN und ist in beiden Kategorien aufgeführt.

<sup>b</sup> Anzahl vorhandener Datensätze mit Angabe der SSW zur Geburt

PDA persistierender Ductus arteriosus, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

### 3.1.3.1 Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus

Weder in der Studienkohorte noch in der Vergleichskohorte kam es zu einer Verengung oder einem Verschluss des Ductus arteriosus beim Feten (Tabelle 5). Auch gab keine Berichte über mögliche indirekte sonografische Hinweise oder Befunde einer intrauterinen Ductusverengung wie einer Dilatation des rechten Ventrikels, einer Herzinsuffizienz oder einer relevanten TI nach mütterlicher Paracetamol-Einnahme. In der Studienkohorte wurde bei zwei Feten in einer pränatalen sonografischen Untersuchung eine TI diagnostiziert, die jedoch in beiden Fällen bereits vor der mütterlichen Paracetamol-Exposition auftrat.

### 3.1.3.2 Persistierender Ductus arteriosus, Rechtsherzdilatation, Trikuspidalklappeninsuffizienz und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

In der Studienkohorte trat bei 4/615 Neugeborenen (0,7 %) ein PDA auf. Unter den Frühgeborenen, die vor der vollendeten 37. SSW zur Welt kamen, hatten 3/45<sup>(1)</sup> (6,7 %) einen PDA. Unter den Reifgeborenen wies 1/569<sup>(1)</sup> (0,2 %) einen PDA auf. Bei 1/615 (0,2 %) Kindern wurde postnatal eine PPHN diagnostiziert (Tabelle 5).

In der Vergleichskohorte kam es in 9/1212 (0,7 %) Fällen zum Auftreten eines PDA. Dabei wiesen unter den Reifgeborenen 5/1092<sup>(2)</sup> (0,4 %) einen PDA auf und unter den Frühgeborenen (Geburt SSW < 37+0) 4/118<sup>(2)</sup> (3,4 %). Dabei traten bei einem Kind neben einem PDA zusätzlich eine milde TI und PPHN auf (Tabelle 5).

In der Studienkohorte hatte eine Patientin von SSW 26+0 bis SSW 31+4 täglich 3000 mg Paracetamol eingenommen (Tabelle 6, Nr. 10). Das Kind wurde in SSW 33+4 geboren. Postnatal zeigte sich ein PDA, welcher im weiteren Verlauf nicht mehr darstellbar war. Es lagen keine Informationen zu einer eventuellen Therapie und Datum der Kontrolluntersuchung vor. Ein weiteres Kind (Tabelle 6, Nr. 11) dessen Mutter von SSW 29+1 bis SSW 32+6 Paracetamol eingenommen hatte, kam in SSW 32+6 aufgrund einer mütterlichen Indikation per Sectio cesarea zur Welt. In der postnatalen Sonografie stellten sich ein PDA, ein persistierendes Foramen ovale (PFO) sowie eine milde periphere Pulmonalarterienstenose dar. Am Tag der Krankenhausentlassung etwa 4 Wochen nach Geburt zeigte sich der PDA deutlich regredient und nicht hämodynamisch relevant. Das dritte Frühgeborene (Tabelle 6, Nr. 12) wurde ebenfalls aufgrund einer mütterlichen Erkrankung in SSW 32+1 per Sectio caesarea geboren. Die Mutter

---

<sup>(1)</sup> Bei einem lebend geborenen Kind der Studienkohorte lag keine Angabe zum Gestationsalter bei Geburt vor.

<sup>(2)</sup> Bei zwei lebend geborenen Kindern der Vergleichskohorte lagen keine Angaben zum Gestationsalter bei Geburt vor.

hatte in der 18. und 28. SSW für je einige Tage zwischen 1500 mg/d und 2000 mg/d Paracetamol eingenommen. Das Kind wies neben einem PDA einen Ventrikelseptumdefekt auf. Zum weiteren Verlauf des PDA liegen keine Informationen vor. Das reifgeborene Kind (Tabelle 6, Nr. 13) kam in SSW 37+4 zur Welt und zeigte am ersten Lebenstag einen weit offenen PDA mit kräftigem Links-Rechts-Shunt, welcher sich bis zum vierten Lebenstag spontan verschlossen hatte. In diesem Fall bestand eine mütterliche Exposition mit Paracetamol in einer Dosierung zwischen 500-1500 mg/d aufgrund von Fieber in der 34. SSW.

Bei einem Neugeborenen nach Geburt in SSW 42+2 wurde eine PPHN ohne Zeichen einer Rechtsherzbelastung sonografisch diagnostiziert (Tabelle 6, Nr. 14). Das Kind litt zusätzlich an einer konnatalen Pneumonie und einem PFO mit Links-Rechts-Shunt. Am fünften Lebenstag konnte es nach erfolgreicher Therapie aus dem Krankenhaus entlassen werden, das PFO war nach zehn Wochen verschlossen. Paracetamol wurde von der Mutter an 10 Tagen zwischen SSW 36+6 und 38+6 eingenommen.

Ein Kind der Vergleichskohorte (Tabelle 7, Nr. 28) entwickelte nach Geburt in SSW 37+6 eine PPHN, eine geringgradige TI sowie einen PDA. Das Kind zeigte eine gute Herzfunktion, eine Intervention war nicht notwendig und eine Kontrollechokardiografie wurde für den dritten Lebensmonat empfohlen.

### **3.1.3.3 Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung**

Bei insgesamt 8/604 (1,3 %) Schwangerschaften der Studienkohorte wurde ein Oligohydramnion berichtet. Davon trat bei 6/604 (1,0 %) Fällen das Oligohydramnion erst kurz vor oder nach dem errechneten Geburtstermin ( $SSW \geq 37+0$ ) auf. In der Vergleichskohorte kam es bei 19/1192 (1,6 %) Schwangerschaften zur Diagnose eines Oligohydramnions. Bei 15/1192 (1,3 %) trat dies kurz vor oder am errechneten Geburtstermin ( $SSW \geq 37+0$ ) auf (Tabelle 5).

In der Studienkohorte kam es in einem Fall (Tabelle 6, Nr. 2) zu einem Oligohydramnion in der 29. SSW, nachdem regelmäßig während der Schwangerschaft bis zur Geburt in SSW 39+4 Paracetamol eingenommen wurde. Wöchentliche Ultraschalluntersuchungen zeigten eine Normalisierung der Fruchtwassermenge im Verlauf unter Fortsetzung der Einnahme von Paracetamol. Bei einem weiteren Fall (Tabelle 6, Nr. 4) trat ein Oligohydramnion in der SSW 38 auf, während die Patientin von SSW 37+6 bis SSW 38+2 Paracetamol eingenommen hatte. Es lagen hier keine weiteren Informationen zur Dosierung von Paracetamol, der Häufigkeit der Einnahme und zum weiteren Verlauf des Oligohydramnions vor.

Bei einem Kind der Studienkohorte (1/615, 0,2 %) wurde nach Geburt in SSW 38+4 eine bilaterale Nierenhypoplasie diagnostiziert (Tabelle 6, Nr. 15), die postnatal zu einer renal bedingten metabolischen Azidose führte. Das Kind zeigte am vierten Lebenstag erhöhte Kreatininwerte, die sich im Verlauf bis zur 15. Lebenswoche normalisierten. Die Schwangere hatte 500 mg Paracetamol ca. einmal wöchentlich zwischen der 16. und 30. SSW eingenommen.

In der Vergleichskohorte zeigte ein Kind (1/1212, 0,1 %), welches in SSW 39+2 geboren wurde, eine unilaterale multizystisch-dysplastische Niere (Tabelle 7, Nr. 33). Nach einer szintigrafischen Untersuchung handelt es sich am ehesten um eine funktionslose Niere. Kontralateral zeigte sich eine kompensatorisch vergrößerte, aber normal strukturierte und funktionsfähige Niere.

#### **3.1.3.4 Totgeburt**

In der Studienkohorte ereignete sich bei einer Schwangerschaft (1/604, 0,2 %) ein IUFT in SSW 29+2 (Tabelle 6, Nr. 9). Die Patientin am selben Tag zuvor einmalig Paracetamol in unbekannter Dosierung aufgrund von Fieber eingenommen. Zeitgleich litt die Patientin an einer akuten Exazerbation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, in deren Verlauf es während der Schwangerschaft zu einer ausgeprägten Anämie mit Notwendigkeit von multiplen Bluttransfusionen kam.

In der Vergleichskohorte endeten 4/1192 (0,3 %) Schwangerschaften in einer Totgeburt. In einem Fall wies das Kind neben anderen Fehlbildungen eine Gastroschisis auf (Tabelle 7, Nr. 20). In einem weiteren Fall lagen eine Plazentainsuffizienz und Nabelschnurkomplikationen vor (Tabelle 7, Nr. 21). Ein weiterer IUFT trat bei einem Fetus einer Zwillingschwangerschaft auf. Histopathologisch lag eine Plazentareifungsstörung zugrunde. Der andere Zwilling wurde lebend geboren (Tabelle 7, Nr. 22). In einer weiteren Schwangerschaft (Tabelle 7, Nr. 23) kam es zu einem IUFT in SSW 32+3 ohne vorherige berichtete Komplikationen.

### 3.1.3.5 Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der Paracetamol-Studienkohorte

**Tabelle 6:** Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der Paracetamol-Studienkohorte mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon

Nr.	SSW bei Kontakt	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW	Dosis (mg/d)	Indikation für Paracetamol	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	
<b>Oligohydramnion</b>										
1	8+3	17	36+4	1000 (SSW 17. 28-29+2, 22-33+5, 36+1-36+4)	grippeähnliche Symptome	Interferon $\beta$ -1a (1-3), Ibuprofen (1), Cefuroxime (1)	Oligohydramnion nach dem errechneten Geburtstermin	41+1	3.-10. p, weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung, Gestationsdiabetes (siehe auch Tabelle 20, Nr. 35)
2	8+3	0	39+4	1000	Migräne	Hydroxyethylstärke (3), Fluorometholon (1), Erythromycin (2), Kortison, n.n.b. (3)	transientes Oligohydramnion in SSW 29, Lebendgeburt	39+4	25.-50. p, weiblich	Plazentainsuffizienz, wöchentliche Kontrollen
3	28+6	27+4	32+4	n/a (1-2 Tabletten/d)	Spondylitis ankylosans	Adalimumab (1), Codein (3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+1	10.-25. p, männlich	Indikation zur Geburtseinleitung
4	19+1	37+6	38+2	n/a	Lumboischialgie	Enoxaparin (1-3), Piritramid (3),	Oligohydramnion in SSW 38, Lebendgeburt	38+4	10.-25. p, n/a	-
5	24+0	0	39+3	500-4000 (b.B.)	Migräne	Iodid (1-3), Levothyroxin (1-3), Insulin (2-3), Nikotin (1)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+3	25.-50. p, männlich	Gestationsdiabetes
6	25+3	27+0	39+6	1500 (b.B.)	Kopfschmerzen	Sertralin (1-3), Omeprazol (1-2), Insulin (3), Nikotin (1-3)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	39+6	90.-97. p, männlich	Indikation zur Geburtseinleitung, Gestationsdiabetes
7	32+4	26+6	30+6	1000	Schmerzen	Codein (2-3), Metoprolol (2-3), Progesteron (2-3), Levothyroxin (1-3), Amoxicillin (3), Nifedipin (3), Tokolytikum, n.n.b. (2-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+2	50.-75. p, männlich	-
8	36+1	35+6	35+6	1000	Kopfschmerzen	Amoxicillin (3)	Oligohydramnion nach dem errechneten Geburtstermin, Lebendgeburt	41+1	25.-50. p, weiblich	-
<b>Totgeburt</b>										
9	23+4	29+2	29+2	n/a	Fieber	Infliximab (2), Metronidazol (2), Ciprofloxacin (2), Vancomycin (3), Amoxicillin (3), Clavulansäure (3), Prednison (1+3), Certolizumab (2)	IUFT in SSW 29+2	29+2	3.-10. p, männlich	Exazerbation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung der Mutter
<b>Persistierender Ductus arteriosus (PDA) und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)</b>										
10	31+4	26+0	31+4	3000	Schmerzen	Buprenorphin (2-3), Lamotrigin (1-3), Clobazam (2-3), Levothyroxin (1-3), Betamethason (2), Anästhetikum, n.n.b. (2), Antibiotikum, n.n.b. (2)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	33+4	75.-90. p, männlich	PDA 4 Wochen nach Geburt verschlossen, PFO
11	30+5	29+1	32+6	n/a	Schmerzen	Epinephrin (3), Ropivacain (3), Sufentanil (3), Piritramid (3), Lorazepam (3), Anästhetikum, n.n.b. (2)	kleiner PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+6	25.-50. p, männlich	PFO, milde Pulmonalarterienstenose, keine weiteren Informationen zu PDA
12	32+0	17+1 27+4	18+0 27+6	1500 2000	Herpes Zoster Fieber	Cytarabin (2-3), Daunorubicin (2-3), Aciclovir (2), Amphotericin B (2-3), Cefuroxim (2-3), Tazobactam (3), Piperacillin (3), Metoclopramid (2-3), Glucokortikoid n.n.b. (3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+1	50.-75. p, männlich	keine weiteren Informationen zu PDA-Verschluss, Ventrikelseptumdefekt, konnatale Pneumonie; maternale hämatologische Erkrankung
13	4+5	33	34	500-1500	Fieber	Ethacridin (1), Procain (3), Amoxicillin (3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	37+4	50.-75. p, männlich	PDA 4 d nach Geburt verschlossen
14	7+2	36+6	38+6	1500 (10 Tage insgesamt)	Schmerzen	Ciclosporin (1-3), CT Thorax (1)	PPHN, Lebendgeburt	40+2	10.-25. p, männlich	PFO, Pneumonie, Entlassung aus Krankenhaus 5 d nach Geburt
<b>Nierenschädigung</b>										
15	22+2	16	30	500	Kopfschmerzen	Levothyroxin (1-3), Cotrimoxazol (1), Influenza-Impfung (2)	Nierenhypoplasie, Lebendgeburt	38+4	> 97. p, männlich	renale metabolische Acidose, erhöhte Kreatininspiegel 4 d nach Geburt, normalisiert bis 15. Lebenswoche

\*verschreibungspflichtige Medikamente aufgeführt, Nikotin, Alkohol und andere Drogen aufgeführt, radiologische Diagnostik aufgeführt, Komedikation mit NSAID und Metamizol aufgeführt, Homöopathika ausgeschlossen; Medikation zur Geburtseinleitung (intrapartum) ausgeschlossen. Abkürzungen: b.B. bei Bedarf, CT Computerotomografie, d Tag(e), IUFT intrauteriner Fruchttod, n/a nicht angegeben, n.n.b. nicht näher bezeichnet, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, p Perzentil, PDA persistierender Ductus arteriosus, PFO persistierendes Foramen ovale, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

### 3.1.3.6 Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der Paracetamol-Vergleichskohorte

**Tabelle 7:** Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der Paracetamol-Vergleichskohorte mit Paracetamol-Exposition im 1. und/oder 2. Trimenon

Nr.	SSW bei Kontakt	Exposition mit Studienmedikation von SSW	Exposition mit Studienmedikation bis SSW	Dosis (mg/d)	Indikation für Paracetamol	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
<b>Oligohydramnion</b>										
1	8+0	18+5	23	n/a	Fieber	Lorazepam (1-3), Clobetasol (1), Salbutamol (1), Fluticason (1), Salmeterol (1), Zolpidem (1), Metformin (1), Progesteron (1-2), Insulin (3), Nikotin (1)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	38+2	75.-90. p, weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung in SSW 38+0, Gestationsdiabetes
2	15+1	15+1	26+5	250	Migräne	Aciclovir (2-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+3	10.-25. p, weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
3	13+4	11	12	750	Migräne	Influenza-Impfung (2)	Oligohydramnion in SSW 21, Lebendgeburt	37+0	10.-25. p, weiblich	-
4	7+2	20+2	23+6	n/a	Schmerzen	Budesonid (1-3), Formoterol (1-3), Clotrimazol (1-3), Lidocain (1), Amoxicillin (2), Penicillin (2), Betamethason (3), Fenoterol (3), Enoxaparin (3)	Oligohydramnion zwischen SSW 32 und 35, Lebendgeburt	40+4	25.-50. p, weiblich	nach SSW 35 niedrig normale Fruchtwasserwerte
5	27+2	25+6	26+6	n/a	Pharyngitis	keine Komedikation	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+1	< 3. p, weiblich	-
6	8+5	0	9	n/a	Fieber	Meclozin (1), Mesalazin (2), Betamethason (2)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	38+2	25.-50. p, weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
7	6+6	21	22	n/a	Fieber	Duloxetin (1-2)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	39+3	3.-10. p, weiblich	intrauterine Wachstumsverzögerung
8	7+3	11	12	n/a	Erkältung	Isofluran (1)	Oligohydramnion, vermutlich nach dem errechneten Geburtstermin, Lebendgeburt	41+2	75.-90. p, weiblich	-
9	11+2	5	6	500	Erkältung	Levothyroxin (1-3), Formoterol (1-3), Budesonid (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+3	25.-50. p, männlich	-
10	6+6	6+6	6+6	200-400	Kopfschmerzen	Orlistat (1), ASS (1)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	38+5	50.-75. p, männlich	Plazentainsuffizienz, Indikation zur Geburtseinleitung (siehe auch Tabelle 20, Nr. 23)
11	10+3	20+2	20+4	500-1000 (b.B., 4000 insgesamt)	Schmerzen	Budesonid (1-3), FSME-Impfung (1), Levonorgestrel (1), Ethinylestradiol (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	38+2	50.-75. p, männlich	-
12	23+2	0	23+2	500 (b.B.)	Kopfschmerzen	Etoricoxib (1), Kortison n.n.b. (1), Tramadol (1), Clotrimazol (2-3), Progesteron (2), Follitropin (1-2), Levothyroxin (1-3)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	37+6	75.-90. p, weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
13	11+6	8+1	8+1	500	Migräne	Sumatriptan, (1-2), Metoclopramid (3)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	40+2	< 3. p, weiblich	intrauterine Wachstumsverzögerung, Indikation zur Geburtseinleitung
14	12+2	2+2	12	500-4000	neuropathische Schmerzen	Hydromorphon (1-2), Amitriptylin (2-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+4	50.-75. p, männlich	-
15	24+1	3+5	16+6	n/a	Migräne	Doxepin (1), Zolmitriptan (1-2), Venlafaxin (1), Lorazepam (1-2), Ursodesoxycholsäure (3), Kortison n.n.b. (3), Dimetinden (3),	Oligohydramnion, Lebendgeburt	37+2	50.-75. p, weiblich	-
16	9+3	4+0	4+4	1500-2000	Atemwegsinfekt	Codein (1), Alkohol (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+5	75.-90. p, männlich	Indikation zur Geburtseinleitung
17	10+4	10+4	10+5	n/a	Kopfschmerzen	Ibuprofen (1)	reduzierte Fruchtwassermenge am Termin, Lebendgeburt	40+6	25.-50. p, weiblich	(siehe auch Tabelle 20, Nr.33)
18	6+2	4	5	500	Erkältung	Azathioprin (1-3), Glatirameracetat (1-2), Colecalciferol (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	38+6	75.-90. p, weiblich	-
19	27+6	11	12	1000	Kopfschmerzen	Prednisolon (1), Pertussis-Impfung(3)	Oligohydramnion in SSW 38, Lebendgeburt	40+3	10.-25. p, weiblich	-
<b>Totgeburt</b>										
20	8+2	2+4	2+4	500	n/a	Alfentanil (1), Atropin (1), Sevofluran (1), Rocuronium (1), Metamizol (1), Sulbactam (1), Ampicillin (1)	IUFT	29+6	n/a	fetale Gastroschisis und weitere Fehlbildungen (siehe auch Tabelle 20, Nr. 52)



Nr.	SSW bei Kontakt	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Paracetamol	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
21	10+1	0	19	500-1000	chronische Schmerzen	Prednisolon (1), Colestyramin (2), Budesonid (2-3), Salbutamol (1-3), Morphin (1-3), Ondansetron (1-2), Ranitidin (1-3), Pancreatin (2-3)	IUFT	39+6	10.-25. p., weiblich	Nabelschnurkomplikation und Plazentainsuffizienz
22	6+4	6+4	6+6	1000	Sinusitis	Levothyroxin (1-3), Amoxicillin (1), Ibuprofen (1), Beclometason (1)	IUFT eines Fetus (Geminischwangerschaft)	33+0	25.-50. p., männlich	monochoriale diamniotische Geminischwangerschaft, Plazentareifungsstörung, gesunder zweiter Zwilling geboren in SSW 33+0 (siehe auch Tabelle 20, Nr. 55)
23	30+0	19+6	23+5	500-1000	Fieber	Levetiracetam (1-3)	IUFT	32+3	n/a, männlich	Influenza in SSW 21 mit hohem Fieber, keine weiteren Details
<b>Persistierender Ductus arteriosus (PDA), Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)</b>										
24	3+1	2+3	2+3	n/a	Fieber	Levothyroxin (1-3), Glukokortikoid n.n.b. (2-3), Tokolytikum n.n.b. (2-3), Antibiotikum n.n.b. (3), Progesteron (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	29	50.-75. p., männlich	Blutung in der Schwangerschaft, vorzeitiger Blasensprung, Ventrikelseptumdefekt, PFO, Geminischwangerschaft
25	20+4	24+1	24+2	500-1000	Schmerzen	Levothyroxin (1-3), Estradiol (2), Moxifloxacin (2), Progesteron (2), Insulin (2-3), Glukokortikoid n.n.b. (2), MRT (2)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	29+1	50.-75. p., weiblich	PDA offen 7 d nach Geburt, medikamentöse Therapie mit Ibuprofen intravenös, geschlossen 14 d nach Geburt; Gestationsdiabetes
26	8+4	14+3	14+5	1000	Schmerzen	Budesonid (1-3), Lokalanästhetikum n.n.b. (2)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	27+3	25.-50. p., männlich	-
27	11+3	7+2	10+0	n/a (47500 mg insgesamt)	Schmerzen	Methylodopa (1-3), Propofol (1), Norepinephrin (1), Nifedipin (1), Suxamethonium (1), Glyceryltrinitrat (1), Betamethason (2), Iohexol (1), Desmopressin (1), Midazolam (1), Metoclopramid (1), Lorazepam (1), Atracurium (1), Enoxaparin (1), Sufentanil (1), Remifentanil (1), Piritramid (1), Trimethoprim (1), Urapidil (1), Sulfamethoxazol (1), CT Kopf (1), Cefuroxim (1), Ceftazidim (1), Cefotaxim (1), Nimodipin (1), Metoprolol (1), Dihydralazin (1), Clonidin (1), Heparin (1), Röntgen Thorax (1), Angiographie (1), Simvastatin (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+6	10.-25. p., weiblich	PDA geschlossen 1 d nach Geburt (siehe auch Tabelle 20, Nr. 9)
28	12+0	9+0	9+5	1000-1500	Fieber	Venlafaxin (1-3), Cefuroxim (1), Influenza-Impfung (1), Nikotin (1-3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt, milde TI und PPHN	37+6	75.-90. p., weiblich	PDA offen 4 d nach Geburt, sonografische Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Geburt geplant, keine weiteren Details
29	21+2	18	21	500	Schmerzen	Amoxicillin (2), Budesonid (2), Salbutamol (2), Aciclovir (2)	kleiner PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	38+6	10.-25. p., weiblich	PFO, milde TI
30	6+1	0	13	n/a	Schmerzen	Etanercept (1-3)	kleiner PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	38+0	50.-75. p., weiblich	-
31	16+1	26+3	26+3	500	chronisch entzündliche Darmerkrankung	Mesalazin (1), Salbutamol (2-3), Budesonid (2-3), Formoterol (2-3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	40+2	25.-50. p., weiblich	PDA geschlossen ca. 4 Wochen nach Geburt
32	28+2	12	14	500-1000	Fieber	Sertralin (1-3), Amoxicillin (2)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	39+1	25.-50. p., männlich	PDA mit thrombotischem Verschluss, Thrombektomie kurz nach Geburt
<b>Nierenschädigung</b>										
33	8+6	8+5	8+5	1000	Fieber	Mesalazin (1-3), Azathioprin (1), Mometason, (1)	unilaterale multizystische Niere Lebendgeburt	39+2	25.-50. p., männlich	-

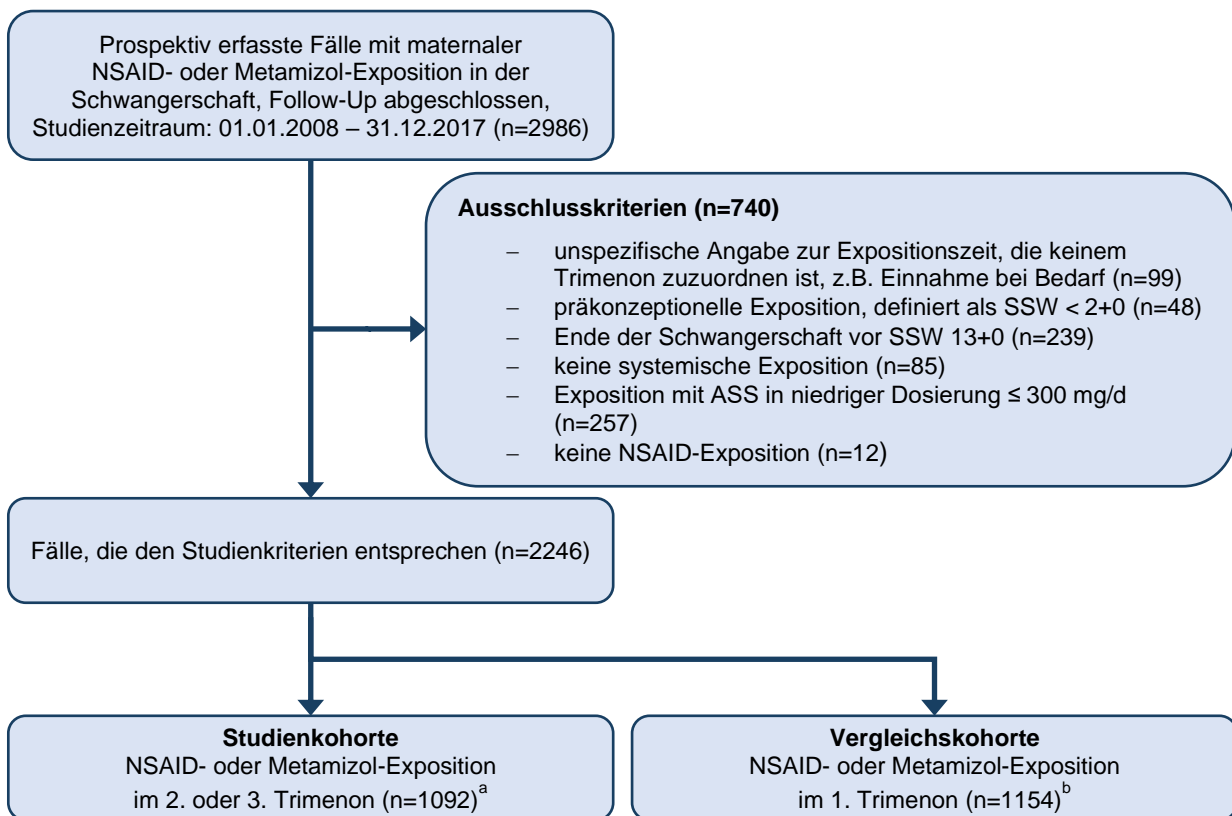
\*verschreibungspflichtige Medikamente aufgeführt, Nikotin, Alkohol und andere Drogen aufgeführt, radiologische Diagnostik aufgeführt, Komedikation mit NSAID und Metamizol im 1. Trimenon aufgeführt, Homöopathika ausgeschlossen; Medikation zur Geburtseinleitung (intrapartum) ausgeschlossen. Abkürzungen: AFI Fruchtwasserindex (englisch amniotic fluid index) ASS Acetylsalicylsäure, b.B. bei Bedarf, CT Computertomografie, d Tag(e), IUFT intrauteriner Fruchttod, MRT Magnetresonanztomografie, n/a nicht angegeben, n.n.b. nicht näher bezeichnet, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, p Perzentil, PDA persistierender Ductus arteriosus, PFO persistierendes Foramen ovale, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Dathe et al.<sup>153</sup>

## 3.2 Studie zu fetotoxischen Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol

### 3.2.1 Zuteilung der Studien- und Vergleichskohorte

Wie bereits im Methodenteil beschrieben wurde, umfasste die NSAID-Studie auch Schwangerschaften, welche mit Metamizol exponiert waren. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen von zunächst 2986 exportierten Fällen aus der Embryotox-Datenbank 2246 den Kriterien zum Einschluss in die Studie (Abbildung 4). Der Studienkohorte wurden n=1092 Fälle zugeteilt. Darunter fanden sich 31 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingsschwangerschaft. Bei 3/31 Zwillingschwangerschaften kam es zum Abort eines Zwillings im 1. Trimenon. Des Weiteren endeten 14 Einlingsschwangerschaften mit einem Abort oder IUFT.



**Abbildung 4:** Anzahl exportierter Fälle aus der Embryotox-Datenbank mit maternaler Exposition mit NSAID oder Metamizol der Schwangerschaft, Ausschlusskriterien und Zuordnung der Fälle zu der Studien- und Vergleichskohorte

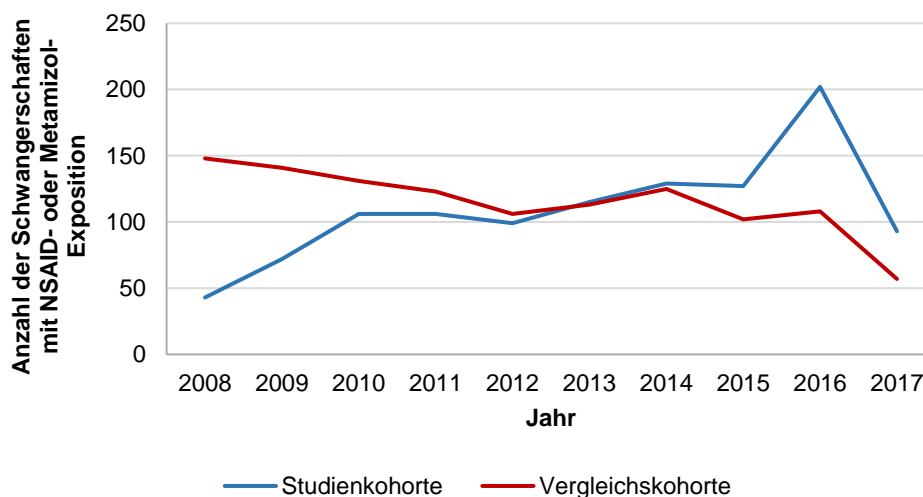
<sup>a</sup>Die Studienkohorte enthält 31 Zwillingschwangerschaften und 1 Drillingsschwangerschaft (davon Abort eines Fetus im 1. Trimenon in 3 Fällen). Es wurden 1098 Kinder lebend geboren.

<sup>b</sup>Die Vergleichskohorte enthält 14 Zwillingschwangerschaften (davon Abort eines Fetus im 1. Trimenon in 2 Fällen). Es wurden 1133 Kinder lebend geboren.

ASS Acetylsalicylsäure, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

In 10 Fällen wurde die Schwangerschaft elektiv beendet. Insgesamt kamen in der Studienkohorte 1098 Kinder lebend zur Welt. Der Vergleichskohorte wurden n=1154 Schwangerschaften zugeteilt. Von diesen handelte es sich in 14 Fällen um Zwillingschwangerschaften. Bei 2/14 dieser Schwangerschaften kam es zum Abort eines Zwillinges im 1. Trimenon. Ein weiterer Zwilling (1/14) wurde im 3. Trimenon tot geboren. Zudem kam es bei 16 Schwangerschaften zum Abort oder IUFT und bei weiteren 16 Einlingsschwangerschaften zur elektiven Beendigung der Schwangerschaft. Insgesamt kamen 1133 Kinder lebend zur Welt.

In der Abbildung 5 sind die Anzahl der eingeschlossenen Schwangerschaften mit NSAID-Exposition sowohl für die Studien- als auch für die Vergleichskohorte pro Jahr für den Studienzeitraum dargestellt.



**Abbildung 5:** Anzahl der Schwangerschaften mit NSAID- oder Metamizol-Exposition pro Jahr während des Studienzeitraums für die Studien- und Vergleichskohorte  
NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika

## 3.2.2 Charakteristika der Kohorten

### 3.2.2.1 Expositionszeiten der Studienkohorte

Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurden NSAID oder Metamizol von 33,5 % der Patientinnen (366/1092) der Studienkohorte an weniger als 7 Tagen in der Schwangerschaft eingenommen und von 16,9 % (185/1092) an 28 oder mehr Tagen. Die mediane Einnahmedauer lag bei 7 Tagen (IQA 2-30, Min-Max 1-280).

In die Studienkohorte wurden Schwangerschaften eingeschlossen, die eine Exposition mit NSAID oder Metamizol im 2. oder im 3. Trimenon aufwiesen (n=1092). Insgesamt waren 609

Schwangere ausschließlich im 2. Trimenon (SSW  $\geq 13+0$  und  $< 27+0$ ) exponiert. Weitere 295 Patientinnen haben NSAID oder Metamizol im 2. und im 3. Trimenon eingenommen. Bei 38 Fällen bestand eine Exposition entweder im 2. oder im 3. Trimenon, eine exakte Zuordnung war in diesen Fällen jedoch nicht möglich (Tabelle 9). Der Median für die späteste Exposition mit der Studienmedikation in der Studienkohorte lag bei SSW 26,0 (IQA 20,00-30,00; Min-Max 13,00-41,86).

**Tabelle 8:** Einnahmedauer von NSAID oder Metamizol in der Studienkohorte

Einnahmedauer	Studienkohorte
	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon (n=1092)
	n (%)
≤ 7 Tage	366 (33,5)
8-14 Tage	84 (7,7)
15-28 Tage	78 (7,1)
> 28 Tage	185 (16,9)
Keine Dauer angegeben	379 (34,7)
<b>Median (IQA) (Min-Max)</b>	<b>7 (2-30) (1-280)</b>

IQA Interquartilsabstand, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, Min Minimum, Max Maximum

**Tabelle 9:** Anzahl der Schwangerschaften mit NSAID- oder Metamizol-Exposition der Studienkohorte je Trimenon

Trimenon der Exposition	Studienkohorte
	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon (n=1092)
	n (%)
Exposition ausschließlich im 2. Trimenon	609 (55,8)
Exposition ausschließlich im 3. Trimenon	150 (13,7)
Exposition im 2. und 3. Trimenon	295 (27,0)
Exposition im 2. oder 3. Trimenon*	38 (3,5)

\*Aufgrund unspezifischer Angaben zum Expositionszeitpunkt ist eine Zuordnung zu einem Trimenon nicht möglich.  
NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika

### 3.2.2.2 Mehrfachexpositionen und Verteilung der Wirkstoffe

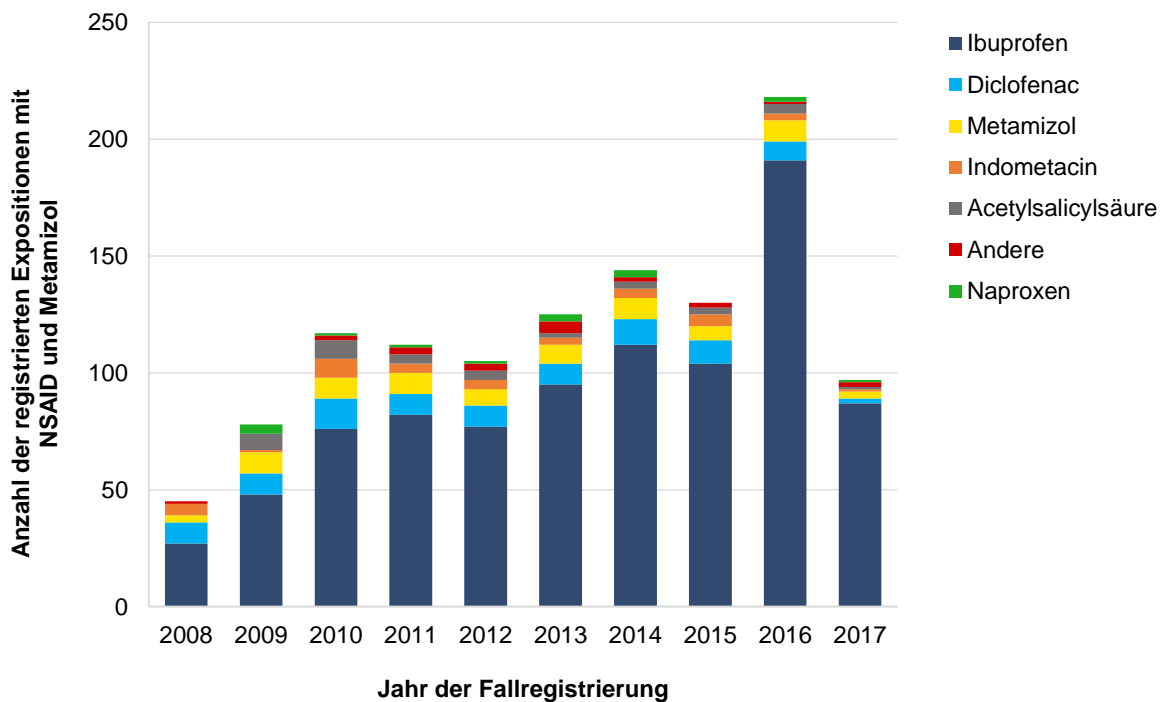
In der Studienkohorte wurden unter Berücksichtigung von Mehrfachexpositionen während einer Schwangerschaft, zum Beispiel mit verschiedenen NSAID und Metamizol sowie aufgrund unterschiedlicher Indikationen oder Applikationswege, für n=1092 Schwangerschaften 1171 NSAID-Expositionen im 2. und 3. Trimenon erfasst. In der Studienkohorte waren demnach 960/1092 (87,9 %) mit nur einem NSAID oder Metamizol exponiert und 132/1092 (12,1 %) mit 2 oder mehr verschiedenen Studienmedikamenten. In der Vergleichskohorte wurden für n=1154 Schwangerschaften 1407 Expositionen mit der Studienmedikation im 1. Trimenon berichtet (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Anzahl der NSAID- oder Metamizol-Mehrfachexpositionen während der Schwangerschaft in der Studien- und Vergleichskohorte

Anzahl der Mehrfachexpositionen	Studienkohorte	Vergleichskohorte
	NSAID- oder Metamizol Exposition im 2. oder 3. Trimenon (n=1092)	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon (n=1154)
	n (%)	n (%)
1	960 (87,9)	948 (82,1)
2	118 (10,8)	164 (14,2)
≥3	14 (1,3)	42 (3,6)
<b>Min-Max</b>	1-4	1-5
<b>Mittelwert</b>	1,14	1,43

NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, Min Minimum, Max Maximum

In Abbildung 6 ist für den Studienzeitraum die Anzahl der registrierten NSAID- und Metamizol-Expositionen im 2. oder 3. Trimenon pro Jahr dargestellt. Des Weiteren sind der Abbildung die Anteile der am häufigsten eingenommenen NSAID an allen Expositionen zu entnehmen. Der jeweilige Anteil einzelner Substanzen zeigte sich über den Studienzeitraum weitestgehend konstant. So war Ibuprofen stets das am häufigsten eingenommene NSAID mit einem Anteil von insgesamt 76,8 %, gefolgt von Diclofenac (7,6 %) und Metamizol (6,1 %). Auch in der Vergleichskohorte mit NSAID-Einnahme nur im 1. Trimenon war Ibuprofen mit einem Anteil von 50,5 % das am häufigsten eingenommene NSAID. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die verschiedenen Substanzen der NSAID, die in der Studien- und Vergleichskohorte eingenommen worden sind.

**Abbildung 6:** Expositionszeiten mit Paracetamol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der Paracetamol-Studienkohorte

**Tabelle 11:** Anzahl der NSAID-Expositionen nach Wirkstoffen in der Studienkohorte und der Vergleichskohorte

Substanz	Studienkohorte	Vergleichskohorte
	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon (n=1171) <sup>a</sup>	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon (n=1407) <sup>b</sup>
	n (%)	n (%)
Ibuprofen	899 (76,8)	710 (50,5)
Diclofenac	89 (7,6)	146 (10,4)
Metamizol	72 (6,1)	283 (20,1)
Indometacin	38 (3,2)	3 (0,2)
ASS (> 300 mg/d)	36 (3,1)	118 (8,4)
Naproxen	16 (1,4)	26 (1,8)
Etoricoxib	6 (0,5)	47 (3,3)
Mefenaminsäure	6 (0,5)	4 (0,3)
Celecoxib	2 (0,2)	13 (0,9)
Meloxicam	1 (0,1)	8 (0,6)
Bufexamac	1 (0,1)	1 (0,1)
Propyphenazon	1 (0,1)	3 (0,2)
Acemetacin	1 (0,1)	3 (0,2)
Lornoxicam	1 (0,1)	1 (0,1)
Sulindac	1 (0,1)	0 (0,0)
Ketoprofen	1 (0,1)	0 (0,0)
Dexibuprofen	0 (0,0)	7 (0,5)
Dexketoprofen	0 (0,0)	19 (1,4)
Parecoxib	0 (0,0)	4 (0,3)
Aceclofenac	0 (0,0)	1 (0,1)
Flurbiprofen	0 (0,0)	3 (0,2)
Nimesulid	0 (0,0)	2 (0,1)
Salicylamid	0 (0,0)	1 (0,1)
Etodolac	0 (0,0)	1 (0,1)
Aminophenazon	0 (0,0)	2 (0,1)
Tenoxicam	0 (0,0)	1 (0,1)

<sup>a</sup> In der Studienkohorte wurden von 1092 Patientinnen unter Berücksichtigung von Mehrfachexpositionen (verschiedene Substanzen der NSAID, unterschiedliche Indikationen und Applikationswege) 1171 NSAID-Expositionen im 2. und 3. Trimenon berichtet.

<sup>b</sup> In der Vergleichskohorte wurden für 1154 Patientinnen 1407 Expositionen im 1. Trimenon berichtet.  
ASS Acetylsalicylsäure, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika

### 3.2.2.3 Indikationen für die Einnahme von NSAID und Metamizol

Mit einem Anteil von 37,6 % (466/1240) waren Kopfschmerzen die häufigste Indikation für eine NSAID-Einnahme. Weitere 24,0 % (298/1240) der Einnahmen erfolgten aufgrund von muskuloskelettalen Beschwerden wie Rücken- oder Gelenkschmerzen oder rheumatologischen Erkrankungen. Bei 18,1 % (224/1240) war die Indikation Schmerzen nicht näher spezifiziert. Auch in der Vergleichskohorte nahmen Schwangere neben nicht näher bezeichneten Schmerzen am häufigsten aufgrund von Kopfschmerzen und muskuloskelettalen Schmerzen NSAID ein. In der Vergleichskohorte wurden NSAID häufiger aufgrund einer Operation oder postoperativer Schmerzen eingenommen (5,0 % und 0,3 %). Weitere Indikationen sind Tabelle 12 zu entnehmen.

**Tabelle 12:** Indikationen für die Einnahme von NSAID und Metamizol in der Studien- und Vergleichskohorte

Einnahmeindikation	Studienkohorte	Vergleichskohorte
	NSAID- oder Metamizol- Exposition im 2. oder 3. Trimenon (n=1171)	NSAID- oder Metamizol- Exposition im 1. Trimenon (n=1407)
	n (%)	n (%)
Kopfschmerzen	444 (37,9)	228 (16,2)
Muskuloskelettale Schmerzen	277 (23,7)	308 (21,9)
Schmerzen, nicht näher bezeichnet	216 (18,4)	444 (31,6)
Infekte, Fieber und Erkrankungen der Atemwege	74 (6,3)	162 (11,5)
Sonstige Indikationen	38 (3,2)	66 (4,7)
Zahnschmerzen	27 (2,3)	83 (5,9)
Unbekannte Indikation	27 (2,3)	20 (1,4)
Tokolyse	18 (1,5)	0 (0,0)
Neuralgien und neurologische Erkrankungen	18 (1,5)	11 (0,8)
Akzidentielle Exposition	15 (1,3)	4 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (1,1)	10 (0,7)
Operative Eingriffe und postoperative Schmerzen	4 (0,3)	71 (5,0)

NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika

### 3.2.2.4 Maternale Charakteristika

In Tabelle 13 sind die maternalen Charakteristika beider Kohorten dargestellt. Hierbei zeigt sich insgesamt eine große Ähnlichkeit beider Kohorten. Unterschiede bestanden allerdings zum einen beim Anteil Tabak und Alkohol konsumierender Patientinnen, der in der Studienkohorte etwas niedriger war als in der Vergleichskohorte (Tabak: 15,3 % vs. 20,5 %, Alkohol: 12,0 % vs. 15,6 %). Der Anteil der Frauen mit einer Fehlgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft lag in der Studienkohorte etwas höher als in der Vergleichskohorte (19,5 % vs. 13,4 %, ebenso der Anteil der Frauen, bei denen die Schwangerschaft gewünscht war (96,1 % vs. 89,6 %). Des Weiteren war der Zeitpunkt des ersten Kontakts zum PVZ für Embryonaltoxikologie in der Studienkohorte später als in der Vergleichskohorte (SSW 12,4 vs. SSW 7,7).

### 3.2.2.5 Neonatale Charakteristika

In Bezug auf die Charakteristika der neugeborenen Kinder zeigten die Kohorten große Ähnlichkeiten. Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 39,0 SSW in der Studienkohorte und bei 39,43 SSW in der Vergleichskohorte. Der Anteil der frühgeborenen Kinder war in der Studienkohorte etwas höher als in der Vergleichskohorte (14,8 % vs. 10,4 %). Für die kindlichen Maße zur Geburt wie Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang weisen die Kohorten keine relevanten Unterschiede auf (Tabelle 14).

**Tabelle 13:** Maternale Charakteristika der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

	<b>Studienkohorte NSAID- oder Metamizol- Exposition im 2. oder 3. Trimenon</b>	<b>Vergleichskohorte NSAID- oder Metamizol- Exposition im 1. Trimenon</b>
<b>n</b>	<b>1092</b>	<b>1154</b>
<b>Alter, n</b>	1091	1154
Alter, Jahre	33 <sup>a</sup> (30-36) <sup>b</sup> (15-49) <sup>c</sup>	32 <sup>a</sup> (28-35) <sup>b</sup> (17-45) <sup>c</sup>
<b>BMI, n</b>	1061	1095
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.1 <sup>a</sup> (20.9-26.7) <sup>b</sup> (14.7-55.4) <sup>c</sup>	22.8 <sup>a</sup> (20.7-26.2) <sup>b</sup> (15.6-50.7) <sup>c</sup>
<b>Bildungsgrad der Mutter, n</b>	779	704
Kein Schulabschluss, n (%)	4 (0,5)	8 (1,1)
Hauptschulabschluss, n (%)	27 (3,5)	38 (5,4)
Mittlere Reife, n (%)	209 (26,8)	229 (32,5)
Abitur, n (%)	197 (25,3)	144 (20,5)
Hochschulabschluss, n (%)	342 (43,9)	285 (40,5)
<b>Nikotin, n</b>	1089	1144
Nein, n (%)	922 (84,7)	910 (79,5)
1-5 Zigaretten/Tag, n (%)	45 (4,1)	64 (5,6)
> 5 Zigaretten/Tag, n (%)	122 (11,2)	170 (14,9)
<b>Alkohol, n</b>	1089	1142
Nein, n (%)	959 (88,1)	964 (84,4)
≤ 1 Getränk/Tag, n (%)	89 (8,2)	107 (9,4)
> 1 Getränk/Tag, n (%)	41 (3,8)	71 (6,2)
<b>Schwangerschaft gewünscht, n</b>	863	963
Ja, n (%)	829 (96,1)	863 (89,6)
Indifferent, n (%)	23 (2,7)	79 (8,2)
Nein, n (%)	11 (1,3)	21 (2,2)
<b>Vorherige Schwangerschaften, n</b>	1089	1149
0, n (%)	430 (39,5)	476 (41,4)
1, n (%)	363 (33,3)	366 (31,9)
2, n (%)	161 (14,8)	169 (14,7)
≥ 3, n (%)	135 (12,4)	138 (12,0)
<b>Vorherige Geburten, n</b>	1089	1147
0, n (%)	530 (48,7)	561 (48,9)
1, n (%)	394 (36,2)	380 (33,1)
2, n (%)	125 (11,5)	139 (12,1)
≥ 3, n (%)	40 (3,7)	67 (5,8)
<b>Vorherige Fehlgeburten, n</b>	1087	1143
0, n (%)	876 (80,6)	989 (86,5)
1, n (%)	143 (13,2)	109 (9,5)
≥ 2, n (%)	68 (6,3)	45 (3,9)
<b>Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n</b>	1088	1144
0, n (%)	1059 (97,3)	1118 (97,7)
1, n (%)	25 (2,3)	23 (2,0)
≥ 2, n (%)	4 (0,4)	3 (0,3)
<b>SSW bei Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie, n</b>	1092	1154
Erstkontakt, SSW	12,4 <sup>a</sup> (7,7-20,9) <sup>b</sup> (0-40,7) <sup>c</sup>	7,7 <sup>a</sup> (6-10,1) <sup>b</sup> (2,9-39,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Median, <sup>b</sup>Interquartilsabstand, <sup>c</sup>Minimum-Maximum  
 BMI Body-Mass-Index, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, PVZ Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum,  
 SSW Schwangerschaftswoche



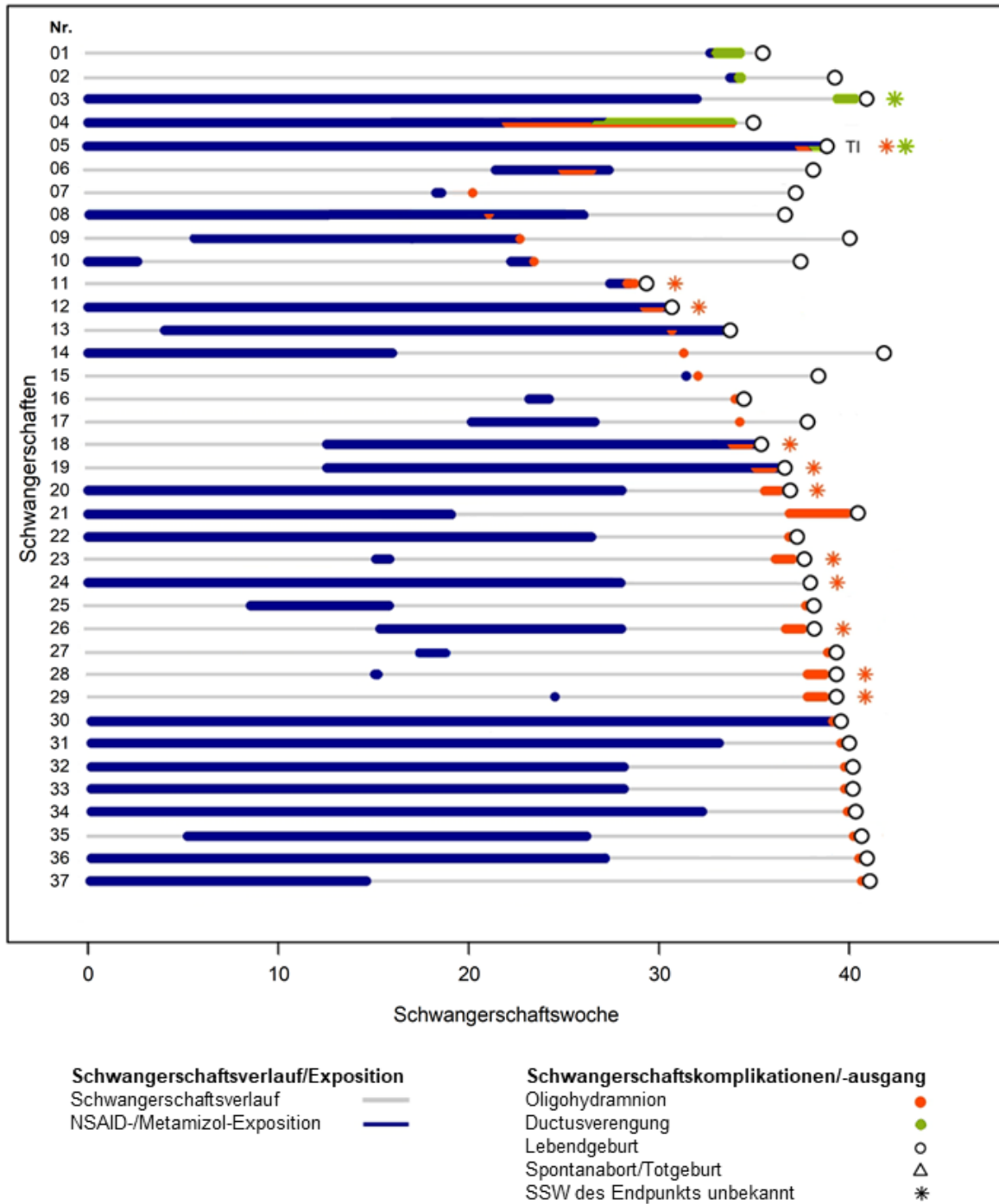
**Tabelle 14:** Neonatale Charakteristika der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

	<b>Studienkohorte NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. oder 3. Trimenon</b>	<b>Vergleichskohorte NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon</b>
<b>n</b>	<b>1098</b>	<b>1133</b>
<b>SSW bei Geburt, n</b>	1095	1127
SSW bei Geburt	39 <sup>a</sup> (38-40,1) <sup>b</sup> (23-42,29) <sup>c</sup>	39.43 <sup>a</sup> (38,1-40,3) <sup>b</sup> (24-42,43) <sup>c</sup>
Frühgeborene SSW < 37+0, n (%)	162 (14,8)	117 (10,4)
Reifgeborene SSW ≥ 37+0, n (%)	933 (85,2)	1010 (89,6)
<b>Geschlecht, n</b>	1091	1130
Weiblich, n (%)	547 (50,1)	564 (49,9)
Männlich, n (%)	544 (49,9)	566 (50,1)
<b>Geburtsgewicht, n</b>	1090	1125
Geburtsgewicht, g	3300 <sup>a</sup> (2940-3645) <sup>b</sup> (500-5775) <sup>c</sup>	3370 <sup>a</sup> (3020-3710) <sup>b</sup> (710-5020) <sup>c</sup>
<b>Körperlänge, n</b>	1076	1115
Körperlänge, cm	51 <sup>a</sup> (49-53) <sup>b</sup> (31-61) <sup>c</sup>	51 <sup>a</sup> (49-53) <sup>b</sup> (32-60) <sup>c</sup>
<b>Kopfumfang, n</b>	1035	1054
Kopfumfang, cm	35 <sup>a</sup> (33,5-36) <sup>b</sup> (22-40) <sup>c</sup>	35 <sup>a</sup> (34-36) <sup>b</sup> (22,5-39) <sup>c</sup>

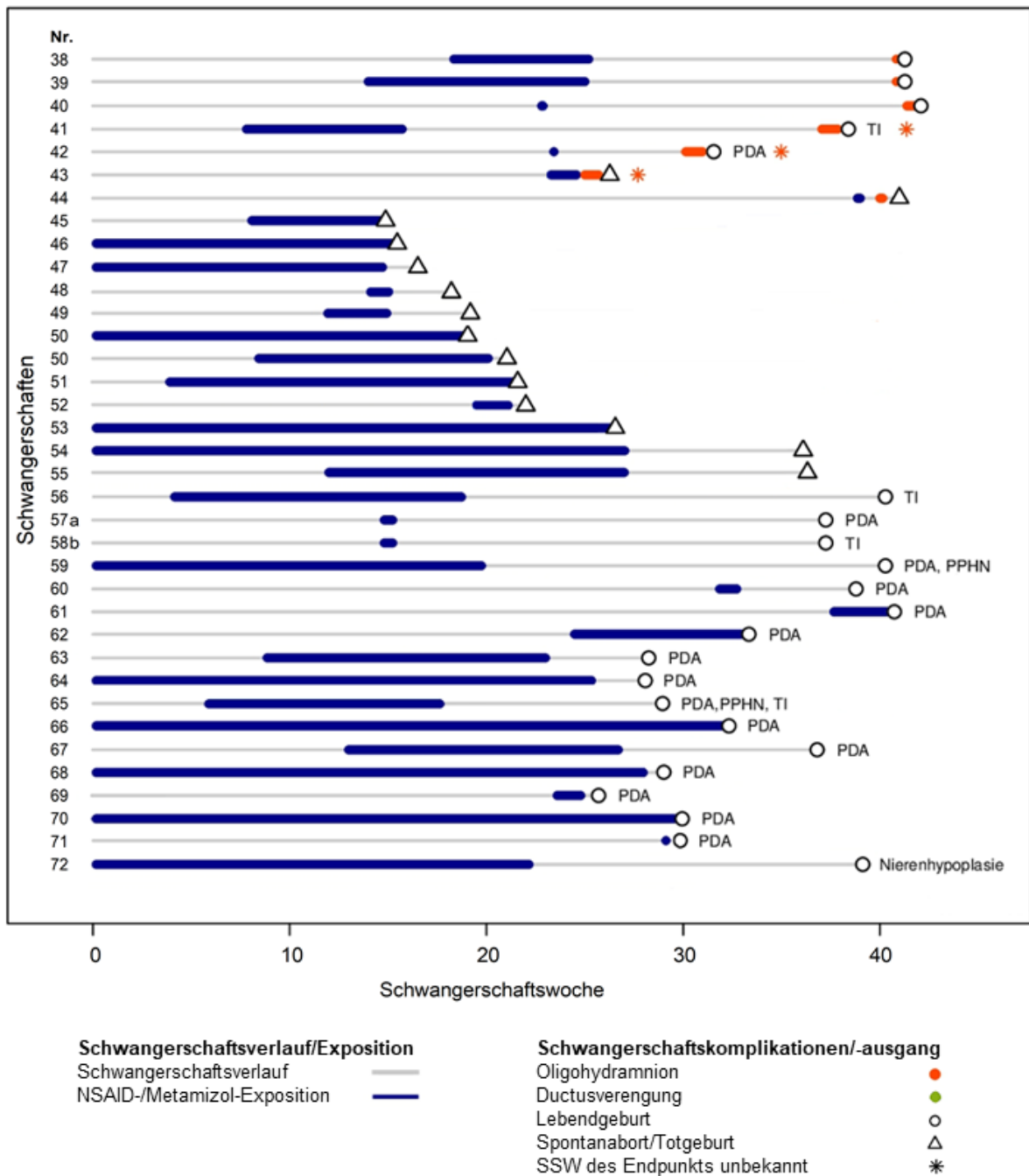
<sup>a</sup>Median, <sup>b</sup>Interquartilsabstand, <sup>c</sup>Minimum-Maximum  
NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

### 3.2.3 Fetotoxische Studienendpunkte

In der Studienkohorte wurden 72 Fälle mit studienspezifischen Endpunkten nach NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. oder 3. Trimenon identifiziert. Die Schwangerschaftsverläufe und Zeiträume der Exposition mit der Studienmedikation dieser Fälle sind in Abbildung 7 (Teil 1 von 2) und Abbildung 8 (Teil 2 von 2) dargestellt (Abbildung aufgrund der Größe geteilt). In der Vergleichskohorte wurden bei 56 Fällen studienspezifische Endpunkte nach NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon identifiziert. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für die einzelnen Studienendpunkte ausführlich beschrieben. Im Anschluss sind ergänzende Informationen zu Dosierungen, Therapieindikationen, zur Komedikation sowie zu den klinischen Verläufen der Schwangerschaften in Tabelle 19 für die Studienkohorte und in Tabelle 20 für die Vergleichskohorte tabellarisch auf den Seiten 67-76 dieser Arbeit dargestellt.



**Abbildung 7:** (Teil 1 von 2) Expositionszeiten mit NSAID oder Metamizol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten fetotoxischen Studienendpunkten der NSAID-Studienkohorte. Die angegebenen Fallnummern entsprechen denen der Tabelle 19. IUFT intrauteriner Fruchttod, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz



**Abbildung 8:** (Teil 2 von 2) Expositionszeiten mit NSAID oder Metamizol und Schwangerschaftsverläufe der Fälle mit definierten Endpunkten der NSAID-Studienkohorte. Die angegebenen Fallnummern entsprechen denen der Tabelle 19.  
 IUFT intrauteriner Fruchttod, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, PDA persistierender Ductus arteriosus, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz

### 3.2.3.1 Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus

In der Studienkohorte zeigte sich bei 5/1092 Fällen (0,5 %) eine pränatale Verengung des Ductus arteriosus (Tabelle 15). Bei einer Schwangerschaft trat dieser Endpunkt bereits im späten 2. Trimenon auf. In der Vergleichskohorte fand sich kein Fetus mit einer intrauterinen Verengung des Ductus arteriosus.

**Tabelle 15:** Relative und absolute Häufigkeiten des pränatalen Endpunkts intrauterine Verengung des Ductus arteriosus in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

Pränatale Endpunkte	Studienkohorte	Vergleichskohorte
	NSAID- oder Metamizol- Exposition im 2. und 3. Trimenon (%)	NSAID- oder Metamizol- Exposition im 1. Trimenon (%)
	Schwangerschaften, n=1092	Schwangerschaften, n=1154
Verengung des Ductus arteriosus insgesamt	5/1092 (0,5)	0/1154 (0,0)
– davon im 2. Trimenon (SSW < 27+0)	1/1092 (0,1)	0/1154 (0,0)
– davon im 3. Trimenon (SSW ≥ 27+0)	2/1092 (0,2)	0/1154 (0,0)
– davon Trimenon unbekannt	2/1092 (0,2)	0/1154 (0,0)

NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

Es wurde ein Fall identifiziert (Tabelle 19, Nr. 4), bei dem die Schwangere von Beginn der Schwangerschaft bis SSW 27+0 täglich 150 mg Diclofenac und zusätzlich von SSW 16+0 bis SSW 20+5 täglich 600 mg Ibuprofen wegen einer rheumatoiden Arthritis eingenommen hatte. Als Komedikation nahm die Patientin Prednisolon vom ersten bis zum 3. Trimenon ein. Bei einer pränatalen Ultraschalluntersuchung zeigte sich ab SSW 22 eine verminderte Fruchtwassermenge, welche sich bei einer Kontrolluntersuchung in SSW 26+5 zu einem Oligohydramnion entwickelt hatte. Zudem wurde in SSW 26+5 eine Verengung des Ductus arteriosus dargestellt. Eine Kontrollsonografie in SSW 34 zeigte nach Absetzen der NSAID und Umstellung der Arzneitherapie auf Paracetamol eine Normalisierung der Fruchtwassermenge und der Flussparameter des Ductus arteriosus. Bei diesem Fall wurde nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* ein Zusammenhang zwischen NSAID-Exposition und dem Studienendpunkt als „sicher“ bewertet.<sup>152</sup>

Bei weiteren 2 Fällen trat eine pränatale Verengung des Ductus arteriosus im 3. Trimenon auf. Im ersten Fall (Tabelle 19, Nr. 1) wurden in SSW 33+4 eine Verengung des Ductus arteriosus sowie eine TI sonografisch festgestellt, nachdem die Mutter kurzzeitig von SSW 33+3 bis SSW 33+4 75-150 mg Diclofenac eingenommen hatte. Bei Kontrollsonografien in SSW 35+3 und postnatal zeigte sich eine normale Herzfunktion des Kindes. Auch dieser Fall wurde nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „sicher“ bewertet.<sup>152</sup> Bei einer weiteren Schwangerschaft (Tabelle 19, Nr. 2) wurde nach Einnahme von 10 g ASS in SSW 34+6 in suizidaler Absicht eine erhöhte diastolische Flussgeschwindigkeit über den Ductus arteriosus

nachgewiesen. In SSW 35+0 bestand eine Normalisierung der Werte. Postnatal zeigte sich eine normale Herzfunktion beim Neugeborenen. Bei einer weiteren Schwangerschaft (Tabelle 19, Nr. 5) kam es bei einer pränatalen sonografischen Untersuchung in unbekannter SSW zum hochgradigen Verdacht auf eine Verengung des Ductus arteriosus. Des Weiteren zeigte sich eine reduzierte Fruchtwassermenge. Eine postnatale Echokardiografie bestätigte die pränatal diagnostizierte Ductusverengung und zeigte zudem eine ventrikuläre Hypertrophie des Herzens und eine milde TI. Das Kind wies zu diesem Zeitpunkt keine weiteren relevanten kardialen Symptome auf. Es bestand eine tägliche Exposition mit Diclofenac in einer Dosierung von 150-225 mg/d während der gesamten Schwangerschaft. Bei einem weiteren Fall (Tabelle 19, Nr. 3) war der Zeitpunkt des Auftretens der Ductusverengung nicht bekannt. Intrauterin zeigte sich zusätzlich eine nicht näher bezeichnete Klappeninsuffizienz. Postnatal zeigte das in SSW 41+1 geborene Kind eine normale Herzfunktion. Die Mutter hatte ca. drei Mal pro Woche bis SSW 32+0 400-600 mg Ibuprofen eingenommen. Bei den letzten drei Fällen wurde die Kausalität zur NSAID-Exposition als „wahrscheinlich“ nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* klassifiziert.<sup>152</sup>

### 3.2.3.2 Persistierender Ductus arteriosus, Rechtsherzdilatation, Trikuspidalklappeninsuffizienz und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

**Tabelle 16:** Relative und absolute Häufigkeiten der postnatalen Endpunkte persistierender Ductus arteriosus, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Rechtsherzdilatation und persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

Postnatale Endpunkte	Studienkohorte	Vergleichskohorte
	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon (%)	NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon (%)
	lebend geborene Kinder, n=1098	lebend geborene Kinder, n=1133
PDA insgesamt	15/1098 <sup>a</sup> (1,4)	10/1133 <sup>a</sup> (0,9)
– davon bei früh geborenen Kindern (SSW < 37+0)	11/162 <sup>b</sup> (6,8)	5/117 <sup>b</sup> (4,3)
– davon bei reif geborenen Kindern (SSW ≥ 37+0)	4/933 <sup>b</sup> (0,4)	5/1010 <sup>b</sup> (0,5)
Rechtsherzdilatation, PPHN oder TI	5/1098 <sup>a</sup> (0,5)	2/1133 <sup>a</sup> (0,2)

<sup>a</sup> Zwei Kinder der Studienkohorte zeigten sowohl einen PDA als auch eine PPHN bzw. eine PPHN, TI und Rechtsherzdilatation. Ein Kind der Vergleichskohorte zeigte sowohl einen PDA als auch eine TI. Diese Fälle sind jeweils in beiden Kategorien unter PDA und PPHN bzw. TI aufgeführt.

<sup>b</sup> Anzahl vorhandener Datensätze mit Angabe der SSW zur Geburt

PDA persistierender Ductus arteriosus, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz

In Tabelle 16 sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der postnatalen Endpunkte PDA, TI, PPHN und Rechtsherzdilatation in Bezug auf die Anzahl lebend geborener Kinder in der Studien- und Vergleichskohorte dargestellt. In der Studienkohorte wiesen 15/1098 (1,4 %) lebend geborenen Kindern postnatal einen PDA auf. Von allen frühgeborenen Kindern (SSW < 37+0)

hatten 11/162<sup>(1)</sup> (6,8 %) einen PDA, davon ein Kind zusätzlich eine TI und ein Kind eine PPHN. Von den frühgeborenen Kindern hatten 25/162<sup>(1)</sup> ein Geburtsgewicht unter 1500 g, von welchen 7/25 (28,0 %) einen PDA aufwiesen. Von den reifgeborenen Kindern hatten 4/933<sup>(1)</sup> (0,4 %) einen PDA. In der Vergleichskohorte trat bei 10/1133 (0,9 %) neugeborenen Kindern ein PDA auf, je bei 5/117<sup>(2)</sup> (4,3 %) unter den Frühgeborenen und bei 5/1010<sup>(2)</sup> (0,5 %) unter den Reifgeborenen. Es wurden 16 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g geboren, von denen 3 einen PDA hatten (18,8 %).

Bei einem Kind der Studienkohorte, geboren in SSW 28+1, zeigte sich ein komplizierter Verlauf eines PDA mit zwei erfolglosen Therapieversuchen mit Ibuprofen (Tabelle 19, Nr. 63). Der PDA wurde am 17. Lebenstag aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz operativ verschlossen. Die Mutter des Kindes hatte von SSW 8+5 bis SSW 23+0 zwischen 400 mg/d und 2400 mg/d Ibuprofen eingenommen. Bei einem weiteren Kind, geboren in SSW 25+5, kam es zu mehreren erfolglosen Therapieversuchen eines hämodynamisch relevanten PDA mit Ibuprofen und Indometacin zwischen dem 9. und 21. Lebenstag (Tabelle 19, Nr. 69). Unter anderem kam es nach einer Indometacin-Gabe zu einer erneuten weiten Öffnung des Ductus, nachdem eine kurzzeitige Verengung bestanden hatte. Im Verlauf verschloss sich der PDA bis zum 71. Lebenstag. Während der Schwangerschaft wurde über eine Exposition mit Metamizol in unbekannter Dosierung von SSW 23+5 bis 25+0 berichtet. Der PDA eines weiteren Kindes, welches in SSW 29+0 zur Welt kam, konnte erfolgreich am dritten Lebenstag mit Indometacin therapiert werden (Tabelle 19, Nr. 68). Es bestand eine Exposition mit Diclofenac bis zur SSW 28+0 in einer Dosierung von 50 mg/d. Ein weiteres frühgeborenes Kind (Tabelle 19, Nr. 62), welches in SSW 32+5 geboren wurde, zeigte am ersten Tag postnatal einen hämodynamisch relevanten PDA. Nach 3 Wochen hatte sich dieser in seiner Größe reduziert. Informationen zum weiteren Verlauf lagen nicht vor. Die Mutter hatte von SSW 24+3 bis zur Geburt Ibuprofen in unbekannter Dosierung eingenommen. Bei 5 weiteren frühgeborenen Kindern bestand ein PDA, welcher sich im Verlauf verschlossen hatte. Bei 3 Fällen geschah dies spontan (Tabelle 19, Nr. 42, 67 und 70), bei den übrigen Fällen lagen keine Informationen bezüglich einer Therapie des PDA vor (Tabelle 19, Nr. 66 und 71). Bei einem weiteren in SSW 28+0 geborenen Kind (Tabelle 19, Nr. 64) war ein nicht hämodynamisch relevanter PDA noch zwei Monate nach der Geburt geöffnet. Die Mutter hatte bis SSW 26+0 täglich 120 mg Etoricoxib eingenommen. Weitere Informationen zum Verlauf des PDA lagen nicht vor. Ein weiteres in SSW 28+5 geborenes Kind (Tabelle 19, Nr. 65) zeigte postnatal einen PDA, eine TI, eine mäßige rechtsventrikuläre

---

<sup>(1)</sup> Bei drei lebend geborenen Kindern der Studienkohorte lagen keine Angaben zum Gestationsalter bei Geburt vor.

<sup>(2)</sup> Bei sechs lebend geborenen Kindern der Vergleichskohorte lagen keine Angaben zum Gestationsalter bei Geburt vor.

Hypertrophie und eine PPHN. Radiologisch zeigte sich eine pulmonale Hypoplasie. Nach vorzeitigem Blasensprung in der 18. SSW bestand ein permanentes Anhydramnion. Unter der Geburt zeigte sich ein schweres Amnioninfektionssyndrom. Das Kind verstarb 20 Stunden nach Geburt. Die Mutter hatte von SSW 6+1 bis SSW 18+0 Ibuprofen und Paracetamol eingenommen. Bei einem reifgeborenen Kind mit PDA zeigte sich ein spontaner Verschluss nach vier Wochen (Tabelle 19, Nr. 60). Bei einem weiteren reifgeborenen Kind konnte sechs Monate nach Geburt echokardiografisch noch ein nicht hämodynamisch relevanter PDA nachgewiesen werden (Tabelle 19, Nr. 61). Die Schwangere hatte bis zur Geburt in SSW 40+3 bei Bedarf Diclofenac und Ibuprofen eingenommen. Bei einem weiteren Kind (Tabelle 19, Nr. 59) wurde pränatal eine kongenitale zystisch adenomatoide Malformation der rechten Lunge diagnostiziert. Postnatal zeigten sich nach Geburt in SSW 40+2 ein PDA sowie ein erhöhter pulmonaler Druck. Zum weiteren Verlauf liegen keine Informationen vor. Während der Schwangerschaft hatte die Patientin bis zur 20. SSW täglich Ibuprofen eingenommen. Ein weiterer PDA zeigte sich bei einem Neugeborenen einer Zwillingsschwangerschaft (Tabelle 19, Fall Nr. 58). Das Kind wies zusätzlich ein PFO und eine einseitige Handfehlbildung auf. Der andere Zwilling hatte eine TI, ein kleines PFO und eine milde Pyelektasie. Die Mutter hatte von SSW 15+2 bis 15+5 täglich 800 mg Ibuprofen eingenommen bei Schmerzen und des Verdachts auf eine Perimyokarditis. Die Kinder wurden in SSW 37+1 geboren.

Bei 2 weiteren Kindern wurde eine TI festgestellt. In einem dieser Fälle (Tabelle 19, Nr. 41) wurden zuvor zusätzlich ein Oligohydramnion und eine fetale Tachykardie festgestellt. Die Patientin hatte insgesamt zweimal Ibuprofen, einmal im 2. und einmal im 4. Schwangerschaftsmonat, eingenommen. Postnatale sonografische Verlaufskontrollen zeigten eine Normalisierung der Herzfunktion 13 Wochen nach der Geburt. Bei dem zweiten Kind (Tabelle 19, Nr. 57) wurde am sechsten Lebenstag sonographisch eine milde TI und ein kleines PFO mit intermittierendem Rechts-Links-Shunt dargestellt. Die Schwangere hatte einmal in der 5. SSW sowie einmal zwischen SSW 14 und 19 Ibuprofen eingenommen.

Ein Kind der Vergleichskohorte (Tabelle 20, Nr. 2) zeigte nach Geburt in SSW 38+3 neben einem PDA, der zwei Wochen nach Geburt spontan verschlossen war, zusätzlich eine TI. Bei einem weiteren Kind (Tabelle 20, Nr. 6) wurde fünf Wochen nach Geburt eine Rechtsherzdilatation diagnostiziert. Zudem hatte das Kind einen großen Atriumseptumdefekt vom Secundum-Typ. In einem Fall (Tabelle 20, Nr. 1) musste der PDA operativ verschlossen werden. Bei 4 Fällen lagen keine weiteren Informationen zum Verlauf des PDA vor (Tabelle 20, Nr. 3, 5, 10, 11). Bei drei Kindern kam es im weiteren Verlauf zu einem Verschluss des PDA (Tabelle 20, Nr. 7, 8, 9) und bei einem Kind war der PDA sechs Monate nach Geburt noch geöffnet (Tabelle 20, Nr. 4).

### 3.2.3.3 Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung

**Tabelle 17:** Relative und absolute Häufigkeiten der Endpunkte Oligohydramnion und postnatale Nierenschädigung in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

<b>Pränatale Endpunkte</b>	<b>Studienkohorte</b>	<b>Vergleichskohorte</b>
	<b>NSAID- oder Metamizol- Exposition im 2. und 3. Trimenon (%)</b>	<b>NSAID- oder Metamizol- Exposition im 1. Trimenon (%)</b>
	<b>Schwangerschaften, n=1092</b>	<b>Schwangerschaften, n=1154</b>
Oligohydramnion insgesamt	41/1092 (3,8)	29/1154 (2,5)
– davon im 2. Trimenon (SSW < 27+0)	8/1092 (0,7)	2/1154 (0,2)
– davon im 3. Trimenon (SSW ≥ 27+0)	23/1092 (2,1)	20/1154 (1,7)
– davon Trimenon unbekannt	10/1092 (0,9)	7/1154 (0,6)
<b>Postnatale Endpunkte</b>	<b>lebend geborene Kinder, n=1098</b>	<b>lebend geborene Kinder, n=1133</b>
Nierenschädigung*	1/1098 (0,1)	1/1133 (0,1)

\*In beiden Kohorten handelt es sich um einen Fall mit unilateraler Nierenhypoplasie  
NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

In Tabelle 17 sind die relativen und absoluten Häufigkeiten des pränatalen Endpunkts Oligohydramnion sowie des postnatalen Endpunkts Nierenschädigung für die Studien- und Vergleichskohorte aufgeführt. In der Studienkohorte wurden 41/1092 (3,8 %) Fälle mit einem Oligohydramnion identifiziert. Dieser Endpunkt trat bei insgesamt 8/1092 (0,7 %) Schwangerschaften im 2. Trimenon auf, von diesen handelte es sich bei 2 Fällen um ein Anhydramnion. In 23/1092 (2,1 %) Fällen wurde das Oligohydramnion im 3. Trimenon festgestellt. Davon trat dies bei 9/1092 (0,8 %) zwischen der SSW 27+0 und SSW 36+6 auf, bei 14/1092 (1,3 %) Fällen kurz vor bzw. am errechneten Geburtstermin (SSW ≥ 37+0). In 10 Fällen war die SSW bei Auftreten des Oligohydramnions nicht bekannt. In der Vergleichskohorte wurde bei 29/1154 (2,5 %) Schwangerschaften ein Oligohydramnion diagnostiziert (Tabelle 17). Hiervon traten 2/1154 (0,2 %) im 2. Trimenon auf. Im weiteren Verlauf kam es bei beiden Schwangerschaften zu einem IUFT. Zudem trat in 20/1154 (1,7 %) Fällen ein Oligohydramnion im 3. Trimenon auf. Davon handelte es sich bei 4/1154 (0,3 %) um ein Oligohydramnion zwischen SSW 27+0 und SSW 36+6 und bei 16/1154 (1,4 %) Fällen um ein Oligohydramnion kurz vor oder am errechneten Geburtstermin (SSW ≥ 37+0) auf. In weiteren 7 Fällen war die SSW bei Auftreten des Oligohydramnions nicht bekannt.

Im folgenden Absatz werden die Schwangerschaften näher beschrieben, bei denen bereits im 2. Trimenon ein Oligo- oder Anhydramnion bestand. Bei einem Fall der Studienkohorte (Tabelle 19, Nr. 6) nahm die Patientin von SSW 22+1 bis 27+6 täglich 150 mg Diclofenac aufgrund starker Schmerzen bei Arthritis ein. In SSW 25 wurde ein Anhydramnion festgestellt, welches mit mehrfachen Amnioninfusionen behandelt wurde. In der SSW 27 bestand ein Oligohydramnion. Nach Absetzen der Medikation normalisierte sich im Verlauf die Fruchtwassermenge. Die Kausalität wurde nach dem *WHO-UMC system for standardised case*



*causality assessment* als „wahrscheinlich“ bewertet.<sup>152</sup> Beim zweiten Fall (Tabelle 19, Nr. 43) handelte es sich um eine komplikationsreiche Schwangerschaft durch einen akuten Schub einer schweren Morbus Crohn Erkrankung. Es bestand eine tägliche Exposition mit 1500 mg Metamizol von SSW 23+1 bis 24+4. Das Gestationsalter bei Auftreten des Anhydramnions war nicht bekannt. Ferner kam es im Schwangerschaftsverlauf zum Auftreten einer Plazentainsuffizienz, einer intrauterinen Wachstumsverzögerung sowie schließlich in der SSW 26+3 zu einem IUFT. Der kausale Zusammenhang zur Metamizol-Exposition wurde für das Anhydramnion nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „möglich“ und für den IUFT als „unwahrscheinlich“ klassifiziert.<sup>152</sup>

Zudem traten 6 weitere Fälle eines Oligohydramnions im 2. Trimenon auf (Tabelle 19, Nr. 4, 7, 8, 9, 10, 42). Von diesen wurde in einer Schwangerschaft der kausale Zusammenhang nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „sicher“ bewertet (Tabelle 19, Nr. 4).<sup>152</sup> Der Verlauf dieser Schwangerschaft, bei der es ebenfalls zu einer Verengung des Ductus arteriosus beim Fetus kam, ist in Abschnitt 3.2.3.1 beschrieben. Bei einer weiteren Schwangerschaft wurde ein kausaler Zusammenhang des Oligohydramnions zur NSAID-Medikation als „wahrscheinlich“ eingeschätzt (Tabelle 19, Nr. 9). Es bestand eine Medikation mit Diclofenac in unbekannter Dosierung von SSW 5+5 bis 22+6 und mit Metamizol in SSW 17+1. In SSW 22+6 wurde sonografisch ein Oligohydramnion diagnostiziert, welches sich im Verlauf normalisierte. In weiteren vier Fällen wurde die Kausalität als „möglich“ klassifiziert (Tabelle 19, Nr. 7, 8, 10, 42).<sup>152</sup> Bei diesen Schwangerschaften bestand zwar eine NSAID-Exposition im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten des Oligohydramnions, jedoch liegen keine Informationen zum weiteren Verlauf des Oligohydramnions vor.

Im folgenden Abschnitt werden Schwangerschaften mit einem An- oder Oligohydramnion im 3. Trimenon beschrieben. In einer Schwangerschaft (Tabelle 19, Nr. 13) kam es unter der Einnahme von täglich 300-1200 mg Ibuprofen über den Zeitraum von SSW 4+1 bis 33+6 aufgrund einer Spondylitis ankylosans zu einem Anhydramnion in der 30. SSW. Bei dem Fetus zeigte sich eine auffällige Feindiagnostik in der 22. SSW mit dem hochgradigen Verdacht auf eine Skelettdysplasie. Im Verlauf kam es ab SSW 30 zu einer progredienten intrauterinen Wachstumsverzögerung und drei Wochen später zum Abbruch der Schwangerschaft. Histologisch zeigte sich eine hochgradige Plazentainsuffizienz. Ein kausaler Zusammenhang des Oligohydramnions zur NSAID-Exposition wurde mit dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „möglich“ klassifiziert.<sup>152</sup>

Bei allen weiteren im 3. Trimenon identifizierten Schwangerschaften mit einem berichteten Oligohydramnion wurde ein kausaler Zusammenhang in vier Fällen als „möglich“ (Tabelle 19, Nr.

5, 15, 30, 44), in 17 Fällen als „unwahrscheinlich“ (Tabelle 19, Nr. 14, 17, 21-23, 25, 27, 31-40) und in einem Fall als „nicht klassifizierbar“ (Tabelle 19, Nr. 16) bewertet.<sup>152</sup> Von den 10 Fällen mit einem Oligohydramnion zu einem unbekanntem Zeitpunkt wurde die Kausalität bei zweien als „möglich“ klassifiziert, da während des gesamten 2. und 3. Trimenons NSAID eingenommen wurden (Tabelle 19, Nr. 12, 18).<sup>152</sup> Die weiteren acht Fälle wurden als „nicht klassifizierbar“ bewertet (Tabelle 19, Nr. 11, 19, 20, 24, 26, 28, 29, 41).<sup>152</sup>

In einem Fall der Vergleichskohorte (Tabelle 20, Nr. 39) zeigte sich in SSW 14 eine reduzierte Fruchtwassermenge und eine fehlende Herzaktion. In SSW 17 kam es zum Abort. In der zweiten Schwangerschaft (Tabelle 20, Nr. 40) entwickelte sich in SSW 19+1 ein Oligohydramnion und in SSW 22 wurde ein IUFT festgestellt. Es bestanden zudem eine Plazentainsuffizienz und eine Thrombangiitis obliterans.

In der Studienkohorte (Tabelle 19, Nr. 72) sowie in der Vergleichskohorte (Tabelle 20, Nr. 39) trat je bei einem Kind eine angeborene einseitige Nierenhypoplasie auf (Tabelle 17). Bei dem Fall der Studienkohorte hatte die Patientin bis SSW 22 400-800 mg Ibuprofen bei Bedarf eingenommen. Das Kind zeigte sich postnatal stabil und in gutem Allgemeinzustand. Weder in der Studien- noch in der Vergleichskohorte trat eine postnatale Anurie beim Neugeborenen auf.

### 3.2.3.4 Spontanabort und Totgeburt

**Tabelle 18:** Relative und absolute Häufigkeiten der Endpunkte Spontanaborte und Totgeburt sowie von Schwangerschaftsabbrüchen in der NSAID Studien- und Vergleichskohorte

Pränatale Endpunkte	Studienkohorte, NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon (%)	Vergleichskohorte, NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon (%)
	Schwangerschaften, n=1092	Schwangerschaften, n=1154
Spontanaborte und Totgeburten insgesamt	14/1092 (1,3)	17/1154 (1,5)
– davon im 2. Trimenon (SSW < 27+0)	11/1092 (1,0)	12/1154 (1,0)
– davon im 3. Trimenon (SSW ≥ 27+0)	3/1092 (0,3)	5/1154 (0,4)
Schwangerschaftsabbruch (SSW ≥ 13+0)	10/1092 (0,9)	16/1154 (1,4)

NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, SSW Schwangerschaftswoche

Tabelle 18 präsentiert die relativen und absoluten Häufigkeiten der Endpunkte Spontanabort und Totgeburt sowie von elektiv durchgeführten Schwangerschaftsabbrüchen der Studien- und Vergleichskohorte. In der Studienkohorte trat ein Spontanabort bzw. eine Totgeburt im 2. oder 3. Trimenon als studienspezifischer Endpunkt bei insgesamt 14/1092 (1,3 %) (Tabelle 18 Nr. 43-56 und Tabelle 19, Nr. 39-55) Schwangerschaften auf. Davon wurden 11 Fälle im 2. Trimenon und 3 Fälle im 3. Trimenon identifiziert. In allen Fällen wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten des Endpunkts nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „unwahrscheinlich“ eingestuft.<sup>152</sup> In 10 Fällen wurde die Schwangerschaft elektiv beendet. Hierbei bestanden bei 7 Fällen schwere oder multiple

Fehlbildungen beim Fetus oder eine vermutete oder bereits diagnostizierte Chromosomenaberration. Bei den übrigen elektiven Schwangerschaftsabbrüchen wurden persönliche Gründe der Schwangeren aufgeführt.

In der Vergleichskohorte kam es bei insgesamt 17/1154 (1,5 %) Schwangerschaften zu einem Abort oder einer Totgeburt (Tabelle 18). Davon trat dies bei 12 Schwangerschaften im 2. Trimenon (Tabelle 20, Nr. 39-50) und in 5 Fällen im 3. Trimenon (Tabelle 20, Nr. 51-55) auf, einschließlich eines IUFT bei einem Fetus einer Geminigravidität. In 16/1154 Fällen wurde die Schwangerschaft elektiv beendet. Es bestanden bei 9 Schwangerschaften diagnostizierte fetale Fehlbildungen oder Chromosomenaberrationen. In 5 Fällen wurde die Schwangerschaft aus persönlichen Gründen beendet und in einem Fall aufgrund einer maternalen medizinischen Indikation. In einem Fall war der Grund nicht angegeben.

### 3.2.3.5 Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der NSAID-Studienkohorte

**Tabelle 19:** Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der NSAID-Studienkohorte mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW	Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **	
<b>Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus</b>												
1	7+5	Diclofenac	33+3	33+4	75-150	Schmerzen	keine Komedikation	SSW 33+4: Verengung des Ductus arteriosus und TI, Lebendgeburt	36+0	50.-75. p., männlich	SSW 34+6: milde TI, milde Kardiomegalie, SSW 35+3 normale fetale Herzfunktion; normale Herzfunktion postnatal	sicher
2	7+1	ASS	34+6	34+6	10000	Suizid-versuch	Venlafaxin (1), Quetiapin (1)	SSW 34+6: erhöhter diastolischer Fluss über Ductus arteriosus, Lebendgeburt	39+4	10.-25. p., n/a	SSW 35+0 normaler diastolischer Fluss; normale Herzfunktion postnatal	wahr-scheinlich
3	31+6	Ibuprofen	0	32+0	400-600 (3x/ Woche)	Migräne	Antibiotikum n.n.b. (3), Influenza-Impfung (1)	Verengung des Ductus arteriosus, Herzklappen-insuffizienz n.n.b., SSW unbekannt, Lebendgeburt	41+1	25.-50. p., weiblich	normale Herzfunktion postnatal	wahr-scheinlich
<b>Intrauterine Verengung des Ductus arteriosus und Oligohydramnion***</b>												
4	18+3	Diclofenac	0	27	150	rheumatoide Arthritis	Prednisolon (1-3)	SSW 22: reduzierte Fruchtwassermenge; SSW 26+5: Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus, Lebendgeburt	35+1	3.-10. p., männlich	SSW 34: Normalisierung der Fruchtwassermenge und des Flusses über den Ductus arteriosus; normale Herzfunktion postnatal	Ductus-verengung: sicher; Oligo-hydramnion: sicher
		Ibuprofen	16	20+5	600	rheumatoide Arthritis						
		Paracetamol	27	35+1	1000-3000	rheumatoide Arthritis						
5	26+6	Diclofenac	0	39	150-225	rheumatoide Arthritis	Prednisolon (1), Levothyroxin (1-3)	SSW unbekannt: intrauteriner Verschluss des Ductus arteriosus and reduzierte Fruchtwasser-menge, Lebendgeburt	39+0	50.-75. p., männlich	postnatale Echokardiografie 2 d nach Geburt: ventrikuläre Hypertrophie und milde TI	Ductus-verengung: wahr-scheinlich; Oligo-hydramnion: möglich
<b>Oligohydramnion</b>												
6	13+1	Diclofenac	22+1	27+6	150	Psoriasis-Arthritis	Infliximab (1-3), Piritramid (2), Hydrocortison (2), Hydromorphon (2+3), Prednisolon (2+3)	Anhydramnion in SSW 25, Lebendgeburt	38+5	50.-75. p., männlich	Amnioninfusion, dann Oligo-hydramnion in SSW 27, später Normalisierung der Fruchtwassermenge bis zur Geburt	wahr-scheinlich
		Paracetamol	19	21	2000	Psoriasis-Arthritis						
7	11+6	Ibuprofen	18+2	18+4	1200	Rückenschmerzen	Sertralin (1-3)	Oligohydramnion in SSW 20, Lebendgeburt	38+0	50.-75. p., männlich	-	möglich
8	11+6	Ibuprofen	0	26	400-800	Gelenkschmerzen	Amitriptylin (2), Fosfomycin (2)	Oligohydramnion in SSW 21 (AFI 5.1), Lebendgeburt	37+4	25.-50. p., weiblich	Kontrollsonografie in unbekannter SSW: AFI 8	möglich
		Paracetamol	0	12	1000-4000	Schmerzen						
		Paracetamol	17	37+4	1000-4000	Schmerzen						
9	10+6	Diclofenac	5+5	22+6	n/a	Spondylitis ankylosans	Clotrimazol(3), Prednisolon (2+3), Sulfasalazin (2+3), Diclofenac (1)	Oligohydramnion in SSW 22+6, Lebendgeburt	40+1	3.-10. p., weiblich	später Normalisierung der Fruchtwassermenge, SSW unbekannt	wahr-scheinlich
		Metamizol	17+1	17+1	n/a	Spondylitis ankylosans						
		Paracetamol	5+5	40+1	500	Spondylitis ankylosans						
10	12+2	Ibuprofen	0	3+0		Kopfschmerzen	Bupropion (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (3), Nikotin (1-3), Sertralin (1-3)	Oligohydramnion in SSW 23+1, Lebendgeburt	38+1	25.-50. p., weiblich	-	möglich
		Ibuprofen	22+0	23+0	800 mg/d (5 d insgesamt)	Schmerzen						
		Paracetamol		29	30	Zahn-schmerzen						

Nr.	SSW bei Kontakt	Studienmedikation	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studienmedikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **
11	6+2	Ibuprofen	27	28	n/a	n/a	Tizanidin (1), Betamethason (3), Tramadol (3), Methylidopa (n/a), Nikotin (1-3), Ethinylestradiol (1), Chlormadinon (1), Tilidin (1), Naloxon (1), CT Wirbelsäule (1)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	29+2	3.-10. p., weiblich	intrauterine Wachstumsverzögerung	nicht klassifizierbar
12	8+0	Ibuprofen	0	30+2	600-1200 (b.B.)	rheumatoide Arthritis	Tokolytikum n.n.b. (3), Betamethason (3), Sulfasalazin (1), Prednisolon (1), Nikotin (1-3)	Oligohydramnion, Lebendgeburt   Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsverzögerung, Lebendgeburt	30+2	Fetus 1: 3.-10. p., weiblich   Fetus 2: < 3. p., weiblich	dichoriale-diamniote Geminischwangerschaft, diskordantes Wachstum, Plazentainsuffizienz	möglich
13	6+6	Ibuprofen	4+1	33+6	300-1200	Spondylitis ankylosans	Clotrimazol (1), Betamethason (1),	Anhydramnion SSW 30+2, elektiver Abort	33+6	< 3. p., männlich	Sonografie in SSW 22: multiple Auffälligkeiten, V.a. Skelettdysplasie; Sonografie in SSW 30: intrauterine Wachstumsverzögerung, Anhydramnion, auffälliger Doppler der Arteria umbilicalis; Pathologiebefund: chronische Plazentainsuffizienz, Autopsie nicht erfolgt	Oligohydramnion: möglich
14	21	Ibuprofen	0	16	600 (b.B.)	Kopfschmerzen	Doxycyclin (2), Alkohol (1+2), Nikotin (1-3), Cannabis (1-2), Röntgen (2)	Oligohydramnion in SSW 31+1, Lebendgeburt	42+0	50.-75. p., männlich	-	unwahrscheinlich
15	11+2	Indometacin	31+1	31+3	150	Zervixinsuffizienz	Metformin (1+2), Levothyroxin (1-3), Nadroparin (1+2)	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 32, Lebendgeburt	38+6	75.-90. p., weiblich	-	möglich
16	34+4	Ibuprofen	23	24	2400	Fieber	Methylphenidat (1-3), Nikotin (1-3), Desogestrel (1+2)	Oligohydramnion in SSW 34+3, Lebendgeburt	34+3	< 3. p., männlich	Feststellung der Schwangerschaft in SSW 34, intrauterine Wachstumsverzögerung, chronische Plazentainsuffizienz	nicht klassifizierbar
17	5+3	Ibuprofen	20	27	600-2400 (2x/Woche)	Migräne	Citalopram (1-3), Cefuroxim (3), Nikotin (1), Sumatriptan (1-3), Lorazepam (1)	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 35+2, Lebendgeburt	38+3	50.-75. p., weiblich	-	unwahrscheinlich
18	15+0	Metamizol	13	35+5	n/a (b.B.)	Schmerzen	Nikotin (6), Nitrate (2), Fenticonazol (2), Clonidin (3), Sulbactam (2), Clotrimazol (3), Ampicillin (2), Digitoxin (2), Furosemid (2), Prednisolon (2), unbekannte Substanzen während Anästhesie (2), Kontrastmittel n.n.b. (2+3), MRT Kopf (2+3), Citalopram (2+3), Levothyroxin (2+3), Dalteparin (2+3), Insulin (3), Levofloxacin (2), CT Kopf (2+3), Piperacillin (2), Tazobactam (2)	Oligohydramnion, SSW unbekannt (wahrscheinlich während gesamter Schwangerschaft), Lebendgeburt	35+5	25.-50. p., männlich	-	möglich
19	17+5	Metamizol	13	37+4	n/a (b.B.)	Schmerzen	Piperacillin (2+3), Taurolidin (2+3), Insulin (3), Salbutamol (2+3), Metoclopramid (2+3), Piritramid (2+3), Pancreatin (1-3), Aztreonam (1-3), Tazobactam (3)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	37+4	10.-25. p., weiblich	-	nicht klassifizierbar
		Paracetamol	17+5	37+4	n/a	Schmerzen						
20	26+4	Diclofenac	0	28	75	rheumatoide Arthritis	Hydroxychloroquin (1-3), Prednisolon (1-3)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	37+6	75.-90. p., weiblich	-	nicht klassifizierbar
		Paracetamol	28	37+6	1500-2500	rheumatoide Arthritis						
21	24+6	Diclofenac	0	19+4	100 mg/d (b.B.)	rheumatoide Arthritis	Hydroxychloroquin (6), Sulfasalazin (1+2)	reduzierte Fruchtwassermenge ab SSW 38, Lebendgeburt	40+3	3.-10. p., männlich	intrauterine Wachstumsverzögerung	unwahrscheinlich
		Paracetamol	17+2	21+4	n/a	Fieber						
22	5+5	Ibuprofen	0	26+6	400 (b.B.)	Kopfschmerzen	Ziprasidon (1-3), Biperiden (1)	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 38, Lebendgeburt	38+0	< 3. p., männlich	-	unwahrscheinlich
23	9+5	Ibuprofen	15	16	n/a	Schmerzen	Influenza-Impfung (1), Tetanus-Impfung (1)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	38+3	50.-75. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
		Paracetamol	11	12	n/a	Erkältung						

Nr.	SSW bei Kontakt	Studienmedikation	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studienmedikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **
24	5+3	Ibuprofen	0	28	n/a (b.B.)	Schmerzen	Colchicin (1-3)	Oligohydramnion, SSW unbekannt (wahrscheinlich während gesamter Schwangerschaft), Lebendgeburt	38+4	50.-75. p., männlich	-	nicht klassifizierbar
		Paracetamol	28+1	38+4	n/a (b.B.)	Schmerzen						
25	5+1	Ibuprofen	8+5	16	300 (3 d insgesamt)	Migräne	Loperamid (1-3), Betamethason (3)	Oligohydramnion in SSW 38+5, Lebendgeburt	38+5	3.-10. p., weiblich	SSW 38+5: intrauterine Wachstumsverzögerung, Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
26	17+5	Ibuprofen	16	28	400 (4 d insgesamt)	Migräne	Metoprolol (3), Nifedipin (3), Methyldopa (3), Pirtramid (3)	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt	38+5	3.-10. p., männlich	Präeklampsie, SSW unbekannt	nicht klassifizierbar
27	10+1	Ibuprofen	17+6	19+1	200-400 (2 d insgesamt)	Kopfschmerzen	Mometason (2)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+3	3.-10. p., männlich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
		Paracetamol	3	20+6	250-500 (6 d insgesamt)	Kopfschmerzen						
28	11+5	Metamizol	15	15+1	1000	Fieber	Antibiotikum n.n.b. (1)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	39+3	3.-10. p., männlich	-	nicht klassifizierbar
		Paracetamol	15+1	15+4	n/a (2 times/d)	Fieber						
29	13	Ibuprofen	24+5	24+5	600	Rippen-schmerzen	Fosfomycin (2)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	39+3	75.-90. p., weiblich	-	nicht klassifizierbar
30	25+5	Ibuprofen	0	39+4	1200	Fibromyalgie	Fosfomycin (3), Ampicillin (3), Nikotin (3)	Oligohydramnion (wahrscheinlich am errechneten Geburtstermin), Lebendgeburt	39+4	2790, weiblich	Verdacht auf Plazentainsuffizienz	möglich
31	19+4	Ibuprofen	0	33	600-800 (3-4x/ Monat)	Migräne	Infusion n.n.b. (1), Nikotin (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+0	3.-10. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
32	5+3	Ibuprofen	0	28	600 (1x/ Woche)	Migräne	Topiramal (1), Sumatriptan (1)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+1	3.-10. p., männlich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
33	33+3	Ibuprofen	0	28	n/a (b.B.)	Spannungskopfschmerz	Budesonid (1-3), Sumatriptan (3), Formoterol (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+1	10.-25. p., männlich	intrauterine Wachstumsverzögerung, Plazentainsuffizienz	unwahrscheinlich
		Paracetamol	36+4	36+5	n/a (4x/d)	Migräne						
34	32+6	Naproxen	0	32+2	1000	rheumatoide Arthritis	Leflunomid (3), Röntgen (3), Levonorgestrel (1-3), Prednisolon (1-3), Methotrexat (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+2	10.-25. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
35	32+4	Ibuprofen	5	26+3	400 (b.B.)	Migräne	Venlafaxin (6), Salbutamol (1+2)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+5	10.-25. p., männlich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
36	21+2	Ibuprofen	0	27	400-800 (2-3x/ Monat)	Migräne	Levothyroxin (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+5	< 3. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
		Paracetamol	27	38	1000 (b.B.)	Migräne						
37	4+5	Ibuprofen	0	15+5	600-1200	rheumatoide Arthritis	Methotrexat (1), Nikotin (1+2)	Oligohydramnion, SSW unbekannt (wahrscheinlich am errechneten Geburtstermin), Lebendgeburt	40+6	50.-75. p., männlich	-	unwahrscheinlich
38	21+3	Indometacin	18+1	25+1	100-200 (13 d insgesamt)	vorzeitige Wehen	Ciprofloxacin (2), Estriol (n/a), Ampicillin (2), Amoxicillin (2+3), Nifedipin (2), Clavulansäure (2+3), Betamethason (2)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	41+0	50.-75. p., männlich	Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich
39	7	Diclofenac	14	25	75 (2 d insgesamt)	Spondylitis ankylosans	Quetiapin (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	41+0	50.-75. p., weiblich	fetale Tachykardie, Oligohydramnion als Indikation zur Geburtseinleitung	unwahrscheinlich

Nr.	SSW bei Kontakt	Studienmedikation	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studienmedikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **
40	8+4	Ibuprofen	22+6	23	600	Rückenschmerzen	Methocarbamol (1), Fosfomycin (2), Cefuroxim (2), Metoclopramid (1+2), Ondansetron (1)	Oligohydramnion in SSW 42, Lebendgeburt	41+5	50.-75. p., weiblich	-	unwahrscheinlich
		Paracetamol	22+6	23+6	500 (4-5 d)	Zystitis						
<b>Oligohydramnion und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) oder persistierender Ductus arteriosus (PDA)**</b>												
41	5+3	Ibuprofen	8	16	n/a, 2 Tabletten insgesamt	Schmerzen	Zopiclon (6), Nikotin (1), Influenza-Impfung (2), Trimipramin (1), Amitriptylin (1-3),	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt, milde TI 7 d nach Geburt	38+4	50.-75. p., männlich	Sonografie 13 Wochen nach Geburt: normale Herzfunktion	nicht klassifizierbar
42	23+4	Diclofenac	23+3	23+3	150	Knochen-schmerzen	Glukokortikoid, n.n.b. (n/a), Morphin (n/a), Tramadol (n/a)	2. Trimenon, SSW unbekannt: reduzierte Fruchtwassermenge; PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	31+5	90.-97. p., weiblich	maternale hämatologische Erkrankung, elektive Sectio caesarea, spontaner Verschluss des PDA 2 d postnatal	möglich
		Ibuprofen	n/a	n/a	n/a	Knochen-schmerzen						
<b>Oligohydramnion und Spontanabort oder Totgeburt**</b>												
43	24+4	Metamizol	23+1	24+4	1500	Schmerzen	CT Abdomen (1), Nikotin (1+2), Tokolytikum n.n.b. (2), Sultamicillin (2), Azathioprin (2), Enoxaparin (2), Mesalazin (2), Diazepam (2), Levothyroxin (2), Prednisolon (1), Metronidazol (1+2), MRT Abdomen (1), Certolizumab (1), unbekannte Substanz während Anästhesie (2)	Anhydramnion im 2. Trimenon, SSW unbekannt, IUFT	26+3	< 3. p., n/a	Exazerbation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in SSW 12+5, Kolektomie im 2. Trimenon, schwere Plazentainsuffizienz und intrauterine Wachstumsverzögerung	Oligohydramnion: möglich; IUFT: unwahrscheinlich
		Paracetamol	22+6	22+6	5000	Schmerzen						
44	21+1	Ibuprofen	38+6	39	400	akzidentielle Exposition	Metronidazol (1+2), Salbutamol (1-3), Formoterol (1-3), Fumarat (1-3), Beclometason (1-3), Erythromycin (2+3)	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 40+0; IUFT in SSW 40+6	40+6	25.-50. p., männlich	Sonografie in SSW 40+0: AFI 3.7 cm; in SSW 40+1: AFI 7.1 cm; Nabelschnurknoten, Plazentareifungsstörung	Oligohydramnion: möglich; IUFT: unwahrscheinlich
<b>Spontanabort und Totgeburt</b>												
45	9+0	Ibuprofen	8+2	15	400 (b.B.)	Migräne	Sumatriptan (1+2)	IUFT	15	n/a	Turner-Syndrom	unwahrscheinlich
46	8+3	Ibuprofen	0	15+4	400 (b.B.)	Migräne	Ciompriamin (1+2), Modafinil (1)	IUFT	15+4	n/a	Trisomie 21, Hydrops fetalis	unwahrscheinlich
47	11+5	Indometacin	0	15	50 (alle 2 Wochen)	Migräne	Levothyroxin (1+2)	Missed Abortion wahrscheinlich in SSW 15+2	16+4	n/a	balancierte Robertson-Translokation	unwahrscheinlich
48	14+6	Metamizol	14+5	15+3	5250	Schmerzen	Cytarabin (2), Ceftazidim (2), Metronidazol (2), Pethidin (2), Dalteparin (2), Progesteron (2), Cefuroxim (2), Metoclopramid (2), Cilastatin (2) Amphotericin B (2), Vancocycin (2), Imipenem (2), Levothyroxin (1+2), Daunorubicin (2)	Spontanabort	18	n/a	maternale hämatologische maligne Erkrankung, Chemotherapie in Schwangerschaft, neutropene Sepsis	unwahrscheinlich
		Ibuprofen	15+3	15+5	1200	Schmerzen						
		Paracetamol	15+5	15+5	3000	Schmerzen						
49	13+0	Ibuprofen	12+1	15+4	1200-2000	Schmerzen	Piperacillin (1+2), Tazobactam (1+2), Sufentanil (1+2), Bupivacain (1+2), Ceftriaxon (1), Phenprocoumon (1), Gadolinium (n/a), MRT Abdomen (1+2), MRT Thorax (1), Methyldopa (1+2), Buprenorphin (2), Enoxaparin (1+2)	Spontanabort	19+2	n/a	maternale Sepsis, HELLP-Syndrome, Thrombose n.n.b.	unwahrscheinlich
		Paracetamol	12	13+1	3000-5000	Schmerzen						
50	4+2	Ibuprofen	0	19+1	n/a (1x/Woche)	Schmerzen	Sertralin (1+2), Sulbactam (2), Ampicillin (2), Cefuroxim (2), Meclozin (1+2), Kontrazeptivum n.n.b (1), Nikotin (1), Promethazin (1), Lorazepam (1+2), Agomelatin (1+2)	IUFT SSW 19+1	19+3	n/a, männlich	Pathologiebefund: retroplazentares Hämatom	unwahrscheinlich
51	7+0	Ibuprofen	8+6	20+5	800 (b.B.)	Migräne	Venlafaxin (1+2)	IUFT	20+5	n/a, männlich	Trisomie 18, multiple Fehlbildungen	unwahrscheinlich
52	4+1	Ibuprofen	4+1	21	600-1200	Rückenschmerzen	Influenza-Impfung (2), Dalteparin (n/a), Budesonid (1)	Spontanabort	21	10.-25. p., männlich	SSW 5+6: Parvovirus B19-Infektion, SSW 19+1: Zervixinsuffizienz, SSW 20+2: Cerclage, Amnioninfektionssyndrom	unwahrscheinlich
53	14+3	Ibuprofen	19+4	21+1	400-800	Migräne	Influenza-Impfung (2), Codein (2), Sumatriptan (1+2), Tetraxepam (1+2), Rizatriptan (1+2)	Spontanabort	21+4	n/a, männlich	schwere eitrige Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentalösung	unwahrscheinlich
		Paracetamol	0	21	1000-4000	Migräne						

Nr.	SSW bei Kontakt	Studienmedikation	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studienmedikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **
54	25+5	Ibuprofen	0	26+3	n/a (1x/Woche)	Kopfschmerzen	Paroxetin (1+2)	IUFT	26+3	n/a, weiblich	schwere Präeklampsie	unwahrscheinlich
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a (b.B.)	Kopfschmerzen						
55	5+3	Naproxen	0	27	500	rheumato-logische Erkrankung	Insulin (3)	IUFT	36+1	50.-75. p., weiblich	schwer einstellbarer Gestationsdiabetes, Plazentareifungsstörung	unwahrscheinlich
56	8+1	Ibuprofen	12	27	400-600 (b.B.)	Migräne	Levothyroxin (1-3)	IUFT	36+2	< 3. p., männlich	Plazentainsuffizienz, Nabelschnurumschlingung (2x), Extremitätenhypoplasie, Verdacht auf Trisomie 21	unwahrscheinlich
		Paracetamol	34	35	400 (b.B.)	Migräne						
<b>PDA, persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN), Rechtsherzdilatation und TI</b>												
57	4+6	Ibuprofen	4+2	19	n/a, 2x insgesamt	n/a	Amitriptylin (1+2), Nifedipin (3), Kortison n.n.b. (3), Fenoterol (3), Influenza-Impfung (2), Pyrimethamine (2), Sulfadiazin (2), Clotrimazol (1), Metoclopramid (1), Sumatriptan (1+2), Enoxaparin (1-3), Metoprolol (1+2)	sonografisch TI 3 d nach Geburt, Lebendgeburt	40+2	25.-50. p., weiblich	maternale Toxoplasmose in SSW 9, postnatale Sonografie: PFO, Rechts-Links-Shunt, keine weiteren Informationen	-
		Paracetamol	15	40+2	500-1500 (5x insgesamt)	n/a						
58	18+5	Ibuprofen	15+2	15+5	800	Verdacht auf Myokarditis	Estriol (2), Certoparin (1+2), Metoprolol (2), Dexamethason (2)	Fetus 1: TI, Lebendgeburt   Fetus 2: PDA, Lebendgeburt	37+1	Fetus 1: 3.-10. p., weiblich   Fetus 2: 10.-25. p., männlich	Geminischwangerschaft; Fetus 1: kleines PFO, milde Pyelektasie; Fetus 2: Ventrikelseptumdefekt, kleines PFO, Fehlbildung der Hand links	-
59	4+6	Ibuprofen	0	20	n/a, tägliche Einnahme	juvenile chronische Arthritis	Methotrexat (1), MRT Abdomen (3), Etanercept (1), Adalimumab (1), Prednisolon (1-3)	PDA, PPHN, Lebendgeburt	40+2	3.-10. p., männlich	postnatal inkompletter Rechtsschenkelblock, PFO; MRT: kongenitale zystisch-adenöide Malformation der Lunge	-
60	33+6	Metamizol	31+6	32+5	n/a, 2x insgesamt	Intercostal-neuralgie	Enoxaparin (3), Progesteron (2), Influenza-Impfung (1), Betamethason (3), Diazepam (3), Piritramid (3), Insulin (1-3), Levothyroxin (1-3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	38+4	< 97. p., weiblich	spontaner Verschluss des PDA 4 Wochen nach Geburt, PFO: spontaner Verschluss nach 22 Monaten	-
		Paracetamol	31+6	32+5	2000-3000	Intercostal-neuralgie						
61	32+4	Diclofenac	37+4	40+3	n/a (b.B.)	Schmerzen	Lidocain (3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	40+4	> 97. p., weiblich	postnatale Sonografie: Ventrikelseptumdefekt, PFO: keine weiteren Informationen zu PDA	-
		Ibuprofen	37+4	40+3	n/a, (b.B.)	Schmerzen						
		Paracetamol	36+2	37+1	1000 (b.B.)	Schmerzen						
62	8+6	Ibuprofen	24+3	32+5	n/a	Trigeminus-neuralgie	Risperidon (1-3), Betamethason (3), Insulin (3), Carbamazepin (2+3), Promethazin (1-3), Quetiapin (1-3), Tolperison (1), Melperon (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+6	25.-50. p., weiblich	Polyhydramnion; Gestationsdiabetes, Präeklampsie; postnatale Sonografie: ösophago-tracheale Fistel, PFO, kleiner PDA 3 Wochen nach Geburt noch hämodynamisch relevant, Kontrolle 3 Monate nach Geburt geplant, keine weiteren Informationen	-
63	11+6	Ibuprofen	8+5	23+0	400-2400	rheumatoide Arthritis	Etanercept (1), Glukokortikoid n.n.b. (2+3), Prednisolon (2)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	28+1	10.-25. p., weiblich	vorzeitiger Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom; postnatal 2x erfolgloser Therapieversuch des PDA mit Ibuprofen, progrediente Herzinsuffizienz, operativer Verschluss 17 d nach Geburt	-
		Paracetamol	8+5	15+5	500-4000	rheumatoide Arthritis						
64	5+5	Etoricoxib	0	26+0	120	Schmerzen	Gabapentin (1-3), Levothyroxin (1-3), Riluzol (1-3), Rasagilin (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	28+0	1215, weiblich	kleines PFO, keine weiteren Informationen zum PDA	-
65	16+1	Ibuprofen	6+1	18+0	n/a	Schmerzen	Levomethadon (1+2), Betamethason (2), Mirtazapin (1+2), Domperidon (1+2), Benzocain (1+2), Lamotrigin (1+2), Tokolytikum n.n.b. (3), Clonazepam (1), Alkohol (1), Nikotin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, PPHN, TI, Tod des Neugeborenen 20 Stunden nach Geburt	28+5	75.-90. p., weiblich	Anhydramnion nach vorzeitigem Blasensprung, Chorioamnionitis, Lungenhypoplasie	-
		Paracetamol	6+1	18	1000	n/a						



Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	WHO-UMC case causality assessment **
66	5+2	Metamizol	13	32+2	4000	Fieber	Azathioprin (1-3), Betamethason (n/a), Insulin (3), Mycophenolatmofetil (3), Immunglobulin (1), Dalteparin (n/a), Prednisolon (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+2	75.-90. p., weiblich	Nabelschnurknoten, PDA 4 d nach Geburt verschlossen	-
		Ibuprofen	0	13	n/a (b.B.)	Lupus erythematodes						
		Paracetamol	13	32+2	n/a (b.B.)	Fieber						
67	20+6	Ibuprofen	13+0	26+6	400	Schmerzen	Bevacizumab (2), Aciclovir (n/a), Levonorgestrel (1), Ethinylestradiol (1), Insulin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	36+6	> 97. p., männlich	Präeklampsie, Diabetes (maternal); spontaner Verschluss des PDA im Verlauf	-
68	8+3	Diclofenac	0	28+0	50	juvenile rheumatoide Arthritis	Certolizumab (3), Betamethason (3), Prednisolon (1-3), Tramadol (1-3), Paracetamol (1-3), Bisoprolol (1-3), Levothyroxin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	29+0	3.-10. p., weiblich	pränatal: intrauterine Wachstumsverzögerung, Plazentainsuffizienz; postnatale Sonografie: PFO, erfolgreicher Verschluss des PDA 3 d nach Geburt nach medikamentöser Therapie mit Indometacin	-
		Paracetamol	0	29	650	Gelenkschmerzen						
69	8+5	Metamizol	23+5	25	n/a	Schmerzen	Ampicillin (1), Enoxaparin (2), Morphin (2), Dexamethason (2), Tapentadol (2), Radiotherapie (2), Piritramid (2), Temozolomid (2), Lorazepam (1+2), Amitriptylin (1+2), Buprenorphin (1), Phenprocoumon (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	25+6	25.-50. p., weiblich	Mutter: onkologische Erkrankung; Kind: PDA behandelt mit Ibuprofen 9 d nach Geburt, mit Indometacin von 13-21 d nach Geburt, nach 31 d noch leicht geöffnet, nicht mehr hämodynamisch relevant, verschlossen 71 d nach Geburt	-
		Paracetamol	0	3+1	2000	Kopfschmerzen						
70	7+1	Ibuprofen	0	29+5	n/a (b.B.)	Schmerzen	Hydroxychloroquin (1-3), Betamethason (3), Alkohol (1), Levonorgestrel (1), Ethinylestradiol (1), Cefuroxim (1), Ramipril (1), Sulfasalazin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	29+6	3.-10. p., männlich	spontaner Verschluss des PDA, keine weiteren Informationen	-
71	8+4	Indometacin	29+3	29+3	n/a	vorzeitige Wehen	Progesteron (1), Clindamycin (3), Clarithromycin (3), Cefotaxim (3), Nifedipin (3), Betamethason (3), Dalteparin (1+2)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	29+5	75.-90. p., männlich	PDA 3 Monate nach Geburt noch offen, 6 Monate nach Geburt geschlossen, keine weiteren Informationen, Ventrikelseptumdefekt, PFO	-
		Ibuprofen	4+5	5+0	1200	Schweinegrippe						
		Paracetamol	4+3	5+0	2000	Schweinegrippe						
<b>Nierenschädigung</b>												
72	13+5	Ibuprofen	0	22+0	400-800 mg/d (b.B.)	Migräne	Levothyroxin (1-3), Metoclopramid (1-3)	Sonografie nach Geburt: Nierenhypoplasie rechts, vergrößerte linke Niere, Lebendgeburt	39+2	50.-75. p., männlich	guter Allgemeinzustand des Kindes, Befunde der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach Geburt nicht bekannt	-

\*verschreibungspflichtige Medikamente aufgeführt, Nikotin, Alkohol und andere Drogen aufgeführt, radiologische Diagnostik aufgeführt, Homöopathika ausgeschlossen; Medikation zur Geburtseinleitung (intrapartum) ausgeschlossen. \*\*WHO-UMC World Health Organisation – Uppsala Monitoring Centre; Kausalitätsprüfung nach dem *system for standardised case causality assessment*<sup>152</sup> wurde nur für pränatale Endpunkte durchgeführt.  
\*\*\*Fälle mit 2 oder mehr Endpunkten sind nur einmal aufgeführt, Abkürzungen: AFI Fruchtwasserindex (englisch amniotic fluid index) ASS Acetylsalicylsäure, b.B. bei Bedarf, CT Computertomografie, d Tag(e), IUFT intrauteriner Fruchttod, HELLP haemolysis elevated liver enzymes low platelet count, MRT Magnetresonanztomografie, n/a nicht angegeben, n.n.b. nicht näher bezeichnet, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, p Perzentil, PDA persistierender Ductus arteriosus, PFO persistierendes Foramen ovale, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz

### 3.2.3.6 Detaillierte Informationen zu den Fällen mit Studienendpunkten der NSAID-Vergleichskohorte

**Tabelle 20:** Fälle mit studienspezifischen Endpunkten in der NSAID-Vergleichskohorte mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 1. Trimenon

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von bis SSW SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
<b>Persistierender Ductus arteriosus (PDA), Rechtsherzdilatation und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)</b>											
1	4+2	ASS	4+0	4+3	800	Sinusitis	Cefuroxime (1), Alkohol (1)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	38+1	3.-10. p., weiblich	Pulmonalatresie, große aortapulmonale Kollateralarterie, Ventrikelseptumdefekt, operativer Verschluss des PDA indiziert
2	8+0	Metamizol	1+0	7+2	n/a (b.B.)	neuro-pathische Schmerzen	Pregabalin (1), Codein (n/a), Amitriptylin (1)	TI und PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	38+3	10.-25. p., männlich	spontaner Verschluss des PDA 2 Wochen nach Geburt
		Ibuprofen	n/a	12+6	n/a	n/a					
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a	n/a					
3	20+0	Etoricoxib	0	4+4	90 (alle 2-3 d)	Spondylitis ankylosans	Influenza-Impfung (2), Prednisolon (1-3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	39+1	10.-25. p., weiblich	PFO, keine weiteren Informationen zum PDA
		Diclofenac	0	4+4	100 (alle 2-3 d)	Spondylitis ankylosans					
4	7+1	ASS	4+0	5+0	n/a	Harnwegs-infekt	Alkohol (1), Nikotin (1), Dienogest (1), Ethinylestradiol (1), Levothyroxin (1-3), Clomipramin (1-3), Carbamazepin (1), Cocain (1), Cannabis (1)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	39+2	90.-97. p., weiblich	PDA und PFO 6 Monate nach Geburt noch geöffnet, Pulmonalarterienstenose
5	7+1	Diclofenac	0	7+1	150	Spondylitis ankylosans	Nikotin (1-3), Röntgen Wirbelsäule (1), Duloxetin (1-3)	PDA beim Reifgeborenen, Lebendgeburt	40+0	50.-75. p., weiblich	Trikuspidalklappenatresie, Atriumseptumdefekt II, Ventrikelseptumdefekt, kardiale Hypertrophie, keine weiteren Informationen zum PDA
6	16+3	Ibuprofen	4+0	5+0	n/a	Kopf-schmerzen	Sumatriptan (1+2), Metoclopramid (1-3), FMSE-Impfung (1)	Lebendgeburt, Rechtsherzdilatation 5 Wochen nach Geburt	40+3	25.-50. p., männlich	Atriumseptumdefekt II
7	8+1	Ibuprofen	6+2	7+2	600 (2x insgesamt)	Schmerzen	Levothyroxin (n/a), FMSE-Impfung (1), Norethisteron (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	26+5	10.-25. p., männlich	PDA 2 Wochen postnatal noch offen, bis 10 Wochen nach Geburt verschlossen
8	11+1	Ibuprofen	10+6	10+6	400	Kopf-schmerzen	Methylidopa (2+3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	27+4	10.-25. p., weiblich	PDA 23 d nach Geburt verschlossen
		Paracetamol	n/a	n/a	1500 (b.B.)	Kopf-schmerzen					
9	11+3	Metamizol	7+2	10	19000 mg insgesamt	Schmerzen	Methylidopa (1-3), Propofol (1), Norepinephrin (1), Nifedipin (1), Suxamethonium (1), Glyceryltrinitrat (1), Betamethason (2), Iohexol (1), Desmopressin (1), Midazolam (1), Metoclopramid (1), Lorazepam (1), Atracurium (1), Enoxaparin (1), Sufentanil (1), Remifentanil (1), Piritramid (1), Trimethoprim (1), Urapidil (1), Sulfamethoxazol (1), CT Kopf (1), Cefuroxim (1), Ceftazidim (1), Cefotaxim (1), Nimodipin (1), Metoprolol (1), Dihydralazin (1), Clonidin (1), Nifedipin (1), Heparin (1), Röntgen Thorax (1), Angiographie (1), Simvastatin (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	32+6	10.-25. p., weiblich	PDA einen Tag nach Geburt verschlossen, PFO (siehe auch Tabelle 7, Nr. 27)
		Paracetamol	7+2	10+3	47500 mg insgesamt	Schmerzen					
10	10+6	Ibuprofen	5+0	5+2	1200	Schmerzen	Azithromycin (1)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	35+0	10.-25. p., männlich	Pulmonalklappeninsuffizienz 2 d nach Geburt, PFO, keine weiteren Informationen zum PDA
11	23+2	Ibuprofen	5+3	9+5	n/a	Schmerzen	Atomoxetin (1-3), Lokalanästhetikum n.n.b. (1), Levothyroxin (1-3), Insulin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen, Lebendgeburt	36+0	90.-97. p., männlich	PFO, keine weiteren Informationen zum PDA
<b>Oligohydramnion</b>											
12	10+1	Metamizol	2+1	5+3	n/a (4x insgesamt)	Schmerzen	unbekannte Substanz während Anästhesie (1), Heparin (1), Propylthiouracil (1-3), Moxifloxacin (1), Tramadol (1), Antiinfektivum n.n.b. (1)	leicht reduzierte Fruchtwassermenge, SSW 28	34+2	3.-10. p., weiblich	-
		Ibuprofen	5+3	5+3	n/a	Schmerzen					

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
13	6+2	Diclofenac	0	6+2	50 (b.B.)	Psoriasis-Arthritis	Etanercept (1), Methyldopa (3), Influenza-Impfung (2+3), Metoclopramid (1), Sulfasalazin (1)	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 32, Lebendgeburt	35+0	10.-25. p., weiblich	Präeklampsie
		Paracetamol	0	6+2	2000 (1x)	Migräne					
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a (gegen Ende der Schwangerschaft)	n/a					
14	4+4	Diclofenac	4+2	4+2	75	Schmerzen	Amitriptylin (1-3), Progesteron (1+2), Oxazepam (3), Beclometason (1), Pyridoxin (2), Clarithromycin (3), Amoxicillin (3), Metoclopramid (2+3)	SSW 33+4 Oligohydramnion, Lebendgeburt	40+0	50.-75. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung in SSW 38+6, spontaner Blasensprung in SSW 39+6
15	14+4	Ibuprofen	4+0	5+0	1800	Schmerzen	Valproinsäure (1), Nikotin (1-3), Fluoxetin (1)	Oligohydramnion in SSW 36, Lebendgeburt	36+4	10.-25. p., weiblich	intrauterine Wachstumsverzögerung
16	4+1	Ibuprofen	4+0	4+0	600	Bandscheibenvorfall	Nikotin (1-3), Eprosartan (1), Tramadol (1)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	37+4	75.-90. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
17	8+1	Metamizol	8+1	8+3	4000	Schmerzen	Mannitol (1), Midazolam (1), Piritramid (1), Tazobactam (1), Piperacillin (1), Levothyroxin (1-3), Neostigmin (1), Fentanyl (1), Simvastatin (1), CT Kopf (1), Clonidin (1), Nimodipin (1), Norepinephrin (1), Rocuronium (1), Thiopental (1), Propofol (1), Sufentanil (1)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	37+5	< 3. p., weiblich	intrauterine Wachstumsverzögerung
18	5+6	Ibuprofen	0	5+5	400 (b.B.)	Schmerzen	Opipramol (1), Betamethason (3), Metoprolol (3), Melperon (1)	Oligohydramnion in SSW 36, Lebendgeburt	38+0	50.-75. p., männlich	-
19	5+0	ASS	0	5+0	n/a (b.B.)	Schmerzen	Alkohol (1)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	38+0	< 3. p., männlich	intrauterine Wachstumsverzögerung
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a (2 d insgesamt))	n/a					
20	7+6	Ibuprofen	7+5	7+6	800	Zahn-schmerzen	Antibiotikum n.n.b. (3), Phenoxymethylpenicillin (1)	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt	38+1	75.-90. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung, konnatale Cytomegalievirus-Infektion
21	8+2	Ibuprofen	2+0	4+0	n/a	Schmerzen	Zolpidem (1), Amoxicillin (2), Doxylamin (1-3), Levothyroxin (1-3), Tretinoin (1), Erythromycin (1), Bromazepam (1)	Oligohydramnion in SSW 38+2, Lebendgeburt	38+2	75.-90. p., männlich	-
22	9+2	Ibuprofen	7+0	9+2	400-800	Rücken-schmerzen	Prednisolon (1-3), Betamethason (2+3), Clotrimazol (2+3), Clotrimazol (2+3), Hydroxychloroquin (1-3)	transientes Oligohydramnion gegen Ende der Schwangerschaft, Lebendgeburt	38+3	10.-25. p., weiblich	-
23	6+6	ASS	6+6	6+6	500	Kopf-schmerzen	Orlistat (1)	Oligohydramnion, Lebendgeburt	38+5	50.-75. p., männlich	Plazentainsuffizienz, Indikation zur Geburtseinleitung (siehe auch Tabelle 7, Nr. 10)
		Paracetamol	6+6	6+6	200-400	Kopf-schmerzen					
24	4+6	Ibuprofen	11+6	11+6	n/a, b.B.	Pharyngitis	Amlodipin (1), Enoxaparin (2+3), Levothyroxin (1-3), Nifedipin (1-3), Metformin (1), Metoprolol (1-3)	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt	38+6	75.-90. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
25	5+4	ASS	3+6	4+0	500	Schmerzen	Cocain (1), Amphetamin (1), Alkohol (1), Nikotin (1), Levothyroxin (1-3)	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt	38+6	25.-50. p., weiblich	Plazentainfarkt, Oligohydramnion: Indikation zur Geburtseinleitung
26	10+2	Diclofenac	9+0	9+4	75	n/a	Budesonid (1+2)	reduzierte Fruchtwassermenge am Termin, Lebendgeburt	39+3	50.-75. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
27	5+3	Naproxen	4+0	4+0	n/a (1 Tablette)	Schmerzen	Nifedipin (1-3)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	39+6	25.-50. p., männlich	Indikation zur Geburtseinleitung
28	10+1	Metamizol	6+4	6+4	n/a (3x/d)	Schmerzen	Röntgen Fuß (1), Antikoagulan n.n.b. (1)	reduzierte Fruchtwassermenge am Termin, Lebendgeburt	39+6	10.-25. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
29	5+3	Diclofenac	3+0	4+0	50 (2x insgesamt)	Rücken-schmerzen	Röntgen Wirbelsäule und Becken (1), Nikotin (1-3), Tizanidin (3)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	39+6	10.-25. p., weiblich	-
30	8+2	Metamizol	4+5	4+5	2000	Schmerzen	Clorazepat (1), Tilidin (1), Naloxon (1), Dalteparin (1), Piritramid (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (1), Midazolam (1), Cefazolin (1), Sevofluran (1), Distickstoffmonoxid (1), Sufentanil (1)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	40+2	3.-10. p., weiblich	-
		Diclofenac	4+5	4+5	150	Schmerzen					

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
31	7+2	Metamizol	1+6	2+4	2000	Schmerzen	Valaciclovir (1), Piritramid (1), Clotrimazol (1), Röntgen Kopf (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (1), Tramadol (1), Clindamycin (1), Pregabalin (1)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	40+2	10.-25. p., weiblich	-
32	7+0	Metamizol	6+0	6+0	2000	Operation, n.n.b.	Salbutamol (1), unbekannte Substanzen während Operation (1), Enoxaparin (1), Midazolam (1)	reduzierte Fruchtwassermenge, Lebendgeburt	40+4	< 3. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
33	10+4	Ibuprofen	10+4	10+5	n/a	Kopfschmerzen	keine Komedikation	keine Komedikation	40+6	25.-50. p., weiblich	(siehe auch Tabelle 7, Nr. 17)
		Paracetamol	10+4	10+5	n/a	Kopfschmerzen					
34	19+0	Diclofenac	9+0	10+0	n/a (2x insgesamt)	n/a	Calcitonin (1+2), Lorazepam (1)	Oligohydramnion, SSW unbekannt, Lebendgeburt	40+6	25.-50. p., weiblich	-
35	4+3	Ibuprofen	0	5+0	800 (b.B.)	Schmerzen	Interferon Beta (1+2), Cefuroxim (1)	Oligohydramnion nach dem errechneten Geburtstermin, Lebendgeburt	41+1	3.-10. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung, Gestationsdiabetes (siehe auch Tabelle 6, Nr. 1)
		Paracetamol	17	36+4	1000 (SSW 17. 28-29+2, 22-33+5, 36+1-36+4)	grippe-ähnliche Symptome					
36	9+4	Ibuprofen	9+5	11+6	800 (b.B.)	Migräne	Sumatriptan (1-3), Progesteron (1), Levothyroxin (1-3)	reduzierte Fruchtwassermenge, SSW unbekannt, Lebendgeburt	41+1	> 97. p., weiblich	-
37	4+2	Metamizol	4	4+2	3000	Schmerzen	Aciclovir (1+3), Tramadol (1), Pregabalin (1), Gabapentin (1), Brivudin (1)	reduzierte Fruchtwassermenge am Termin, Lebendgeburt	41+3	75.-90. p., weiblich	Indikation zur Geburtseinleitung
		Ibuprofen	4	4+2	1800	Schmerzen					
		Paracetamol	3+2	3+6	4000	Schmerzen					
38	12+0	Ibuprofen	10+5	11+5	800	Rückenschmerzen	Tramadol (1), Tetrazepam (1)	Oligohydramnion am Termin, Lebendgeburt	41+6	25.-50. p., männlich	-
<b>Oligohydramnion und Spontanabort oder Totgeburt**</b>											
39	5+6	Ibuprofen	5+0	5+6	n/a (b.B.)	Spondylitis ankylosans	Levothyroxin (1+2)	Oligohydramnion, Abort in SSW 17	17	n/a	keine Fehlbildungen
		Etoricoxib	0	5+0	n/a	Spondylitis ankylosans					
40	8+5	Ibuprofen	0	11+6	bis SSW 5 1800, danach 600	Spondylitis ankylosans	Prednisolon (2), Dimetinden (2), Glukokortikoid n.n.b. (2), Dalteparin (1), Prednisolon (n/a)	IUFT, Oligohydramnion in SSW 19+5	22+0	n/a	chronische Plazentainsuffizienz, Thrombangiitis obliterans, keine fetalen Fehlbildungen
<b>Spontanabort und Totgeburt</b>											
41	9+6	Diclofenac	5+4	6+3	500	Rückenschmerzen	Thiamazol (1) Insulin (n/a), Propylthiouracil (n/a), Bisoprolol (1), Metformin (1)	Spontanabort	13	n/a	-
42	11+6	Ibuprofen	0	12+6	n/a (b.B.)	Migräne	Metoclopramid (1), Enoxaparin (n/a), Influenza-Impfung(n/a), Clotrimazol (1), Sumatriptan (1)	Missed Abortion	13+4	n/a	-
43	5+5	Diclofenac	4+1	4+3	150	Rückenschmerzen	Cortison (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (1), Tolperison (1)	Spontanabort	14	n/a	-
		Paracetamol	4+1	4+3	400	grippe-ähnliche Erkrankung					
44	7+2	Diclofenac	7+0	8+0	100 (b.B.)	Migräne	Cefuroxim (2), Sumatriptan (2), Prednisolon (2)	septischer Abort	14	n/a	-
45	6+1	Ibuprofen	0	6+1	n/a (b.B.)	Migräne	Hydrocortison (1), Salbutamol (1), Formoterol (1), Budesonide (1), Metoclopramid (n/a)	Missed Abortion	14	n/a	-
46	4+6	Metamizol	2+5	3+4	n/a	Schmerzen	unbekannte Substanzen während Operation (1), Tilidin (1), Pethidin (1), Metronidazol (1), Mezlocillin (1), Metoclopramid (1), Fentanyl (1), CT Abdomen (1)	Missed Abortion	15	n/a	Ileus in SSW 2+5
		Ibuprofen	4	4	n/a (1/2 Tabletten/d)	n/a					
47	7+0	Ibuprofen	3+0	5+0	n/a	Schmerzen	Röntgen Wirbelsäule (1), Pseudoephedrin (1)	Missed Abortion	17+0	n/a	-
48	11+3	Metamizol	0	9+0	n/a	Schmerzen	Erythropoetin (1+2), MRT Fuß (1), Olmesartan (1), Reproterol (1), Pantoprazol (1), Progesteron (1), Metoprolol (1+2), Methyldopa (1+2), Cholecalciferol (1+2), Alfalcidol (1+2)	IUFT	19+6	n/a	Thrombangiitis obliterans, Plazentainsuffizienz
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a	n/a					

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
49	9+6	Ibuprofen	0	12+6	400 (b.B.)	Kopf-schmerzen	Influenza-Impfung (1+2), Antibiotikum n.n.b. (2), Meclozin (1)	später Spontanabort	21+1	< 500g beide Föten	Geminischwangerschaft, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz, beide Föten altersgerecht entwickelt
		Paracetamol	0	12+6	500 (b.B.)	Kopf-schmerzen					
50	7+2	Ibuprofen	2+1	3+2	1000	Zahn-schmerzen	Doxycyclin (1), Gemeprost (1+2), Tilidin (1), Naloxon (1), Sulbactam (1), Ampicillin (1)	IUFT zwischen SSW 25+6 and 26+3	26+3	10.-25. p., männlich	Amnioninfektionssyndrom, großflächige Plazentanekrosen and Hypoplasie
		Metamizol	2+1	3+2	1500	Zahn-schmerzen					
51	5+4	Naproxen	0	5+2	n/a (b.B.)	Gelenk-schmerzen	Anagrelid (1)	IUFT in SSW in 28+4	29	< 3. p., männlich	Plazenta mit multiplen Infarkten und geringem Gewicht
52	8+2	Metamizol	2+5	3+4	3x30 Tropfen/d	postoperative Schmerzen	Alfentanil (1), Tonsillektomie (1), Atropin (1), Sevofluran (1), Rocuronium (1) Pyridoxin (1), Sulbactam (1), Ampicillin (1)	IUFT	29+6	25.-50. p., weiblich	Gastroschisis und weitere Fehlbildungen (siehe Tabelle 7, Nr. 20)
		Paracetamol	2+4	2+4	500	n/a					
53	17+3	Ibuprofen	6+	8+0	400-800	Migräne	Mometason (n/a), Anti-D-Immunglobulin (1), Progesteron (1+2), Fosfomycin (2), Opipramol (1)	IUFT	33+3	75.-90. p., weiblich	Nabelschnurumschlingung, Insertio velamentosa
		ASS	6+0	8+0	400	Erkältung					
54	29+4	Metamizol	2+0	5+0	n/a (1x)	Kopf-schmerzen	Citalopram (1-3), Benserazid (1), Levodopa (1)	IUFT	36+2	50.-75. p., weiblich	Plazentalösung
55	6+4	Ibuprofen	3+1	7+1	800	Sinusitis	Levothyroxin (1-3), Amoxicillin (1), Beclometason (1)	IUFT eines Fetus (Geminischwangerschaft)	33+0	25.-50. p., männlich	monochoriale-diamniotische Geminischwangerschaft, Plazentareifungsstörung, gesunder zweiter Zwilling in SSW 33+0 geboren (siehe auch Tabelle 7, Nr. 22)
		Paracetamol	6+4	6+6	1000	Sinusitis					
<b>Nierenschädigung</b>											
56	5+2	Ibuprofen	0	11+6	n/a	Migräne	Betamethason (2)	Nierenhypoplasie rechts, Lebendgeburt	24+6	50.-75. p., männlich	schweres HELLP-Syndrom
		Paracetamol	5+2	5+2	n/a	Migräne					
*verschreibungspflichtige Medikamente aufgeführt, Nikotin, Alkohol und andere Drogen aufgeführt, radiologische Diagnostik aufgeführt, Homöopathika ausgeschlossen; Medikation zur Geburtseinleitung (intrapartum) ausgeschlossen. **Fälle mit 2 oder mehr Endpunkten sind nur einmal aufgeführt, Abkürzungen: ASS Acetylsalicylsäure, b.B. bei Bedarf, CT Computertomografie, d Tag(e), IUFT intrauteriner Fruchttod, HELLP haemolysis elevated liver enzymes low platelet count, MRT Magnetresonanztomografie, n/a nicht angegeben, n.n.b. nicht näher bezeichnet, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, p Perzentil, PDA persistierender Ductus arteriosus, PFO persistierendes Foramen ovale, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz											

### **3.2.3.7 Topische Anwendungen von NSAID**

Es wurden 45 Fälle mit ausschließlich topischer NSAID-Exposition im 2. oder 3. Trimenon identifiziert. Davon waren 28 Patientinnen im 3. Trimenon (SSW  $\geq 27+0$ ) exponiert. Keiner dieser Fälle zeigte einen der definierten fetotoxischen Studienendpunkte (intrauterine Verengung des Ductus arteriosus, PDA, PPHN oder TI, Oligohydramnion oder fetale Nierenschädigung und Spätabort oder IUFT).

## **3.3 Retrospektive Fallberichte**

In der Embryotox-Datenbank fanden sich 96 retrospektiv gemeldete Fallberichte mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon und 64 Fälle mit NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. oder 3. Trimenon, davon 4 mit einer Komedikation von Metamizol und NSAID oder Paracetamol und ein Fall nur mit einer Metamizol-Exposition. Bei 21 Schwangerschaften bestand sowohl eine Medikation mit NSAID als auch mit Paracetamol, von denen 10 Fälle einen studienspezifischen Endpunkt aufwiesen. Ferner zeigten 5 Fälle einen Endpunkt nach Paracetamol-Exposition und weitere 15 nach NSAID- oder Metamizol-Exposition. Es muss betont werden, dass oftmals eine Komedikation mit weiteren Arzneimitteln bestand und sowohl die Komedikation als auch andere Faktoren zur Meldung des jeweiligen Fallberichtes geführt haben können. In den folgenden Absätzen werden die retrospektiv gemeldeten Fallberichte mit studienspezifischen Endpunkten kurz beschrieben. Im Anschluss sind ergänzende Informationen zu diesen Fällen wie Indikationen zur Einnahme der Studienmedikation, zu Dosierungen, zur Komedikation sowie zu Schwangerschaftsverläufen der retrospektiv gemeldeten Fallberichte in Tabelle 21 auf den Seiten 80 und 81 zu finden.

### **3.3.1 Medikation mit Paracetamol und NSAID oder Metamizol**

Es wurden 2 Schwangerschaften mit einem Oligohydramnion im 3. Trimenon gemeldet. Beim ersten Fall (Tabelle 21, Nr. 3) mit einer Exposition mit 5000 mg/d Metamizol von SSW 29+6 bis 31+4 und mit 4000 mg/d Paracetamol von SSW 23+6 bis 32+6. In SSW 32+5 wurde ein Oligohydramnion diagnostiziert, zu dessen weiteren Verlauf keine Informationen vorliegen. In SSW 36+1 kam es zur Geburt eines gesunden Kindes. Beim zweiten Fallbericht (Tabelle 21, Nr. 4) wurde ein Oligohydramnion in der 36. SSW berichtet. Die Patientin hatte in der 33. SSW Paracetamol und Diclofenac für etwa fünf Tage eingenommen. Eine sonografische Untersuchung fünf Tage nach der Exposition zeigte ein Oligohydramnion, die Doppler-Werte des Ductus arteriosus waren unauffällig. In der 39. SSW kam es nach vorzeitiger Plazentalösung und Nabelschnurkomplikationen zu einer Totgeburt. Es wurden 6 weitere Schwangerschaften mit

einem IUFT gemeldet (Tabelle 21, Nr. 5-10): Bei 3 dieser Schwangerschaften lagen komplizierende Faktoren vor wie eine vaginale Blutung, fetale Chromosomenaberrationen oder eine Entzündung des Amnions und Infarkte der Plazenta. Bei 3 weiteren Schwangerschaften konnte keine Ursache identifiziert werden. Es liegen 2 Berichte über Neugeborene mit einem PDA (Tabelle 21, Nr. 1, 2) und einer Komedikation mit Paracetamol und NSAID in der Schwangerschaft vor.

### **3.3.2 Medikation mit Paracetamol**

Unter den Fallberichten mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon gab es 3 Fälle von Neugeborenen mit einer Dilatation des rechten Ventrikels und einer PPHN, bei welchen postnatal eine intrauterine Verengung des Ductus arteriosus vermutet wurde (Tabelle 21, Nr. 13-15). In keiner der Schwangerschaften wurde ein pränatales Ultraschallscreening des Ductus arteriosus durchgeführt. Eine Komedikation mit NSAID oder Metamizol wurde bei diesen Schwangerschaften nicht berichtet. Im ersten Fall wurden zweimal pro Woche 500-2000 mg Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft bis zur Geburt in SSW 40+2 eingenommen. Im zweiten Fall erfolgte eine Paracetamol-Einnahme über vier Tage in der 39. SSW. Dieses Kind kam in SSW 40+3 zur Welt. In der dritten Schwangerschaft wurde über eine Paracetamol-Einnahme von 500-1000 mg bei Bedarf zwischen SSW 16 und SSW 24 sowie für zwei Tage in SSW 39 berichtet. Das Kind wurde in SSW 40+2 geboren. Ferner wurden 2 Neugeborene mit einem PDA nach Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon gemeldet, eines davon früh (Tabelle 21, Nr. 11) und eines reif geboren (Tabelle 21, Nr. 12). Es fand sich unter den retrospektiv gemeldeten Fällen kein Oligohydramnion oder IUFT nach alleiniger Exposition mit Paracetamol.

### **3.3.3 Medikation mit NSAID oder Metamizol**

In einem Fallbericht (Tabelle 21, Nr. 16) wurde postnatal der Verdacht auf eine intrauterine Verengung des Ductus arteriosus diskutiert. Die Schwangere hatte während der gesamten Schwangerschaft Celecoxib und Diclofenac eingenommen. Im Verlauf der Schwangerschaft kam es zu einem Oligohydramnion. Das Kind wurde in SSW 40+5 geboren und wies eine TI, eine deutliche Rechtsherzdilatation sowie eine PPHN auf. Eine pränatale Sonografie des Ductus arteriosus war nicht erfolgt.

Unter den retrospektiv gemeldeten Schwangerschaften mit einer NSAID-Medikation gab es keinen Bericht über ein Oligohydramnion im 2. Trimenon. Bei 3 Schwangerschaften trat ein

Oligohydramnion im 3. Trimenon auf. Bei zwei dieser Schwangerschaften normalisierte sich die Fruchtwassermenge innerhalb von einem Tag bis drei Wochen nach Beendigung der NSAID-Einnahme (Tabelle 21, Nr. 22, 23). Bei einem weiteren Fall (Tabelle 21, Nr. 24) kam es nach Exposition mit Diclofenac von SSW 30 bis 33 im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Anhydramnion. Es wurden 4 Fälle mit einem IUFT berichtet. Darunter war bei einer Schwangerschaft eine Fruchtwasserembolie letal für Mutter und Kind (Tabelle 21, Nr. 29). In einem weiteren Fall lag dem IUFT eine Nabelschnurumschlingung zugrunde (Tabelle 21, Nr. 28). Bei den beiden weiteren Fällen konnten keine anderen Faktoren festgestellt werden (Tabelle 21, Nr. 27, 30). Weitere 5 retrospektive Fallberichte meldeten neugeborene Kinder mit einer Rechterzdilatation, einer Kardiomegalie, einer milden TI sowie zwei reifgeborene Kinder mit einem PDA (Tabelle 21, Nr. 17-21). Eines der Kinder mit einem PDA (Tabelle 21, Nr. 21) war von SSW 29+2 bis 31+2 mit Indometacin exponiert zur Therapie eines Hydrops fetalis mit beidseitigem Hydrothorax. Im Verlauf entwickelte das Kind eine passagere fetale Anurie, welche anschließend bis zur Geburt in SSW 40+1 rückläufig war. Neben einer Trisomie 21 bestanden eine beidseitige Lungenhypoplasie mit PPHN und eine Niereninsuffizienz. Das Kind verstarb zwei Tage postnatal. Bei einem weiteren Kind (Tabelle 21, Nr. 26) bestanden postnatal eine Anurie für 24 Stunden sowie eine Blutungsneigung. Die Mutter hatte in der 33. SSW 100 mg/d Indometacin eingenommen. In einem weiteren Fall (Tabelle 21, Nr. 25) mit Ibuprofen-Exposition von Beginn der Schwangerschaft bis SSW 28 wurden eine Nierenbeckenerweiterung und Nierenzysten des Fetus in SSW 20 beschrieben, welche bei einer Kontrolluntersuchung in SSW 25 nicht mehr nachweisbar waren.



### 3.3.4 Detaillierte Informationen zu den retrospektiv erfassten Fällen mit Studienendpunkten

**Tabelle 21:** Retrospektiv erfasste Fälle mit studienspezifischen Endpunkten mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon sowie NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon

Nr.	SSW bei Kontakt	Studien-medikation	Exposition mit Studien-medikation von SSW bis SSW	Dosis (mg/d)	Indikation für Studien-medikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburts-gewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen	
<b>Paracetamol und NSAID oder Metamizol</b>											
1	n/a	Diclofenac	25+4	27+0	SSW 25.4 800, SSW 25.5/25.6 1600, SSW 26.3 und 27 800	Schmerzen	Cytarabin (3), Aciclovir (3), Amitriptylin (2+3), Pregabalin (2+3), Tilidin (2), Naloxon (2), Trimethoprim (2+3), Daunorubicin (2), Sulfamethoxazol (2+3), Morphin (2+3), Meropenem (2+3), Prednisolon (2), Dimetinden (2+3), Tazobactam (2), Piperacillin (2), Piriramid (2), Dalteparin (2+3), Granisetron (2), Dexamethason (2+3), Amphotericin B (2+3), Nikotin (n/a).	PDA beim Frühgeborenen	27+5	25.-50. p., männlich	hämatologische Erkrankung der Mutter, PDA, erfolgreiche Therapie mit Ibuprofen, 11 d nach Geburt verschlossen
		Metamizol	25+4	25+4	1000	Schmerzen					
		Paracetamol	24+3	27+5	2000-5000	Fieber und Schmerzen					
2	n/a	Ibuprofen	0	39	n/a, 1x/Woche	familiäres Mittelmeer-fieber	Colchicin (2+3)	PDA beim Reifgeborenen	39+0	> 97. p., männlich	Links-Rechts-Shunt, Ventrikelseptumdefekt und Atriumseptumdefekt Typ II, keine weiteren Informationen zum PDA
		Paracetamol	0	39	n/a, 1 Tablette/d (b.B.),	familiäres Mittelmeer-fieber					
3	32+6	Metamizol	29+6	31+4	5000	Schmerzen	Antibiotikum n.n.b. (n/a), Nalbuphin (3)	Oligohydramnion in SSW 32+5	36+1	> 97. p., weiblich	-
		Paracetamol	23+6	23+6	4000	Schmerzen					
4	n/a	Diclofenac	32+1	32+3	n/a, 3 Tabletten/d	Schmerzen	Dalteparin (3), Betamethason (3), Doxycyclin (1), Escitalopram (1), unbekannte Substanzen während Operation (3), Levothyroxin (1-3)	Oligohydramnion, IUFT	39	10.-25. p., weiblich	Oligohydramnion 5 d nach Einnahme von Diclofenac und Paracetamol, Nabelschnurumschlingung, Plazentalösung
		Paracetamol	32	n/a	n/a, 2 Tabletten und 3x intravenöse Gabe	Schmerzen					
5	n/a	Ibuprofen	n/a	n/a	n/a (b.B.)	Schmerzen	Doxylamin (n/a), Nikotin (n/a), Promethazin (n/a)	Missed Abortion	17	n/a	Trisomie 18
		ASS	n/a	n/a	n/a (b.B.)	Schmerzen					
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a (b.B.)	Schmerzen					
6	n/a	Metamizol	0	36+2	1000 (b.B.)	Migräne	Sumatriptan (1-3)	IUFT	36+5	> 97. p., weiblich	keine Autopsie
		Paracetamol	0	36+2	1000	Migräne					
7	n/a	ASS	38	n/a	500	Migräne	Ergotamin (3)	IUFT	38	75.-90. p., weiblich	vaginale Blutung
		Paracetamol	38	n/a	n/a	Migräne					
8	n/a	Ibuprofen	6	34	400 in SSW 6, 17+1 and 34	Migräne	Sertralin (1-3), Duloxetin (1)	IUFT	39+4	90.-97. p., männlich	Autopsie ohne pathologische Befunde
		Paracetamol	n/a	n/a	n/a (b.B.)	Schmerzen					
9	n/a	Diclofenac	38+5	39+0	150	Rückenschmerzen	Lansoprazol (1-3)	IUFT	39+5	> 97. p., männlich	Plazentainfarkt und -entzündung
		Paracetamol	38+5	39+0	500	Rückenschmerzen					
10	n/a	ASS	40	40	5000	Schmerzen	Koffein (3)	IUFT	n/a	n/a	20 Tabletten in 24 Stunden, IUFT oder Tod direkt nach Geburt, Autopsie ohne pathologische Befunde
		Paracetamol	40	40	1000	Schmerzen					
<b>Paracetamol</b>											
11		Paracetamol	27	34+6	500 (b.B.)	Schmerzen	Pregabalin (3), Nikotin (1-3)	PDA beim Frühgeborenen	34+6	50.-75. p., weiblich	3 d nach Geburt noch geöffnet, keine weiteren Informationen
12	37+6	Paracetamol	30	n/a	n/a	Zahn-schmerzen	Lamotrigin (1-3), Nikotin (1-3), Clonazepam (3)	PDA beim Reifgeborenen	38+3	90.-97. p., männlich	keine weiteren Informationen zum PDA, Atriumseptumdefekt, Gaumen- und Lippenpalte

Nr.	SSW bei Kontakt	Studienmedikation	Exposition mit Studienmedikation von SSW bis SSW		Dosis (mg/d)	Indikation für Studienmedikation	Komedikation* (Trimenon)	Studienendpunkt und Schwangerschaftsausgang	SSW zur Geburt	Geburtsgewicht Perzentilen (p), Geschlecht	Ergänzende Informationen
13		Paracetamol	16	24	500-1000 (2 Tabletten/Woche)	Kopfschmerzen	keine Komedikation	Verdacht auf intrauterine Ductusverengung	40+2	90.-97. p., weiblich	1. Lebenstag: rechtsventrikuläre Hypertrophie, TI, PFO, PPHN; 3. Lebenstag: rechts-ventrikulärer Druck rückläufig, 12. Lebenstag: signifikante Befundverbesserung, Links-Rechts-Shunt über PFO, rechtsventrikuläre Hypertrophie noch darstellbar; 6. Lebenswoche: Befunde klinisch und echokardiografisch stabil
		Paracetamol	38+3	39	500-1000 (2 Tabletten insgesamt)	Kopfschmerzen					
14		Paracetamol	0	40+2	500-1000 mg, 1-2x/Woche	Kopfschmerzen	n/a	intrauterine Ductusverengung	40+2	90.-97. p., männlich	PPHN, PFO, keine weiteren Informationen
15		Paracetamol	38	39	2500 (4 d insgesamt)	akute Otitis media	Influenz-Impfung, Clavulansäure (3), Amoxicillin (3), Carbocistein (3)	Verdacht auf intrauterinen Ductusverschluss	40+3	50.-75. p., männlich	1. Lebenstag: kleiner Perikarderguss, PPHN und rechtsventrikuläre Hypertrophie; 5. Lebenstag: milde rechtsventrikuläre Hypertrophie und PPHN, kein PDA, hämodynamisch stabil
<b>NSAID und Metamizol</b>											
16	n/a	Celecoxib	0	40+5	n/a	Schmerzen	Nikotin (1-3), Clobazam (1-3), Tramadol (1-3)	Oligohydramnion, Verdacht auf intrauterine Ductusverengung, SSW unbekannt	40+5	90.-97. p., männlich	ausgeprägte Rechtsherzdilatation, PFO, TI, kleiner PDA 1 d postnatal
		Diclofenac	0	40+5	n/a	Schmerzen					
17	n/a	Metamizol	n/a	n/a	n/a, langfristige Einnahme	n/a	keine Komedikation	kardiale Hypertrophie	n/a	n/a, weiblich	postnatal Apnoe, leicht verdicktes Myokard
18	n/a	Metamizol	17+6	17+6	n/a	Kopfschmerzen	Metoclopramid (1), Lokalanästhetikum n.n.b. (1), Röntgen (1), Glukokortikoid n.n.b (1), Antibiotikum n.n.b. (1)	PDA beim Reifgeborenen	38+1	50.-75. p., männlich	angeborene Taubheit, Zwerchfellhernie, keine Informationen zum PDA
		Diclofenac	13	38+1	n/a (10 d insgesamt)	Kopfschmerzen					
19	n/a	Diclofenac	33	37	n/a	Kopfschmerzen	Lithium (1-3), Methylodopa (3), Insulin (3), Venlafaxin (1-3)	Rechtsherzdilatation	37+0	> 97. p., weiblich	-
20	21+1	Ibuprofen	0	30	2400 (tägliche Einnahme)	Arthritis	Valproinsäure (1-3), Adalimumab (1-3)	TI	40+0	50.-75. p., männlich	PFO, Pulmonalklappeninsuffizienz
21	37+1	Indometacin	29+2	31+2	100	fetale therapeutische Indikation, n.b.b.	Nifedipin (3), Diazepam (3), Fenoterol (3)	PDA beim Reifgeborenen, PPHN, fetale Anurie in SSW 29	40+1	3.-10. p., männlich	Trisomie 21, Hydrops fetalis, fetale Anurie um SSW 29, Stabilisierung bis zur Geburt; postnatal PDA, pulmonale Hypoplasie, PPHN, Niereninsuffizienz, Tod 2 d nach Geburt
		Ibuprofen	17+4	27+1	2400	Spondylitis ankylosans	Levothyroxin (1-3), Prednisolon (3)	Oligohydramnion	39+0	25.-50. p., männlich	Oligohydramnion von SSW 28+4 bis SSW 31+ 6, SGA
		Acemetacin	27+1	29+2	180	Spondylitis ankylosans					
23	32+4	Ibuprofen	24	32+2	400 (b.B.)	Rückenschmerzen	keine Komedikation	Oligohydramnion	40+0	25.-50. p., weiblich	reduzierte Fruchtwassermenge in SSW 32+3, Normalisierung in SSW 32+4
24	n/a	Diclofenac	30	33	n/a	rheumatoid e Arthritis	keine Komedikation	Anhydramnion, SSW unbekannt	n/a	n/a	-
25	n/a	Ibuprofen	0	28	800 (b.B.)	Spondylitis ankylosans	Adalimumab (1-3), Sumatriptan (1-3), Amitriptylin (1-3), Antibiotikum n.n.b (1+2)	pränatale Nierenbecken-erweiterung und Zystennieren in SSW 20	36+4	75.-90. p., männlich	Sonografie in SSW 25 ohne pathologischen Befund
26	n/a	Indometacin	32	33	100	n/a	keine Komedikation	neonatale Anurie	n/a	n/a	Anurie 24h nach Geburt, Gemini-schwangerschaft, keine weiteren Informationen
27	n/a	Ibuprofen	n/a	n/a	n/a (3 Tabletten/d)	Hüftschmerzen	n/a	IUFT	37	n/a	-
28	n/a	Ibuprofen	38+4	38+4	200	Migräne	keine Komedikation	IUFT	38+4	n/a	Verdacht auf Nabelschnurkomplikation
29	n/a	Indometacin	37	37	n/a	Polyhydramnion	keine Komedikation	IUFT	38	n/a	Duodenalatresie, Fruchtwasserembolie letal für Mutter und Fetus
30	n/a	Diclofenac	40	n/a	150	Rückenschmerzen	keine Komedikation	IUFT	40	50.-75. p., weiblich	in Autopsie keine pathologischen Befunde (insbesondere Herz und große Gefäße)

\*verschreibungspflichtige Medikamente aufgeführt, Nikotin, Alkohol und andere Drogen aufgeführt, radiologische Diagnostik aufgeführt, Homöopathika ausgeschlossen; Medikation zur Geburtseinleitung (intrapartum) ausgeschlossen. \*\*Fälle mit 2 oder mehr Endpunkten sind nur einmal aufgeführt, Abkürzungen: ASS Acetylsalicylsäure, b.B. bei Bedarf, d Tag(e), IUFT intrauteriner Fruchttod, n/a nicht angegeben, n.n.b. nicht näher bezeichnet, NSAID nicht-steroidale Antiphlogistika, p Perzentil, PDA persistierender Ductus arteriosus, PFO persistierendes Foramen ovale, PPHN persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen, SSW Schwangerschaftswoche, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz

## 4 Diskussion

In der Studie zur Ermittlung fetotoxischer Nebenwirkungen von Paracetamol wurden 604 Schwangerschaften, die im 3. Trimenon mit Paracetamol exponiert waren, mit 1192 Schwangerschaften, die nur im 1. und/oder im 2. Trimenon der Schwangerschaft exponiert waren, verglichen. In der im 3. Trimenon exponierten Studienkohorte zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die untersuchten pränatalen kardiovaskulären Komplikationen oder renale Toxizität nach Anwendung von Paracetamol im Vergleich zur im 1. und 2. Trimenon exponierten Vergleichskohorte. Insbesondere gab es keinen Fall eines berichteten pränatalen Verschlusses oder einer Verengung des Ductus arteriosus Botalli.

In der NSAID-Studie zur Untersuchung der Fetotoxizität wurden 1092 Schwangerschaften mit einer NSAID- oder Metamizol-Exposition im 2. und 3. Trimenon mit 1154 Schwangerschaften mit einer Exposition nur im 1. Trimenon verglichen. In der Studienkohorte trat bei 5 Feten eine Verengung des Ductus arteriosus auf, in der Vergleichskohorte wurde kein Fall identifiziert (0,5 % versus 0,0 %). Bei einem Fetus der Studienkohorte trat die Verengung des Ductus arteriosus im späten 2. Trimenon auf. In der Studienkohorte kam es ebenfalls etwas häufiger zum Auftreten eines Oligohydramnions als in der Vergleichskohorte (3,8 % versus 2,5 %).

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

NSAID inhibieren die COX und können so über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese intrauterin zu einer Verengung des Ductus arteriosus oder zu einem Oligohydramnion führen.<sup>128,154</sup> Paracetamol gilt als atypischer COX-Inhibitor und ist derzeit das Mittel der Wahl bei leichten Schmerzen und Fieber während der gesamten Schwangerschaft. Untersuchungen haben gezeigt, dass Paracetamol zur Therapie eines PDA bei Frühgeborenen eingesetzt werden kann mit guter Verträglichkeit und ähnlichem Wirkeffekt wie Ibuprofen oder Indometacin, die bisher die Standardtherapie darstellten.<sup>137,155,156</sup> Dies führte zu der Fragestellung, ob Paracetamol auch intrauterin ähnliche Effekte wie NSAID aufweisen könnte. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das Risiko für fetale Nebenwirkungen von NSAID mit zunehmendem Gestationsalter steigt und insbesondere im 3. Trimenon ein erhöhtes Risiko besteht.<sup>148,149</sup> Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine der bislang größten Untersuchungen von Schwangerschaftsverläufen zur Sicherheit von Paracetamol im 3. Trimenon und von NSAID und Metamizol mit dem Fokus auf fetale Nebenwirkungen im 2. Trimenon.

### 4.1.1 Kohortencharakteristika

Die Charakteristika der in die vorliegenden Studien eingeschlossenen schwangeren Patientinnen sowie der Neugeborenen wurden für die Studien- und Vergleichskohorten mittels deskriptiver Statistik gegenübergestellt. In der Paracetamol-Studie und in der NSAID-Studie wiesen beide Kohorten hingehend der maternalen und der neonatalen Charakteristika große Ähnlichkeiten auf. Ein relevanter Bias durch eine unterschiedliche Kohortenzusammensetzung von Studien- und Vergleichskohorte ist nicht anzunehmen. Sowohl in der Paracetamol- als auch in der NSAID-Studienkohorte fand der erste Kontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie in einer späteren SSW statt als in den entsprechenden Vergleichskohorten. Da die Studienkohorten auch zu einem späteren Zeitpunkt mit den untersuchten Medikamenten exponiert waren, erscheint eine spätere Kontaktaufnahme mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie plausibel.

In der NSAID-Studie war das mediane Gestationsalter zur Geburt in beiden Kohorten ähnlich (SSW 39+0 in der Studienkohorte versus SSW 39+3 in der Vergleichskohorte). In der Studienkohorte war der Anteil der Frühgeborenen jedoch höher als in der Vergleichskohorte (14,8 % versus 10,4 %). Bérard et al. haben ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach der Einnahme von selektiven COX-2-Inhibitoren in der späten Schwangerschaft beobachtet.<sup>157</sup> Insbesondere bei der Frühgeburtlichkeit stellt die Indikation zur Therapie mit NSAID einen möglichen Confounder dar, da sich chronische Erkrankungen oder Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, die zu einer NSAID-Einnahme führen, potenziell negativ auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken und somit auch zu einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit beitragen können.<sup>158,159</sup> Um eine allgemeine Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten zu erzielen, wurden sowohl in der Paracetamol- als auch in der NSAID-Studie Patientinnen mit einer Medikamenteneinnahme in der späteren Schwangerschaft mit Patientinnen verglichen, die dieselben Medikamente in der frühen Schwangerschaft eingenommen hatten. Der Bedarf derselben Medikamentengruppen spricht für ein ähnliches Erkrankungsspektrum in beiden Kohorten. Die Patientinnen in beiden Studienkohorten wiesen jedoch zusätzlich in der späten Schwangerschaft einen Bedarf für die Einnahme der Studienmedikamente auf, was möglicherweise auf eine höhere Krankheitsaktivität zurückzuführen ist und somit einen Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit darstellen könnte. Des Weiteren war der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften in der NSAID-Studienkohorte größer als in der Vergleichskohorte. Mehrlingsschwangerschaften gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einher<sup>160</sup>, was zusätzlich diesen Parameter beeinflusst haben

könnte. Andererseits werden NSAID, insbesondere Indometacin, als Tokolytika erfolgreich zur Verlängerung der Schwangerschaft und Verhinderung von Frühgeburtlichkeit eingesetzt.<sup>161</sup>

#### 4.1.2 Verengung des Ductus arteriosus

Ein intrauteriner Verschluss des Ductus arteriosus kann zu Rechtsherzhypertrophie, TI, Hydrops fetalis oder zum IUFT führen, wenn dieser nicht rechtzeitig beispielweise durch eine Dopplersonografie detektiert wird.<sup>103,162,163</sup>

Unter den in dieser Studie untersuchten 604 Patientinnen mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon gab es keinen pränatalen Verschluss oder pränatale Verengung des Ductus arteriosus. Ebenso gab es keinen Fallbericht, bei dem indirekte Parameter wie eine Rechtsherzdilatation oder eine TI nach pränataler Paracetamol-Exposition, welche auf eine pränatale Ductusverengung hinweisen könnten, vorgelegen haben. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Paracetamol-Exposition und einer pränatalen Ductusverengung untersucht hat. Bisherige Veröffentlichungen zu diesem Thema bestanden aus retrospektiven Fallberichten oder -serien. Allegaert et al. beurteilten die Kausalität von 25 Fällen mit einer pränatalen Ductusverengung und einer maternalen Paracetamol-Exposition aus insgesamt 12 Fallberichten der Jahre 2005 bis 2018 aus der Literatur mithilfe des *WHO-UMC system for standardised case causality assessment*. Davon wurde bei insgesamt 15 Fällen der Zusammenhang als „sicher“ oder „wahrscheinlich“ bewertet.<sup>136</sup>

In der NSAID Studienkohorte gab es einen Fetus mit einer bestätigten intrauterinen Ductusverengung und einem Oligohydramnion im späten 2. Trimenon (Tabelle 19, Nr. 4). Es bestand eine tägliche Exposition mit Diclofenac und zwischenzeitlich eine Komedikation mit Ibuprofen. Nach dem Absetzen der NSAID normalisierten sich alle Parameter unter Fortsetzung der analgetischen Therapie mit Paracetamol ab der 27. SSW. Eine kausale Assoziation zwischen der Medikation mit NSAID und dem Auftreten der Befunde erscheint aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs sowie der Normalisierung der Befunde nach Absetzen der Medikation plausibel. Die anschließende tägliche Einnahme von Paracetamol scheint sich in diesem Fall nicht negativ auf die Rückbildung der bereits bestehenden Befunde ausgewirkt zu haben.

In einer Literaturübersicht fanden Dathe et al. Fallberichte zu insgesamt 33 Feten mit einer intrauterinen Ductusverengung im 2. Trimenon nach einer NSAID-Exposition, zumeist Indometacin, wobei die frühesten Befunde in der 25. SSW auftraten. Die meisten eingeschlossenen Studien und Fallberichte wurden vor mehr als 20 Jahren publiziert und

Indometacin wurde meist über einen längeren Zeitraum in eher höheren Dosierungen zur Tokolyse verabreicht.<sup>150</sup> Moise zeigte 1993 in einer retrospektiven Auswertung von 144 fetalen Echokardiografien aus 44 Schwangerschaften, in welchen Indometacin zur Tokolyse oder zur Therapie eines Polyhydramnions eingesetzt wurde, einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer Ductusverengung mit einer deutlichen Erhöhung des Risikos ab der 32. SSW.<sup>149</sup> Vermillion et al. bestätigten 1997 diese Ergebnisse, fanden jedoch in ihrer Untersuchung bereits einen deutlichen Anstieg der Inzidenz einer Verengung des Ductus arteriosus bereits bei SSW 31.<sup>148</sup> In beiden Studien traten einzelne Fälle einer Ductusverengung bereits ab der 25. SSW auf.<sup>148,149</sup> Van den Veyver et al. publizierten 1993, dass Indometacin bereits ab SSW 27 zu einer Verengung des Ductus arteriosus führen kann und dies unabhängig von der verabreichten Dosis auftritt.<sup>164</sup> In den meisten publizierten Fällen zeigten sich die Befunde nach Diagnosestellung und Absetzen der Medikation reversibel ohne kardiale Folgeerkrankungen der Neugeborenen.<sup>82,148,165</sup> In der hier durchgeführten Studie zu den Auswirkungen von NSAID und Metamizol im 2. und 3. Trimenon liegen bei 3 von 5 Fällen mit pränataler Verengung des Ductus arteriosus Informationen vor, die eine pränatale Normalisierung der Befunde nach Beendigung der NSAID-Medikation beschreiben (Tabelle 19, Nr. 1, 2, 4). Bei den übrigen beiden Fällen sind die Angaben zum weiteren pränatalen Verlauf der Ductusverengung lückenhaft, jedoch liegen in beiden Fällen Angaben zum postnatalen Verlauf vor. Hierbei zeigten sich bei einem Kind postnatal eine normale Herzfunktion (Tabelle 19, Nr. 3) und bei dem weiteren Kind eine ventrikuläre Hypertrophie sowie eine TI (Tabelle 19, Nr. 5).

Momma et al. haben 1984 die Potenz verschiedener NSAID und Paracetamol für eine intrauterine Ductusverengung in schwangeren Ratten am Ende der Tragezeit untersucht. Hierfür wurden die beim Menschen üblichen klinischen Dosierungen auf das Körpergewicht der Ratten angepasst. Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bezüglich ihrer Potenz, den Ductus arteriosus zu verengen. Die stärksten Veränderungen am Ductus wurden hierbei unter anderem von Indometacin, Diclofenac und Ibuprofen verursacht. Paracetamol im Vergleich führte nur zu einer milden Verengung des Ductus und zehnfach bis einhundertfach höhere Dosierungen als klinisch üblich waren erforderlich, um eine signifikante Verengung zu bewirken. Ebenso führte ASS nur zu einer milden Ductusverengung.<sup>166</sup> Tanaka et al. berechneten in einem Modell aus pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Parametern verschiedener NSAID und Paracetamol die Potenz zur Ductusverengung im 3. Trimenon der Schwangerschaft beim Menschen. Dabei wurde auch für die systemische Anwendung von Paracetamol eine mögliche Ductusverengung errechnet, die jedoch dosisabhängig und von kurzer Dauer war, sodass nach Anwendung niedriger Dosierungen das Risiko als gering eingeschätzt wurde.<sup>167</sup> In dem Modell

konnte jedoch insbesondere für die Substanzen Diclofenac, Ibuprofen, Flurbiprofen, Celecoxib, Loxoprofen sowie Naproxen eine langfristige, kontinuierliche Ductusverengung nach Mehrfachanwendung in den klinisch üblichen Dosierungen gezeigt werden. Zu erwähnen ist, dass die berechnete Ductusverengung bei diesen Substanzen weitestgehend unabhängig von der Dosierung des Präparats war.<sup>167</sup>

Eine pränatale Verengung oder ein Verschluss des Ductus arteriosus kann auch spontan auftreten. Verlässliche Daten zur Prävalenz dessen sind jedoch bisher kaum verfügbar. Eine Fallserie von Leal et al. beschreibt den Verlauf von 5 Feten mit pränatal diagnostiziertem Verschluss des Ductus arteriosus, von denen 3 ohne vorherige maternale Medikamenteneinnahme aufgetreten sind. Bei den übrigen beiden Fällen trat der Ductusverschluss nach einer Therapie mit Indometacin auf.<sup>104</sup> Luchese et al. fanden in einer Kohorte von 7000 Schwangerschaften 20 Feten mit einer pränatalen Ductusverengung, davon wurden 13/7000 (0,2 %) als „idiopathisch“ eingestuft. In den übrigen 7 Fällen war es zuvor zu einer maternalen Exposition mit Indometacin, Diclofenac oder ASS gekommen.<sup>168</sup> Enzensberger et al. stellten in einer Fallserie 3 weitere Fälle mit einer pränatalen idiopathischen Ductusverengung vor, deren Mütter keine Prostaglandin-Inhibitoren eingenommen hatten. Das Outcome war bei allen Kindern gut.<sup>169</sup> In einer weiteren Echokardiografie-Studie wurden 45 Feten mit einer Ductusverengung oder einem -verschluss zwischen der 27. und 38. SSW unter 26000 schwangeren Frauen identifiziert. Bei 29 Fällen wurde ein Zusammenhang zu einer vorherigen NSAID-Exposition festgestellt, von denen 8 Patientinnen nur eine einmalige Dosis eingenommen hatten. Des Weiteren wurden 8/26000 (0,03 %) Fällen ohne jegliche maternale Medikation als „idiopathisch“ klassifiziert. Weitere 8 Patientinnen wurden einer dritten Gruppe zugeordnet, die andere Medikamente als NSAID in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Ductusverengung eingenommen hatten. Paracetamol wurde bei keinem der Fälle mit einer Ductusverengung als Einzel- oder Komedikation aufgeführt.<sup>145</sup>

Des Weiteren bleibt fraglich, ob es bestimmte Risikofaktoren gibt, die das Auftreten bisher idiopathisch bezeichneter Ductusverengungen begünstigen. Diskutiert werden u.a. auch andere Medikamente (z.B. Alpha-Sympathomimetika, Koffein, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, Glukokortikoide)<sup>145,170,171</sup> und Inhaltsstoffe in Nahrungsmitteln (Polyphenole).<sup>172,173</sup> Auch wurden additive Effekte verschiedener Medikamente wie beispielsweise von NSAID und Glukokortikoiden beschrieben, die das Risiko einer Ductusverengung erhöhen könnten.<sup>174,175</sup> In Fall Nr. 4 (Tabelle 19) dieser Studie, in welchem es zu einer Ductusverengung in SSW 26+5 kam, bestand eine Komedikation mit Prednisolon bis SSW 30.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der prospektiv erfassten Schwangerschaften, den retrospektiven Fallberichten sowie den bereits publizierten Arbeiten in der Literatur scheint das Risiko für eine intrauterine Ductusverengung sowohl nach Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon als auch nach NSAID-Exposition im 2. Trimenon sehr gering zu sein. Zu beachten ist dennoch, dass üblicherweise keine sonografischen Kontrollen des Ductus arteriosus nach NSAID-Exposition im 2. Trimenon oder nach Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon erfolgen und die Inzidenz demnach in den hier vorgestellten Beobachtungsstudien unterschätzt worden sein könnte. Es ist andererseits unwahrscheinlich, dass schwere Fälle mit komplikationsreichen Verläufen übersehen wurden. Da bei einzelnen Schwangerschaften ein Zusammenhang zwischen der Exposition mit der Studienmedikation und den untersuchten Endpunkten nicht ausgeschlossen werden kann und sich das Risiko für eine Ductusverengung mit zunehmendem Gestationsalter sowie mit der Dauer der Exposition zu erhöhen scheint, empfiehlt sich die sonografische Kontrolle des Ductus arteriosus insbesondere bei längerer Therapiedauer mit NSAID im späten 2. Trimenon. In den meisten Fällen zeigten sich die Befunde nach Absetzen der Medikation reversibel, sodass durch eine rechtzeitige Diagnose Folgeschäden verhindert werden können. Weitere Forschung zur Ätiologie und Inzidenz intrauteriner Ductusverengungen ist notwendig, um durch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie das Outcome positiv zu beeinflussen.

#### **4.1.3 Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen**

Eine PPHN führt klinisch zu einem Atemnotsyndrom, Hypoxie und Zyanose und geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher.<sup>176,177</sup> Unter anderem wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PPHN nach maternaler NSAID-Exposition in der Schwangerschaft kontrovers diskutiert.<sup>85,107,109,178,179</sup>

Für die Entwicklung einer PPHN sind Risikofaktoren bekannt, zu denen eine perinatale Asphyxie, ein Mekoniumaspirationssyndrom, Infektionen (Sepsis, Pneumonie), pulmonale Hypoplasie, sehr geringes oder sehr hohes Geburtsgewicht, Geburt zwischen SSW 34 und 37 und nach mehr als SSW 41 sowie maternale Charakteristika wie Adipositas, hohes Alter und Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Asthma gehören.<sup>180-183</sup> Des Weiteren ist auch ein idiopathisches Auftreten möglich.<sup>183</sup> Ferner wurde eine PPHN auch nach maternaler Exposition mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) beobachtet.<sup>184,185</sup> Bei den in dieser Dissertation dargestellten Studien bestand bei keinem der Kinder mit einer PPHN zuvor eine pränatale, maternale Exposition mit SSRI.



In der Paracetamol-Studienkohorte wurde ein Kind mit einer PPHN identifiziert, welches zudem an einer konnatalen Pneumonie und einem PFO mit geringem Links-Rechts-Shunt erkrankt war (Tabelle 6, Nr. 14). Die konnatale Pneumonie und das hohe Gestationsalter zur Geburt (SSW 42+2) stellten dabei unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer PPHN dar.<sup>177,182,186</sup> Bei einzelnen publizierten Fallberichten wurde auch über eine PPHN nach Feststellung einer intrauterinen Ductusverengung nach vorheriger maternaler Paracetamol-Exposition berichtet und ein Kausalzusammenhang wurde diskutiert.<sup>135,187-189</sup> Van Marter et al. konnten jedoch in einer Fall-Kontroll-Studie mit 377 Kindern mit PPHN, von denen 71,7 % in utero mit Paracetamol exponiert waren, kein erhöhtes Risiko für eine PPHN nach Paracetamol-Exposition feststellen.<sup>178</sup> Im oben beschriebenen Fall erscheint daher eine Ductusverengung als Ursache und eine damit kausale Assoziation zur Paracetamol-Einnahme der Mutter unwahrscheinlich.

In der NSAID-Studie wurde bei 2 Kindern postnatal eine PPHN diagnostiziert. Dabei wies ein Kind (Tabelle 19, Nr. 65) eine pulmonale Hypoplasie auf, die am ehesten auf das permanente Anhydramnion nach vorzeitigem Blasensprung zurückzuführen ist.<sup>190,191</sup> Ebenso könnten die TI und die Rechtsherzhypertrophie des Kindes eine Folge der rechtsventrikulären Belastung bei pulmonaler Hypertonie sein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Exposition mit Paracetamol und Ibuprofen bis zur 18. SSW scheint daher nicht vorzuliegen. Auch bei dem zweiten Kind (Tabelle 19, Nr. 59) zeigte sich eine angeborene Fehlbildung der Lunge in Form einer kongenitalen zystisch adenomatoiden Malformation, welche eine wahrscheinlichere Ursache der PPHN ist als die Ibuprofen-Exposition bis zur 20. SSW.<sup>192,193</sup> Es erscheint unwahrscheinlich, dass diese Kinder die PPHN infolge einer intrauterinen Ductusverengung nach einer NSAID-Exposition im frühen 2. Trimenon entwickelt haben.

Unter den retrospektiven Fallberichten der Embryotox-Datenbank waren 3 Neugeborene mit einer PPHN und maternaler Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon. Bei zwei Schwangerschaften bestand eine Paracetamol-Exposition in der 39. SSW, die Kinder wurden in SSW 40+3 bzw. 40+2 geboren. Im dritten Fall wurde Paracetamol zweimal pro Woche bis zur Geburt in SSW 40+2 eingenommen. In allen drei Fällen wurde postnatal der Verdacht auf eine intrauterine Ductusverengung gestellt. Auch wenn die Befunde im zeitlichen Zusammenhang mit der Paracetamol-Exposition eine kausale Assoziation möglich erscheinen lassen, so liegen dennoch keine pränatalen Befunde vor, durch die sich die Diagnose einer intrauterinen Verengung verifizieren lässt.

#### 4.1.4 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine TI kann bei einer intrauterinen Ductusverengung infolge des erhöhten pulmonalen Drucks und der Rechtsherzbelastung auftreten.<sup>103,145</sup> Aus diesem Grund wurde eine TI als Studienendpunkt gewertet.

In der Paracetamol-Studie wurde weder in der Studien- noch in der Vergleichskohorte eine TI beim Neugeborenen berichtet. Die Anzahl der Kinder in der NSAID-Studie mit einer TI ohne diagnostizierte Ductusverengung lag in der Studienkohorte etwas über der Vergleichskohorte (3/1092, 0,3 % versus 1/1154, 0,1 %). Bei allen Kindern mit einer TI in der Studienkohorte bestand eine maternale NSAID-Medikation nicht länger als bis zur 19. SSW (Tabelle 19, Nr. 41, 57, 58). Bisher wurde in der Literatur kein Fall einer Ductusverengung infolge einer NSAID-Exposition in einer so frühen SSW beschrieben. Es liegt ein retrospektiver Fallbericht vor, bei dem eine TI beim Neugeborenen nach Geburt in SSW 40 aufgetreten ist und die letzte Ibuprofen-Einnahme ebenso mehr als 10 Wochen zurücklag (Tabelle 21, Nr. 20). Da sich die Befunde nach einer Ductusverengung in den meisten Fällen nach wenigen Tagen, oft sogar nach weniger als 24 Stunden, nach dem Absetzen der NSAID normalisieren, ist ein Fortbestehen der kardialen Befunde bis zur Geburt zehn oder mehr Wochen nach Therapieende nicht zu erwarten.<sup>82,101,148,165</sup> Andere Erkrankungen wie Chromosomenaberrationen oder kongenitale Herzfehler können einer TI beim Fetus zugrunde liegen.<sup>194,195</sup> Eine isolierte TI beim Fetus kann auch passager während der Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimenon auftreten und geht nicht zwingend mit einem Krankheitswert einher.<sup>196</sup>

Unter den retrospektiven Fallberichten mit NSAID-Medikation fand sich ein Fallbericht mit einer vermuteten intrauterinen Verengung des Ductus arteriosus (Tabelle 21, Nr. 16). Diese Verdachtsdiagnose wurde aufgrund einer TI und einer ausgeprägten Rechtsherzdilatation, die postnatal festgestellt wurden, geäußert. Es liegen allerdings keine Befunde einer pränatalen Sonografie vor, sodass sich eine möglicherweise bestehende Ductusverengung während der Schwangerschaft zeitlich nicht eingrenzen lässt. Eine Doppelsexposition mit einem selektiven COX-2- und einem unselektiven COX-Inhibitor bestand während der gesamten Schwangerschaft.

#### 4.1.5 Persistierender Ductus arteriosus

Einige Publikationen weisen darauf hin, dass Frühgeborene nach pränataler Exposition mit Indometacin zur Tokolyse sowohl eine höhere Inzidenz für einen PDA aufweisen als auch ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf eines PDA haben und häufiger eine interventionelle Therapie benötigen als nicht-exponierte Frühgeborene.<sup>116,117,197,198</sup> Souter et. al beobachteten

zusätzlich ein höheres Risiko für neonatale Nebenwirkungen bei einem Intervall von weniger als 48 Stunden zwischen Indometacin-Exposition und Geburt.<sup>198</sup> Metaanalysen von Loe et al. und Amin et al. konnten jedoch kein erhöhtes Risiko für einen PDA als neonatale Komplikation nach Tokolyse mit Indometacin feststellen.<sup>199,200</sup> Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines PDA bei Neugeborenen sind unter anderem Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht, ein neonatales Atemnotsyndrom und Infektionen.<sup>201-203</sup>

In der Paracetamol-Studienkohorte trat unter den Frühgeborenen häufiger ein PDA auf als in der Vergleichskohorte (6,7 % versus 3,4 %), wobei der Anteil frühgeborener Kinder (SSW < 37+0) in der Studienkohorte etwas geringer war als in der Vergleichskohorte (7,3 % versus 9,8 %). Bei der Häufigkeit eines PDA in Bezug auf die Gesamtzahl der neugeborenen Kinder gab es keinen Unterschied zwischen den Kohorten (0,7 % versus 0,7 %). Die für die Paracetamol-Studie erhobenen Daten lassen eine detaillierte Auswertung insbesondere des klinischen Verlaufs des PDA nicht zu. Während es mittlerweile zahlreiche Studien und Metaanalysen gibt, die die Wirksamkeit von Paracetamol bei der medikamentösen Therapie eines PDA belegen,<sup>137</sup> gibt es bisher keine Studien, die auf einen Zusammenhang zwischen einer pränatalen Paracetamol-Exposition und einer erhöhten Inzidenz von PDA oder einer höheren Morbidität infolge eines PDA hinweisen. Von vier retrospektiven Fallberichten über intrauterin mit Paracetamol exponierte Neugeborene mit einem PDA in der Embryotox-Datenbank bestand in zwei Fällen eine relevante Komedikation mit NSAID (Tabelle 20, Nr. 1, 2, 11, 12). In Zusammenschau der prospektiv erfassten Fälle, der retrospektiven Fallberichte sowie der fehlenden Hinweise auf einen Zusammenhang in der Literatur ergibt sich zunächst kein Anhalt für eine Kausalität zwischen einer maternalen Paracetamol-Einnahme im 3. Trimenon und dem häufigeren Auftreten eines PDA bei Frühgeborenen. Die beobachteten Ergebnisse bieten jedoch einen Anlass den Zusammenhang in weiterführenden Studien genauer zu untersuchen, insbesondere bezüglich der Fragestellung nach komplizierten Verläufen.

In der NSAID-Studie wiesen Frühgeborene nach einer Exposition mit NSAID im 2. oder 3. Trimenon ebenfalls etwas häufiger einen PDA auf als Frühgeborene, welche ausschließlich im 1. Trimenon exponiert waren (6,8 % versus 4,3 %). Insbesondere zeigte sich dies bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (28,0 % versus 18,8 %). Es bestand kein relevanter Unterschied beim Auftreten eines PDA zwischen reifgeborenen Kindern der beiden Kohorten (0,4 % versus 0,5 %).

Die Inzidenz des PDA ist abhängig vom Gestationsalter bei Geburt, dem Geburtsgewicht und der Morbidität des Neugeborenen.<sup>203,204</sup> Während sich der Ductus arteriosus bei nahezu allen Reifgeborenen innerhalb von 48-96 Stunden nach der Geburt spontan verschließt,<sup>205</sup> geschieht

dies bei Frühgeborenen, häufig bedingt durch ein neonatales Atemnotsyndrom und abhängig vom Geburtsgewicht, verzögert. So fanden Ellison et al. in einer multizentrischen Studie bei Frühgeborenen von 500-999 g eine Inzidenz von 42 %, bei 1000-1499 g von 20,6 % und bei 1500-1700 g von 7 %.<sup>206</sup> Eine Studie von Mouzinho et al. ergab ähnliche Werte.<sup>207</sup> Zwar ist die Inzidenz für einen PDA in der NSAID-Studienkohorte mit 28,0 % bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar, jedoch ist die Inzidenz in der nicht-exponierten Vergleichskohorte mit 18,8 % geringer, weshalb es möglich ist, dass in dieser Studie die Häufigkeit des PDA insgesamt unterschätzt wurde. Die meisten bisher veröffentlichten Untersuchungen hinsichtlich des Risikos für einen PDA und dessen Verlauf nach mütterlicher NSAID Exposition beziehen sich auf die Indikation der Tokolyse und den Wirkstoff Indometacin. Der Anteil Indometacin exponierter Schwangerschaften war in dieser Studie mit 3,2 % eher gering und nur eines der Kinder mit einem PDA war intrauterin mit Indometacin exponiert (Tabelle 19, Nr. 71). Weitere Studien zu anderen NSAID sind daher erforderlich, um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen und die klinische Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen.

#### **4.1.6 Oligohydramnion und fetale Nierenschädigung**

Es gibt verschiedene Ursachen für eine Abnahme der Fruchtwassermenge und die Entwicklung eines Oligohydramnions. Hierzu gehört eine gestörte Nierenfunktion des Fetus, welche durch eine anatomische Fehlbildung der Nieren oder der ableitenden Harnwege oder durch eine toxische Schädigung der Nieren bedingt sein kann.<sup>208,209</sup> NSAID können über eine Inhibition der Prostaglandinsynthese Nierenschädigungen verursachen, die beim Fetus wie beim Erwachsenen zu akutem oder chronischem Nierenversagen mit An- oder Oligurie führen können.<sup>210-212</sup> Während der Schwangerschaft kann sich infolgedessen ein Oligohydramnion entwickeln.<sup>120,212</sup> Es gibt einzelne Fallberichte über die Entwicklung eines Oligohydramnions nach Anwendung von Metamizol in der Schwangerschaft, jedoch trat in allen publizierten Fällen das Oligohydramnion im 3. Trimenon auf.<sup>146,213</sup>

In der Paracetamol-Studie konnte in der Studienkohorte gegenüber der Vergleichskohorte kein erhöhtes Risiko für ein Oligohydramnion nach Paracetamol-Einnahme im 3. Trimenon gezeigt werden (1,3 % versus 1,6 %). Bei den meisten Fällen der Paracetamol-Studienkohorte trat das Oligohydramnion in zeitlicher Nähe zum errechneten Geburtstermin auf, sodass hier die Abgrenzung zu einer physiologischen Abnahme der Fruchtwassermenge, wie sie im Verlauf des 3. Trimenons häufig zu beobachten ist, kaum möglich ist.<sup>214,215</sup> Zudem ist die Diagnose eines Oligohydramnions abhängig von der gewählten Untersuchungsmethode.<sup>216</sup> Da das PVZ für

Embryonaltoxikologie selbst keine klinischen Untersuchungen durchführt, stammen alle dokumentierten Daten von unterschiedlichen Ärztinnen und Ärzten, die die Patientinnen in der Schwangerschaft betreut und untersucht haben. Je nach Untersuchungsmethode kann dies die Vergleichbarkeit der Befunde, die dem Institut übermittelt werden, beeinflussen. Dies erschwert zusätzlich die Abgrenzung einer pathologischen Entwicklung von einer physiologischen Reduktion der Fruchtwassermenge im Verlauf der Schwangerschaft.

Bei einer Schwangerschaft (Tabelle 6, Nr. 2) wurden ein Oligohydramnion und eine Plazentainsuffizienz in der 29. SSW berichtet, wobei eine Paracetamol-Exposition während der gesamten Schwangerschaft bestand. Die Fruchtwassermenge normalisierte sich unter Fortsetzung der Paracetamol-Einnahme, sodass ein kausaler Zusammenhang nicht anzunehmen ist. In der Literatur gibt es kaum Berichte über ein Oligohydramnion nach einer maternalen Paracetamol-Exposition. Diez Chang und Bazan berichteten über eine Schwangerschaft mit einer fetalen Ductusverengung und einer maternalen Einnahme von dreimal täglich 500 mg Paracetamol an drei Tagen in der 32. SSW. In diesem Fallbericht wird auch eine Abnahme der Fruchtwassermenge im Vergleich zu Voruntersuchungen beschrieben. Der errechnete Fruchtwasser-Index lag jedoch im unteren Normbereich, die Kriterien für ein Oligohydramnion lagen nicht vor.<sup>217</sup> In der Embryotox-Datenbank bestand bei zwei retrospektiv erfassten Fallberichten mit einem Oligohydramnion auch eine Paracetamol-Exposition (Tabelle 21, Nr. 3, 4), allerdings wiesen beide Fälle auch eine relevante Komedikation mit NSAID auf. Bei einem Neugeborenen in der Paracetamol-Studie wurden postnatal eine bilaterale Nierenhypoplasie und eine renale metabolische Azidose diagnostiziert (Tabelle 6, Nr. 15). In der Zusammenschau geben weder die Ergebnisse der Embryotox-Studie zur Fetotoxizität von Paracetamol noch Berichte aus der Literatur einen Anhalt für ein relevantes Risiko für eine fetale Nierenschädigung oder die Entstehung eines Oligohydramnions nach Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft.

In der NSAID-Studienkohorte trat sowohl im 2. als auch im 3. Trimenon etwas häufiger ein Oligohydramnion auf als in der Vergleichskohorte (3,8 % versus 2,5 %). Das Risiko für eine fetale Nierenschädigung und die Entwicklung eines Oligohydramnions nach Anwendung von NSAID im 3. Trimenon der Schwangerschaft ist gut untersucht und - neben dem Risiko für eine vorzeitige Ductusverengung - ein Grund dafür, dass NSAID im 3. Trimenon nicht angewendet werden sollten.<sup>15,218</sup> Auch wurde in der Studienkohorte häufiger ein Oligohydramnion im 2. Trimenon berichtet als in der Vergleichskohorte (0,7 % versus 0,2 %). Jedoch wurden bei 0,9 % der Schwangerschaften in der Studien- bzw. 0,6 % in der Vergleichskohorte ein Oligohydramnion zu

einem nicht näher bezeichneten Zeitpunkt in der Schwangerschaft berichtet, weshalb diese Fälle bei der Zuordnung zum Auftreten im 2. bzw. 3. Trimenon nicht berücksichtigt werden konnten.

Von allen Fällen im 2. Trimenon wurde in nur einem Fall der kausale Zusammenhang mit der NSAID-Einnahme nach dem *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* als „sicher“ und in 2 Fällen als „wahrscheinlich“ bewertet (Tabelle 19, Nr. 4, 6, 9).<sup>152</sup> Obwohl nach einer Anwendung von NSAID im 2. Trimenon in den meisten Fällen keine Routinekontrolle der Fruchtwassermenge erfolgt und es somit möglich ist, dass die Inzidenz in dieser Studie unterschätzt wurde, so ist dennoch nicht davon auszugehen, dass schwere Fälle oder kompliziert verlaufene Schwangerschaften übersehen worden sind, da keine auffälligen Befunde bei den Neugeborenen berichtet wurden. Auch bei den 6 retrospektiven Fallberichten der Embryotox-Datenbank mit einem Oligohydramnion nach vorheriger NSAID-Exposition lag bei keinem ein Oligohydramnion im 2. Trimenon vor. Dathe et al. fanden in einem systematischen Review insgesamt 8 Fallberichte zu Schwangerschaften, bei denen ein Oligohydramnion im 2. Trimenon nach Exposition mit NSAID aufgetreten war.<sup>150</sup> Die meisten bezogen sich auf eine Medikation mit Indometacin, jedoch gab es auch je einen Bericht zu einer Exposition mit Nimesulid und Piroxicam und zwei Fallberichte zu einer Exposition mit Diclofenac.<sup>150</sup> Trotz der Daten, die demnach darauf hinweisen, dass es bereits im 2. Trimenon infolge einer NSAID-Exposition zur Entstehung eines Oligohydramnions kommen kann, scheint es sich demnach um einen eher selten auftretenden Endpunkt mit einer guten Prognose zu handeln. Da das Risiko für eine fetale Schädigung mit zunehmender Dauer des Oligohydramnions steigt,<sup>219</sup> können insbesondere bereits im 2. Trimenon bei längerfristiger Anwendung von NSAID regelmäßige Ultraschallkontrollen helfen, mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig eine Beendigung oder Umstellung der Therapie einzuleiten.

#### **4.1.7 Spontanabort und Totgeburt**

Ein intrauteriner Verschluss des Ductus arteriosus kann zu einem Hydrops fetalis und zu einem IUFT durch kardiale Dekompensation des Fetus führen.<sup>220,221</sup> Aus diesem Grund wurden auch Spätaborte und Totgeburten als studienspezifische Endpunkte ausgewertet. Insgesamt muss bei diesem Endpunkt betont werden, dass eine Vielzahl heterogener Ursachen für den Abort einer Schwangerschaft existieren und häufig keine Ursache gefunden werden kann.<sup>222</sup>

In der ersten Studie wurde unter den Schwangerschaften mit Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon ein IUFT in SSW 29+2 festgestellt. Der akute Schub der chronisch entzündlichen Darmerkrankung der Schwangeren stellt einen Risikofaktor für einen komplizierten

Schwangerschaftsverlauf dar.<sup>223</sup> Eine kausale Assoziation zwischen dem IUFT und der Paracetamol-Einnahme erscheint daher unwahrscheinlich. Unter den retrospektiven Fallberichten in der Embryotox-Datenbank wiesen 7 Fälle mit einer Paracetamol-Exposition einen Spätabort oder IUFT als Endpunkt auf. In allen Fällen bestand eine Komedikation unter anderem mit NSAID. Bei 4 Fallberichten lagen schwerwiegende Erkrankungen der Mutter oder des Kindes vor. Bei den anderen 3 Schwangerschaften wurden keine zusätzlichen Risikofaktoren berichtet. Auch wenn ein Zusammenhang mit der Einnahme von Paracetamol nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, erscheint eine kausale Assoziation zu diesem Endpunkt sehr unwahrscheinlich angesichts der vielfältigen Ursachen für einen IUFT, der Häufigkeit der Einnahme von Paracetamol weltweit und den Ergebnissen der Paracetamol-Studie von der Kohorte mit prospektiver Schwangerschaftsverlaufsbeobachtung.

In der NSAID-Studie konnte kein erhöhtes Risiko für einen Spätabort oder einen IUFT nach Anwendung von NSAID im 2. oder 3. Trimenon festgestellt werden. Der kausale Zusammenhang zwischen der NSAID-Exposition und dem Verlust der Schwangerschaft wurde in allen Fällen der exponierten Studienkohorte als unwahrscheinlich gewertet.<sup>152</sup> In den meisten Fällen lagen schwerwiegende Erkrankungen des Fetus oder Chromosomenaberrationen zugrunde, die wahrscheinlicher für den Verlust der Schwangerschaft verantwortlich waren.<sup>224</sup> Ebenso konnten bei den Schwangerschaftsabbrüchen keine Hinweise identifiziert werden, die auf die Beendigung einer Schwangerschaft infolge einer NSAID-Einnahme zurückzuführen waren.

In der Embryotox-Datenbank fanden sich, wie oben bereits erwähnt, 7 retrospektive Fallberichte mit einer Komedikation von NSAID und Paracetamol und einem IUFT als Endpunkt. Des Weiteren wurden bei 4 Schwangerschaften eine alleinige NSAID-Exposition berichtet. Ein Abort ereignete sich im 2. Trimenon in der 17. SSW bei einem Kind mit Trisomie 18, alle weiteren IUFT ereigneten sich im späten 3. Trimenon. Bei 6 Fällen lagen schwere Pathologien zugrunde, die wahrscheinlicher ursächlich für den Abort anzusehen sind als die NSAID-Medikation (Tabelle 21, Nr. 4, 8, 7, 9, 28, 29). Bei 5 weiteren Schwangerschaften, welche den Endpunkt IUFT aufwiesen, blieb die Ursache unklar (Tabelle 21, Nr. 6, 8, 10, 27, 30).

#### **4.1.8 Topische Anwendungen von NSAID**

In der NSAID-Studie wurden auch Schwangerschaften mit ausschließlich topischer Anwendung von NSAID separat hinsichtlich des Auftretens der studienspezifischen Endpunkte untersucht. Hierbei wurden keine Fälle mit intrauteriner Ductusverengung oder mit einem anderen Endpunkt nach topischer Anwendung von NSAID im 2. oder 3. Trimenon identifiziert. Dass das Auftreten

systemischer Nebenwirkungen auch nach topischer Anwendung von NSAID möglich ist, beschrieben Zimmermann et al. in einer Fallserie über vier Fälle einer oberen gastrointestinalen Blutung nach transdermaler Anwendung von Diclofenac-Gel.<sup>225</sup> Tanaka et al. veröffentlichten den Fall einer schwangeren Patientin in SSW 36+0, welche aufgrund starker Schmerzen ab der 33. SSW bis zu 12 Ketoprofen-Pflaster mit einer Dosierung von je 20 mg gleichzeitig angewendet hatte. Beim Fetus zeigte sich sonografisch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, eine TI sowie eine Verengung des Ductus arteriosus. Bei drohender fetaler Herzinsuffizienz wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. Postnatal bestand eine PPHN. Nach 16 Tagen hatten sich die TI und die rechtsventrikuläre Hypertrophie zurückgebildet.<sup>226</sup> Torloni et al. beschrieben den Fall einer Schwangeren in der 35. SSW, welche aufgrund starker muskuloskelettaler Schmerzen für 2 Nächte die Schulter- und Halsregion mit einem Diclofenac-Gel eingerieben und die schmerzhaften Stellen anschließend mit einem Pflaster, welches Methylsalicylat enthielt, abgedeckt hatte. Sonografisch wurde eine Verengung des Ductus arteriosus diagnostiziert, die sich fünf Tage nach Absetzen der topischen Therapie vollständig zurückgebildet hatte.<sup>227</sup> In beiden Fällen bestand keine systemische Therapie mit NSAID. Wahrscheinlich wurde die systemische Bioverfügbarkeit durch die Anwendung mehrerer Pflaster gleichzeitig oder durch die Anwendung eines Okklusivverbands begünstigt.<sup>226,227</sup>

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Erhöhung der Hautdurchblutung, welche die transdermale Absorption von Arzneistoffen begünstigen kann.<sup>227-229</sup> Tanaka et al. haben mithilfe von Parametern zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ein Modell entwickelt zur Vorhersage der Ductusverengung nach Applikation verschiedener NSAID systemisch und transdermal im 3. Trimenon. Hier zeigte sich in der Modellrechnung, dass transdermale Anwendungen von Diclofenac und Indometacin nur einen äußerst geringen verengenden Effekt auf den Ductus arteriosus haben. Für Ketoprofen und drei weitere NSAID (Loxoprofen, Flurbiprofen und Felbinac) wurden jedoch nach transdermaler Anwendung Plasmaspiegel errechnet, die zu einer Ductusverengung führen könnten.<sup>167</sup> Systemisch auftretende Nebenwirkungen können demnach auch bei topischer Applikation von NSAID in der Schwangerschaft möglich sein, jedoch scheint das Risiko deutlich geringer zu sein als nach einer systemischen Exposition.

## 4.2 Diskussion der Methodik

Aus zahlreichen ethischen Gründen werden schwangere Frauen in der Regel aus randomisiert-kontrollierten Studien ausgeschlossen.<sup>230</sup> Kohortenstudien auf Basis von Beobachtungsdaten stellen daher für Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft mit



verschiedenen Vor- und Nachteilen eine wichtige Alternative für die Forschung dar,<sup>231</sup> insbesondere weil sich tierexperimentelle Daten zu Embryo- oder Fetotoxizität nur teilweise auf den Menschen übertragen lassen. In den folgenden Abschnitten werden die methodischen Stärken und Limitationen dieser Arbeit diskutiert.

#### **4.2.1 Datenerhebung**

Das PVZ für Embryonaltoxikologie nutzt für die Datenerhebung zum Follow-Up die Kontakte von medizinischem Fachpersonal und Patientinnen, die bereits während der Schwangerschaft das Institut für eine Beratung kontaktiert haben. Aufgrund des kostenlosen Informations- und Beratungsangebots besteht eine hohe Bereitschaft dem PVZ für Embryonaltoxikologie Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grund verzeichnet das PVZ für Embryonaltoxikologie eine vergleichsweise hohe Rate an erfolgreichen Follow-Ups.<sup>8</sup> Bei Unklarheiten werden die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur erneuten Kontaktaufnahme genutzt, um die Angaben zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Dies sichert die hohe Qualität der erhobenen Daten. Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, dass Informationen versehentlich oder absichtlich unvollständig oder falsch übermittelt werden. Durch die zweizeitige Erfragung von Medikamentenexpositionen und Expositionszeiten, nämlich sowohl zum Zeitpunkt der Beratung als auch zum Follow-Up nach der Geburt, wird eine möglichst genaue Erfassung dieser Angaben ermöglicht und ein Recall-Bias durch eine späte retrospektive Erfragung weitestgehend minimiert, wenn auch nicht ausgeschlossen. Eine große Stärke dieser Art der Datenerhebung und damit auch der Methodik dieser Studie liegt darin, dass alle während der Schwangerschaft eingenommenen Medikamente erfragt werden, einschließlich solcher, die Schwangere in Selbstmedikation ohne ärztliche Verordnung eingenommen haben. Dies stellt einen großen Vorteil gegenüber Studien dar, welche auf Verordnungsdaten beruhen und so auf eine Exposition in der Schwangerschaft schließen. Denn einerseits bedeutet eine Verordnung nicht notwendigerweise, dass die Patientin das Medikament auch eingenommen hat, andererseits wird die Einnahme von freiverkäuflichen Medikamenten zur Selbstmedikation, wie es bei der Anwendung von Paracetamol und NSAID häufig der Fall ist, nicht erfasst.

Teilweise kann die Beratung auch einen interventionellen Charakter aufweisen, zum Beispiel, wenn zum Absetzen einer kritischen Medikation oder zur Umstellung auf ein anderes Medikament geraten wird. Patientinnen, die sich am PVZ für Embryonaltoxikologie zu einer NSAID-Einnahme in der Schwangerschaft beraten lassen, werden dahingehend informiert, diese aufgrund der bekannten Risiken nur bis zur 28. SSW einzunehmen. Daher könnte es in dieser Studie durch einen Verzicht der Einnahme oder eine vorsichtigeren Anwendung von NSAID im 3. Trimenon zu

einer Unterrepräsentation fetotoxischer Endpunkte im 3. Trimenon gekommen sein, die auf einer geringeren Exposition mit der Studienmedikation beruht.

Einige Publikationen der letzten Jahre bringen eine pränatale Paracetamol-Exposition mit dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten,<sup>140,141</sup> Hodenhochstand<sup>139</sup> und Asthma<sup>138</sup> in Verbindung. Diese Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert und müssen in weiteren Studien tiefergehend untersucht und überprüft werden.<sup>232,233</sup> Ebenso wurde ein Einfluss von NSAID auf die Fertilität von in-utero exponierten Kindern und das Risiko für einen Hodenhochstand diskutiert.<sup>139,234</sup> Da es sich jedoch meist um Auffälligkeiten jenseits des Säuglingsalters handelt, also außerhalb des Zeitraums, in dem das PVZ für Embryonaltoxikologie standardmäßig die Schwangerschaft und Entwicklung des Kindes nachverfolgt, eignen sich die hier durchgeführten Studien auf Basis der Embryotox-Kohorte nicht zur Untersuchung dieser potenziellen späteren Auswirkungen einer intrauterinen Paracetamol- oder NSAID-Exposition.

#### **4.2.2 Studiendesign**

Die Daten für die Studien, die am PVZ für Embryonaltoxikologie durchgeführt werden, stammen aus der institutsinternen Datenbank. Diese Schwangerschaften werden prospektiv verfolgt, wenn zum Zeitpunkt der Beratung, zu der auch das Follow-Up vereinbart wird, die Schwangerschaft noch immer besteht und keine auffälligen Befunde aus pränataler Diagnostik vorliegen. Die Datenerhebung zum Schwangerschaftsverlauf und -ausgang erfolgt unabhängig von einer konkreten späteren Datenauswertung nach einem standardisierten Ablauf. Dies hat den Nachteil, dass bestimmte Informationen, die für eine spätere Studienauewertung relevant wären, im Nachhinein in der Regel nicht mehr ergänzt werden können. Auffällige Schwangerschaftsverläufe sind in der Regel unter retrospektiv erfassten Fallberichten überrepräsentiert.<sup>235</sup> Daher wurden in den durchgeführten Studien die retrospektiv erfassten Fälle separat von den prospektiv erfassten ausgewertet.

Sofern zutreffend, wurden die STROBE-Kriterien zur Durchführung und Publikation von Kohortenstudien beachtet.<sup>236</sup>

#### **4.2.3 Studienzeitraum**

Der Studienzeitraum erstreckt sich von Anfang 2008 bis Ende 2017 über 10 Jahre. Seit der Gründung des PVZ für Embryonaltoxikologie haben sich die Dokumentations- und Follow-Up-Standards an moderne Diagnostik und medizinische Erkenntnisse angepasst, sodass einige Angaben, wie beispielweise die Fruchtwassermenge, erst im Zeitverlauf mit erfragt

wurden. Aus diesem Grund wäre ein früherer Beginn des Studienzeitraumes für die Untersuchung der definierten Studienendpunkte nicht zielführend gewesen.

In der Paracetamol-Studie war der Anteil der eingeschlossenen Fälle pro Jahr während des Studienzeitraums weitestgehend identisch in beiden Kohorten. In der NSAID-Studie war in den Jahren 2008 bis 2011 der Anteil der Patientinnen der Vergleichskohorte höher als der Studienkohorte. In den Jahren 2015 bis 2017 kehrte sich dieses Verhältnis um. Durch potenziell modernere Diagnostik ist es daher möglich, dass pathologische Schwangerschaftsverläufe in der Studienkohorte mit Expositionen in der späteren Schwangerschaft besser erfasst wurden als in der Vergleichskohorte und somit überrepräsentiert sein könnten.

#### **4.2.4 Auswahl der Kohorten**

Die Studien wurden so geplant, dass Schwangerschaften mit einer Exposition mit den Studienmedikamenten in der späteren Schwangerschaft mit Fällen verglichen wurden, die in der früheren Schwangerschaft exponierten waren. Da auch mütterliche Erkrankungen einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf haben können, wurde durch dieses Konzept eine bessere Vergleichbarkeit der Kohorten erzielt. Da alle Patientinnen dieselbe Gruppe von Medikamenten benötigten, kann ein ähnliches Erkrankungsspektrum in beiden Kohorten angenommen werden, mit dem Unterschied, dass die Patientinnen der Vergleichskohorte in der späteren Schwangerschaft vermutlich weniger Beschwerden hatten.

Eine Stärke der Embryotox-Datenbank stellt die große Anzahl von dokumentierten Schwangerschaftsverläufen dar. Die Beratungsleistung steht allen betreuenden Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen unabhängig vom sozioökonomischen Status, medizinischer Vorbildung, Vorerkrankungen oder Ethnie kostenfrei zur Verfügung. Der Datenpool besteht somit aus einem heterogenen Patientinnenkollektiv. Dennoch sind die Kohorten der Embryotox-Datenbank möglicherweise nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands. Beispielsweise haben Frauen, die das PVZ für Embryonaltoxikologie konsultieren, tendenziell ein höheres Bildungsniveau als die allgemeine weibliche Bevölkerung in Deutschland.<sup>237</sup> Dies stellt einen möglichen Selektionsbias dar, da ein niedrigeres Bildungsniveau mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status und auch mit einem höheren Risiko für komplikationsreiche Schwangerschaftsverläufe assoziiert sein kann.<sup>238</sup> Eine mögliche Verzerrung, die daraus resultieren könnte, wurde dadurch begrenzt, dass die Ergebnisse der Studienkohorte mit denen einer Vergleichskohorte aus demselben Datenpool mit sehr ähnlichen Charakteristika verglichen

wurden. Die deskriptive Statistik konnte zeigen, dass die maternalen Charakteristika der jeweiligen Studien- und Vergleichskohorten vergleichbar waren.

#### **4.2.1 Definition der Studienendpunkte**

Am PVZ für Embryonaltoxikologie werden selbst keine klinischen Untersuchungen durchgeführt und demnach keine Befunde erhoben oder Diagnosen gestellt. Sämtliche Angaben werden von medizinischem Fachpersonal oder Patientinnen an das Institut übermittelt. Werden Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf oder in der Neonatalzeit berichtet, so wird eine Verifizierung der Befunde durch ärztliche Befund- oder Entlassungsberichte angestrebt. Dies dient der Diagnosesicherung und Klassifikation von Befunden. Es ist dennoch möglich, dass die Bemühungen um Befundberichte erfolglos bleiben. Daher kann es vorkommen, dass dem PVZ für Embryonaltoxikologie lediglich eine Diagnose mitgeteilt wird, ergänzende Informationen hierzu jedoch fehlen. Eine Einschätzung des Schweregrades der erfassten Diagnosen wird dadurch teilweise erschwert. So war es in diesen Studien häufig nicht möglich zwischen leichten und schweren Verläufen beispielweise eines PDA oder Oligohydramnions zu differenzieren. Ebenso musste auf eine exaktere Definition der Endpunkte durch Festlegung bestimmter Grenzwerte verzichtet werden. Dies betraf insbesondere die Endpunkte Oligohydramnion, PDA und PPHN. Hinzu kommt, dass es verschiedene Kriterien und sonografische Untersuchungsmethoden für die Diagnose eines Oligohydramnions gibt, die eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersucherinnen und Untersuchern erschweren.<sup>239</sup> Das primäre Ziel dieser Studien, die relativen und absoluten Häufigkeiten dieser Endpunkte in den Kohorten zu erfassen und zu vergleichen blieb davon unbeeinflusst.

#### **4.2.2 Expositionszeiten und Dauer der Einnahme**

Bei Paracetamol sowie NSAID handelt es sich um Arzneimittel, die häufig nach Bedarf statt regelmäßig oder täglich eingenommen werden. Hierdurch zeigten sich in beiden Studien sehr variable und teils auch ungenaue Angaben zur Dauer und zum Zeitpunkt der Exposition. Aus pathophysiologischen Überlegungen erscheint eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Endpunkts mit steigender Dosis und Einnahmedauer nahe zu liegen. Eine solche Analyse wurde aufgrund der teils nicht vollständigen Daten zu Expositionsdauer und -zeitpunkt nicht durchgeführt. Die Inzidenz der untersuchten fetalen Nebenwirkungen der Studienmedikamente ist zudem gering, weshalb entweder Studien mit noch größeren Kohorten oder aber andere Studiensettings erforderlich wären, um solch konkrete Fragestellungen zu untersuchen. Die Angaben zur Expositionszeit und -dauer stellten auch bei der Einteilung der Studien- und

Vergleichskohorten eine Herausforderung dar. Zu streng gewählte Ausschlusskriterien, beispielsweise eine exakte Angabe der SSW bei Exposition, hätten zu einer drastischen Reduktion der Kohortengrößen geführt. Aus diesem Grund wurde als Einschlusskriterium für den Expositionszeitpunkt als Mindestinformation die nachvollziehbare Angabe des Trimenons gewählt. Dies hat den Nachteil, dass ein Trimenon einen Zeitraum von circa drei Monaten umfasst und somit bei ungenauen oder fehlenden Angaben zur SSW eine Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen einer Exposition und einem Endpunkt erschwert ist. Für eine primäre Risikoabschätzung erschien dies jedoch akzeptabel. Zudem waren bei nahezu allen Fällen, bei denen ein definierter Studienendpunkt aufgetreten war, die Angaben zur Expositionszeit ausreichend genau.

### 4.2.3 Komedikationen

Schwangerschaften, bei denen eine NSAID-Exposition im 2. oder 3. Trimenon bestand, wurden aus der Paracetamol-Studie ausgeschlossen. Dies ermöglichte eine Einschätzung des fetotoxischen Risikos von Paracetamol ohne die potenzielle Beeinflussung durch eine Komedikation mit NSAID. Zunächst erfolgte die Auswertung der Paracetamol-Studie und erst im Anschluss daran der NSAID-Studie. Der Vorteil dieses zweizeitigen Vorgehens bestand darin, dass Fälle mit einer Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon und einer Komedikation mit NSAID im 2. oder 3. Trimenon anschließend in der NSAID-Studie berücksichtigt werden konnten. Ferner wurden Schwangerschaften mit einer Komedikation in der der Literatur beschriebenen embryo- oder fetotoxischen (teratogenen) Substanzen in allen Kohorten eingeschlossen. Ebenso wurden Kinder mit diagnostizierten Fehlbildungen nicht ausgeschlossen.

Dieses Vorgehen ermöglichte eine höhere Sensitivität der Daten, da mehrere pathologische Befunde unabhängig von der Ursache in derselben Schwangerschaft auftreten können. So kann beispielsweise ein Fetus mit einer angeborenen Organfehlbildung zusätzlich eine pränatale Ductusverengung durch eine Medikamenteneinnahme aufweisen. Um keinen potenziellen Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den definierten Studienendpunkten zu übersehen, wurde daher in Kauf genommen, dass sowohl Paracetamol als auch den NSAID und Metamizol ein eventuell höheres Risiko für fetale Nebenwirkungen zugeschrieben wurde. Da dies jedoch gleichermaßen auf die Studien- und Vergleichskohorten zutraf, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht anzunehmen. Zusätzlich ermöglichte eine individuelle Beurteilung der Fallberichte die Prüfung der Kausalität von studienspezifischen Endpunkten unter Berücksichtigung aller Komedikationen und angeborener Fehlbildungen. Für die Beurteilung der Kausalität wurden die Kriterien des *WHO-UMC system for standardised case causality*

*assessment* herangezogen.<sup>152</sup> In einzelnen Studienfällen gestaltete sich eine Kausalitätsbewertung aufgrund der verfügbaren Informationen schwierig.

### 4.3 Schlussfolgerung

Bei der Paracetamol-Studie handelt es sich um die bisher größte Untersuchung zu den definierten Endpunkten von Paracetamol im 3. Trimenon. Die Ergebnisse tragen daher relevant zur aktuellen Diskussion über die Sicherheit von Paracetamol in der Schwangerschaft bei. Aufgrund der Daten von 604 prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufen und -ausgängen, die in dieser Studie ausgewertet wurden, sowie den retrospektiven Fallberichten, die in einer Zeitspanne von über 25 Jahren gemeldet worden sind, scheinen die kardiovaskulären und renalen fetotoxischen Nebenwirkungen von Paracetamol im 3. Trimenon selten aufzutreten und, insbesondere in Anbetracht der Häufigkeit der Einnahme von Paracetamol, nicht zu einem klinisch relevant erhöhten Risiko zu führen. Hinsichtlich der Kontraindikation für andere Nicht-Opioid-Analgetika (NSAID und Metamizol) im 3. Trimenon der Schwangerschaft, kann Paracetamol daher weiterhin alternativ bei leichten Schmerzen und Fieber in der späten Schwangerschaft angewendet werden. Die Anwendung sollte dennoch, wie auch bei jeglichen anderen Arzneimitteln in der Schwangerschaft, nicht unkritisch erfolgen. Die etwas höhere Rate von PDA unter Frühgeborenen sollte in weiteren Studien untersucht werden. Weiterführende Studien mit größerer Fallzahl und pränatalem Ultraschallscreening können zukünftig dazu beitragen, den möglichen kausalen Zusammenhang und die Prävalenz intrauteriner Ductusverengungen nach maternaler Paracetamol-Exposition im 3. Trimenon zu untersuchen.

Neben Paracetamol werden oftmals auch andere Nicht-Opioid-Analgetika in der Schwangerschaft eingesetzt. Die NSAID-Studie umfasst eine der größten Kohorten mit prospektiver Nachverfolgung von Schwangerschaftsverläufen zur Untersuchung fetotoxischer Nebenwirkungen von NSAID und Metamizol im 2. und 3. Trimenon. Anhand der Studienergebnisse und den Publikationen in der Literatur ergibt sich, dass eine Exposition bereits im 2. Trimenon zur Entwicklung der untersuchten Studienendpunkte (Oligohydramnion, Verengung des Ductus arteriosus) beitragen kann. Insgesamt traten diese Endpunkte jedoch selten auf, zeigten sich nach Absetzen der Medikation in der Regel reversibel und wiesen anschließend meist einen unkomplizierten Verlauf auf. Insbesondere bei Mehrfachexposition mit verschiedenen NSAID oder Metamizol sowie bei langfristiger Einnahme ist eine sonografische Kontrolle des Ductus arteriosus und der Fruchtwassermenge daher auch schon im 2. Trimenon zu empfehlen. In dieser Studie lagen Expositionen mit einer Vielzahl verschiedener NSAID in variablen Dosierungen vor. Tierexperimentell ergeben sich Hinweise darauf, dass sich die Potenz

verschiedener NSAID, den Ductus arteriosus zu verengen, unterscheidet. Zukünftige Untersuchungen von weniger häufig eingesetzten NSAID und selektiven COX-2-Inhibitoren können daher dazu beitragen, die verschiedenen Wirkstoffe innerhalb dieser Substanzklasse auch hinsichtlich ihres individuellen Nebenwirkungsprofils für den Fetus zu beurteilen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Payne P. Including pregnant women in clinical research: Practical guidance for institutional review boards. *Ethics & human research* 2019;41:35-40.
2. Koren G, Ornoy A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert review of clinical pharmacology* 2018;11:373-85.
3. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth defects research part C, Embryo today : reviews* 2015;105:140-56.
4. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: The german embryotox institute. *European journal of clinical pharmacology* 2018;74:171-9.
5. Heyrana K, Byers HM, Stratton P. Increasing the participation of pregnant women in clinical trials. *JAMA* 2018;320:2077-8.
6. Biggio JR, Jr. Research in pregnant subjects: Increasingly important, but challenging. *The Ochsner journal* 2020;20:39-43.
7. Vargesson N. Thalidomide embryopathy: An enigmatic challenge. *ISRN Developmental biology* 2013;2013:241016.
8. Schaefer C. Drug safety in pregnancy-a particular challenge. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2018;61:1129-38.
9. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects-a new opportunity. *The New England journal of medicine* 2003;349:2556-9.
10. Berard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The french pregnancy cohort: Medication use during pregnancy in the french population. *PLOS ONE* 2019;14:e0219095.
11. de Waard M, Blomjous BS, Hol MLF, Sie SD, Corpeleijn WE, van Goudoever JHB, van Weissenbruch MM. Medication use during pregnancy and lactation in a dutch population. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association* 2019;35:154-64.
12. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, Grobman WA, Mercer BM, Silver RM, Hoffman MK, Parry S, Iams JD, Caritis SN, Wapner RJ, Esplin MS, Elovitz MA, Peaceman AM, Chung J, Saade GR, Reddy UM. Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2018;131:789-98.
13. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: The map study. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2000;40:165-72.



14. Zeitleiste. (Accessed 07/10/2020, at <https://www.embryotox.de/das-institut/ueberuns/zeitleiste/>.)
15. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *Deutsches Arzteblatt international* 2019;116:783-90.
16. Weis CA, Barrett J, Tavares P, Draper C, Ngo K, Leung J, Huynh T, Landsman V. Prevalence of low back pain, pelvic girdle pain, and combination pain in a pregnant Ontario population. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2018;40:1038-43.
17. Frederick IO, Qiu C, Enquobahrie DA, Aurora SK, Peterlin BL, Gelaye B, Williams MA. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in a pacific northwest pregnancy cohort study. *Headache* 2014;54:675-85.
18. Holst C, Jørgensen SE, Wohlfahrt J, Nybo Andersen AM, Melbye M. Fever during pregnancy and motor development in children: A study within the danish national birth cohort. *Developmental medicine and child neurology* 2015;57:725-32.
19. Lagadec N, Steinecker M, Kapassi A, Magnier AM, Chastang J, Robert S, Gaouaou N, Ibanez G. Factors influencing the quality of life of pregnant women: A systematic review. *BMC pregnancy and childbirth* 2018;18:455.
20. Mota MJ, Cardoso M, Carvalho A, Marques A, Sá-Couto P, Demain S. Women's experiences of low back pain during pregnancy. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation* 2015;28:351-7.
21. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *The clinical journal of pain* 2005;21:147-53.
22. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, Gjergja Juraski R, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. Medication use in pregnancy: A cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ open* 2014;4:e004365.
23. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193:771-7.
24. Tillett J, Kostich LM, VandeVusse L. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *The journal of perinatal & neonatal nursing* 2003;17:3-18.
25. Schneider J, Kreutz R, Bolbrinker J. [Pharmacology of non-opioid analgesics]. *Schmerz* 2019;33:165-79.

26. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New biology* 1971;231:232-5.
27. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - a concise summary. *Vascular pharmacology* 2019;113:1-8.
28. Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, Hizaki H, Tuboi K, Katsuyama M, Ichikawa A, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin e receptor subtype ep3. *Nature* 1998;395:281-4.
29. Kawabata A. Prostaglandin e2 and pain-an update. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2011;34:1170-3.
30. Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, Naiman BM, Wachtmann TS, Umland JP, Pandher K, Lapointe JM, Saha S, Roach ML, Carter D, Thomas NA, Durtschi BA, McNeish JD, Hambor JE, Jakobsson PJ, Carty TJ, Perez JR, Audoly LP. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin e synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:9044-9.
31. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin h2 synthases. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2006;79:9-19.
32. Chandrasekharan NV, Simmons DL. The cyclooxygenases. *Genome biology* 2004;5:241.
33. Moore N, Duong M, Gulmez SE, Blin P, Droz C. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie* 2019;74:271-7.
34. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21:201-32.
35. Van Der Ouderaa FJ, Buytenhek M, Nugteren DH, Van Dorp DA. Acetylation of prostaglandin endoperoxide synthetase with acetylsalicylic acid. *European journal of biochemistry* 1980;109:1-8.
36. Makhoul RG, Gewertz BL. Renal prostaglandins. *The journal of surgical research* 1986;40:181-92.
37. Johansson C, Bergström S. Prostaglandin and protection of the gastroduodenal mucosa. *Scandinavian journal of gastroenterology supplement* 1982;77:21-46.
38. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature: New biology* 1971;231:235-7.
39. Crofford LJ. Cox-1 and Cox-2 tissue expression: Implications and predictions. *The journal of rheumatology supplement* 1997;49:15-9.

40. Hawkey CJ. Cox-1 and Cox-2 inhibitors. *Best practice & research clinical gastroenterology* 2001;15:801-20.
41. Topuz RD, Gündüz Ö, Karadağ Ç H, Ulugöl A. Non-opioid analgesics and the endocannabinoid system. *Balkan medical journal* 2020.
42. Siu SS, Yeung JH, Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Human reproduction* 2000;15:2423-5.
43. Siu SS, Yeung JH, Lau TK. An in-vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy. *Human reproduction* 2002;17:1056-9.
44. Moise KJ, Jr., Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ, Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1990;162:549-54.
45. Thiessen JJ, Salama RB, Coceani F, Olley PM. Placental drug transfer in near-term ewes: Acetylsalicylic and salicylic acid. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1984;62:441-5.
46. Vainio M, Mäenpää J, Riutta A, Ylitalo P, Ala-Fossi SL, Tuimala R. In the dose range of 0.5-2.0 mg/kg, acetylsalicylic acid does not affect prostacyclin production in hypertensive pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica* 1999;78:82-8.
47. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davì G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985;72:1177-84.
48. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2017;216:110-20.e6.
49. Ylikorkala O, Mäkilä UM, Kääpä P, Viinikka L. Maternal ingestion of acetylsalicylic acid inhibits fetal and neonatal prostacyclin and thromboxane in humans. *American journal of obstetrics and gynecology* 1986;155:345-9.
50. Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR, Heptinstall S. Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981;1:969-71.
51. Bremer L, Goletzke J, Wiessner C, Pagenkemper M, Gehbauer C, Becher H, Tolosa E, Hecher K, Arck PC, Diemert A, Tiegs G. Paracetamol medication during pregnancy: Insights on intake frequencies, dosages and effects on hematopoietic stem cell populations in cord blood from a longitudinal prospective pregnancy cohort. *EBioMedicine* 2017;26:146-51.

52. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica* 2014;71:11-23.
53. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): Mechanisms of action. *Paediatric anaesthesia* 2008;18:915-21.
54. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Archives of biochemistry and biophysics* 2001;387:273-80.
55. Harvison PJ, Egan RW, Gale PH, Christian GD, Hill BS, Nelson SD. Acetaminophen and analogs as cosubstrates and inhibitors of prostaglandin h synthase. *Chemico-biological interactions* 1988;64:251-66.
56. Tsai A, Kulmacz RJ. Tyrosyl radicals in prostaglandin h synthase-1 and -2. *Prostaglandins & other lipid mediators* 2000;62:231-54.
57. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin h(2) synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99:7130-5.
58. Hanel AM, Lands WE. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochemical pharmacology* 1982;31:3307-11.
59. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99:13926-31.
60. Li S, Dou W, Tang Y, Goorha S, Ballou LR, Blatteis CM. Acetaminophen: Antipyretic or hypothermic in mice? In either case, pghs-1b (cox-3) is irrelevant. *Prostaglandins & other lipid mediators* 2008;85:89-99.
61. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions, and uncertainties. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2005;315:1-7.
62. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, Bucher B, Galzi J-L, Sterner O, Bevan S, Högestätt ED, Zygmunt PM. Trpa1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol. *Nature Communications* 2011;2:551.
63. Mallet C, Barrière DA, Ermund A, Jönsson BA, Eschalier A, Zygmunt PM, Högestätt ED. Trpv1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLOS ONE* 2010;5.

64. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschali r A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2006;79:371-8.
65. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. Conversion of acetaminophen to the bioactive n-acylphenolamine am404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *The Journal of biological chemistry* 2005;280:31405-12.
66. Nakamura K, Li YQ, Kaneko T, Katoh H, Negishi M. Prostaglandin ep3 receptor protein in serotonin and catecholamine cell groups: A double immunofluorescence study in the rat brain. *Neuroscience* 2001;103:763-75.
67. Kumpulainen E, Kokki H, Halonen T, Heikkinen M, Savolainen J, Laisalmi M. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics* 2007;119:766-71.
68. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschali r A. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: Evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003;99:976-81.
69. Courad JP, Besse D, Delchambre C, Hanoun N, Hamon M, Eschali r A, Caussade F, Cloarec A. Acetaminophen distribution in the rat central nervous system. *Life sciences* 2001;69:1455-64.
70. Conings S, Tseke F, Van den Broeck A, Qi B, Paulus J, Amant F, Annaert P, Van Calsteren K. Transplacental transport of paracetamol and its phase II metabolites using the ex vivo placenta perfusion model. *Toxicology and applied pharmacology* 2019;370:14-23.
71. Roberts I, Robinson MJ, Mughal MZ, Ratcliffe JG, Prescott LF. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *British journal of clinical pharmacology* 1984;18:201-6.
72. Tatsuo MA, Carvalho WM, Silva CV, Miranda AE, Ferreira SH, Francischi JN. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyron in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation* 1994;18:399-405.
73. Weithmann KU, Alpermann HG. Biochemical and pharmacological effects of dipyron and its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. *Arzneimittel-Forschung* 1985;35:947-52.

74. Brune K, Rainsford KD, Schweitzer A. Biodistribution of mild analgesics. *British journal of clinical pharmacology* 1980;10 Suppl 2:279s-84s.
75. Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *European journal of pharmacology* 1999;378:339-47.
76. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrrone. *Agents and actions* 1994;41:188-92.
77. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: New insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2007;21:2343-51.
78. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *British journal of pharmacology* 2007;151:494-503.
79. Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. *Seminars in perinatology* 2001;25:256-62.
80. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstetrics and gynecology* 1974;44:787-92.
81. Hickok DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;160:1525-30; discussion 30-1.
82. Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: A randomized study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:20-5.
83. Bivins HA, Jr., Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:1065-70.
84. Cantor B, Tyler T, Nelson RM, Stein GH. Oligohydramnios and transient neonatal anuria: A possible association with the maternal use of prostaglandin synthetase inhibitors. *The Journal of reproductive medicine* 1980;24:220-3.
85. Manchester D, Margolis HS, Sheldon RE. Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. *American journal of obstetrics and gynecology* 1976;126:467-9.
86. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clinics in perinatology* 2016;43:395-407.

87. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation* 2001;103:1662-8.
88. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenatal diagnosis* 2004;24:1049-59.
89. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatric research* 1990;27:372-8.
90. Takenaka K, Waffarn F, Dabestani A, Gardin JM, Henry WL. A pulsed doppler echocardiographic study of the postnatal changes in pulmonary artery and ascending aortic flow in normal term newborn infants. *American heart journal* 1987;113:759-66.
91. Singh Y, Tissot C. Echocardiographic evaluation of transitional circulation for the neonatologists. *Frontiers in pediatrics* 2018;6:140.
92. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews* 2010;90:1291-335.
93. Crossley KJ, Allison BJ, Polglase GR, Morley CJ, Davis PG, Hooper SB. Dynamic changes in the direction of blood flow through the ductus arteriosus at birth. *The journal of physiology* 2009;587:4695-704.
94. Kang C, Zhao E, Zhou Y, Zhao H, Liu Y, Gao N, Huang X, Liu B. Dynamic changes of pulmonary arterial pressure and ductus arteriosus in human newborns from birth to 72 hours of age. *Medicine* 2016;95:e2599.
95. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biology of the neonate* 2006;89:330-5.
96. Kovalcik V. The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen and anoxia. *The journal of physiology* 1963;169:185-97.
97. Leonhardt A, Glaser A, Wegmann M, Schranz D, Seyberth H, Nüsing R. Expression of prostanoid receptors in human ductus arteriosus. *British journal of pharmacology* 2003;138:655-9.
98. Momma K, Uemura S, Nishihara S, Ota Y. Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandins and prostaglandin's precursors. *Pediatric research* 1980;14:1074-7.
99. Clyman RI, Mauray F, Koerper MA, Wiemer F, Heymann MA, Rudolph AM. Formation of prostacyclin (pgi<sub>2</sub>) by the ductus arteriosus of fetal lambs at different stages of gestation. *Prostaglandins* 1978;16:633-42.
100. Clyman RI, Heymann MA, Rudolph AM. Ductus arteriosus responses to prostaglandin e<sub>1</sub> at high and low oxygen concentrations. *Prostaglandins* 1977;13:219-23.

101. Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor: Effects on the fetal ductus arteriosus. *The New England journal of medicine* 1988;319:327-31.
102. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: A systematic literature review. *Cardiology in the young* 2017;27:634-8.
103. Ishida H, Inamura N, Kawazu Y, Kayatani F. Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenital heart disease* 2011;6:51-6.
104. Leal SD, Cavalle-Garrido T, Ryan G, Farine D, Heilbut M, Smallhorn JF. Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. *American journal of perinatology* 1997;14:205-10.
105. van den Hoff MJ, Deprez RH, Ruijter JM, de Boer PA, Tesink-Taekema S, Buffing AA, Lamers WH, Moorman AF. Increased cardiac workload by closure of the ductus arteriosus leads to hypertrophy and apoptosis rather than to hyperplasia in the late fetal period. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2004;370:193-202.
106. Becker AE, Becker MJ, Wagenvoort CA. Premature contraction of the ductus arteriosus: A cause of foetal death. *The journal of pathology* 1977;121:187-91.
107. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Jr., Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-23.
108. Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Frontiers in pediatrics* 2020;8:342.
109. Levin DL, Mills LJ, Weinberg AG. Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant. *Circulation* 1979;60:360-4.
110. Levin DL, Hyman AI, Heymann MA, Rudolph AM. Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *The journal of pediatrics* 1978;92:265-9.
111. Mahajan CN, Afolayan AJ, Eis A, Teng RJ, Konduri GG. Altered prostanoid metabolism contributes to impaired angiogenesis in persistent pulmonary hypertension in a fetal lamb model. *Pediatric research* 2015;77:455-62.



112. Momma K, Toyoshima K, Ito K, Sugiyama K, Imamura S, Sun F, Nakanishi T. Delayed neonatal closure of the ductus arteriosus following early in utero exposure to indomethacin in the rat. *Neonatology* 2009;96:69-79.
113. Reese J, Anderson JD, Brown N, Roman C, Clyman RI. Inhibition of cyclooxygenase isoforms in late- but not midgestation decreases contractility of the ductus arteriosus and prevents postnatal closure in mice. *American journal of physiology - Regulatory, integrative and comparative physiology* 2006;291:R1717-23.
114. Clyman RI, Chen YQ, Chemtob S, Mauray F, Kohl T, Varma DR, Roman C. In utero remodeling of the fetal lamb ductus arteriosus: The role of antenatal indomethacin and avascular zone thickness on vasa vasorum proliferation, neointima formation, and cell death. *Circulation* 2001;103:1806-12.
115. Sodini D, Baragatti B, Barogi S, Laubach VE, Coceani F. Indomethacin promotes nitric oxide function in the ductus arteriosus in the mouse. *British journal of pharmacology* 2008;153:1631-40.
116. Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics* 1998;102:E56.
117. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *The New England journal of medicine* 1993;329:1602-7.
118. Kort EJ. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: An update on morbidity and mortality. *Current pediatric reviews* 2016;12:98-105.
119. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney international* 2002;61:1210-9.
120. Cuzzolin L, Dal Cere M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug safety* 2001;24:9-18.
121. Khan KN, Stanfield KM, Dannenberg A, Seshan SV, Baergen RN, Baron DA, Soslow RA. Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 2001;4:461-6.
122. Kömhoff M, Wang JL, Cheng HF, Langenbach R, McKanna JA, Harris RC, Breyer MD. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney international* 2000;57:414-22.
123. Dunn MJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Annual review of medicine* 1984;35:411-28.

124. Prévot A, Mosig D, Martini S, Guignard JP. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor, impairs renal function in the newborn rabbit. *Pediatric research* 2004;55:254-60.
125. Guignard JP, Gouyon JB. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biology of the neonate* 1988;53:243-52.
126. Walker MP, Moore TR, Brace RA. Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney: A mechanism of oliguria. *American journal of obstetrics and gynecology* 1994;171:1234-41.
127. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: Not just fetal urine anymore. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2005;25:341-8.
128. Kirshon B, Moise KJ, Jr., Mari G, Willis R. Long-term indomethacin therapy decreases fetal urine output and results in oligohydramnios. *American journal of perinatology* 1991;8:86-8.
129. 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 safety* 2006;29:397-419.
130. Rebordosa C, Kogevinas M, Horvath-Puho E, Norgard B, Morales M, Czeizel AE, Vilstrup H, Sorensen HT, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy: Effects on risk for congenital abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008;198:178.e1-7.
131. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: Findings from the national birth defects prevention study. *Obstetrics and gynecology* 2010;115:109-15.
132. Hultsch S, Schaefer C. [Analgesic drugs during pregnancy]. *Schmerz* 2016;30:583-93.
133. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reproductive toxicology* 2010;30:495-507.
134. Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scandinavian journal of pain* 2017;17:445-6.
135. Corti CG, Faiola S, Lanna MM, Castoldi F, Lista G, Nespoli LF, Mannarino S, Rustico M. Monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by discordant premature closure of ductus arteriosus. *Clinical case reports* 2020;8:685-9.
136. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: A case series analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2019;85:245-51.

137. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:Cd010061.
138. Kreiner-Moller E, Sevelsted A, Vissing NH, Schoos AM, Bisgaard H. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: The copenhagen prospective study on asthma in childhood 2000 (copsac(2000)) cohort. *The journal of allergy and clinical immunology* 2012;130:1434-6.
139. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, Kristensen DM, Chevrier C, Lavoue V, Poulain P, Dejuqc-Rainsford N, Jegou B. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:E1757-67.
140. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, Tardón A, Rodríguez-Bernal CL, Iñiguez C, Andiarena A, Santa-Marina L, Sunyer J. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *International journal of epidemiology* 2016;45:1987-96.
141. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA pediatrics* 2014;168:313-20.
142. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesthesia & Analgesia* 2013;116:1063-75.
143. Miyazaki M, Kuwabara Y, Takeshita T. Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration-time/ejection-time ratio in the ductus arteriosus. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2018;44:87-92.
144. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, Muche R, Kreienberg R. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000;15:19-27.
145. Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP, Lopes MA, Krebs VL, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: Analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2016;29:638-45.

146. Sánchez de la Nieta MD, Rivera F, De la Torre M, Alcázar R, Caparrós G, Paz Alcaide M, Vozmediano C, Sánchez A. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypirone (metamizol) in a pregnant woman. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003;18:1679-80.
147. Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, Clyman RI. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *American journal of physiology - Regulatory, integrative and comparative physiology* 2000;278:R1496-505.
148. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;177:256-61.
149. Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;168:1350-3.
150. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A literature review. *European journal of clinical pharmacology* 2019;75:1347-53.
151. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D. [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: Analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie* 2014;218:210-7.
152. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. (Accessed 15/08/2021, at [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO\\_causality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO_causality_assessment.pdf).)
153. Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: Evaluation of the german embryotox cohort. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2019;126:1560-7.
154. Karadeniz C, Ozdemir R, Kurtulmus S, Doksoz O, Yozgat Y, Mese T. Diclofenac-induced intrauterine ductal closure. *Fetal diagnosis and therapy* 2013;34:133-4.
155. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in

- preterm infants: A randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2019;32:3647-54.
156. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European journal of pediatrics* 2017;176:233-40.
157. Bérard A, Sheehy O, Girard S, Zhao JP, Bernatsky S. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or Cox-2 inhibitors. *Pain* 2018;159:948-55.
158. Smeele HTW, Dolhain R. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019;49:S32-s5.
159. Chen S, Sun X, Wu B, Lian X. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 83 pregnancies at a single centre. *International journal of environmental research and public health* 2015;12:9876-88.
160. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
161. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2012;345:e6226.
162. 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. *Current drug metabolism* 2012;13:474-90.
163. Gewillig M, Brown SC, De Catte L, Debeer A, Eyskens B, Cossey V, Van Schoubroeck D, Van Hole C, Devlieger R. Premature foetal closure of the arterial duct: Clinical presentations and outcome. *European heart journal* 2009;30:1530-6.
164. Van den Veyver IB, Moise KJ, Jr., Ou CN, Carpenter RJ, Jr. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstetrics and gynecology* 1993;82:500-3.
165. Kirshon B, Mari G, Moise KJ, Jr., Wasserstrum N. Effect of indomethacin on the fetal ductus arteriosus during treatment of symptomatic polyhydramnios. *The Journal of reproductive medicine* 1990;35:529-32.
166. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Study of additional 34 drugs. *Prostaglandins* 1984;28:527-36.
167. Tanaka S, Hori S, Satoh H, Sawada Y. Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on pk/pd analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2016;54:782-94.

168. Luchese S, Manica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: Analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2003;81:405-10, 399-404.
169. Enzensberger C, Wienhard J, Weichert J, Kawecki A, Degenhardt J, Vogel M, Axt-Fliedner R. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: Three cases and review of the literature. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2012;31:1285-91.
170. Hooper CW, Delaney C, Streeter T, Yarboro MT, Poole S, Brown N, Slaughter JC, Cotton RB, Reese J, Shelton EL. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure constricts the mouse ductus arteriosus in utero. *American journal of physiology - Heart and circulatory physiology* 2016;311:H572-81.
171. Kähler C, Schleussner E, Möller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. *Fetal diagnosis and therapy* 2004;19:52-7.
172. Rakha S. Excessive maternal orange intake - a reversible etiology of fetal premature ductus arteriosus constriction: A case report. *Fetal diagnosis and therapy* 2017;42:158-60.
173. Zielinsky P, Piccoli AL, Jr., Manica JL, Nicoloso LH, Vian I, Bender L, Pizzato P, Pizzato M, Swarowsky F, Barbisan C, Mello A, Garcia SC. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: An open clinical trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2012;32:574-9.
174. Levy R, Matitiau A, Ben Arie A, Milman D, Or Y, Hagay Z. Indomethacin and corticosteroids: An additive constrictive effect on the fetal ductus arteriosus. *American journal of perinatology* 1999;16:379-83.
175. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatric research* 1981;15:19-21.
176. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, Keller RL, Jelliffe-Pawlowski LL. Morbidity of persistent pulmonary hypertension of the newborn in the first year of life. *The journal of pediatrics* 2019;213:58-65.e4.
177. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Children* 2017;4.
178. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013;131:79-87.

179. 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* 1996;97:658-63.
180. Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and neonatology* 2018;59:15-23.
181. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics* 2017;139.
182. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;120:e272-82.
183. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Verter J, Stoll BJ, Lemons JA, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.
184. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo WS. Selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn: An update meta-analysis. *Journal of women's health (2002)* 2019;28:331-8.
185. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:1126-33.
186. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal health, neonatology and perinatology* 2015;1:14.
187. Becquet O, Bonnet D, Ville Y, Allegaert K, Lapillonne A. Paracetamol/acetaminophen during pregnancy induces prenatal ductus arteriosus closure. *Pediatrics* 2018;142.
188. Genovese F, Marilli I, Benintende G, Privitera A, Gulino FA, Iozza I, Cimino C, Palumbo MA. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. *Journal of neonatal-perinatal medicine* 2015.
189. Araújo JJ. Conducto arterioso restrictivo tras el consumo de acetaminofén. *Revista Colombiana de cardiología* 2014;21:350-5.
190. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Journal of perinatal medicine* 2018;46:555-65.

191. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2017;22:220-6.
192. Parikh D, Samuel M. Pulmonary stabilisation followed by delayed surgery results in favourable outcome in congenital cystic lung lesions with pulmonary hypertension. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:607-10.
193. Rossi R, Tjan TD, Hentschel R, Hülkamp G, Jorch G. Successful perioperative management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung by high frequency oscillatory ventilation-report of two cases. *Klinische Padiatrie* 1998;210:94-6.
194. Benchamanon R, Suwanrath C, Pranpanus S. Fetal tricuspid regurgitation in second trimester of pregnancies at risk for fetal chromosomal defects. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 2020;48:97-101.
195. Zhou J, Zhang Y, Gui Y, Chu C, Zhang C, Zhou Q, Zhang Y, Li X, Yan Y. Relationship between isolated mild tricuspid valve regurgitation in second-trimester fetuses and postnatal congenital cardiac disorders. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014;33:1677-82.
196. Smrcek JM, Gembruch U. Longitudinal observations in normally grown fetuses with tricuspid valve regurgitation: Report of 22 cases. *Prenatal diagnosis* 1999;19:197-204.
197. Suarez VR, Thompson LL, Jain V, Olson GL, Hankins GD, Belfort MA, Saade GR. The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;187:886-8.
198. Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin-adverse fetal effects confirmed. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 1998;38:11-6.
199. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197:486.e1-10.
200. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: A systematic review with meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2005;106:173-9.
201. Ferguson JM. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenital heart disease* 2019;14:52-6.



202. Härkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2018;31:2576-83.
203. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *The journal of pediatrics* 1993;122:S59-62.
204. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: Are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Seminars in perinatology* 2012;36:123-9.
205. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *The journal of pediatrics* 1981;98:443-8.
206. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, Dooley KJ, Nadas AS. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.
207. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early human development* 1991;27:65-77.
208. Spiro JE, Konrad M, Rieger-Fackeldey E, Masjosthusmann K, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Renal oligo- and anhydramnios: Cause, course and outcome-a single-center study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015;292:327-36.
209. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology* 2014;28:403-15.
210. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, Griffin R, Hingorani S, Ingraham S, Mian A, Ohls RK, Rastogi S, Rhee CJ, Revenis M, Sarkar S, Starr M, Kent AL. Late onset neonatal acute kidney injury: Results from the awaken study. *Pediatric research* 2019;85:339-48.
211. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2019;41:124-30.
212. 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. *Pediatric nephrology* 1994;8:700-4.
213. Catalán JL, Santonja J, Martínze L, Jiménez NV. [Oligoamnios associated with the use of magnesium dipyron]. *Medicina clinica* 1995;104:541-3.

214. Hebbar S, Rai L, Adiga P, Guruvare S. Reference ranges of amniotic fluid index in late third trimester of pregnancy: What should the optimal interval between two ultrasound examinations be? *Journal of pregnancy* 2015;2015:319204.
215. Hinh ND, Ladinsky JL. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2005;91:132-6.
216. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;182:1581-8.
217. Díez Chang G, Bazan M. Ductus arteriosus transient constriction associated with paracetamol ingestion at 32 weeks gestation. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2009.
218. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, Demirkol A. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2019;19:875-99.
219. Richards DS. Complications of prolonged prom and oligohydramnios. *Clinical obstetrics and gynecology* 1998;41:817-26.
220. Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 2011;14:469-74.
221. Truter PJ, Franszen S, van der Merwe JV, Coetzee MJ. Premature closure of the ductus arteriosus causing intra-uterine death. A case report. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1986;70:557-8.
222. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine* 2013;11:154.
223. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Digestive diseases and sciences* 2015;60:2750-61.
224. Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C, Rozenberg P. [In utero fetal death]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2014;43:883-907.
225. Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E. Upper gastrointestinal hemorrhage associated with cutaneous application of diclofenac gel. *The American journal of gastroenterology* 1995;90:2032-4.

226. Tanaka S, Kanagawa T, Momma K, Hori S, Satoh H, Nagamatsu T, Fujii T, Kimura T, Sawada Y. Prediction of sustained fetal toxicity induced by ketoprofen based on pk/pd analysis using human placental perfusion and rat toxicity data. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:2503-16.
227. Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LM, Santana RM, Moron AF. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27:227-9.
228. Poet TS, McDougal JN. Skin absorption and human risk assessment. *Chemico-biological interactions* 2002;140:19-34.
229. Katz M, Sokal MM. Skin perfusion in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1980;137:30-3.
230. Matsui D. Ethics of studies of drugs in pregnancy. *Paediatric drugs* 2015;17:31-5.
231. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Investigating outcomes associated with medication use during pregnancy: A review of methodological challenges and observational study designs. *Reproductive toxicology* 2012;33:280-9.
232. Juujärvi S, Saarela T, Pokka T, Hallman M, Aikio O. Intravenous paracetamol for neonates: Long-term diseases not escalated during 5 years of follow-up. *Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition* 2020.
233. Trønnes JN, Wood M, Lupattelli A, Ystrom E, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and neurodevelopmental outcomes in preschool-aged children. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2020;34:247-56.
234. Dean A, van den Driesche S, Wang Y, McKinnell C, Macpherson S, Eddie SL, Kinnell H, Hurtado-Gonzalez P, Chambers TJ, Stevenson K, Wolfinger E, Hrabalkova L, Calarrao A, Bayne RA, Hagen CP, Mitchell RT, Anderson RA, Sharpe RM. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-generational reproductive consequences. *Scientific reports* 2016;6:19789.
235. Bar-Oz B, Moretti ME, Mareels G, Van Tittelboom T, Koren G. Reporting bias in retrospective ascertainment of drug-induced embryopathy. *Lancet* 1999;354:1700-1.
236. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.

237. 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. *Reproductive toxicology* 2017;67:79-84.
238. Kim MK, Lee SM, Bae SH, Kim HJ, Lim NG, Yoon SJ, Lee JY, Jo MW. Socioeconomic status can affect pregnancy outcomes and complications, even with a universal healthcare system. *International journal for equity in health* 2018;17:2.
239. Hill LM. Oligohydramnios: Sonographic diagnosis and clinical implications. *Clinical obstetrics and gynecology* 1997;40:314-27.

# Anhang

## A1: Fragebogen Embryotox zur aktuellen Schwangerschaft



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



### Fragebogen: Schwanger

Benutzen Sie bitte diesen Fragebogen „**Schwanger**“, wenn es bei einer bestehenden Schwangerschaft um Medikamente, Erkrankungen oder um eine Impfung geht. Mit einem Sternchen \* gekennzeichnete und farblich unterlegte Felder müssen ausgefüllt werden.

#### Adresse

\*Anrede, Titel: ..... \*Vorname: .....

\*Nachname: .....

Ggf. Fachrichtung: .....

Ggf. Praxis/Klinik: .....

\*Straße, Hausnummer: .....

\*Postleitzahl: ..... \*Ort: .....

Land oder Bundesland: .....

\*Telefon mit Vorwahl: ..... – .....

Fax mit Vorwahl: ..... – .....

\*E-Mail-Adresse: .....

#### Patientin

(Als Patientin bitte Name und Vorname wiederholen.)

\*Vorname (mindestens Initiale): ..... Anrede, Titel: .....

\*Nachname (mindestens Initiale): ..... \*Geburtsdatum: .....

\* Aktuelle Schwangerschaftswoche: ..... Errechneter Geburtstermin: .....

#### Medikamente

Bitte listen Sie alle Medikamente mit Behandlungsgrund und Anwendungszeitraum auf, die während oder unmittelbar vor der Schwangerschaft angewendet wurden. Falls eine Therapie geplant ist, geben Sie als Anwendungszeitraum „geplant“ an. Falls Sie die Dosis nicht kennen, geben Sie „unbekannt“ an.

Medikament	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Zeitraum der Anwendung von ... bis ...	Dosis



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit  
Fragebogen: **Schwanger**

Raum für konkrete Fragen: .....

.....

.....

Impfung in der Schwangerschaft  nein  ja Welche: .....

Impfstoff (Handelsname): .....

Impfdatum: ..... Chargennummer: .....

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

Details: .....

.....

#### Aktuelle Anamnese

Körpergröße in cm: ..... Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft in kg: .....

Folsäure  nein  ja Handelsname: ..... Einnahme von: ..... bis: .....

Rauchen  nein  ja Wie viel und wie lange: .....

Alkohol  nein  ja Wie viel und wann (zuletzt): .....

Drogen  nein  ja Welche, wie häufig und wann (zuletzt): .....

Verhütung in die Schwangerschaft hinein  nein  ja

Handelsname, bis wann: .....

Kinderwunschbehandlung  nein  ja

Welche (z.B. Clomifen, IvF) und wann: .....

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

Weitere Erkrankungen, 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 und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

#### Familienanamnese

Erkrankungen in der Familie  nein  ja

Welche und bei wem: .....

.....

**Frühere Schwangerschaften**

 \*Frühere Schwangerschaften  nein  ja  unbekannt

Anzahl (ohne die jetzige): .....

 Davon waren: ..... lebend geborene gesunde Kinder  
 ..... lebend geborene Kinder mit angeborenen Erkrankungen  
 ..... Fehlgeburten  
 ..... Extrauterinschwangerschaften  
 ..... Totgeburten  
 ..... Schwangerschaftsabbrüche

Details zu früheren Schwangerschaften: .....

 .....  
 .....

**Abschicken**

(Bitte kreuzen Sie eine der folgenden Optionen an und akzeptieren Sie die Datenschutzvereinbarungen.)

- \*Beratungsoptionen  Ich bin leicht und direkt per Telefon unter oben angegebener Nummer erreichbar und bitte um Rückruf. **Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir Ihren Rückruf erwarten, wenn wir Sie innerhalb von 24 Stunden telefonisch nicht erreichen konnten.**
- Ich melde mich selber zu den Sprechzeiten Mo-Fr 9:00 - 12:30 Uhr und (außer mittwochs) 13:30 - 16:00 Uhr.
- Ich brauche zurzeit keine Beratung, bin aber mit einer späteren Kontaktaufnahme durch das Institut einverstanden.
- Ich wurde bereits beraten und reiche hiermit fehlende Angaben nach.

\*Datenschutzvereinbarung  **Einverständniserklärung der Schwangeren/Patientin zur Datenverarbeitung:**  
 Ich bin mit der Übermittlung, Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einverstanden. Die Informationen unter [www.embryotox.de/datenschutz.html](http://www.embryotox.de/datenschutz.html) zum Datenschutz und zur Verwendung der Daten sowie meine Rechte nach §7 Berliner Datenschutzgesetz sind mir bekannt. Ich bin damit einverstanden, dass mir das Institut etwa 2 Monate nach dem errechneten Geburtstermin einen weiteren Fragebogen zuschickt. Diese Zustimmung kann ich jederzeit, formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

**Für Ärzte/Fachkreise:** Ich werde den Informationsbogen unter [www.embryotox.de/datenschutz.html](http://www.embryotox.de/datenschutz.html) an die Patientin weiterleiten.

\*Ort, Datum, Unterschrift: .....

**Abbildung A1:** Fragebogen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie zur Erhebung von Daten zu einer aktuell bestehenden Schwangerschaft,  
 Quelle: [https://www.embryotox.de/fileadmin/user\\_upload/Formulare/Fragebogen\\_Schwanger\\_2021.pdf](https://www.embryotox.de/fileadmin/user_upload/Formulare/Fragebogen_Schwanger_2021.pdf) (letzter Zugriff 08.08.2021)

## A2: Fragebogen Embryotox zum Follow-Up



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



### Fragebogen: Zurückliegende Schwangerschaft

Bitte benutzen Sie diesen Fragebogen „**Zurückliegende Schwangerschaft**“, wenn Sie einen Zusammenhang zwischen einem Medikament oder einer Impfung in der Schwangerschaft und Auffälligkeiten bei einem/Ihrem Kind vermuten. Mit einem Sternchen \* gekennzeichnete und farblich unterlegte Felder müssen ausgefüllt werden.

#### Adresse

\*Anrede, Titel: ..... \*Vorname: .....

\*Nachname: .....

Ggf. Fachrichtung: .....

Ggf. Klinik/Praxis: .....

\*Straße, Hausnummer: .....

\*Postleitzahl: ..... \*Ort: .....

Land oder Bundesland: .....

\*Telefon mit Vorwahl: ..... – .....

Fax mit Vorwahl: ..... – .....

\*E-Mail-Adresse: .....

#### Patientin

(Als Patientin bitte Name und Vorname wiederholen.)

\*Vorname (mindestens Initiale): ..... Anrede, Titel: .....

\*Nachname (mindestens Initiale): ..... \*Geburtsdatum: .....

#### Medikamente

Bitte listen Sie alle Medikamente mit Behandlungsgrund und Anwendungszeitraum auf, die während oder unmittelbar vor der Schwangerschaft angewendet wurden. Falls Sie die Dosis nicht kennen, geben Sie „unbekannt“ an.

Medikament	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Zeitraum der Anwendung von ... bis ...	Dosis





Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit  
Fragebogen: **Zurückliegende Schwangerschaft**

Raum für konkrete Fragen: .....

.....

Impfung in der Schwangerschaft  nein  ja Welche: .....

Impfstoff (Handelsname): .....

Impfdatum: ..... Chargennummer: .....

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

Details: .....

.....

#### Anamnese (Angaben bezogen auf die jetzt berichtete Schwangerschaft)

Körpergröße in cm: ..... Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft in kg: .....

Folsäure  nein  ja Handelsname: ..... Einnahme 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: .....

Verhütung in die Schwangerschaft hinein  nein  ja

Handelsname, bis wann: .....

Kinderwunschbehandlung  nein  ja

Welche (z.B. Clomifen, IvF) und wann: .....

#### Frühere Schwangerschaften

\*Frühere Schwangerschaften  nein  ja  unbekannt

Anzahl (ohne die jetzt berichtete): .....

Davon waren: ..... lebend geborene gesunde Kinder

..... lebend geborene Kinder mit angeborenen Erkrankungen

..... Fehlgeburten

..... Extrauterinschwangerschaften

..... Totgeburten

..... Schwangerschaftsabbrüche

Details zu früheren Schwangerschaften: .....

.....



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit  
Fragebogen: **Zurückliegende Schwangerschaft**

#### Familienanamnese

Erkrankungen in der Familie  nein  ja

Welche und bei wem: .....

.....

#### Schwangerschaftsverlauf

(Angaben bezogen auf die jetzt berichtete Schwangerschaft)

Ultraschall  unauffällig  auffällig

Fruchtwassermenge  normal  vermindert  erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut  nein  ja

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie  nein  ja

Bitte Details und ggf. Befunde angeben: .....

.....

Schwangerschaftsdiabetes  nein  ja

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

Fieber >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 und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

#### Schwangerschaftsausgang

\*Errechneter Geburtstermin: .....

Lebendgeburt

Fehlgeburt/Totgeburt Datum: ..... Schwangerschaftswoche: .....

Schwangerschaftsabbruch Datum: ..... Schwangerschaftswoche: .....

Grund für Schwangerschaftsabbruch  mütterliche Erkrankung  kindliche Auffälligkeiten  persönliche Gründe

Bitte ggf. nähere Umstände und Befunde angeben: .....

.....

#### Geburt

spontan  Kaiserschnitt  assistiert/eingeleitet mit: .....

in Vollnarkose  mit Regionalanästhesie (z.B. PDA)

Details: .....

.....


 Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit  
 Fragebogen: **Zurückliegende Schwangerschaft**

---

**Kind**

\*Geschlecht:  männlich  weiblich  unbestimmt  unbekannt

\*Geburtsdatum: .....

\* Schwangerschaftswoche bei Entbindung: .....

\*Geburtsgewicht in g: ..... Körperlänge in cm: ..... Kopfumfang in cm: .....

Apgar-Zahl 1/5/10': .....

pH-Wert (Nabelarterie): .....

**\*Auffälligkeiten beim Kind**  nein  ja  unbekannt

Welche und wann diagnostiziert: .....

.....

.....

Datum der Krankenhausentlassung des Kindes: .....

Datum der Vorsorgeuntersuchung U3: .....  steht noch aus  unauffällig  auffällig

Körpermaße bei der U3: Gewicht in g: ..... Länge in cm: ..... Kopfumfang in cm: .....

Details zur U3: .....

---

**Abschicken** (Bitte kreuzen Sie eine der folgenden Optionen an und akzeptieren Sie die Datenschutzvereinbarung.)

\*Beratungsoptionen  Ich bin leicht und direkt per Telefon unter oben angegebener Nummer erreichbar und bitte um Rückruf. **Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir Ihren Rückruf erwarten, wenn wir Sie innerhalb von 24 Stunden telefonisch nicht erreichen konnten.**

Ich melde mich selber zu den Sprechzeiten Mo-Fr 9:00 - 12:30 Uhr und (außer mittwochs) 13:30 - 16:00 Uhr.

Ich brauche zurzeit keine Beratung, bin aber mit einer späteren Kontaktaufnahme durch das Institut einverstanden.

Ich wurde bereits beraten und reiche hiermit fehlende Angaben nach.

\*Datenschutzvereinbarung  **Einverständniserklärung der Schwangeren/Patientin zur Datenverarbeitung:**  
 Ich bin mit der Übermittlung, Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einverstanden. Die Informationen unter [www.embryotox.de/datenschutz.html](http://www.embryotox.de/datenschutz.html) zum Datenschutz und zur Verwendung der Daten sowie meine Rechte nach §7 Berliner Datenschutzgesetz sind mir bekannt. Diese Zustimmung kann ich jederzeit, formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

**Für Ärzte/Fachkreise:** Ich werde den Informationsbogen unter [www.embryotox.de/datenschutz.html](http://www.embryotox.de/datenschutz.html) an die Patientin weiterleiten.

\*Ort, Datum, Unterschrift: .....

---

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie  
 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin  
 Tel.: 030-450 525 700, Fax: 030-450 7525 920, E-Mail: embryotox@charite.de

4/4 01|21

**Abbildung A2:** Fragebogen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie zur Erhebung von Daten zu einer zurückliegenden Schwangerschaft (Follow Up-Fragebogen),  
 Quelle: [https://www.embryotox.de/fileadmin/user\\_upload/Formulare/Fragebogen\\_zurueckliegende\\_Schwangerschaft\\_2021.pdf](https://www.embryotox.de/fileadmin/user_upload/Formulare/Fragebogen_zurueckliegende_Schwangerschaft_2021.pdf) (letzter Zugriff 08.08.2021)

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Frank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *„Fetotoxische Nebenwirkungen von Nicht-Opioid-Analgetika im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft – eine Auswertung der Embryotox-Datenbank / Fetotoxic side effects of non-opioid-analgesic drugs in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy – an evaluation of the Embryotox database“* 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 der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Johanna Frank hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Dathe, K., Frank, J., Padberg, S., Hultsch, S., Meixner, K., Beck, E., Meister, R. & Schaefer, C. 2019. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. BJOG, 126, 1560-156710.1111/1471-0528.15872., 16 July 2019.

Beitrag im Einzelnen:

- Mitwirkung an der Planung der Studie (Verfassen des Studienprotokolls, Festlegung des Studienzeitraums, der Fragestellung, der methodischen Durchführung, der Durchsicht und Auswertung der Daten)
- Durchsicht der Datenexporte und Bildung der Kohorten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien
- Auswertung der Daten der Kohorten (Studien- und Vergleichskohorte) sowie der retrospektiven Fallberichte
- Kritische Bewertung der Plausibilität der Studienendpunkte zur Arzneistoffexposition gemeinsam im Expertenteam
- Erstellung der Abbildung 1 (Flowchart), Tabelle 2 sowie der Tabellen im Supplement S3 und S4
- Verfassen von Teilabschnitten und kritische Durchsicht des Manuskripts

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## Lebenslauf

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



## Publikationen

Stand: 12/2021

Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2019;126:1560-7.



## Danksagung

An erster Stelle gilt mein ausgesprochen großer Dank Frau PD Dr. med. Katarina Dathe für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, die hervorragende Betreuung und kontinuierliche Unterstützung sowie die wertvollen Anregungen bei der Auswertung und beim Schreiben der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christof Schaefer bedanken, welcher mir als ehemaliger Leiter des PVZ für Embryonaltoxikologie die Promotion ermöglichte und sich mit seiner langjährigen Erfahrung, fachlichen Expertise und dem Blick für das Detail stets konstruktiv in alle Phasen der Studien einbrachte. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Stephanie Padberg für die fachliche und methodische Einarbeitung sowie für das jederzeit offene Ohr bei Fragen und Problemen.

Auch möchte ich mich sehr bei Frau Dr. rer. nat. Evelin Beck für die konstruktiven Beiträge zum Aufbau und zur Auswertung der Studien sowie für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung und der Erstellung der Abbildungen zu den Expositionszeiten und Schwangerschaftsverläufen in „R“ bedanken.

Dem gesamten Team des PVZ für Embryonaltoxikologie spreche ich meinen herzlichsten Dank aus für die gute wissenschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit in den letzten Jahren, von der Einarbeitung in meine Tätigkeit als studentische Mitarbeiterin bis zur Fertigstellung der Dissertation. Meinen Mitdoktorandinnen sei gedankt für die vielen unterhaltsamen und motivierenden Stunden in unserem „Studentenraum“ bei der Arbeit an unseren Promotionsthemen. Zudem danke ich allen schwangeren Frauen für das Vertrauen in das PVZ für Embryonaltoxikologie und dafür, dass sie durch ihre Mitarbeit einen so wichtigen Beitrag für die Forschung zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft leisten.

Bei meinen Freundinnen und Freunden möchte ich mich für den Zusammenhalt, die zahlreichen Momente des Zuspruchs und die Aufmunterung in anstrengenden Zeiten bedanken. Ein besonderer Dank gebührt meinem Freund Kilian, dessen liebevolle Motivation und unendliche Geduld maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Zum Schluss bedanke ich mich bei meinen Eltern Uwe und Simone und meiner Schwester Jule für die jederzeit bedingungslose Unterstützung bei all meinen Vorhaben und den Glauben an mich.

# Bescheinigung über statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Frank, Johanna  
**Emailadresse:** johanna.frank@charite.de  
**Matrikelnummer:** 218485  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. Katarina Dathe  
**Promotionsinstitution / Klinik:** CC05 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Johanna Frank innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Diese Beratung erfolgte nachdem Frau Johanna Frank die Berechnungen abgeschlossen hatte. Sie wurde währenddessen von Frau Dr. Evelin Beck statistisch betreut. Folgender Beratungstermin wurde wahrgenommen:

- Termin: 18.05.2021

Folgender nachträglicher wesentlicher Ratschlag hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurde während der Beratung erteilt:

- Aufgrund der deskriptiven statistischen Analyse ist darauf zu achten, keine konfirmatorischen Aussagen zu treffen. Zudem sind Vor- und Nachteile der Patientinnenauswahl klar zu benennen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 21.05.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Carolin Herrmann



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

