

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie  
Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes)

Habilitationsschrift

Risikoabschätzung vorgeburtlicher Entwicklungstoxizität von Medikamenten durch  
Auswertung klinischer Beobachtungsdaten - Aufgaben und Möglichkeiten eines  
klinisch-teratologischen Zentrums am Beispiel ausgewählter Fragestellungen

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Kinderheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Christof Schaefer  
aus Bremerhaven

Eingereicht Juni 2009

Dekanin Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachterin Frau Prof. Dr. E. Garbe/Bremen  
2. Gutachterin Frau Prof. Dr. G. Gillessen-Kaesbach/Lübeck

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungen und Begriffserläuterungen</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Publikationen, auf denen diese Arbeit beruht</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung: Das Umfeld der Risikoabschätzung vorgeburtlicher Toxizität</b>	<b>5</b>
3.1	Äußerlich verursachte Entwicklungsstörungen	6
3.2	Häufigkeit und Ursachen angeborener Fehlbildungen	7
3.3	Teratogene Arzneimittel	8
3.4	Risikowahrnehmung und primär genutzte Informationsquellen	10
3.5	Situationsangemessene Interpretation und Kommunikation von Risikodaten	12
3.6	Generierung von informativen Schwangerschaftsverlaufsdaten	15
3.7	Aufgaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie	17
3.8	Methodische Voraussetzungen für Kohortenstudien zu Medikamenteneffekten in der Schwangerschaft auf der Grundlage von Beobachtungsdaten	22
<b>4</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse eigener Studien</b>	<b>28</b>
5.1	Schwangerschaftsverläufe nach Behandlung mit Gyrasehemmstoffen – eine Auswertung der Daten des European Network of Teratology Information Services (ENTIS)	28
5.2	Schwangerschaftsverlauf nach Calciumantagonisten im 1. Trimenon – eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	33
5.3	Schwangerschaftsverlauf nach Vitamin K-Antagonisten - eine prospektive, multizentrische Studie	39
5.4	Statistische Methoden zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Spontanaborten in Beobachtungsstudien am Beispiel Cumarin-exponierter Schwangerschaften	47
5.5	Schwangerschaftsverläufe nach Isotretinoineinnahme - eine Beobachtungsstudie des PVZ Embryonaltoxikologie Berlin	51
<b>6</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>

## 1 Abkürzungen und Begriffserläuterungen

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
E2B	Datenformat zur elektronischen Übertragung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die Zulassungsbehörden, z.B. BfArM und EMEA
EMEA	European Medicines Agency
ENTIS	European Network of Teratology Information Services (Europäische Fachgesellschaft klinisch-teratologischer Zentren)
ETOP	Elective termination of pregnancy (Schwangerschaftsabbruch)
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (Europäisches Netzwerk von Fehlbildungsregistern)
FDA	Food and Drug Agency (u.a. für Arzneimittelzulassung zuständige Bundesbehörde in den USA)
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (Internationale Koordinierungsstelle für Fehlbildungsregister)
LMP	(1. Tag der) letzten Menstruationsperiode
NAREP	North American Registry of Epilepsy and Pregnancy
Pharmakovigilanz	nach WHO-Definition alle Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen befassen
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 2 Publikationen, auf denen diese Arbeit beruht

**Schaefer C**, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 69: 83-9.

Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, **Schaefer C**. Pregnancy outcome after exposure to calcium channel blockers during the first trimester. A prospective multicentre observational study. Reprod Toxicol 2008, 26: 24-30.

**Schaefer C**, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi C, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemost 2006; 95: 949-57.

Meister R, **Schaefer C**. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies. – Analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. Reprod Toxicol 2008; 26: 31-5.

**Schaefer C**, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome- an observational study of the Berlin institute for clinical teratology and drug risk assessment during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2009, DOI: 10.1007/s00404-009-1112-2.

### **3 Einleitung: Das Umfeld der Risikoabschätzung vorgeburtlicher Toxizität**

Die Gesundheit und Lebenserwartung eines Menschen sind nicht nur dem Einfluss seiner genetischen Disposition und seiner Lebensbedingungen und seinem Verhalten als Kind und Erwachsener unterworfen, sondern auch bedingt durch die Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft. Um im Krankheitsfalle deren Gesundheit wiederherzustellen, bedarf es gegebenenfalls einer medikamentösen Therapie. Medikamente können jedoch zu Organfehlbildungen, Mangelentwicklung des Fetus und anderen Komplikationen der Schwangerschaft und beim Kind führen. Um das zu verhindern, müssen möglichst detaillierte, wissenschaftlich aktuelle Informationen zur Arzneimittelsicherheit bzw. zur vorgeburtlichen Toxizität vorliegen. Die Mehrheit der heute verfügbaren Medikamente ist jedoch beim Menschen unzureichend untersucht. Tierversuchsdaten können Hinweise auf teratogene „Mechanismen“ geben, das Risiko beim Menschen aber nicht verlässlich voraussagen. Die beim Menschen bekannten teratogenen Substanzen führen zwar in geeigneten Tierversuchen zu Schädigungen, umgekehrt lassen die nicht selten ermittelten Auffälligkeiten im Tierversuch aber nicht zwangsläufig teratogene Effekte beim Menschen erwarten. Aufgrund metabolischer und anderer Besonderheiten müssen entwicklungstoxische Ergebnisse im Tierversuch sehr sorgfältig interpretiert werden.

Bei der individuellen Beratung Schwangerer in Klinik und Praxis werden nach unserer Erfahrung die zu einem Medikament vorliegenden Daten häufig nicht adäquat zusammengefasst, weil diese der Ärztin bzw. dem Arzt nicht vollständig bekannt sind, die Wertigkeit von Studienergebnissen nicht richtig eingeschätzt wird oder weil man sich auf die kurz gefassten Risikoklassifikationen in Arzneimittelkompendien oder auf den Beipackzetteln verlässt (siehe weiter unten). Daraus können dann Fehlverordnungen, das Absetzen einer notwendigen Medikation durch die Ärztin bzw. den Arzt, mangelnde Compliance seitens der Patientin und Überreaktionen nach

Einnahme vermeintlich riskanter Mittel resultieren. Zu diesen Überreaktionen gehören ungerechtfertigte invasive Diagnostik (z.B. eine Amniozentese) oder sogar der Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft.

Die vorliegende Arbeit zeigt Wege auf, wie qualitativ hochwertige Daten beim Menschen zu gewinnen sind und zur Verbesserung der Kenntnislage beitragen können. Am Beispiel ausgewählter Medikamente, die nicht selten auch von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, wird das vorgeburtliche Risiko präzisiert.

Grundlage dieser Arbeit sind die in über 20 Jahren gewachsenen Erfahrungen mit der Beratung von Ärztinnen und Ärzten zum Medikamentenrisiko sowie die daran gekoppelte systematische Protokollierung von Verläufen exponierter Schwangerschaften, die in einer inzwischen umfangreichen Falldatenbank einer Auswertung zur Verfügung stehen.

Im folgenden wird das Umfeld des Themas „Arzneimittel in der Schwangerschaft“ kurz skizziert: Häufigkeit und Ursachen angeborener Fehlbildungen, die wichtigsten Teratogene, missverständliche Kurzinformationen zum Medikamentenrisiko in der Schwangerschaft und mögliche Alternativen und die verschiedenen Optionen der Datengewinnung mit speziellem Augenmerk auf die Arbeitsweise unseres Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie.

### **3.1 Äußerlich verursachte Entwicklungsstörungen**

Arzneimittel, Chemikalien, Infektionen und physikalische Einwirkungen können die morphologische und funktionelle vorgeburtliche Entwicklung des Embryos oder Fetus stören. Lange glaubte man, dass sich der Embryo gut abgeschirmt gegen äußere Einflüsse im Uterus entwickelt. Zwei Beobachtungen vor etwa 70 Jahren markieren den Beginn der modernen Teratologie als Wissenschaft der während der Embryogenese durch äußere Einflüsse hervorgerufenen morphologischen Entwicklungsstörungen (Fehlbildungen): Warkany und Nelson (1940) zeigten im

Tierexperiment, dass Umwelteinflüsse, wie z.B. Mangelernährung der Muttertiere, bei der Ratte zu Fehlbildungen führen können; zum anderen beschrieb der australische Augenarzt Gregg (1941) die Röteln-Embryopathie des Menschen. In den folgenden Jahren entwickelte sich die Teratologie nur langsam, und erst die 1961 gleichzeitig von Lenz in Deutschland und McBride in Australien entdeckte Thalidomid-Embryopathie (Lenz 1961) führte zur Etablierung der Teratologie als eigenständige Wissenschaft.

### **3.2 Häufigkeit und Ursachen angeborener Fehlbildungen**

Drei bis sieben von Hundert Kindern werden mit sogenannten großen Fehlbildungen geboren (EUROCAT 2008, ICBDSR 2006, Queißer-Luft und Spranger 1997). Die weite Spannbreite der Häufigkeiten lässt sich durch die Schwierigkeiten erklären, eine scharfe Grenze zwischen großen und kleinen Fehlbildungen zu ziehen und durch unterschiedliche Erfassungsmethoden, die entweder auf „passiven“ Registern beruhen oder auf systematischer Untersuchung jedes Neugeborenen einer Region durch geschultes Personal einschließlich routinemäßiger Ultraschalldiagnostik. Einerseits werden große Fehlbildungen als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe definiert, die ausgeprägte medizinische, chirurgische und/oder kosmetische Konsequenzen haben und die Lebensfähigkeit beeinträchtigen können (Rasmussen et al. 2003). Andererseits werden z.B. auch kleine, nicht-korrekturpflichtige Ventrikelseptumdefekte als große Fehlbildungen gezählt. Bei 685.000 Geburten pro Jahr in Deutschland (2007) sind demnach zwischen 20.000 und 45.000 Neugeborene mit großen Fehlbildungen jährlich zu erwarten. Hinzu kommen Kinder mit mentalen Entwicklungseinschränkungen und kleineren Organanomalien und Feten, bei denen aufgrund auffälliger Befunde in der vorgeburtlichen Diagnostik ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen wird.

Nur ein kleiner Prozentsatz aller vorgeburtlichen Entwicklungsstörungen lässt sich ursächlich einem Umweltfaktor zuordnen (siehe Tabelle 1). Unter dem Begriff

Umweltfaktoren werden in diesem Zusammenhang Infektionen und metabolische Erkrankungen der Mutter, Alkoholabusus und andere Drogen, Medikamente, chemische und physikalische Einwirkungen am Arbeitsplatz sowie mechanische Probleme, wie z.B. Uterusanomalien und Amnionband-Syndrom, zusammengefasst.

**Tabelle 1: Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen beim Menschen (Angaben in Prozent).**

<b>Ätiologie</b>	<b>Wilson 1977</b>	<b>Kalter und Warkany 1983</b>	<b>Nelson und Holmes 1989</b>	<b>Rösch 2003</b>
monogen	20	7,5	17,6	8,3
chromosomal	3-5	6	10,1	7,3
Umwelt	8,5	5	6,1	2
multifaktoriell	?	20	23	48,8
unbekannt	65-70	61,5	43,2	33,6

Bei Ausschluss mütterlicher Infektionen, anderer Erkrankungen und anatomischer Anomalien werden in den der Tabelle 1 zugrunde liegenden Arbeiten maximal 2% für chemische und physikalische Ursachen einschließlich Arzneimittel und Drogen angenommen. Das heißt, dass weniger als jedes 50. Kind mit einer angeborenen Fehlbildung eindeutig einer medikamentös-teratogenen Schädigung zugeordnet werden kann.

### **3.3 Teratogene Arzneimittel**

Von den zahlreichen neuen Arzneisubstanzen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Mittel als embryotoxisch beim Menschen erwiesen; die wichtigsten Substanzen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine Monotherapie mit einem der in Tabelle 2 genannten Medikamente im 1. Trimenon führt entgegen weit verbreiteter Annahme keineswegs in jedem Falle zu einer Schädigung des Embryos. Das Fehlbildungsrisiko nach Exposition im sensiblen Zeitraum liegt, mit Ausnahme des Thalidomids und der Retinoide (Lammer 1987), noch unter 10%, also allenfalls bei

einer Verdopplung des so genannten Basisrisikos. Präzisere Angaben lassen sich jedoch selbst zu den epidemiologisch am besten untersuchten Teratogenen, den klassischen Antiepileptika, nicht machen (Schaefer 2004). Das liegt u.a. an der oben angesprochenen Schwierigkeit, die Gruppe der großen Fehlbildungen zu definieren, die in einer Studie möglichst vollständig erfasst werden sollen. Kleinere Fehlbildungen werden häufig ausgeschlossen, da sich ein mehr oder weniger ausgeprägtes „Underreporting“ in den üblichen Studiensituationen (siehe weiter unten) kaum vermeiden lässt. Medikamente, die in Tabelle 2 nicht genannt sind, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher für den Embryo angesehen werden. Zu den meisten Arzneimitteln gibt es keine ausreichenden Daten für eine fundierte Risikobewertung beim Menschen. Es ist nicht anzunehmen, dass sich unentdeckt ein „zweites Contergan“ unter den zugelassenen Arzneimitteln verbirgt – das schließen die heutigen Zulassungsbedingungen aus. Es ist aber möglich, dass schwächer wirkende Teratogene noch nicht entdeckt sind, insbesondere unter den wenig verordneten Arzneimitteln.

**Tabelle 2: Arzneimittel mit substantiellen Hinweisen auf Teratogenität beim Menschen (Schaefer et al. 2006)**

<b>Substanz</b>	<b>(Leit-)Symptome oder vorwiegend betroffene Organe</b>
Androgene	Maskulinisierung
Antimetabolite	multiple Fehlbildungen
Carbamazepin	Neuralrohrdefekte, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Glucocorticoide* (systemisch)	Gaumen
Lithium*	Herz (Ebstein-Anomalie)
Methimazol*	Choanalatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, Aplasia cutis

Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz
Mycophenolatmofetil	Gaumen, Ohren
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Retinoide	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten
Trimethadion	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Trimethoprim/Co-trimoxazol*	Neuralrohrdefekte
Valproinsäure	Neuralrohrdefekte, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (>25.000 IE/Tag)	wie Retinoide

\* diese Medikamente werden als so genannte „schwache Teratogene“ diskutiert, bei denen allenfalls 1 von 100 bis 1 von 1000 im 1. Trimenon exponierten Feten in der beschriebenen Weise teratogen geschädigt wird.

### 3.4 Risikowahrnehmung und primär genutzte Informationsquellen

Die primär von Ärzte- und Apothekerschaft genutzten Informationsquellen zur Verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft sind Angaben in der Roten Liste oder in anderen Produktinformationen (z.B. Beipackzettel). Risikoklassifikationen, in Deutschland ist das System Gr 1 bis Gr 11 etabliert (siehe Tabelle 3), und kurz gefasste Informationen im Abschnitt „Schwangerschaft“ in den Produktinformationen werden häufig als wissenschaftlich verlässliche und juristisch bindende Information wahrgenommen und bei der Verordnung, wenn man einen „Off-label-Use“ scheut, als Entscheidungsgrundlage benutzt (Schwarz et al. 1999, Schaefer 2007). Diese Informationen sind aber oft nicht aktuell, zu allgemein abgefasst, von haftungsrechtlichen Aspekten aus Herstellersicht beeinflusst und können daher

irreführen, meist i.S. einer Risikoüberschätzung. So bedeutet der Hinweis "kontraindiziert in der Schwangerschaft" in einem Fall eine ernst zunehmende Warnung vor einem entwicklungstoxischen Risiko und im anderen Fall lediglich, dass die vorliegenden Erfahrungen vom Hersteller als nicht ausreichend interpretiert werden. Diese Unwägbarkeit wird auch in der Roten Liste selbst thematisiert: „Eine Gegenanzeige (Kontraindikation) oder Anwendungsbeschränkung (Strenge Indikationsstellung) in Schwangerschaft/Stillzeit lässt den Arzt im Unklaren, wie schwerwiegend diese Angabe sein kann. So können ihr Erkenntnisse über eine Schädigung der Frucht bzw. des Säuglings zugrunde liegen; sie kann aber auch aus Vorsichtsgründen angegeben sein, ohne dass sich bei langjähriger Anwendung ein Verdacht auf eine Fruchtschädigung ergeben hat.“ (Rote Liste 2008). Die sich aus solchen Risikoklassifikationen ergebenden Unsicherheiten für den Anwender von Medikamenten werden auch in anderen Ländern kritisch erörtert, wie z.B. in den USA im Zusammenhang mit den dort etablierten FDA-Chiffren A, B, C, D, X (Briggs 2003). Die von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA im Juli 2008 herausgegebene Richtlinie zur Klassifikation von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit (EMEA 2008) fordert zwar einen zurückhaltenderen Umgang mit „Kontraindikationen“ und empfiehlt einen Algorithmus für die Zuordnung von Risikoklassen unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse und Humandaten. Doch auch diese Richtlinie lässt Fehlinterpretationen zu, da nicht zwischen populationsbezogener und individueller Risikointerpretation unterschieden wird (siehe Abschnitt 3.5). Weiterhin wird mit der vorgeschlagenen Zurückhaltung bei der Vergabe von „Kontraindikationen“ indirekt eine vergleichende Risikobewertung nahegelegt - aber keine Richtlinie für die praktische Umsetzung mitgeliefert.

**Tabelle 3: Schwangerschaft–Chiffren in der Roten Liste (Rote Liste 2008)**

Kategorie	Erklärung
Gr 1	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 2	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.
Gr 3	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.
Gr 4	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 5	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.
Gr 6	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 7	Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon).
Gr 8	Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen (2. und 3. Trimenon).
Gr 9	Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen beim Menschen.
Gr 10	Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.
Gr 11	Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.

### **3.5 Situationsangemessene Interpretation und Kommunikation von Risikodaten**

Zu den Kernaufgaben eines klinisch-teratologischen Zentrums gehört die Beratung zum Arzneimittelrisiko (Garbis et al. 1990, Eléfant et al. 1992, Clementi et al. 2002, Schaefer et al. 2005, Hancock et al. 2007 & 2008). Der Verfasser hat im Rahmen seiner Arbeiten im PVZ Embryonaltoxikologie die situationsangepasste individuelle oder populationsbezogene Interpretation wissenschaftlich aktueller Risikodaten eingeführt (Schaefer et al. 2005), die eine Alternative zu den missverständlichen, „regulatorischen“ Klassifikationen darstellt und einen Lösungsansatz bietet für die häufig in der Fachliteratur zu beobachtenden (Schein-)Kontroversen, ob ein Medikament teratogen sei oder nicht.

Generell müssen drei Situationen unterschieden werden, die einerseits unterschiedlich emotional belastet sind und andererseits eine spezifische Bewertung und Interpretation der Risikodaten erfordern:

1. Therapieempfehlung für Schwangere bzw. Planung einer Schwangerschaft unter der Therapie einer (chronischen) Erkrankung,
2. Risikoabschätzung nach bereits erfolgter Exposition in einer bestehenden Schwangerschaft,
3. Kausalitätsbewertung nach Geburt eines Kindes mit Entwicklungsstörung nach Arzneimittelexposition in der (Früh-)Schwangerschaft.

Grundlage von Situation 1) ist eine populationsbezogene Risikointerpretation, d.h. es muss berücksichtigt werden, dass einer gegebenen Empfehlung Zehntausende von Schwangeren folgen werden. Bereits gering erhöhte relative Risiken eines Medikaments für (teratogen verursachte) Fehlbildungen können relevante Zahlen geschädigter Kinder nach sich ziehen. Bei Empfehlung eines akzeptablen Mittels (Mittel der 1. Wahl) muss im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung das für die entsprechende Krankheit wirksame Medikament ermittelt werden, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente einer vorgeburtlichen Schädigung vorliegen.

Bei Situation 2) handelt es sich hingegen um eine individuelle Risikointerpretation. Selbst signifikant erhöhte relative Risiken sind, zumal wenn sie sich auf spezielle, primär seltene Fehlbildungen beziehen, als individuelles Risiko zu vernachlässigen. Bei kritischer Bewertung zeigt sich meist, dass auch nach Einnahme kontraindizierter Medikamente keineswegs eine Situation besteht, bei der ein Schwangerschaftsabbruch erörtert werden muss. Im Einzelfall können zusätzliche, nicht invasive Vorsorgeuntersuchungen wie sonographische Feindiagnostik zur

Kontrolle der fetalen Entwicklung sinnvoll sein. Invasive Diagnostik, wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelvenenpunktion helfen hier nicht weiter, weil (teratogene) Medikamentenschäden damit nicht aufgedeckt werden können.

Bei Situation 3) ist analog 2) zu verfahren, d.h. dass die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Assoziation bei den meisten Teratogenen aus der Perspektive der einzelnen Schwangeren gering ist. Ausnahmen sind Fehlbildungen, die zwar selten beobachtet werden, zu denen aber in Fall-Kontroll-Studien ein hohes Odds-Ratio bei Assoziation mit einem bestimmten Medikament ermittelt wurde. Ein Beispiel ist die Möbius-Sequenz nach Misoprostol, die in prospektiven Kohortenstudien nicht zu eindrucksvollen Assoziationen führte (Schüler et al. 1999, Bellemin et al. 2000), in Fall-Kontroll-Studien wurde jedoch ein Odds Ratio von nahezu 30 errechnet (Pastuszek et al. 1998). Der Grund für das scheinbar unterschiedliche Ergebnis von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studie liegt in der sehr geringen Spontaninzidenz der Möbius-Sequenz, so dass selbst ein hohes Odds-Ratio von 30 nur in sehr großen Kohortenstudien nachvollzogen werden könnte, die in der Realität nicht durchführbar sind. Im individuellen Falle eines Kindes mit Möbius-Sequenz, dessen Mutter das Medikament in der sensiblen Phase eingenommen hat, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Assoziation im Vergleich zu einem zufälligen Zusammentreffen 30:1.

Sowohl die situationsangepasste Interpretation von Risikodaten (Populationsrisiko versus individuelles Risiko) als auch das Prinzip der vergleichenden Risikobewertung bei Therapieempfehlungen sind Grundlage der vom Verfasser herausgegebenen Fachbücher zur Medikation in Schwangerschaft und Stillzeit (Schaefer et al. 2006 & 2007) und stellen eine grundlegende Neuerung hinsichtlich der Abschätzung von embryo- und fetotoxischen Medikamentenrisiken sowohl in der deutschsprachigen wie in der englischen/amerikanischen Literatur dieses Fachgebietes dar. (Die deutsche Ausgabe liegt inzwischen in der 7. Auflage vor, die englische in der 2. Auflage.)

### 3.6 Generierung von informativen Schwangerschaftsverlaufsdaten

Für die Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit in der Schwangerschaft beim Menschen sind Humandaten unerlässlich. Da sich mit Ausnahme von speziell bei Schwangeren eingesetzten Produkten (z.B. Tokolytika, Anästhetika, Antihypertensiva) eine vorsätzliche Exposition zu Forschungszwecken aus ethischen Gründen verbietet, muss man nach anderen Datenquellen Ausschau halten. Einschlägige Humandaten finden sich beispielsweise in

- Herstellerdatenbanken mit Spontanmeldungen exponierter Schwangerer
- Schwangerschafts-Produktregistern, die im Rahmen eines „Post-Marketing-Surveillance“-Programms nach Marktzulassung etabliert wurden (Beispiel: das Antiepileptikum Lamictal®/Lamotrigin)
- Fallserien klinischer Projekte (Beispiel: Multiple Sklerose in der Schwangerschaft)
- Krankheitsbezogenen Schwangerschaftsregistern (z.B. zu Antiepileptika: das europäische Register EURAP und das nordamerikanische Register NAREP)
- internationalen UAW-Registern (z.B. der WHO in Uppsala oder der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMEA in London),
- nationalen UAW-Datenbanken beim BfArM oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ
- anderen administrativen Datenbanken im Gesundheitsbereich, z.B. der Krankenversicherer, Verschreibungsdatenbanken.

Diese Datensammlungen haben oft kasuistischen Charakter, Vollständigkeit und Qualität der Datenerhebung sind häufig heterogen und meistens fehlt eine Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe. Zwar können in administrativen Datenbanken große Zahlen Schwangerer mit Medikation enthalten sein. Die Angaben zum Zeitpunkt und der Dosis der Medikamenteneinnahme sowie die pädiatrischen Befunde sind aber häufig ungenau und nicht selten falsch (Andrews und Tennis 2007). Eine Ausnahme stellen

beispielsweise die Daten des schwedischen medizinischen Geburtsregisters dar, auf Grundlage dessen mehrere informative Studien publiziert wurden (z.B. Källén 2007).

Eine Alternative zu den o.g. Datenbanken ist die systematische und standardisierte Erfassung von exponierten Schwangerschaften im Rahmen von Geburts- oder Fehlbildungsregistern und anlässlich einer klinisch-teratologischen Beratung. Daten aus Geburts- oder Fehlbildungsregistern, die mit meist retrospektiv ermittelten Angaben zur Medikamentenanamnese der Schwangeren gekoppelt werden, erlauben es, Kinder mit (ausgewählten) Fehlbildungen gesunden gegenüber zu stellen und den Anteil der Mütter in beiden Gruppen zu vergleichen, die ein bestimmtes Medikament eingenommen haben. Dieser Fall-Kontroll-Ansatz eignet sich besonders, um die Assoziation einer Medikamenteneinnahme mit einer (seltenen) Fehlbildung zu prüfen (Källén 1988).

Bei den Daten aus klinisch-teratologischen Zentren, die in der vorliegenden Arbeit eingehend diskutiert werden, handelt es sich überwiegend um prospektiv dokumentierte Schwangerschaftsverläufe. Die Schwangerschaft wird erstmalig anlässlich des Beratungsbedarfs zu einem Medikament erfasst, meist zu Beginn der Schwangerschaft und ehe deren Ausgang oder Ergebnisse vorgeburtlicher Diagnostik bekannt sind. Im weiteren Verlauf werden Details zum Ausgang der Schwangerschaft erfragt.

Schwangere mit einer definierten Exposition können dann solchen gegenüber gestellt werden, die kein (suspektes) Medikament eingenommen haben und als Kontrollgruppe dienen.

Diese Kohortenstudien erlauben es, das ganze Spektrum möglicher Auswirkungen nach Medikamenteneinnahme zu untersuchen: die Häufigkeit von Spontanaborten, Schwangerschaftsabbrüchen, Totgeburten, Frühgeburten, Organfehlbildungen, intrauteriner Wachstumsretardierung, postnatalen Anpassungsstörungen etc.

Beide Untersuchungsansätze, Fall-Kontroll-Studien und prospektive Kohortenstudien werten Beobachtungsdaten aus, man spricht von Observationsstudien im Gegensatz zu den (randomisierten) klinischen Studien. Unter Observations- oder Beobachtungsstudien versteht man im Gegensatz zu klinischen Studien die Auswertung „zufällig“ erfasster Patientinnen, die nicht zum Zwecke der Untersuchung ein bestimmtes Behandlungsregime erhalten, sondern bei denen eine ohnehin stattfindende Therapie mit Verlauf protokolliert wird. Hier liegen häufig keine standardisierten Verhältnisse vor hinsichtlich Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen und Krankheitsstadien wie in klinischen Studien. Dafür ist in den Beobachtungsstudien eher der klinische Alltag mit Co-Medikation und ggf. auch Co-Morbidität repräsentiert.

### **3.7 Aufgaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie**

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryonaltoxikologie) wurde 1988 auf Initiative der Berliner Senatsgesundheitsverwaltung gegründet und berät Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen aus allen Bundesländern sowie Laien zum Risiko von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit. Die Beratungen umfassen Therapieempfehlungen, Informationen zum Risikomanagement nach suspekter Medikation und zur ätiologischen Klärung angeborener Entwicklungsstörungen.

Beratene Schwangerschaften werden hinsichtlich des weiteren Verlaufs dokumentiert und diese Daten einer Auswertung unterworfen. Die Entscheidung für die Vereinbarung dieses Follow-up-Verfahrens richtet sich nach den eingenommenen Medikamenten. D.h. Schwangere, die Medikamente mit unzureichender Datenlage oder bekanntem entwicklungstoxischem Potential einnehmen, werden in das Follow-up Programm aufgenommen.

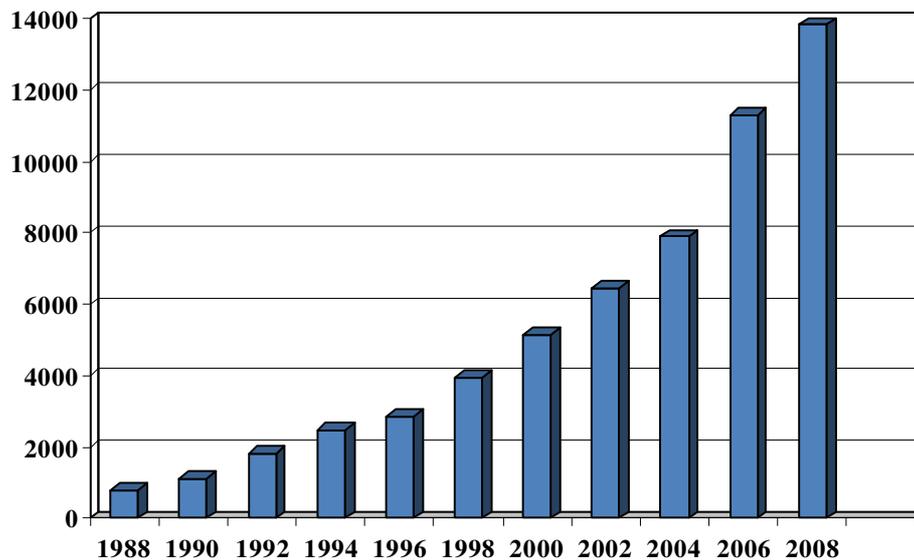
Die mittels strukturierter Fragebögen erhobenen Falldatensätze (zu den Details siehe Abschnitt 3.8) werden nach eingehender Konsistenzprüfung in ein E2B-konformes, den Bedürfnissen der Embryonaltoxikologie angepasstes Pharmakovigilanz-Programm (VigilanceOne<sup>®</sup>) auf Oracle-Basis eingegeben.

Alle Falldatensätze werden bei auffälligen Schwangerschaftsergebnissen einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Es wird geprüft, ob das Schadensereignis angesichts des Einwirkungszeitraums während der Schwangerschaft, der bisherigen klinischen und experimentellen entwicklungstoxischen Erfahrungen sowie der allgemeinen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Charakteristika des betreffenden Medikaments Resultat der Exposition sein kann. Prospektiv erhobenen Falldatensätze werden außerdem in Kohortenstudien ausgewertet (siehe Abschnitt 3.8).

Im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) werden auf der Grundlage der 12. Arzneimittelgesetznovelle auffällige Schwangerschaftsverläufe, bei denen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) nicht ausgeschlossen werden kann, in anonymisierter Form an das BfArM weiter geleitet.

Abbildung 1 gibt einen Überblick zur Entwicklung der Beratungszahlen seit Gründung des Instituts.

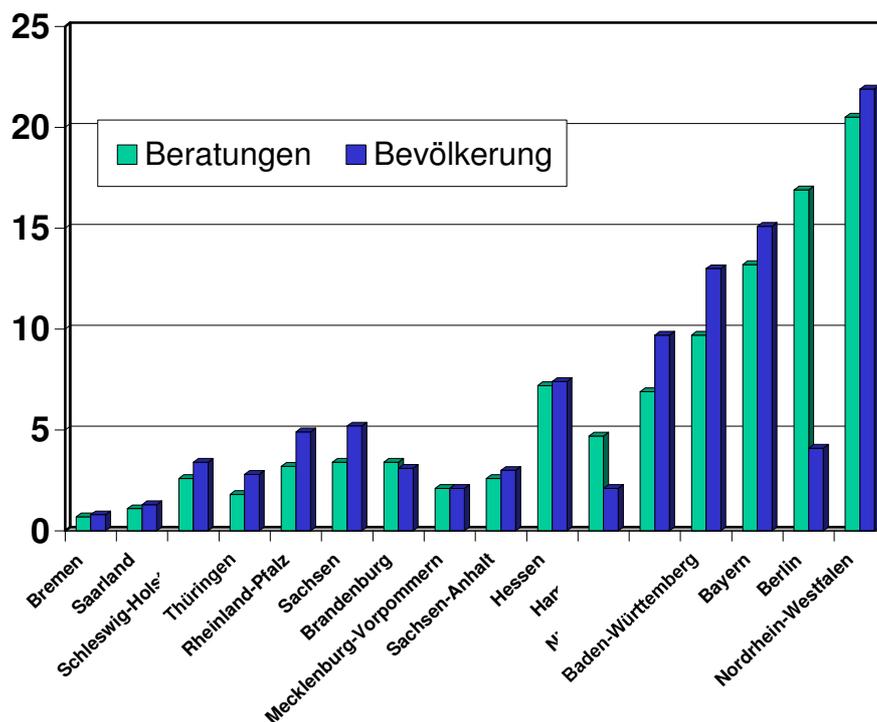
**Abbildung 1: Anzahl der Anfragen an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie**



Anhand der Daten des Jahres 2008 werden einige Charakteristika der Inanspruchnahme unseres Instituts dargestellt:

Abbildung 2 zeigt die Aufgliederung der Beratungen nach Bundesländern im Vergleich zur Bevölkerungszahl.

**Abbildung 2: Aufgliederung der Beratungen im PVZ Embryonaltoxikologie nach Bundesländern 2008 (Angaben in Prozent)**



Von den 13.835 Konsultationen des Jahres betrafen 8.667 (62,6%) eine Exposition der Schwangeren, 315 (2,3%) eine paternale Exposition und deren Auswirkung auf das ungeborene Kind und 4.853 (35,1%) die Frage nach Medikamentenwirkungen in der Stillzeit. In Tabelle 4 finden sich die 25 häufigsten Behandlungsindikationen bzw. Gründe, die Anlass für eine Kontaktaufnahme mit unserem Institut waren. Insgesamt wurden 3.489 von den 13.835 Beratungen (25,2%) einem Follow-up-Verfahren unterworfen (3.424 Schwangere, davon 108 mit paternaler Exposition - und 65 Stillende), d.h. der weitere klinische Verlauf wurde mittels strukturierter Fragebögen protokolliert, um den Ausgang der Schwangerschaft und das Befinden des Neugeborenen mindestens bis zur Vorsorgeuntersuchung U3 im Alter von 4-6 Wochen zu erfassen. Diese 3.489 Falldokumentationen beinhalten insgesamt 12.347 (Arzneimittel-)Expositionen. Jede Schwangere (bzw. Stillende) war demnach mit durchschnittlich 3,5 Substanzen exponiert.

<b>Tabelle 4: Die 25 häufigsten Gründe für eine Anfrage an das Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie 2008 (insgesamt 13.835 Anfragen)</b>	<b>Anzahl der Anfragen</b>	<b>Anfragen in %</b>
Psychiatrische Erkrankungen	2.412	17,4
Atemwegserkrankungen (außer Asthma und Allergien)	1.243	9,5
Hauterkrankungen	900	6,5
Schmerzen einschl. Migräne	719	5,2
Allergische Erkrankungen	673	4,9
Magen/Darmerkrankungen ohne chron. entz. Darmerkrankungen	570	4,1
Herz/Kreislaufkrankungen	422	3,1
Zahnerkrankungen	405	2,9
bakterielle Infektionen (Antibiotika)	379	2,7
Nieren- und Harnwegserkrankungen	377	2,7
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	367	2,7
Epilepsie	349	2,5
Vaginosen	340	2,5
Gynäkologische und hormonelle Erkrankungen außer Vaginosen	321	2,3
Impfungen	298	2,2
Röntgen und andere Diagnostik	290	2,1
chronische Arthritiden und Autoimmunerkrankungen	270	2,0
Asthma	258	1,9
Chemikalien Arbeitsplatz/Umwelt	235	1,7
Schilddrüsenerkrankungen	235	1,7
Augenerkrankungen	227	1,6
Operationen/Narkose	185	1,3
Drogen	181	1,3
Multiple Sklerose	125	0,9
Gerinnungsstörungen	111	0,8

In zahlreichen europäischen Ländern und Israel gibt es vergleichbare national oder regional arbeitende Institute, die seit 1990 in der Fachgesellschaft European Network of Teratology Information Services (ENTIS) kooperieren (Schaefer et al. 2005). Wesentliche Aspekte dieser Zusammenarbeit sind die Erarbeitung von Qualitätsrichtlinien zur Aufbereitung wissenschaftlicher Daten und die Durchführung multizentrischer Studien. Der Verfasser dieser Habilitationsschrift war von 2006 bis 2009 Präsident der Fachgesellschaft ENTIS und ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats. Er hat maßgeblich die Entwicklung methodischer Konzepte vorangetrieben sowie die Grundlagen für eine Studienkooperation zwischen europäischen und nordamerikanischen Zentren erarbeitet.

### 3.8 Methodische Voraussetzungen für Kohortenstudien zu Medikamenteneffekten in der Schwangerschaft auf der Grundlage von Beobachtungsdaten

Klinisch-teratologische Zentren verfügen aufgrund ihrer Beratungsaufgaben über eine Kommunikationsstruktur, die verfahrenstechnisch darauf vorbereitet ist, Schwangerschaftsverlaufsdaten nach oder unter Medikation zu erheben. Das ist nicht nur ökonomisch vorteilhaft gegenüber der Alternative, für diese Datenerhebung eine eigene Infrastruktur zu schaffen. Der Verfahrensvorteil liegt darin, dass sowohl die Beratung suchenden Ärztinnen und Ärzte als auch das Forschungsinteresse des klinisch-teratologischen Zentrums vor allem die unzureichend untersuchten und potentiell schädigenden Medikamente im Blick haben. Das heißt, es findet eine Selektion statt, in der unbedenkliche und bereits gut untersuchte Medikamente unterrepräsentiert sind. Diese würden jedoch vornehmlich erfasst, wenn man in einer wesentlich aufwändigeren Gesamterfassung regional oder national alle Schwangeren mit Medikation protokollieren würde.

Voraussetzung für valide Datensätze ist ein strukturiertes Vorgehen bei der Datenerhebung während und nach der Schwangerschaft. Hierzu wurden Vorgaben seitens der europäischen Fachgesellschaft ENTIS unter maßgeblicher Mitwirkung des Verfassers erarbeitet und Verfahrensabläufe in den europäischen Zentren harmonisiert. Tabelle 5 zeigt den typischen Ablauf von Kontaktaufnahme und Datenerhebung in einem klinisch-teratologischen Zentrum.

**Tabelle 5: Typischer Dokumentationsablauf in einem klinisch-teratologischen Zentrum**

Schwangerschaftswoche	Medikation	Verlauf
0	Phenprocoumon; Dauermedikation wegen früherer Lungenembolie	1. Tag der letzten Regel (LMP)
2.0	Phenprocoumon	Konzeption
5.5	Phenprocoumon	Schwangerschaft bemerkt

6.2	Phenprocoumon	Schwangerschaft durch Gynäkologin bestätigt, Medikamentenproblem wahrgenommen, erster Kontakt zu teratologischem Zentrum mit Datenerhebung. Von dort Empfehlung, Antikoagulation in Absprache mit betreuendem Internisten zu ändern.
6.3	Phenprocoumon durch Fraxiparin ersetzt	Internist kontaktiert teratologisches Zentrum. Wechsel zu niedermolekularem Heparin empfohlen; Protokollierung noch ausstehender anamnestischer Daten.
8 Wochen nach errechnetem Geburtstermin		Follow-up Fragebogen zur Gynäkologin geschickt, die über weitere in der Schwangerschaft eingenommene Medikamente, den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf sowie pädiatrische Befunde beim Kind bis zum Alter von 5 Wochen einschließlich Vorsorgeuntersuchung U3 berichtet.

Der Routinedatensatz unseres Berliner Instituts umfasst einschließlich Follow-up:

- Alter bzw. Geburtsdatum der Schwangeren
- Beruf
- Schulabschluss
- Eigenanamnese
- Ergebnis vorangehender Schwangerschaften
- Familienanamnese, insbesondere angeborene Anomalien betreffend
- Größe und Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft
- Sterilitätsbehandlung
- 1. Tag der letzten Regel oder Konzeptionstermin oder aktuelle Schwangerschaftswoche laut Ultraschallbefund; daraus werden die Expositionszeiten der Medikamente und der zu erwartende Geburtstermin errechnet
- alle Medikamente mit Behandlungsindikation und -zeitraum
- ggf. chemische Exposition am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld
- Röntgenexposition, Szintigraphien, andere Diagnostik
- Nikotin, Alkohol, andere Drogen
- toxische Symptome bei der Mutter
- Einstellung zur Schwangerschaft
- Erkrankungsverlauf während der Schwangerschaft (z.B. Krampfanfälle bei Epilepsie)
- schwangerschaftsspezifische Erkrankungen
- Ergebnisse vorgeburtlicher Diagnostik
- bei Spontanabort Angabe der Schwangerschaftswoche
- bei Schwangerschaftsabbruch Angabe der Schwangerschaftswoche und Grund („persönlich“, mütterliche Erkrankung, Befunde beim Feten)
- Geburtsdatum mit Angabe der Schwangerschaftswoche
- Länge, Gewicht, Kopfumfang des Neugeborenen, Nabelarterien-pH, Apgar-Werte
- Organfehlbildungen
- postnatale Funktionsstörungen

- Befund der Vorsorgeuntersuchung U3
- Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung
- Qualifikation (Status) des Berichterstatters

Zum Aufdecken etwaiger Medikamentenrisiken werden exponierte Schwangere einer Kontrollgruppe gegenüber gestellt. Schwangere, die der Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe angehören, haben keine oder lediglich unbedenkliche Medikamente (z.B. Paracetamol) eingenommen. Kontrolldatensätze werden nach gleichen Kriterien erhoben, im Rahmen von Studien auch im selben Jahr wie die exponierten Patientinnen. Im Falle multizentrischer Studien steuert jedes teilnehmende Zentrum eigene Kontrollgruppen bei. Da die Daten der Kontrollpopulation ebenso wie die der exponierten Patientinnen prospektiv erhoben werden, ist auch bei ihnen der Ausgang der Schwangerschaft bei der Erfassung nicht bekannt. Ausschlusskriterien für die Zuordnung eines Falles als prospektiv sind auch auffällige Befunde vorgeburtlicher Diagnostik und prädiktive Symptome, z.B. solche, die auf einen Spontanabort hindeuten.

Zu den Stärken der prospektiven Kohortenstudien in klinisch-teratologischen Zentren gehört die zeitnahe Erfassung tatsächlich eingenommener Medikamente. Zu den Schwächen zählt die Heterogenität der pädiatrischen Beurteilung, da zahlreiche Untersucher beteiligt sind. Ideal wäre die Untersuchung aller Kinder durch einen einzigen dysmorphologisch geschulten Untersucher, dem der Expositionsstatus des ungeborenen Kindes nicht bekannt ist. Dieses aufwändige Verfahren wird zum Beispiel im teratologischen Zentrum San Diego, Kalifornien durchgeführt (Jones, San Diego, USA, pers. Mitteilung 2008).

Das in Deutschland etablierte pädiatrische Vorsorgesystem mit seinen zehn Untersuchungen begünstigt aufgrund des strukturierten Vorgehens die Vergleichbarkeit der Befunddaten.

Auch das Alter des Kindes bei der letzten Befunderhebung und das diagnostische Instrumentarium sind entscheidend dafür, welche angeborenen

Entwicklungsanomalien aufgedeckt werden. Beispielsweise kann ein größerer Pigmentnävus erst im Alter von 3 Wochen in Erscheinung treten und eine Harnabflussstauung mit Nierenbeckenaufweitung nur per Ultraschalldiagnostik diagnostiziert werden. Beides würde bei einer pädiatrischen Routinediagnostik im Alter von einer Woche übersehen werden. Daher muss für eine Studienpopulation der „kleinste gemeinsame Nenner“ hinsichtlich Untersuchungsalter des Kindes und diagnostischem Instrumentarium definiert werden.

Mögliche Confounder für teratogene Effekte müssen durch Adjustierung berücksichtigt werden. Hierzu zählen insbesondere das mütterliche Alter, die Erkrankungen (einschließlich der Behandlungsindikation), Nikotin, Alkohol, Adipositas, Gewichtsverlust, hohes anhaltendes Fieber während der Schwangerschaft. Zusätzliche Medikamente müssen bei der Bewertung der „biologischen Plausibilität“ einer Assoziation von Exposition und Fehlbildung ebenfalls berücksichtigt werden.

Um größere Fallzahlen zu erreichen, bieten sich multizentrische Studien an und die Untersuchung von Medikamentengruppen statt einzelner Substanzen, z.B. die Gruppe der Vitamin K-Antagonisten oder der Calciumantagonisten. In solchen Fällen muss die Heterogenität der beitragenden Zentren und die der einzelnen Substanzen einer Arzneigruppe geprüft werden (siehe Vitamin K-Antagonisten-Studie weiter unten).

Die in klinisch-teratologischen Zentren erfassten Schwangeren stellen eine Selektion dar, die nicht repräsentativ für alle Schwangeren mit dem entsprechenden Medikament sein muss. Wie auch bei anderen Vorsorgemaßnahmen, sind nach unserer Erfahrung Frauen mit höherem Bildungsniveau überrepräsentiert. Da ein niedrigerer Sozialstatus mit ungünstigerem Schwangerschaftsausgang assoziiert ist (Rodriguez-Escudero 1981, Savitz et al. 2004, David et al. 2006, Raatikainen et al. 2007, Villalbí et al. 2007), kann die von uns erfasste Patientinnenauswahl eine „Low-Risk“ Population innerhalb der Gesamtgruppe aller mit diesem Medikament behandelten Schwangeren darstellen. Nicht alle Schwangeren bzw. deren Ärztinnen und Ärzte antworten im Rahmen unseres Follow-up-Verfahrens. Die „Non-Responder“-Rate liegt im Berliner Zentrum mit 15%

jedoch vergleichsweise niedrig. In dieser Gruppe könnten Schwangere mit auffälligem Schwangerschaftsausgang über- oder unterrepräsentiert sein. Die Gründe für „Non-Responding“ sind jedoch nach unserer Beobachtung mehrheitlich Wechsel der Arztpraxis, Namens- oder Ortswechsel nach Heirat und nur ausnahmsweise eine Weigerung, unsere Fragebögen zu beantworten. Bisher gibt es keine Hinweise auf einen nennenswerten Bias durch die Selektion in klinisch-teratologischen Zentren (Johnson et al. 2001).

Klinisch-teratologische Beobachtungsdaten mit ihren präzisen, zeitnah erfassten Angaben zur Medikamenteneinnahme stellen eine einzigartige Möglichkeit dar, das ganze Spektrum von Auswirkungen vorgeburtlicher Toxizität zu untersuchen (Felix et al. 2004).

#### **4 Zielsetzung der Arbeit**

Die bei den meisten Medikamenten noch lückenhafte Kenntnis zum Risiko einer Anwendung in der Schwangerschaft kann nur durch systematische Auswertung von Beobachtungsdaten verbessert werden. Basierend auf über 20 Jahren Erfahrung im Berliner Pharmakovigilanzentrum für Embryonaltoxikologie als eines der größten Einrichtungen dieser Art in Europa, werden methodische Besonderheiten für den Umgang mit Beobachtungsdaten erarbeitet und am Beispiel ausgewählter Medikamente der Beitrag eigener Untersuchungsergebnisse zur Verbesserung der Risikoabschätzung und der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft dargestellt.

#### **Fragestellungen**

Sind Gyrasehemmstoff-Antibiotika beim Menschen teratogen?

Gibt es Hinweise darauf, dass die tierexperimentell beobachteten teratogenen Effekte von Calciumantagonisten auch beim Menschen relevant sind?

Wie hoch ist das Risiko für eine Cumarinembryopathie und wann beginnt der sensible Zeitraum für eine derartige Schädigung?

Wie kann die Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts in prospektiven Beobachtungsstudien realistisch berechnet werden?

Wie häufig werden vom PVZ Embryonaltoxikologie Schwangerschaften nach versehentlicher Einnahme des teratogenen Retinoids Isotretinoin beobachtet, wie viele dieser Schwangerschaften werden ausgetragen und wie hoch ist das Schädigungsrisiko?

## 5 Ergebnisse eigener Studien

### 5.1 Schwangerschaftsverläufe nach Behandlung mit Gyrasehemmstoffen – eine Auswertung der Daten des European Network of Teratology Information Services (ENTIS)

Fragestellung: Sind Gyrasehemmstoff-Antibiotika beim Menschen teratogen?

Gyrasehemmstoffe bzw. Fluorochinolone sind als Antibiotika bei *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Problemkeimen besonders im gramnegativen Bereich indiziert. Tierversuchsdaten ergaben eine Schädigung (statisch belasteter) juveniler Gelenkknorpelstrukturen nach postpartaler Exposition bei Beagle-Hunden und Nagern (Schlüter 1985, Linseman et al. 1995, Stahlmann et al. 1996, Lozo et al. 2002). Es gibt auch Einzelfallbeobachtungen einer Chondropathie bei behandelten Kindern (Stahlmann et al. 1993, Stahlmann 2003). Die Tierversuchsergebnisse werden nach unserer Erfahrung häufig auf die Situation beim Menschen übertragen, wenn eine Frau während einer noch unerkannten Frühschwangerschaft mit einem dieser Antibiotika behandelt wurde.

Um die Frage der Entwicklungstoxizität beim Menschen besser beurteilen zu können, hat der Verfasser eine multizentrische Studie mit Daten aus 10 teratologischen Zentren, die im European Network of Teratology Information Services (ENTIS) kooperieren, durchgeführt. Insgesamt wurden 549 Schwangere mit systemischer Gyrasehemmstoff-Therapie in dieser Kohortenstudie erfasst (Norfloxacin 318, Ofloxacin 93, Ciprofloxacin 70, Pefloxacin 57, Cinoxacin 2, Enoxacin 1 und eine Kombination aus zwei Gyrasehemmstoffen 8). In 77% der Fälle wurde eine Harnwegsinfektion behandelt, bei 7% handelte es sich um eine Atemwegsinfektion, bei 6% um eine gynäkologische Indikation und bei den verbleibenden 10% um verschiedene andere Infektionen. Die Behandlung fand bei 509 Schwangeren im 1.

Trimenon statt, 22 wurden ausschließlich danach behandelt, bei 18 Patientinnen lagen keine Daten zum Behandlungszeitraum vor.

Von den 549 Schwangerschaften endeten 415 mit einer Lebendgeburt, davon wiesen 20 Kinder eine angeborene Fehlbildung auf. Bei 390 der 415 Lebendgeborenen fand die Behandlung im 1. Trimenon, also während der Embryogenese statt. Von diesen wiesen 19 (4,9%) eine Fehlbildung auf. Beim Vergleich der einzelnen Gyrasehemmstoffe fällt auf, dass bei Ofloxacin (11,9%) Fehlbildungen signifikant häufiger vorkamen ( $p=0,015$ ) als bei Ciprofloxacin (4,7%), Norfloxacin (3,8%) und Enoxacin (2,4%).

Als Spontanabort bzw. intrauteriner Fruchttod endeten 56 Schwangerschaften, in einem dieser Fälle wurden Fehlbildungen beschrieben, und 79 Schwangerschaften wurden abgebrochen, vorwiegend aus persönlichen Gründen. In 4 Fällen waren jedoch Fehlbildungen des Fetus der Grund für den Schwangerschaftsabbruch. In Tabelle 6 sind alle 25 Kinder bzw. Feten mit Fehlbildungen nach Gyrasehemmstoffen geordnet zusammengestellt.

**Tabelle 6: Fehlbildungen unter Gyrasehemmstoffen**

<b>Fehlbildung</b>	<b>Gyrasehemmstoff</b>	<b>Behandlung in Schwangerschaftswoche</b>
Trisomie 18	Norfloxacin	3 - 4
Rectusdiastase, Hypospadie	Norfloxacin	3 - 4,5
Persistierender Ductus arteriosus, reif geboren	Norfloxacin	6 - 7
ZNS-Verkalkungen, Katarakt	Norfloxacin	2 - 3
Urogenitale Fehlbildungen mit Uterus- und Gonadenagenesie, Frühgeburt 33 Wochen	Norfloxacin	1 - 5,3
Hypoplasie der Fossa posterior	Norfloxacin	5 - 7,3
Hydronephrose beidseits	Norfloxacin	7,5 - 8,3
Komplexe Fehlbildung mit Zwerchfellagenesie, kardialer Ektopie, schwerer Kyphoskoliose, urogenitalen Defekten (Schwangerschaftsabbruch)	Norfloxacin	5 - 5,4
Makroglossie (Abbruch aus mütterlicher Indikation)	Norfloxacin	2. Trimenon
Anenzephalie (Schwangerschaftsabbruch)	Norfloxacin	2 - 3
Trisomie 21	Norfloxacin	3 - 5

Kryptorchismus einseitig	Norfloxacin	3
Myelomeningozele, Hydrozephalus	Ofloxacin	3 – 4
Ureterstenose	Ofloxacin	5 – 7
Maldescensus testis	Ofloxacin	3 – 5
Hypospadie	Ofloxacin	5 – 6
Inguinalhernie links	Ofloxacin	5
Hüftdysplasie beidseits	Ofloxacin	4
kleiner Vorhofseptumdefekt II	Ofloxacin	7
Angiom rechtes Bein	Ciprofloxacin	8
Hüftdysplasie	Ciprofloxacin	4 - 5
Trisomie, keine Details (Schwangerschaftsabbruch)	Ciprofloxacin	4
Phenylketonurie	Pefloxacin	3
Nabelschnuranomalie (Stenose) (Spontanabort)	Pefloxacin	5 - 6
Pulmonalklappendysplasie	Pefloxacin	18

Außer den ENTIS-Daten wurden die von einem Hersteller gesammelten prospektiven Fallberichte mit Ciprofloxacin-exponierten Schwangerschaften ausgewertet. Hier fanden sich 6 Kinder mit Fehlbildungen unter insgesamt 91 Lebendgeborenen.

Zusätzlich zu den prospektiv erfassten Schwangerschaften wurden 25 retrospektiv dokumentierte Fallberichte zu auffälligen Kindern/Feten ausgewertet. Wie üblich müssen retrospektiv gemeldete Fallberichte aufgrund der Selektion auffälliger Befunde separat analysiert werden. Sie dürfen nicht in die Berechnung von Häufigkeiten eingehen.

Die Ergebnisse unserer Studie als umfangreichste der bisher publizierten Untersuchungen zu Gyrasehemmstoffen deuten nicht auf ein nennenswertes vorgeburtliches Risiko hin. Die Häufigkeit angeborener Fehlbildungen, der Spontanaborte und der Frühgeburten liegt nicht über den Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung. Die beobachteten Fehlbildungen sind heterogen, ein bestimmtes Muster an Anomalien ist nicht erkennbar, in vielen Fällen lag die Exposition außerhalb des organspezifischen sensiblen Zeitraums. Drei vom Hersteller berichtete unterschiedliche Extremitätenreduktionsdefekte erscheinen zwar angesichts der Prävalenz von 4-6/10.000 überzufällig häufig für diese kleine Gruppe. Der jeweilige Expositionszeitraum macht aber auch hier einen kausalen Zusammenhang

unwahrscheinlich. Auch die deutlich höhere Fehlbildungsrate in der Ofloxacin-Kohorte beruht auf heterogenen Defekten und ist in der insgesamt relativ kleinen exponierten Gruppe als wahrscheinlich zufällig einzustufen.

Unsere Studie erlaubt keine Beurteilung etwaiger langfristiger Schädigungen durch vorgeburtliche Exposition. Hierfür muss ein längerer Follow-up-Zeitraum eingeplant werden, der die Kinder bis ins Laufalter hinein beobachtet. Bis heute liegen jedoch keine Fallberichte zu Gelenkknorpelschäden durch vorgeburtliche Exposition vor. Unsere Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass im Falle einer Infektion mit Keimen, die nicht auf die besser untersuchten Antibiotika der Wahl für Schwangere (Penicilline, Cephalosporine, Makrolide) ansprechen, auch Gyrasehemmstoffe eingesetzt werden können; solche mit hinreichendem Erfahrungsumfang (Norfloxacin, Ciprofloxacin) sollten dann möglichst bevorzugt werden. Die Exposition mit einem Gyrasehemmstoff in der Frühschwangerschaft stellt keinen Grund für die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs oder für invasive vorgeburtliche Diagnostik dar. Bei den weniger gut untersuchten Vertretern dieser Gruppe sollte die fetale Entwicklung mittels sonographischer Feindiagnostik kontrolliert werden.

Literaturhinweis:

Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 69: 83-9.

## **5.2 Schwangerschaftsverlauf nach Calciumantagonisten im 1. Trimenon – eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie**

Fragestellung: Gibt es Hinweise darauf, dass die tierexperimentell beobachteten teratogenen Effekte von Calciumantagonisten auch beim Menschen relevant sind?

Calciumantagonisten werden vor allem zur Behandlung des Hypertonus und als Antiarrhythmika verwendet. Der Hypertonus gehört zu den häufigsten behandlungsbedürftigen chronischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. Daher stellt sich nicht selten die Frage nach der Verträglichkeit einer solchen Therapie für den Embryo. Experimentelle Befunde weisen auf eine Calciumabhängigkeit früher embryonaler Differenzierungsvorgänge hin (z.B. Chernoff und Hilfer 1982), die durch Antagonisten gestört werden könnten. In diesem Zusammenhang wurden distale Extremitätenfehlbildungen in einzelnen Tierversuchsreihen beobachtet, die möglicherweise auch durch uteroplazentare Perfusionsstörungen bei erheblicher Hypotension der Muttertiere vermittelt sind. Derartige Kreislaufeffekte gehören weder zu den üblichen Nebenwirkungen von Calciumantagonisten beim Menschen, noch wurden sie in unserer Studie bei den beteiligten Schwangeren beobachtet. Bisherige Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung im 1. Trimenon beruhen auf kleineren Fallserien exponierter Schwangerer und der Auswertung des ungarischen Fehlbildungsregisters (Magee et al. 1996, Sørensen et al. 1998 & 2001). Sie deuten nicht auf teratogene Effekte hin, reichen aber für eine differenzierte Bewertung dieser wichtigen Arzneimittelgruppe nicht aus.

In einer multizentrischen Studie mit anderen in der europäischen Fachgesellschaft ENTIS kooperierenden teratologischen Zentren haben wir die Daten von 299 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren ausgewertet und einer Kontrollgruppe von 806 Schwangeren gegenüber gestellt, die keine suspekten Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Unter den Calciumantagonisten waren Nifedipin (n=76) und Verapamil (n=62) am häufigsten vertreten, gefolgt von Diltiazem

(n=41), Amlodipin (n=38) und anderen. Eine Hypertonie war die häufigste Behandlungsindikation (64%), gefolgt von kardialer Arrhythmie (8.8%), chronischen Kopfschmerzen/Migräne (8.8%), anderen Herzkrankheiten (7.7%), Autoimmunerkrankungen (6.6%) und anderen Diagnosen (4.0%). In 74% der Schwangerschaften wurde ausschließlich im 1. Trimenon behandelt, in den übrigen Schwangerschaften auch danach.

In Tabelle 7 wird der Ausgang der Schwangerschaften bei Calciumantagonisten und Kontrollen dargestellt. Tabelle 8 gibt die Fehlbildungen in der Gruppe der behandelten Schwangeren an.

**Tabelle 7: Ergebnis der Schwangerschaften nach Exposition mit Calciumantagonisten vs. Kontrollen**

Ergebnis	Calcium-antagonisten n (%)	Kontrollen n (%)	Calcium-antagonisten vs. Kontrollen, adjust. Odds Ratio (95% KI <sup>a</sup> )	Calcium-antagonisten vs. Kontrollen, p-Wert (fett=statist. signif.)
Expositionen	306 <sup>b</sup>	806		
Schwangerschaften	299	806		
Lebendgeborene	227 (75,9)	722 (89,6)		
Spontanaborte <sup>c</sup>	39 (14,6)	59 (7,6)	2,21 (1,39-3,50)	<b>0,001</b>
Totgeburten <sup>c</sup>	6 (2,2)	6 (0,8)	2,98 (1,02-8,72)	0,057
ETOP <sup>d</sup>	31 (10,4)	30 (3,7)		
Frühgeburten <sup>e</sup>	54 (23,8)	47 (6,5)	4,63 (2,94-7,27)	<b>&lt;0,0001</b>
Alle Fehlbildungen	15 (6,6) <sup>f,g</sup>	33 (4,6) <sup>h</sup>	1,58 (0,81-3,07)	0,16
Große Fehlbildungen <sup>i</sup>	8 (3,5) <sup>f</sup>	14 (1,9) <sup>g</sup>	2,27 (0,90-5,69)	0,10
GA <sup>j</sup> bei Geburt (LS-means) <sup>k</sup> KI <sup>a</sup>	38,3 (37,8-38,7)	39,3 (39,0-39,6)		<b>0,0001</b>
GA <sup>j</sup> , Reifgeborene (LS-means) <sup>k</sup> KI <sup>a</sup>	39,5 (39,2-39,8)	39,6 (39,3-39,8)		0,30
Geburtsgewicht, Reifgeborene (LS-means) <sup>k</sup> KI <sup>a</sup>	3228 (3117-3339)	3392 (3321-3464)		<b>0,007</b>

<sup>a</sup> Konfidenzintervall

<sup>b</sup> Sieben Doppelexpositionen mit 2 Calciumantagonisten

<sup>c</sup> % nach Abzug der ETOPs

<sup>d</sup> Elective termination of pregnancy (Schwangerschaftsabbruch)

<sup>e</sup> <37 Schwangerschaftswochen

<sup>f</sup> Einschl. 1 Fruchttod in Woche 14

<sup>g</sup> Einschl. 1 ETOP

<sup>h</sup> Einschl. 2 ETOPs

<sup>i</sup> Chromosomale Anomalien/Syndrome ausgeschlossen

<sup>j</sup> Gestationsalter in Wochen

<sup>k</sup> LS-means = Least square means berücksichtigt die unterschiedlichen Anteile von exponierten und Kontroll-Schwangerschaften in den beteiligten Zentren

Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den Exponierten die Frühgeburtenrate höher und das Geburtsgewicht auch bei ausschließlicher Betrachtung der reif geborenen Kinder geringer. Allerdings unterlag das Geburtsgewicht einem Einfluss durch das beitragende Zentrum (Zentrums-Heterogenität) und auch die Grunderkrankung schien einen größeren Einfluss zu haben als die Medikamentenexposition. Die Rate an Fehlbildungen war nicht signifikant unterschiedlich. Auch wurde keine Häufung von Extremitätendefekten beobachtet: In der exponierten Gruppe wurde ein Zwillingsskind mit Klumpfüßen beidseits bei Oligohydramnion und ein Kind mit Hexadaktylie am linken Fuß sowie der rudimentären Anlage eines 6. Zehen am rechten Fuß beobachtet.

**Tabelle 8: Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition mit Calciumantagonisten im 1. Trimenon**

Große Fehlbildungen	Exposition in Wochen nach LMP	Behandlungsindikation, Co-Medikation
Amlodipin: Amnionband-Syndrom, ventraler Mittelliniendefekt, extrathorakales Herz, lumbosacraler Neuralrohrdefekt. Intrauteriner Fruchttod Woche 14. Normaler Karyotyp	1. Trimenon, nicht spezifiziert	Systemischer Lupus erythematodes, Hydroxychloroquin 600 mg/d, Prednison 20 mg/d, Labetalol 200 mg/d, Rilmenidin 1 mg/d. 10 Zigaretten/d
Felodipin: Klumpfuß beidseits (2. Zwilling)	0–8	Hypertonus, Methyldopa Woche 8–40. Oligohydramnion
Nicardipin: Fehlanlage einer Koronararterie, diagnostiziert nach 1. Lebensjahr, starb nach Operation	0–38	Hypertonus. Acenocoumarol bis Woche 8, Heparin Woche 8–38, Acetylsalicylsäure Low-Dose bis Woche 34 (Koagulopathie). Beruflich Perchlorethylen-Exposition bis Woche 7. Buflomedil bis Woche 8
Nifedipin: Vorhofseptumdefekt, Nabelhernie, Frühgeborenes (32 Wochen)	0–13	Hypertonus, Nierentransplantation, Cyclosporin, Prednisolon, Metoprolol durchgehend
Nifedipin: Dermoidzyste	0–38	Hypertonus, Amilorid + Hydrochlorothiazid

über Augenbraue		bis Woche 26. Bezafibrat bis Woche 26, Ethynodiol + Medroxyprogesteron bis Woche 20, Roxithromycin Woche 18. Gestationsdiabetes
Nimodipin: Hexadaktylie linker Fuß, rudimentärer zusätzlicher Zeh rechts	7–9	Vertigo, Dextran einmalig in Woche 7. Thyroxin durchgehend
Verapamil: Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, Frühgeborenes (35 Woch.)	0–6	Hypertonus. Disulfiram bis Woche 6 (Alkoholkrankheit). Clonazepam bis Woche 35 (Epilepsie). Insulin (Typ 1 Diabetes)
Verapamil: Antiepileptika-Embryopathie, Frühgeborenes (36 Woch.)	0–36	Indikation unbekannt. Carbamazepin bis Woche 36 (Epilepsie). Haloperidol bis Woche 36
<b>Kleine Fehlbildungen und genetisch/chromosomal definierte Syndrome</b>		
Amlodipin: Pyelektasie rechts	0–40	Indikation unbekannt. Acetylsalicylsäure 160 mg/d, Prednison
Diltiazem: 4. Zeh rechts größer als andere Zehen	0–7	Indikation unbekannt. Salbutamol
Nifedipin: leichte Hüftdysplasie, Spreizbehandlung	0–9 + 32–36	Hypertonus, Lisinopril bis Woche 5, Propranolol Woche 5–28, Dihydralazin Woche 5–28, Metoprolol Woche 28–30. Sectio Woche 36 wegen Hypertonus
Verapamil: Reflux Trikuspidalklappe, persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen, Foramen ovale und Ductus arteriosus persistierend, Verschluss mit Ibuprofen, Frühgeborenes (29 Wochen) 30 h anurisch	0–5	Hypertonus, Atenolol bis Woche 6, Methyldopa + Metoprolol Woche 6–29. Azathioprin, Tacrolimus, Furosemid, Darbepoetin, Acetylsalicylsäure 100 mg/d durchgehend (Nierentransplantation). Diazepam Woche 27–28
Verapamil: vorübergehende leichte Stenose der A. pulmonalis, persistierender Ductus arteriosus, spontan verschlossen	0–9	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Mitralklappeninsuffizienz. Hormonale Kontrazeption im 1. Trimenon fortgesetzt. Sectio Woche 29 wegen kardialer Dekompensation der Mutter
Verapamil: Trisomie 21, ETOP Woche 18	12 (3 mal iv)	Kardiale Arrhythmie, Metoprolol in Woche 12
Verapamil: Ureterabgangsstenose links, Sonografiebefund, klinisch nicht relevant	0–10	Hypertonus, Trandolapril bis Woche 10. Carbamazepin bis Woche 11, Quetiapin durchgehend (psychotische Erkrankung). Hormonale Kontrazeption bis Woche 11. LWS-Röntgen Woche 9. 20 Zigaretten/d durchgehend

Die Häufigkeit von Spontanaborten war bei Anwendung der weiter unten dargelegten, von uns eingeführten Methode der Survival Analysis nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe.

Aus den Ergebnissen unserer Studie lassen sich keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko von Calciumantagonisten im Allgemeinen und auf eine Übertragbarkeit der in Tierversuchen beobachteten Extremitätendefekte im Besonderen erkennen. Insbesondere die besser untersuchten Vertreter dieser Gruppe, wie Nifedipin und Verapamil können daher bei entsprechender Indikation eingesetzt werden. Eine Therapie mit Calciumantagonisten während der Embryogenese erfordert weder invasive Diagnostik noch die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs.

Literaturhinweis:

Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-  
Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-  
Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel  
blockers during pregnancy. A prospective, multicenter, observational study. *Reprod  
Toxicol* 2008; 26: 24-30. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.05.065.

### **5.3 Schwangerschaftsverlauf nach Vitamin K-Antagonisten - eine prospektive, multizentrische Studie**

Fragestellung: Wie hoch ist das Risiko für eine Cumarinembryopathie und wann beginnt der sensible Zeitraum für eine derartige Schädigung?

Nicht selten ist auch im gebärfähigen Alter eine Behandlung mit Antikoagulanzen erforderlich. Zu den Indikationen für orale Antikoagulanzen zählen thrombembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie ein Herzklappenersatz. Außerdem werden zunehmend erbliche Koagulopathien diagnostiziert. Zu den in der Langzeittherapie verwendeten oralen Antikoagulanzen mit Vitamin K-Antagonismus zählen die Cumarinderivate Acenocoumarol, Phenprocoumon und Warfarin sowie die Indanedione Fluindion und Phenindion. Vitamin K-Antagonisten sind indirekt wirkende Antikoagulanzen, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Vitamin K in der Leber dosisabhängig die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen. Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden bei Acenocoumarol (einschließlich seiner Metaboliten), 36 Stunden bei Warfarin und 150 Stunden bei Phenprocoumon. Vitamin- K-Antagonisten sind plazentagängig.

Der teratogene Charakter von Vitamin K-Antagonisten wurde im Tierversuch und beim Menschen nachgewiesen (Hall et al. 1980, Howe et al. 1992).

In einer Übersicht aller seit 1955 veröffentlichten Berichte zu insgesamt 63 Cumarinembryopathien stehen mit 51 von 63 Fällen (81%) Skelettanomalien an erster Stelle (van Driel et al. 2002). Eine Mittelgesichtshypoplasie wurde in 47 Fällen beschrieben. Hierzu gehören eine kleine, aufwärts gerichtete Nase mit Einbuchtungen zwischen Nasenspitze und Nasenflügeln, tiefliegender Nasenwurzel und Fehlanlage des Nasenseptums. Ferner wurden Mikrognathie, prominente Stirn, flache Gesichtsstruktur und punktförmige Verkalkungen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, intrauterine Wachstumsretardierung sowie Gliedmaßenverkürzungen beobachtet. Einzelfallberichte beschreiben u.a. Störungen der Augen- und

Ohrenentwicklung, Herzfehlbildungen, Asplenie, Nierenagenesie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Lungenhypoplasie. van Driel et al. (2002) errechnen in ihrem Review aller publizierten Fallserien und Kohortenstudien ein Risiko für Cumarinembryopathien von rund 6%. Zu einer vergleichbaren Häufigkeit kommen Cotrufo et al. (2002) in einer Fallserie mit 71 wegen Herzklappenersatz behandelten Schwangeren.

In der bislang umfangreichsten Untersuchung, der vom Verfasser durchgeführten multizentrischen Studie wurden 280 Schwangere mit Phenprocoumon-Therapie ausgewertet, 226 mit Acenocoumarol, 99 mit Fluindion, 63 mit Warfarin und 2 mit Phenindion. Vier der Patientinnen hatten zwei Vitamin K-Antagonisten eingenommen. Periphere Thrombosen und Thrombophlebitiden waren die häufigste Behandlungsindikation (n=294), gefolgt von Lungenembolie (n=93), künstlicher Herzklappe (n=58), spezifischen Koagulopathien (n=54), operativen Eingriffen und Frakturen (n=34). Im Vergleich zu einer nichtbehandelten Kontrollgruppe errechnen wir ein mit 4,9% vs. 1,4% (OR 3,86) signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen nach Exposition im 1. Trimenon (siehe Tabelle 9). Die beobachteten Fehlbildungen sind jedoch heterogen (siehe Tabelle 10). Unter insgesamt 356 Lebendgeborenen befinden sich nur zwei Cumarinembryopathien (0,6%).

**Tabelle 9: Ergebnis der Schwangerschaften nach Exposition mit Vitamin K-Antagonisten vs. Kontrollen, Heterogenitätstest der teilnehmenden Zentren (Spanien, n=6 und Schweiz, n=9 wegen niedriger Fallzahlen ausgenommen)**

	Vitamin K-Antagonisten	Kontrollen	Vitamin K-Antagonisten vs. Kontrollen OR (KI)	Vitamin K-Antagonisten vs. Kontrollen p-Wert	Zentrums-Heterogenität p-Wert
Exponierte Schwangerschaften	651	1077			
Spontanaborte/intrauteriner Fruchttod (abzüglich ETOPs) (%)	113/457 (24,7)	90/1045 (8,6)	3,78 (2,77-5,18)	<0,001	0,003
Alle Fehlbildungen, alle Trimena (%)	25/349 <sup>(1)</sup> (7,2)	46/974 <sup>(2)</sup> (4,7)	1,83 (1,08-3,10)	0,02	0,18
Große Fehlbildungen, alle Trimena (%)	18/349 (5,2)	14/974 (1,4)	4,02 (1,96-8,24)	<0,001	0,26
Alle Fehlbildungen, 1. Trimenon (%)	23/330 (7,0)	46/974 (4,7)	1,79 (1,05-3,06)	0,03	0,40
Große Fehlbildungen, 1. Trimenon (%)	16/330 (4,8)	14/974 (1,4)	3,86 (1,86-8,00)	<0,001	0,39
Alle Fehlbildungen, Exposition nur ≤Woche 8 (%)	17/228 (7,5)	46/974 (4,7)	1,86 (1,05-3,32)	0,05	0,76
Große Fehlbildungen, Exposition nur ≤Woche 8 (%)	11/228 (4,8)	14/974 (1,4)	3,80 (1,71-8,47)	0,001	0,45
Alle Fehlbildungen, Exposition nur >Woche 8 (%)	2/23 (8,7)	46/974 (4,7)	4,94 (1,27-19,27)	0,30	<0,001
Große Fehlbildungen, Exposition nur >Woche 8 (%)	2/23 (8,7)	14/974 (1,4)	10,53 (2,47-44,93)	0,02	<0,001
GA bei Geburt, (LS-means) KI	37,9 37,5-38,2	39,4 39,2-39,6		<0,001	0,04
GA bei Geburt, Reifgeborene (LS-means) KI	39,1 38,9-39,3	39,8 39,6-39,9		<0,001	0,001
Frühgeborene (<37 Woch.) (%)	53 (16,0)	74 (7,6)	2,61 (1,76-3,86)	<0,001	0,54
Geburtsgewicht, Reifgeborene (LS-means) KI	3166 3079-3253	3411 3365-3457		<0,001	<0,001

ETOP= Elective termination of pregnancy (Schwangerschaftsabbruch)

GA = Gestationsalter in Wochen

KI = 95% Konfidenzintervall

OR = adjust. Odds Ratio

LS-means = Least square means berücksichtigt die unterschiedlichen Anteile von exponierten - und Kontroll-Schwangerschaften in den beteiligten Zentren

<sup>(1)</sup> Exponierte Lebendgeborene einschl. 2 Zwillingspärchen,

<sup>(2)</sup> Lebendgeborene der Kontrollgruppe einschl. 14 Zwillingspärchen & 2 Drillingsets

**Tabelle 10: Fehlbildungen nach Exposition mit Vitamin K-Antagonisten**

<b>Große Fehlbildungen</b>	<b>Exposition in Wochen nach LMP</b>	<b>Behandlungsindikation, Co-Medikation</b>
<b>Acenocoumarol</b>		
Ventrikelseptumdefekt	0 – 6 und 22 – 30	Herzklappenersatz
Große Zwerchfellhernie, Kind stirbt 1 Std. nach Geburt*	6 – 10,4	plus Phenprocoumon bis Woche 6
Neurogene Blasendysfunktion	16 - 36	Herzklappenersatz. Heparin bis Woche 16, Metoprolol durchgehend
Fehlanlage einer Koronararterie, diagnostiziert nach 1. Lebensjahr, starb nach Operation	0 - 8	Koagulopathie. Heparin Woche 8-38, Acetylsalicylsäure Low-Dose bis Woche 34, Nicardipin bis Woche 38, berufliche Perchloroethylen-Exposition bis Woche 7, Buflomedil bis Woche 8
Hüftdislokation	0 – 5,4	Herzklappenerkrankung. Nadroparin ab Woche 5,4
<b>Fluindion</b>		
Dextrokardie und Rippenanomalie mit leichter Hypoplasie des linken Thorax (diagnostiziert mit 21 Tagen)	0 - 4	Thrombophlebitis. Enoxaparin ab Woche 4
<b>Phenprocoumon</b>		
Choledochuszyste (operativ entfernt)	0 – 6,2	Thrombose
Lipom an der LWS (operativ entfernt)	0 – 4	Thrombose, Iod-Kontrastmittel Woche 5
Große Zwerchfellhernie, Kind stirbt 1 Std. nach Geburt*	0 – 6	plus Acenocoumarol Woche 6-10,4
Cumarinembryopathie, Nase hypoplastisch, tief eingesunkene Nasenwurzel, Hörstörung, zerebrale Blutung, zentrale Störung des Muskeltonus, Fingerhypoplasie, Kind frühgeboren, IUGR	0 – 16,2	Herzklappenersatz. Heparin, Captopril und Furosemid bis Woche 16, Digoxin durchgehend, 20 Zigaretten/d
Hexadaktylie beider Füße, Urethra-Stenose mit Hydronephrose (Schwangerschaftsabbruch)	0 – 7	Koagulopathie. Heparin ab Woche 6
Ventrikelseptumdefekt	0 – 5,1	Lungenembolie, Heparin Woche 5-18, Tinzaparin Woche 18-41
Vorhofseptumdefekt II, frühgeboren, IUGR	0 – 4,4	Herzklappenersatz. Nadroparin Woche 5-31
Cumarinembryopathie, ausgeprägte Verkrümmung der Diaphysen aller Extremitäten (Schwangerschaftsabbruch)	8 – 11,4	Myokardinfarkt Woche 8. Streptokinase Woche 8, Heparin Woche 12-18
<b>Warfarin</b>		
Multizystische Nierendysplasie, starb am 1. Lebenstag	0 – 4,4	Koagulopathie, Heparin ab Woche 5
Pylorostenose und Torticollis	0 – 4	Heparin Woche 4-?

Zerebrale Ventrikulomegalie (Schwangerschaftsabbruch)	Beginn der Schwangerschaft (keine Details)	Rheumatische Herzklappenerkrankung. Heparin
Zwerchfellhernie, Kind starb 24 Std. nach Geburt	16 – 20	Prophylaktische Einnahme nach Operation
Klumpfuß rechts, akzessorische Ohrmuschel, frühgeboren	0 – 5	Koagulopathie, Colitis ulcerosa, ankylosierende Spondylitis, Gastritis, Tachykardie, Gewichtsverlust, schwere Proteinurie. Azathioprin, Celecoxib, Prednisolon, Omeprazol, Bisoprolol bis Woche 5, Sulfasalazin durchgehend, Enoxaparin ab Woche 5

\* Exposition mit Acenocoumarol und Phenprocoumon

Weitere Ergebnisse der multizentrischen Kohortenstudie sind ein geringeres Geburtsgewicht in der exponierten Kohorte, das nur zum Teil durch die erhöhte Frühgeburtenrate erklärt wird. Spontanaborte waren in der therapierten Kohorte häufiger, am höchsten war die Rate bei Phenprocoumon mit 42% gegenüber 14% in der Kontrollgruppe. Die von uns eingeführte Berechnungsmethode für Spontanaborthäufigkeiten in Beobachtungsstudien wird weiter unten in einer anderen Publikation ausführlich behandelt (Meister und Schaefer 2008).

Die mütterliche Erkrankung war in einigen Fällen der Grund für den medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch. Zum hohen Anteil der Schwangerschaftsabbrüche in der exponierten Kohorte (29,6 vs. 2,9%) tragen aber vor allem die undifferenzierten, das teratogene Risiko übertreibenden Warnhinweise in den Packungsbeilagen bei. Diese Erfahrung des Verfassers wird von anderen klinisch-teratologischen Zentren bestätigt.

Bei den ausschließlich vor Schwangerschaftswoche 9 exponierten 235 Lebendgeborenen findet sich keine Cumarinembryopathie. In Übersichtsaufsätzen und Lehrbüchern findet man immer wieder den Hinweis auf eine sensible Phase in den Wochen 6 bis 9. Eine kritische Analyse derjenigen Fallberichte, die als Beleg dafür zitiert werden (Cox et al. 1977, Lapedra et al. 1986, Ruthnum und Tolmie 1987, Balde et al. 1988, Hall 1989), lässt Zweifel an der Richtigkeit dieses frühen Zeitfensters

aufkommen. Es ist zumindest nicht eindeutig, dass in diesen Fallberichten ausschließlich vor Woche 9 p.m. behandelt wurde, dass es sich um Cumarin-spezifische Anomalien handelte und dass nicht weitere teratogene Faktoren im Spiel waren. Die zwei in unserer Studie beobachteten Cumarinembryopathien waren deutlich länger als bis Woche 8 bzw. ausschließlich danach exponiert. Allerdings darf man auch aus unserer Studie keine Unbedenklichkeit für den Zeitraum bis Woche 8 ableiten. Denn die von uns beobachtete erhöhte Spontanabortrate könnte das Ergebnis einer frühen embryotoxischen Schädigung sein. Sie kann aber auch, ebenso wie die erhöhte Rate an Frühgeburten, Folge der mütterlichen Grunderkrankung sein.

Die spätere Entwicklung im Alter von 7 bis 15 Jahren wurde in einer Studie an etwa 300 Kindern mit pränataler Cumarinexposition untersucht (van Driel et al. 2001, Wesseling et al. 2000 & 2001). Die durchschnittliche Größe der exponierten Kinder unterschied sich nicht von einer Kontrollgruppe. Keines der exponierten Kinder war hinsichtlich seiner neurologischen Entwicklung deutlich auffällig. Lediglich leichte neurologische Abweichungen traten etwas häufiger auf, wenn die Mutter im 2. oder 3. Trimenon behandelt wurde. Der durchschnittliche IQ unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Allerdings wurden in der CumarinGruppe mit 11 gegenüber 3 mehr Kinder mit einem IQ <80 gezählt, diese 11 Kinder waren jedoch ausschließlich im 2. und 3. Trimenon exponiert und wiesen keine typischen Dysmorphiezeichen auf. Auch hinsichtlich der Verhaltensentwicklung gab es keine Häufung von problematischen Entwicklungen, allenfalls leichte Differenzen bei einzelnen Tests. Drei andere Studien mit insgesamt 72 Kindern fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich körperlicher und mentaler Entwicklung (Chong et al. 1984, Wong et al. 1993, Olthof et al. 1994).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse anderer Autoren ist es wenig wahrscheinlich, dass wir in unserer Studie Kinder übersehen haben, die als Neugeborene unauffällig waren und erst später Symptome einer Cumarinexposition im 1. Trimenon entwickeln.

An der Teratogenität von Vitamin K-Antagonisten besteht kein Zweifel. Aufgrund unserer Ergebnisse können wir jedoch die Frage nach dem Umfang des Risikos für eine Cumarinembryopathie präziser beantworten als das bisher möglich war. Die wichtigste Erkenntnis ist, dass ein Risiko für Cumarinembryopathien bei ausschließlicher Exposition bis Woche 8 p.m. nicht erkennbar ist. Selbst in der gesamten exponierten Kohorte liegt das Embryopathierisiko unter 1%. Dennoch sollte bei Planung einer Schwangerschaft und weiter bestehender Indikation für eine Gerinnungshemmung ein anderes Antikoagulum, z.B. ein Heparin, bevorzugt werden. Wenn ein Wechsel vor der Schwangerschaft für die Mutter zu riskant ist, erscheint es verantwortbar, bis in die Frühschwangerschaft hinein weiter zu behandeln. Bei einigen Erkrankungen, vor allem bei speziellen Herzklappenprothesen, ist eine durchgehende Behandlung der Schwangeren aufgrund eines hohen Thrombose- bzw. Embolierisikos erforderlich. Aufgrund der vor allem nach Schwangerschaftswoche 8 bestehenden Gefahren für eine Cumarinembryopathie und für Hirnblutungen sollte die früher verbreitete Empfehlung einer Wiederaufnahme der Therapie ab Ende des 1. Trimenons sehr kritisch betrachtet werden. Entweder ist eine durchgehende Behandlung zur Sicherheit der Mutter erforderlich oder es sollte spätestens in der Frühschwangerschaft für die gesamte Gravidität auf andere Antikoagulantien umgestellt werden. Der Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft aufgrund einer (versehentlichen) Exposition in der (Früh-)Schwangerschaft ist nicht indiziert. Es gibt jedoch Situationen, in denen die Erkrankung selbst gegen das Austragen einer Schwangerschaft spricht. Generell sollte die Entwicklung des Fetus nach Exposition mit Vitamin K-Antagonisten mittels sonographischer Feindiagnostik kontrolliert werden.

Literaturhinweis:

Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949-57. DOI: 10.1160/TH06-02-0108.

#### **5.4 Statistische Methoden zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Spontanaborten in Beobachtungsstudien am Beispiel Cumarin-exponierter Schwangerschaften**

Fragestellung: Wie kann die Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts in prospektiven Beobachtungsstudien realistisch berechnet werden?

Die Häufigkeit von Spontanaborten ist ein sensibler Indikator für embryotoxische Effekte und gehört neben der Rate an Organfehlbildungen zu den wesentlichen Endpunkten, die in prospektiven Schwangerschaftsverlaufsstudien ermittelt wird. Üblicherweise errechnet man relative Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften. Diese auf einfachen Verhältniszahlen beruhende Herangehensweise kann zu grob verfälschten Ergebnissen führen. Sie berücksichtigt nicht, dass die zur Studienpopulation gehörenden Schwangerschaften weder von Beginn an noch zu einem identischen späteren Schwangerschaftszeitpunkt erfasst werden. Bezogen auf das Schwangerschaftsalter ist die Studienpopulation charakterisiert durch ständige Zugänge (neu gemeldete Schwangerschaften) und Abgänge (Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche). Die Häufigkeit von Spontanaborten ist in jenen Studien geringer, die vorwiegend oder ausschließlich bereits voran geschrittene Schwangerschaften auswerten (Wilcox et al. 1981, Goldhaber und Fireman 1991, Rempen 1993, Saraiya 1999, Goldhaber und Fireman 2000, Nybo et al. 2000, Hoesli et al. 2001, Makrydimas et al. 2003).

Die „wahre“ Spontanaborte kann man nur ermitteln, wenn die zu untersuchende Population ab Eisprung identifiziert wird, d.h. wenn alle potentiell schwangeren Studienteilnehmerinnen aufwändig labordiagnostisch „begleitet“ werden. Liegt diese „Laborsituation“ nicht vor, kann eine Schwangere erst dann in die Studienpopulation aufgenommen werden, wenn sie ihre Schwangerschaft erkannt hat. Das ist i.a. nicht vor Woche 5 nach dem 1. Tag der letzten Regel (LMP) der Fall; oft liegt dieser Zeitpunkt deutlich später. Beobachtungsstudien zur Medikamenteneinnahme in

klinisch-teratologischen Zentren setzen voraus, dass die Patientin oder ihre behandelnden Ärztinnen und Ärzte ein „Arzneimittelproblem“ feststellen und mit dem Zentrum Kontakt aufnehmen. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme stellt dann den Studieneintritt dar. Das durchschnittliche Gestationsalter beim Studieneintritt kann in exponierter Kohorte und Kontrollgruppe unterschiedlich sein.

Um das in Beobachtungsstudien übliche Phänomen des „verspäteten“ Studieneintritts („Delayed Entry“) zu berücksichtigen, haben wir eine in der Überlebensstatistik etablierte Methode (Survival Analysis) in die Berechnung von Spontanaborten eingeführt. Sie berücksichtigt, dass die Daten „links gestutzt“ sind (bezogen auf die Zeitachse), d.h. dass man nicht weiß, was mit den Schwangerschaften passierte, die uns hätten gemeldet werden können, aber es nicht wurden, weil sie schon vorher als Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch zuende gingen.

Die Überlebensanalyse errechnet für jeden Schwangerschaftszeitpunkt, wie viele Schwangerschaften der Studienkohorte angehören und damit theoretisch dem Abortrisiko unterliegen - und wie viele tatsächlich als Spontanabort zu diesem Zeitpunkt enden. Die eigentliche Spontanaborthäufigkeit ergibt sich dann aus der kumulativen Inzidenz unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken.

Unter „konkurrierenden Risiken“ versteht man in diesem Zusammenhang Folgendes: Eine Schwangerschaft kann als Spontanabort enden, sie kann aber auch (aus verschiedenen Gründen) abgebrochen werden oder mit einer Lebendgeburt enden. Konkurrierend sind diese Ereignisse (Risiken) deswegen, weil Schwangerschaften, die abgebrochen werden, nicht mehr als Spontanabort enden (und umgekehrt). Konkurrierende Ereignisse beeinflussen die Spontanabortrate ebenso (Susser 1983, Figa-Talamanca und Repetto 1988, Hammerslough 1992, Goldhaber und Fireman 2000) wie der Studieneintritt zu einem späteren Schwangerschaftszeitpunkt: Das Ignorieren des verspäteten Studieneintritts resultiert in zu niedrigen Werten, unterschätzt also die Häufigkeit der Spontanaborte. Die Vernachlässigung der konkurrierenden Ereignisse führt zu einer Überschätzung der Spontanabortrate. Beide

Phänomene werden durch die vom Verfasser vorgestellte Berechnungsmethode berücksichtigt.

Wir wenden unser im Detail dargelegtes Verfahren auf die in unserem Berliner Zentrum erfasste Kohorte von 173 Cumarin-exponierten Schwangeren an und vergleichen diese mit einer Kontrollgruppe von 1.013 nicht exponierten Schwangeren (siehe auch die vorangehend diskutierte Studie zu Vitamin K-Antagonisten). Im Vergleich zu den Ergebnissen der Standardberechnung (Tabelle 11) erhalten wir jetzt deutlich höhere Spontanabortraten in beiden Kohorten (Tabelle 12).

**Tabelle 11: Standardberechnung für die Häufigkeiten von Lebendgeburt, Schwangerschaftsabbruch und Spontanabort**

	<b>Exponiert</b>	<b>Kontrollen</b>
Lebendgeburt	0,53	0,91
Schwangerschaftsabbruch	0,22	0,02
Spontanabort	0,25	0,07

**Tabelle 12: Kumulative Inzidenzen für die Häufigkeiten von Lebendgeburt, Schwangerschaftsabbruch und Spontanabort (adjustiert für „Delayed Entry“)**

	<b>Exponiert</b>		<b>Kontrollen</b>	
	$\hat{p}$	SE	$\hat{p}$	SE
Lebendgeburt	0,35	0,01	0,80	0,001
Schwangerschaftsabbruch	0,29	0,04	0,04	0,01
Spontanabort	0,36	0,05	0,16	0,02

Die von uns vorgestellte Methode ermöglicht eine realistischere Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts als herkömmliche relative Häufigkeiten. Die mit diesem Vorgehen ermittelte Rate von 16% in der Kontrollgruppe entspricht der allgemein angenommenen Häufigkeit von Spontanaborten in der Bevölkerung.

Prinzipiell kann man mit dieser Methode auch Komorbiditäten, z.B. die Zahl von Begleiterkrankungen oder deren Schwere als Risikofaktoren berücksichtigen, allerdings sollten dann größere Kohorten einbezogen werden, um genügend „Power“ für die differenzierten Ergebnisse zu erhalten. Außerdem müssen die Regressionsmethoden angepasst werden - der nächste Schritt unseres Projekts.

Literaturhinweis:

Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies. – Analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 31-35  
doi:10.1016/j.reprotox.2008.06.006.

## **5.5 Schwangerschaftsverläufe nach Isotretinoineinnahme - eine Beobachtungsstudie des PVZ Embryonaltoxikologie Berlin**

Fragestellung: Wie häufig werden vom PVZ Embryonaltoxikologie Schwangerschaften nach versehentlicher Einnahme des teratogenen Retinoids Isotretinoin beobachtet, wie viele dieser Schwangerschaften werden ausgetragen und wie hoch ist das Schädigungsrisiko?

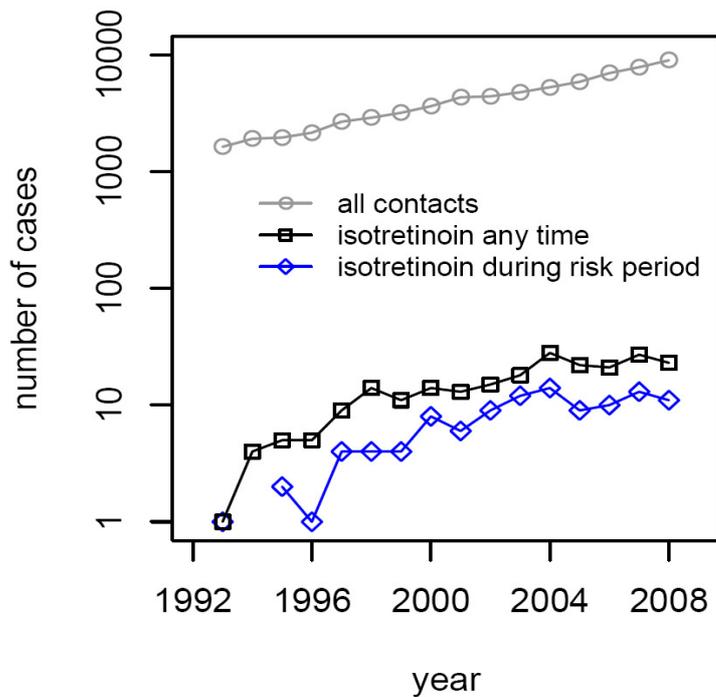
Das Retinoid Isotretinoin wird erfolgreich bei schweren Verlaufsformen der Akne eingesetzt. Neben Thalidomid gehört es zu den stärksten Teratogenen beim Menschen. Es kann Fehlbildungen des äußeren und inneren Ohres, Entwicklungsstörungen an ZNS, Gaumen, Thymus, am Herzen und an anderen Organen verursachen (Lammer et al. 1985 & 1988). In der Literatur werden Fehlbildungsraten bis zu 30% angegeben (Dai et al. 1992, Lammer et al. 1985 & 1987). Isotretinoin hat eine Halbwertszeit von 29 Stunden, im Extremfall kann diese eine Woche betragen (Nulman et al. 1998).

Trotz etablierter Schwangerschaftsverhütungsprogramme, die eine streng reglementierte Verschreibungspraxis, zweifache Kontrazeption und regelmäßige Schwangerschaftstests sowie eine Frist von einem Monat zwischen Therapieende und einer Schwangerschaft fordern, kommt es nach wie vor zu Schwangerschaften unter einer Therapie oder es wird der Sicherheitsabstands von einem Monat zwischen Therapieende und Konzeption nicht eingehalten. Unklar war bisher das Risiko bei Einnahme in der sehr frühen Schwangerschaft, d.h. bis maximal 2 Wochen nach dem Eisprung. Die vorliegende Untersuchung ist die umfangreichste Studie, die prospektiv die Erfahrungen eines Zentrums auswertet und die erste, die dieser Frage anhand von Beobachtungsdaten in der Bundesrepublik Deutschland nachgeht.

Die zwischen 1993 und 2008 im PVZ Embryonaltoxikologie gesammelten Daten zeigen, dass die Anzahl der Anfragen zum Risiko von Isotretinoin in der Schwangerschaft nicht abnehmen sondern etwa proportional zur Gesamtzahl aller

Schwangerschaftsanfragen zunehmen (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3: Anzahl der Schwangerschaften mit Isotretinoineinnahme im kontraindizierten Zeitraum im Vergleich zu allen Anfragen zu Isotretinoin und zur Gesamtzahl aller Anfragen im Zusammenhang mit einer Medikation in der Schwangerschaft**



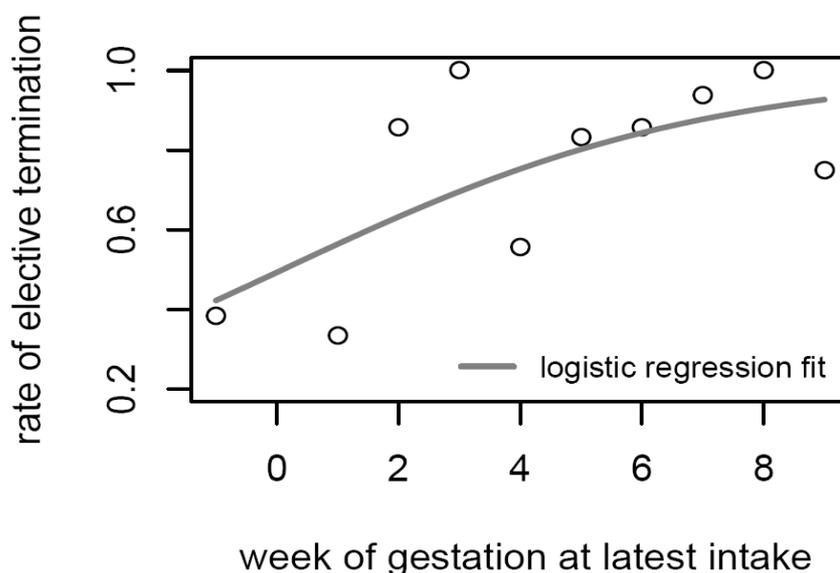
Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 108 Schwangerschaften prospektiv erfasst. Der weitaus größte Teil der Schwangerschaften, deren Ausgang bekannt ist, wurde abgebrochen (76%). Unter den 18 Lebendgeborenen wies nur ein Kind eine sogenannte große Fehlbildung auf (Ventrikelseptumdefekt), fünf Schwangerschaften endeten als Spontanabort (siehe auch Tabelle 13). Sowohl die Rate großer Fehlbildungen als auch die Häufigkeit der Spontanaborte sind nicht signifikant erhöht gegenüber einer nicht exponierten Kontrollgruppe und liegen unter den in früheren Arbeiten publizierten Werten. Die Spontanabortrate ist allerdings aufgrund der hohen Anzahl abgebrochener Schwangerschaften vorsichtig zu bewerten, da diese eine höhere Abortrate maskieren könnten. Aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation und der starken Verzerrung durch die sehr hohe Abbruchrate bei diesem

erwiesenermaßen teratogenes Medikament ist eine differenzierte statistische Analyse der Abortrate, wie in der vorangehenden Arbeit vorgestellt, nicht sinnvoll.

Keiner der Schwangerschaftsabbrüche erfolgte aufgrund pathologischer Befunde beim Feten. Je später die letzte Einnahme von Isotretinoin erfolgte, desto höher ist die Rate abgebrochener Schwangerschaften (siehe Abbildung 4).

Weder die in Tabelle 14 dargestellten Entwicklungsstörungen unter den 18 lebend geborenen Kindern noch die Daten zu abortierten Schwangerschaften, soweit vorliegend, lassen Retinoid-typische Anomalien erkennen. Allerdings waren die 18 Kinder vorwiegend in der sehr frühen Schwangerschaft exponiert: 6 von 1 Monat vor Konzeption bis zur letzten Regel, 2 bis zur Konzeption, 3 bis Woche 4 nach LMP, 3 bis Woche 5 (einschl. 1 Zwillingspärchen), 1 bis Woche 6, 1 bis Woche 7 und 2 bis Woche 12.

**Abbildung 4: Trend der Rate abgebrochener Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der letzten Isotretinoineinnahme**



Soweit Daten zum Schulabschluss bzw. Beruf vorliegen, ergeben sich keine Hinweise darauf, dass eine Vernachlässigung der geforderten kontrazeptiven Maßnahmen Ausdruck mangelnder Allgemeinbildung ist – im Gegenteil Frauen mit weitergehendem

Bildungsabschluss sind sogar überrepräsentiert. In der Gruppe derer, die keine Kontrazeption betrieben, befanden sich sogar 9 Frauen, die im Gesundheitswesen tätig waren.

Unsere Studie erlaubt die Schlussfolgerung, dass bei einer versehentlichen Therapie bis in die sehr frühe Schwangerschaft (bis Woche 4 nach LMP) offenbar ein geringeres Risiko für Fehlbildungen vorliegt, als die allgemein angenommenen 30%. Dies sollte kein Argument für mehr Leichtfertigkeit im Umgang mit diesem riskanten Medikament sein, aber im Falle einer versehentlichen Exposition in die individuelle Risikocharakterisierung einfließen und bei einer Entscheidung über das Austragen der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Auf der anderen Seite muss dringend erörtert werden, wie die Schwangerschaftsverhütungsprogramme effizienter gestaltet werden können und wie dem im Einzelfall offenbar maßgeblichen Wandel der Selbstwahrnehmung einer Frau, der Aufnahme einer neuen Partnerschaft etc. nach wirksamer Behandlung einer Akne Rechnung getragen werden kann.

**Tabelle 13: Schwangerschaftsverläufe nach Isotretinoin-Exposition**

	<b>Isotretinoin</b>	<b>Kontrollen</b>
Informative Schwangerschaften	91 (100)	366 (100)
ETOP*	69/91 (75,8)	7/366 (1,9)
Spontanaborte	5/91 (5,5)	37/366 (10,1)
Spontanaborte (nach Abzug der ETOPs)	5/22 (22,7)	37/359 (10,3)
Lebendgeborene	18**/91 (19,8)	328**/366 (88,0)
Alle Fehlbildungen	3/18 (16,7)	28/329*** (8,5)
Große Fehlbildungen	1/18 (5,6)	12/329*** (3,7)

() Prozentangaben;

\* ETOP = Schwangerschaftsabbruch; \*\* einschl. 1 Zwillingspaar in der Isotretinoingruppe und 4 Zwillingspaaren und 1 Drillingsgeburt in der Kontrollgruppe;

\*\*\* einschl. 1 Fehlbildung bei 1 Schwangerschaftsabbruch

**Tabelle 14: Fehlbildungen nach Isotretinoineinnahme (Klassifizierung nach Merks et al. 2003, Rasmussen et al. 2003)**

<b>Große Anomalien</b>	<b>Details</b>
Kleiner VSD	Isotretinoin an 10 Tagen zwischen Woche 8 und 12, Tagesdosis 5 mg
<b>Kleine Anomalien</b>	
Transientes neonatales "schiefes Schreigesicht", keine Fazialisparese. Leichte Hüftdysplasie	Isotretinoin Woche 4,6 - 5,4, Tagesdosis 20 mg. Orale Kontrazeption bis Woche 6,2 mit 2 mg Dienogest + 0,03 mg Ethinylestradiol
PFO, Frühgeborenes Woche 35, Doppler mit 3 Wochen normal	Isotretinoin bis Woche 2, Tagesdosis 20 mg

VSD = Ventrikelseptumdefekt; PFO = persistierendes Foramen ovale

Literaturhinweis:

Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome- an observational study of the Berlin institute for clinical teratology and drug risk assessment during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2009; 281: 221-7. DOI: 10.1007/s00404-009-1112-2.

## 6 Zusammenfassende Diskussion

Eine wesentliche Voraussetzung für die Gesundheit eines Kindes ist die wirksame und für das Ungeborene sichere Behandlung seiner Mutter, wenn diese während der Schwangerschaft erkrankt. Heute, 50 Jahre nach Contergan, ist zwar nicht zu befürchten, dass wir von einem Medikament überrascht werden, das zunächst als harmlos eingeführt wurde und sich dann als starkes Gift für die Embryonalentwicklung entpuppte. Arzneimittelgesetze und Zulassungsbedingungen sorgen heute dafür, dass ein neues Medikament umfangreichen Testsystemen unterzogen wird, die unter anderem seine Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung in standardisierten Tierversuchsreihen untersuchen. Die Ergebnisse dieser präklinischen Tests sind jedoch nicht einfach auf die Situation beim Menschen übertragbar. Viele im Tierversuch teratogene Medikamente haben sich in therapeutischer Anwendung beim Menschen als nicht riskant für den Embryo erwiesen. Zu den meisten Medikamenten gibt es jedoch zu wenige Erfahrungen, um belegen zu können, dass das Mittel beim Menschen nicht zu den im Tierversuch beobachteten Schäden führt. Und im Falle einiger beim Menschen teratogener Medikamente fehlen Daten, um den Umfang des Risikos bemessen zu können. Auch bei bekannten Teratogenen wird nicht jedes im sensiblen Zeitraum exponierte Kind geschädigt. Viele Medikamente sind mit pauschalen Warnhinweisen versehen, die Ärztinnen und Ärzte sowie Schwangere verunsichern. Im Alltag verursachen diese nicht selten Ratlosigkeit und falsche Entscheidungen. Man weiß nicht, wie man eine Schwangere behandeln soll und darf. Da etwa jede zweite Schwangerschaft ungeplant entsteht, kommt es, zumal bei Langzeitmedikation, nicht selten zu einer „versehentlichen Mitbehandlung“ des Embryos in einer unerwarteten Frühschwangerschaft. Gelegentlich werden dann auch notwendige Behandlungen abrupt unterbrochen. Oder eine lange gewünschte Schwangerschaft wird aus Furcht vor einer Schädigung abgebrochen, obwohl eigentlich keine Indizien für ein embryotoxisches Risiko beim Menschen vorliegen.

Um solchen Folgen unsicherer Risikobewertungen abzuweichen, brauchen wir mehr Daten beim Menschen. Aus ethischen Gründen können Schwangere nicht zu wissenschaftlichen Zwecken vorsätzlich mit Medikamenten behandelt werden. Statt dessen kann man aber jene Schwangeren, die in Unkenntnis ihrer Schwangerschaft behandelt wurden oder trotz bestehender Schwangerschaft behandelt werden müssen, befragen und die gewonnenen Daten einer Auswertung zuführen.

Klinisch-teratologische Institute wie unser Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie bieten eine optimale Infrastruktur zur systematischen Erhebung und Auswertung solcher Daten. Jedoch müssen bestimmte methodische Aspekte berücksichtigt werden, um Fehlerquellen einzudämmen und die Ergebnisqualität zu optimieren.

Die vorliegende Arbeit diskutiert vor dem Hintergrund der über 20jährigen Erfahrung in unserem Berliner Institut methodische Besonderheiten bei der Erhebung und Verarbeitung von Beobachtungsdaten zur Arzneimittelverträglichkeit in der Schwangerschaft. Am Beispiel ausgewählter Medikamentengruppen wird aufgezeigt, wie sich der Kenntnisstand zur vorgeburtlichen Entwicklungstoxizität bzw. zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft verbessern lässt.

Die in die vorliegende Arbeit einbezogenen Studien wurden vom Verfasser initiiert, weil die Datenlage beim Menschen unzureichend war, die betreffenden Medikamente für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter relevant sind, z.T. Hinweise auf Schäden aus Tierversuchen vorliegen und im Beratungsalltag häufig eine Fehleinschätzung des Risikos beobachtet wird. Aufgrund des Umfangs der seit 1988 gewachsenen Datenbank unseres Instituts und des multizentrischen Vorgehens sind die vorgelegten Studien die umfangreichsten, die zu den betreffenden Medikamentengruppen in der Schwangerschaft bisher publiziert wurden.

Voraussetzung für valide Datensätze ist ein strukturiertes Vorgehen bei der Datenerhebung während und nach der Schwangerschaft. Hierzu wurden vom Verfasser Vorgaben im Rahmen seiner Vorstandsarbeit in der europäischen

Fachgesellschaft ENTIS entwickelt und die Harmonisierung von Verfahrensabläufen in den europäischen Zentren vorangetrieben. Die Beratungs-assoziierte Datenerhebung in klinisch-teratologischen Einrichtungen besitzt gegenüber anderen Datenquellen den Vorteil, die tatsächlich erfolgte Medikamenteneinnahme zeitnah und verlässlich zu erfassen und aufgrund des prospektiven Vorgehens das ganze Spektrum von Auswirkungen vorgeburtlicher Toxizität vom Spontanabort bis zu postnatalen Funktionsstörungen beobachten zu können. Im Gegensatz zu einer regionalen oder nationalen „flächendeckenden“ Erfassung aller Schwangeren und deren Medikation besticht unsere Vorgehensweise durch ihren Ressourcen schonenden Ansatz. Sowohl die Beratung suchenden Ärztinnen und Ärzte als auch das Forschungsinteresse des klinisch-teratologischen Zentrums konzentrieren sich auf unzureichend untersuchte und potentiell schädigende Medikamente.

Basierend auf langjährigen Erfahrungen mit der Auswertung von Medikamentenwirkungen in der Schwangerschaft hat der Verfasser methodische Vorgehensweisen entwickelt, die den spezifischen Merkmalen von Beobachtungsdaten Rechnung tragen, wie z.B. Heterogenität sowie potentiellen „Bias“ und auf diese Weise dazu beitragen, die Ergebnisqualität von Observationsstudien zu Arzneimittelwirkungen auf das ungeborene Kind zu optimieren.

#### *Sind Gyrasehemmstoff-Antibiotika beim Menschen teratogen?*

Gyrasehemmstoffe bzw. Fluorochinolone, als Antibiotika bei *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Problemkeimen besonders im gramnegativen Bereich indiziert, verursachen in Tierversuchen eine Schädigung (statisch belasteter) juveniler Gelenkknorpelstrukturen nach postpartaler Exposition bei Beagle-Hunden und Nagern. Aufgrund der daraus häufig abgeleiteten Befürchtung, eine pränatale Exposition könne zu Skelettentwicklungsstörungen beim Menschen führen, initiierte der Verfasser eine multizentrische Studie. Die Ergebnisse dieser bisher umfangreichsten publizierten Untersuchung zu Gyrasehemmstoffen deuten nicht auf ein vorgeburtliches Risiko hin.

Die Häufigkeit der angeborenen Fehlbildungen, der Spontanaborte und der Frühgeburten liegt nicht über den Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung. Die beobachteten Fehlbildungen sind heterogen und ein bestimmtes Muster an Anomalien ist nicht erkennbar. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse, die unsere Untersuchung als umfangreichste Kohorte einbezog, wurde ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Gyrasehemmstoffen im 1. Trimenon gefunden (Bar-Oz et al. 2009).

Unsere Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass im Falle einer Infektion mit Keimen, die nicht auf die besser untersuchten Antibiotika der Wahl für Schwangere (Penicilline, Cephalosporine, Makrolide) ansprechen, auch Gyrasehemmstoffe eingesetzt werden können; solche mit hinreichendem Erfahrungsumfang (Norfloxacin, Ciprofloxacin) sollten dann möglichst bevorzugt werden. Die Exposition mit einem Gyrasehemmstoff in der Frühschwangerschaft stellt keinen Grund für die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs oder für invasive vorgeburtliche Diagnostik dar. Bei den weniger gut untersuchten Vertretern dieser Gruppe sollte die fetale Entwicklung mittels sonographischer Feindiagnostik kontrolliert werden.

*Gibt es Hinweise darauf, dass die tierexperimentell beobachteten teratogenen Effekte von Calciumantagonisten auch beim Menschen relevant sind?*

Calciumantagonisten werden vor allem zur Behandlung des Hypertonus und als Antiarrhythmika verwendet. Der Hypertonus gehört zu den häufigsten behandlungsbedürftigen chronischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. Daher stellt sich nicht selten die Frage nach der Verträglichkeit einer solchen Therapie für den Embryo. In Tierversuchsreihen wurden distale Extremitätenfehlbildungen beobachtet. In einer multizentrischen Studie haben wir die Daten von 299 im 1. Trimenon behandelten Schwangeren ausgewertet und einer Kontrollgruppe von 806 Schwangeren gegenüber gestellt, die keine suspekten Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die

Frühgeburtenrate bei den Exponierten höher und das Geburtsgewicht auch bei ausschließlicher Betrachtung der reif geborenen Kinder geringer. Allerdings unterlag das Geburtsgewicht einem Einfluss durch das beitragende Zentrum (Zentrums-Heterogenität) und auch die Grunderkrankung schien einen größeren Einfluss zu haben als die Medikamentenexposition. Die Rate an Fehlbildungen war nicht signifikant unterschiedlich. Auch wurde keine Häufung von Extremitätendefekten beobachtet. Die Häufigkeit der Spontanaborte war nicht erhöht.

Aus den Ergebnissen unserer Studie lassen sich keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko von Calciumantagonisten im Allgemeinen und auf eine Übertragbarkeit der in Tierversuchen beobachteten Extremitätendefekte im Besonderen erkennen. Vor allem die besser untersuchten Vertreter dieser Gruppe, wie Nifedipin und Verapamil können daher bei entsprechender Indikation eingesetzt werden. Eine Therapie mit Calciumantagonisten während der Embryogenese erfordert weder invasive Diagnostik noch die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs.

*Wie hoch ist das Risiko für eine Cumarinembryopathie und wann beginnt der sensible Zeitraum für eine derartige Schädigung?*

Nicht selten ist auch im gebärfähigen Alter eine Behandlung mit Antikoagulanzen aufgrund thrombembolischer Ereignisse oder Herzklappenersatz erforderlich. Zu den in der Langzeittherapie verwendeten oralen Antikoagulanzen mit Vitamin K-Antagonismus zählt in Deutschland vor allem das Cumarinderivat Phenprocoumon.

In die vom Verfasser durchgeführte multizentrische Studie wurden insgesamt 666 Schwangere mit Vitamin K-Antagonisten einbezogen. Aufgabe dieser mit Abstand umfangreichsten Studie zu dieser Medikamentengruppe war es, das Ausmaß des Risikos für eine Cumarinembryopathie präziser zu beschreiben als das bisher möglich war. Der Verfasser konnte aufzeigen, dass eine Cumarinembryopathie kaum zu erwarten ist, wenn ausschließlich bis Woche 8 p.m. behandelt wurde. Selbst in der gesamten exponierten Kohorte liegt das Embryopathierisiko unter 1%. Dennoch sollte

bei Planung einer Schwangerschaft und bei fortbestehender Indikation für eine Gerinnungshemmung weiterhin ein anderes Antikoagulanz, z.B. ein Heparin, bevorzugt werden. Der Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft aufgrund einer (versehentlichen) Exposition in der (Früh-)Schwangerschaft ist nicht indiziert. Nach einer Exposition mit Vitamin K-Antagonisten sollte die Entwicklung des Fetus mittels sonographischer Feindiagnostik kontrolliert werden.

*Wie kann die Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts in prospektiven Beobachtungsstudien realistisch berechnet werden?*

Die Häufigkeit von Spontanaborten ist ein sensibler Indikator für embryotoxische Effekte und gehört neben der Rate an Organfehlbildungen zu den wesentlichen Parametern, die in prospektiven Schwangerschaftsverlaufsstudien ermittelt werden können. Um das in Beobachtungsstudien übliche Phänomen des verspäteten Studieneintritts zu berücksichtigen, haben wir eine in der Überlebensstatistik etablierte Methode (Survival Analysis) in die Berechnung von Spontanaborten eingeführt. Sie berücksichtigt, dass die Daten „links gestutzt“ sind (bezogen auf die Zeitachse), d.h. dass man nicht weiß, was mit den Schwangerschaften passierte, die uns hätten gemeldet werden können, aber es nicht wurden, weil sie schon vorher als Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch zuende gingen. Ein zweites statistisch zu berücksichtigendes Phänomen sind die „konkurrierenden Risiken“: Eine Schwangerschaft kann als Spontanabort bzw. intrauteriner Fruchttod enden, sie kann aber auch (aus verschiedenen Gründen) abgebrochen werden oder mit einer Lebendgeburt enden. Konkurrierend sind diese Ereignisse deswegen, weil Schwangerschaften, die abgebrochen werden, nicht mehr als Spontanaborte enden (und umgekehrt). Das Ignorieren des verspäteten Studieneintritts unterschätzt die Häufigkeit der Spontanaborte. Die Vernachlässigung der konkurrierenden Ereignisse führt zu einer Überschätzung der Spontanabortrate. Beide Phänomene werden durch die vom Verfasser vorgestellte Berechnungsmethode berücksichtigt.

Wir wenden unser im Detail dargelegtes Verfahren auf die in unserem Berliner Zentrum erfasste Kohorte von 173 Cumarin-exponierten Schwangeren an und auf eine Kontrollgruppe von 1.013 nicht exponierten Schwangeren. Die von uns vorgestellte Methode ermöglicht eine realistischere Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts als herkömmliche relative Häufigkeiten. Die mit diesem Vorgehen ermittelte Rate von 16% in der Kontrollgruppe entspricht der allgemein angenommenen Häufigkeit von Spontanaborten in der Bevölkerung.

*Wie häufig werden vom PVZ Embryonaltoxikologie Schwangerschaften nach versehentlicher Einnahme des teratogenen Retinoids Isotretinoin beobachtet, wie viele dieser Schwangerschaften werden ausgetragen und wie hoch ist das Schädigungsrisiko?*

Isotretinoin gehört neben Thalidomid zu den stärksten Teratogenen beim Menschen. Es kann zu Fehlbildungen des äußeren und inneren Ohres, des ZNS, Gaumens, Thymus, Herzens und anderer Organe führen. Fehlbildungsraten bis zu 30% werden angegeben. Trotz etablierter Schwangerschaftsverhütungsprogramme werden uns weiterhin Schwangerschaften unter einer Therapie berichtet. Die zwischen 1993 und 2008 im PVZ Embryonaltoxikologie gesammelten Beobachtungen zeigen, dass die Anzahl der Anfragen zum Risiko von Isotretinoin in der Schwangerschaft nicht abnehmen sondern etwa proportional zur Gesamtzahl aller Schwangerschaftsanfragen zunehmen.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 108 Schwangerschaften prospektiv erfasst. Der weitaus größte Teil wurde abgebrochen (76%). Unter den 18 Lebendgeborenen wies nur ein Kind eine große Fehlbildung auf (Ventrikelseptumdefekt), fünf Schwangerschaften endeten als Spontanabort. Bei keinem der Kinder oder der abortierten Feten wurde eine retinoidtypische Anomalie beobachtet. Allerdings waren die 18 lebend geborenen Kinder vorwiegend in der sehr frühen Schwangerschaft exponiert. Unsere Studie erlaubt die Schlussfolgerung, dass bei einer versehentlichen

Therapie bis in die sehr frühe Schwangerschaft (bis Woche 4 nach LMP) offenbar ein geringeres Risiko für Fehlbildungen vorliegt, als die allgemein angenommenen 30%. Dies sollte kein Argument für mehr Leichtfertigkeit im Umgang mit diesem riskanten Medikament sein, aber im Falle einer versehentlichen Exposition in die individuelle Risikocharakterisierung einfließen und bei einer Entscheidung über das Austragen der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Auf der anderen Seite muss dringend erörtert werden, wie die Schwangerschaftsverhütungsprogramme effizienter gestaltet werden können und wie dem im Einzelfall offenbar maßgeblichen Wandel der Selbstwahrnehmung einer Frau, der Aufnahme neuer Partnerschaftsbeziehungen etc. nach wirksamer Behandlung einer Akne Rechnung getragen werden kann. Unsere Daten ergeben keine Hinweise darauf, dass eine Vernachlässigung der geforderten kontrazeptiven Maßnahmen Ausdruck mangelnder Allgemeinbildung ist.

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengestellten Studienergebnisse und methodischen Vorschläge tragen in erheblichem Maße zur Präzisierung des Medikamentenrisikos in der Schwangerschaft bei. Eine genauere Kenntnis des Risikos bzw. der Sicherheit von Medikamenten erleichtert es, im Sinne einer vergleichenden Bewertung eine geeignete Arzneimittelbehandlung auszuwählen und nach vermeintlich suspekter Therapie über die Notwendigkeit von Interventionen zu entscheiden. Darüber hinausgehend hat der Verfasser Alternativen zur etablierten Risikoklassifikation von Medikamenten in der Schwangerschaft entwickelt, die eine situationsangepasste Interpretation und Kommunikation von Daten zur vorgeburtlichen Toxizität beinhalten. Dabei wird unterschieden zwischen Therapieempfehlungen auf der Basis einer *populationsbezogenen* Interpretation von Risikodaten (relativen Risiken) und Entscheidungshilfen zum Risikomanagement im Einzelfall auf der Basis *individueller* Risikointerpretation. Auch dies hat dazu beigetragen, dass heute eine wesentlich differenziertere (quantifizierende) Charakterisierung von Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft möglich ist als es noch vor 20 Jahren der Fall war.

## 7 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei der Beurteilung entwicklungstoxischer Auswirkungen von Medikamenten beim ungeborenen Kind ist man auf Untersuchungen angewiesen, die auf Beobachtungsdaten beruhen. Aufgrund der Heterogenität der im „klinischen Alltag“ gewonnenen Daten bedürfen diese Observationsstudien jedoch einer besonderen Auswertungsmethodik und Interpretation. Dies gilt insbesondere für die Berechnung von Spontanabortwahrscheinlichkeiten. Die vorgelegten Arbeiten des Verfassers tragen dazu bei, die Qualität und Validität von Studien zur Entwicklungstoxizität von Medikamenten zu verbessern. Auf diese Weise leisten sie einen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit für das ungeborene Kind.

Die exemplarisch dargestellten Arzneimittelstudien zusammenfassend, kann Folgendes resümiert werden: Calciumantagonisten können als Antihypertensiva in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden, wenn die Mittel der 1. Wahl (z.B. Methyldopa) nicht infrage kommen. Bei Infektionen mit Problemkeimen in der Schwangerschaft können Gyrasehemmstoffe (insbesondere die besser erprobten, wie z.B. Norfloxacin und Ciprofloxacin) zur antibiotischen Therapie verwendet werden. Bei Planung einer Schwangerschaft unter Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten sollte auf ein Heparin umgestellt werden, wenn weiterhin eine Gerinnungshemmung erforderlich ist. Auf der anderen Seite muss bei Exposition bis Woche 8 (nach LMP) nicht mit einem nennenswerten Risiko für eine Cumarinembryopathie gerechnet werden.

Weder bei den Gyrasehemmstoffen, noch bei Calciumantagonisten oder Vitamin K-Antagonisten liegt nach Einnahme im 1. Trimenon ein Risiko vor, dass zur Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs Anlass gibt. Auch invasive Diagnostik ist in keinem Falle indiziert. Bei einigen Medikamenten, wie den Vitamin K-Antagonisten und den wenig erprobten Vertretern der anderen in dieser Habilitationsschrift diskutierten Arzneigruppen sollte eine sonographische Feindiagnostik zur Kontrolle der fetalen

Entwicklung empfohlen werden. Außerdem muss ggf. auf besser untersuchte Mittel umgestellt werden.

Im Zusammenhang mit einer Isotretinoinexposition kurz vor oder während einer Schwangerschaft muss aufgrund unserer Ergebnisse das individuelle Risiko differenzierter beurteilt werden, als es bisher üblich war. Offenbar ist das Schädigungsrisiko in der sehr frühen Schwangerschaft deutlich geringer als die generell angenommenen 30%. Daher ist auch bei diesem Medikament nicht unkritisch ein Schwangerschaftsabbruch zu erörtern. Auf der anderen Seite erfordert das Nichtbefolgen des etablierten Schwangerschaftsverhütungsprogramms neue Ansätze einer wirksameren Informationsvermittlung an Frauen im gebärfähigen Alter.

Die Beurteilung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft beruht überwiegend auf Beobachtungsdaten. Zukünftige Bemühungen müssen darauf abzielen, deren Qualität zu erhöhen, dies betrifft u.a. die Übermittlung pädiatrischer Befunde an unser Pharmakovigilanzzentrum. Der Beobachtungszeitraum nach der Geburt sollte über die pädiatrische Vorsorgeuntersuchung U3 hinaus verlängert werden, um Entwicklungsauffälligkeiten, die erst mit Latenz sichtbar werden, erfassen - und deren Assoziation mit einer vorgeburtlichen Medikation prüfen zu können.

Eine weitere Differenzierung des teratogenen Risikos ist von der Aufdeckung pharmakogenetisch definierter Subkohorten in der Bevölkerung zu erwarten, also der Identifizierung jener Schwangeren, die bzw. deren Kinder disponiert sind, auf bestimmte Teratogene tatsächlich mit einer Entwicklungsstörung zu reagieren. Eine prädisponierende genetische Disposition könnte der Grund dafür sein, dass bei den meisten Teratogenen nicht alle im sensiblen Zeitraum exponierten Embryonen geschädigt werden sondern nur ein kleiner Teil. Ansätze zu solchem Vorgehen wurden bereits an anderer Stelle diskutiert (Polifka und Friedman 2002, Rasmussen et al. 2002, Graham und Shaw 2005, Schaefer 2005, Kishi et al. 2008). Eine Identifikation disponierter Individuen könnte dazu beitragen, diese gezielt vor einer Exposition zu

schützen, also schon vor einer Schwangerschaft unter allen Umständen auf  
Medikamente ohne teratogenes Potential einzustellen.

## 8 Zusammenfassung

Eine wesentliche Voraussetzung für die Gesundheit eines Kindes ist die wirksame und für das Ungeborene sichere Behandlung seiner Mutter, wenn diese während der Schwangerschaft erkrankt. Die für das Kind entscheidende Abschätzung des embryo- und fetotoxischen Risikos von Medikamenten hat mit zwei Unzulänglichkeiten zu kämpfen: 1) aus den Angaben in der Fachinformation oder der gängigen pharmakologischen Literatur lässt sich das Risiko häufig nicht verlässlich ablesen und 2) zu vielen Medikamenten ist die wissenschaftliche Datenbasis unbefriedigend. Bis auf wenige Ausnahmen werden Schwangere nicht an klinischen Studien beteiligt. Es gibt praktisch keine randomisierten Studien zur Fragestellung der Embryo- und Fetotoxizität beim Menschen. Das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie als eines der größten Einrichtungen dieser Art in Europa bietet mit seiner Datenerhebung einen alternativen methodischen Ansatz. Es verfügt über eine geradezu optimale Infrastruktur, um Schwangerschaften mit suspekter oder unzureichend untersuchter Medikation zu protokollieren und auszuwerten. Die Motivation der wegen individueller Risikobewertungen und Therapieempfehlungen anfragenden Ärztinnen und Ärzte oder Patientinnen gewährleistet eine hohe Kooperationsbereitschaft bei der strukturierten Datenerhebung während der Schwangerschaft und bei späteren Nachfragen zum Schwangerschaftsausgang. Die auf diese Weise gewonnenen Daten können einer Einzelfallanalyse und einer epidemiologischen Auswertung zugeführt werden.

In der vorliegenden Habilitationsschrift entwickelt der Verfasser methodische Ansätze für die Erhebung und Verarbeitung von Beobachtungsdaten zur Arzneimittelverträglichkeit in der Schwangerschaft und demonstriert am Beispiel ausgewählter Medikamentengruppen, wie sich der Kenntnisstand zur vorgeburtlichen Entwicklungstoxizität - und damit die Arzneisicherheit für das ungeborene Kind verbessern lässt:

Aus einer multizentrischen, prospektiven Studie zu Gyrasehemmstoff-Antibiotika mit 549 vorwiegend im 1. Trimenon exponierten Schwangerschaften ergeben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate oder spezifische teratogene Effekte. Auch bei den vor allem zur antihypertensiven und antiarrhythmischen Therapie verwendeten Calciumantagonisten ergeben sich in einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 299 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren keine Hinweise auf Teratogenität. Dies steht im Gegensatz zu tierexperimentellen Ergebnissen. Bei den zur Langzeitantikoagulation eingesetzten Vitamin K-Antagonisten lässt sich mit Hilfe einer multizentrischen Beobachtungsstudie unter Einbeziehung von 666 exponierten Schwangeren und einer Kontrollgruppe zeigen, dass die gefürchtete Cumarinembryopathie seltener ist als bisher angenommen und dass offenbar kein nennenswertes Risiko für diese Entwicklungsstörung besteht, wenn der Vitamin K-Antagonist bis Woche 8 (nach letzter Regel) abgesetzt wird. Ferner führt der Verfasser ein neues Verfahren in die Berechnung der Spontanaborthäufigkeit ein, in dem die Methode der Überlebensanalyse unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken auf Schwangerschaftsverläufe angewendet wird. Diese Methode führt zu einer realistischeren Abschätzung der Häufigkeiten von Spontanaborten als der üblicherweise verwendete Quotient aus der Anzahl der beobachteten Aborte bezogen auf die Gesamtzahl der Studienpopulation. Selbst etablierte Schwangerschaftsverhütungsprogramme verhindern nicht, dass Teratogene wie das Isotretinoin während einer Schwangerschaft eingenommen werden. Der Verfasser findet keine Hinweise darauf, dass eine Vernachlässigung der geforderten kontrazeptiven Maßnahmen Ausdruck mangelnder Allgemeinbildung ist. Trotz des hohen teratogenen Potentials muss das Risiko individuell sorgfältig bewertet werden, da bei ausschließlicher Exposition in der sehr frühen Schwangerschaft das Schädigungsrisiko offenbar geringer ist als ursprünglich angenommen.

Die in dieser Habilitationsschrift vorgelegten methodischen Vorgehensweisen und epidemiologischen Ergebnisse tragen zur Präzisierung des Medikamentenrisikos in der

Schwangerschaft bei. Eine genauere Kenntnis erleichtert die Auswahl einer geeigneten Behandlung im Rahmen einer vergleichenden Risikoabschätzung und die Entscheidung über Interventionen nach vermeintlich suspekter Therapie. Die vom Verfasser erarbeiteten Ergebnisse, die von ihm herausgegebenen Fachbücher in deutscher und englischer Sprache sowie die Initiativen der von ihm mit begründeten europäischen klinisch-teratologischen Fachgesellschaft ENTIS ermöglichen heute eine erheblich differenziertere Bewertung und Kommunikation von Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft auch im internationalen Maßstab als dies noch vor 20 Jahren der Fall war.

## **9 Literaturverzeichnis**

### **9 A Eigene Publikationen, auf die verwiesen wird und die nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.**

Schaefer C. Major birth defects and classical anticonvulsants – How to resume the risk? (Abstract) *Reprod Toxicol* 2004; 19: 244-5.

Schaefer C. Umweltbedingte vorgeburtliche Entwicklungsschäden. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrg.): *Molekulargenetische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. S. 431-465. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2005.

Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy – 15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 331-43.

Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, 7. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer, München, Jena 2006.

Schaefer C, Peters PWJ, Miller R (eds). *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment*, 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier/Academic Press, Amsterdam, New York 2007.

Schaefer C. Off-label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. *Der Frauenarzt* 2007; 48: 20-5.

Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schöndorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome - Methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 36-41.

## 9 B Publikationen anderer Autoren

Andrews EB, Tennis P. Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1181-3.

Balde MD, Breitbach GP, Wettstein A, et al. [Tetralogy of Fallot following coumarin administration in early pregnancy-an embryopathy?] *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 182-3.

Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones - a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143: 75-8.

Bellemin B, Carlier P, Vial T, Robert E, Jean-Pastor MJ. Misoprostol exposure during pregnancy: a french collaborative study (Abstract; persönl. Mitteilung).

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob and Stahl. *Birth Defects Research A* 2003; 67: 207-8.

Chernoff EA, Hilfer SR: Calcium dependence and contraction in somite formation. *Tissue Cell* 1982; 14: 435-49.

Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1070-3.

Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Commun Genet* 2002; 5: 8–12.

Cotrufo M, DeFeo M, DeSanto LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35-40.

Cox DR, Martin L, Hall BD. Asplenia syndrome after fetal exposure to warfarin. *Lancet* 1977; 26; 2: 1134.

Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599–606.

David M, Pachaly J, Vetter K. Perinatal outcome in Berlin (Germany) among immigrants from Turkey. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 271–8.

van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001; 107: 123-9.

van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins: overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66:127-40.

Eléfant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic agent information centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. *Teratology* 1992; 46: 35–44.

EMEA (European Medicines Agency), Committee for medicinal products for human use (CHMP): Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. London, July 2008.

EUROCAT 2008: <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive/search.cgi>

Felix RJ, Jones KL, Johnson KA, McCloskey CA, Chambers CD, for the Organization of Teratology Information Services (OTIS) Collaborative Research Group.

Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: The Organization of Teratology Information Services Project. *Birth Defects Research (A)* 2004; 70: 944-7.

Figa-Talamanca I, Repetto F. Correcting spontaneous abortion rates for the presence of induced abortion. *Am J Public Health* 1988; 78: 40–2.

Garbis JM, Robert E, Peters PWJ. Experience of two teratology information services in Europe. *Teratology* 1990; 42: 629–34.

Goldhaber MK, Fireman BH. The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology* 1991; 2: 33–9.

Goldhaber MK, Fireman BH. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981–1991. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 287–9.

Graham JM Jr, Shaw GM. Gene-environment interactions in rare diseases that include common birth defects. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 856-7.

Gregg NM. Congenital cataract following German measles in mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3: 35–46.

Hall BD. Warfarin embryopathy and urinary tract anomalies: possible new association (letter). *Am J Med Genet* 1989; 34: 292-3.

Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122–40.

Hammerslough CR. Estimating the probability of spontaneous abortion in the presence of induced abortion and vice versa. *Public Health Rep* 1992; 107: 269–77..

Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of Teratology Information Services (TIS). *Reprod Toxicol* 2007; 23: 125–32.

Hancock RL, Ungar WJ , Einarson A, Goodstadt M, Koren G. Providing information regarding exposures in pregnancy: a survey of North American Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 381-7.

Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, et al. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001; 100: 106–9.

Howe AM, Webster WS. The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillofacial hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology* 1992; 46: 379–90.

ICBDSR 2006: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/Report2006.pdf>

Johnson KA, Weber PA, Jones KL, Chambers CD. Selection bias in teratology information service pregnancy outcome studies. *Teratology* 2001; 64: 79–82.

Källén B. Epidemiology of human reproduction. Boca Raton: CRC Press, 1988.

Källén B. The safety of antidepressant drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 357-70.

Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983; 308: 424-32.

Kishi R, Sata F, Yoshioka E, Ban S, Sasaki S, Konishi K, Washino N. Exploiting gene-environment interactions to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 191-203.

Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987; 35: 68A.

Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41

Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A et al. Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet* 1988; 43: A 58.

Lapiedra OJ, Bernal JM, Ninot S, et al. Open heart surgery for thrombosis of a prosthetic mitral valve during pregnancy. Fetal hydrocephalus. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986; 27: 217-20.

Lenz W. Kindliche Fehlbildungen nach Medikament während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 2555-6.

Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by piperidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28: 59-64.

Lozo E, Riecke K, Schwabe R, Vormann J, Stahlmann R. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 1755-9.

Magee LA, Schick B, Donnerfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 23–8.

Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D, et al. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6–10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 368–72.

Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 211–30.

Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 1989; 320: 19-23.

Nulman I, Berkovitch M, Klein J et al. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 926–30.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–12.

Olthof E, De Vries TW, Touwen BC, et al. Late neurological, cognitive and behavioural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Early Hum Dev* 1994; 38: 97-109.

Pastuszek AL, Schüller L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-5.

Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMJA* 2002; 167: 265-73.

Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen: Mainzer Modell. *Kinderarzt* 1997; 28: 557-65.

Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Under-attending free antenatal care is associated with adverse pregnancy outcomes. *BMC Public Health* 2007; 7: 268.

Rasmussen SA, Lammer EJ, Shaw GM, Finnell RH, McGehee RE Jr, Gallagher M, Romitti PA, Murray JC; National Birth Defects Prevention Study. Integration of DNA sample collection into a multi-site birth defects case-control study. *Teratology* 2002; 66: 177-84.

Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA. National birth defects prevention study. Guidelines for case classification for the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res (A)* 2003; 67: 193–201.

Rempen A. The incidence of abortions of viable pregnancies in the first trimester. Zentralbl Gynakol 1993; 115: 249–57 [Review German].

Rodriguez-Escudero FJ. The economic implication in pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet 1981; 19: 231–7.

Rösch C. Ätiologie angeborener Fehlbildungen. Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2003.

Rote Liste 2008, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/M 2008, rote Seite 413.

Ruthnum P, Tolmie JL. Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. Teratology 1987; 36: 299-301.

Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, et al. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981–1991. Am J Epidemiol 1999; 149: 1025–9.

Savitz DA, Kaufman JS, Dole N, Siega-Riz AM, Thorp Jr JM, Kaczor DT. Poverty, education, race, and pregnancy outcome. Ethn Dis 2004; 14: 322–9.

Schlüter G: Osterotoxic effect of ciprofloxacin on Beagle dogs. In: Proceeding of 1st International ciprofloxacin workshop, Leverkusen (Bayer), 6-8 Nov. 1985, p. 61-70.

Schüler L, Ashton PW, Sanseverino MT. Teratogenicity of misoprostol. Lancet 1992; 339: 437.

Schüler L, Pastuszek A, Sanseverino MTV et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 147–51.

Schwarz JA, Bass R, Holz-Slomczyk M, Völler RH, Wartensleben H. Therapieversuche mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen (Compassionate Use) und zugelassenen Arzneimitteln (Off-label Use). *Pharm Ind* 1999; 61: 309-14.

Sørensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 397–401.

Sørensen HT, Steffensen FH, Olesen C, Nielson GL, Pedersen L, Olsen J. Pregnancy outcome in women exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 1998;12: 383–4.

Stahlmann R, Förster C, Van Sickle D. Quinolones in children. *Drug Saf* 1993; 9: 397-403.

Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Kociok K, Vormann J, Günther T, Stürje H, Baumann-Wilschke I, Merker H-J. Joint cartilage lesions induced by ofloxacin treatment or magnesium-deficiency during postnatal development of rats. In: *Aspects of teratology*, Vol 1. Marburg: Tectum, 1996, pp 146-9.

Stahlmann R. Children as a special population at risk--quinolones as an example for xenobiotics exhibiting skeletal toxicity. *Arch Toxicol* 2003; 77: 7-11.

Susser E. Spontaneous abortion and induced abortion: an adjustment for the presence of induced abortion when estimating the rate of spontaneous abortion from cross-sectional studies. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 305–8.

Villalbí JR, Salvador J, Cano-Serral G, Rodríguez-Sanz MC, Borrell C. Maternal smoking, social class and outcomes of pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 441–7.

Warkany J, Nelson RC. Appearance of skeletal abnormalities in the offspring of rats retarded on a deficient diet. *Science* 1940; 92: 383–4.

Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Behavioural outcome of school-age children after prenatal exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2000; 58: 213-24.

Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, et al. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2001; 63: 83-95.

Wilcox J, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 548–53.

Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: *Handbook of teratology*, Vol. 1. Wilson JD, Frazer FC (eds.). New York: Plenum Press, 1977; 309-55.

Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 45: 17-21.