

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

DISSERTATION

Analyse des embryotoxischen Risikos einer mütterlichen  
Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon in  
der Schwangerschaft

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eleanor Hüttel

aus Berlin

Datum der Promotion: 8. Dezember 2017

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	2
Summary .....	3
Eidesstattliche Versicherung .....	4
Ausführliche Anteilserklärung .....	5
Auszug aus InCites™ Journal Citation Reports® Thomson Reuters .....	7
Originalpublikation .....	8
Lebenslauf .....	18
Komplette Publikationsliste .....	19
Danksagung .....	20

# Zusammenfassung

## Einleitung

Cumarin-Derivate wirken teratogen und bei einer Anwendung über das 1. Trimenon hinaus auch fetotoxisch. Die bisherigen Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft beruhen fast ausschließlich auf Daten zu Warfarin. Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und Generika) ist das in Deutschland zur oralen Antikoagulation am häufigsten verwendete Cumarin-Derivat. Es wird u. a. zur Behandlung und Prophylaxe arterieller und venöser Thrombosen und Embolien eingesetzt. Phenprocoumon hat mit 6,5 Tagen die längste Halbwertszeit dieser Substanzklasse (Warfarin im Vergleich nur ca. 40 h).

Die Untersuchung im Rahmen dieses Promotionsvorhabens hat zum Ziel, die Falldokumentationen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie Berlin zur Anwendung von Phenprocoumon in der Schwangerschaft auszuwerten. Dies soll die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen.

## Methodik

Das Design der vorliegenden Studie ist eine prospektive Kohortenstudie. In die Exponiertengruppe eingeschlossen wurden prospektiv erfasste Schwangere, die mindestens eine Exposition im Zeitraum fünf Wochen vor dem 1. Tag der letzten Regel bis Schwangerschaftswoche 12+6 Phenprocoumon eingenommen haben. Als Kontrollgruppe dienen im gleichen Zeitraum erfasste Schwangerschaften, die weder Cumarin-Derivaten noch anderen bekannten Teratogenen oder Fetotoxinen ausgesetzt waren. Beide Gruppen rekrutieren sich aus den archivierten, prospektiv erfassten Schwangerschaftsdaten des Instituts im Zeitraum 1988 bis 2014. Hauptfragestellung dieser Studie war die Ermittlung des Risikos für Fehlbildungen und Spontanaborte nach mütterlicher Phenprocoumonanwendung im 1. Trimenon.

## Ergebnis

408 Schwangerschaften mit Phenprocoumontherapie im 1. Trimenon wurden mit 1642 Kontrollschwangerschaften verglichen. Es gab keinen Fall von Warfarinembryopathie in der exponierten Gruppe. Die Gesamtfehlbildungsrate war signifikant erhöht (7,4% vs. 2,3%; adjustiertes odds ratio [OR<sub>adj</sub>] 2,14; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,4 – 3,4). Bei frühzeitigem Absetzen der Therapie bis zur vollendeten 5. Schwangerschaftswoche (SSW) war das Fehlbildungsrisiko gleich dem der Kontrollgruppe (2,4% vs. 2,3%; OR<sub>adj</sub> 1,07; 95% CI 0,2 – 3,6). Mit zunehmender Einnahmedauer über SSW 7 hinaus steigt das Fehlbildungsrisiko bis auf das Fünffache des Risikos der Kontrollgruppe (10,8% vs. 2,3%; OR<sub>adj</sub> 5,18; 95% CI 2,0 – 11,6).

Das Spontanabortrisiko betrug 38,0%, in der Kontrollgruppe waren es 17,5% (adjustiertes Hazard ratio (HR<sub>adj</sub>) 2,9; 95% CI 2,2 – 3,9). Die Einnahmedauer hat auch hier einen signifikanten Einfluss auf das Risiko (HR<sub>adj</sub> 1,12; 95% CI 1,01 – 1,25 pro zusätzlich eingenommener Woche).

## Schlussfolgerung

Phenprocoumon besitzt ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte. Beides scheint zeitabhängig zu sein und steigt bei einer Einnahme über SSW 5 hinaus signifikant an. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über diese Risiken aufgeklärt werden und ihren Menstruationszyklus kennen, um spätestens direkt nach Eintreten einer (ungeplanten) Schwangerschaft (z.B. auf Heparine) umzustellen, wenn es die mütterliche Grunderkrankung erlaubt.

# Summary

## Introduction

Coumarin derivatives carry a teratogenic risk and are fetotoxic when used beyond the first trimester. Experience in pregnancy is mainly based on warfarin. Phenprocoumon is the preferred coumarin derivative in Germany. It is used for treatment and prophylaxis of arterial and venous thrombosis and embolism. Its half-life of 6.5 days is much longer than that of warfarin (40 hours).

This study evaluates the outcome of phenprocoumon exposed pregnancies ascertained by the German Embryotox institute. Study goal is to enhance the safety of anticoagulative treatment in pregnancy.

## Methods

The design of this study is a prospective cohort study. The exposed group consists of women with at least one exposure to phenprocoumon anytime during 5 weeks before the first day of the last menstrual period and gestational week (GW) 12 + 6. The comparison cohort consists of pregnancies neither exposed to coumarin derivatives nor to other known teratogens or fetotoxicants. Exposed and comparison pregnancies were identified through the institute's risk consultation activities between 1988 and 2014. The main focus of this study was to assess the risks of birth defects and spontaneous abortion (SAB) after maternal exposure to phenprocoumon during the first trimester.

## Results

408 pregnancies exposed to phenprocoumon during the 1<sup>st</sup> trimester were compared to 1.642 non exposed pregnancies. There was no typical warfarin embryopathy in our exposed cohort. The overall rate of major birth defects was significantly increased (7.4% vs. 2.3%; adjusted odds ratio [ORadj] 2.14; 95% confidence interval [CI] 1.4 – 3.4). When treatment was stopped until 5 completed GW the rate of major malformations was comparable with the non-exposed cohort (2.4% vs 2.3%; ORadj 1.07; 95% CI 0.2 – 3.6). With increasing duration of exposure longer than GW 7 the rate of major birth defects increased up to fivefold (10.8% vs 2.3%; ORadj 5.18; 95% CI 2.0 – 11.6).

The overall risk of SAB was 38.0% vs. 17.5% (adjusted hazard ratio (HRadj) 2.9; 95% CI 2.2 – 3.9). The time of discontinuation had significant influence on the SAB risk (Hazard ratio [HR] 1.12; 95% CI 1.01 – 1.25 per each additional week).

## Conclusion

Phenprocoumon increases the risk for birth defects and spontaneous abortion. Both risks appear to be time-dependent and significantly increase with prolonged exposure beyond GW 5. Women of childbearing age should be informed about these risks and advised to carefully observe their menstrual cycle in order to ensure treatment switch (e.g. to heparins) latest during early pregnancy if maternal disease permits.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eleanor Hüttel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Analyse des embryotoxischen Risikos einer mütterlichen Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon in der Schwangerschaft* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

# Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Frau Eleanor Hüttel hatte folgenden Anteil an der Publikation

*Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C, **Pregnancy outcome of first trimester exposure to the Vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment.**, Thromb Haemost. 2017 May 3;117(5):870-879. doi: 10.1160/TH16-11-0838. Epub 2017 Feb 23.,*

die aus einer am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie durchgeführten prospektiven Kohortenstudie hervorging.

Beitrag im Einzelnen:

Bei der von Frau Hüttel in ungeteilter Erstautorenschaft erstellten Publikation handelt es sich um die Veröffentlichung der Studiendaten zur Studie „Analyse des embryotoxischen Risikos einer mütterlichen Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon in der Schwangerschaft“.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Einfluss einer mütterlichen Phenprocoumontherapie auf den Feten und den Schwangerschaftsverlauf untersucht. Hauptfragestellungen waren hierbei die Risikoquantifizierung für kindliche Fehlbildungen und für Spontanaborte.

Die Studie wurde von Frau Hüttel in folgenden Schritten geplant, registriert, analysiert und ausgewertet:

- Erstellung des Studienprotokolls
- Beantragung eines Ethikvotums durch die Ethikkommission der Charité
- Anmeldung der Studie im Deutsche Studienregister (DKMS)
  
- Suche aller registrierten maternalen Phenprocoumonanfragen zur Schwangerschaft in der Institutsdatenbank VigilanceOne im festgelegten Studienzeitraum (1986 – 2014)
  
- Identifizierung der Exponiertenkohorte, die dem Expositionszeitraum des Studienprotokolls entsprachen, Heraussuchen der Original-Beratungsprotokolle

Es wurden insgesamt 408 abgeschlossene Schwangerschaften mit mütterlicher Phenprocoumon-Exposition und 1642 Kontrollschwangerschaften in die Studie eingeschlossen.

- Datenbereinigung bei der Exponiertenkohorte nach Plausibilitätsprüfungen, Fehlerkorrekturen, Ergänzungen der Daten (nach Abgleich mit den Originalberatungsbögen)
- Erstellung einer Kontrollkohorte im Verhältnis 1:4
- Datenbereinigung bei den Kontrollschwangerschaften nach Plausibilitätsprüfungen, Fehlerkorrekturen, Ergänzungen der Daten (Unterstützung durch eine Dokumentarin)
- Identifikation der Fehlbildungen, Erstellung einer Klassifikationsliste
- Datenanalyse/ Statistische Berechnung von Spontanabortrisiken und Fehlbildungsraten, Überlegungen zu Darstellungsmöglichkeiten der Zeitabhängigkeit von Risiken (unter Mitwirkung von Frau Dr. Evelin Beck - Koautorin)

Frau Hüttel war ebenfalls hauptverantwortlich für die Verfassung der Publikation, die sie unter Supervision von Prof. Dr. Christof Schaefer erstellte. Alle Koautoren gaben hilfreiches Feedback, wodurch die Publikation in ihre endgültige Fassung gebracht werden konnte.

Konkrete Arbeiten bei der Manuskriptentstehung:

- Submission des Manuskriptes und Überarbeitung nach Begutachtung im Peer-Review-System
- Erstellung der Graphiken und Tabellen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

**Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2015 Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: 'HEMATOLOGY' Selected Category Scheme: WoS**

**Platz 11 von 70 Journals in der Category "Hematology" ←**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LEUKEMIA	22,423	12.104	0.063000
2	BLOOD	158,083	11.847	0.350640
3	CIRCULATION RESEARCH	47,491	11.551	0.085030
4	HAEMATOLOGICA	14,110	6.671	0.041750
5	BLOOD REVIEWS	2,200	6.627	0.004980
6	Journal of Hematology & Oncology	2,188	6.263	0.006790
7	ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY	32,993	5.969	0.056960
8	STEM CELLS	20,716	5.902	0.040440
9	BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY	22,562	5.812	0.042970
10	JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	15,844	5.565	0.042080
11	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	16,829	5.255	0.031310
	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY			
12	HEMATOLOGY	5,457	5.039	0.010810
13	AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY	7,830	5.000	0.018950
14	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	16,233	4.929	0.030330
15	Lancet Haematology	150	4.889	0.000320
16	SEMINARS IN HEMATOLOGY	2,200	4.438	0.004180
17	JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY	16,731	4.165	0.024330
18	BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION	8,944	3.980	0.023700
19	TRANSFUSION MEDICINE REVIEWS	1,164	3.878	0.002790
20	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	6,904	3.777	0.019460



## Originalpublikation

Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. **Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment.** Thromb Haemost. 2017 May 3;117(5):870-879.

DOI-Verlinkung:

<http://dx.doi.org/10.1160/TH16-11-0838>





















# Lebenslauf

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

# Komplette Publikationsliste

## Veröffentlichte Abstracts

Hüttel E., Beck E., Meister R., Schaefer C., Risk increase of spontaneous abortion associated with maternal phenprocoumon therapy depends on time of treatment discontinuation during first trimester, Reproductive Toxicology Volume 60, April 2016, p. 174, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.03.010>

## Buchbeiträge

In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber- Schöndorfer C, eds. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8th ed. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2012.

Weber- Schöndorfer C., Hüttel E., Kap. 2.13 Antineoplastische Mittel S.342-363

Hüttel E., Kap. 2.19 Phytotherapeutika. S.482-497

Hüttel E., Kap. 4.13 Alternative Heilmittel, Vitamine, Mineralien und anderes S.727-731

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christof Schaefer, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen, die intensive Betreuung dieser Arbeit und die konstruktive Kritik bei der Erstellung der Publikation.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin danke ich für ihre Unterstützung sowie für die Beratungs- und Dokumentationstätigkeit, die Grundlage für diese Arbeit waren.

Frau Dr. Stephanie Padberg danke ich für die wissenschaftliche Betreuung und vielen Erklärungen.

In besonderem Maße möchte ich mich bei Frau Dr. Stefanie Hultsch für ihr stets offenes Ohr, ihre motivierende Unterstützung und ihr geduldiges Korrekturlesen der englischen Texte bedanken.

Bei meinen Ko-Autoren Frau Dr. Evelin Beck und Prof. Dr. Reinhard Meister bedanke ich mich für ihre Unterstützung bei der Datenanalyse.