

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

DISSERTATION

**Sicherheit einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon –
Eine Beobachtungsstudie zum Schwangerschaftsausgang
und angeborenen Fehlbildungen**

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Lucas William Pritchard
aus Offenbach am Main

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Meister R, Schaefer C. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol*. 2018 Aug;79:32-38. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.003. Epub 2018 May 12. PMID: 29763655.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	13
1.1 Embryonalentwicklung und Einfluss teratogener Substanzen	13
1.2 Studien zur Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft.....	13
1.3 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin	15
1.4 EUROCAT	16
1.5 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).....	18
1.5.1 Pharmakologische Eigenschaften, therapeutischer Einsatz und Nebenwirkungsprofil	18
1.5.2 Ibuprofen.....	20
1.6 Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von NSAID in der Schwangerschaft	21
1.7 Allgemeine Studienlage zur Arzneimittelsicherheit von NSAID in der Schwangerschaft.....	22
1.7.1 Andere Arbeiten des PVZ Embryonaltoxikologie zu NSAID.....	22
1.7.2 Studien anderer Arbeitsgruppen zu NSAID und Spontanabortrisiko.....	23
1.7.3 Studien anderer Arbeitsgruppen zu NSAID und Fehlbildungsrisiko.....	23
1.8 Studienziel und Fragestellungen	25
2 Methoden	26
2.1 Studienplanung	26
2.2 Studienfälle.....	26
2.3 Die exponierte Studienkohorte	28
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der exponierten Fälle	28

2.3.2	Qualitätskontrolle der Daten	29
2.4	Die Kontrollkohorte	30
2.5	Klassifizierung der Fehlbildungen.....	31
2.6	Statistische Auswertung	31
2.6.1	Mütterliche Charakteristika	32
2.6.2	Schwangerschaftsausgang.....	33
2.6.3	Einteilung der Fehlbildungen	34
2.6.4	Neonatale Charakteristika.....	35
2.6.5	Expositionsprofil der Ibuprofenkohorte.....	35
2.6.6	Sensitivitätsanalysen der Ibuprofen-langzeitexponierten Schwangerschaften	35
2.7	Bearbeitungsprogramme	36
2.8	Systematische Literaturrecherche	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Identifikation relevanter Studien	38
3.2	Generierung der Ibuprofen-exponierten Studienkohorte	38
3.3	Mütterliche Charakteristika	40
3.4	Schwangerschaftsausgang	43
3.5	Angeborene Fehlbildungen	47
3.6	Neonatale Charakteristika	50
3.7	Expositionsprofil der Ibuprofenkohorte	52
3.8	Sensitivitätsanalysen entsprechend der Expositionsdauer.....	53
3.8.1	Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Schwangerschaftsausgang	53
3.8.2	Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Fehlbildungen	54
3.8.3	Ibuprofenexposition \geq 30 Tage	56
4	Diskussion.....	57
4.1	Studienkohorten	58

4.2	Schwangerschaftsausgang	58
4.2.1	Spontanaborte	58
4.2.2	Induzierte Schwangerschaftsabbrüche	60
4.2.3	Totgeburten	60
4.3	Angeborene Fehlbildungen	61
4.4	Diskussion der Fehlbildungen organsystemspezifisch	64
4.4.1	Herz/Gefäße	64
4.4.2	Nieren und Harnwege	65
4.4.3	Extremitäten.....	66
4.4.4	Augen	66
4.4.5	Nervensystem.....	66
4.4.6	Verdauungstrakt	67
4.4.7	Genitale	67
4.4.8	Bauchwand.....	68
4.4.9	Gesichtsschädel.....	69
4.4.10	Andere Organsysteme.....	69
4.5	Neonatale Charakteristika	70
4.5.1	Frühgeburtlichkeit	70
4.5.2	Geburtsmaße.....	70
4.6	Sensitivitätsanalyse der Expositionsdauer	71
4.7	Diskussion der Methodik	72
4.7.1	Studienaufbau und Datenbasis	72
4.7.2	Vergleichbarkeit der Kohorten	73
4.7.3	Qualitätssicherung der Daten	74
4.8	Schlussfolgerungen.....	77
5.	Literaturverzeichnis	78
	Eidesstattliche Versicherung	83

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	85
Lebenslauf.....	87
Vollständige Publikationsliste	88
Danksagungen	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Der Prozess der Auswahl der Ibuprofen-Studienkohorte.....	39
Abbildung 2 - Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge	45
Abbildung 3 - Geschlechtsspezifische Verteilung der Geburtsgewichtsentilen.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Einteilung der großen Fehlbildungen nach EUROCAT-Klassifikation.....	17
Tabelle 2 - Ein- und Ausschlusskriterien der exponierten Fälle	28
Tabelle 3 - Mütterliche Charakteristika	40
Tabelle 4 - Medikationsindikation	42
Tabelle 5 - Schwangerschaftsausgang.....	43
Tabelle 6 - Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge.....	44
Tabelle 7 - Spontanabort- und Schwangerschaftsabbruchrate.....	46
Tabelle 8 - Rate der angeborenen Fehlbildungen und Störungen	47
Tabelle 9 - Einteilung der großen Fehlbildungen nach Organsystemen	48
Tabelle 10 - Neonatale Charakteristika der Lebendgeborenen	50
Tabelle 11 - Expositionsintervalle bei Ibuprofeneinnahme \geq sieben Tage	52
Tabelle 12 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Schwangerschaftsausgang	53
Tabelle 13 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Kumulative Inzidenzen	53
Tabelle 14 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Fehlbildungen	54
Tabelle 15 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Fehlbildungen nach Organsystemen	55

Abkürzungsverzeichnis

adj.	Adjustiert
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence interval
COX	Cyclooxygenase
EUROCAT	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
IQR	Interquartile range
kg	Kilogramm
KI	Kumulative Inzidenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
n	Number
NBDPS	National Birth Defects Prevention Study
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PS	Propensity score
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
SDS	Standard deviation scores
SSW	Schwangerschaftswoche
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
vs.	Versus

VSD

ZNS

Ventrikelseptumdefekt

Zentrales Nervensystem

Abstract

Einleitung

Ibuprofen ist ein häufig verwendetes Arzneimittel, auch in der Schwangerschaft. Im ersten und zweiten Trimenon zählt es über einen begrenzten Zeitraum im Rahmen einer analgetischen, antipyretischen oder antiphlogistischen Therapie zu den Medikamenten der ersten Wahl. Die bisherige Studienlage bezüglich des Risikos einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon für angeborene Fehlbildungen und Spontanaborte ist nicht eindeutig. In dieser Kohortenstudie wurde die Sicherheit von Ibuprofen im ersten Trimenon insbesondere für diese Hauptfragestellungen ausgewertet.

Methoden

Eine Studienkohorte im ersten Trimenon Ibuprofen-exponierter Schwangerer (n=1117) wurde mit einer nicht-exponierten Kontrollkohorte (n=2229) verglichen. Alle Studiendaten stammten aus der Datenbank des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Statistische Analysen wurden für definierte Studienendpunkte durchgeführt, mit der Frage nach erhöhten Risiken für angeborene Fehlbildungen oder unerwünschte Schwangerschaftsausgänge. Mütterliche und neonatale Charakteristika beider Kohorten wurden erhoben. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt für Schwangerschaften mit einer Ibuprofenexposition von sieben oder mehr beziehungsweise 30 oder mehr Tagen.

Ergebnisse

In der Ibuprofenkohorte war die Rate an großen Fehlbildungen nicht erhöht (4,8% vs. 4,1%, adjOR 1,11; 95% CI 0,75-1,64). Für spezifische Fehlbildungen zeigte sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko. Die kumulative Inzidenz war in der Ibuprofenkohorte weder für Spontanaborte (15,5% vs. 16,6%, adjHR 0,85; 95% CI 0,65-1,11), noch für induzierte Schwangerschaftsabbrüche (9,9% vs. 10,8%, adjHR 0,88; 95% CI 0,64-1,20) erhöht. Es wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich mütterlicher oder kindlicher Charakteristika zwischen den Kohorten festgestellt.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie lassen nicht darauf schließen, dass die Exposition mit Ibuprofen im ersten Trimenon der Schwangerschaft ein wesentliches Risiko für angeborene Fehlbildungen oder für unerwünschte Schwangerschaftsausgänge darstellt. Ibuprofen kann weiterhin in tagesüblicher Dosierung als Analgetikum, Antipyretikum und Antiphlogistikum der Wahl im ersten Trimenon angewendet werden. Weitere Studien sollten folgen, um die Ergebnisse dieser Studie zu erhärten.

Abstract

Introduction

Ibuprofen is frequently used, also in pregnancy. It is considered as a drug of choice in analgesic, antipyretic or anti-inflammatory therapy in a limited period of time in the first two trimesters. Previous studies concerning the risk of ibuprofen-exposure during the first trimester for major birth defects and adverse pregnancy outcomes show controversial results. This cohort study addresses the safety of ibuprofen-exposure during the first trimester with regard to these study endpoints.

Methods

A study cohort of first trimester ibuprofen-exposed pregnant women (n=1117) was compared to an unexposed control cohort (n=2229). All data were obtained by the German Embryotox database of Charité-Universitätsmedizin Berlin. Statistical analyses were performed evaluating risks for birth defects and adverse pregnancy outcomes. Maternal and neonatal characteristics in both cohorts were compared. Sensitivity analyses considering cases exposed to ibuprofen for seven or more days, as well as cases exposed for 30 or more days were performed.

Results

The exposed cohort showed no increased risk for major birth defects (4,8% vs. 4,1%, adjOR 1,11; 95% CI 0,75-1,64). Furthermore, no significant organ-system specific risk was found. Cumulative incidences were neither significantly elevated for spontaneous abortions (15,5% vs. 16,6%, adjHR 0,85; 95% CI 0,65-1,11), nor for elective terminations of pregnancies (9,9% vs. 10,8%, adjHR 0,88; 95% CI 0,64-1,20). Maternal and neonatal characteristics did not differ substantially between cohorts.

Conclusion

The results of this study do not suggest that the exposure to ibuprofen during the first trimester of pregnancy poses significant risks for birth defects or adverse pregnancy outcomes. Ibuprofen may still be considered as a drug of choice in analgesic, antipyretic or anti-inflammatory therapy in the first trimester. Further studies should follow to corroborate the results of this study.

1 Einleitung

1.1 Embryonalentwicklung und Einfluss teratogener Substanzen

Schädigende äußere Einflüsse in der Schwangerschaft, beispielsweise Arzneimittel, können die Entwicklung eines Embryos oder Fetus beeinträchtigen und werden als Teratogene bezeichnet. Die embryofetale Entwicklung wird in ineinander übergehende Perioden eingeteilt [1]. Kommt es in diesen Phasen zu einer Störung, können unterschiedliche Entwicklungsprozesse des Embryos negativ beeinflusst werden. Am vulnerabelsten ist ein Embryo, der sich in einer Phase der raschen Zellteilung und Zelldifferenzierung befindet. In den ersten zwei Wochen nach Befruchtung, in denen die Furchungsteilungen der Zygote und die Implantation der Blastozyste stattfinden, kann eine Teratogenexposition durch Schädigung aller embryonalen Zellen zu einem Absterben des Embryos führen. Werden in diesem Zeitraum allerdings nur wenige Zellen durch ein Teratogen angegriffen, kann sich der Embryo durch Regulationsmechanismen wieder vollständig und ohne bleibende Defekte erholen. Die Phase der Organogenese birgt das größte Risiko für Entwicklungsstörungen. Da sich die verschiedenen Organsysteme und anatomische Strukturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten entwickeln, gelten für spezifische Fehlbildungen auch unterschiedliche, vulnerable Expositionszeiträume, die sich jedoch auch überschneiden können. Die Organogenese beginnt in Schwangerschaftswoche (SSW) 3 durch die Ausdifferenzierung der drei Keimblätter Ektoderm, Mesoderm und Endoderm, die die Anlagen für die verschiedenen Organsysteme enthalten. Die kritischste Phase, in der der Einfluss teratogener Stoffe zu Organfehlbildungen führen kann, liegt somit in der Embryonalzeit zwischen SSW 3 und 8. An diese schließt die Fetalzeit an, in der sich die Organsysteme ausdifferenzieren und reifen. Teratogene Einflüsse wirken sich in der Regel weniger stark auf den Fetus aus, können jedoch auch zu schweren kongenitalen Fehlbildungen führen [2].

1.2 Studien zur Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

In vielen Situationen ist es für schwangere Frauen therapeutisch notwendig, Arzneimittel einzunehmen. Olesen et al. fügten Daten aus dem dänischen Geburtsregister mit eingelösten Rezepten für Arzneimittel zusammen. Sie ermittelten,

dass 44,2% der untersuchten Frauen während der Schwangerschaft mindestens ein Arzneimittel verschrieben bekommen hatten [3]. Glover et al. befragten eine Kohorte von 578 Schwangeren zu ihrem Medikationsverhalten. 95,8% der Kohorte gaben an, verordnete Arzneimittel während der Schwangerschaft genommen zu haben. 92,6% berichteten von Eigenmedikation mit rezeptfreien Arzneimitteln [4].

Damit Schwangere und die betreuenden Ärztinnen und Ärzte umfassend informiert werden können und um eine intrauterine Fruchtschädigung zu verhindern, ist es erforderlich, ein Höchstmaß an Erkenntnis über eine potentielle Teratogenität der eingesetzten Stoffe zu gewinnen [5]. Schwangeren Frauen sollten einerseits nicht mit (potentiell) schädigenden Arzneimitteln behandelt werden, andererseits sollten ihnen notwendige Arzneimittel mit einem hohen Erfahrungsumfang und Sicherheitsprofil nicht vorenthalten werden.

Da aus ethischen Gründen die Durchführung von randomisierten klinischen Arzneimittelstudien an Schwangeren in der Regel nicht vertretbar ist, ist die Beschaffung von validen Informationen zur Erweiterung der wissenschaftlichen Datenlage zur Sicherheit von vielen medikamentösen Therapien in der Schwangerschaft schwierig. Um dennoch aussagekräftige Schlüsse ziehen zu können, ist die Auswertung von Daten im Rahmen von Beobachtungsstudien (beispielsweise Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien), deren Studienkonzepte unterschiedlich sein können, hilfreich.

In Kohortenstudien werden in der Regel zwei Kohorten gebildet. Dabei wird eine Kohorte, die einem Risikofaktor exponiert ist, mit einer nicht-exponierten Kohorte verglichen [6]. Als Exposition wird in Arzneimittelstudien die Behandlung mit einem bestimmten, zu untersuchenden Wirkstoff bezeichnet. Ein Expositionszeitraum wird definiert, beispielsweise bei Studien in der Schwangerschaft über die gesamte Schwangerschaftsdauer, oder, wie im Fall der vorliegenden Studie, begrenzt auf das erste Trimenon. So können verschiedene definierte Endpunkte und Zielgrößen, wie Schwangerschaftsausgang und Fehlbildungsrate, dokumentiert, ausgewertet und statistisch verglichen werden. Um die Kohorten vergleichbar zu machen, müssen Störgrößen (*Confounder*) ermittelt und in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten [3, 7].

Für eine Fall-Kontroll-Studie wird eine Fallkohorte ausgewählt, die ein bestimmtes Merkmal aufweist. Die Fallkohorten bestehen bei teratologischen Fragestellungen meist

aus Mutter-Kind-Paaren, bei denen eine spezifische, angeborene Fehlbildung beim Kind vorliegt. Diese Fallkohorte wird mit einer Kontrollkohorte verglichen, die „gesunde“, die spezifische Fehlbildung nicht aufweisende Kinder beinhaltet. Dabei ist es essenziell, dass die Kontrollkohorte in möglichst vielen Merkmalen der Fallkohorte gleicht, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounder zu vermeiden. Durch eine retrospektive Betrachtung beider Kohorten lassen sich Rückschlüsse auf potenzielle Teratogene, beispielsweise die Exposition mit bestimmten Arzneimitteln, statistisch ermitteln [8].

Tierexperimentelle Studien zu Arzneimitteln lassen nur bedingt Rückschlüsse auf die Teratogenität eines Stoffes beim Menschen zu. Sie können über die Toxikodynamik und Toxikokinetik eines Wirkstoffes wichtige Erkenntnisse beitragen, sind aber aufgrund erheblicher Artenunterschiede bezüglich Schwangerschaftsdauer, Reifungsgeschwindigkeit und dem plazentaren Stoffaustausch für die klinische Bewertung beim Menschen nur mit Einschränkungen zu verwenden [2, 9].

1.3 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin (PVZ Embryonaltoxikologie) ist eine unter anderem durch die Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderte Einrichtung, die unabhängig von der pharmazeutischen Industrie arbeitet. Es bietet Schwangeren sowie medizinischem Fachpersonal die Möglichkeit einer individuellen Beratung bei Fragen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit. Die Kontaktaufnahme kann telefonisch oder über ein Online-Formular auf der Internetseite www.embryotox.de erfolgen. Im telefonischen Beratungsgespräch werden mit deren Einverständnis Daten zur Mutter, zur Arzneimittelexposition, zur Schwangerschaft und gegebenenfalls zum Kind erhoben und eine Fallakte angelegt. In einem Follow-Up-Prozess werden Daten zum Schwangerschaftsverlauf vervollständigt und weitere Angaben zum Ausgang der Schwangerschaft erhoben (weitere Details sind unter 2.2 beschrieben). Hierzu wird den Frauen circa acht Wochen nach errechnetem Geburtstermin ein standardisierter Fragebogen zugeschickt, der in der Regel postalisch an das Institut zurückgeschickt wird. Bei unklaren oder widersprüchlichen Angaben erfolgt ein Rückruf. Stimmen die

Frauen dem zu, kann auch ein direkter Kontakt zum betreuenden medizinischen Fachpersonal hergestellt werden. Wenn nach wiederholter telefonischer Rückfrage kein Kontakt mehr zu den Frauen hergestellt werden kann, gilt ein Fall als verloren. Alle erhobenen Daten werden in einer Datenbank archiviert. Die Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie bildet die Grundlage für zahlreiche Beobachtungsstudien in den letzten Jahren.

Treten im Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme ein unerwünschter Schwangerschaftsausgang (Abort oder Totgeburt) oder eine angeborene Fehlbildung auf, erfolgt nach entsprechender Prüfung die Meldung des Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW), je nach Zuständigkeit an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Unabhängig von einer direkten Kontaktaufnahme mit dem Institut können aktuelle Informationen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft auf oben genannter Homepage kostenlos erhalten werden. Die Internetseite ermöglicht eine gezielte Suche nach einem bestimmten Arzneimittel, beziehungsweise nach einer bestimmten Erkrankung. Sie liefert Angaben zur aktuellen Studienlage für ausgewählte Arzneimittel, Empfehlungen zu Arzneimitteln der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit und gegebenenfalls alternative Therapievorschläge. Seit 2018 existiert zudem eine kostenlose, mobile App, die die gleichen Suchfunktionen und Informationen bietet [10-12].

1.4 EUROCAT

EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) ist eine von der Europäischen Union geförderte Organisation. Sie erhebt epidemiologische Daten zu kongenitalen Anomalien aus 43 Registern in 23 europäischen Staaten. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, die Prävalenzen angeborener Fehlbildungen zu bestimmen und einheitliche, vergleichbare Standards bezüglich Definitionen, Diagnosen und Terminologien zu schaffen. Durch eine staatenübergreifende Vernetzung werden der europaweite Austausch von Informationen und das Bündeln von Wissen ermöglicht. EUROCAT bietet ein Klassifikationssystem kongenitaler Fehlbildungen [13]. Bezüglich der Beschreibung und Einteilung von Fehlbildungen orientiert sich die vorliegende Studie an den Vorgaben

dieser Klassifikation. Sie unterscheidet zwischen großen Fehlbildungen (*major birth defects*) und kleinen Fehlbildungen beziehungsweise Anomalien (*minor birth defects*). Angeborene Fehlbildungen, die im Rahmen von genetischen Störungen auftreten, werden gesondert betrachtet.

Die großen Fehlbildungen werden in verschiedene Organgruppen eingeteilt. Tabelle 1 zeigt diese Subgruppen und Beispiele dafür auf.

Tabelle 1 - Einteilung der großen Fehlbildungen nach EUROCAT-Klassifikation

Organsystem	Beispiele
Nervensystem	Neuralrohrdefekte (Anenzephalus, Enzephalocele, Spina Bifida), Hydrozephalus, schwere Microzephalie, Arrhinenzephalie, Holoprosencephalie
Augen	Anophthalmie, Mikrophthalmie, angeborene Katarakt, angeborenes Glaukom
Ohren	Anotie
Herz	Truncus arteriosus communis, Double outlet right ventricle, Transposition der großen Arterien, univentrikuläres Herz, Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt, atrioventrikulären Septumdefekt, Fallot-Tetralogie, Klappenstenosen, Klappenatresien, Ebstein-Anomalie, Aortenbogenanomalien, Hypoplastisches Linksherzsyndrom, Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom, totale Lungenvenenfehlmündung, persistierender Ductus arteriosus Botalli als isolierter Herzfehler bei reifgeborenen Neugeborenen
Atemwege	Choanalatresie, zystisch adenomatoide Malformation der Lunge
Gesichtsschädel	Lippenspalten, Kiefer-Gaumenspalten
Verdauungssystem	Ösophagusatresie, tracheoösophageale Fistel, Duodenalatresie, Duodenalstenose, andere Stenosen des Verdauungstrakts, Morbus Hirschsprung, Gallengangsatresie, Pancreas anulare, Zwerchfellhernie
Bauchwand	Gastroschisis, Omphalocele
Urogenitalsystem	Bilaterale Nierenagenesie, Potter-Syndrom, multizystische Nierendysplasie, angeborene Hydronephrose, Blasenektrophie, Urethralklappe, Prune-belly-Syndrom, Hypospadie, unbestimmte Sexualorgane
Extremitäten	Fehlentwicklung der Gliedmaßen, Klumpfüße, Hüft dysplasie, Polydaktylie, Syndaktylie
Andere/Syndrome	Skelettdysplasie, Kraniosynostosen, Amniotisches-Band-Syndrom, Situs inversus, Siamesische Zwillinge, angeborene Hautfehlbildungen, VACTERL

Auflistung der Organsubgruppen der EUROCAT-Klassifikation der großen Fehlbildungen [14]

Kleine Fehlbildungen, beziehungsweise Anomalien, spielen in der Auswertung grundsätzlich keine Rolle, da sie meist einzeln betrachtet nur wenig klinische Relevanz haben. In Kombination mit anderen Fehlbildungen können sie Indikatoren für syndromale Erkrankungen darstellen. Eine Auflistung der einzelnen kleinen Fehlbildungen und Auffälligkeiten findet sich auf der Webseite von EUROCAT [14].

1.5 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

1.5.1 Pharmakologische Eigenschaften, therapeutischer Einsatz und Nebenwirkungsprofil

Als *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) wird eine Medikamentengruppe bezeichnet, deren Hauptwirkung auf einer Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) beruht. COX sind wichtige Enzyme der Prostaglandin- und Thromboxan A₂-Synthese aus Arachidonsäure und sind damit maßgeblich an der Regulation verschiedener Stoffwechselprozesse, insbesondere der Entzündungsmodulation, beteiligt [15, 16]. Es wird zwischen den beiden Isoformen COX-1 und COX-2 unterschieden. Während COX-1 in den meisten Geweben in gleichbleibender Menge kontinuierlich entsteht, wird COX-2 vor allem bei Entzündungsreaktionen vermehrt synthetisiert [17]. Bis auf durch Acetylsalicylsäure (ASS), die die COX irreversibel hemmt, erfolgt die COX-Hemmung durch NSAID reversibel. Durch nicht-selektive Hemmung der COX wird eine verminderte Prostaglandinsynthese erreicht. So wird einerseits die Prostaglandin-vermittelte gesteigerte Schmerzrezeptorempfindlichkeit herabgesetzt und eine analgetische Wirkung erzielt, andererseits werden ein Prostaglandin-induzierter Körpertemperaturanstieg, sowie Prostaglandin-vermittelte Entzündungsreaktionen gehemmt. Die Hemmung der COX-1 führt außerdem zu einer verminderten Bildung von Thromboxan A₂, einem vor allem in Thrombozyten gebildeten Gewebshormon. Es aktiviert die Thrombozytenaggregation und führt zu einer Konstriktion der glatten Muskulatur der Blutgefäße. Zu den nicht-selektiven COX-Hemmern zählen der in dieser Studie untersuchte Wirkstoff Ibuprofen, ASS, Diclofenac, Indomethacin, Naproxen und weitere. Sie werden wegen ihrer oben genannten analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkung zur medikamentösen Therapie eingesetzt. ASS hemmt die COX-1 irreversibel und hat aufgrund dessen die stärkste thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaft der nicht-selektiven COX-Inhibitoren.

Da bestimmte Prostaglandine (Prostaglandin E₂ und I₂) eine Vasodilatation begünstigen, können COX-Inhibitoren außerdem bei Neugeborenen zum medikamentösen Verschluss eines nach Geburt persistierenden Ductus arteriosus (PDA) eingesetzt werden. Vor allem Indometacin und Ibuprofen finden dafür Gebrauch [18-20].

Als Coxibe werden Medikamente bezeichnet, die ausschließlich die COX-2 hemmen. Sie wirken deshalb nicht thrombozytenaggregationshemmend. Weitere Wirkstoffe, die unter anderem COX-inhibierende Eigenschaften aufweisen, sind Paracetamol und Metamizol; sie sind allerdings keine klassischen NSAID. Im Gegensatz zu den oben genannten Medikamenten wirken sie nicht (Paracetamol) beziehungsweise nur wenig (Metamizol) entzündungshemmend [21].

Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann es bei Patienten zu zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Zu den häufigsten zählen gastrointestinale Nebenwirkungen, darunter Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Völlegefühl, Meteorismus und Flatulenz, bis hin zu Schleimhauterosionen und -ulcera. Diese können durch fehlende, Prostaglandin-bedingte Herunterregulation der Magensäureproduktion entstehen. Des Weiteren nimmt die Prostaglandin-vermittelte Bildung der schleimhautprotektiven Magensaftkomponenten Bikarbonat und Mucine ab [21]. Renale Störungen bis hin zum akuten Nierenversagen können ebenfalls eintreten beziehungsweise verstärkt werden, da die Prostaglandin-vermittelte Nierenperfusion abnehmen kann. Es besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, besonders nach Einnahme von Ibuprofen oder Diclofenac [22]. Weitere allgemeine Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Hör- und Sehstörungen, erhöhte Blutungsneigung durch unerwünschte Thrombozytenaggregationshemmung, Analgetika-Asthma durch Wegfall der bronchiodilatatorischen Prostaglandinwirkung und Überwiegen der bronchiokonstriktorischen Wirkung der Leukotriene, sowie Uteruskontraktionshemmung unter Geburt [21].

Aufgrund oben genannter Nebenwirkungen gelten Anwendungsbeschränkungen für NSAID für Patienten mit Nierenerkrankungen, gastrointestinalen Blutungen und entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, sowie bei Frauen im dritten Trimenon der Schwangerschaft, um einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli in der Spätschwangerschaft zu vermeiden [23-30].

1.5.2 Ibuprofen

Ibuprofen ist ein nicht-selektiver COX-Inhibitor und wird dosisabhängig als Analgetikum, Antipyretikum und Antirheumatikum eingesetzt. In Deutschland kann es bis zu einer Dosierung von 400 mg/Tablette rezeptfrei in Apotheken erworben werden. Die Verabreichung erfolgt per os (Saft, Tablette, Schmelztablette), rektal oder, selten, intravenös. Für Kinder ist Ibuprofen ab dem dritten Lebensmonat, beziehungsweise ab einem Körpergewicht größer 6 kg zugelassen. Die Standarddosierung beträgt 8-10 mg/kg Körpergewicht pro Einzelgabe, die Tageshöchstdosis 20-30 mg/kg Körpergewicht. In Ausnahmefällen, beispielsweise bei rheumatischen Erkrankungen, sind Einzeldosen bis 40 mg/kg Körpergewicht möglich [21, 31].

Zu den Indikationen für die Gabe von Ibuprofen zählen insbesondere entzündliche und nichtentzündliche Beschwerden, posttraumatische oder postoperative Schmerzen, oder Kopfschmerzen. Als nicht-Opioid Analgetikum kann es im WHO-Stufenschema der Schmerztherapie in Stufe 1 alleine und in den anderen Stufen in Kombination mit Opioiden eingesetzt werden [32]. Im Rahmen von fieberhaften Infekten wird es häufig verschrieben, vor allem in der Pädiatrie [4, 21, 31]. Ibuprofen kann aufgrund seiner Prostaglandinsynthese-hemmenden Wirkung neben Indometacin ebenfalls zum medikamentösen Verschluss eines PDA eingesetzt werden. Ein PDA betrifft oft Frühgeborene, wobei erhöhte Prostaglandinspiegel als Ursache diskutiert werden [33]. Ein Cochrane-Review zeigte, dass die Gabe von Ibuprofen zum Verschluss eines PDA gleichwertig zur Therapie mit Indometacin einzustufen ist [19]. Als Dosierung wird hierfür ein Schema über drei Tage mit 10 mg/kg Körpergewicht am ersten, beziehungsweise jeweils 5 mg/kg Körpergewicht am zweiten und dritten Tag gewählt [20].

Ibuprofen wird im Allgemeinen besser vertragen als andere NSAID, kann jedoch vor allem gastrointestinale Beschwerden verursachen (1-10%). Aufgrund seiner Nephrotoxizität sollte Ibuprofen nicht regelmäßig bei arterieller Hypertonie oder chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt werden. Eine absolute Kontraindikation besteht ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) kleiner 30 ml/min [21].

1.6 Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von NSAID in der Schwangerschaft

NSAID sind häufig eingesetzte Arzneimittel. Dies betrifft auch die Schwangerschaft, vor allem die frühe Phase, in der manchmal der Umstand der Schwangerschaft der Schwangeren noch nicht bewusst ist. 22,6% der Teilnehmerinnen der *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS) gaben die Einnahme von NSAID im ersten Trimenon der Schwangerschaft an [34].

Zusammen mit Paracetamol zählt Ibuprofen zu den am häufigsten genommenen Schmerzmitteln in der Schwangerschaft. 18% der Teilnehmerinnen der *Stone Epidemiology Center Birth Defects Study* gaben die Einnahme von Ibuprofen in der Frühschwangerschaft an [35].

Die Empfehlungen zur Anwendung von NSAIDs in der Schwangerschaft werden wirkstoffspezifisch und abhängig vom Trimenon gegeben. Manche NSAID dürfen in Deutschland im ersten und zweiten Trimenon, sowie in der Stillzeit nach ärztlicher Rücksprache und nach entsprechender Indikationsstellung eingesetzt werden [21]. Das PVZ Embryonaltoxikologie nennt Ibuprofen neben Paracetamol als Analgetikum und Antiphlogistikum der Wahl für diese Zeiträume [36]. Der Einsatz vieler anderer NSAID wird in der gesamten Schwangerschaft nicht empfohlen, so beispielsweise für Indometacin [37], Piroxicam [38] oder Phenylbutazon [39].

Grundsätzlich ist der Einsatz aller NSAID im dritten Trimenon der Schwangerschaft aufgrund des erhöhten Risikos eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und des erhöhten Risikos eines Oligohydramnions durch eine eingeschränkte fetale Nierenfunktion kontraindiziert [40]. Ein erhöhtes Risiko für persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) nach NSAID-Exposition der Mutter in der Schwangerschaft, vermutlich zusammenhängend mit vorzeitigem Ductus-Verschluss und daraus folgender pulmonalarterieller Druckerhöhung, wird ebenfalls beschrieben [41]. Bei mehrfacher Anwendung im dritten Trimenon oder einzelnen Anwendungen gegen Ende des dritten Trimenons werden sonografische Kontrollen zur Überwachung des fetalen Kreislaufs und zum Ausschluss eines Oligohydramnions empfohlen [36-39, 42, 43].

1.7 Allgemeine Studienlage zur Arzneimittelsicherheit von NSAID in der Schwangerschaft

Die Studienlage zum Risiko für negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und angeborene Fehlbildungen nach NSAID-Exposition ist nicht eindeutig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche in der Online-Literaturdatenbank Pubmed durchgeführt. Sie erbrachte für die Gruppe der NSAID sowohl Publikationen, die einen potentiell ungünstigen Zusammenhang zwischen einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft mit einem Spontanabort, beziehungsweise angeborenen Fehlbildungen zeigten, als auch Studien, die keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko fanden.

Bisher wurden anhand der Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie Studien zum Risiko einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft für ASS, Naproxen, Diclofenac, Metamizol und Coxibe durchgeführt.

1.7.1 Andere Arbeiten des PVZ Embryonaltoxikologie zu NSAID

Padberg et al. untersuchten in einer Kohortenstudie Schwangere, die im ersten Trimenon mit mehr als 300 mg ASS täglich exponiert waren (n=253) im Vergleich zu einer Kohorte Nicht-exponierter (n=501). Das Fehlbildungsrisiko war in der exponierten Kohorte nicht erhöht (adjustierte Odds ratio (adjOR) 0,42; 95% Confidence interval (CI) 0,16-1,12). Das Risiko für Spontanaborte war ebenfalls nicht erhöht (adjustierte Hazard ratio (adjHR) 0,81; 95% CI 0,47-1,38) [44].

In einer Fallserie untersuchten Hultsch et al. n=121 Schwangerschaften mit Naproxen-Exposition im ersten Trimenon. Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte wurde nicht festgestellt [42].

Eine Kohortenstudie zur Diclofenac-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft wies weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen (adjOR 0,59; 95% CI 0,17-2,08), noch ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (adjHR 0,90; 95% CI 0,56-1,46) auf [45].

2017 führten Dathe et al. eine Kohortenstudie zur Medikamentensicherheit von Metamizol im ersten Trimenon durch [46]. Eine Metamizol-exponierte Schwangerenkohorte (n=446) und eine nicht-exponierte Kontrollkohorte (n=887) wurden verglichen. Sowohl das Fehlbildungsrisiko (adjOR 1,15; 95% CI 0,4-3,5), als

auch das Risiko für Spontanaborte (adjHR 0,72; 95% CI 0,5-1,1) waren nicht erhöht. Eine Kohortenstudie zur Coxib-Exposition des PVZ Embryonaltoxikologie mit 174 in der Frühschwangerschaft exponierten Frauen zeigte zwar kein allgemein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (adjOR 0,96; 95% CI 0,28-3,26), allerdings wird empfohlen, auf besser untersuchte Medikamente als Antiphlogistika und Analgetika zurückzugreifen [47].

1.7.2 Studien anderer Arbeitsgruppen zu NSAID und Spontanabortrisiko

Zwei große prospektive Kohortenstudien zeigten kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft: die HR für Spontanaborte lag bei Edwards et al. bei 1,0 (95% CI 0,81-1,23) [48] und bei Daniel et al. bei 1,10 (95% CI 0,99-1,22) [49].

Li et al. ermittelten dagegen ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (adjHR 1,59; 95% CI 1,13-2,24) [50].

Nielsen et al. und Nakhai-Pour et al. führten anhand von Daten aus Arzneimittelrezeptregistern und Geburtenregistern Studien durch, die auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach NSAID-Einnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft hinwiesen. In der Studie von Nielsen et al. lag die OR für Spontanaborten zwischen 2,69 (95% CI 1,81-4,00) und 6,99 (95% CI 2,75-17,74), je nachdem wieviel Zeit zwischen der NSAID-Exposition und dem Eintreten des Spontanaborts lag (je kürzer der Abstand desto höher das Risiko) [51]. Nakhai-Pour et al. ermittelten eine OR von 2,43 (95% CI 2,12-2,79) für Spontanaborte nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon. Darüber hinaus verzeichneten die Autoren ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte spezifisch nach Exposition mit Ibuprofen (OR 2,19; 95% CI 1,61-2,96) [52].

1.7.3 Studien anderer Arbeitsgruppen zu NSAID und Fehlbildungsrisiko

Auch das Fehlbildungsrisiko nach einer NSAID- beziehungsweise Ibuprofenexposition im ersten Trimenon wird kontrovers diskutiert.

Die Auswertung eines schwedischen Geburtsregisters 2001 zeigte kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen allgemein nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (adjOR 1,04; 95% CI 0,84-1,29) [53]. Die Kohortenstudien zur Arzneimittelsicherheit einer NSAID-Exposition im ersten Trimenon von Nielsen et al. (OR 1,27; 95% CI 0,93-1,75) [51], Van

Gelder et al. (OR 0,70; 95% CI 0,4-1,1) [54] und Daniel et al. (OR 1,07; 95% CI 0,96-1,21) [55] zeigten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon. Auch in der Kohortenstudie von Nezvalova-Henriksen et al. wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen festgestellt, insbesondere nicht nach Ibuprofen-Exposition im ersten Trimenon (OR 0,9; 95% CI 0,7-1,2) [56].

Im Gegensatz hierzu ermittelten Ofori et al. (2006) ein gesamt erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (OR 2,21; 95% CI 1,72-2,85). Bei der Betrachtung von Fehlbildungen einzelner Organsysteme war insbesondere das Risiko für Herzseptumdefekte erhöht (OR 3,34; 95% CI 1,87-5,98) [57].

Mehrere Studien, die auf den Daten der *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS) basierten, zeigten erhöhte Fehlbildungsrisiken nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon. Hernandez et al. ermittelten erhöhte Risiken nach Ibuprofen-Exposition im ersten Trimenon für das Auftreten einer Spina bifida (adjOR 1,6; 95% CI 1,2-2,1), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (adjOR 1,3; 95% CI 1,1-1,6) und Bauchwanddefekten (adjOR 2,2; 95% CI 1,4-3,5) [34]. Interrante et al. führten 2017 eine Fall-Kontroll-Studie ebenfalls anhand der Daten der NBDPS durch und fanden erhöhte Risiken für Gastroschisis (OR 1,6; 95% CI 1,3-1,9), Hypospadie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5), Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (OR 1,2; 95% CI 1,0-1,5), Anencephalie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,7), Spina bifida (OR 1,5; 95% CI 1,2-1,8), hypoplastisches Linksherzsyndrom (OR 1,4; 95% CI 1,1-1,8), Pulmonalklappenstenose (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5) und Fallot-Tetralogie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,6) nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon [58].

Torfs et al. (1996) und Mac Bird et al. (2009) ermittelten erhöhte Risiken für Bauchwanddefekte nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon (OR 4,00; 95% CI 1,00-15,99, beziehungsweise OR 1,61; 95% CI 1,23-2,10) [59, 60].

1.8 Studienziel und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, durch eine Beobachtungsstudie Rückschlüsse auf die Sicherheit einer Ibuprofen-Einnahme im ersten Trimenon ziehen zu können. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da Ibuprofen zu den in der Schwangerschaft häufig eingenommenen Schmerzmitteln zählt. Als nicht-verschreibungspflichtiges Medikament kann es in jeder Apotheke rezeptfrei erworben werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, Auswirkungen hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs zu konkretisieren, um Schwangere und betreuende Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich möglicher Risiken einer Ibuprofeneinnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft noch besser beraten zu können.

Hauptfragestellungen

Diese Studie soll

- das Risiko für angeborene Fehlbildungen allgemein und für angeborene Fehlbildungen spezifischer Organsysteme nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon im Vergleich zu einer Kontrollkohorte evaluieren, sowie
- das Risiko für Spontanaborte nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon im Vergleich zur Kontrollkohorte untersuchen.

Nebenfragestellungen

Ferner soll

- eine mögliche Abhängigkeit der Expositionsdauer der Ibuprofeneinnahme im ersten Trimenon analysiert werden,
- das Risiko für Frühgeburtlichkeit nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon im Vergleich zur Kontrollkohorte evaluiert werden
- und geprüft werden, ob eine Ibuprofenexposition im ersten Trimenon zu einem niedrigeren Geburtsgewicht im Vergleich zur Kontrollkohorte führt.

2 Methoden

2.1 Studienplanung

Es wurde eine Kohortenstudie basierend auf den dokumentierten Daten des PVZ Embryonaltoxikologie durchgeführt. Sie ist Teil einer Reihe verschiedener Kohortenstudien zu NSAID-Expositionen in der Schwangerschaft, die sich auf potentiell teratogene Auswirkungen fokussieren. Es wurde vorab ein gemeinsames Studienprotokoll angefertigt, das die Studienziele definiert und das Studiendesign beschreibt. Außerdem wurden darin die Einschlusskriterien für die exponierten Studienkohorten, sowie Kriterien für die Generierung der Kontrollkohorte festgelegt.

Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin geprüft und freigegeben (EA4/029/16) und unter DRKS00011140 im Deutschen Register Klinischer Studien registriert.

Aus dem archivierten Datenpool des PVZ Embryonaltoxikologie wurden für die vorliegende Studie nach dem unten genannten Verfahren eine exponierte sowie eine nicht-exponierte Kohorte ermittelt.

2.2 Studienfälle

Alle Fälle sowohl der exponierten als auch der nicht-exponierten Studienkohorte stammen aus der internen Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie, in der sämtliche hier ausgewerteten Daten aus Anfragen und Rückmeldungen zur Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen.

Zur Anlage einer Falldokumentation in Papierform (Fragebogen) kommt es nach Kontaktaufnahme mit dem Institut durch Laien oder medizinische Fachkreise (meist Ärztinnen und Ärzte) bei Fragen zur Arzneimitteltherapiesicherheit in einer geplanten, einer bestehenden oder bereits zurückliegenden Schwangerschaft. Für die Beratung werden die dafür relevanten Daten mittels standardisierter Fragebögen erfragt und notiert. Die Fragebögen richten sich nach dem Grund der Anfrage und thematisieren entweder einen Kinderwunsch unter Medikation, eine aktuell bestehende Schwangerschaft unter Medikation oder eine vorangegangene Schwangerschaft mit vermutetem negativem Einfluss einer Medikation auf den Schwangerschaftsausgang.

Die dafür verwendeten Erhebungsbögen sind einsehbar unter www.embryotox.de/beratung/.

Die erhobenen Daten umfassen unter anderem

- genaue Angaben zur Medikamenteneinnahme (Name, Indikation, Anwendungszeitraum, Dosierung),
- die Angabe der SSW bei Anfrage (bestimmt anhand der sonografisch gemessenen Scheitel-Steiß-Länge, oder berechnet nach erstem Tag der letzten Regelblutung), sowie dem im Mutterpass notierten Geburtstermin,
- eine gezielte Schwangerschaftsanamnese bezüglich evtl. Verhütungsmethoden, Kinderwunschbehandlung, Folsäureeinnahme, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum,
- Angaben zur Mutter (Alter, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, Angaben zu früheren Schwangerschaften, Ausbildung, Beruf)
- Erkrankungen in der Familie, speziell in Bezug auf angeborene Fehlbildungen oder Störungen.

Bei einem Einverständnis der anfragenden Person, meist Patientin oder betreuender Arzt oder betreuende Ärztin, wird diese in einem sogenannten Follow-Up-Verfahren ungefähr acht Wochen nach errechnetem Geburtstermin durch das PVZ Embryonaltoxikologie mit der Bitte, einen Follow-up-Fragebogen auszufüllen, kontaktiert. Dabei werden erneut die Medikation der Schwangerschaft sowie weitere Daten zum Schwangerschaftsverlauf und -ausgang erfragt. Insbesondere werden auch Angaben zur Geburt und zum Kind (Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Apgar-Score, Nabelschnurblut-pH, Fehlbildungen, Auffälligkeiten in den Vorsorgeuntersuchungen) erhoben. Bei widersprüchlichen Aussagen oder fehlenden Angaben finden Rückfragen statt. Circa $\frac{3}{4}$ der initiierten Follow-up-Verfahren können erfolgreich abgeschlossen werden. Bei circa einem Viertel kommt keine Rückmeldung zustande, weshalb der Fall als *Follow-up-lost* gewertet werden muss und für die Beobachtung des Schwangerschaftsverlaufs als „verloren“ gilt.

Die durch diesen Prozess erhobenen Daten werden in der digitalen Datenbank VigilanceONE™ (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland) fallbezogen gespeichert und auf Vollständigkeit überprüft. Dies geschieht nach einem internen Goldstandard. Verschiedene Kataloge werden zur Dokumentation von Diagnosen

(MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) und Medikamenten (ATC) genutzt.

Die in VigilanceONE™ vorliegenden Daten können durch autorisierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PVZ Embryonaltoxikologie anonymisiert für wissenschaftliche Zwecke exportiert werden. So können die Daten, wie in der vorliegenden Arbeit, beispielsweise durch Promotionsstudierende ausgewertet werden.

2.3 Die exponierte Studienkohorte

Im August 2016 wurden zunächst alle Anfragen an das PVZ Embryonaltoxikologie zur Exposition mit Ibuprofen im Zeitraum Januar 2000 bis August 2016 in VigilanceONE™ identifiziert und exportiert (n=6807). Anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien wurde die eigentliche Studienkohorte gebildet. Danach fand eine Qualitätsprüfung der Daten der einzelnen Studienfälle statt.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der exponierten Fälle

Der Ein- beziehungsweise Ausschluss der exponierten Fälle in die Studie wurde anhand der in Tabelle 2 beschriebenen Kriterien bestimmt.

Tabelle 2 - Ein- und Ausschlusskriterien der exponierten Fälle

Einschlusskriterien	Prospektiver Fall ¹ Exposition im relevanten Zeitraum ² Abgeschlossener Follow-Up-Prozess ³ Mütterliche Exposition (nicht paternal) Systemische Exposition (nicht lokal)
Ausschlusskriterien	Zusätzliche Exposition mit bekanntem Teratogen ⁴ Zusätzliche Exposition mit anderen NSAID ⁵ Diagnostizierte Tumorerkrankung der Mutter mit medikamentöser Therapie

¹: Als prospektiv gilt ein Fall, bei dem zum Zeitpunkt der Anfrage an das Institut der Ausgang der Schwangerschaft nicht bekannt war und keine pränatale Auffälligkeiten/Fehlbildungen festgestellt waren.

²: Relevanter Schwangerschaftszeitraum: 1. Trimenon (SSW 2+0 bis SSW 12+6).

³: Beendeter Follow-Up-Prozess: Vollständigkeit aller relevanten mütterlichen und kindlichen Daten.

⁴: Bekannte Teratogene: Acenocoumarol, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Retinoide, Thalidomide, Topimarat, Valproinsäure, Warfarin.

⁵: Eine Paracetamol-Einnahme stellt kein Ausschlusskriterium da.

Eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, außer den oben genannten, schloss eine Teilnahme nicht aus. Auch waren der Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Dosierung sowie die Einnahmedauer zunächst irrelevant, solange die Medikamenteneinnahme im ersten Trimenon erfolgte.

2.3.2 Qualitätskontrolle der Daten

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die relevanten Falldaten der exponierten Studienkohorte auf Plausibilität und mögliche Dokumentationsfehler beziehungsweise Unstimmigkeiten überprüft. Dies erfolgte in einem Studienexport, der in Form einer Microsoft Excel Tabelle vorlag. Folgende Schritte zur Qualitätskontrolle der Daten wurden durchgeführt:

- Die Substanzeinnahme musste die Mutter und nicht den Vater betreffen.
- War bei einem Studienfall der Schwangerschaftsausgang als Abort gekennzeichnet, so musste die SSW des Aborts bekannt sein. Dieser musste zu einem späteren Zeitpunkt als bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie erfolgt sein, um als prospektiv-erhobener Fall zu gelten.
- War der Schwangerschaftsausgang als Abort gekennzeichnet, so musste ein Grund für diesen angegeben sein (elektiv, spontan, sonstige).
- War ein Fall als elektiver Abort (Schwangerschaftsabbruch) gekennzeichnet, so musste eine Indikationsangabe vorliegen (soziale Gründe, medizinische Gründe, pränatal diagnostizierte Störungen beim Embryo/Fetus). Im Fall von pränatalen Störungen mussten diese auch konkretisiert sein.
- Bei Lebendgeburten mussten sowohl das Geschlecht des Kindes, als auch die SSW bei Geburt, der Kopfumfang und das Geburtsgewicht angegeben sein.
- Wurde eine angeborene Fehlbildung angegeben, so mussten für diese auch eine entsprechende MedDRA- beziehungsweise eine ICD-10-Kodierung existieren.
- Bestanden für einen Studienfall eine MedDRA- beziehungsweise ICD-10-Kodierung für eine Fehlbildung, so musste der Fall auch als solcher gekennzeichnet sein.
- Die dokumentierten Fehlbildungen wurden überprüft. Entsprechend der EUROCAT-Klassifikationsvorgaben [14] wurden die Angaben *singuläre Nabelschnurarterie*, *Nierenbecken-/Uretererweiterung bis 10mm*, *Pyelektasie*,

Dilatation der Harnwege und *Systolikum* nicht als große angeborene Fehlbildungen gewertet.

- Lebendgeburten vor SSW 37+0 mussten als Frühgeborene kodiert sein.
- Studienfälle mit Extremwerten bei den Geburtsmaßen (kleiner der 3. Perzentile, größer der 97. Perzentile) wurden überprüft.
- Zu jedem Fall musste eine Angabe zur SSW bei Erstkontakt gemacht worden sein.
- Die errechneten Entbindungstermine und die tatsächlichen Endbindungstermine der Studienfälle, die nicht als Frühgeburten markiert waren, wurden auf starke Abweichungen hin untersucht.
- Die Angaben zur Einnahmedauer mussten mit den Zeitangaben zum Beginn der Ibuprofeneinnahme und zum Ende der Einnahme übereinstimmen.
- Die Schwangerschaftsausgänge von Mehrlingsschwangerschaften wurden separat überprüft.

Von den oben genannten Punkten abweichende Studienfälle wurden überprüft und es erfolgte gegebenenfalls eine Korrektur. Drei Fälle wurden identifiziert, in denen die Ibuprofeneinnahme im Rahmen eines Suizidversuchs stattfand. Diese Fälle wurden nicht ausgeschlossen.

Nach diesem Überprüfungsprozess und einem finalen Datenexport resultierte eine Studienkohorte von n=1117 mit Ibuprofen exponierten Fällen.

2.4 Die Kontrollkohorte

Als Kontrollkohorte wurden ebenfalls Fälle mit einem abgeschlossenen Follow-up aus der Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie randomisiert ausgewählt, deren Erstkontakt jeweils im gleichen Jahr wie der der Ibuprofen-Kohorte lagen. Um eine ausreichend statistische Aussagekraft zu erreichen, wurde das Verhältnis 1:2 (Ibuprofenkohorte:Kontrollkohorte) gewählt.

Ausschlusskriterien:

- Exposition mit bekanntem Teratogen
- Exposition mit Ibuprofen oder anderen NSAID
- Diagnostizierte Tumorerkrankung der Mutter mit medikamentöser Therapie

Die ermittelten Fälle wurden, wie unter 2.3.2 für die exponierte Kohorte beschrieben, einer Qualitätskontrolle unterzogen. Nach Korrektur und erneutem Datenexport wies die finale Kontrollkohorte 2229 Studienfälle auf.

2.5 Klassifizierung der Fehlbildungen

In beiden Kohorten wurden nach der Datendurchsicht die Fälle mit angeborenen Fehlbildungen identifiziert. Diese Datensätze wurden in einer neuen Tabelle zusammengefügt. Diese war hinsichtlich der medikamentösen Exposition verblindet. So war es nicht mehr möglich, zwischen exponierten und nicht-exponierten Fällen zu unterscheiden. Sichtbar blieben nur die Angaben zum Schwangerschaftsausgang, zur SSW bei Geburt, zur Schwangerschafts- beziehungsweise Familienanamnese, zu relevanten Kindesdaten, sowie die Angaben zu Fehlbildungen, inklusive ICD-10- und MedDRA-Kodierung. Die so verblindeten Fälle wurden zwei am PVZ Embryonaltoxikologie angestellten, erfahrenen Ärztinnen vorgelegt, die als Expertinnen die Fehlbildungen unabhängig voneinander beurteilten. Sie klassifizierten die Fehlbildungen in große Fehlbildungen und kleine Fehlbildungen, sowie genetisch bedingte Störungen, entsprechend der Definitionen der EUROCAT-Richtlinien [14]. Die großen Fehlbildungen wurden den entsprechenden Organsystemen zugeordnet. So entstanden zwei separate Klassifikationstabellen, die anschließend miteinander in einer internen Sitzung abgeglichen wurden. Bei ungleicher Klassifizierung wurde der Fall mit einem dritten Experten diskutiert, weiterhin ohne Kenntnis zur Arzneimittelexposition. Die fertige, blind-kontrollierte Klassifikationstabelle wurde im Anschluss wieder entschlüsselt und konnten so statistisch ausgewertet werden.

2.6 Statistische Auswertung

In dieser Kohortenstudie wurden eine Ibuprofen-exponierte Kohorte und eine Kontrollkohorte miteinander verglichen. Primäre Endpunkte waren die Risikoermittlungen für angeborene Fehlbildungen und das Auftreten von Spontanaborten. Sekundäre Endpunkte waren Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, sowie die Auswirkungen einer Ibuprofen-Langzeitexposition auf die primären Endpunkte.

Mütterliche und kindliche Charakteristika sowie allgemeine Charakteristika der Ibuprofenexposition wurden mittels deskriptiver Mittel beschrieben. Logistische Regression wurde zum Vergleich binärer Endpunkte (Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit) genutzt. Ereigniszeiten (Lebendgeburten, Totgeburten, Spontanaborte, elektive Schwangerschaftsabbrüche) wurde mittels Cox-Regression dargestellt.

Zur Vermeidung einer Verzerrung durch mögliche Störfaktoren (*Confounder*) fand die Anwendung von Regressionsmodellen unter Berücksichtigung von Confoundern statt. Dabei wurden die Confounder entweder direkt im Regressionsmodell mit aufgenommen, oder es fand, im Fall der logistischen Regression für Fehlbildungen, eine Adjustierung der Studienfälle anhand von Propensity Scores (PS) statt. Der PS drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der eine Schwangere der exponierten Kohorte zugehört, basierend auf der Ausprägung der jeweiligen Confounder [61-63]. Die Analyse der Fehlbildungen fand mittels *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) statt, einer Methode, bei der jede Studienteilnehmerin anhand ihres PS gewichtet in die Analyse eingeht [64].

Als Confounder wurden folgende Merkmale gewertet:

- mütterliches Alter bei Geburt
- Body mass index (BMI)
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- vorangegangene Schwangerschaften
- vorangegangene Aborte
- Kinder mit Fehlbildungen aus vorangegangenen Schwangerschaften

Bei fehlenden Angaben wurden die Confounder durch multiple Imputation geschätzt.

Odds Ratios (OR), beziehungsweise Hazard Ratios (HR) und die 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden ermittelt und tabellarisch abgebildet. Lag der Wert 1,0 nicht im 95% CI, wurde das ermittelte OR/HR als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Unterstützung der internen Arbeitsgruppe Bioinformatik/Medizinstatistik am PVZ Embryonaltoxikologie.

2.6.1 Mütterliche Charakteristika

Für die SSW bei Erstkontakt, Alter der Mutter und BMI vor Schwangerschaft wurden absolute Zahlen, Mediane, Minimal- und Maximalwerte, sowie der Interquartilsabstand bestimmt.

Für die Charakteristika Ausbildungsstand, Rauchen, Alkohol, Drogen, gewollte Schwangerschaft, vorherige Schwangerschaften, vorherige Entbindungen, vorherige Fehlgeburten, vorherige Schwangerschaftsabbrüche, und vorherige Kinder mit Fehlbildungen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Die Medikationsindikationen werden bei der Dokumentation im PVZ Embryonaltoxikologie für jedes Medikament einzeln festgehalten. Pro Fall wird jedem Medikament jeweils eine Indikation zugeordnet.

Für die Medikation mit Ibuprofen wurden in der exponierten Kohorte die Indikationen analysiert und in Subgruppen geordnet. Absolute und relative Zahlen wurden tabellarisch dargestellt.

2.6.2 Schwangerschaftsausgang

Mögliche Schwangerschaftsausgänge waren Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Lebend- oder Totgeburt.

Als Lebendgeburt galt, wenn das Kind nach Geburt Vitalzeichen zeigte. Als Spontanabort (Fehlgeburt) galt der intrauterine Fruchttod mit einem Gewicht kleiner 500g. Als Totgeburt wurde die Geburt eines Fetus mit einem Gewicht über 500 g ohne Vitalzeichen definiert.

Als elektiver Schwangerschaftsabbruch wurde die Terminierung der Schwangerschaft auf Wunsch der Mutter bezeichnet. Meist wird diese Entscheidung aufgrund psychosozialer Faktoren getroffen. Hierzu kann auch eine Medikamenteneinnahme zählen, beispielsweise wenn die Mutter einen negativen Effekt durch das Arzneimittel auf den Fetus (Induktion einer Fehlbildung) befürchtet.

Mehrlingsschwangerschaften konnten in verschiedenen Ausgängen enden, beispielsweise mit einem tot- und einem lebendgeborenen Zwilling. Diese wurden den jeweiligen Schwangerschaftsausgängen zugerechnet.

Um die Raten der einzelnen Schwangerschaftsausgänge zu bestimmen, wurden kumulative Inzidenzen bestimmt. Dies war notwendig, da der Studieneintritt nicht für alle Fälle zu einem konkreten Zeitpunkt, beispielsweise bei Beginn der Schwangerschaft, erfolgte, sondern von Fall zu Fall variierte. In Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsverlauf unterscheiden sich die einzelnen Schwangerschaftsausgänge stark bezüglich ihrer zeitlichen Häufung. So treten Spontanaborte eher in der Frühschwangerschaft auf, während Tot- und Lebendgeburten naturgemäß im späten zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft vorkommen. Dies führt dazu, dass

Spontanaborte der statistischen Auswertung entgehen, wenn sie vor einer Fallmeldung an das PVZ Embryonaltoxikologie geschehen. Die Schwangerschaftsausgänge schließen einander zudem aus: Kommt es in einer Kohorte zu vielen frühen Schwangerschaftsabbrüchen, erniedrigt das die Anteile der anderen möglichen Ausgänge.

Zudem ist die Berücksichtigung des Zeitpunkts der Exposition gegenüber Ibuprofen wichtig, da sonst eine falsche Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (Schwangerschaftsausgang) angenommen werden könnte (*immortal time bias*). Immortal time bias bezeichnet in diesem Fall die verzerrte Schätzung eines Schwangerschaftsausgangs, wenn es Fälle in der Studienkohorte gibt, die erst nach dem Studieneintritt mit der Exposition von Ibuprofen begonnen haben [65]. Um einen immortal time bias zu verhindern, wurden nur Schwangerschaften mit einer Exposition vor SSW 5+1 und einer Dauer über SSW 5+0 hinaus in die Analyse einbezogen. Zudem wurde die Analyse darauf bedingt, dass die Schwangerschaft bis zur SSW 5+1 überlebt haben musste. Eine Schwangerschaft in der exponierten Kohorte und drei Schwangerschaften in der Kontrollkohorte wurden ausgeschlossen, da jeweils Spontanaborte in SSW 5+0 erfolgt waren.

Zum Vergleich der Spontanabort- und Schwangerschaftsabbruchraten wurden jeweils HR mit 95% CI, nach Adjustierung der Fälle anhand der oben genannten Confounder, mittels Cox-Regression bestimmt.

2.6.3 Einteilung der Fehlbildungen

Wie oben beschrieben, wurden große, kleine und genetische Fehlbildungen nach EUROCAT-Richtlinien klassifiziert [14]. Die Fehlbildungsrate in den jeweiligen Kohorten wurde bestimmt, indem die Anzahl der großen Fehlbildungen durch die Summe aller Lebendgeborenen plus die bekannten Fälle mit Fehlbildungen der Schwangerschaftsabbrüche, Totgeburten und Spontanaborte geteilt wurde. Die übrigen Fälle mit Schwangerschaftsabbrüchen, Totgeburten oder Spontanaborte, bei denen Fehlbildungen nicht bekannt, beziehungsweise nicht angegeben waren, wurden nicht im Nenner dazugerechnet. Logistische Regression wurde angewandt, um die Fehlbildungsraten in beiden Kohorten zu vergleichen. Mittels PS adjustierte OR mit 95% CI wurden bestimmt.

Die großen Fehlbildungen wurden entsprechend EUROCAT-Richtlinien Organsystemen zugeordnet. Absolute und relative Häufigkeiten wurden angegeben.

2.6.4 Neonatale Charakteristika

Neonatale Charakteristika wurden für alle Lebendgeborenen der beiden Kohorten beschrieben. Sie umfassten Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburtlichkeit, Geburtsmaße (Gewicht, Länge, Kopfumfang) und Geschlecht.

Für das Gestationsalter bei Geburt und die Geburtsmaße wurden Median, Interquartilsabstand sowie Maximal- und Minimalwerte angegeben.

Zur Beschreibung der geschlechtsspezifischen Perzentilen der Geburtsgewichte wurden die Daten nach Voigt gewählt [66]. Für den Vergleich der Geburtsgewichte wurden *standard deviation scores* (SDS) gebildet und lineare Regression angewandt. Ein SDS stellt ein relatives Maß des Geburtsgewichts dar. Er wird gebildet, indem der Gewichtsmittelwert der alters- und geschlechtsentsprechenden Vergleichsbevölkerung vom Messgewicht subtrahiert wird und die Differenz durch die Standardabweichung geteilt wird. Der SDS drückt damit aus, um wie viele Standardabweichungen das Messgewicht unter oder über dem Mittelwert liegt.

Für Frühgeburtlichkeit und Geschlecht (männlich, weiblich) wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Als Frühgeborenes galt ein vor der vollendeten 37. SSW geborenes Kind. Die Frühgeburtlichkeit wurde mittels logistischer Regression ausgewertet.

2.6.5 Expositionsprofil der Ibuprofenkohorte

Die exponierten Studienfälle wurden anhand ihres Expositionsprofils eingeteilt. Die Fälle, in denen Ibuprofen bei Bedarf genommen wurde, wurden identifiziert.

Eine Gliederung nach Gesamtexpositionsdauer wurde für die Fälle, in denen Ibuprofen in einem definierten Zeitraum genommen wurde, vorgenommen.

Fälle mit einer Expositionsdauer von sieben oder mehr Tagen wurden hinsichtlich prä- (vor SSW 2+0) und postkonzeptionellem (ab SSW 2+0) Therapiebeginn kategorisiert.

2.6.6 Sensitivitätsanalysen der Ibuprofen-langzeitexponierten Schwangerschaften

Um den Effekt einer längerfristigen Exposition mit Ibuprofen auf den Schwangerschaftsausgang und die Fehlbildungsrate zu ermitteln, wurden in Sensitivitätsanalysen ausschließlich die Schwangerschaften mit einer Ibuprofenexposition von sieben oder mehr Tagen mit der Kontrollkohorte verglichen.

Dafür wurden die Schwangerschaftsausgänge und die Fehlbildungsrate, wie zuvor in 2.6.2 und 2.6.3 beschrieben, ausgewertet.

Ebenso wurden in einer zweiten Sensitivitätsanalyse nur exponierte Studienfälle mit einer Expositionsdauer von 30 oder mehr Tagen mit der Kontrollkohorte hinsichtlich Schwangerschaftsausgang und Fehlbildungsrate verglichen.

2.7 Bearbeitungsprogramme

Die schriftliche Erfassung dieser Arbeit wurde mit Microsoft Word durchgeführt. Das Literaturverzeichnis wurde mittels EndNote X7 erstellt. Für die Literaturrecherche wurde die Online Datenbank PubMed benutzt, sowie ausgewählte Fachliteratur (siehe Literaturverzeichnis). Für die statistische Berechnung wurde die Software R (Version 3.3.1) mit den Zusätzen *etm* und *survival* genutzt [67, 68].

2.8 Systematische Literaturrecherche

Für einen inhaltlichen Überblick zum Promotionsthema erfolgte eine systematische Literaturrecherche in der Onlinedatenbank Pubmed nach relevanten Studien und Publikationen. Sie wurde für bereits publizierte Literatur zur Thematik im Juli 2016 durchgeführt. Es wurde ein Suchstring entwickelt, der möglichst viele spezifische Publikationen zur Medikamentensicherheit von NSAID in der Schwangerschaft identifizieren sollte. Um eine gezielte Suche zu gewährleisten, enthielt der Suchstring ausgewählte MeSHs (*Medical Subject Headings*) und weitere Freitext-Suchbegriffe zu Substanzklassen, Schwangerschaftsausgängen (*Outcome*) und angeborenen Fehlbildungen beziehungsweise Störungen. Ein zeitlicher Filter wurde nicht gesetzt.

Die so über Pubmed identifizierten Publikationen wurden für die weitere Bearbeitung exportiert. Die Abstracts dieser Arbeiten wurden mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms Endnote durchgesehen und hinsichtlich der Relevanz geprüft. Anhand der folgenden neun Ausschlusskriterien wurde zunächst die Auswahl an Publikationen für die Volltextdurchsicht eingegrenzt:

- Keine NSAID-Exposition in der Schwangerschaft
- Kein Studienmedikament
- Nicht studienspezifischer Endpunkt
- Spezies: Kein Mensch
- Grundlagenforschung
- Keine Originaldaten oder Originalauswertung
- Publikationssprache falsch (nur Englisch/Deutsch)
- Ganz anderes Thema/Irrläufer
- Kein Abstract/Titel: Keine Relevanz

Die verbliebenen Publikationen wurden anschließend nach Schwangerschaftstrimenon, auf das sich die NSAID-Exposition bezog, eingeteilt. So wurden Publikationen ermittelt, die sich ausschließlich mit einer Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft beschäftigten. Weitere Arbeiten wurden identifiziert, die sich auf eine generelle NSAID-Exposition in der Schwangerschaft und auf vorab definierte Endpunkte bezogen. Die Volltextartikel dieser Publikationen bildeten die Basis des Erkenntnisgewinns über den bisherigen Stand der Forschung zum Promotionsthema, um die eigenen Studiendaten mit bereits publizierten Ergebnissen in Relation setzen und diskutieren zu können.

Diese entwickelte Literatursuche in Pubmed bildete des Weiteren die Grundlage für eine andere wissenschaftliche Fragestellung, die sich auf die fetotoxischen Auswirkungen von NSAID im zweiten Trimenon bezog. Diese Fragestellung ist separat untersucht worden, wobei ergänzende, spätere Such- und Filterschritte außerhalb des Promotionsvorhabens erfolgten. Im European Journal of Clinical Pharmacology wurde dazu eine Reviewarbeit veröffentlicht [69].

3 Ergebnisse

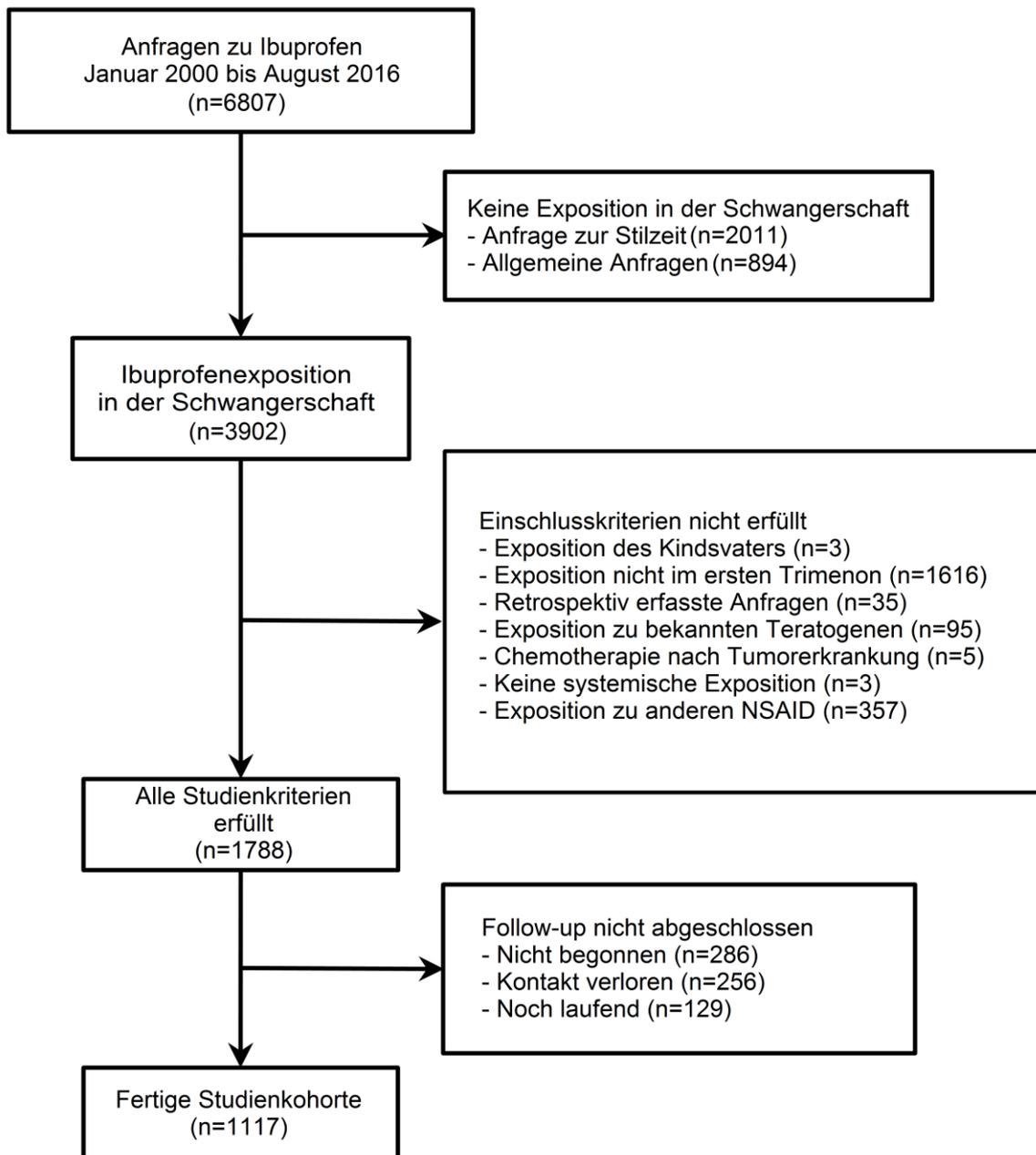
3.1 Identifikation relevanter Studien

Über einen definierten Suchstring wurden in PubMed in einem ersten Schritt insgesamt 638 Treffer erzielt. Nach Titel- und Abstractsichtung und Prüfung der Auswahlkriterien wurden 201 Studien für die weitere Durchsicht identifiziert. Diese Studien wurden nach Schwangerschaftstrimenon sortiert, in dem die Exposition mit dem Studienmedikament stattgefunden hatte. 24 Publikationen wurden gefunden, die eine Exposition mit NSAID ausschließlich im ersten Trimenon thematisierten. Weiter 25 Publikationen handelten von einer NSAID-Exposition in der Schwangerschaft generell, einschließlich einer Exposition im ersten Trimenon.

3.2 Generierung der Ibuprofen-exponierten Studienkohorte

Zwischen 01.01.2000 und dem 17.08.2016 wurden 6807 Anfragen zur Ibuprofeneinnahme in der Schwangerschaft an das PVZ Embryonaltoxikologie gestellt. Nach Ausschluss aller Stillanfragen (n=2011) und allgemeiner Nachfragen zu Ibuprofen ohne bestehende Schwangerschaft (beispielsweise bei Kinderwunsch) (n=894) verblieben 3902 mit Ibuprofen exponierte Schwangerschaften. Von diesen erfüllten 2114 Fälle nicht die Einschlusskriterien beziehungsweise wiesen Ausschlusskriterien auf: Väterliche Exposition (n=3), keine Exposition im ersten Trimenon (n=1616), retrospektive Anfragen beziehungsweise Meldungen (in der Regel nach der Geburt, n=35), gleichzeitige Exposition zu bekannten Teratogenen (n=95), gleichzeitige Exposition mit einem anderen NSAID (n=357), Behandlungen aufgrund von malignen Erkrankungen (n=5), keine systemische Behandlung mit Ibuprofen (n=3). In 671 der verbleibenden 1788 Fälle war das Follow-Up nicht initiiert (n=286), es kam keine Rückmeldung (n=256), oder der Follow-Up-Prozess war noch nicht abgeschlossen (n=129).

Abbildung 1 - Der Prozess der Auswahl der Ibuprofen-Studienkohorte



Legende: n: Anzahl der Fälle

Diese Abbildung wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Die Studienkohorte der mit Ibuprofen exponierten Fälle umfasste n=1117 Schwangerschaftsverläufe. Anhand dieser Größe wurde eine Anzahl an Kontrollfällen aus der internen Datenbank im Verhältnis 1:2 zufällig gewählt (n=2229), übereinstimmend mit den Jahren des Erstkontakts der exponierten Kohorte.

19 von 1117 Schwangerschaften der exponierten Kohorte und 40 Schwangerschaften der Kontrollkohorte waren Zwillingschwangerschaften. In der Kontrollkohorte gab es außerdem eine Drillingsschwangerschaft. Teilweise hatten Mehrlingsschwangerschaften unterschiedliche Schwangerschaftsausgänge. In den Legenden der entsprechenden Tabellen wird dies erläutert.

3.3 Mütterliche Charakteristika

In Tabelle 3 werden die mütterlichen Charakteristika der Ibuprofen-exponierten Kohorte und der Kontrollkohorte gegenübergestellt.

Tabelle 3 - Mütterliche Charakteristika

Kohorte	Ibuprofen	Kontrolle
Schwangerschaften, n	1117	2229
SSW bei Erstkontakt, n	1117	2227
Median (IQR)	8+0 (6+0 - 11+0)	8+6 (6+1 - 15+0)
Mütterliches Alter bei Geburt, n	1114	2216
Median (IQR)	32 (29 - 36)	32 (28-35)
Min-max	17 - 49)	14 - 49
BMI vor Schwangerschaft, n	962	1879
Median kg/m ² , (IQR)	23,0 (20,8 – 26,5)	22,5 (20,4 – 25,5)
Ausbildungsstand, n	693	1292
Ohne Schulabschluss, n (%)	5 (0,7)	16 (1,2)
Hauptschulabschluss, n (%)	31 (4,5)	58 (4,5)
Mittlere Reife, n (%)	235 (33,9)	362 (28)
Abitur, n (%)	150 (21,6)	297 (23)
Hochschulabschluss, n (%)	272 (39,2)	559 (43,3)
Rauchen, n	1106	2184
Kein, n (%)	881 (79,7)	1845 (84,5)
≤ 5 Zigaretten/Tag, n (%)	50 (4,5)	92 (4,2)
> 5 Zigaretten/Tag, n (%)	175 (15,8)	247 (11,3)
Alkohol, n	1107	2176
Kein, n (%)	952 (86,0)	2045 (94,0)
≤ 1 Getränk/Tag, n (%)	101 (9,1)	95 (4,4)
> 1 Getränk/Tag, n (%)	54 (4,9)	36 (1,6)

Kohorte	lbuprofen	Kontrolle
Drogen, n	1078	2117
Konsum, n (%)	17 (1,6)	28 (1,3)
Kein Konsum, n (%)	1061 (98,4)	2089 (98,7)
Gewollte Schwangerschaft, n	936	1809
Ja, n (%)	824 (88,0)	1637 (90,5)
Keine Angaben, n (%)	84 (9,0)	135 (7,5)
Nein, n (%)	28 (3,0)	37 (2,0)
Vorherige Schwangerschaften, n	1111	2204
0, n (%)	420 (37,8)	998 (45,3)
1, n (%)	346 (31,1)	679 (30,8)
2, n (%)	200 (18)	303 (13,7)
≥ 3, n (%)	145 (13,1)	224 (10,2)
Vorherige Entbindungen, n	1109	2204
0, n (%)	508 (45,8)	1201 (54,5)
1, n (%)	367 (33,1)	697 (31,6)
2, n (%)	169 (15,2)	222 (10,1)
≥ 3, n (%)	65 (5,9)	84 (3,8)
Vorherige Spontanaborte, n	1107	2200
0, n (%)	932 (84,2)	1841 (83,7)
1, n (%)	132 (11,9)	273 (12,4)
≥ 2, n (%)	43 (3,9)	86 (3,9)
Vorherige Schwangerschaftsabbrüche, n	1107	2201
0, n (%)	1038 (93,8)	2059 (93,5)
1, n (%)	50 (4,5)	124 (5,6)
≥ 2, n (%)	19 (1,7)	18 (0,8)
Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n	1106	2201
0, n (%)	1078 (97,5)	2161 (98,2)
1, n (%)	23 (2,1)	37 (1,7)
≥ 2, n (%)	5 (0,5)	3 (0,1)

Legende: n: Anzahl der Fälle, für die Angaben vorliegen; SSW: Schwangerschaftswoche; IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), min-max: Minimum bis Maximum; BMI: body mass index.

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Beide Kohorten ähnelten sich bezüglich der SSW bei Erstkontakt (SSW 8+0 vs. SSW 8+6). Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt war gleich (32 Jahre). Der durchschnittliche BMI vor Schwangerschaft war in beiden Kohorten ähnlich (23,0 vs. 22,5 kg/m²). Bezüglich des Kriteriums *Gewollte Schwangerschaft* waren beide Kohorten ähnlich (88,0% vs. 90,5%). Drogenkonsum fand in beiden Kohorten ähnlich häufig statt (1,6% vs. 1,3%). Vorherige Schwangerschaften, Entbindungen, Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche kamen in beiden Kohorten vergleichbar häufig vor.

Vorherige Kinder mit Fehlbildungen kamen ebenfalls in beiden Kohorten ähnlich häufig vor (2,6% vs. 1,8%).

In der exponierten Kohorte war der Ausbildungsgrad der Mütter, gemessen am Anteil der Frauen mit Hochschulabschluss, etwas niedriger als in der Vergleichskohorte (39,2% vs. 43,3%). In der Ibuprofenkohorte gab es zudem mehr Mütter, die in der Schwangerschaft mehr als 5 Zigaretten am Tag geraucht hatten (15,8% vs. 11,3%). Auch der Anteil der Schwangeren mit regelmäßigem Alkoholkonsum, definiert als mindestens ein alkoholisches Getränk pro Tag, war in dieser Kohorte größer (4,9% vs. 1,6%).

Für alle Studienfälle der Ibuprofenkohorte war jeweils die Hauptindikation für die Medikation mit Ibuprofen angegeben. Die Indikationskodierungen variierten je nach Studienfall: Teilweise wurden als Indikation unspezifische Symptome angegeben, teilweise wurden konkrete Indikationen genannt.

Die Einnahmeindikationen werden in Tabelle 4 zusammengefasst beschrieben.

Tabelle 4 - Medikationsindikation

Indikation	Fälle, n (%)
<i>Gesamt</i>	1117 (100)
Schmerzen	893 (79,9)
<i>Kopfschmerzen</i>	338
<i>Rückenschmerzen</i>	110
<i>Zahnschmerzen</i>	72
Autoimmunerkrankungen	90 (8,1)
Infektionskrankheiten	83 (7,4)
Andere	51 (4,6)
<i>Fieber</i>	21

Legende: n: Anzahl der Fälle

Häufige spezifisch angegebene Einnahmeindikationen sind kursiv dargestellt und Teil der Gesamtzahl.

Schmerzen wurden in 79,9% aller Ibuprofen-exponierter Fälle als Einnahmeindikation angegeben (n=893). In 322 Studienfällen waren die Angaben bezüglich der Schmerzen unspezifisch. Als häufigste spezifische Angabe wurden Kopfschmerzen (n=338), Rückenschmerzen (n=110) und Zahnschmerzen genannt (n=338). In 8,1% der Fälle war der Einnahmegrund eine Autoimmunerkrankung (n=90), in 7,4% der Fälle eine Infektionskrankheit (n=83). In 51 Studienfällen wurden Medikationsindikationen

angegeben, die den obigen Überkategorien nicht zuzuordnen waren. Fieber wurde hier am häufigsten genannt (n=21).

3.4 Schwangerschaftsausgang

Die Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 – Schwangerschaftsausgang

Kohorte	Ibuprofen	Kontrolle
Schwangerschaften, n	1117	2229
<i>Zwillingsschwangerschaften, n</i>	19	40
<i>Drillingsschwangerschaften, n</i>	0	1
Anzahl der Feten	1136	2271
<i>Zwillinge</i>	38	80
<i>Drillinge</i>	0	3
Lebendgeborene, n	980 ¹	1966 ²
Totgeborene, n	4 ¹	4
Spontanaborte, n	91	180 ²
Induzierte Schwangerschaftsabbrüche, n	61	121

Legende: n: Anzahl der Fälle

¹: Inklusive einer Zwillingsschwangerschaft mit einem lebend- und einem totgeborenen Kind

²: Inklusive dreier Zwillingsschwangerschaften mit jeweils einer Lebendgeburt und einem Spontanabort

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

In der exponierten Kohorte wurden 1117 Schwangerschaften erfasst, davon waren 19 Zwillingsschwangerschaften. Bis auf ein Zwillingspaar, mit jeweils einem lebend- und einem totgeborenen Kind, gingen aus den Zwillingsschwangerschaften jeweils zwei lebendgeborene Kinder hervor. Insgesamt wurden 980 Lebendgeborene, 4 Totgeborene, 91 Spontanaborte und 61 induzierte Schwangerschaftsabbrüche in der Ibuprofenkohorte erfasst.

Die Kontrollkohorte bestand aus 2229 Schwangerschaften, davon waren 40 Zwillingsschwangerschaften und eine Drillingsschwangerschaft. In drei Zwillingsschwangerschaften kam es zu einem Spontanabort eines Zwillings, während der andere Zwilling lebend geboren wurde. In der Kontrollkohorte wurden 1966 Lebendgeborene, vier Totgeborene, 180 Spontanaborte und 121 induzierte Schwangerschaftsabbrüche verzeichnet.

Da die Studieneintrittszeitpunkte die Chancen für die verschiedenen Schwangerschaftsausgänge beeinflussen, wurden kumulative Inzidenzen bestimmt (Tabelle 6). Dafür wurden 752 Ibuprofen-exponierte Schwangerschaften ausgewertet, in denen die Exposition vor SSW 5+0 begonnen wurde und die Schwangerschaft bis mindestens SSW 5+1 andauerte. In 291 Fällen fand die Exposition mit Ibuprofen erst danach statt, weshalb diese Fälle zur Berechnung der kumulativen Inzidenzen nicht berücksichtigt wurden. 74 Fälle, in denen der Expositionszeitraum unklar war, wurden ebenfalls nicht gewertet.

Tabelle 6 - Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge

	Ibuprofenkohorte¹	Kontrollkohorte
Schwangerschaften, n	752 ^{2,3}	2229 ⁴
KI Lebendgeburten, % (95% CI)	74,3 (69,9-78,4)	72,5 (69,6-75,3)
KI Spontanaborte, % (95% CI)	15,5 (12,1-19,7)	16,6 (14,3-19,1)
KI Schwangerschaftsabbrüche, % (95% CI)	9,9 (7,5-13,1)	10,8 (8,9-13,0)
KI Totgeburten, % (95% CI)	0,4 (0,1-1,1)	0,2 (0,1-0,4)

Legende: KI: Kumulative Inzidenz; n: Anzahl der Fälle; CI: Konfidenzintervall

¹: Therapiebeginn vor SSW 5+0, Schwangerschaftsdauer bis mindestens SSW 5+1

²: Angaben für den Expositionszeitraum mit Ibuprofen bestanden in 1043 Fällen. Die Einnahme wurde in 752 Fällen vor SSW 5+0 begonnen, in 291 Fällen danach.

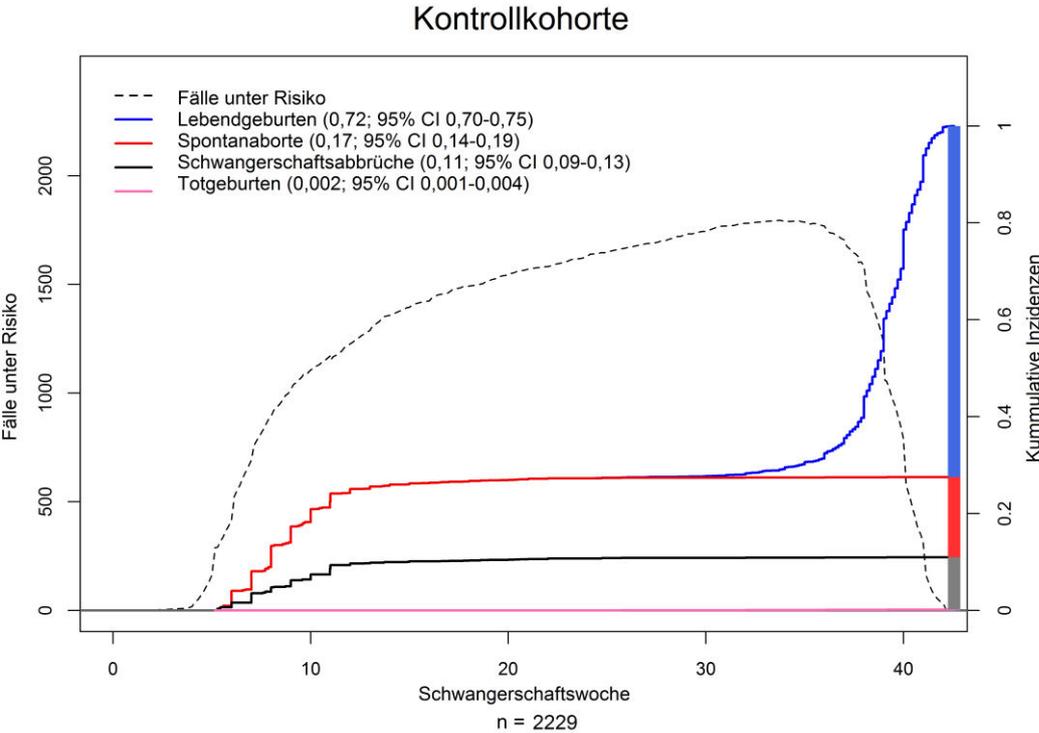
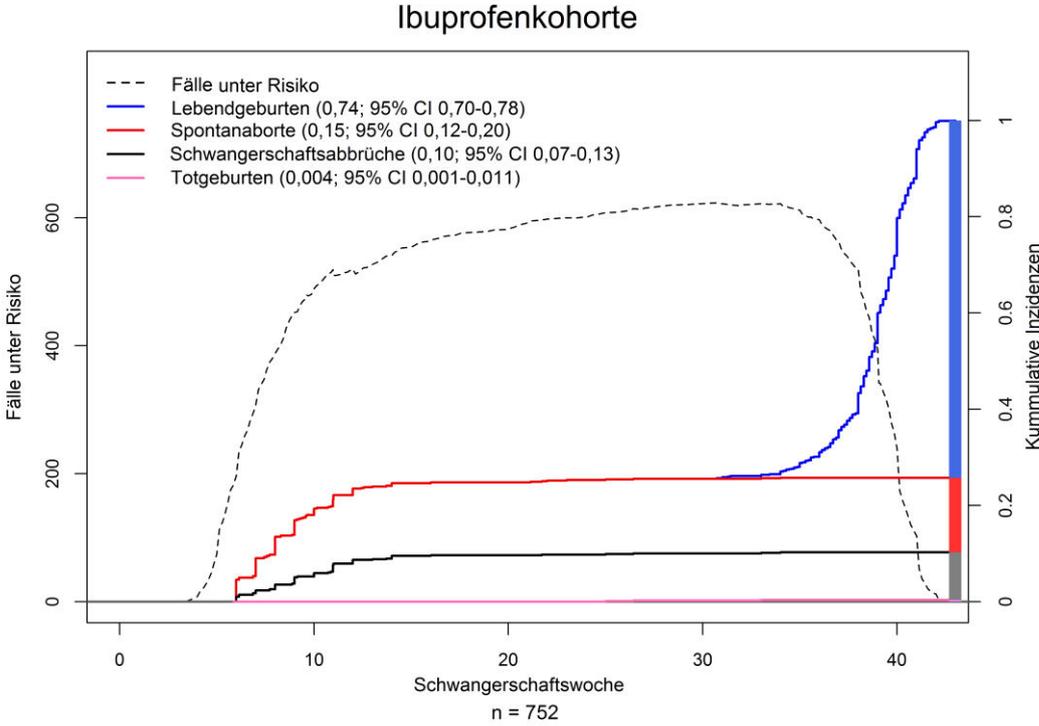
³: Inklusive einer Zwillingsschwangerschaft mit einem lebend- und einem totgeborenen Kind

⁴: Inklusive dreier Zwillingsschwangerschaften mit jeweils einer Lebendgeburt und einem Spontanabort

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Die kumulativen Inzidenzen wurden zur Veranschaulichung in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

Abbildung 2 - Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge



Legende: n: Anzahl der Fälle

Die Graphen in Abbildung 2 beschreiben die kumulativen Inzidenzen (y-Achse rechts) der Schwangerschaftsausgänge für die Ibuprofenkohorte (oben) und für die Kontrollkohorte (unten) über die Zeit im Schwangerschaftsverlauf (in SSW, x-Achse). Die gestrichelte Linie zeigt die Fälle unter Risiko (y-Achse links). In die Auswertung der Ibuprofenkohorte gehen nur Fälle mit einem Therapiebeginn vor SSW 5+0 und einer Schwangerschaftsdauer bis mindestens SSW 5+1 ein (n=752).

Ab SSW 5+0 steigen in beiden Abbildungen die kumulativen Inzidenzen zunächst für Spontanaborte (rote Linie) und Schwangerschaftsabbrüche (schwarze Linie), ab SSW 24/25 treten Tot- (rosa Linie) und Lebendgeburten (blaue Linie) auf. In beiden Kohorten ist ein Anstieg der Lebendgeburten ab circa SSW 32 zu verzeichnen.

Diese Abbildung wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Es zeigten sich für alle Ausgänge ähnliche kumulative Inzidenzen bei beiden Kohorten. Das Auftreten von Spontanaborten und induzierten Schwangerschaftsabbrüchen in beiden Kohorten wurden mittels Cox-Regression miteinander verglichen (Tabelle 7). Die HR war für beide Schwangerschaftsausgänge, auch nach Adjustierung, kleiner 1,0.

Tabelle 7 - Spontanabort- und Schwangerschaftsabbruchrate

	HR (95% CI)	adjHR¹ (95% CI)
Spontanaborte	0,90 (0,70-1,17)	0,85 (0,65-1,11)
Schwangerschaftsabbrüche	0,92 (0,67-1,25)	0,88 (0,64-1,20)

Legende: adjHR: adjustierte Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall

¹: bezüglich der Merkmale *Alter der Mutter, BMI, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, vorangegangene Schwangerschaften, vorangegangene Fehlgeburten* und *vorangegangene Geburten von Kindern mit Fehlbildungen* adjustiert

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

3.5 Angeborene Fehlbildungen

In Tabelle 8 werden die Fehlbildungsraten für die exponierte Studienkohorte und die Kontrollkohorte dargestellt.

Tabelle 8 - Rate der angeborenen Fehlbildungen und Störungen

Kohorte	Ibuprofen	Kontrolle	adjOR (95% CI)
Lebendgeborene, n	980	1966	
Große Fehlbildungen, n (%)	47/988 ¹ (4,8)	80/1973 ³ (4,1)	1,11 (0,75–1,64)
Kleine Fehlbildungen/Anomalien, n (%)	103/980 (10,5)	193/1966 (9,8)	1,08 (0,83–1,41)
Genetische Fehlbildungen/Störungen, n (%)	9/986 ² (0,9)	17/1980 ⁴ (0,9)	0,94 (0,40–2,23)

Legende: n: Anzahl der Fälle; adjOR: adjustierte Odds Ratio, bezüglich der Merkmale *Alter der Mutter*, *BMI*, *Alkoholkonsum*, *Nikotinkonsum*, *vorangegangene Schwangerschaften*, *vorangegangene Fehlgeburten* und *vorangegangene Geburten von Kindern mit Fehlbildungen* adjustiert; CI: Konfidenzintervall

¹: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 1 Totgeburt, 6 Schwangerschaftsabbrüche

²: Lebendgeborene + 4 Spontanaborte, 2 Schwangerschaftsabbrüche

³: Lebendgeborene + 2 Spontanaborte, 1 Totgeburt, 4 Schwangerschaftsabbrüche

⁴: Lebendgeborene + 3 Spontanaborte, 11 Schwangerschaftsabbrüche

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

In der Ibuprofen-exponierten Kohorte wurden 47/988 Studienfälle (4,8%) und in der nicht-exponierten Kohorte 80/1973 Studienfälle (4,1%) mit angeborenen, großen Fehlbildungen identifiziert. Das Risiko für große Fehlbildungen war in der Ibuprofenkohorte nicht signifikant erhöht (adjOR 1,11; 95% CI 0,75–1,64).

103/980 (10,5%) kleine Fehlbildungen beziehungsweise Anomalien wurden in der exponierten Kohorte und 193/1966 (9,8%) in der Kontrollkohorte beschrieben. Das Risiko für kleine Fehlbildungen beziehungsweise Anomalien war in der Ibuprofenkohorte nicht signifikant erhöht (adjOR 1,08; 95% CI 0,83–1,41).

In der Ibuprofenkohorte traten 9/986 (0,9%) und in der Kontrollkohorte 17/1980 (0,9%) genetische Fehlbildungen beziehungsweise Störungen auf (adjOR 0,94; 95% CI 0,40–2,23).

Die großen Fehlbildungen wurden nach den EUROCAT Richtlinien den jeweiligen Organsystemen beziehungsweise vorgegebenen Kategorien zugeordnet [14]. Dies wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 - Einteilung der großen Fehlbildungen nach Organsystemen

Kohorte	Ibuprofen ¹	Kontrolle ²	adjOR (95% CI)
Herz/Gefäße, n (%)	13/982 ³ (1,3)	30/1969 ⁴ (1,5)	
Nieren und Harnwege, n (%)	10/981 ⁵ (1,0)	8/1966 (0,4)	2,20 (0,83-5,84)
Extremitäten, n (%)	7/982 ⁶ (0,7)	12/1966 (0,6)	
Augen, n (%)	4/980 (0,4)	5/1966 (0,3)	
Nervensystem, n (%)	3/980 (0,3)	14/1969 ⁷ (0,7)	
Verdauungstrakt, n (%)	2/980 (0,2)	4/1967 ⁸ (0,2)	
Genitale, n (%)	2/980 (0,2)	3/1966 (0,2)	
Abdominalwand, n (%)	0	1/1966 (0,1)	
Gesichtsschädel, n (%)	2/980 (0,2)	4/1966 (0,2)	
Andere, n (%)	7/984 ⁹ (0,7)	2/1966 (0,1)	

Legende: n: Anzahl der Fälle; adjOR: adjustierte Odds Ratio, bezüglich der Merkmale *Alter der Mutter, BMI, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, vorangegangene Schwangerschaften, vorangegangene Fehlgeburten* und *vorangegangene Geburten von Kindern mit Fehlbildungen* adjustiert; CI: Konfidenzintervall

¹: Inklusive drei Studienfälle mit jeweils zwei großen Fehlbildungen (jeweils separat gezählt)

²: Inklusive drei Studienfälle mit jeweils zwei großen Fehlbildungen (jeweils separat gezählt)

³: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 1 Schwangerschaftsabbruch

⁴: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 1 Totgeburt, 1 Schwangerschaftsabbruch

⁵: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁶: Lebendgeborene + 1 Totgeburt, 1 Schwangerschaftsabbruch

⁷: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 2 Schwangerschaftsabbrüche

⁸: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁹: Lebendgeborene + 4 Schwangerschaftsabbrüche

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Insgesamt zeigte sich für fast alle Organsysteme beziehungsweise Kategorien eine ähnliche Rate an großen Fehlbildungen.

Bei zwei Kategorien war allerdings die Rate gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht: Fehlbildungen der Nieren und Harnwege traten in der Ibuprofenkohorte (10/981, 1,0%) etwas häufiger auf als in der Kontrollkohorte (8/1966, 0,4%). Dies war nicht statistisch signifikant (adjOR 2,20; 95% CI 0,83-5,84). Es zeigte sich zudem ein uneinheitliches Bild der beobachteten Fehlbildungen an Niere und Harnwegen in der exponierten Kohorte. Hierzu zählten Megazystis, Nierendysplasie, Urethralstenose, Pyelektasie, Doppelniere, Nierenhypoplasie und Urachusfistel. Ureterstenosen wurden in drei Fällen beschrieben, Hydronephrosen in vier Fällen. Diese Heterogenität der Fehlbildungen fand sich auch in der Kontrollkohorte wieder.

„Andere“ große Fehlbildungen traten in der Ibuprofenkohorte ebenfalls etwas häufiger auf (0,7% vs. 0,1%), wobei auch hier die Fehlbildungen heterogen waren und sich kein vermehrtes Auftreten einer spezifischen Fehlbildung erkennen ließ.

3.6 Neonatale Charakteristika

Die neonatalen Charakteristika werden in Tabelle 10 dargestellt. Sie wurden für alle lebendgeborenen Kinder der beiden Kohorten bestimmt. Dies umfasste 980 Kinder in der Ibuprofenkohorte und 1966 Kinder in der Kontrollkohorte.

Tabelle 10 - Neonatale Charakteristika der Lebendgeborenen

Kohorte	Ibuprofen	Kontrolle
Lebendgeborene, n	980	1966
SSW bei Geburt		
Angaben vollständig, n	979	1960
Median	39+3	39+3
Interquartilsabstand	38+1-40+2	38+1-40+2
Minimal-Maximal	24+6-43+0	24+3-42+4
Frühgeburtlichkeit		
Angaben vollständig, n	979	1960
Frühgeboren, n (%)	108 (11,0)	202 (10,3)
Reifgeboren, n (%)	871 (89,0)	1758 (89,7)
Geschlecht		
Angaben vollständig, n	979	1964
Weiblich, n (%)	488 (49,8)	1027 (52,3)
Männlich, n (%)	491 (50,2)	937 (47,7)
Geburtsgewicht		
Angaben vollständig, n	976	1957
Median, g	3370	3350
Interquartilsabstand, g	3000-3720	2990-3700
Minimal-Maximal, g	725-5120	490-4940
Geburtslänge		
Angaben vollständig, n	962	1937
Median, cm	51	51
Interquartilsabstand, cm	49-53	49-53
Minimal-Maximal, cm	33-59	31-63
Kopfumfang		
Angaben vollständig, n	914	1819
Median, cm	35	35
Interquartilsabstand, cm	34-36	34-36
Minimal-Maximal, cm	22,5-40	21,5-42

Legende: n: Anzahl der Fälle; SSW: Schwangerschaftswoche; g: Gramm; cm: Zentimeter

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

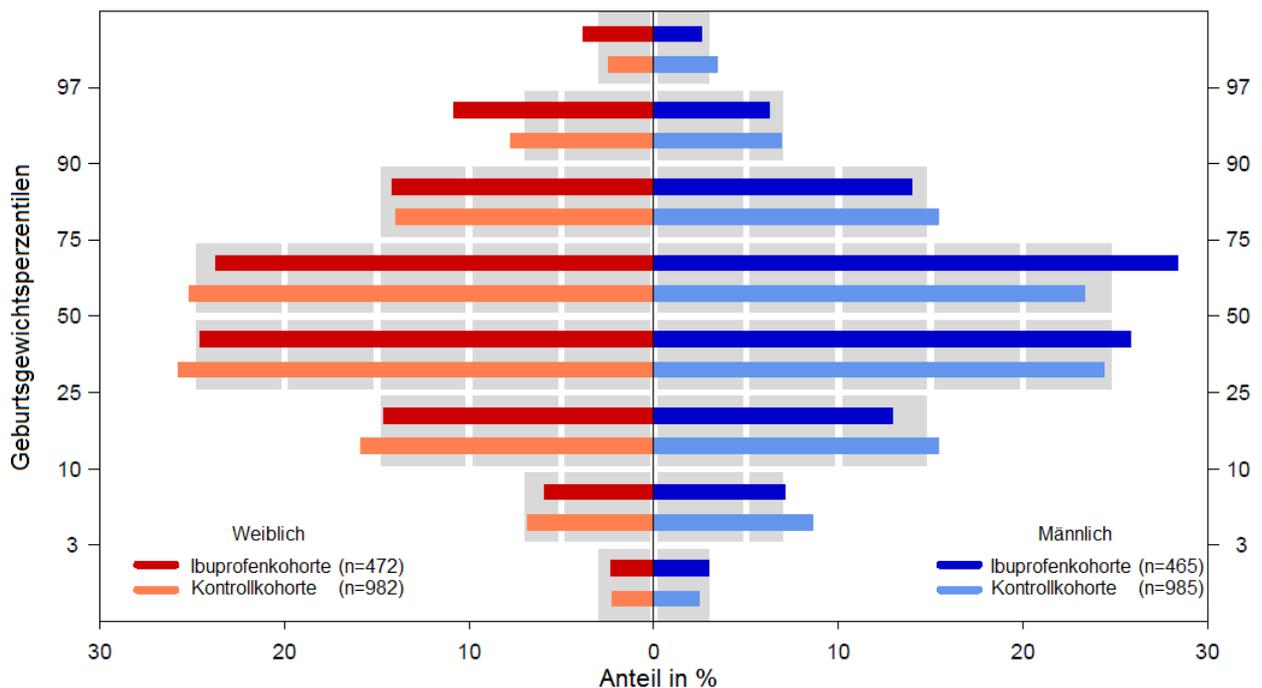
Für das Gestationsalter bei Geburt lagen bei einem Kind in der Ibuprofenkohorte und bei sechs Kindern in der Kontrollkohorte keine Angaben vor. Das durchschnittliche Gestationsalter war in beiden Kohorten gleich (39+3 SSW). Als Frühgeburten galten die

Geburten vor 37+0 SSW. In der Ibuprofenkohorte waren 108 Frühgeborene (11,0%) verzeichnet, in der der Kontrollkohorte 202 (10,3%).

Angaben zum Geschlecht der Kinder lagen bei einem Kind in der Ibuprofenkohorte und bei zwei Kindern in der Kontrollkohorte nicht vor. In der Ibuprofenkohorte war die Geschlechterverteilung zugunsten der Jungen (50,2%), in der Kontrollkohorte zugunsten der Mädchen (52,3%). Bezüglich der Körperlänge (Median 51 cm) und des Kopfumfangs (Median 35 cm) bei Geburt waren sich die Kohorten sehr ähnlich.

Das mediane Geburtsgewicht in der Ibuprofenkohorte war 3370 g, in der Kontrollkohorte 3350 g. Abbildung 3 stellt die Verteilung der geschlechtsspezifischen Geburtsgewichtspersentilen beider Kohorten im Vergleich mit der Verteilung in der Normalbevölkerung dar.

Abbildung 3 - Geschlechtsspezifische Verteilung der Geburtsgewichtspersentilen



Legende: n: Anzahl der Fälle; Persentilen nach Voigt [66]

Auf der y-Achse sind die Geburtsgewichtspersentilen angegeben. Die x-Achse ist geschlechtsspezifisch getrennt: links (rot) der weibliche Anteil, rechts (blau) der männliche Anteil. Die Ibuprofenkohorte ist dunkel, die Kontrollkohorte hell dargestellt. Die Anteile der Normalbevölkerung sind grau im Hintergrund dargestellt.

Diese Abbildung wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Die geschlechtsspezifischen Perzentilen des Geburtsgewichtes beider Kohorte sind im Vergleich zur Normalbevölkerung ähnlich verteilt.

3.7 Expositionsprofil der Ibuprofenkohorte

Um die Einnahme von Ibuprofen näher zu beschreiben, wurden die Häufigkeit der Ibuprofenexposition und die Expositionsdauer in der Ibuprofenkohorte betrachtet. 80,0% (894/1117) der Schwangeren nahmen Ibuprofen für weniger als sieben Tage ein. In 37% der Fälle (417/1117) wurde Ibuprofen als Bedarfsmedikation genommen.

20,0% (223/1117) der Schwangeren nahmen Ibuprofen mindestens sieben Tage oder länger ein. Tabelle 11 stellt die Expositionsdauer dieser Subkohorte dar, eingeteilt danach, ob der Therapiebeginn bereits präkonzeptionell oder postkonzeptionell war.

Tabelle 11 - Expositionsintervalle bei Ibuprofeneinnahme \geq sieben Tage

Expositionsintervall, Tage	Therapiestart präkonzeptionell, n (%)		Therapiestart postkonzeptionell, n (%)	
	86/223		137/223	
7	1	(1,2)	17	(12,4)
8-14	8	(9,3)	62	(45,3)
15-21	7	(8,1)	30	(21,9)
22-28	10	(11,6)	13	(9,5)
29-35	6	(7,0)	4	(2,9)
36-42	13	(15,1)	2	(1,5)
43-49	11	(12,8)	3	(2,2)
50-70	13	(15,1)	2	(1,5)
>70	17	(19,8)	4	(2,9)

Legende: n: Anzahl der Fälle

Diese Tabelle wurde in englischer Sprache vorab publiziert [70].

Aus dieser Subkohorte starteten 38,6% (86/223) eine Ibuprofen-Therapie bereits vor der Empfängnis (vor SSW 2+0), 61,4% (137/223) begannen die Therapie nach der Konzeption. 81,4% (70/86) der bereits präkonzeptionell exponierten Schwangeren nahmen Ibuprofen im ersten Trimenon länger als drei Wochen ein. Bei den postkonzeptionell erstmalig Exponierten nahmen dagegen nur 20,4% (28/137) Ibuprofen im ersten Trimenon länger als drei Wochen.

3.8 Sensitivitätsanalysen entsprechend der Expositionsdauer

Um zu prüfen, ob eine längere Einnahmedauer von Ibuprofen einen Einfluss auf die primären Endpunkte (Spontanaborte, angeborene Fehlbildungen) dieser Studie hatte, wurden zwei Sensitivitätsanalysen basierend auf diesen Subkohorten durchgeführt. Zunächst wurden nur Fälle mit einer Ibuprofenexposition von sieben oder mehr Tagen (n=223) mit der Kontrollkohorte verglichen. In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden nur Fälle mit einer Ibuprofenexposition von 30 oder mehr Tagen (n=72) analysiert.

3.8.1 Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Schwangerschaftsausgang

Tabelle 12 zeigt die Schwangerschaftsausgänge der Subkohorte und der Kontrollkohorte.

Tabelle 12 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Schwangerschaftsausgang

Kohorte	Ibuprofen \geq sieben Tage	Kontrolle
Schwangerschaften, n	223 ¹	2229 ^{2,3}
Lebendgeborene, n	192	1966
Totgeborene, n	0	4
Spontanaborte, n	13	180
Schwangerschaftsabbrüche, n	20	121

Legende: n: Anzahl der Fälle

¹: Inklusive 2 Zwillingschwangerschaften

²: Inklusive 40 Zwillings- und 1 Drillingsschwangerschaften

³: Inklusive dreier Zwillingschwangerschaften mit jeweils einer Lebendgeburt und einem Spontanabort

Die kumulativen Inzidenzen sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Kumulative Inzidenzen

Kohorte	Subkohorte ^{1,2}	Kontrollkohorte ²
KI Lebendgeburten, % (95% CI)	69,1 (59,2-78,6)	72,5 (69,6-75,3)
KI Spontanaborte, % (95% CI)	13,0 (7,3-22,6)	16,6 (14,3-19,1)
KI Schwangerschaftsabbrüche, % (95% CI)	17,9 (11,0-28,3)	10,8 (8,9-13,0)

Legende: KI: Kumulative Inzidenz; CI: Konfidenzintervall

¹: Therapiebeginn vor SSW 5+0

²: In die Berechnung der kumulativen Inzidenzen für Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche gingen nur die Schwangerschaften ein, die einen Expositionsbeginn vor SSW 5+0 hatten und die bis mindestens SSW 5+1 andauerten (n=175)

Die kumulative Inzidenz für Spontanaborte war in der exponierten Subkohorte niedriger als in der Kontrollkohorte (13,0% vs. 16,6%). Die adjHR war jedoch nicht signifikant (adjHR 0,67; 95% CI 0,38-1,18).

Die kumulative Inzidenz für Schwangerschaftsabbrüche war in der exponierten Subkohorte erhöht (17,9% vs. 10,8%), die adjHR war jedoch nicht signifikant (adjHR 1,41; 95% CI 0,87-2,27).

3.8.2 Ibuprofenexposition ≥ sieben Tage: Fehlbildungen

Tabelle 14 zeigt die großen Fehlbildungen, kleinen Fehlbildungen/Anomalien und genetisch bedingten Störungen in der Subkohorte und der Kontrollkohorte, sowie die adjOR.

Tabelle 14 - Ibuprofenexposition ≥ sieben Tage: Fehlbildungen

Kohorte	Ibuprofen	Kontrolle	adjOR (95% CI)
Große Fehlbildungen, n (%)	7/195 ¹ (3,6)	80/1973 ² (4,1)	0,69 (0,29-1,65)
Kleine Fehlbildungen/ Anomalien, n (%)	14/192 (7,3)	193/1966 (9,8)	0,61 (0,32-1,15)
Genetische Fehlbildungen, n (%)	1/193 ³ (0,5)	17/1980 ⁴ (0,9)	0,93 (0,11-7,95)

Legende: n: Anzahl der Fälle; adjOR: adjustierte Odds Ratio, hier bezüglich der Merkmale *Alter der Mutter, BMI, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, vorangegangene Schwangerschaften, vorangegangene Fehlgeburten* und *vorangegangene Geburten von Kindern mit Fehlbildungen* adjustiert; CI: Konfidenzintervall

¹: Lebendgeborene + 3 Schwangerschaftsabbrüche

²: Lebendgeborene + 2 Spontanaborte, 4 Schwangerschaftsabbrüche, 1 Totgeburt

³: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁴: Lebendgeborene + 3 Spontanaborte, 11 Schwangerschaftsabbrüche

Die Raten für große Fehlbildungen (adjOR 0,69; 95% CI 0,29-1,65), kleine Fehlbildungen/Anomalien (adjOR 0,61; 95% CI 0,32-1,15) und genetische Fehlbildungen (adjOR 0,93; 95% CI 0,11-7,95) waren in der Subkohorte gegenüber der Kontrollkohorte nicht erhöht.

Die in dieser Subkohorte berichteten großen Fehlbildungen sind in Tabelle 15 nach Organsystemen gegliedert aufgeführt.

Tabelle 15 - Ibuprofenexposition \geq sieben Tage: Fehlbildungen nach Organsystemen

Kohorte	Ibuprofen¹	Kontrolle²
Herz/Gefäße, n (%)	3/193 ³ (1,6)	30/1969 ⁴ (1,5)
Nieren und Harnwege, n (%)	1/193 ⁵ (0,5)	8/1966 (0,4)
Extremitäten, n (%)	2/193 ⁶ (1,0)	12/1966 (0,6)
Augen, n (%)	0	5/1966 (0,3)
Nervensystem, n (%)	0	14/1969 ⁷ (0,7)
Verdauungstrakt, n (%)	0	4/1967 ⁸ (0,2)
Genitale, n (%)	0	3/1966 (0,2)
Abdominalwand, n (%)	0	1/1966 (0,1)
Gesichtsschädel, n (%)	1/192 (0,5)	4/1966 (0,2)
Andere, n (%)	1/193 ⁹ (0,5)	2/1966 (0,1)

Legende: n: Anzahl der Fälle

¹: Inklusive 1 Fall mit jeweils einer „Herz/Gefäß“ und einer „anderen“ Fehlbildung

²: Inklusive 1 Fall mit jeweils einer „Nervensystem“ und einer „Augen“ Fehlbildung, 1 Fall mit jeweils einer „Nervensystem“ und einer „anderen“ Fehlbildung und 1 Fall mit jeweils einer „Nervensystem“ und einer „Herz/Gefäß“ Fehlbildung

³: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁴: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 1 Totgeburt, 1 Schwangerschaftsabbruch

⁵: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁶: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁷: Lebendgeborene + 1 Spontanabort, 2 Schwangerschaftsabbrüche

⁸: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

⁹: Lebendgeborene + 1 Schwangerschaftsabbruch

In dieser Subkohorte wurde kein Signal für ein vermehrtes Auftreten organspezifischer großer Fehlbildungen nach einer Ibuprofenexposition von sieben oder mehr Tagen verzeichnet. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass die Größe der ausgewerteten Subkohorte nur n=193 betrug.

3.8.3 Ibuprofenexposition \geq 30 Tage

In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden n=72 Fälle ausgewertet, in denen eine Ibuprofenexposition über 30 oder mehr Tage stattgefunden hatte.

In der langzeitexponierten Subgruppe traten induzierte Schwangerschaftsabbrüche signifikant häufiger als in der Kontrollkohorte auf (Kumulative Inzidenz 25,5% vs. 9,6%, adjHR 3,22; 95% CI 1,71-6,05). Spontanaborte traten ebenfalls häufiger auf (Kumulative Inzidenz 17,4% vs. 14,7%), dies war jedoch nicht signifikant (adjHR 1,08; 95% CI 0,47-2,45).

In der langzeitexponierten Kohorte wurde über 4/56 große Fehlbildungen berichtet, dies war gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (adjOR 1,32; 95% CI 0,40-4,37), allerdings ist auch hier zu erwähnen, dass die ausgewertete Subkohorte mit n=56 klein war.

4 Diskussion

Ibuprofen wird, neben Paracetamol, als Analgetikum und Antipyretikum der Wahl in der Frühschwangerschaft angesehen und ist deshalb eines der am häufigsten genutzten Arzneimittel in der Schwangerschaft überhaupt [35]. Dies spiegelt sich auch in der hohen Zahl an Anfragen zur Arzneimitteltherapiesicherheit Ibuprofens an das PVZ Embryonaltoxikologie wider. Ibuprofen kann nicht nur ärztlich verordnet werden, sondern steht in entsprechender Dosierung auch freiverkäuflich zur Verfügung. Bereits für die Anwendung bei Säuglingen ist Ibuprofen zugelassen und wird, insbesondere bei Fieber oder Schmerzen, häufig verabreicht. Diese Tatsachen könnten suggerieren, dass eine Ibuprofeneinnahme bedenkenlos möglich ist.

Nach NSAID-Exposition können grundsätzlich, vor allem in hoher Dosierung und über einen längeren Zeitraum, Nebenwirkungen auftreten. Liegt eine Schwangerschaft vor, kann von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sogar der Fetus betroffen sein. Dass eine Ibuprofenexposition im dritten Trimenon unter anderem zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und zu einem Oligohydramnion aufgrund eingeschränkter fetaler Nierenfunktion führen kann, ist bekannt [40], weshalb eine Kontraindikation für Ibuprofen in diesem Zeitraum besteht. Auch bei einer länger andauernden Therapie am Ende des zweiten Trimenons ist Vorsicht geboten. Im ersten Trimenon gilt Ibuprofen als ein Analgetikum, Antipyretikum und Antiphlogistikum der Wahl.

Da im ersten Trimenon der Schwangerschaft wichtige Prozesse der Embryonalentwicklung stattfinden, ist es wichtig, das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Ibuprofenexposition in diesem Zeitraum auf die Schwangerschaft, insbesondere hinsichtlich einer möglichen erhöhten Rate für Spontanaborte und angeborene Fehlbildungen, einschätzen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen dazu beitragen, dass Schwangere und deren betreuende medizinische Fachkreise wissenschaftlich fundierter informiert werden und handeln können.

4.1 Studienkohorten

Für die vorliegende Studie konnte eine große Kohorte von n=1117 im ersten Trimenon mit Ibuprofen exponierten Frauen gebildet und einer Vergleichskohorte von n=2229 Schwangeren gegenübergestellt werden.

Die hohe Fallzahl war eine Stärke der vorliegenden Studie. Die Größe der exponierten Kohorte erlaubte mit einer statistischen Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% das Erkennen einer 1,6-fachen Erhöhung des relativen Risikos für große Fehlbildungen und eine 1,3-fache Erhöhung des HR für Spontanaborte gegenüber der Kontrollkohorte.

4.2 Schwangerschaftsausgang

Die Datenerhebung und -dokumentation, die die Datenbasis für diese Studie darstellt, war abhängig vom Zeitpunkt des Kontaktes der anfragenden Person mit dem PVZ Embryonaltoxikologie. Das Schwangerschaftsalter bei Kontakt und damit der Studieneintrittszeitpunkt waren zwischen den Studienfällen demnach unterschiedlich. Da der Studieneintrittszeitpunkt einen großen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang hat (beispielweise sinkt das Risiko für Spontanaborte naturgemäß mit fortschreitender Schwangerschaftswoche), wurden kumulative Inzidenzen für die Schwangerschaftsausgänge berechnet.

Der Vergleich beider Kohorten zeigt keine relevanten Unterschiede der Schwangerschaftsausgänge.

4.2.1 Spontanaborte

Schätzungsweise 50-70% aller Konzeptionen enden in einem Spontanabort, wovon der Großteil noch vor dem Nachweis der Schwangerschaft oft unbemerkt geschieht. Von den festgestellten Schwangerschaften enden 10-15% spontan [71, 72].

Ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht zu erkennen. Die kumulative Inzidenz für Spontanaborte war in der Ibuprofenkohorte sogar etwas niedriger als in der Kontrollkohorte (15,5% vs. 16,6%, adjHR 0,85; 95% CI 0,65-1,11).

Dies bekräftigt die Resultate zweier großer, prospektiver Kohortenstudien [48, 49]: Edwards et al. untersuchten das Spontanabortrisiko nach NSAID-Exposition im ersten

Trimenon. Die Autoren werteten die zwischen 2004 und 2010 gesammelten Daten der *Right-from-the-start*-Studie aus den USA aus. Von 2780 Schwangeren waren 1185 (43%) im Zeitraum zwischen dem letzten Menstruationszyklus und der sechster SSW NSAID-exponiert. Das am häufigsten genommene NSAID war Ibuprofen. Die Spontanabortalrate war bei den NSAID-exponierten Frauen nicht erhöht (HR 1,0; 95% CI 0,81-1,23) [48]. Anhand derselben Kohorte wurde 2014 die Rolle der ethnischen Zugehörigkeit in Bezug auf Spontanaborte nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon untersucht [73]. Für Afro-Amerikanerinnen bestand demnach sogar ein geringeres Risiko für Spontanaborte nach NSAID-Exposition (HR 0,84; 95% CI 0,73-0,96). Für Kaukasierinnen wurde kein relevanter Effekt gemessen (HR 1,01; 95% CI 0,88-1,16).

Daniel et al. fanden 2014 in einer israelischen Kohortenstudie mit n=4424 Frauen, die im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit nicht-selektiven COX-Inhibitoren exponiert waren, ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (HR 1,10; 95% CI 0,99-1,22) [49, 74].

Andere Studien berichteten jedoch von erhöhten Risiken für Spontanaborte nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon: Li et al. (2018) ermittelten in einer Kohortenstudie (n=1.055) hierfür eine adjHR von 1,59 (95% CI 1,13-2,24) [50].

Nielsen et al. führten 2001 eine Fall-Kontroll-Studie zur Medikamentensicherheit von NSAID im ersten Trimenon durch. Die Studie basierte auf Daten eines Geburtenregisters und eines Krankenhausentlassungsregisters der Region Nordjütland (Dänemark). Die Autoren ermittelten erhöhte Risiken für Spontanaborte, abhängig vom Zeitpunkt der NSAID-Exposition. Das Risiko war umso höher, je kürzer der Abstand zwischen einer NSAID-Einnahme und dem Entlassungszeitpunkt nach Spontanaborte war (adjOR zwischen 2,69 (95% CI 1,81-4,00, sieben bis neun Wochen nach Exposition) und 6,99 (95% CI 2,75-17,74, eine Woche nach NSAID-Exposition) [51]. Die Ergebnisse wurden von Nakhai-Pour et al. in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie (2011) bekräftigt, mit einer Fallkohorte von 4705 Frauen mit Spontanaborten und einer zehnfach größeren Kontrollkohorte von Frauen mit Lebendgeburten. NSAID-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft kam in der Fallkohorte signifikant häufiger vor (OR 2,43; 95% CI 2,12-2,79) [52]. Darüber hinaus wurde ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte spezifisch nach Einnahme von Ibuprofen im ersten Trimenon verzeichnet (OR 2,19; 95% CI 1,61-2,96).

Für die Studien von Nielsen et al. und Nakhai-Pour et al. sind allerdings methodische Einschränkungen anzumerken: Die Medikamentenexposition (Zeitpunkt, Dauer,

Dosierung) wurde ausschließlich über eingereichte Rezepte evaluiert und eine rezeptfreie Einnahme, wie sie bei NSAID häufig vorkommt, nicht berücksichtigt. In der Studie von Nakhai-Pour et al. fehlten darüber hinaus Information zur Nikotinexposition der Schwangeren und deren BMI. Diese Confounder könnten zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben. In der vorliegenden Studie wurden diese Confounder in den statistischen Berechnungen berücksichtigt.

Ein Erklärungsansatz für die Korrelation zwischen NSAID-Exposition und Spontanaborten könnte das Vorliegen von Grunderkrankungen liefern. Diese könnten zum einen eine Therapie mit NSAID bedingen und zum anderen zu einer erhöhten Inzidenz von Spontanaborten geführt haben. Außerdem könnten andere, unbekannte Faktoren die Ergebnisse beeinflussen, die in den genannten Studien nicht kontrolliert wurden.

4.2.2 Induzierte Schwangerschaftsabbrüche

In der vorliegenden Studie war die kumulative Inzidenz für induzierte Schwangerschaftsabbrüche nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon nicht erhöht im Vergleich zur Kontrollkohorte (9,9 vs. 10,8%, adjHR 0,88; 95% CI 0,64-1,20).

Abgesehen von den Fällen mit fetaler Pathologie, die bei den Fehlbildungen mitgezählt werden, wurden die Gründe für einen elektiven Schwangerschaftsabbruch nicht näher untersucht, da sie keinen primären Endpunkt darstellten. Die kumulative Inzidenz der Schwangerschaftsabbrüche wird jedoch in Zusammenhang mit den anderen konkurrierenden Schwangerschaftsausgängen dargestellt.

4.2.3 Totgeburten

In beiden Kohorten traten jeweils vier Totgeburten auf. Die kumulative Inzidenz war in der Ibuprofenkohorte (0,4; 95% CI 0,1-1,1) daher doppelt so groß wie in der Kontrollkohorte (0,2; 95% CI 0,1-0,4).

Bei zwei Fällen in der Ibuprofenkohorte konnten keine näheren Angaben zu den Umständen des intrauterinen Fruchttodes gemacht werden. Hiervon handelte sich in einem Fall um eine Zwillingschwangerschaft mit einer Lebend- und einer Totgeburt. In einem Fall starb ein Fetus wegen einer Nabelschnurumschlingung. Nebenbefundlich wurde eine Trisomie 21 diagnostiziert. Bei dem vierten Fall lag eine schwere Plazentainsuffizienz vor.

In der Kontrollkohorte wurden drei Fälle mit schweren Plazentainsuffizienzen verzeichnet. Beim vierten Fall konnten keine genauen Angaben gemacht werden, wobei eine genetische Störung vermutet wurde.

4.3 Angeborene Fehlbildungen

Die Prävalenz großer Fehlbildungen in Deutschland wird, je nach Erfassungszentrum, auf bis zu 7% geschätzt [75]. Der EUROCAT-Datensatz für den Zeitraum 2000 bis 2016 basierend auf Meldungen des *Geburtenregisters Mainzer Modell* und des *Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt* gibt die Prävalenz großer Fehlbildungen mit 3,0% an [76].

Die Häufigkeit großer Fehlbildungen sowohl in der Ibuprofenkohorte (4,8%) als auch in der Kontrollkohorte (4,1%) lag innerhalb dieser Werte. Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon im Vergleich zur Kontrollkohorte (adjOR 1,11; 95% CI 0,75-1,64).

Die andernorts publizierten Studienergebnisse zu angeborenen Fehlbildungen nach NSAID-Exposition in der Schwangerschaft sind heterogen.

Ericson et al. führten 2001 eine Kohortenstudie anhand der Daten des schwedischen Geburtenregisters durch. Sie verglichen die Fälle, in denen Schwangere NSAID in der Frühschwangerschaft genommen hatten mit einer nicht-exponierten Kohorte. Eine NSAID-Exposition im ersten Trimenon stellte kein Risiko für angeborene Fehlbildungen allgemein dar (adjOR 1,04; 95% CI 0,84-1,29) [53].

Nielsen et al. ermittelten in einer Kohortenstudie ebenfalls kein signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (OR 1,27; 95% CI 0,93-1,75) [51].

Van Gelder et al. kamen 2011 zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie führten eine prospektive Kohortenstudie mit n=3023 Schwangeren, die im ersten Trimenon NSAID-exponiert waren, und n=64.074 Kontrollfällen durch. In der exponierten Kohorte wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko identifiziert (OR 0,7; 95% CI 0,4-1,1), auch nicht nach Auswertung für einzelne Organgruppen [54].

Daniel et al. verknüpften 2012 in einer großen israelischen Studie Krankenversichertendaten von Schwangeren, denen Medikamente verordnet worden

waren, mit Daten einer Geburtsstation zu den betreffenden Schwangeren und Neugeborenen. In einem Beobachtungszeitraum von 11 Jahren wurden n=110.783 Schwangerschaften registriert. Bei n=5267 Schwangeren wurden NSAID verordnet. Das allgemeine Risiko für angeborene Fehlbildungen war in dieser Kohorte nicht erhöht (OR 1,07; 95% CI 0,96-1,21). In der Subkohorte Ibuprofen-exponierter Schwangerer (n=2.754) war das Risiko für Fehlbildungen ebenfalls nicht erhöht (OR 1,06; 95% CI 0,90-1,24). Auch in der Betrachtung der Organsystem-spezifischen Fehlbildungen wurden weder für die Verordnung von NSAID insgesamt, noch für Ibuprofen allein erhöhte Risiken festgestellt [55].

Eine prospektive Kohortenstudie aus Norwegen (2013) untersuchte n=6511 Schwangere, die während der Schwangerschaft NSAID-exponiert waren, wobei sowohl eine Exposition in der gesamten Schwangerschaft als auch in den einzelnen Trimenen untersucht wurde. Die Kohorte wurde mit einer Kontrollkohorte (n=83.906) Schwangerer ohne NSAID-Exposition verglichen. Es wurde für eine Exposition im ersten Trimenon mit keinem der untersuchten NSAID (Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam) ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach NSAID-Exposition festgestellt (OR für Ibuprofen 0,9; 95% CI 0,7-1,2) [56].

Im Gegensatz dazu zeigte eine Fall-Kontroll-Studie aus Kanada (2006) ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (OR 2,21; 95% CI 1,72-2,85) [57].

Mehrere Studien bezogen sich auf die *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS), in der über mehrere Jahre Daten zu gesunden Neugeborenen und solchen mit Fehlbildungen an mehreren Kliniken in den USA aufgezeichnet wurden. Mütterliche Charakteristika, insbesondere Informationen zur Medikamentenexposition einen Monat vor und drei Monate nach Beginn der Schwangerschaft, wurden ermittelt. Hernandez et al. untersuchten anhand dieser Daten 2012 in einer retrospektiven Studie das Fehlbildungsrisiko nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon [34]. Die Autoren beschrieben die Fehlbildungsrisiken für die drei am häufigsten genommenen NSAID in der Studie: Ibuprofen, ASS und Naproxen. Signifikant erhöhte Risiken wurden für die Exposition im ersten Trimenon mit Ibuprofen für das Auftreten einer Spina bifida (adjOR 1,6; 95% CI 1,2-2,1), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (adjOR 1,3; 95% CI 1,1-1,6) und Bauchwanddefekte (adjOR 2,2; 95% CI 1,4-3,5) verzeichnet. Das Risiko nach ASS-Exposition war signifikant erhöht für Anencephalie (adjOR 2,2; 95% CI 1,1-4,3) und Bauchwanddefekte (adjOR 2,5; 95% CI 1,1-5,7). Nach Naproxen-Exposition wurde ein

signifikant erhöhtes Risiko für Enzephalozele (adjOR 3,5; 95% CI 1,2-10), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (adjOR 1,8; 95% CI 1,2-2,7) und Pulmonalklappenstenose (adjOR 2,4; 95% CI 1,3-4,5) festgestellt.

Interrante et al. führten 2017 eine Fall-Kontroll-Studie ebenfalls anhand der Daten der NBDPS durch. Im Vergleich zur Kontrollkohorte mit Müttern, die während der Schwangerschaft Paracetamol-exponiert waren, wurden in der NSAID-exponierten Kohorte erhöhte Risiken für Gastroschisis (OR 1,6; 95% CI 1,3-1,9), Hypospadie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5), Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (OR 1,2; 95% CI 1,0-1,5), Anencephalie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,7), Spina bifida (OR 1,5; 95% CI 1,2-1,8), hypoplastisches Linksherzsyndrom (OR 1,4; 95% CI 1,1-1,8), Pulmonalklappenstenose (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5) und Fallot-Tetralogie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,6) festgestellt. Eine Auswertung spezifisch für Ibuprofen ergab ähnliche erhöhte Risiken, außer für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten [58].

Auswertungen zum Fehlbildungsrisiko spezifischer NSAIDs wurden bereits seit den siebziger Jahren durchgeführt. Einzelne Fallberichte zu Schwangeren, die besonders hohe Dosen von ASS (bis zu 4,5 g täglich) in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten, beschrieben das Auftreten von multiplen Fehlbildungen bei Neugeborenen [77-79]. Slone et al. untersuchten 1976 in einer prospektiven Kohortenstudie das Fehlbildungsrisiko nach ASS-Exposition in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde nicht festgestellt [80].

Kozer et al. fassten 2002 in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 22 Studien zur ASS-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft zusammen. Das Risiko für Fehlbildungen insgesamt war nicht signifikant erhöht (OR 1,33; 95% CI 0,94-1,89) [81]. Eine Kohortenstudie aus Israel (2005) mit einer im ersten Trimenon mit Metamizol exponierten Kohorte (n=108) und einer gleich großen Kontrollkohorte mit Paracetamolexposition zeigte kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (OR 1,55; 95% CI 0,26-9,05) [82].

Cassina et al. (2010) verglichen in einer prospektiven Kohortenstudie eine im ersten Trimenon mit Diclofenac exponierte Kohorte (n=145) mit einer Kontrollkohorte (n=501) und fanden kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (OR 2,5; 95% CI 0,9-6,6) [83].

4.4 Diskussion der Fehlbildungen organsystemspezifisch

Auch in der getrennten Auswertung nach Organgruppen ergaben die Ergebnisse dieser Studie kein relevant erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen in der Ibuprofen-exponierten Kohorte.

In der vorliegenden Studie wurden Häufigkeiten von großen Fehlbildungen nach der EUROCAT-Definition ermittelt [14]. Es handelte sich hierbei um angeborene, große Fehlbildungen, die oft bereits pränatal diagnostiziert werden oder im Rahmen der Erstversorgungsuntersuchungen auffallen. Im standardisierten Follow-up-Verfahren werden kindsbezogene Daten bis acht Wochen nach errechnetem Geburtstermin ermittelt. Zu Auffälligkeiten, die nach diesem Zeitraum diagnostiziert werden und die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Exposition mit Ibuprofen im ersten Trimenon stehen könnten, kann diese Studie keine Auskunft geben. So ist es nicht möglich, auf Basis der verwendeten Daten Aussagen zu Langzeitauswirkungen zu treffen. Eine 2018 veröffentlichte experimentelle Untersuchung einer französischen Arbeitsgruppe spekulierte beispielsweise, dass es zu einer verminderten Oozytenzahl bei weiblichen Feten nach Ibuprofenexposition der Mutter kommen könnte [84]. Um solche Langzeitfolgen einschätzen zu können, bedarf es weiterer Studien mit deutlich längerem Follow-up-Zeitraum.

4.4.1 Herz/Gefäße

Das kardiovaskuläre System stellte sowohl in der exponierten Kohorte als auch in der Kontrollkohorte das Organsystem dar, das am häufigsten von Fehlbildungen betroffen war. Auch im EUROCAT-Datensatz für den Zeitraum 2000 bis 2016 für Deutschland war das kardiovaskuläre System am häufigsten von Fehlbildungen betroffen. Die Prävalenz wurde mit 1,1% angegeben [76].

In der Ibuprofenkohorte war die Häufigkeit an kardiovaskulären Fehlbildungen etwas niedriger als in der Kontrollkohorte (13/982 (1,3%) vs. 30/1969 (1,5%)). Somit ist nicht von einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon auszugehen.

Einige bisher durchgeführte Studien ermittelten dagegen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon: Interrante et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie basierend auf Daten der NBDPS erhöhte Risiken für ein hypoplastisches Linksherzsyndrom (OR 1,4; 95% CI 1,1-1,8), für

Pulmonalklappenstenosen (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5) und für eine Fallot-Tetralogie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,6) nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon im Vergleich zu einer Kontrollkohorte mit Paracetamolexposition [58]. Eine Auswertung der Daten des schwedischen Herzfehlerregisters (2001) fand ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (OR 1,86; 95% CI 1,32-2,62), wobei kein spezifisches Risiko eines bestimmten NSAID ermittelt werden konnte [53]. Eine weitere Fall-Kontroll-Studie aus Kanada (2006) ermittelte ein erhöhtes Risiko für Ventrikelseptumdefekte (VSD) nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon (OR 3,34; 95% CI 1,87-5,98) [57].

Weitere Studien, die Herzfehler in Zusammenhang mit einer NSAID-Exposition im ersten Trimenon untersuchten, bezogen sich explizit auf ASS: Zierler et al. (1985) ermittelten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 298 Fällen von Neugeborenen mit Herzfehlern und Kontrollen von 738 gesunden Neugeborenen ein zweifach erhöhtes Risiko für Herzfehler nach ASS-Exposition im ersten Trimenon (OR 2,1; 90% CI 1,1-3,9) [85]. Dagegen konnte in einer anderen Fall-Kontroll-Studie mit einer Fallgruppe bestehend aus Neugeborenen mit Herzfehlern und einer Kontrollgruppe Neugeborener mit anderen Fehlbildungen kein erhöhtes Risiko nach ASS-Exposition (OR 0,9; 95% CI 0,8-1,1) festgestellt werden [86].

Kein Kind der Ibuprofen-exponierten Kohorte der vorliegenden Arbeit wies ein hypoplastisches Linksherzsyndrom auf. In zwei Fällen wurde eine Pulmonalklappenstenose berichtet und in einem Fall eine Fallot-Tetralogie. VSD waren in der Gruppe der kardiovaskulären Fehlbildungen sowohl in der Ibuprofenkohorte (8/13), als auch in der Kontrollkohorte (14/30) am häufigsten vertreten. Auch im EUROCAT-Datensatz gehören VSD zu den häufigsten kardialen Fehlbildungen [76].

4.4.2 Nieren und Harnwege

In der Ibuprofen-exponierten Kohorte wurden im Vergleich zur Kontrollkohorte häufiger urologische Fehlbildungen verzeichnet (10/981 (1,0%) vs. 8/1966 (0,4%)). Im EUROCAT-Datensatz für den Zeitraum 2000 bis 2016 lag für Deutschland die Prävalenz bei 0,6% für Fehlbildungen der Niere und Harnwege [76].

Die Rate an Fehlbildungen der Niere und der Harnwege in der Ibuprofenkohorte ist nicht signifikant erhöht und wahrscheinlich dem Zufall geschuldet (adjOR 2,20; 95% CI 0,83-5,84). Die von uns beobachteten urologischen Fehlbildungen sind zudem vielfältig (Nierendysplasie, Nierenhypoplasie, Doppelniere, Pyelektasie, Harnleiterstenose,

kongenitale Hydronephrose, vesikourethraler Reflux, kongenitale Ureteranomalie, Anomalie des Urachus) und lassen keine Rückschlüsse auf einen spezifischen, Ibuprofen-assoziierten Effekt zu. Bisher publizierte Studien haben keine Korrelation zwischen einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon und Fehlbildungen der Nieren und Harnwegen beschrieben.

4.4.3 Extremitäten

Fehlbildungen der Extremitäten kamen in beiden Kohorten nur selten vor (7/982 (0,7%) in der Ibuprofenkohorte vs. 12/1966 (0,6%) in der Kontrollkohorte). Die Häufigkeiten sind vereinbar mit der von EUROCAT für den Zeitraum 2000 bis 2016 für Deutschland angegebenen Prävalenz (0,6%) [76].

Extremitätenfehlbildungen werden in der Literatur bisher nicht mit NSAID-beziehungsweise Ibuprofenexposition im ersten Trimenon assoziiert.

4.4.4 Augen

Augenfehlbildungen sind in beiden Kohorten ähnlich häufig vertreten (4/980 (0,4%) in der Ibuprofenkohorte vs. 5/1966 (0,3%) in der Kontrollkohorte).

Angeborene Augenfehlbildungen kommen in der Durchschnittsbevölkerung selten vor. Die Häufigkeiten in beiden Studienkohorten lagen dagegen etwa um das Zehnfache über der von EUROCAT für den Zeitraum 2000 bis 2016 für Deutschland ermittelten Prävalenz für Augenfehlbildungen (0,04%) [76]. Die vergleichsweise hohen Raten in den Studienkohorten basieren allerdings auf wenigen Fällen (vier in der Ibuprofenkohorte vs. fünf in der Kontrollkohorte). Da die Häufigkeit der Augenfehlbildungen in beiden Kohorten ähnlich hoch war, liegt vermutlich kein erhöhtes Risiko nach Ibuprofenexposition vor. Außerdem waren die Fehlbildungen in beiden Kohorten heterogen, ohne eine Häufung einer spezifischen Augenfehlbildung.

Die Literaturrecherche ergab keine Studie, die eine Verbindung zwischen einer Ibuprofenexposition in der Schwangerschaft und Augenfehlbildungen beschrieb.

4.4.5 Nervensystem

Eine Assoziation zwischen einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon und Fehlbildungen des Nervensystems ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht zu erkennen. Fehlbildungen des Nervensystems traten in der Ibuprofenkohorte

weniger häufig auf als in der Kontrollkohorte (3/980 (0,3%) vs. 14/1969 (0,7%)). Laut EUROCAT war die Gesamtprävalenz für Nervensystemfehlbildungen im Zeitraum 2000 bis 2016 für Deutschland etwa 0,4% [76].

Bisher wurden in Fall-Kontroll-Studien Neuralrohrdefekte im Zusammenhang mit NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft diskutiert: Interrante et al. fanden eine OR von 1,4 (95% CI 1,2-1,7) für das Auftreten einer Spina bifida nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon [58]. Hernandez et al. ermittelten hierfür eine OR von 1,6 (95% CI 1,2-2,1) nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon [34]. Norgard et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie (n=1202 Neugeborene mit Neuralrohrdefekten) kein erhöhtes Risiko nach ASS-Exposition im ersten Trimenon (n=1202, adjOR 1,1; 95% CI 0,7-1,6) [87]. In der Ibuprofen-exponierten Kohorte der vorliegenden Studie traten keine Neuralrohrdefekte auf.

4.4.6 Verdauungstrakt

Die den Verdauungstrakt betreffende Fehlbildungsrate war in beiden Kohorten gleich (2/980 (0,2%) in der Ibuprofenkohorte vs. 4/1967 (0,2%) in der Kontrollkohorte) und entsprach damit auch der von EUROCAT für den Zeitraum 2000 bis 2016 gemeldeten Prävalenz (0,2%) [76].

Beide gastrointestinalen Fehlbildungen in der Ibuprofenkohorte waren Analtresien. In der bisherigen Literatur werden keine bestimmten, den Verdauungstrakt betreffenden Fehlbildungen nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon beschrieben.

4.4.7 Genitale

Die Häufigkeit genitaler Fehlbildungen war in beiden Kohorten gleich (2/980 (0,2%) in der Ibuprofenkohorte vs. 3/1966 (0,2%) in der Kontrollkohorte). Auch EUROCAT gibt eine Prävalenz von 0,2% für den Zeitraum 2000 bis 2016 für genitale Fehlbildungen für Deutschland an, wobei als häufigste genitale Fehlbildungen Hypospadien genannt werden [76].

In einer Fall-Kontroll-Studie von Interrante et al. wurde ein gering erhöhtes Risiko für Hypospadie (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,5) nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon im Vergleich zur Kontrollkohorte mit Müttern, die während der Schwangerschaft Paracetamol-exponiert waren, beschrieben [58].

In unserer exponierten Studienkohorte lag in beiden Fällen mit genitaler Fehlbildung eine Hypospadie vor. Auch in der Kontrollkohorte lag eine Hypospadie bei zwei von drei genitalen Fehlbildungen vor. Diese Ergebnisse lassen keine spezifische Assoziation zwischen Hypospadien und einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon vermuten.

4.4.8 Bauchwand

Bauchwanddefekte wurden in der Ibuprofenkohorte nicht verzeichnet. In der Kontrollkohorte wurde nur bei einem Neugeborenen eine Gastroschisis berichtet.

Bauchwanddefekte treten generell selten auf. EUROCAT ermittelte für den Zeitraum 2000 bis 2016 hierfür eine Prävalenz 0,07% und für Gastroschisis spezifisch 0,04% für Deutschland [76].

In der Literatur wird das Auftreten einer Gastroschisis nach NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft kontrovers diskutiert und vor allem mit ASS assoziiert: In der Fall-Kontroll-Studie von Martínez-Frías et al. (1997) wurde ein erhöhtes Gastroschisis-Risiko nach einer ASS-Exposition beschrieben (OR 3,33; 95% CI 1,05-9,80). Allerdings war die Fallzahl sehr klein (n=45 Neugeborene mit Gastroschisis vs. n=690 gesunde Kontrollfälle [88]). In der Fall-Kontroll-Studie von Werler et al. mit größerer Fallzahl (n=206 Neugeborene mit Gastroschisis vs. n=416 gesunde Kontrollfälle) war das Risiko für Gastroschisis nach ASS-Exposition im ersten Trimenon allerdings ebenso erhöht (OR 3,2; 95% CI 1,4-7,1) [89]. Kozer et al. fanden 2002 in einer Metaanalyse zu den Effekten einer ASS-Exposition im ersten Trimenon ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für Gastroschisis (OR 2,37; 95% CI 1,44-3,88) [81].

Die Fall-Kontroll-Studie von Torfs et al. (1996) zu Risikofaktoren von Gastroschisis mit n=110 Fällen mit Gastroschisis und n=220 gesunden Kontrollen ermittelte sowohl für eine ASS-Exposition (OR 4,67; 95% CI 1,21-18,05), als auch für eine Ibuprofenexposition im ersten Trimenon (OR 4,00; 95% CI 1,00-15,99) ein erhöhtes Risiko [59].

Auf Grundlage der Daten der NBDPS ermittelten sowohl Mac Bird et al. 2009 (OR 1,61; 95% CI 1,23-2,10) [60] als auch Interrante et al. 2017 (OR 1,6; 95% CI 1,3-1,9) [58] in zwei Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon. In beiden Studien wurden in den Fallkohorten (Mutter-Kind-Paare, deren Kinder eine angeborene Gastroschisis aufwiesen) weitere Risiken für Gastroschisis ermittelt, beispielsweise erhöhter Nikotin- und Alkoholkonsum.

Diese Faktoren könnten die Auswertung in Bezug auf die Arzneimitteleinnahme beeinflussen beziehungsweise verzerren.

Dagegen fanden Werler et al. in zwei Studien kein erhöhtes Risiko für Gastroschisis nach Ibuprofenexposition im ersten Trimenon (1992: OR 1,3; 95% CI 0,4-3,7 [90]; 2002: OR 1,1; 95% CI 0,7-1,8 [89]). Das Risiko für Bauchwanddefekte nach ASS-Exposition im ersten Trimenon war in der Fall-Kontroll-Studie von Norgard et al. (2005) ebenfalls nicht erhöht (adjOR 0,7; 95% CI 0,2-2,2) [87].

4.4.9 Gesichtsschädel

Fehlbildungen des Gesichtsschädels wurden in beiden Kohorten gleich häufig registriert (2/980 (0,2%) in der Ibuprofenkohorte vs. 4/1966 (0,2%) in der Kontrollkohorte). Dies entspricht der von EUROCAT für den Zeitraum 2000 bis 2016 für Deutschland ermittelten Prävalenz von 0,2% [76]. In der Ibuprofen-exponierten Kohorte gab es zwei Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, in der Kontrollkohorte drei Fälle mit isolierter Gaumenspalte und einen Fall mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

In einer Fall-Kontroll-Studie beschrieben Interrante et al. ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (OR 1,2; 95% CI 1,0-1,5) nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon, wobei das Risiko wirkstoffspezifisch nach Ibuprofenexposition nicht erhöht war [58]. Norgard et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie (n=1374 Neugeborene mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beziehungsweise n=601 Neugeborene mit isolierten Gaumenspalten) kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (adjOR 0,9; 95% CI 0,6-1,3 beziehungsweise adjOR 1,0; 95% CI 0,6-1,8) [87].

4.4.10 Andere Organsysteme

7/984 Feten der Ibuprofenkohorte und 2/1966 Feten der Kontrollkohorte wiesen große Fehlbildungen auf, die keinem der oben genannten Organsysteme zugeordnet werden konnten. Diese Fehlbildungen waren in beiden Kohorten heterogen und deuteten nicht auf einen Zusammenhang zwischen der Ibuprofenexposition im ersten Trimenon und einer spezifischen Fehlbildung hin.

In der Ibuprofenkohorte wurde in drei Fällen mit schwerwiegenden Fehlbildungen die Schwangerschaft abgebrochen, in einem Fall wurde ein betroffenes Kind tot geboren.

4.5 Neonatale Charakteristika

Die neonatalen Charakteristika beider Kohorten waren sehr ähnlich. In der Ibuprofenkohorte war die Geschlechtsverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts (50,2%), in der Kontrollkohorte zugunsten des weiblichen Geschlechts (52,3%) verteilt. Mehrlingsschwangerschaften traten in der Ibuprofenkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte ungefähr gleich häufig auf (19/1117 (1,7%) in der Ibuprofenkohorte vs. 41/2229 (1,8%) in der Kontrollkohorte).

4.5.1 Frühgeburtlichkeit

Die mediane SSW bei Geburt lag in beiden Kohorten bei 39+3 SSW. In Deutschland liegt die Rate an Geburten vor SSW 37+0 bei circa 8% [91]. In beiden Kohorten der vorliegenden Arbeit lag die Frühgeburtlichkeitsrate etwas höher (108/979 (11,0%) in der Ibuprofenkohorte vs. 202/1960 (10,3%) in der Kontrollkohorte). Da aber in beiden Kohorten die Rate nahezu gleich ist, ist nicht von einem Effekt durch eine Ibuprofenexposition im ersten Trimenon auszugehen.

Nielsen et al. ermittelten für eine NSAID-Exposition im ersten Trimenon ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (OR 1,05; 95% CI 0,80-1,39) [51].

4.5.2 Geburtsmaße

Das mediane Geburtsgewicht unterschied sich in beiden Kohorten kaum voneinander (3370 g in der Ibuprofenkohorte vs. 3350 g in der Kontrollkohorte). Unter Berücksichtigung von Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt ergaben sich bei der Verteilung der Gewichtsperzentilen keine Auffälligkeiten im Vergleich der Kohorten untereinander und mit der Normalbevölkerung.

In einer Kohortenstudie von Nielsen et al. wurde kein erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht nach NSAID-Exposition im ersten Trimenon gezeigt (OR 0,79; 95% CI 0,45-1,38) [51]. Eine prospektive Kohortenstudie aus Norwegen verglich 6511 Schwangere, die während der Schwangerschaft NSAID-exponiert waren, mit einer Kontrollkohorte von 83.906 Schwangeren ohne NSAID-Exposition. Ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht wurde nur bei Neugeborenen, deren Mütter im zweiten Trimenon Ibuprofen-exponiert waren, festgestellt (OR 1,7; 95% CI 1,3-2,3) [56]. Im Gegensatz zur norwegischen Studie war das mediane Geburtsgewicht in der hier untersuchten Ibuprofenkohorte sogar etwas höher als in der nicht-exponierten Kohorte.

Da die Daten der hier vorliegenden Studienfälle sich allerdings nur auf eine Exposition im ersten Trimenon beziehen, können sie mit der norwegischen Studie nicht direkt verglichen werden.

Die mediane Geburtslänge und der mediane Kopfumfang waren in beiden Kohorten gleich.

4.6 Sensitivitätsanalyse der Expositionsdauer

Ibuprofen wird unter anderem auch in der Behandlung von chronischen, rheumatischen Gelenkerkrankungen über längere Zeiträume angewendet. Meist jedoch wird es in der analgetischen, antipyretischen oder antiinflammatorischen Akuttherapie über einen kurzen Zeitraum oder bei Bedarf eingesetzt.

In der vorliegenden Studie gaben etwa 80% der exponierten Schwangeren Schmerzen als Indikation zur Ibuprofeneinnahme an. 37% der exponierten Frauen sagten aus, Ibuprofen bei Bedarf genommen zu haben. Dies spiegelt jedoch wahrscheinlich nicht das NSAID-Medikationsmuster der Normalbevölkerung wider, da davon auszugehen ist, dass sich sehr viele schwangere Frauen nach einer sporadischen Einnahme von Ibuprofen nicht an das PVZ Embryonaltoxikologie wenden. Da Ibuprofen allgemein als bekanntes, oft und breit eingesetztes Medikament gilt, entstehen Ängste vor medikamenteninduzierten Nebenwirkungen in der Schwangerschaft möglicherweise erst bei längerfristiger Exposition. Der Anteil an Schwangeren, die Ibuprofen im ersten Trimenon bei Bedarf nehmen, ist in der Normalbevölkerung deshalb vermutlich höher. Dennoch zeigt sich auch in der exponierten Kohorte dieser Arbeit, dass Ibuprofen eher für einen kurzen Zeitraum genommen wurde: 80,0% der Ibuprofenkohorte gaben an, für weniger als sieben Tage exponiert gewesen zu sein.

Um spezielle Auswirkungen einer längerfristigen Exposition mit Ibuprofen im ersten Trimenon auf die primären Endpunkte dieser Studie zu untersuchen, wurden in einer weiterführenden Sensitivitätsanalyse alle Schwangerschaften mit einer Gesamtexposition über sieben und anschließend über 30 Tage gesondert untersucht und mit der Kontrollkohorte verglichen.

Die Rate an Spontanaborten war weder nach Ibuprofenexposition über sieben (adjHR 0,67; 95% CI 0,38-1,18) noch über 30 Tage (adjHR 1,08; 95% CI 0,47-2,45) erhöht.

Ebenso war die Rate an großen Fehlbildungen weder nach sieben (adjOR 0,69; 95% CI 0,29-1,65) noch nach 30 Tagen (adjOR 1,32; 95% CI 0,40-4,37) Ibuprofenexposition signifikant erhöht. Ein Organsystem-spezifisches Fehlbildungsmuster war in der Sensitivitätsanalyse nicht zu erkennen.

Es ist anzumerken, dass die Rate an induzierten Schwangerschaftsabbrüchen in beiden länger exponierten Kohorten im Vergleich zur Kontrollkohorte erhöht war. Nach 30 Tagen Ibuprofenexposition war dies sogar besonders deutlich zu sehen (adjHR 3,22; 95% CI 1,71–6,05). Es ist nicht auszuschließen, dass dies in einem Zusammenhang mit der Ibuprofentherapie stehen könnte, allerdings sind weitere, die Entscheidung beeinflussende Faktoren, die nicht im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, zu vermuten. Einerseits kann die langfristige Behandlung mit Ibuprofen auf eine, möglicherweise schwere Grunderkrankung der Schwangeren deuten, aus der sich persönliche Gründe für die Entscheidung der Schwangeren gegen die Schwangerschaft ergeben könnten. Fast alle Langzeitexponierten hatten die Ibuprofentherapie bereits vor Schwangerschaftsbeginn gestartet, was die Vermutung auf chronische Grunderkrankungen bestärkt. Andererseits könnten auch weitere Gründe, wie zum Beispiel eine bestehende Komedikation, die Entscheidung zu einem Schwangerschaftsabbruch mitbeeinflusst haben.

4.7 Diskussion der Methodik

4.7.1 Studienaufbau und Datenbasis

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, die auf einer Auswertung von archivierten, jedoch prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverlaufsdaten basiert.

Die Datenerhebung und -dokumentation erfolgte anhand eines internen standardisierten Protokollverfahrens des PVZ Embryonaltoxikologie. Auf Grundlage dieser archivierten Datensammlung wurde diese Studie durchgeführt. Das standardisierte Procedere am PVZ Embryonaltoxikologie führt zum einen zu einer vergleichbaren Dokumentation. Zum anderen wird durch das standardisierte, engmaschige Follow-up-Verfahren eine Verzerrung durch zeitlich bedingte Erinnerungslücken (recall bias) minimiert.

Die Datenerfassung im Rahmen des Beratungsgesprächs und des Follow-Up-Verfahrens basierte auf Angaben der Schwangeren beziehungsweise der anfragenden

Ärztinnen und Ärzte und war daher auf wahrheitsgemäße Aussagen angewiesen. Eine Kontrolle der Angaben oder Befunde erfolgte nicht. Es gab in dieser Kohortenstudie allerdings keinen Grund an einer gleichen Verteilung wahrer Angaben in beiden Kohorten zu zweifeln.

Im Gegenteil zu Studien, deren Daten ausschließlich auf Arzneimittelverordnungen basieren, haben Studien, die sich auf direkte Angaben der Teilnehmerinnen stützen, mehrere Vorteile: Einerseits kann nachvollzogen werden, ob das verordnete Arzneimittel tatsächlich genommen wurde. Außerdem lassen sich Anwendungszeiträume besser eingrenzen, auch wenn das Arzneimittel als Bedarfsmedikation eingesetzt wurde. Andererseits können auch Fälle identifiziert werden, in denen das zu untersuchende Arzneimittel nicht ärztlich verschrieben, sondern frei verkäuflich erworben wurde. Somit können größere Kohorten gebildet werden. Dies war eine große Stärke dieser Studie, die insgesamt n=1117 mit Ibuprofen exponierte Schwangerschaften einschließen konnte.

4.7.2 Vergleichbarkeit der Kohorten

Es wurden alle exponierten Fälle im Zeitraum zwischen 01.01.2000 bis 17.08.2016 eingeschlossen. In diesem Zeitraum änderte sich nicht nur die interne Dokumentation im PVZ Embryonaltoxikologie, auch Innovationen und Verbesserungen der Pränataldiagnostik sind anzunehmen. Um eine Dokumentationsverzerrung zu vermeiden, wurden für jeden exponierten Fall zwei Kontrollfälle mit gleichem Zeitpunkt des Erstkontakts mit dem PVZ Embryonaltoxikologie ausgewählt.

Die Kohorten waren bezüglich der maternalen Charakteristika sehr ähnlich und deshalb gut vergleichbar: Der mediane Kontaktzeitpunkt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie war in der neunten Schwangerschaftswoche und die Schwangeren waren im Durchschnitt 32 Jahre alt. Der durchschnittliche BMI (23,0 vs. 22,5 kg/m²), sowie der Anteil rauchender (20,3 vs. 15,5%), Alkohol-konsumierender (4,9 vs. 1,6%) und Drogen exponierter Schwangerer (1,6 vs. 1,3%) war in der Ibuprofenkohorte leicht erhöht. Um bei der statistischen Auswertung eine Verzerrung durch diese und andere Confounder zu verhindern, wurde mittels PS adjustiert.

Eine Schwierigkeit von Beobachtungsstudien, die Schwangerschaftsausgänge untersuchen, stellen die unterschiedlichen Studieneintrittszeitpunkte der Studienfälle dar. Ebenso treten die verschiedenen Schwangerschaftsausgänge zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Schwangerschaftsverlauf auf. Zudem schließen sie sich gegenseitig

aus, zum Beispiel beeinflusst ein elektiver Schwangerschaftsabbruch die Rate an Spontanaborten und Lebensgeburten. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurden in der vorliegenden Studie ereigniszeitorientierte Methoden zur Bestimmung kumulativer Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge angewandt.

Sowohl für die exponierte als auch die Kontrollkohorte galten die gleichen Ausschlusskriterien (Exposition mit bekanntem Teratogen, Exposition mit einem NSAID, Tumorerkrankung der Mutter mit medikamentöser Therapie). Es ist jedoch möglich, dass ein unbekannter Confounder, beispielweise eine Arzneimittelbehandlung oder eine Vorerkrankung der Schwangeren, zu einer Verzerrung der Ergebnisse führte.

4.7.3 Qualitätssicherung der Daten

Bevor die Daten beider Kohorten statistisch ausgewertet wurden, erfolgte nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Qualitätssicherung. Jeder Fall wurde auf Vollständigkeit der für die Endpunkte der Studie relevanten Daten überprüft (Angaben zum Vorhandensein einer Fehlbildung, Angaben zum Schwangerschaftsausgang). Bei Unvollständigkeit der mütterlichen oder kindlichen Charakteristika bezogen sich die statistischen Berechnungen nicht auf die gesamte Kohorte, sondern jeweils auf die Studienfälle, in denen die entsprechenden Angaben vollständig vorlagen.

Vollständigkeit der Daten

Für alle Fälle sowohl der Ibuprofen- als auch der Kontrollkohorte lagen Angaben zum Schwangerschaftsausgang und zum Vorhandensein von Fehlbildungen vor; diese Angaben waren notwendige Informationen, um in diese Studie eingeschlossen zu werden. Für alle Fälle der Ibuprofenkohorte lagen die Angaben zur SSW bei Erstkontakt vor. Dies galt als obligatorisches Einschlusskriterium für die exponierte Kohorte. In der Kontrollkohorte fehlten diese Angaben zum Erstkontakt bei n=2 Fällen (0,09%).

Der Anteil fehlender Angaben zu möglichen Störfaktoren, die in die Adjustierung mittels PS eingingen, waren in beiden Kohorten ähnlich: Das mütterliche Alter bei Geburt fehlte in der Ibuprofenkohorte in 0,3%, in der Kontrollkohorte in 0,6%. Angaben zum Rauchen wurden in der exponierten in 1,0% und in der Kontrollkohorte in 2,0% der Fälle nicht gemacht. Bei den Angaben zum Alkoholkonsum war das Verhältnis der fehlenden

Angaben 0,8 vs. 2,4%. In der exponierten Kohorte fehlten in 0,5% der Fälle Angaben zu vorangegangenen Schwangerschaften, in der nicht-exponierten Kohorte in 1,0% der Fälle. Angaben zu vorangegangenen Spontanaborten (0,9 vs. 1,2%) und Kindern mit Fehlbildungen aus vorangegangenen Schwangerschaften (1,0 vs. 1,2%) waren ähnlich unvollständig. Der BMI lag in der Ibuprofenkohorte in 13,9% und in der Kontrollkohorte in 15,7% der Fälle nicht vor. Dieser vergleichsweise hohe Anteil fehlender Werte resultierte daraus, dass der BMI erst 2004 in das Anamneseprotokoll aufgenommen wurde. Da die Fälle nach Jahren gematcht wurden und sich die Rate zwischen beiden Kohorten nicht wesentlich unterscheidet, ist nicht von einem relevanten Bias auszugehen. Aus gleichem Grund waren Angaben zum Ausbildungsstand der Schwangeren unvollständig (37,9% der Ibuprofenkohorte vs. 42,0% der Kontrollkohorte). Dieses Charakteristikum wurde deshalb nicht in die Adjustierung mittels PS aufgenommen.

Die neonatalen Charakteristika der Lebendgeborenen waren zwischen 0,1 und 1,8% in der Ibuprofenkohorte und zwischen 0,1 und 1,5% in der Kontrollkohorte unvollständig. Eine Ausnahme bildeten die Angaben zum Kopfumfang, die in der Ibuprofenkohorte in 6,7% und in der Kontrollkohorte in 7,5% der Fälle fehlten. Der Kopfumfang wird in vielen Geburtsprotokollen nicht angegeben. Die Messung unmittelbar nach Geburt unterliegt starken Schwankungen je nach Messweise. Aufgrund von Geburtsverletzungen, beispielsweise Kephalthämatomen, können sich die Werte in den ersten Lebenstagen deutlich verändern. Aus diesem Grund stellt der postpartal gemessene Kopfumfang alleine keinen guten Indikator für Auffälligkeiten dar und muss in Zusammenschau mit den anderen Geburtsmaßen sowie mit Werten im weiteren Verlauf beurteilt werden.

In 37% (n=417) der Fälle wurde angegeben, dass Ibuprofen als Bedarfsmedikation genommen wurde, allerdings meist ohne konkreten Angaben zum genauen Expositionszeitpunkt, zur Anwendungshäufigkeit oder zur Dosierung. Dies muss als Limitation dieser Studie berücksichtigt werden, stellt aber auch eine Einschränkung in anderen Kohortenstudien dar [49, 54, 56]. Dass jedoch in einem beträchtlichen Anteil von 63% (700/1117) Aussagen zu Expositionszeitpunkten und –dauer getroffen werden konnten, war wiederum eine Stärke dieser Studie.

Für alle 223 Fälle (20% der Ibuprofenkohorte), die über einen Zeitraum von sieben oder mehr Tagen exponiert waren, waren die Expositionszeiträume vergleichsweise gut dokumentiert. Diese Subkohorte wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich analysiert (siehe oben).

Als Limitation dieser Studie soll auch erwähnt werden, dass die Dosierung von Ibuprofen nicht ausgewertet wurde, da die Angaben hierzu oft unvollständig waren.

Klassifikation der großen Fehlbildungen

Alle Fälle mit angeborenen Fehlbildungen aus beiden Kohorten wurden verblindet durch zwei erfahrene Ärztinnen des PVZ Embryonaltoxikologie unabhängig voneinander begutachtet. Sie klassifizierten die Fehlbildungen anhand der EURCAT-Richtlinien [14] in große Fehlbildungen, kleine Fehlbildungen beziehungsweise Anomalien und genetische Fehlbildungen beziehungsweise Störungen. Bei dem Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Kohortenstudie mit anderen publizierten Studien, die die Klassifikation der Fehlbildungen anhand einer anderen Systematik vornahmen, muss dies berücksichtigt werden. Das US-amerikanische *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* beispielsweise nutzt ein eigenes Kodierungssystem basierend auf ICD-9 und der *Classification of Diseases* der *British Pediatric Association* [92]. Eine international einheitliche Klassifikation von angeborenen Fehlbildungen existiert leider nicht.

4.8 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie tragen zur Arzneimittelsicherheit von Ibuprofen im ersten Trimenon der Schwangerschaft bei. Sie lassen nicht darauf schließen, dass die Exposition mit Ibuprofen im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen oder mit Spontanaborten einhergeht. Dies gilt auch dann, wenn Ibuprofen länger als sieben oder sogar 30 Tage im ersten Trimenon eingenommen wurde. Ibuprofen kann in üblicher Tagesdosierung im Rahmen einer analgetischen oder antipyretischen Therapie neben Paracetamol beziehungsweise im Rahmen einer antiinflammatorischen Therapie im ersten Trimenon als ein Arzneimittel der ersten Wahl angesehen werden. Eine indizierte und rationale Therapie mit Ibuprofen sollte einer Schwangeren im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht vorenthalten werden.

Die Einnahme von Ibuprofen in der Schwangerschaft sollte seitens der Schwangeren jedoch immer mit dem betreuenden Arzt abgesprochen werden, auch um eine länger andauernde Exposition oder Fehldosierungen zu vermeiden. Weitere Studien zur Ibuprofen- beziehungsweise zu wirkstoffspezifischer Exposition anderer NSAID im ersten Trimenon sollten folgen, um die Ergebnisse dieser Studie zu erhärten.

Die Auswirkung einer Exposition im weiteren Schwangerschaftsverlauf ab dem zweiten Trimenon bedarf ebenfalls weiterer wissenschaftlicher Auseinandersetzung. Eine längere Ibuprofenexposition im zweiten Trimenon sollte nur nach strenger Indikationsstellung und unter engmaschiger ärztlicher Betreuung erfolgen. Im dritten Trimenon sollte eine Ibuprofenexposition aufgrund der bekannten Fetotoxizität vermieden werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Sadler, T.W. and J. Langman, *Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 2003: Thieme.
2. Moore, K., T.V. Persaud, M.G. Torchia, C. Viebahn, and S. Elsberger, *Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung-Organogenese-Klinik*. 2013: "Elsevier, Urban&FischerVerlag".
3. Olesen, C., F.H. Steffensen, G.L. Nielsen, L. de Jong-van den Berg, J. Olsen, and H.T. Sørensen, *Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999. 55(2): p. 139-44.
4. Glover, D.D., M. Amonkar, B.F. Rybeck, and T.S. Tracy, *Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(4): p. 1039-45.
5. Czeizel, A.E., *Recommendation to avoid all drugs during first trimester is unrealistic*. *Bmj*, 1996. 313(7054): p. 424-5.
6. Ressing, M., M. Blettner, and S.J. Klug, *Data Analysis of Epidemiological Studies*. Dtsch Arztebl International, 2010. 107(11): p. 187-192.
7. Schaefer, C., A. Ornoy, M. Clementi, R. Meister, and C. Weber-Schoendorfer, *Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome—methodological considerations*. *Reprod Toxicol*, 2008. 26(1): p. 36-41.
8. Röhrig, B., J.-B.d. Prel, D. Wachtlin, and M. Blettner, *Studientypen in der medizinischen Forschung*. Dtsch Arztebl International, 2009. 106(15): p. 262-268.
9. Brent, R.L., *Utilization of animal studies to determine the effects and human risks of environmental toxicants (drugs, chemicals, and physical agents)*. *Pediatrics*, 2004. 113(4 Suppl): p. 984-95.
10. Schaefer, C., *Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind*. Dtsch Arztebl International, 2013. 110(21): p. A-1048-A-1048.
11. Dathe, K. and C. Schaefer, *Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018. 74(2): p. 171-179.
12. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Unsere Aufgaben*. 2018 [cited 2018 July 27, 2018]; Available from: <https://www.embryotox.de/das-institut/ueber-uns/unsere-aufgaben/>.
13. European Union. *EUROCAT network*. 1995-2020 [cited 2018 July 27, 2018]; Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network_en.
14. JRC-EUROCAT Central Registry. *EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies*. 2019 [cited 2020 29.06.2020]; Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf.
15. Jabbour, H.N., K.J. Sales, O.P. Smith, S. Battersby, and S.C. Boddy, *Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies*. *Mol Cell Endocrinol*, 2006. 252(1-2): p. 191-200.
16. Slater, D., W. Dennes, R. Sawdy, V. Allport, and P. Bennett, *Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy*. *J Mol Endocrinol*, 1999. 22(2): p. 125-30.
17. Narumiya, S. and G.A. FitzGerald, *Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function*. *J Clin Invest*, 2001. 108(1): p. 25-30.
18. Ferguson, J.M., *Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure*. *Congenit Heart Dis*, 2019. 14(1): p. 52-56.
19. Ohlsson, A., R. Walia, and S.S. Shah, *Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2).
20. Lago, P., S. Salvadori, F. Opocher, S. Ricato, L. Chiandetti, and A.C. Frigo, *Continuous infusion of ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants*. *Neonatology*, 2014. 105(1): p. 46-54.

21. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 2017: Thomas Karow.
22. Sondergaard, K.B., P. Weeke, M. Wissenberg, A.-M. Schjerning Olsen, E.L. Fosbol, F.K. Lippert, C. Torp-Pedersen, G.H. Gislason, and F. Folke, *Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study*. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2016. 3(2): p. 100-107.
23. Vermillion, S.T., J.A. Scardo, A.G. Lashus, and H.B. Wiles, *The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age*. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(2): p. 256-9; discussion 259-61.
24. Norton, M.E., J. Merrill, B.A. Cooper, J.A. Kuller, and R.I. Clyman, *Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor*. *N Engl J Med*, 1993. 329(22): p. 1602-7.
25. Boubred, F., M. Vendemmia, P. Garcia-Meric, C. Buffat, V. Millet, and U. Simeoni, *Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney*. *Drug Saf*, 2006. 29(5): p. 397-419.
26. Souter, D., J. Harding, L. McCowan, C. O'Donnell, E. McLeay, and H. Baxendale, *Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998. 38(1): p. 11-6.
27. Räsänen, J. and P. Jouppila, *Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(1): p. 20-5.
28. Torloni, M.R., E. Cordioli, M.M. Zamith, W.J. Hisaba, L.M. Nardoza, R.M. Santana, and A.F. Moron, *Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 27(2): p. 227-9.
29. Koren, G., A. Florescu, A.M. Costei, R. Boskovic, and M.E. Moretti, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis*. *Ann Pharmacother*, 2006. 40(5): p. 824-9.
30. Aktories, K., U. Förstermann, K. Starke, F.B. Hofmann, and G.T. Studio, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*. 2017: Elsevier Health Sciences.
31. Rainsford, K.D., *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. *Inflammopharmacology*, 2009. 17(6): p. 275-342.
32. World Health Organization, *WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents*. 2018.
33. Hamrick, S.E.G., H. Sallmon, A.T. Rose, D. Porras, E.L. Shelton, J. Reese, and G. Hansmann, *Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant*. *Pediatrics*, 2020. 146(5).
34. Hernandez, R.K., M.M. Werler, P. Romitti, L. Sun, and M. Anderka, *Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects*. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(3): p. 228.e1-8.
35. Werler, M.M., A.A. Mitchell, S. Hernandez-Diaz, and M.A. Honein, *Use of over-the-counter medications during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(3 Pt 1): p. 771-7.
36. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Ibuprofen*. 2021 [cited 2021 01.02.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ibuprofen/>.
37. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Indometacin*. 2021 [cited 2021 28.01.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/indometacin/>.
38. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Piroxicam*. 2021 [cited 2021 28.01.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/piroxicam/>.
39. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Phenylbutazon*. 2021 [cited 2021 28.01.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/phenylbutazon/>.

40. Kaplan, B.S., I. Restaino, D.S. Raval, R.P. Gottlieb, and J. Bernstein, *Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents*. *Pediatr Nephrol*, 1994. 8(6): p. 700-4.
41. Van Marter, L.J., A. Leviton, E.N. Allred, M. Pagano, K.F. Sullivan, A. Cohen, and M.F. Epstein, *Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy*. *Pediatrics*, 1996. 97(5): p. 658-63.
42. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Naproxen*. 2021 [cited 2021 28.01.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/naproxen/>.
43. PVZ Embryonaltoxikologie, embryotox.de. *Diclofenac*. 2021 [cited 2021 28.01.2021]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/diclofenac/>.
44. Padberg, S., B. Ambrosi, S. Hultzsich, K. Meixner, T. Tissen-Diabaté, R. Meister, C. Schaefer, and K. Dathe, *Acetylsalicylic acid in analgetic dosage during first trimester – A prospective observational cohort study on pregnancy outcome*. *Reproductive Toxicology*, 2018. 80: p. 147.
45. Padberg, S., T. Tissen-Diabaté, K. Dathe, S. Hultzsich, K. Meixner, V. Linsenmeier, R. Meister, and C. Schaefer, *Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study*. *Reprod Toxicol*, 2018. 77: p. 122-129.
46. Dathe, K., S. Padberg, S. Hultzsich, K. Meixner, T. Tissen-Diabaté, R. Meister, E. Beck, and C. Schaefer, *Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017. 26(10): p. 1197-1204.
47. Dathe, K., S. Padberg, S. Hultzsich, L.M. Köhler, K. Meixner, A.K. Fietz, T. Tissen-Diabaté, R. Meister, and C. Schaefer, *Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018. 74(4): p. 489-495.
48. Edwards, D.R., T. Aldridge, D.D. Baird, M.J. Funk, D.A. Savitz, and K.E. Hartmann, *Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion*. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(1): p. 113-22.
49. Daniel, S., G. Koren, E. Lunenfeld, N. Bilenko, R. Ratzon, and A. Levy, *Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions*. *Cmaj*, 2014. 186(5): p. E177-82.
50. Li, D.K., J.R. Ferber, R. Odouli, and C. Quesenberry, *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage*. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 219(3): p. 275.e1-275.e8.
51. Nielsen, G.L., H.T. Sorensen, H. Larsen, and L. Pedersen, *Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study*. *Bmj*, 2001. 322(7281): p. 266-70.
52. Nakhai-Pour, H.R., P. Broy, O. Sheehy, and A. Berard, *Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. *Cmaj*, 2011. 183(15): p. 1713-20.
53. Ericson, A. and B.A. Kallen, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy*. *Reprod Toxicol*, 2001. 15(4): p. 371-5.
54. van Gelder, M.M., N. Roeleveld, and H. Nordeng, *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study*. *PLoS One*, 2011. 6(7): p. e22174.
55. Daniel, S., I. Matok, R. Gorodischer, G. Koren, E. Uziel, A. Wiznitzer, and A. Levy, *Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy*. *J Rheumatol*, 2012. 39(11): p. 2163-9.
56. Nezvalova-Henriksen, K., O. Spigset, and H. Nordeng, *Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study*. *Bjog*, 2013. 120(8): p. 948-59.

57. Ofori, B., D. Oraichi, L. Blais, E. Rey, and A. Berard, *Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2006. 77(4): p. 268-79.
58. Interrante, J.D., E.C. Ailes, J.N. Lind, M. Anderka, M.L. Feldkamp, M.M. Werler, L.G. Taylor, J. Trinidad, S.M. Gilboa, and C.S. Broussard, *Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011*. Ann Epidemiol, 2017. 27(10): p. 645-653.e2.
59. Torfs, C.P., E.A. Katz, T.F. Bateson, P.K. Lam, and C.J. Curry, *Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis*. Teratology, 1996. 54(2): p. 84-92.
60. Mac Bird, T., J.M. Robbins, C. Druschel, M.A. Cleves, S. Yang, and C.A. Hobbs, *Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study*. J Pediatr Surg, 2009. 44(8): p. 1546-51.
61. Leyrat, C., S.R. Seaman, I.R. White, I. Douglas, L. Smeeth, J. Kim, M. Resche-Rigon, J.R. Carpenter, and E.J. Williamson, *Propensity score analysis with partially observed covariates: How should multiple imputation be used?* Stat Methods Med Res, 2019. 28(1): p. 3-19.
62. Rosenbaum, P.R. and D.B. Rubin, *The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects*. Biometrika, 1983. 70(1): p. 41-55.
63. Austin, P.C. and E.A. Stuart, *Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies*. Stat Med, 2015. 34(28): p. 3661-79.
64. Kuss O, B.M., Börgermann J, *Propensity score: an alternative method of analyzing treatment effects—part 23 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl International, 2016. 113: p. 597–603.
65. Suissa, S., *Immortal time bias in pharmaco-epidemiology*. Am J Epidemiol, 2008. 167(4): p. 492-9.
66. Voigt, M., N. Rochow, K.T. Schneider, H.P. Hagenah, R. Scholz, V. Hesse, U. Wittwer-Backofen, S. Straube, and D. Olbertz, *[New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2014. 218(5): p. 210-7.
67. The R Foundation. *About R*. 2020 [cited 2020 30th June 2020]; Available from: <https://www.r-project.org/about.html>.
68. Allignol, A., M. Schumacher, and J. Beyersmann, *Empirical Transition Matrix of Multi-State Models: The etm Package*. 2011, 2011. 38(4): p. 15.
69. Dathe, K., S. Hultzs, L.W. Pritchard, and C. Schaefer, *Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review*. Eur J Clin Pharmacol, 2019. 75(10): p. 1347-1353.
70. Dathe, K., A.K. Fietz, L.W. Pritchard, S. Padberg, S. Hultzs, K. Meixner, R. Meister, and C. Schaefer, *No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort*. Reprod Toxicol, 2018. 79: p. 32-38.
71. Kainer, F., *Facharztwissen Geburtsmedizin*. Vol. 3. 2016: Urban & Fischer in Elsevier. 1002.
72. Uhl, B., *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Vol. 6. 2017: Thieme. 768.
73. Velez Edwards, D.R. and K.E. Hartmann, *Racial differences in risk of spontaneous abortions associated with periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure*. Ann Epidemiol, 2014. 24(2): p. 111-115.e1.
74. Daniel, S., G. Koren, E. Lunenfeld, and A. Levy, *Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure*. Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(3): p. 307.e1-6.
75. Queißer-Luft, A. and J. Spranger, *Fehlbildungen bei Neugeborenen*. Dtsch Arztebl, 2006.
76. EUROCAT. *EUROCAT Prevalence Data Tables*. 2020 [cited 2020 23.07.2020]; Filters used: Country/Registry: Germany (Main, Saxony-Anhalt), Anomaly: all, Years: 2000-

- 2016, Genetic conditions: excluded]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
77. Agapitos, M., M. Georgiou-Theodoropoulou, A. Koutselinis, and N. Papacharalampus, *Cyclopia and maternal ingestion of salicylates*. *Pediatr Pathol*, 1986. 6(2-3): p. 309-10.
 78. Benawra, R., H.H. Mangurten, and D.R. Duffell, *Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates*. *J Pediatr*, 1980. 96(6): p. 1069-71.
 79. McNiel, J.R., *The possible teratogenic effect of salicylates on the developing fetus. Brief summaries of eight suggestive cases*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1973. 12(6): p. 347-50.
 80. Slone, D., V. Siskind, O.P. Heinonen, R.R. Monson, D.W. Kaufman, and S. Shapiro, *Aspirin and congenital malformations*. *Lancet*, 1976. 1(7974): p. 1373-5.
 81. Kozer, E., S. Nikfar, A. Costei, R. Boskovic, I. Nulman, and G. Koren, *Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(6): p. 1623-30.
 82. Bar-Oz, B., M. Clementi, E. Di Gianantonio, R. Greenberg, M. Beer, P. Merlob, J. Arnon, A. Ornoy, D.M. Zimmerman, and M. Berkovitch, *Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. 119(2): p. 176-9.
 83. Cassina, M., M. De Santis, E. Cesari, M. van Eijkeren, M. Berkovitch, G. Eleftheriou, F. Raffagnato, E. Di Gianantonio, and M. Clementi, *First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome*. *Reprod Toxicol*, 2010. 30(3): p. 401-4.
 84. Leverrier-Penna, S., R.T. Mitchell, E. Becker, L. Lecante, M. Ben Maamar, N. Homer, V. Lavoue, D.M. Kristensen, N. Dejucq-Rainsford, B. Jegou, and S. Mazaud-Guittot, *Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo*. *Hum Reprod*, 2018. 33(3): p. 482-493.
 85. Zierler, S. and K.J. Rothman, *Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy*. *N Engl J Med*, 1985. 313(6): p. 347-52.
 86. Werler, M.M., A.A. Mitchell, and S. Shapiro, *The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects*. *N Engl J Med*, 1989. 321(24): p. 1639-42.
 87. Norgard, B., E. Puho, A.E. Czeizel, M.V. Skriver, and H.T. Sorensen, *Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(3): p. 922-3.
 88. Martinez-Frias, M.L., E. Rodriguez-Pinilla, and L. Prieto, *Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study*. *Teratology*, 1997. 56(4): p. 241-3.
 89. Werler, M.M., J.E. Sheehan, and A.A. Mitchell, *Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia*. *Am J Epidemiol*, 2002. 155(1): p. 26-31.
 90. Werler, M.M., A.A. Mitchell, and S. Shapiro, *First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis*. *Teratology*, 1992. 45(4): p. 361-7.
 91. Berger, R., H. Abele, Y. Garnier, R. Kuon, W. Rath, and H. Maul, *Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention*. *Der Gynäkologe*, 2020. 53(5): p. 331-337.
 92. Correa-Villaseñor, A., J. Cragan, J. Kucik, L. O'Leary, C. Siffel, and L. Williams, *The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003. 67(9): p. 617-24.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lucas William Pritchard, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sicherheit einer Ibuprofenexposition im ersten Trimenon – Eine Beobachtungsstudie zum Schwangerschaftsausgang und angeborenen Fehlbildungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Lucas William Pritchard hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Meister R, Schaefer C. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol*. 2018 Aug;79:32-38. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.003. Epub 2018 May 12. PMID: 29763655.

Beitrag im Einzelnen:

Selbstständige Durchführung einer systematischen Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Publikationen zum Überblick über den bisherigen Stand der Forschung (siehe in Publikation 1 Abschnitt 1, siehe in der vorliegenden Arbeit Abschnitte 2.3 und 3.1). Prüfung der Studien- und Kontrollkohorte: systematische Durchsicht und Überprüfung aller Studienfälle anhand einer Excel-Tabelle auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten, finale Generierung der Studienkohorten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, Vorarbeiten zur Klassifikation der Studienfälle mit Fehlbildungen (siehe in Publikation 1 Abschnitt 2.1., siehe in der vorliegenden Arbeit Abschnitt 2.2 bis 2.5). Beitrag zur statistischen Auswertung, Interpretation und Diskussion der Studienergebnisse. Mithilfe bei der Erstellung der englischen Publikation.

Publikation 2:

Dathe K, Hultsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1347-1353. doi: 10.1007/s00228-019-02712-2. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273431.

Beitrag im Einzelnen:

Identifikation der für das Review genutzten Literatur anhand einer systematischen Literaturrecherche. Mithilfe bei der Erstellung der englischen Publikation. Die

Ergebnisse der Literaturrecherche wurden ebenfalls in der vorliegenden Arbeit genutzt, um einen inhaltlichen Überblick zum Promotionsthema zu erhalten (siehe Abschnitte 2.3 und 3.1).

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Meister R, Schaefer C. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol*. 2018 Aug;79:32-38. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.003. Epub 2018 May 12. PMID: 29763655.

Dathe K, Hultsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1347-1353. doi: 10.1007/s00228-019-02712-2. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273431.

Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt meiner Erstbetreuerin, PD Dr. med. Katarina Dathe, für die intensive Unterstützung, konstruktive Beratung und ihre Geduld während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christof Schaefer für die Überlassung dieses spannenden Themas.

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

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei Dr. med. Lisa-Marie Quell, für die fortwährende Motivation.