

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

Dissertation

Auswirkungen von selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern im
1. Trimenon der Schwangerschaft - Eine Studienauswertung auf
Basis der Embryotoxkohorte

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa-Maria Köhler
aus Steinfurt

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im „European Journal of Clinical Pharmacology“ mit dem Titel „Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study“ vor Fertigstellung dieser Arbeit publiziert und veröffentlicht in: Springer Verlag GmbH, am 26. November 2017.

Abbildungen und Grafiken daraus wurden im Rahmen dieser Arbeit mit freundlicher Genehmigung des Verlages genutzt und das lizenzierte Nutzungsrecht wurde entsprechend gekennzeichnet.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis	8
Abstract / Zusammenfassung.....	9
1 Einleitung.....	12
1.1 Informationszentren für Embryonaltoxikologie	13
1.2 Schmerzbehandlung in der Schwangerschaft	14
1.3 Die selektiven COX-2-Hemmer (Coxibe).....	15
1.4 Anwendung der Coxibe in der Frühschwangerschaft	17
1.5 Anwendung der Coxibe in der Spätschwangerschaft.....	18
1.6 Indikationen für eine Behandlung mit Coxiben.....	19
2 Zielsetzung und Fragestellungen.....	22
2.1 Zielsetzung der Arbeit.....	22
2.2 Hauptfragestellungen	22
2.3 Nebenfragestellungen	22
3 Material und Methodik	23
3.1 Allgemeine Datenerhebung.....	23
3.2 Studiendesign, Studienregistrierung und Ethikvotum	24
3.3 Generierung der Kohorten und Prüfung der Daten	24
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien der Coxib Studienkohorte	26
3.5 Retrospektiv berichtete Fälle	26
3.6 Kontrollkohorte	26
3.7 Statistische Datenauswertung der primären Studienendpunkte.....	27
3.8 Mütterliche Charakteristika.....	28
3.9 Expositionscharakteristika der Coxibkohorte.....	28

3.10	Neonatale Charakteristika	29
3.11	Studiendefinition der Schwangerschaftsausgänge.....	29
3.12	Klassifikation der Fehlbildungen	30
3.13	Hilfsmittel.....	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Die Coxib-Studienkohorte	32
4.2	Behandlungsindikationen und Expositionscharakteristika der Coxibkohorte	33
4.3	Mütterliche Charakteristika	38
4.4	Schwangerschaftsausgänge	40
4.5	Neonatale Charakteristika	46
4.6	Angeborene Fehlbildungen	47
4.7	Retrospektive Fallberichte.....	49
5	Diskussion.....	52
5.1	Interpretation der Studienergebnisse	52
5.1.1	Angeborene Fehlbildungen	52
5.1.2	Schwangerschaftsverluste.....	59
5.1.3	Mütterliche Charakteristika und Behandlungsindikationen	61
5.1.4	Neonatale Charakteristika.....	63
5.2	Kritische Betrachtung der Methodik	64
5.3	Schlussfolgerung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Erhebungsbögen des PVZ Embryonaltoxikologie.....	79
8	Eidesstattliche Versicherung	83
9	Lebenslauf	85
10	Publikation.....	87
11	Danksagung	88

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

adj.	adjustiert
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASD	Vorhof-Septum-Defekt
BMI	Body-Mass-Index
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
DA	Ductus arteriosus
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EU	Europäische Union
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
EULAR	European League Against Rheumatism
ETOP	Elective Termination of Pregnancy (Elektiver Schwangerschaftsabbruch)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
I.E.	Injektions-Einheiten
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall (engl.: confidence interval (CI))
LH	Luteinisierendes Hormon
LWS	Lendenwirbelsäule
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

n.n.b.	nicht näher bezeichnet
NSAID	Nicht-Steroidale-Antirheumatika, englisch: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug(s)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertension beim Neugeborenen
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
p.c.	post conceptionem
p.m.	post menstruationem
RA	Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis)
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
SAB	Spontanabort
TIS	Teratology Information Services
UAW	Unerwünschte Arzneimittel Wirkung
vs.	versus
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
Zig.	Zigaretten

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen.....	13
Abb. 2: Übersicht der Anfragen im Studienzeitraum von Januar 2000 bis Mai 2016 mit einer Exposition gegenüber Coxiben und die daraus gebildete Coxib-Studienkohorte	33
Abb. 3: Schwangerschaftsausgänge aller Fälle der Coxibkohorte.....	42
Abb. 4: Kumulierte Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge beider Studienkohorten.....	45
Abb. 5: Neonatale Charakteristika beider Studienkohorten.....	46
Abb. 6: Analyse der standardisierten Geburtsgewichte beider Studienkohorten.....	47

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Überblick über die verwendeten Coxib-Wirkstoffe	34
Tab. 2: Übersicht über die Behandlungsindikationen in der Coxibkohorte.....	35
Tab. 3: Einnahmedauer des Coxibs bei den Studienfällen der Coxibkohorte.....	36
Tab. 4: Einnahmedauer der Fälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn des Coxibs vor der Schwangerschaft.....	36
Tab. 5: Behandlungsindikationen der Studienfälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn vor der Schwangerschaft und mit Langzeiteinnahmen	37
Tab. 6: Gegenüberstellung der mütterlichen Charakteristika beider Studienkohorten.....	39
Tab. 7: Gegenüberstellung der Schwangerschaftsausgänge beider Studienkohorten.....	43
Tab. 8: Kumulierte Inzidenzen des Schwangerschaftsausgangs beider Studienkohorten	44
Tab. 9: Darstellung der Fehlbildungsraten beider Studienkohorten	48
Tab. 10: Statistische Auswertung der Fehlbildungsraten beider Studienkohorten.....	48
Tab. 11: Beschreibung der angeborenen großen Fehlbildungen der Coxibkohorte	49
Tab. 12: Schwangerschaftsverläufe der retrospektiven Fälle der Coxibkohorte.....	51

ABSTRACT / ZUSAMMENFASSUNG

Die Hauptindikationen zur Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben) liegen in der Behandlung rheumatischer und degenerativer Erkrankungen sowie in entzündlichen Schmerzzuständen. Akute und chronische Schmerzen in der Schwangerschaft können eine medikamentöse Therapie mit Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (englisch: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) notwendig machen und obwohl die Coxibe in der gesamten Schwangerschaft aufgrund des unzureichenden Erfahrungsumfangs nicht empfohlen werden, sind dennoch etliche Schwangerschaften aus unterschiedlichen Gründen exponiert.

Ziel dieser Kohortenstudie war die Risikoabschätzung nach einer Exposition mit Coxiben im 1. Trimenon der Schwangerschaft in Bezug auf Spontanaborte und angeborene große Fehlbildungen. Daneben wurden auch Auswirkungen auf das Geburtsgewicht und das Gestationsalter bei der Geburt untersucht. Dafür wurde eine Kohorte von 174 Schwangeren mit einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon mit einer Kontrollkohorte ohne eine Exposition gegenüber dem Studienmedikament bzw. anderen NSAID verglichen. Des Weiteren wurden die Behandlungsindikationen für die Einnahme eines Coxibs untersucht. Grundlage für die Studie bildeten archivierte, im Studienzeitraum Januar 2000 bis Mai 2016 prospektiv erhobene Schwangerschaftsverlaufsdaten des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Angeborene große Fehlbildungen lagen in der Coxibkohorte bei 4/139 Lebendgeburten vor. Alle großen Fehlbildungen der Coxibkohorte waren Herzfehlbildungen. Insgesamt war die Rate angeborener großer Fehlbildungen in der Coxibkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte nicht erhöht (2.9% vs. 2.7%, OR: 1.08; 95% KI: 0.34–3.42; OR adjustiert 0.96, 95% KI: 0.28–3.26). Ein höheres Risiko für Spontanaborte in der Coxibkohorte ergab sich bei der statistischen Analyse nicht (HR: 0,90; 95% KI: 0,51-1,58; HR adjustiert 0,87; 95% KI: 0,49-1,56). Der Vergleich von Geburtsgewicht und Gestationsalter bei der Geburt zeigte keine wesentlichen Unterschiede in den beiden Kohorten. Bei ungefähr 40% der Schwangeren waren rheumatische Grunderkrankungen und entzündliche Schmerzen ausschlaggebend für eine Therapie mit Coxiben.

Diese Studie ist die bisher umfangreichste Auswertung hinsichtlich einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon. Coxibe scheinen bei einer Exposition im 1. Trimenon aus Sicht dieser Studie das

Risiko für angeborene große Fehlbildungen nicht zu erhöhen, stellen jedoch nach wie vor in der gesamten Schwangerschaft kein Mittel der Wahl dar. Die eingeschränkte Kohortengröße von n=174 Schwangeren sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Englisch:

Selective-cyclooxygenase-2-inhibitors (coxibs) are mainly used for the treatment of rheumatic and degenerative diseases as well as inflammatory pain conditions. Acute and chronic pain during pregnancy can make drug therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) necessary, and although coxibs are not recommended throughout pregnancy due to insufficient experience, there are still quite a few pregnancies exposed for various reasons.

The aim of this cohort study was to estimate the risk of spontaneous abortions and major birth defects after exposure to coxibs in the 1st trimester of pregnancy. In addition, effects on birth weight and gestational age at birth were investigated. For this purpose, a cohort of 174 pregnant women with coxib-exposure in the 1st trimester was compared to a control cohort without exposure to coxibs or other NSAIDs. In addition, treatment indications for coxib treatment were investigated. Both study cohorts are based on during the study period January 2000 to May 2016 prospectively collected data on pregnancy outcome archived at the Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums Embryonaltoxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Major birth defects were found in 4/139 live births in the coxib-cohort. All major birth defects in the coxib-cohort were congenital heart defects. Overall, the rate of congenital major birth defects in the coxib cohort was not increased compared to the control cohort (2.9% vs. 2.7%, OR: 1.08; 95% CI: 0.34–3.42; adjusted OR 0.96, 95% CI: 0.28–3.26). The statistical analysis did not show a higher risk of spontaneous abortions in the coxib cohort (HR: 0.90; 95% CI: 0.51-1.58; adjusted HR 0.87; 95% CI: 0.49-1.56). The comparison of birth weight and gestational age at birth showed no substantial difference between the two cohorts. In around 40% of the coxib exposed pregnant women, rheumatic diseases and inflammatory pain were stated as treatment indications.

This investigation is the largest study so far, on coxib-exposure in the 1st trimester of pregnancy. Coxibs do not appear to increase the risk of major congenital birth defects but are

still not medication of first choice in pregnancy. Due to the limited number of n=174 pregnant women in the exposed cohort the results of this study should be interpreted cautiously.

1 EINLEITUNG

Vorbestehende Grunderkrankungen oder ein akutes Krankheitsgeschehen in der Schwangerschaft können eine Arzneimitteltherapie notwendig machen die oftmals für Behandelnde des Gesundheitssystems und für Schwangere herausfordernd ist. Die Einschätzung wissenschaftlicher Daten kann schwierig sein und Fachinformationen durch Medikamentenhersteller sind häufig allgemein formuliert. Die Angst vor schädigenden Auswirkungen auf die Schwangerschaft und das Ungeborene können auf Seiten der Ärzte/Ärztinnen und der Schwangeren zur Zurückhaltung einer wichtigen medikamentösen Therapie, Schwangerschaftsabbrüchen und zum Einsatz unnötiger invasiver Diagnostik führen (1, 2).

Generell liegt das Basisrisiko für große Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung je nach Datenerfassung (aktiv oder passiv) bei ca. 2% bis 8% (3-5). Chemische Stoffe zu denen auch Arzneimittel gehören oder physikalische Einflüsse können sich störend auf die Entwicklung des Embryos bzw. Fetus auswirken (6). Das 1. Trimenon der Schwangerschaft mit der sensiblen Phase der Organogenese ist für derartige teratogene Einflüsse besonders anfällig (7), weshalb vor allem in dieser Zeit Ängste vor schädigenden Einflussfaktoren und einer gestörten Entwicklung des Ungeborenen vorherrschen können. Die Anlage und Entwicklung von Geweben und Organen im 1. Trimenon der Schwangerschaft während der Embryonalentwicklung wird als Organogenese bezeichnet. Sie umfasst die 3. bis 8. Schwangerschaftswoche (SSW) nach der Befruchtung (post conceptionem, p.c.) und hat daher in den meisten Fällen bereits begonnen wenn die Schwangerschaft bemerkt wird (8). Die anatomischen Strukturen und Organe werden während der Organogenese zu definierten, unterschiedlichen Zeitpunkten angelegt und differenzieren sich auch danach in der Fetalperiode weiter. Störungen zu bestimmten Zeitpunkten können daher die Entwicklung negativ beeinflussen und spezifische Fehlbildungen verursachen (9, 10). Zur Veranschaulichung sind die vulnerablen Phasen der Organogenese der Embryonalentwicklung in der Abb. 1 dargestellt.

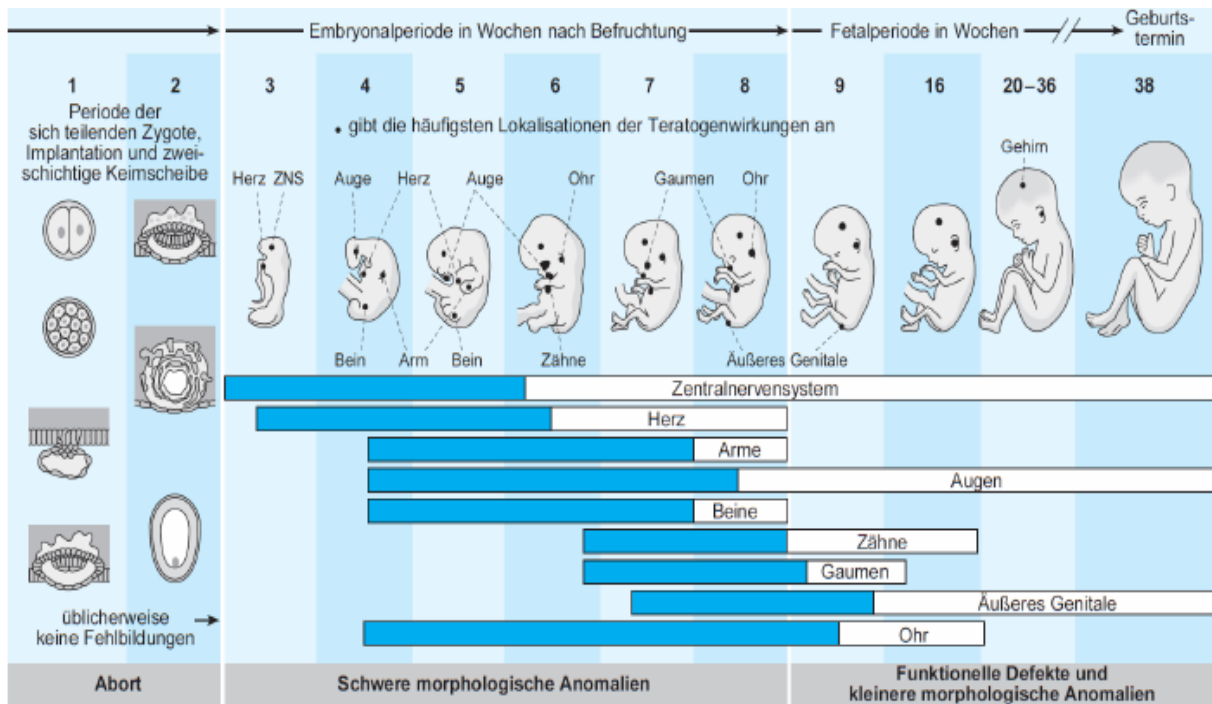


Abb. 1: Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Änderungen der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen aus (11)

1.1 INFORMATIONSZENTREN FÜR EMBRYONALTOXIKOLOGIE

Informationszentren für Embryonaltoxikologie (englisch: Teratology Information Services, TIS) bieten evidenzbasierte Informationen zu Risiken von Arzneimitteln in der Schwangerschaft an und tragen zur Erkennung und Prävention exogener teratogener Einflussfaktoren in der Schwangerschaft bei. Einige TIS bieten für Behandelnde des Gesundheitssystems und Schwangere individuelle Beratungen und Informationsangebote zu Arzneimittelexpositionen in der Schwangerschaft und Behandlungsoptionen an (12).

Die Datenerhebung und -dokumentation und eine Schwangerschaftsverlaufsbeobachtung, die daraus hervorgehen, können die Grundlage für weiterführende Auswertungen darstellen und in Beobachtungsstudien einfließen. Aus ethischen Gründen verbieten sich experimentelle und klinisch-randomisierte Studien bei Schwangeren und ihren Ungeborenen, sodass Kohortenstudien wie diese einen wichtigen Beitrag bei der Risikoabschätzung von Arzneimittelexpositionen in der Schwangerschaft leisten (13).

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin (PVZ Embryonaltoxikologie) bietet anfragenden Personen eine Beratung zu zahlreichen Arzneimitteln in der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Kinderwunsch

an. Es wurde 1988 gegründet und ist eine mit öffentlichen Geldern geförderte Institution. Anfragende sind Schwangere und Angehörige medizinischer Fachkreise, insbesondere Ärztinnen/Ärzte, sowie Hebammen. Fachlich geschulte Ärzte/Ärztinnen und Apotheker/Apothekerinnen mit langjähriger Erfahrung beraten und arbeiten interdisziplinär innerhalb eines Beratungsteams zusammen (2, 14).

Seit dem Jahr 2008 steht neben der telefonischen Beratung ein frei zugängliches Internetportal¹ des PVZ Embryonaltoxikologie zur Verfügung über das auch Beratungsanfragen zu Arzneimittelexpositionen in der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Kinderwunsch gestellt werden können (14). Als großes europäisches TIS bewertet das PVZ Embryonaltoxikologie zudem potenzielle Einflüsse von vorgeburtlich angewendeten Arzneistoffen in Bezug auf negative Auswirkungen, primär auf angeborene Fehlbildungen. Im Rahmen eines Auftrages durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) werden durch das PVZ Embryonaltoxikologie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft gemeldet. Den Zusammenschluss verschiedener teratologischer Beratungszentren auf europäischer Ebene stellt das 1990 gegründete „European Network of Teratology Information Services“ (ENTIS) dar (15).

1.2 SCHMERZBEHANDLUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung wird die Prävalenz eines Schmerzmittelgebrauches Schwangerer mit 39% bis 70% angegeben (16-21). In der Schwangerschaft können Schmerzen bei akuten Krankheitsgeschehen oder auch bei vorbestehenden Grunderkrankungen (beispielsweise Rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie) auftreten. Schmerzen im Bereich der Hals- und Lendenwirbelsäule, sowie Migräne werden in der Schwangerschaft häufig angegeben (22). Unzureichend therapiert können Schmerzen den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen, insbesondere dann, wenn dieser über einen längeren Zeitraum persistiert (23, 24). Chronische Schmerzen werden mit einer Prävalenz von 16% bis 30% in der jungen europäischen Allgemeinbevölkerung angegeben und werden häufiger bei Frauen beobachtet (25, 26). In der Schwangerschaft machen chronische Schmerzen ggf. eine interdisziplinäre Langzeitbetreuung notwendig.

¹ <https://www.embryotox.de/>

Allgemein stehen in der Schwangerschaft für leichte bis mittelstarke Schmerzen Substanzen aus der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika (z.B. Nicht-Steroidale Antirheumatika, NSAID engl.: Nonsteroidal-Anti-Inflammatory Drug(s) und Paracetamol, sowie Opioide bei starken Schmerzen zur Verfügung (27). Der Einsatz von Opioiden birgt bei geburtsnaher Exposition und bei Langzeiteinnahmen während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Atemdepressionen und Anpassungsstörungen beim Kind (28, 29).

Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen, sowie fieberhaften Erkrankungen gelten derzeit in Deutschland Paracetamol und Ibuprofen (bis einschließlich des 2. Trimenon) bei Einnahme über einen begrenzten Zeitraum als Mittel der Wahl (28). In Deutschland und international ist Paracetamol eines der am häufigsten verwendeten Schmerzmedikamente in der Schwangerschaft (17, 18, 21). Anders als die NSAID ist auch im 3. Trimenon die Einnahme möglich und es gilt somit in der gesamten Schwangerschaft als Mittel der Wahl (6, 28, 30). Die Einnahme von NSAID dagegen ist im 3. Trimenon der Schwangerschaft aufgrund des Risikos für einen sich pränatal vorzeitig verschließenden kindlichen Ductus arteriosus (DA) und fetaler Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (31-37). Insgesamt zählt die Gruppe der NSAID in der Schwangerschaft zu den häufigsten eingesetzten Medikamenten (16). Dies liegt nicht zuletzt auch daran, dass etliche Präparate auch als sogenannte „Over-The-Counter“ Präparate rezeptfrei verkäuflich und auch für Schwangere leicht zugänglich sind (17). Zu der Gruppe der NSAID zählen beispielsweise die Substanzen Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin, Naproxen und Acetylsalicylsäure (ASS), sowie die selektiven COX-2-Hemmer (Coxibe) (38). Ein mögliches Risiko für angeborene Fehlbildungen und Spontanaborte bei einer Anwendung von NSAID in der Frühschwangerschaft wird in der Literatur kontrovers diskutiert (39-45).

Der medikamentöse Therapieansatz zur Behandlung chronischer und neuropathischer Schmerzen beinhaltet des Weiteren auch den Einsatz sogenannter Koanalgetika wie zum Beispiel Antikonvulsiva (beispielsweise Pregabalin und Gabapentin) und Antidepressiva (46).

1.3 DIE SELEKTIVEN COX-2-HEMMER (COXIBE)

Die Coxibe gehören zu der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika und zur Klasse der Nicht-Steroidalen Antirheumatika (NSAID, engl.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug(s)); sie besitzen antiphlogistische, schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften (47, 48). NSAID werden gemäß ihres Wirkmechanismus in selektive und nicht-selektive Cyclooxygenase-Hemmer eingeteilt und hemmen die Synthese von Prostaglandinen aus der

ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure (49, 50). Die Isoenzyme COX-1 und COX-2 werden durch die verschiedenen Wirkstoffe dieser Gruppe mit unterschiedlicher Affinität zu einer der beiden Isoformen gehemmt, wobei der Wirkmechanismus der Coxibe auf der hoch-selektiven Hemmung der COX-2 beruht (47, 49). Während nicht-selektive NSAID bei zahlreichen Symptom- und Erkrankungszuständen eingesetzt werden wie beispielsweise bei Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, nach Operationen, bei Tumorschmerzen und fieberhaften Erkrankungen (51), unterliegen die Coxibe einer strengeren Indikationsstellung. Sie werden überwiegend bei entzündlich-rheumatischen Schmerzzuständen wie beispielsweise bei der Rheumatoiden Arthritis oder der axialen Spondylarthritis (Morbus Bechterew) eingesetzt (52-54). Als selektive Cox-2-Hemmer wurden Coxibe entwickelt, um gastrointestinale Nebenwirkungen der herkömmlichen nicht-selektiven NSAID zu minimieren (55, 56). In den Jahren 1999 und 2000 wurden in der Europäischen Union zuerst die Substanzen Rofecoxib (VIOXX®) und Celecoxib (Celebrex®) für die Behandlung von chronisch inflammatorischen Erkrankungen (beispielsweise Rheumatoide Arthritis) zugelassen und später folgte dann Etoricoxib (Arcoxia®). Zwei weitere Coxibe sind die Präparate Parecoxib (Dynastat®) und Valdecoxib (Bextra®), welche in den Jahren 2002 und 2003 ihre Zulassung erhielten (57). Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib und kann parenteral appliziert werden. Zugelassen ist es für die Behandlung postoperativer Schmerzen (58). Im Jahre 2004 wurde Rofecoxib (VIOXX®) aufgrund von Studienergebnissen für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse vom Markt genommen. Im Jahre 2005 folgte dann die Marktrücknahme von Valdecoxib (Bextra®) aufgrund von schwerwiegenden Hautreaktionen (57, 59). Das gastrointestinale Ulzerationsrisiko scheint bei einer Therapie mit Coxiben geringer auszufallen als bei nicht-selektiven NSAID, dennoch weisen Coxibe ein Nebenwirkungsprofil auf zu dem ein erhöhtes kardiovaskuläres und zerebrovaskuläres Risiko, sowie Nephrotoxizität zählen (60-62). Aus diesem Grund sind Coxibe unter anderem für Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA² Stadien II-IV) und bei koronarer Herzkrankheit kontraindiziert (48, 58). NSAID besitzen wehenhemmende Eigenschaften und können so eine Schwangerschaft verlängern (48). Die tokolytischen Eigenschaften der Coxibe durch die selektive Hemmung der COX-2 sind bekannt und über deren „off-label Gebrauch“ im Rahmen einer vorzeitigen Wehentätigkeit im 3. Trimenon wird berichtet (63-65).

² NYHA= Nach der **New York Heart Association**

1.4 ANWENDUNG DER COXIBE IN DER FRÜHSCHWANGERSCHAFT

Aufgrund des geringen Erfahrungsumfangs durch Studien können bisher keine konkreten Aussagen über die Therapiesicherheit der Coxibe in der Frühschwangerschaft gemacht werden. In einigen Studien wurde die Einnahme von NSAID in der Frühschwangerschaft mit einem häufigeren Auftreten von Spontanaborten assoziiert (66-69). In einer kanadischen NSAID Studie mit 4705 Schwangeren wurde eine erhöhte Rate an Spontanaborten für Celecoxib und Rofecoxib festgestellt. Die untersuchten Coxibe waren in nur geringer Fallzahl für Rofecoxib (n=39/4705, Anteil: 0,8%) und für Celecoxib (n=30/4705, Anteil: 0,6%) vertreten (67). Andere bevölkerungsbasierte Kohortenstudien konnten hingegen kein erhöhtes Spontanabortrisiko für den Menschen nach einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft und um den Zeitpunkt der Konzeption feststellen (70, 71). Nach Subgruppenanalysen einzelner NSAID-Substanzen stellten Daniel et al. (2014) für die Coxibe (n=71, Anteil: 1,6%) in einer retrospektiven Kohortenstudie kein erhöhtes Spontanabortrisiko fest.

Tierexperimentell wurde eine erhöhte Spontanabortrate bei Ratten nach einer Exposition mit Celecoxib gezeigt, dies muss jedoch vor dem Hintergrund einer für den Menschen unüblichen täglichen Maximaldosis von Celecoxib in den Untersuchungen und der begrenzten Übertragbarkeit von Tierstudien auf den Menschen kritisch betrachtet werden (72).

Studien, die die Gesamtgruppe der NSAID auf ihr teratogenes Potenzial hin untersuchten und in denen eine Exposition mit Coxiben bestand liegen nur in begrenzter Anzahl vor. Einige Studien konnten in der Vergangenheit für die NSAID ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen nach in utero Expositionen nachweisen (40, 43-45, 73). Ofori et al. stellten in einer Fall-Kontroll-Studie ein allgemein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen nach einer Einnahme von NSAID im 1. Trimenon fest, worunter sich auch die Coxibe Rofecoxib (15%) und Celecoxib (9%) befanden (44). Andere Studien wiederum stellten kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen nach einer NSAID-Exposition in der Schwangerschaft fest (39, 42, 69, 74). Mittels einer Subgruppenanalyse zeigte sich zwar in einer NSAID-Studie von Daniel et al. nach einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon ein erhöhtes Risiko für muskuloskelettale Fehlbildungen, allerdings verweisen die Autoren auf die Limitation einer sehr geringen Fallzahl von lediglich 5 Schwangeren mit einer Coxib-Exposition. Ein allgemein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen nach NSAID-Expositionen in der Frühschwangerschaft konnte nicht nachgewiesen werden (39).

Tierexperimentell gab es für die Substanzgruppe der Coxibe Hinweise auf angeborene große Fehlbildungen nach in utero Expositionen. So stellte ein Hersteller nach einer Exposition mit der Substanz Etoricoxib (Arcoxia®) kardiovaskuläre Fehlbildungen im Ratten-Tiermodell fest (75). Laut Celecoxib Fachinformation und nach Angaben des Herstellers traten nach tierexperimentellen Untersuchungen kongenitale Zwerchfellhernien bei Rattenföten und kardiovaskuläre Fehlbildungen bei Kaninchenföten auf. Deren Muttertiere wurden mit einer für den Menschen unüblich hohen maximalen Tagesdosis behandelt (76). In einer tierexperimentellen Studie von Komhoff et al. wurde die wichtige Rolle des Enzyms COX-2 für eine ungestörte Nierenentwicklung betont, nachdem in Untersuchungen mit einer in utero Exposition mit selektiven COX-2-Hemmern bei Ratten und Mäusen eine gestörte Entwicklung des renalen Cortex beobachtet wurde (77).

1.5 ANWENDUNG DER COXIBE IN DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT

Der Ductus arteriosus (DA) ist ein physiologischer Shunt im fetalen Blutkreislauf zwischen dem Truncus pulmonalis und der Aorta, dessen Funktion in der Umgehung des fetalen Lungenkreislaufes besteht (78). Postnatal kommt es physiologisch zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und einer Strömungsumkehr im DA, sodass dieser sich folglich verschließt (79). Findet eine in utero Exposition mit NSAID nach der 28. SSW statt, besteht die Gefahr eines sich pränatal vorzeitig verschließenden fetalen DA und renalen Funktionsstörungen beim Neugeborenen (80, 81). Pränatal kann ein vorzeitiger Verschluss des DA zu einer Volumenüberlastung des fetalen pulmonalen Kreislaufes unter Einbeziehung des rechten Herzens, sowie zu einer persistierenden pulmonalen Hypertension beim Neugeborenen (PPHN) führen (82). Über die Auswirkungen einer in utero Exposition mit NSAID im späten 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft auf den fetalen DA existieren eine Vielzahl von Fallberichten und Fallserien (33, 34, 36, 83-88). Ein unerkannter pränatal vorzeitiger Verschluss des DA kann einen intrauterinen Fruchttod zur Folge haben (89).

Eine Exposition mit NSAID im späten 2. und im 3. Trimenon wird zudem mit nephrotoxischen Effekten assoziiert (31). In der Literatur liegen insbesondere Fallberichte über Expositionen mit dem NSAID Indomethacin vor, welches seit Mitte der 70er Jahre für die Tokolyse eingesetzt wurde (90). In den Fallberichten mit in utero Expositionen mit den Substanzen Indomethacin und Nimesulid wird u.a. über Oligohydramnion, Anurie der Neugeborenen,

fetale Niereninsuffizienz und sogar über den Tod Neugeborener infolge renaler Funktionsstörungen berichtet (32, 91-94). In einer Fall-Kontroll-Studie von Norton et al. wurden erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel und Oligurie bei Neugeborenen festgestellt, die vor der 31. SSW geboren wurden und bei denen die Schwangeren im Vorfeld Indomethacin-exponiert waren (90). Für die Coxibe werden die o.g. Auswirkungen (pränataler Verschluss des DA und reduzierte fetale Nierenfunktion) ebenfalls beschrieben. Groom et al. (TOCOX-Studie) untersuchten im Jahre 2005 die Therapiesicherheit von Rofecoxib als Langzeit-Tokolytikum und stellten eine reversibel reduzierte fetale Nierenfunktion und Hinweise auf eine Konstriktion des fetalen DA fest (95).

1.6 INDIKATIONEN FÜR EINE BEHANDLUNG MIT COXIBEN

In Deutschland sind derzeit die Coxibe Celecoxib (Celebrex[®], Onsenal[®]), Parecoxib (Dynastat[®]) und Etoricoxib (Arcoxia[®]) zugelassen (58). Celecoxib ist bei degenerativen Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), Rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) indiziert (76). Für Celecoxib (Onsenal[®]) bestand bis zum Jahre 2011 eine zentrale EU-Zulassung mit dem Status "Arzneimittel bei seltener Erkrankung" für die Anwendung bei familiärer adenomatöser Polyposis (96). Die Behandlungsindikationen von Etoricoxib umfassen Symptome bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und Rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), sowie Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. Zudem ist Etoricoxib indiziert bei der Behandlung mäßig starker Schmerzen nach Zahnoperationen (97). Parecoxib ist bei der Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen zugelassen (98). Die nicht mehr auf dem europäischen Markt erhältlichen Präparate Rofecoxib und Valdecoxib waren vor ihrer Rücknahme bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Arthrose und auch bei primärer Dysmenorrhoe indiziert (99).

Zusammengefasst liegen die therapeutischen Anwendungsgebiete der Coxibe größtenteils in der Behandlung symptomatischer chronisch-entzündlicher und rheumatischer Gelenkerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis.

Die Rheumatoide Arthritis (RA) (Synonym: chronische Polyarthritis) ist eine chronisch progrediente Autoimmunerkrankung unklarer Genese, die entzündungsbedingt zu schmerzhaften Gelenkdestruktionen führt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer und nicht selten im gebärfähigen Alter, sodass bei Eintreten einer Schwangerschaft eine

medikamentös behandlungsbedürftige RA bereits bestehen kann (100-103). Vielfach wird ein positiver Effekt einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der RA angenommen. Dazu zählt u.a. eine Verbesserung der Symptomatik wie Gelenkschwellung und Gelenkschmerz, sowie eine abnehmende Entzündungsaktivität während der Schwangerschaft (104-108). Eine Remission der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft erfahren jedoch nicht alle Frauen. In einer Studie von Barrett et al. wiesen lediglich 16% der Schwangeren mit einem aktiven Krankheitsgeschehen vor der Schwangerschaft eine vollständige Remission der Krankheitsaktivität im 3. Trimenon auf (109). In vergleichbaren Studien zeigte sich bei 27% und 39% der Schwangeren eine Remission der Krankheitsaktivität im 3. Trimenon (107, 108). Für die Schwangere kann ein aktives Krankheits- und Entzündungsgeschehen in der Schwangerschaft aus unterschiedlichen Gründen belastend sein, z.B. durch potenziell negative Auswirkungen für den Schwangerschaftsverlauf durch die Grunderkrankung oder durch Bedenken bei der Durchführung einer medikamentösen Therapie (102, 107, 109-112).

Allgemein umfasst die medikamentöse Akuttherapie der RA den Einsatz von NSAID sowie Glukokortikoide (113). Die Langzeittherapie besteht primär aus einer Basistherapie mit DMARD (engl.: DMARD disease-modifying antirheumatic drugs). Für eine Kontrolle der Krankheitsaktivität stehen neben der Substanzgruppe der Glukokortikoide konventionelle (synthetische) DMARD und biologische DMARD zur Verfügung. Substanzen aus der Gruppe der konventionellen DMARD sind beispielsweise Sulfasalazin, Methotrexat (MTX), Leflunomid und (Hydroxy)-Chloroquin. Methotrexat gilt als ein teratogenes Arzneimittel und sollte, ebenso wie Leflunomid, bereits bei Kinderwunsch rechtzeitig abgesetzt werden. Bei einer Einnahme dieser beiden Medikamente in der Schwangerschaft wird eine weiterführende Ultraschalluntersuchung des Fetus empfohlen (103, 113-115). Für eine Therapie mit einem DMARD gilt für Schwangere derzeit Sulfasalazin als Mittel der Wahl (116). Zu den biologischen DMARD zählen beispielsweise TNF-alpha-Inhibitoren, IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, Anti-CD20-Antikörper und JAK-Inhibitoren. Präparate dieser Gruppe sind z.B. Adalimumab, Etanercept, Tocilizumab, Rituximab und Baricitinib (117, 118). Für einige TNF-alpha-Inhibitoren gibt es Studienergebnisse für den Einsatz in der Schwangerschaft, während das Sicherheitsprofil für weitere Substanzen unzureichend untersucht ist.

NSAID wirken ausschließlich symptomkontrollierend und haben keinen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (119, 120). Präparate, die bei der Schmerzbehandlung von

rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, sind zum Beispiel Ibuprofen und Diclofenac sowie die Coxibe Celecoxib (Celebrex®) oder Etoricoxib (Arcoxia®) (117, 118). Paracetamol ist in seiner Wirksamkeit den NSAID bei der Behandlung rheumatischer Arthritiden unterlegen (119). Das allgemeine Nebenwirkungsprofil der NSAID inkl. der Coxibe macht deren Einsatz bei Schwangeren mit RA problematisch. Eine Langzeitanwendung von Coxiben wird mit einem erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Risiko in Verbindung gebracht (60, 97, 98). Zudem wird insbesondere den nicht-selektiven NSAID bei einer Langzeitanwendung ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen zugeschrieben, welches in Kombination mit Glukokortikoiden wiederum um ein 15-faches erhöht ist (120, 121).

2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNGEN

2.1 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Vorbestehende Erkrankungen oder eine auftretende Schmerz- bzw. Entzündungssymptomatik machen oftmals den Einsatz von NSAID in der Schwangerschaft notwendig. Die Substanzgruppe der Coxibe gehört hier nicht zu den Mitteln der Wahl, dennoch kann es aus verschiedenen Gründen zu einer Exposition mit Coxiben in der Schwangerschaft kommen. In diesen Situationen ist es wichtig eine Risikoabschätzung für das Ungeborene durchzuführen, jedoch ist dies aufgrund des bisher unzureichenden Erfahrungsumfangs nicht umfassend möglich.

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung von möglichen negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und auf den Embryo bei der Einnahme von Coxiben im 1. Trimenon. Auf Basis des Datenarchivs mit prospektiv erhobenen Daten des PVZ Embryonaltoxikologie Berlin wurde eine Beobachtungsstudie durchgeführt. Die Studienkohorte mit einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon wurde mit einer nicht mit dem Studienmedikament exponierten Kontrollkohorte verglichen.

2.2 HAUPTFRAGESTELLUNGEN

- Besteht bei der Wirkstoffgruppe der Coxibe ein teratogenes Potenzial? Als primäre Studienendpunkte wurden die Häufigkeit von angeborenen großen Fehlbildungen beim Neugeborenen und die Rate an Spontanaborten untersucht.
- Treten Fehlbildungen bei spezifischen Organsystemen gehäuft auf?

2.3 NEBENFRAGESTELLUNGEN

- Wurde das Geburtsgewicht der Kinder durch die Coxib-Exposition beeinflusst?
- Hatte die Coxib-Exposition einen Einfluss auf das Gestationsalter bei Geburt?
- Welche Behandlungsindikationen bestanden für die Einnahme des Coxibs in der Schwangerschaft?

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 ALLGEMEINE DATENERHEBUNG

Die Erhebung der Daten für die vorliegende Studie erfolgte beratungsassoziiert über die allgemeine Routinetätigkeit des PVZ Embryonaltoxikologie. Diese ist wie folgt: Nach einer Beratungssituation beim Erstkontakt zum PVZ Embryonaltoxikologie werden die personenbezogenen Daten, Daten zum bisherigen Schwangerschaftsverlauf und die ausführliche Medikamentenanamnese inkl. Nahrungsergänzungsmittel anamnestisch aufgenommen und auf einem standardisierten Erhebungsbogen (siehe Anhang, Abb. 7) mit Einverständnis der Schwangeren in schriftlicher Form dokumentiert. Das Gestationsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Exposition wird erfragt. Die Angabe der SSW zum Zeitpunkt der Exposition erfolgt möglichst nach der sonographisch gemessenen Scheitel-Steiß-Länge (SSL), oder wird nach dem 1. Tag der letzten Menstruationsblutung (post menstruationem, p.m.) berechnet. Auch der Alkohol- und Nikotinkonsum der Schwangeren werden bei der Datenerhebung berücksichtigt.

Nach der Beratung und der Datendokumentation durch das PVZ Embryonaltoxikologie während der Schwangerschaft schließt sich nach vorgegebenen Kriterien ein sog. Follow Up-Prozess an. Das Follow Up hat das Ziel den Schwangerschaftsverlauf und die Kindsdaten zu erheben. Dafür erfolgt eine Kontaktaufnahme ca. 8 Wochen nach dem berechneten Entbindungstermin (ET) mit der Person, die die Beratung bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie erhalten hat. Es wird ein sogenannter Follow Up-Fragebogen (siehe Anhang, Abb. 8) versendet in dem Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, die Kindsdaten, das Gestationsalter bei der Geburt, Geschlecht, Geburtsgewicht, -länge, Kopfumfang, Umbilikalvenenblut-PH, APGAR- Score³ und wenn vorhanden, kongenitale Fehlbildungen und postnatale Erkrankungen der Neugeborenen erfragt werden. Nachfragen seitens des PVZ Embryonaltoxikologie erfolgen ggf., wenn Angaben im Follow Up fehlen bzw. unvollständig sind. Nicht alle versendeten Follow Up-Fragebögen werden ausgefüllt und zurückgeschickt (Follow Up „lost“). Bei fehlenden Angaben, die nachträglich nicht mehr erfragt werden

³ APGAR-Score: Score zur postnatalen Beurteilung eines Neugeborenen, nach der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar (1909-1974)

können, muss das Follow Up als „unvollständig“ gewertet werden. Der ausgefüllte Follow Up-Fragebogen wird zusammen mit dem Erhebungsbogen vom Erstkontakt archiviert. Für die digitale Dokumentation und Verwaltung der Studiendaten steht dem PVZ Embryonaltoxikologie die Archivierungssoftware „VigilanceONE®“ zur Verfügung. Die Einpflege der über die Erhebungsbögen dokumentierten Daten in die Datenbank wird von einem speziell geschulten Team des PVZ Embryonaltoxikologie durchgeführt. Damit alle Daten der Beratungsfälle in einheitlicher Form in die Datenbank eingepflegt werden, ist ein institutseigener Standard etabliert. Diagnosen werden hierbei nach dem MedDRA (engl.: Medical Dictionary for Regulatory Activities) -Katalog kodiert (122).

3.2 STUDIENDESIGN, STUDIENREGISTRIERUNG UND ETHIKVOTUM

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, die auf in der Schwangerschaft prospektiv erfassten Daten basiert. Die Studienkohorte umfasste Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Coxiben im 1. Trimenon, definiert als Exposition zwischen SSW 2+0 und 12+6 p.m. Die SSW 2+0 p.m. wurde als Tag der Empfängnis angenommen. Die Gruppe mit einer Exposition gegenüber Coxiben (Coxibkohorte) wurde mit einer Kontrollkohorte verglichen. Die Daten der Kontrollkohorte wurden vom PVZ Embryonaltoxikologie nach einem gleichen Ablauf erhoben. Die Coxibkohorte und die Kontrollkohorte wurden mit Hilfe eines Jahrgangsmatching aus dem gemeinsamen Datenpool des PVZ Embryonaltoxikologie zusammengestellt. In einem Verhältnis von 1:3 wurde also entsprechend des jeweiligen Jahres der Fallidentifizierung aus der Coxibkohorte ein Kontrollfall zufällig ausgewählt.

Das Ethikvotum für die vorliegende Studie (Nr.: EA4/029/16) wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin erteilt und wurde im Deutschen Register für Klinische Studien registriert (Studien-ID: DRKS00011140).

3.3 GENERIERUNG DER KOHORTEN UND PRÜFUNG DER DATEN

Die Grundlage für diese Studie lieferten Daten des PVZ Embryonaltoxikologie, die in dem Studienzeitraum von Januar 2000 bis Mai 2016 prospektiv erhoben wurden. Prospektiv bedeutet hierbei, dass bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie der weitere Schwangerschaftsverlauf sowie der Schwangerschaftsausgang nicht bekannt waren.

Für die Studienkohorte mit einer Exposition mit Coxiben im 1. Trimenon wurden in einem ersten Schritt alle Fallanfragen zur Coxib-Exposition in der Schwangerschaft im Studienzeitraum Januar 2000 bis Mai 2016 aus der Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie exportiert. Der Export erfolgte aus dem Datenbanksystem VigilanceONE® heraus. Entsprechend des Studienprotokolls wurden die Fälle zunächst hinsichtlich der Einschlusskriterien dieser Studie geprüft (siehe Methodenteil, Punkt 3.4 und Ergebnisteil, Abb. 2). Fälle die formal den definierten Einschlusskriterien entsprachen wurden danach in einem 1. Datenexport zusammengestellt. Diese Falldaten wurden auf formale und inhaltliche Unstimmigkeiten und auf Vollständigkeit geprüft und nach Goldstandard des PVZ Embryonaltoxikologie korrigiert, wenn dies notwendig war. Bei nicht zu klärenden Unstimmigkeiten wurden Einzelfälle ausgeschlossen. Außerdem wurden mütterliche Variablen für die statistische Adjustierung auf Vollständigkeit geprüft. Dies beinhaltete beispielsweise den Bildungsstand, Alter, BMI, Folsäureinnahme und Nikotin-/Alkoholkonsum der Schwangeren. Zudem wurden Datensätze mit Mehrlingsschwangerschaften gesondert markiert. Für die Kontrollkohorte wurden alle Fälle entsprechend eines Jahrgangsmatching ohne eine Exposition mit Coxiben oder anderen NSAID zufällig aus dem Archivdatensatz des PVZ Embryonaltoxikologie gezogen und ebenfalls nach Studienprotokoll auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und bereinigt. Alle Studienfälle aus der exponierten und nicht-exponierten Kohorte mit kodierter Fehlbildung bzw. Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten wurden detailliert überprüft. Als alle Daten für die Studie vollständig bereinigt waren, wurde ein endgültiger Export für die Datenauswertung vorgenommen.

3.4 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER COXIB STUDIENKOHORTE

Einschlusskriterien Coxibkohorte

- Prospektiv erfasste Daten
- Schwangerschaftsanfragen
- Mütterliche Exposition
- Exposition mit einem oder mehreren Coxiben
- Exposition zwischen SSW 2+0 und SSW 12+6 p.m.
- Vollständiges Follow Up
- Systemische Darreichungsform der Coxibe (oral, intramuskulär, intravenös)

Ausschlusskriterien der Coxibkohorte

- Exposition mit teratogenen und/oder fetotoxischen Substanzen: *AT₁-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Retinoide (Acitretin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin), Thalidomid, Topiramat, Valproat, Warfarin*
- Vorliegen einer malignen Erkrankung zum Zeitpunkt der Schwangerschaft.

3.5 RETROSPEKTIV BERICHTETE FÄLLE

Bei retrospektiv erfassten Fällen mit einer Coxib-Exposition in der Schwangerschaft war der Schwangerschaftsausgang bei Erstkontakt zum PVZ Embryonaltoxikologie bereits bekannt. Die retrospektiven Fälle wurden gesondert betrachtet, d.h. Daten von retrospektiven Fallberichten und Meldungen von UAW aus bereits abgeschlossenen Schwangerschaften wurden für die Studiauswertung im Rahmen der Kohortenstudie nicht berücksichtigt. Retrospektiv erfasste Fallberichte mit Auffälligkeiten werden in tabellarischer Form gesondert aufgeführt (siehe Tabelle 12).

Retrospektive Fälle wurden insbesondere auf spezifisch auftretende Organfehlbildungen hin untersucht, um eventuelle Signale zu identifizieren.

3.6 KONTROLLKOHORTE

Bei den Studienfällen der Kontrollkohorte handelt es sich um Daten, die im Vorfeld in einem gleichen Vorgehen wie für die exponierte Kohorte erhoben wurden. Eine zufällige Auswahl

der Fälle diene zur Vermeidung eines Selektionsbias. In der Kontrollkohorte waren prospektive Anfragen, Schwangerschaftsanfragen bei einer mütterlichen Exposition, eine Exposition zwischen der SSW 2+0 und SSW 12+6, sowie ein vollständiges Follow Up geltende Einschlusskriterien. Eine Exposition gegenüber Coxiben und/oder gegenüber anderen NSAID war ein Ausschlusskriterium in der Kontrollkohorte.

3.7 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG DER PRIMÄREN STUDIENENDPUNKTE

Die statistische Datenauswertung dieser Arbeit erfolgte in Kooperation mit der internen Arbeitsgruppe für medizinische Statistik, die dem PVZ Embryonaltoxikologie angehört. Beim Vergleich der beiden Kohorten wurden für binäre Endpunkte (Fehlbildungen) logistische Regressionsmodelle und für Ereigniszeiten (Spontanaborte) Cox-Regressions-Modelle angewendet und jeweils das Odds-Ratio (OR) und das Hazard-Ratio (HR) berechnet.

Um die beiden Kohorten hinsichtlich der Schwangerschaftsausgänge (Spontanaborte, elektive Schwangerschaftsabbrüche, engl. elective termination of pregnancy, ETOP, und Lebendgeburten) vergleichen zu können, wurden kumulierte Inzidenzen berechnet. Bei der Berechnung von kumulierten Inzidenzen wurden Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Lebendgeburten als sich gegenseitig ausschließende Ereignisse (konkurrierende Ereignisse) berücksichtigt. Für die Berechnung der kumulierten Inzidenzen wurden nur Schwangere eingeschlossen, bei denen ein Einnahmebeginn des Coxibs bis SSW 5+0 p.m. vorlag, wodurch ein Immortal-Time-Bias vermieden werden sollte (123). Die Analyse wurde darauf bedingt, dass die Kinder bis SSW 5+0 überlebt haben müssen, da angenommen wurde, dass eine Schwangerschaft erst ab SSW 5+0 gesichert werden kann und die frühen Spontanaborte bis SSW 5+0 p.m. bei Studieneintritt nicht erfasst werden konnten. Über die Anwendung der Cox-Regressions-Analyse wurden unabhängige Einflussfaktoren auf die Spontanabortrate und Schwangerschaftsabbrüche, wie beispielsweise das mütterliche Alter und der BMI der Schwangeren in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Für die Ermittlung der statistischen Signifikanz und Aussagekraft der Ergebnisse wurden 95 % Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet. Diese sind zusammen mit dem HR oder dem OR in den jeweiligen Ergebnistabellen angegeben. Ergebnisse, deren 95% Konfidenzintervall des HR und des OR den Wert „1“ enthält, sind statistisch nicht signifikant. Um mögliche Confounder (Störvariablen) zu berücksichtigen wurde in den Cox-Modellen direkt auf die Confounder adjustiert und für alle verbleibenden Regressionsanalysen wurde eine Adjustierung mittels

des Propensity-Scores (PS) vorgenommen. Das adjustierte OR und adjustierte HR wurden angegeben. Fehlende Kovariablen wurden mittels multipler Imputation geschätzt.

Um bei der Ermittlung der Fehlbildungsrate ein Selektionsbias (124) zu vermeiden, wurden neben lebendgeborenen Kindern mit Fehlbildungen auch Spontanaborte, elektive Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten mit bekannten Fehlbildungen in die Berechnungen eingeschlossen. Als mögliche Confounder dieser Studie wurden das mütterliche Alter, der mütterliche BMI, Nikotin-/Alkoholkonsum, Anzahl früherer Geburten, Anzahl früherer Schwangerschaftsabbrüche und Anzahl früherer Kinder mit Fehlbildungen berücksichtigt.

3.8 MÜTTERLICHE CHARAKTERISTIKA

Die mütterlichen Charakteristika beider Kohorten wurden in Tabellen vergleichend gegenübergestellt. Für die jeweiligen Merkmale wurde die Anzahl der vorliegenden Daten (n) angegeben. Für die Merkmale mütterliches Alter, BMI und SSW bei Erstkontakt wurden der Median und als Streuungsmaß der Interquartilsabstand (IQA) berechnet, sowie das Minimum und Maximum. Der BMI wurde aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet. Für die weiteren mütterlichen Charakteristika wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

3.9 EXPOSITIONSCHARAKTERISTIKA DER COXIBKOHORTE

Für die Coxibkohorte wurden die exponierten Coxib-Wirkstoffe (inklusive der Handelsnamen), die Einnahmedauer (Expositionszeitraum) und die jeweiligen Behandlungsindikationen der Schwangeren ausgewertet und tabellarisch dargestellt. Für die jeweiligen Expositionsmerkmale wurde die Anzahl der vorliegenden Daten (n) und relative Häufigkeiten angegeben. Die Auswertung und Darstellung der Behandlungsindikationen der Fälle der Coxibkohorte erfolgte mit Hilfe von MedDRA- und ICD-Codierungen (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Die jeweiligen Behandlungsindikationen in der gesamten Coxibkohorte wurden Übergruppen zugeordnet.

Die Auswertung Expositionszeitraums erfolgte für eine Einnahmedauer von 1 bis 7 Tagen, zwischen 1 und 2 Wochen, zwischen 2 und 4 Wochen, zwischen 4 und 6 Wochen, zwischen 6 und 9 Wochen, zwischen 9 und 12 Wochen und für eine Einnahmedauer von über 12 Wochen. Kurzzeiteinnahmen wurden definiert als eine Einnahmedauer zwischen 1 bis einschl. 7 Tagen. Langzeiteinnahmen wurden demnach definiert als eine Einnahmedauer über 7 Tage. Es

erfolgte eine separate Auswertung der Einnahmedauer der Fälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn bereits vor der Schwangerschaft (\leq SSW 0) mit tabellarischer Darstellung. Für diese Gruppe wurde zusätzlich eine tabellarische Übersicht der jeweiligen Behandlungsindikationen der Schwangeren erstellt. Chronische Schmerzzustände und degenerativ-rheumatische Grunderkrankungen wurden darin aufgeführt.

3.10 NEONATALE CHARAKTERISTIKA

Die neonatalen Charakteristika beschreiben die lebendgeborenen Kinder der Studienkohorten. Auch hier wurde die Anzahl der vorliegenden Daten (n) des jeweiligen Merkmals vermerkt und miteinander verglichen. Für das Gestationsalter bei Geburt (SSW bei Geburt), Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang der Neugeborenen, wurde der Median, der Interquartilsabstand, sowie Minimum und Maximum angegeben. Für die Merkmale Geschlecht und Frühgeburtlichkeit wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Analyse des Geburtsgewichtes, der Körpergröße und des Kopfumfanges der Kinder erfolgte mit Hilfe von aktuellen Perzentilen des deutschen Normalkollektivs der Pränatalerhebung (125). Der Kopfumfang wurde anhand von Perzentilen und unabhängig von Geburtsgewicht und Größe berechnet. Als große Fehlbildung wurde ein Mikrozephalus gewertet, wenn dieser mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert eines Kindes des gleichen Gestationsalters bei Geburt und des gleichen Geschlechts abweicht. Für die statistische Auswertung des Geburtsgewichtes wurde ein standardisierter Geburtsgewichts-Score für jedes Kind ermittelt und im Anschluss ein lineares Regressionsmodell angewendet. Zum Ausschluss möglicher Einflussfaktoren auf das Geburtsgewicht, wie beispielsweise mütterlicher BMI, Gestationsalter bei Geburt und Kindsgeschlecht, wurden die standardisierten Geburtsgewichte mit Hilfe eines Propensity-Scores (PS) adjustiert. Wiederum wurde für die Ergebnisse das 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Berechnung erfolgte inklusive und exklusive der Mehrlingsschwangerschaften beider Kohorten, um einen Effekt durch Zwillingsschwangerschaften auf das Geburtsgewicht zu vermeiden.

3.11 STUDIENDEFINITION DER SCHWANGERSCHAFTSAUSGÄNGE

Für die Auswertung des Schwangerschaftsausgangs in dieser Studie wurden die in Deutschland gültigen Definitionen herangezogen. Als Spontanabort (Synonym: Schwangerschaftsverlust) wurde ein spontaner Verlust des Embryos bzw. Fetus mit einem Gewicht unter

500 Gramm oder vor der SSW. 24+0 p.m gewertet, wenn keine Gewichtsangabe vorlag. Die Geburt eines Fetus ohne Lebenszeichen, mit einem Geburtsgewicht über 500g oder nach der SSW 24+0 p.m. (bei unbekanntem Gewicht) wurde als Totgeburt gewertet. Für die elektiven Schwangerschaftsabbrüche (ETOP) wurde je nach Indikation zwischen sozialen, medizinischen oder embryopathologischen Gründen unterschieden. Als „reifgeboren“ wurde ein Kind bezeichnet, dass zwischen vollendeter 37. und Ende der 42. SSW auf die Welt kam. Die Entbindung eines lebendgeborenen Kindes vor der vollendeten 37. SSW p.m. erfüllte die Definition eines Frühgeborenen. Vor der vollendeten 28. SSW handelte es sich um ein Extrem-Frühgeborenes. Neugeborene, die nach der vollendeten 42. SSW p.m. auf die Welt kamen wurden als „übertragene“ Neugeborene bezeichnet.

3.12 KLASSIFIKATION DER FEHLBILDUNGEN

Beide Datensätze der Studienkohorten wurden auf das Vorliegen von angeborenen Fehlbildungen geprüft. Die vorliegenden Fehlbildungen wurden von 2 unabhängigen Experten des PVZ Embryonaltoxikologie klassifiziert. Bei unklaren Befunden und Unstimmigkeiten bei der Klassifikation wurde ein 3. Experte hinzugezogen und ein gemeinsamer Konsens gebildet. Zur Verfügung standen bei der Klassifizierung die jeweiligen MedDRA-Codierungen bzw. die ICD-Codierungen, sowie Angaben zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt und zum Kind (Geburtsmaße und Angaben zur Neugeborenenperiode). Die Klassifizierung erfolgte verblindet, was bedeutet, dass die Kohorten Zugehörigkeit und damit die Medikamentenexposition für die Experten unbekannt blieben.

Bei der Klassifikation und Definition der Befunde wurde nach dem EUROCAT⁴-Standard vorgegangen. Die EUROCAT-Klassifikation gilt europaweit als Leitlinie bei der Bewertung von angeborenen Fehlbildungen (126). Bei der Klassifizierung werden die Fehlbildungen in große Fehlbildungen und kleine Fehlbildungen/Anomalien eingeteilt. Die großen Fehlbildungen beider Kohorten werden definierten Organkategorien zugeteilt. Genetische Störungen stellen eine eigene Entität dar.

⁴ EUROCAT: European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies

3.13 HILFSMITTEL

Für diese Studie wurde eine Literaturrecherche mittels der Literaturdatenbanken „PubMed®“ und „MEDLINE®“ genutzt, sowie mit Hilfe von Leitlinien, Monografien und Buchinhalte der Institutsbibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie an der Charité Berlin.

Auszüge aus Reprotox®⁵ konnten Auskunft über aktuelle Risikobewertungen toxischer Substanzen bei Schwangeren und in Tierversuchen geben. Die Literaturverwaltung für diese Arbeit erfolgte mit der Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes „Endnote 20®“ von Clarivate Analytics⁶. Das Schreiben der Arbeit erfolgte mit dem Textverarbeitungsprogramm „Word“ aus Office365® von Microsoft⁷. Die statistische Berechnung für die vorliegende Arbeit erfolgte mit Hilfe der Programmiersprache „R“ (Version 3.1.1.)⁸ durch Unterstützung der internen Arbeitsgruppe für medizinische Statistik, die dem PVZ Embryonaltoxikologie angehört.

Vor Fertigstellung dieser Arbeit wurden Teilergebnisse im European Journal of Clinical Pharmacology mit dem Titel „Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study“ publiziert (127). Die Wiedergabe von Inhalten der Publikationsschrift erfolgte mit einem lizenzierten Nutzungsrecht durch die Springer-Verlag GmbH Deutschland mit entsprechender Kennzeichnung in der vorliegenden Arbeit.

⁵ <https://reprotox.org/>

⁶ <https://endnote.com/>

⁷ <https://products.office.com/de-de/word/>

⁸ <https://www.r-project.org/>

4 ERGEBNISSE

4.1 DIE COXIB-STUDIENKOHORTE

In dem Studienzeitraum von Januar 2000 bis Mai 2016 erreichten insgesamt 523 Anfragen zu einer Coxib-Exposition das PVZ Embryonaltoxikologie. Diese Anfragen umfassten Coxib-Expositionen Schwangerer und Nicht-Schwangerer, Kinderwunschanfragen, väterliche Expositionen und Anfragen zur Stillzeit. Von diesen Anfragen wurden insgesamt 214 Anfragen zur Stillzeit und zum Kinderwunsch bzw. generelle Anfragen ausgeschlossen. Von den 309 verbliebenen Anfragen mit einer Coxib-Exposition in der Schwangerschaft, wurden weiterhin 65 Anfragen ausgeschlossen, welche die Einschlusskriterien dieser Studie nicht erfüllten. Dies betraf retrospektive Anfragen (n=5), väterliche Expositionen (n=26), Ko-Expositionen mit teratogenen/fetotoxischen Substanzen, das Vorliegen einer malignen Erkrankung der Schwangeren (n=11) und Expositionen, die nicht das 1. Trimenon der Schwangerschaft betrafen (n=23). Von den Anfragen, die den Einschlusskriterien entsprachen (n=244) wurden Fälle mit einem nicht-kompletten Follow Up (n=61) ausgeschlossen. Dazu zählte ein nicht-initiiertes Follow Up (n=33), ein bei Studienbeginn „nicht abgeschlossenes“ Follow Up (Follow Up „lost“) (n=27), ein Follow Up mit unvollständigen Angaben (n=1) und ein „geplantes“ Follow Up (n=9). Somit bildeten 174 Anfragen die prospektive Studienkohorte mit einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Die Auswahl der Datensätze für die Coxibkohorte ist in der folgenden Abb. 2 veranschaulicht.

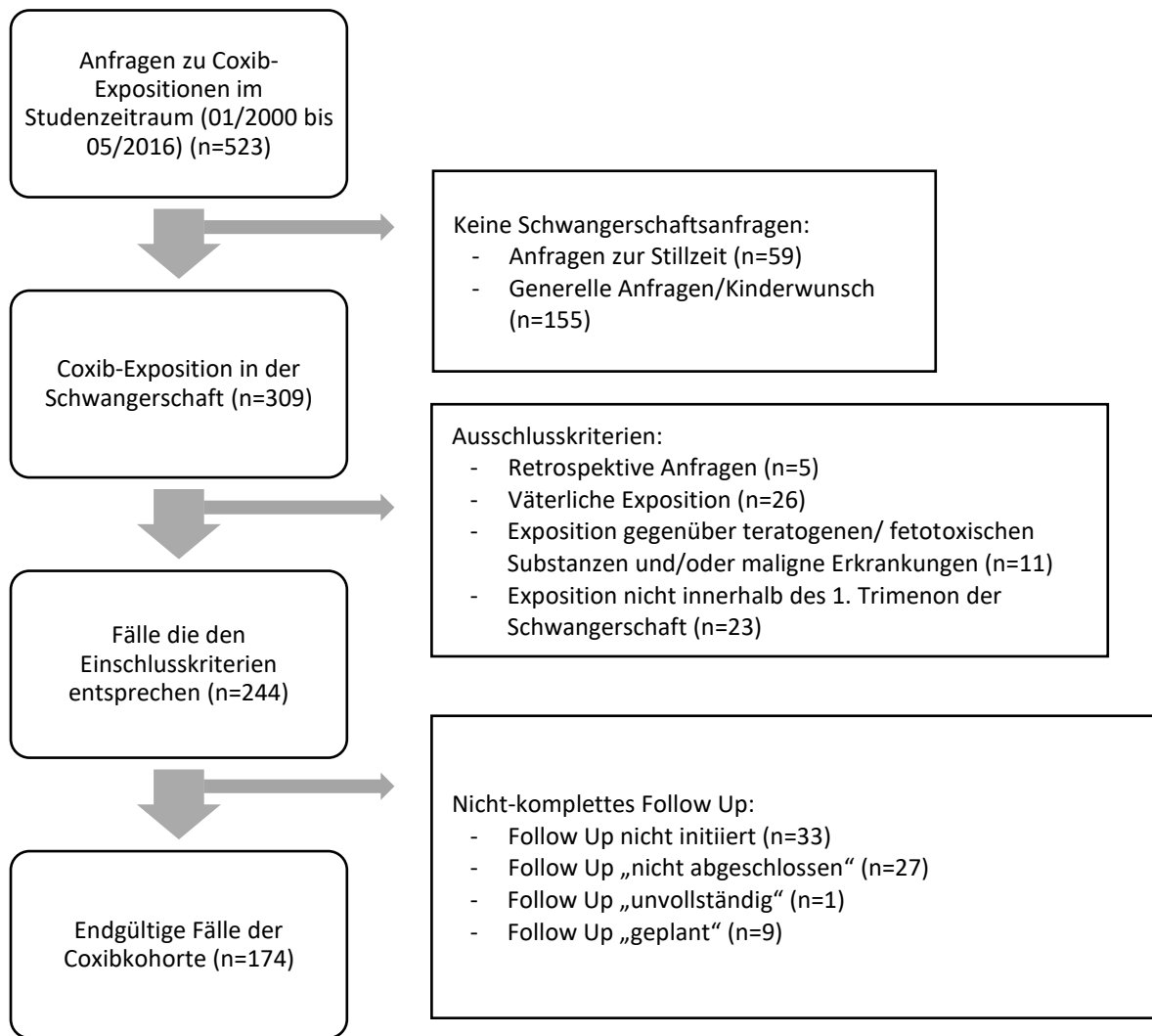


Abb. 2: Übersicht der Anfragen im Studienzeitraum von Januar 2000 bis Mai 2016 mit einer Exposition gegenüber Coxiben und die daraus gebildete Coxib-Studienkohorte. (Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

4.2 BEHANDLUNGSINDIKATIONEN UND EXPOSITIONSCHARAKTERISTIKA DER COXIBKOHORTE

In der Coxibkohorte nahmen die Schwangeren die Coxibe Etoricoxib (Arcoxia®), Parecoxib/Parecoxib Natrium (Dynastat®), Celecoxib (Celebrex®) Rofecoxib (Vioxx®) und Valdecoxib (Bextra®) ein. Die Coxibe Rofecoxib (Vioxx®) und Valdecoxib (Bextra®) wurden in den Jahren 2004 und 2005 vom Markt genommen. Für Rofecoxib (Vioxx®) wurde daher in der Studienkohorte zuletzt im Jahre 2007 und für Valdecoxib (Bextra®) im Jahre 2005 eine Einnahme registriert. Das am häufigsten verwendete Coxib war Etoricoxib (Arcoxia®) mit 74/174 Fällen (42,5%). Ein Überblick über die Fallzahlen der verwendeten Wirkstoffe (inklusive der Handelsnamen) in der Coxibkohorte gibt die folgende Tab. 1. In der Coxibkohorte überwog mit 167 von 174 Fällen (96%) die orale Darreichungsform.

Tab. 1: Überblick über die Anzahl der Schwangeren und der verwendeten Coxib-Wirkstoffe

Coxibe (Handelsname)	Anzahl der Studienfälle, n	Anteil %
Etoricoxib (Arcoxia®)	74	42,5%
Celecoxib (Celebrex®)	47	27,0%
Rofecoxib (Vioxx®)	42	24,1%
Valdecoxib (Bextra®)	6	3,4%
Parecoxib/Parecoxib Sodium (Dynastat®)	5	2,8%
Total	174	100%

In der folgenden Tab. 2 sind die ausgewerteten Behandlungsindikationen für eine Coxibeinnahme in der Studienkohorte jeweils aufgeführt. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises waren in der Coxibkohorte in nahezu 40% der Fälle die Indikation für eine Therapie mit einem Coxib. In über 30% der Fälle wurden Rückenschmerzen, lokale Gelenkinfektionen und chronische Schmerzen als Behandlungsindikationen angegeben, jedoch nicht näher spezifiziert, weshalb auch rheumatische Grunderkrankungen darin enthalten sein können. Bei 29,9% der Behandlungsindikationen handelte es sich nicht um eine Indikation aus dem rheumatischen Formenkreis, sondern um Infektionen wie beispielsweise Sinusitis oder Otitis media, Traumata, Bandscheibenvorfälle, postoperative Schmerzen oder Migräne.

Tab. 2: Übersicht über die Behandlungsindikationen der Schwangeren für eine Therapie mit einem Coxib

Behandlungsindikation	Anzahl der Coxibfälle, n	Anteil %
Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis	69	39,7%
Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)	8	
Gelenkerkrankungen/ Osteoathropathien	16	
Rheumatoide Arthritis/ Polyarthritits	38	
Andere (Enteropathische Arthritis, Morbus Behcet, Fibromyalgie, Lupus erythematoses, Psoriasisarthritis, Sjögren Syndrom)	7	
Andere Indikationen (nicht spezifizierte Indikation)	53	30,5%
Rückenschmerzen	17	
Lokale Weichteilläsionen und Sehnenentzündungen	2	
Schmerz (chronisch, nicht spezifizierter Schmerz)	34	
Andere Indikationen (keine rheumatische Erkrankung)	52	29,9%
Infektion (Sinusitis, Otitis media, Zahninfektionen)	5	
Traumata	10	
Bandscheibenvorfälle	9	
Operationen/Postoperativer Schmerz	10	
Andere (z.B. Migräne, Suizidversuch)	18	
Total	174	100%

Die folgende Tab. 3 zeigt die Auswertung der Einnahmedauer aller Studienfälle der Coxibkohorte. Für diese Fragestellung konnten n=155 Studienfälle ausgewertet werden. In 19 von 174 Fällen, war der Einnahmezeitraum nicht detailliert genug bekannt, um sie in die Analyse mit aufzunehmen. Die Auswertung der Einnahmedauer in der exponierten Studienkohorte ergab, dass bei dem überwiegenden Anteil der Schwangeren eine Kurzzeiteinnahme zwischen 1 und einschl. 7 Tagen vorlag (45,2%). Eine Einnahmedauer zwischen 1 und 2 Wochen wurde bei 11,6% der Schwangeren verzeichnet. Eine Einnahmedauer zwischen 2 und 4 Wochen zeigte sich bei 9,7 % der Schwangeren. Zwischen 4 und 6 Wochen wurde das Coxib in 9,7% der Fälle eingenommen. Bei einer Einnahmedauer zwischen 6 und 9 Wochen lag der Anteil bei 14,8% der Schwangeren und bei einer Einnahmedauer zwischen 9 und 12 Wochen lag dieser bei 4,5%. Mehr als 12 Wochen nahmen 4,5% der Schwangeren ein Coxib ein.

Tab. 3: Einnahmedauer des Coxibs bei den Studienfällen der Coxibkohorte

Einnahmedauer Coxib	Anzahl (n=155)	Anteil %	Anteil kumuliert %
1-7 Tage	70	45,2%	45,2%
Zwischen 1 und 2 Wochen	18	11,6%	56,8%
Zwischen 2 und 4 Wochen	15	9,7%	66,6%
Zwischen 4 und 6 Wochen	15	9,7%	76,4%
Zwischen 6 und 9 Wochen	23	14,8%	91,2%
Zwischen 9 und 12 Wochen	7	4,5%	95,7%
Mehr als 12 Wochen	7	4,5%	100%

(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

Die folgende Tab. 4 stellt die separate Analyse der Einnahmedauer der Fälle der Coxibkohorte dar, bei denen das Coxib bereits vor der Schwangerschaft (Einnahmebeginn: \leq SSW 0) eingenommen wurde. Innerhalb der Fälle mit einem Einnahmebeginn bereits vor der Schwangerschaft fällt auf, dass Langzeiteinnahmen (ab Einnahmedauer >7 Tage, n=54) deutlich häufiger waren als Kurzeiteinnahmen (Einnahmedauer 1-7 Tage, n=7). Schwangere mit Kurzeiteinnahmen zwischen 1 bis 7 Tagen (n=7) hatten einen Anteil von 11,5%. Einnahmezeiträume zwischen 4 und 6 Wochen (n=14) und zwischen 6 und 9 Wochen (n=22) hatten mit 23,0% und 36,1% den größten Anteil in dieser Auswertung.

Tab. 4: Einnahmedauer der Fälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn des Coxibs vor der Schwangerschaft

Einnahmedauer Coxib	Anzahl (n=61)	Anteil %	Anteil kumuliert %
1-7 Tage	7	11,5 %	11,5 %
Zwischen 1 und 2 Wochen	0	0,0 %	11,5 %
Zwischen 2 und 4 Wochen	4	6,6 %	18 %
Zwischen 4 und 6 Wochen	14	23,0 %	41 %
Zwischen 6 und 9 Wochen	22	36,1 %	77 %
Zwischen 9 und 12 Wochen	7	11,5 %	88,5 %
Mehr als 12 Wochen	7	11,5 %	100 %

(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

Die folgende

Tab. 5 zeigt die Behandlungsindikationen der Fälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn vor der Schwangerschaft (\leq SSW 0) und mit Langzeiteinnahmen (>7 Tage) (n=54). Bei der Betrachtung der einzelnen Behandlungsindikationen fällt auf, dass die

Schwangeren überwiegend an chronischen Schmerzzuständen und degenerativ-rheumatischen Grunderkrankungen litten (n=35, Anteil 64,8%). Zudem ist festzustellen, dass Frauen, bei denen bereits vor der Schwangerschaft eine Behandlung mit Coxiben bestand, diese die Therapie auch in der Schwangerschaft längerfristig über mehrere Wochen weiterführten. Die tägliche Dosis der Coxib-Exposition war in 101/174 (58%) Schwangerschaften bekannt. Davon wurde in 98 Fällen die empfohlene tägliche Dosis für Coxibe eingehalten.

Tab. 5: Übersicht der Behandlungsindikationen der Studienfälle der Coxibkohorte mit einem Einnahmebeginn vor der Schwangerschaft (\leq SSW 0) und mit einer Einnahmedauer (>7 Tage)

Fälle-Coxibkohorte (n=54)	Einnahmezeitraum in Tagen	Behandlungsindikation	Coxib/Wirkstoff
#1	45	Bandscheibenschaden	Celecoxib
#2	43	Komplexes regionales Schmerzsyndrom	Rofecoxib
#3	50	Chronische Polyarthrit	Rofecoxib
#4	43	Schmerz, Grunderkrankung Fibromyalgie/ Lupus Erythematoses	Rofecoxib
#5	49	Schmerz	Rofecoxib
#6	43	Chronische Polyarthrit	Rofecoxib
#7	57	Gelenkerkrankung	Rofecoxib
#8	43	Chronische Polyarthrit	Celecoxib
#9	42	Chronische Polyarthrit	Rofecoxib
#10	57	Arthritis	Etoricoxib
#11	57	Chronische Polyarthrit	Celecoxib
#12	57	Morbus Bechterew	Etoricoxib
#13	43	Rheumatoide Arthritis	Etoricoxib
#14	43	Rheumatoide Arthritis	Celecoxib
#15	50	Rückenschmerzen	Celecoxib
#16	52	Degenerative Arthritis der Wirbelsäule	Celecoxib
#17	52	Schmerz	Etoricoxib
#18	57	Arthrose	Etoricoxib
#19	47	Rheumatismus	Celecoxib
#20	55	Chronischer Schmerz	Etoricoxib
#21	62	Spondylolisthesis	Celecoxib
#22	43	Morbus Bechterew	Etoricoxib
#23	56	Phantomschmerz	Etoricoxib
#24	29	Arthritis	Celecoxib
#25	34	Rheumatoide Arthritis	Rofecoxib

#26	68	Rheumatoide Arthritis	Celecoxib
#27	32	Rückenschmerzen	Rofecoxib
#28	71	Lyme Borreliose	Rofecoxib
#29	99	Rückenschmerzen	Valdecoxib
#30	38	Arthrose	Rofecoxib
#31	64	Chronische Polyarthritis	Etoricoxib
#32	31	Chronischer Schmerz	Etoricoxib
#33	38	Arthritis	Celecoxib
#34	92	Arthrose	Etoricoxib
#35	196	Arthrose	Etoricoxib
#36	36	Rheumatische Arthropathie	Etoricoxib
#37	29	Rheumatoide Arthritis	Etoricoxib
#38	92	LWS Syndrom	Etoricoxib
#39	34	Fibromyalgie	Etoricoxib
#40	270	Psoriasis Arthritis	Etoricoxib
#41	36	Fraktur/Schmerz	Celecoxib
#42	28	Operation	Etoricoxib
#43	24	Rheumatismus	Etoricoxib
#44	29	Gelenkschmerz	Etoricoxib
#45	24	Osteochondrosis	Etoricoxib
#46	64	Systemischer Lupus Erythematoses	Etoricoxib
#47	43	Migräne	Etoricoxib
#48	39	Rheumatismus	Celecoxib
#49	240	Morbus Bechterew	Celecoxib
#50	22	Morbus Bechterew	Etoricoxib
#51	41	Schulterschmerzen	Etoricoxib
#52	78	Psychogene Schmerzstörung	Etoricoxib
#53	183	Schmerz	Etoricoxib
#54	64	Chronische Polyarthritis	Etoricoxib

Chronische Schmerzzustände und degenerativ-rheumatische Behandlungsindikationen fett markiert.

4.3 MÜTTERLICHE CHARAKTERISTIKA

Die mütterlichen Charakteristika der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte wurden hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index (BMI), Bildungsstand, Zigaretten-, Alkohol- und Drogenkonsum, Einstellung gegenüber der Schwangerschaft, früherer Schwangerschaftsverläufe, früherer Kinder mit Fehlbildungen, mütterlichen Präeklampsie in der Schwangerschaft

und SSW bei Erstkontakt zum PVZ Embryonaltoxikologie verglichen und sind in der folgenden Tab. 6 zusammen mit dem Median, Interquartilsabstand und Minimum/Maximum angegeben.

Die Coxibkohorte und die Kontrollkohorte unterschieden sich in diesen Variablen nur geringfügig voneinander. Unterschiede der beiden Kohorten ergaben sich lediglich im durchschnittlichen Bildungsstand, der Einstellung gegenüber der Schwangerschaft und im Zigarettenkonsum der Mütter. In der Coxibkohorte wiesen die Mütter einen durchschnittlich niedrigeren Bildungsstand (akademischer Bildungsabschluss: 23,7% vs. 42,6%) und gleichzeitig höheren Zigarettenkonsum auf. So rauchten in der Coxibkohorte 19,3% der Mütter \geq 5 Zigaretten pro Tag, während dies nur 10,3% der Mütter in der Kontrollkohorte taten. Zudem waren die Mütter in der Coxibkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte kritischer gegenüber der Schwangerschaft eingestellt. Die Schwangerschaft war in der Coxibkohorte bei durchschnittlich 5,5% der Mütter nicht gewünscht, im Vergleich zu einem Anteil von 0,7% nicht-gewünschten Schwangerschaften in der Kontrollkohorte.

Tab. 6: Vergleichende Gegenüberstellung der mütterlichen Charakteristika der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte

n	Coxibkohorte 174	Kontrollkohorte 521
Alter, n	172	515
Alter	32 ^a (29-36) ^b (17-46) ^c	32 ^a (28-35) ^b (17-46) ^c
BMI, n	107	318
BMI	22,9 ^a (21-27,5) ^b (17,3-43) ^c	22,2 ^a (20,4-25,1) ^b (16,4-49,5) ^c
Bildungsstand, n	76	282
Kein Abschluss	1 (1,3%)	4(1,4%)
Sekundarabschluss I	6 (7,9%)	14 (5%)
Mittlere Reife	35 (46,1%)	80 (28,4%)
Abitur	16 (21,1%)	64 (22,7%)
Akademischer Abschluss	18 (23,7%)	120 (42,6%)
Rauchen, n	166	506
Nicht-Raucher	124 (74,7%)	430 (85%)
\leq 5 Zigaretten/Tag	10 (6%)	24 (4,7%)
5 Zigaretten/Tag	32 (19,3%)	52 (10,3%)
Alkohol, n	165	508
Kein Alkohol	156 (94,5%)	471 (92,7%)
\leq 1 Getränk/Tag	6 (3,6%)	26 (5,1%)
>1 Getränk/Tag	3 (1,8%)	11 (2,2%)
Drogen, n	162	502

Ja	1 (0,6%)	10 (2%)
Nein	161 (99,4%)	492 (98%)
Gewünschte Schwangerschaft, n	146	427
Ja	122 (83,6%)	384 (89,9%)
Indifferent	16 (11%)	40 (9,4%)
Nein	8 (5,5%)	3 (0,7%)
Frühere Schwangerschaften, n	169	516
0	76 (45%)	218 (42,2%)
1	48 (28,4%)	165 (32%)
2	30 (17,3%)	77 (14,9%)
3 oder mehr	15 (8,9%)	56 (10,9%)
Frühere Paritäten, n	169	515
0	88 (52,1%)	268 (52%)
1	48 (28,4%)	165 (32%)
2	21 (12,4%)	64 (12,4%)
3 oder mehr	12 (7,1%)	18 (3,5%)
Frühere Schwangerschaftsverluste, n	169	515
0	150 (88,8%)	431 (83,7%)
1	16 (9,5%)	64 (12,4%)
2 oder mehr	3 (1,8%)	20 (3,9%)
Frühere elektive Schwangerschaftsabbrüche, n	169	515
0	156 (92,3%)	481 (93,4%)
1	12 (7,1%)	30 (5,8%)
2 oder mehr	1 (0,6%)	4 (0,8%)
Frühere Kinder mit Fehlbildungen, n	169	515
0	164 (97%)	508 (98,6%)
1	5 (3%)	6 (1,2%)
2 oder mehr	0 (0%)	1 (0,2%)
SSW bei Erstkontakt, n	174	520
SSW bei Erstkontakt	8 ^a (6+4-10+5) ^b (4+1-35+6) ^c	8+1 ^a (6-12) ^b (3+4-39+4) ^c
Präeklampsie, n	54	175
Ja	5 (9,3%)	11 (6,3%)

(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

a Median

b Interquartilsabstand

c Minimum/Maximum

4.4 SCHWANGERSCHAFTSAUSGÄNGE

Die Schwangerschaftsausgänge der exponierten Coxib- und der Kontrollkohorte wurden hinsichtlich der Lebendgeburten, der Spontanaborte, der Schwangerschaftsabbrüche und der

Totgeburten ausgewertet. Die Schwangerschaftsausgänge aller Fälle der Coxibkohorte wurden in der folgenden Abb. 3 grafisch veranschaulicht und die Schwangerschaftsausgänge mit großen Fehlbildungen darin markiert. Weiterhin wurden Lebendgeburten und Schwangerschaftsabbrüche (ETOP), sowie auch der Expositionsbeginn und die Expositionsdauer mit einem Coxib dargestellt.

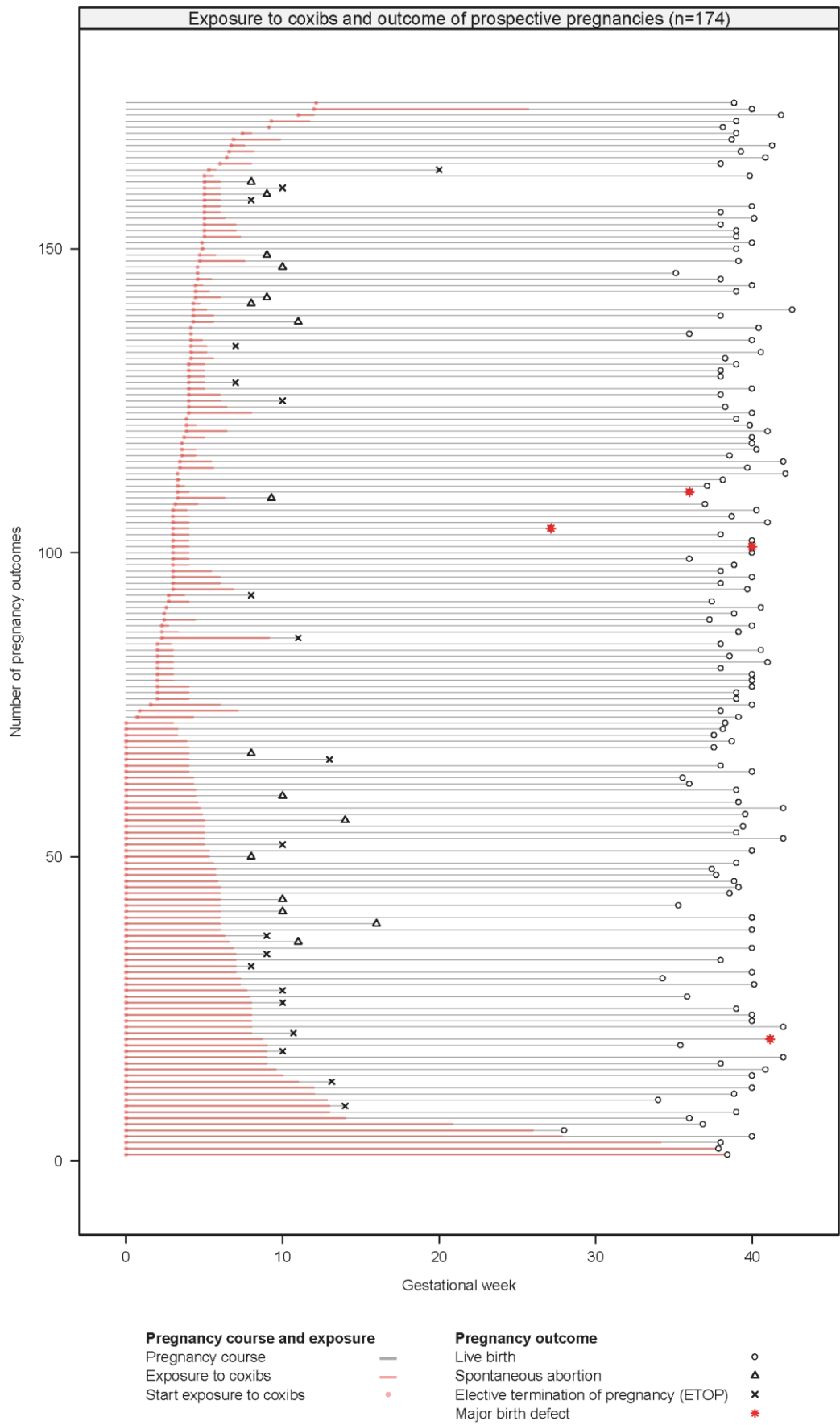


Abb. 3: Schwangerschaftsausgänge aller Fälle der Coxibkohorte.
 (Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

In der Kontrollgruppe gingen aus 521 Schwangerschaften 541 lebendgeborene Kinder hervor. Es handelte sich um 444 Lebendgeburten, inklusive 7 Zwillingschwangerschaften. Insgesamt endeten 77 Schwangerschaften nicht in einer Lebendgeburt. 50 dieser Schwangerschaften endeten in einem Spontanabort und 23 dieser Schwangerschaften wurden elektiv beendet. Bei einem der elektiven Schwangerschaftsabbrüche handelte es sich um eine Zwillingschwangerschaft. Insgesamt gab es in der Kontrollkohorte 4 Totgeburten.

Tab. 7: Gegenüberstellung der Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten

	Coxibkohorte n	Kontrollkohorte n	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Schwangerschaften	174	521		
Spontanaborte	16	50	0,90 (0,51-1,58)	0,87 (0,49-1,56)
Schwangerschaftsabbrüche	19	23 ^a	2,31 (1,26-4,24)	2,12 (1,13-3,97)
- davon soziale Gründe	(16)	(19)	2,33 (1,20-4,53)	2,12 (1,07-4,21)
- Embryopathologischer Befund	-	(3)		
- medizinische Gründe durch mütterliche Erkrankung	(2) ^b	-		
- unbekannte Gründe	(1)	(1)		
Totgeburt	0	4		
Lebendgeburt	139	444 ^c		
Lebend geborene Kinder	139	451		

(Lizensierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

a: Inklusive eines elektiven Schwangerschaftsabbruchs einer Zwillingschwangerschaft in SSW 8

b: Zwei elektive Schwangerschaftsabbrüche aus medizinischer Indikation: Zytomegalie-Infektion, chronisch somatoforme Schmerzstörung

c: Inklusive 7 Zwillingschwangerschaften

In der Tab. 7 sind die Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten vergleichend gegenübergestellt und zusammen mit dem HR, adjustierten HR und dem 95%- Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Ein höheres Risiko für Spontanaborte in der Coxibkohorte ergab sich nicht (HR: 0,90; 95% KI: 0,51-1,58); (HR adj: 0,87; 95% KI: 0,49-1,56). Schwangerschaftsabbrüche wurden in der Coxibkohorte signifikant häufiger beobachtet als in der Kontrollkohorte (HR: 2,31; 95% KI: 1,26-4,24; HR adj: 2,12, 95% KI: 1,13-3,97).

In 16 von 19 Schwangerschaften wurden soziale Gründe für den Schwangerschaftsabbruch angegeben (HR, 2,33; 95% KI, 1,20-4,53; HR adj: 2,12, 95% KI: 1,07-4,2). In der Coxibkohorte lag von den insgesamt 19 Schwangerschaftsabbrüchen 2x eine medizinische Indikation vor. In beiden Schwangerschaften wurde eine Erkrankung der Schwangeren angegeben.

In der Kontrollkohorte wurden 19 von 23 Schwangerschaften aus sozialen Gründen abgebrochen. Darunter befand sich eine Zwillingsschwangerschaft, die im 1. Trimenon beendet wurde. In der Kontrollkohorte wurden 3 von 23 Schwangerschaften beendet, in denen pränatal Chromosomenstörungen beim Fetus nachgewiesen wurden (n=3/23), wobei 1x eine Triploidie und 2x eine Trisomie 21 vorlagen. In der Kontrollkohorte gab es insgesamt 4 Totgeburten. Bei einer dieser Schwangerschaften kam es zu einem intrauterinen Fruchttod in der 24. SSW. Dabei wurde eine Nabelschnurumschlingung als Ursache angenommen. Bei diesem Kind wurden in der Autopsie keine Fehlbildungen festgestellt. Eine weitere Schwangerschaft führte in der 31. SSW zu einem intrauterinen Tod nach einer Plazentablutung. Dieses Kind zeigte keine morphologischen Auffälligkeiten. Bei einer Schwangeren mit einer bekannten Faktor-V-Leiden-Störung und einer Plazentathrombose kam es zu einer Totgeburt im 6. Schwangerschaftsmonat. Zuvor waren keine Auffälligkeiten beim Fetus festgestellt worden. Eine weitere Schwangerschaft endete in der 32. SSW bei bekannter Opiatabhängigkeit der werdenden Mutter. Weitere Informationen dazu bzw. ein Autopsie Bericht lag nicht vor.

Die Tab. 8 stellt die kumulierten Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge der Coxib- und der Kontrollkohorte dar.

Tab. 8: Kumulierte Inzidenzen des Schwangerschaftsausgangs der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte

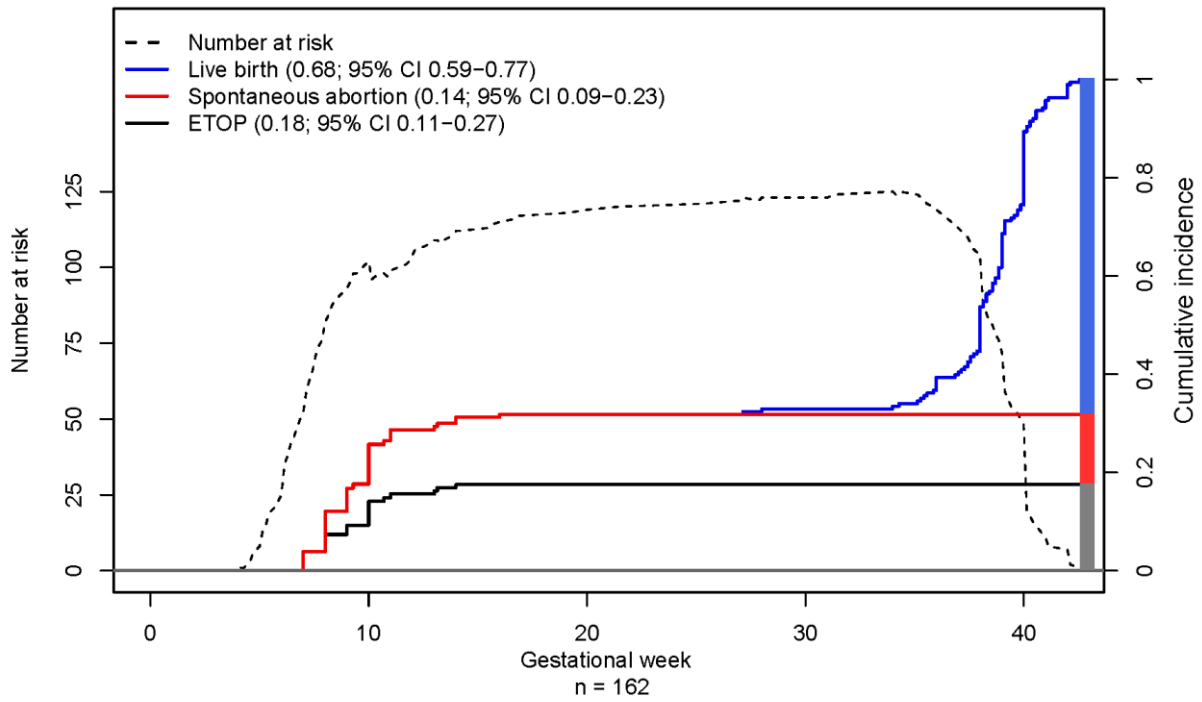
Schwangerschaftsausgang	Coxibkohorte n=162^a % (95% KI)	Kontrollkohorte n=521 % (95% KI)
Lebendgeburten	68,2 (59,1-76,9)	73,1 (67,2-78,6)
Spontanaborte	14,3 (9,0-22,5)	20,0 (15,1-26,1)
Schwangerschaftsabbrüche	17,5 (11,2-26,9)	7,0 (4,6-10,4)

(Lizensierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

a: Beginn der Coxibeinnahme bis SSW 5+0 p.m.

Eine grafische Veranschaulichung der kumulierten Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge beider Kohorten liefert die folgende Abb. 4. Die kumulierte Inzidenz für die Spontanaborte war in der Coxibkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte niedriger (14,3 vs. 20%) (siehe Tab. 8). Die kumulierte Inzidenz für Schwangerschaftsabbrüche in der Coxibkohorte war im Vergleich zu der Kontrollkohorte erhöht (17,5% vs. 7,0%).

Coxibs



Comparison

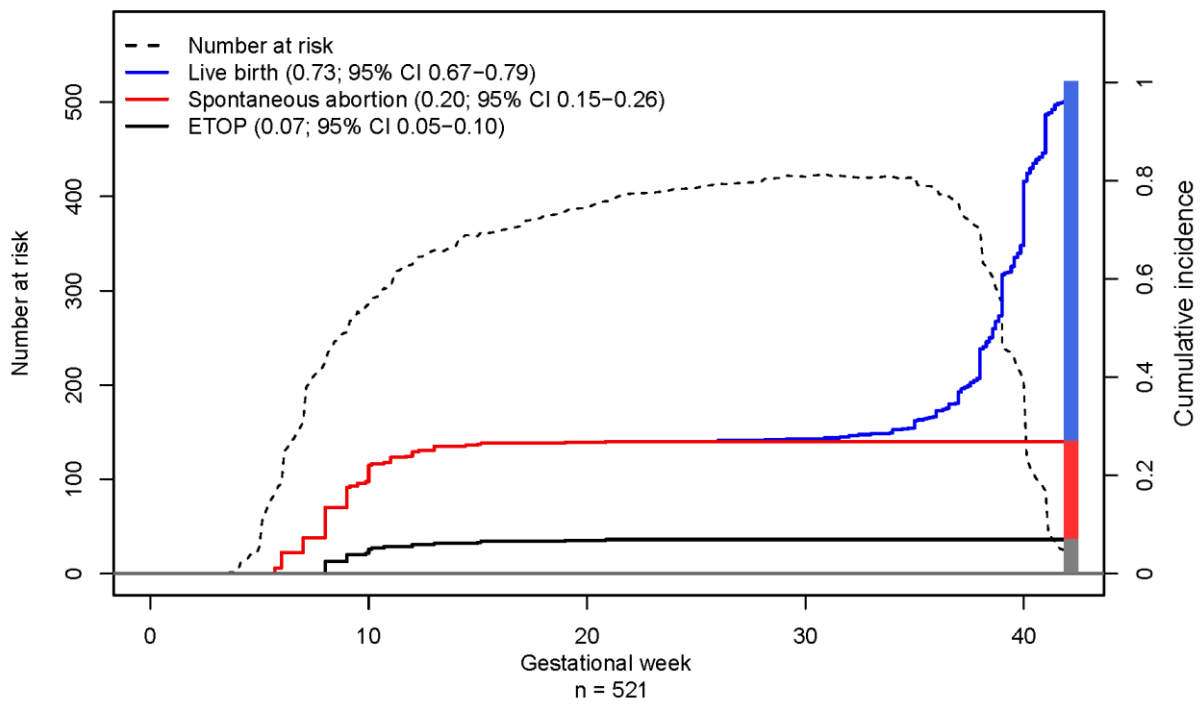


Abb. 4: Kumulierte Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte (Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

4.5 NEONATALE CHARAKTERISTIKA

Die neonatalen Eigenschaften lebendgeborener Kinder in beiden Kohorten, wurden hinsichtlich des Gestationsalters bei der Geburt (SSW bei Geburt), Körperlänge, Körpergewicht, Geschlecht und Kopfumfang der Neugeborenen verglichen. Die Gegenüberstellung der neonatalen Charakteristika beider Kohorten zeigt die folgende Abb. 5. Für das Gestationsalter bei der Geburt, Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfänge der Neugeborenen wurden jeweils der Median, der Interquartilsabstand, Minimum und Maximum angegeben.

n	Coxibkohorte	Kontrollkohorte
n	139	451
Gestationsalter bei Geburt, n	139	448
Gestationsalter bei Geburt	39 ^a (38-40) ^b (27,14-42+4) ^c	39+1 ^a (38-40,2) ^b (26-42+3) ^c
Frühgeburt, n	139	448
Frühgeburt	15 (10,8%)	48 (10,7%)
Reifgeburt	124 (89,2%)	400 (89,3%)
Unbekannt	0	3
Geschlecht, n	139	451
Weiblich	66 (47,55%)	224 (49,75%)
Männlich	73 (52,5%)	227 (50,3%)
Gewicht, n	139	448
Geburtsgewicht, Gramm	3270 ^a (2920-3605) ^b (875-4625) ^c	3360 ^a (2997,5-3672,5) ^b (910-5615) ^c
Unbekannt	0	3
Länge, n	136	444
Geburtslänge, cm	51 ^a (49-52) ^b (34,5-57) ^c	51 ^a (49,9-53) ^b (32-61) ^c
Unbekannt	3	7
Kopfumfang, n	126	393
Kopfumfang bei Geburt, cm	35 ^a (33,5-36) ^b (24-28) ^c	35 ^a (34-36) ^b (28,5-42) ^c
Unbekannt	13	58

Abb. 5: Neonatale Charakteristika der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte
(Lizensierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

SSW = Schwangerschaftswoche

Gestationsalter bei Geburt= SSW. bei Geburt

a = Median, b = Interquartilsabstand, c = Minimum/Maximum

Die Anzahl der Frühgeborenen und das Gestationsalter bei Geburt unterschieden sich in beiden Studienkohorten nicht wesentlich voneinander. Reifgeborene waren mit einem Anteil von 89,2% in der Coxibkohorte und mit einem Anteil von 89,3% in der Kontrollkohorte vertreten. Das mediane Gestationsalter bei der Geburt lag in der Coxibkohorte bei der 39+0.

SSW und in der Kontrollkohorte bei der 39+1. SSW. Das mediane Geburtsgewicht der Coxibkohorte lag etwas niedriger bei 3270g, während es in der Kontrollkohorte bei 3360g lag (siehe Abb. 5). Die Parameter Geburtslänge und der Kopfumfang bei der Geburt unterschieden sich in beiden Kohorten nicht wesentlich voneinander. In beiden Kohorten wurden geringfügig mehr Jungen als Mädchen geboren.

Die Abb. 6 zeigt die adjustierten und nicht-adjustierten Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervalle der Geburtsgewichte beider Kohorten. Die Tendenz zu einem niedrigeren Geburtsgewicht in der Coxibkohorte unterschied sich (inklusive und exklusive der Mehrlinge) nicht signifikant von der Kontrollkohorte (siehe Abb.6).

	SDS Differenz	95% KI	PS adjustierte SDS Differenz	95% KI
Inklusive Mehrlinge	-0,07	-0,26 bis 0,11	-0,04	-0,23 bis 0,16
Exklusive Mehrlinge	-0,10	-0,28 bis 0,09	-0,06	-0,26 bis 0,13

Abb. 6: Analyse der standardisierten Geburtsgewichte beider Studienkohorten
(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

4.6 ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN

Alle eingeschlossenen Fälle der Coxib- und der Kontrollkohorte wurden hinsichtlich kongenitaler Fehlbildungen geprüft. Die Fehlbildungen beider Kohorten, wurden in große und kleine Fehlbildungen, sowie in genetische Störungen eingeteilt. Die folgende Tab. 9 zeigt die Fehlbildungsraten beider Studienkohorten im Vergleich. In der Coxibkohorte waren ausschließlich lebendgeborene Kinder von Fehlbildungen betroffen. Wurden alle großen und kleinen Fehlbildungen sowie genetische Störungen betrachtet, so lag die Rate insgesamt bei 10,1% (14/139) vs. 10,8% (49/454) und war annähernd gleich. Genetische Störungen lagen in der Kontrollkohorte bei insgesamt 7 Fällen vor, wobei 2 Schwangerschaftsabbrüche und 1 Spontanabort genetische Störungen aufwiesen. Genetische Störungen wurden in der Coxibkohorte nicht berichtet. Die Rate kleiner Fehlbildungen bzw. Anomalien beider Kohorten unterschieden sich nur geringfügig voneinander. Die Rate kleiner Fehlbildungen/Anomalien lag in der Coxibkohorte mit 10 von 139 Lebendgeburten und bei 30 von 451 Lebendgeburten in der Kontrollkohorte (7,2% vs. 6,7%). Große Fehlbildungen lagen in der Coxibkohorte bei 4 von 139 Lebendgeburten vor, während in der Kontrollkohorte 12 von 451 Lebendgeburten eine große Fehlbildung aufwiesen (2,9% vs. 2,7%) (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Darstellung der Fehlbildungsraten beider Studienkohorten

	Coxibkohorte n=174	Kontrollkohorte n=521
Lebendgeborene	139	451
Alle Fehlbildungen	14/139 (10,1%)	49/454 (10,8%)
Große Fehlbildung	4/139 (2,9%) *	12/451 (2,7%)
Kleine Fehlbildung/Anomalien	10/139 (7,2%)	30/451 (6,7%)
Genetische Störungen	-	7/454 (1,5%)

(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

Die Tab. 10 zeigt die statistische Auswertung der Fehlbildungsraten der Studienkohorten im Vergleich. In der Coxibkohorte ist die Rate an angeborenen, großen Fehlbildungen im Vergleich zur Kontrollkohorte nicht erhöht. Unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren kann aus den Ergebnissen kein allgemein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei einer Coxibexposition im 1. Trimenon abgeleitet werden (2.9 vs. 2.7%, OR: 1.08; 95% KI: 0.34–3.42; OR adj. 96, 95% KI 0.28–3.26) (siehe Tab. 9 und 10).

Tab. 10: Statistische Auswertung der Fehlbildungsraten beider Studienkohorten

	Odds Ratio (95% KI)	Odds Ratio-adjustiert, (95% KI)
Alle Fehlbildungen/Anomalien inklusive genetischer Störungen	0,93 (0,49-1,73)	0,79 (0,40-1,54)
Große Fehlbildungen	1,08 (0,34-3,42)	0,96 (0,28-3,26)
Kleine Fehlbildungen	1,09 (0,52-2,29)	0,98 (0,44-2,16)

(Lizenzierte Nutzung mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlag GmbH Germany)

Eine Beschreibung der Kinder bzw. Feten mit großen Fehlbildungen aus der Coxibkohorte, sowie zusätzliche Informationen zur Wirkstoffexposition in der Schwangerschaft, liefert die folgende Tab. 11. Alle großen Fehlbildungen bei 4 betroffenen Kindern in der Coxibkohorte waren kongenitale Herzfehlbildungen. Kongenitale Herzfehlbildungen lagen in der Kontrollkohorte bei 5 von 12 Kindern bzw. Feten vor.

In der Coxibkohorte handelte es sich bei den 4 Kindern um unterschiedliche Herzfehlbildungen: Ein Kind (#1) hatte einen Vorhof-Septum-Defekt vom Ostium-Secundum-Typ (ASD Typ II). Bei einem weiteren Kind (#2) lag eine Transposition der großen Gefäße vor. Ein 3. Kind (#3) wies kombinierte Fehlbildungen des Herzens, nämlich eine Pulmonalarterienstenose links und einen Vorhof-Septum-Defekt vom Ostium Secundum-Typ (ASD Typ II) auf. Es handelte sich dabei um ein frühgeborenes Kind. Nebenbefundlich lag eine Pyelektasie und

ein Amnioninfektionssyndrom vor. Bei den Herzfehlbildungen eines weiteren Kindes (#4) handelte es sich ebenfalls um kombinierte Fehlbildungen des Herzens, eine Transposition der großen Gefäße und einen Ventrikel-Septum-Defekt (VSD).

Tab. 11: Detaillierte Beschreibung der Kinder mit angeborenen großen Fehlbildungen der Coxibkohorte

Nr.	SSW bei Geburt, Gewicht (Perzentilenbereich)	Große Fehlbildungen (zusätzlich kleine Fehlbildungen/ Anmerkungen)	Coxib (Wirkstoff und Dosis) Co-Medikation (a)	Expositionszeitraum (SSW)
#1	40+0 Gewicht zwischen 50er und 75er Perzentile	Vorhof-Septum-Defekt (ASD II)	Rofecoxib Doxycyclin Rauchen (10 Zig /Tag)	3 bis 4 3 bis 4 gesamte Schwangerschaft
#2	36 Gewicht zwischen 10er und 25er Perzentile	Transposition der großen Gefäße	Rofecoxib Piritramid Tramadol Röntgen LWS Röntgen Abdomen Rauchen (20 Zig/Tag)	3+2 bis 4+0 0 bis 2 1 bis 2 3+2 6+2 Frühschwangerschaft
#3	27+1 Gewicht zwischen 10er und 25er Perzentile	Vorhof-Septum-Defekt (ASD II), Pulmonalarterienstenose links, Pyelektasie, Amnioninfektionssyndrom	Etoricoxib Diclofenac (kutan)	3 bis 4 1+5 bis 4+5
#4	41+1 Gewicht zwischen 25er und 50er Perzentile	Transposition der großen Gefäße Ventrikel-Septum-Defekt (VSD)	Celecoxib 200mg/Tag Tetrazepam 50mg/Tag Ibuprofen 2400 mg/Tag bei Bedarf Fluticason/Salmeterol (inhalativ) Salbutamol (inhalativ) Rauchen10/Zig/Tag	0 bis 8+5 0 bis 8+5 0 bis 8+5 Gesamte Schwangerschaft 0 bis 11+6, Bedarfsmedikation 0 bis 8+5

*anamnestisch ein vorheriges Kind: DiGeorge Syndrom

ASD= Atrium-Septum-Defekt/Vorhof-Septum-Defekt, VSD =Ventrikel-Septum-Defekt

4.7 RETROSPEKTIVE FALLBERICHTE

Als retrospektiv gelten Fälle, bei denen der Schwangerschaftsausgang bereits bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie bekannt ist. In dem Studienzeitraum Januar 2000 bis Mai 2016 gab es insgesamt 5 retrospektive Meldungen mit einer Coxib-Exposition in der Schwangerschaft. Bei drei dieser Meldungen wurde von einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon berichtet. Weitere Informationen sind in der folgenden Tab. 12 aufgeführt.

Bei 2 der 3 Fälle handelte es sich um lebendgeborene Kinder mit mehreren Organfehlbildungen. Ein Kind (#1) wies einen persistierenden DA, ein persistierendes Foramen Ovale, eine kongenitale Analatresie/rektovesikale Fistel, eine Ösophagus Atresie und eine tracheoösophageale Fistel auf. Bei einem weiteren Kind mit neonataler Asphyxie wurden (#2) ein persistierendes Foramen Ovale, ein vorzeitiger Verschluss des DA, eine Trikuspidalinsuffizienz, Hypertrophie des rechten Ventrikels, und eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert. In dem 3. Fall (#3) war die Schwangere an einer Amyotrophen Lateralsklerose erkrankt. Aus diesem Grund entschied sich die Schwangere in der 23. SSW für einen Schwangerschaftsabbruch. Eine Autopsie des Fetus ergab keine Hinweise auf äußere oder innere Fehlbildungen.

Tab. 12: Schwangerschaftsverläufe der retrospektiven Fälle der Coxibkohorte mit einer Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft

Fall	Coxib-Exposition, SSW, Dosierung	Behandlungsindikation	Schwangerschaftsausgang, SSW bei Geburt, Gewicht (Perzentilenbereich)	Fehlbildungen/Anmerkungen*	Komedikation im 1. Trimenon/ Dosierung
#1	Etoricoxib, 4 bis 6, 120mg/Tag	Bandscheibenvorfall	Lebendgeburt, 37+6, Zwischen 50. und 75. Perzentile	Persistierendes Foramen Ovale Persistierender Ductus arteriosus Botalli Rektovesikale Fistel/Analatresie Ösophagus-Atresie/Tracheo-ösophageale Fistel	Dalteparin 2500 I.E. Metamizol 4x50mg/Tag Oxycodon 2x10mg/Tag Tetrazepam 50mg/Tag Pantoprazol 40mg/Tag
#2	Celecoxib, 0 bis 40+5,	Nicht spezifizierter Schmerz	Lebendgeburt, 40+5, 75. Perzentile	Vorzeitiger Verschluss Ductus arteriosus Botalli Persistierendes Foramen Ovale Trikuspidalinsuffizienz Rechte Ventrikelhypertrophie Asphyxia neonatorum Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	Tramadol n.a. Clobazam n.a. Omeprazol, n.a. Diclofenac n.a. Scopolamin n.a. Rauchen gesamte Schwangerschaft
#3	Etoricoxib, 9+5 bis 23, 90 mg/Tag, Bedarfsmedikation	Nicht spezifizierter Schmerz	Elektiver Schwangerschaftsabbruch, 23, Zwischen 90. und 97. Perzentile	Medizinische Indikation: Amyotrophe Lateralsklerose Keine Fehlbildungen in der Autopsie	Riluzol 100mg/Tag Agomelatin 50 mg/Tag Mirtazapin 15mg/Tag

*Große und kleine Fehlbildungen, Anmerkungen zum Schwangerschaftsausgang und Kind
Legende: SSW, Schwangerschaftswoche; * exklusive Routine-Supplementationen z.B. Folsäure
I.E.= Injektions-Einheiten

5 DISKUSSION

Diese Kohortenstudie mit 174 exponierten Schwangerschaften ist bisher die einzige Studie, die das teratogene Risiko spezifisch im Hinblick auf eine Coxib-Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft beim Menschen analysiert. Obwohl die Therapie mit Coxiben in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, wird anhand dieser Studie mit 174 exponierten Schwangeren deutlich, dass diese Substanzgruppe dennoch, aus unterschiedlichen Gründen, im 1. Trimenon der Schwangerschaft und auch darüber hinaus eingesetzt wird. Speziell die Substanzgruppe der Coxibe ist in bisherigen NSAID-Studien unterrepräsentiert, da entweder auf Subgruppenanalysen einzelner NSAID-Wirkstoffe verzichtet wurde oder Coxib-Expositionen in der Schwangerschaft nur in geringer Fallzahl vorlagen und eine Auswertung nicht möglich war. Um die Auswirkungen einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon für die Entstehung angeborener großer Fehlbildungen und für Spontanaborte besser einschätzen zu können, bedarf es sicher weiterer, aussagekräftiger Studien. Die hier durchgeführte Beobachtungsstudie stellt jedoch eine erste fokussierte Auswertung für diese Fragestellung dar.

5.1 INTERPRETATION DER STUDIENERGEBNISSE

5.1.1 Angeborene Fehlbildungen

Die Auswertung in dieser Studie umfasste große und kleine Fehlbildungen bzw. Anomalien, sowie genetische Störungen. Dabei konnte für die Coxibe kein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen bei einer Exposition im 1. Trimenon nachgewiesen werden. Die Raten für große Fehlbildungen der Coxibkohorte und der Kontrollkohorte waren mit 2,9% vs. 2,7% vergleichbar. Die Prävalenz großer Fehlbildungen wird in der Normalbevölkerung mit 2% bis 8% angegeben und ist von der jeweiligen Erfassungsmethode der Fehlbildungsregister abhängig (3, 4). EUROCAT gibt für die Jahre 2000 bis 2017 eine Prävalenz von 2,62% an (5). Damit liegt die Häufigkeit großer Fehlbildungen der Coxibkohorte in dem von EUROCAT angegebenen Bereich. Dadurch, dass die Fehlbildungsklassifikation für diese Studie nach der EUROCAT-Klassifikation erfolgte, kann sich die ermittelte Fehlbildungshäufigkeit der Coxibkohorte an den Fehlbildungsprävalenzen von EUROCAT orientieren. Es ist allerdings zu betonen, dass Fehlbildungshäufigkeiten unterschiedlicher Register und Studienkohorten aus methodischen Gründen nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar sind.

Verfahrensweisen der Datenerhebung können sich ebenso unterscheiden wie die Methodik der Datenauswertung und die Endpunktdefinitionen, hier vor allem die Fehlbildungsdefinitionen. Dies muss bei der Interpretation von Studienergebnissen beachtet werden (3).

Bei der Klassifizierung durch ein Expertenteam des PVZ Embryonaltoxikologie wurden Fehlbildungen entsprechend den EUROCAT-Richtlinien in kleine und große Fehlbildungen, sowie in genetische Störungen eingeteilt und bestimmten Organsystemen zugeordnet. Um Verzerrungen der Studienergebnisse durch bewusste oder unbewusste Erwartungshaltungen des Untersuchers auszuschließen, erfolgte die Klassifizierung hinsichtlich des Expositionsstatus verblindet. Innerhalb der Studienkohorte wurde demnach standardisiert vorgegangen.

Wirkstoffübergreifend wurden NSAID als Gruppe bereits in mehreren Studien von anderen Arbeitsgruppen untersucht und hinsichtlich ihres Risikos für angeborene große Fehlbildungen kontrovers diskutiert. Große bevölkerungsbasierte Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien konnten kein erhöhtes Risiko für angeborene große Fehlbildungen bei einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft nachweisen (39, 42, 69, 74): Nielsen et al. untersuchten in einer Kohortenstudie mit 1462 exponierten Schwangeren das Fehlbildungsrisiko der NSAID als Gesamtgruppe und konnten bei einer Exposition im 1. Trimenon-übergreifend kein erhöhtes Risiko für angeborene große Fehlbildungen feststellen. Eine Subgruppenanalyse einzelner Substanzen erfolgte nicht (69). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine bevölkerungsbasierte norwegische Kohortenstudie mit 6511 exponierten Schwangeren von Nezvalova-Henriksen et al., in der nach einer Exposition mit den NSAID Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Piroxicam kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko festgestellt wurde. Ein Vorteil dieser norwegischen Studie für die Vermeidung von Erinnerungsbias stellt die prospektive Datenerhebung dar. Grundsätzlich ist auch die Subgruppenanalyse einzelner NSAID Substanzen als positiv zu werten, die durch die hohe Fallzahl möglich war. Coxibe sind jedoch darin nicht berücksichtigt worden (74). Eine retrospektive Kohortenstudie von Daniel et al. untersuchte NSAID-Expositionen spezifisch im Hinblick auf das 1. Trimenon der Schwangerschaft und stellte kein allgemein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen nach

NSAID-Expositionen (OR adj. 1.07, 95% KI: 0.96–1.21), auch nicht für Coxib-Expositionen (OR adj. 1.40, 95% KI: 0.70–2.78) fest.

In der o.g. Studie von Daniel et al. wurde mittels einer Subgruppenanalyse für Coxib-Expositionen im 1. Trimenon ein höheres Risiko speziell für muskuloskelettale Fehlbildungen beschrieben (OR adj. 3.39, 95% KI: 1.37–8.34). Dieses muss jedoch vor dem Hintergrund der sehr geringen Fallzahl von lediglich 5 Schwangeren mit einer Coxib-Exposition kritisch betrachtet werden (39).

Ein Zusammenhang von muskulären Ventrikel-Septum-Defekten und einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft wurde in einer Fall-Kontroll-Studie von Cleves et al. untersucht. Das Vorkommen von muskulären Ventrikel-Septum-Defekten bei Kindern von Schwangeren mit einer NSAID-Exposition im 1. Trimenon war dort nicht signifikant häufiger. Eine Subgruppenanalyse einzelner NSAID-Substanzen erfolgte nicht. Die Ergebnisse der Studie sollten aufgrund der geringen Fallzahl der Studienkohorte (n=168) vorsichtig interpretiert werden (42). Eine prospektive Kohortenstudie von Cassina et al. mit 145 exponierten Schwangeren, in der allein die Exposition von Diclofenac in der Frühschwangerschaft untersucht wurde stellte kein höheres Risiko für angeborene Fehlbildungen fest (128).

In anderen Risikostudien, die die Gesamtheit der NSAID-Gruppe in Hinblick auf angeborene Fehlbildungen analysierten, wurde für die Gesamtgruppe der NSAID ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko speziell für Omphalozele, Gastroschisis und orofasiale Fehlbildungen festgestellt (40, 43). Die genannten Fehlbildungen wurden in der vorliegenden Kohortenstudie nicht identifiziert.

Alle 4 Kinder mit Fehlbildungen in unserer Coxibkohorte waren von, allerdings heterogenen, Fehlbildungen am Herzen betroffen. Es wurden auch andernorts NSAID-Studien publiziert, in denen ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen beobachtet wurde (44, 45, 73): Ericson et al. stellten in ihrer prospektiven Kohortenstudie basierend auf Dokumentationen aus Krankenakten Schwangerer ein signifikant höheres Risiko für große Herzfehlbildungen im Zusammenhang mit NSAID wirkstoffübergreifend fest. Es wurden insbesondere ventrikuläre und atriale Septumdefekte beschrieben. Ein erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen konnte nach einer Subgruppenanalyse einzelner Substanzen keinem spezifischen NSAID zugeordnet werden. Coxibe befanden sich nicht unter den analysierten NSAID. Limitierend ergab sich, dass

in der Mehrheit der Studienfälle die Behandlungsindikation für die NSAID-Einnahme der Schwangeren unbekannt war, sodass eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch mütterliche Grunderkrankungen, wie beispielsweise virale Infektionen und andere Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich war der genaue Zeitpunkt der NSAID-Exposition im 1. Trimenon häufig nicht bekannt (73). In einer Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2006 von Ofori et al. wurde für die Gesamtgruppe der NSAID eine höhere Rate angeborener Fehlbildungen, auch für kardiale Septumdefekte nach einer Exposition im 1. Trimenon nachgewiesen (OR adj. 3.34, 95% KI: 1.87–5.98). Die Fehlbildungsrate für große und kleine Fehlbildungen, sowie für chromosomale Anomalien lag in der Studie bei 8,8%. Nachdem kleine Organfehlbildungen ausgeschlossen wurden, lag die Rate für große angeborene Organfehlbildungen, inklusive chromosomaler Anomalien, bei 5,21%. Nach einer Subgruppenanalyse einzelner NSAID-Substanzen wurde ausschließlich für Ibuprofen eine statistisch signifikante Häufung kardialer Septumdefekte gezeigt ($p < 0,01$). Für die Coxibe Rofecoxib und Celecoxib, die sich in geringer Anzahl unter den exponierten NSAID befanden (insgesamt 21 Exponierte), wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Die Einnahme „freiverkäuflicher“ NSAID (z.B. Ibuprofen) konnte für Schwangere, die in der Studie als „nicht exponiert“ eingestuft wurden, nicht ausgeschlossen werden. Weitere Limitationen der Studie waren die fehlende Angabe des genauen Expositionszeitraums der NSAID-Einnahme in der Schwangerschaft, sowie fehlende Angaben zum Alkohol- und Nikotinkonsum der Schwangeren (44). Van Gelder et al. diskutierten in ihrer prospektiven Kohortenstudie einen möglichen Zusammenhang einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft mit einem höheren Risiko für kardiale Septumdefekte. In der Studie wurde kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen nach NSAID-Expositionen im 1. Trimenon der Schwangerschaft festgestellt (OR adj. 0,7, 95% KI: 0,4-1,1). Es zeigte sich jedoch in einer separaten Expositionszeitanalyse ein leicht erhöhtes OR für atriale Septumdefekte nach einer NSAID-Exposition in der SSW 5 bis 8 des 1. Trimenons (OR adj. 1,6, 95% KI: 0,7-3,9). Der postulierte Zusammenhang kardialer Septumdefekte mit einer NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft basierte auf lediglich 2 exponierten Fällen und erwies sich als statistisch nicht signifikant. Bei den beiden Fällen bestand jeweils eine kombinierte Einnahme von Ibuprofen und Diclofenac bzw. Ibuprofen und Ketoprofen (45).

Eine Limitation von Studien, die NSAID ausschließlich als Gesamtgruppe untersuchen, ergibt sich möglicherweise daraus, dass sich das Fehlbildungspotenzial einzelner NSAID-Wirkstoffe

unterscheiden könnte. Für Naproxen beispielsweise wurde in der Vergangenheit ein häufigeres Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten diskutiert und für Ibuprofen ein erhöhtes Risiko für angeborene kardiale Septumdefekte (43, 44). Möglicherweise unterscheidet sich demnach auch das Sicherheitsprofil der Coxibe von dem der nicht-selektiven NSAID in der Schwangerschaft. Studien, die das Risiko der Coxibe für angeborene Fehlbildungen spezifisch im Hinblick auf eine Exposition im 1. Trimenon untersucht haben, liegen jedoch bisher für den Vergleich nicht vor. Tierexperimentelle Hinweise auf angeborene Herzfehlbildungen bei einer intrauterinen Coxib-Exposition liegen zwar vor, sind aber nur begrenzt auf den Menschen übertragbar (75, 129). Im Tiermodell konnten kardiovaskuläre Fehlbildungen bei Kaninchen nach einer Behandlung der Muttertiere mit der Substanz Etoricoxib festgestellt werden. Die verabreichte Dosis entsprach der 1,5-fach höheren üblichen Dosis für den Menschen (75, 97). Laut Celecoxib- Fachinformation führten nach Angaben des Herstellers tierexperimentelle Untersuchungen zu einem Auftreten von kardiovaskulären Fehlbildungen bei Kaninchenföten, deren Muttertiere mit der 6-fachen bzw. 3-fachen maximalen Tagesdosis des Menschen behandelt wurden (76).

Herzfehlbildungen stellen insgesamt die häufigsten kongenitalen Fehlbildungen dar und werden in Deutschland mit einer Prävalenz von ca. 1% angegeben (130). EUROCAT gibt für kongenitale Herzfehler eine Prävalenz von 0,65% an (126, 127). In der Coxibkohorte dieser Studie wurden bei einer Kohortengröße von n=174 4 unterschiedliche Herzfehlbildungen beobachtet, darunter 2 Kinder, die einen atrialen Septumdefekt (ASD) des Typ II (Ostium-secundum-Typ) aufwiesen und 2 Kinder mit einer Transposition der großen Gefäße, eines davon in Kombination mit einem Ventrikel-Septum-Defekt (VSD). Der VSD ist unter den Herzfehlern der häufigste (131). Zusammen werden ventrikuläre und atriale Septumdefekte nach EUROCAT mit einer Prävalenz von 0,48% für die Normalbevölkerung angegeben, während die Transposition der großen Gefäße eine seltene Herzfehlbildung darstellt und mit einer Prävalenz von 0,03% angegeben wird (126). Als Limitation ist die eingeschränkte Kohortengröße zu betonen, weshalb insgesamt die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen.

Da sich die Organe zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Embryonalentwicklung entwickeln (siehe Einleitung, Abb. 1), spielt der Expositionszeitpunkt im 1. Trimenon eine wichtige Rolle. Durch das standardisierte Vorgehen in der Datenerhebung im Vorfeld der

Studie war es möglich, bei sehr vielen exponierten Schwangerschaften den genauen Zeitraum der Coxib-Exposition der Studienfälle zu erfassen. Für die berichteten angeborenen Fehlbildungen in der Coxibkohorte wird im Folgenden dargestellt, inwieweit die Coxib-Exposition im sensiblen Embryogenesezeitraum für die Organstörung bestand. Die frühe embryonale Herzentwicklung findet bereits ab Mitte der 3. Embryonalwoche bis zur 7. Embryonalwoche (20. bis 50. Tag p.c.) statt (129). Die Angabe der Embryonalwoche bezieht sich auf den Zeitpunkt ab der Befruchtung. Um das Gestationsalter nach dem 1. Tag der letzten Menstruationsblutung zu erhalten, müssen dem Embryonalalter jeweils 2 Wochen hinzugezählt werden. Im Falle der embryonalen Herzentwicklung würde das dem Gestationsalter der 5. bis 9. SSW p.m. entsprechen. Mitte der 4. Embryonalwoche beginnt die Septierung des primitiven Vorhofs und des primitiven Ventrikels, welche größtenteils Ende der 5. Embryonalwoche abgeschlossen ist. Die Septierung des Conus (Bulbus) cordis und des Truncus arteriosus beginnt in der 5. Embryonalwoche und führt schlussendlich zu der Bildung zweier arterieller Kanäle der Ausflussbahn des gekammerten Herzens (Aorta und Truncus pulmonalis). In diesem kritischen Zeitraum mit einem Beginn in der 5. Embryonalwoche (entspricht der 7. SSW p.m.) wird die Entstehung von konotrunkalen⁹ angeborenen Herzfehlbildungen, wie etwa die Transposition der großen Gefäße, angenommen (129, 132, 133).

In der Coxibkohorte waren 3 von 4 Schwangerschaften, aus denen Kinder mit großen Fehlbildungen des Herzens hervorgingen, in der 3. bis 4. SSW p.m. mit einem Coxib exponiert. Zu dem entsprechenden Zeitpunkt der 1. bis 2. SSW nach der Befruchtung hat die embryonale Herzentwicklung noch nicht begonnen, sodass ein kausaler Zusammenhang zwischen Coxib-Exposition und den Fehlbildungen des Herzens in diesen 3 Fällen nicht wahrscheinlich ist. In der 4. Schwangerschaft, aus der ein Kind mit einer Transposition der großen Gefäße, kombiniert mit einem VSD hervorging, schloss der Zeitraum der Coxib-Exposition von SSW 0 bis 8+5 p.m. den Zeitpunkt der Herzentwicklung ein. Die Entstehung eines VSD durch einen gestörten Prozess der embryonalen Ventrikelseptierung und die Entwicklung einer Transposition der großen Gefäße durch einen externen Störfaktor, wie eine Coxib-Einnahme, wäre demnach denkbar.

⁹ Konotrunkal: Die Ausflussbahn des gekammerten Herzens betreffend

Unter den 3 Fällen, die uns retrospektiv berichtet wurden und bei denen eine Coxib-Exposition im 1. Trimenon bestand, waren 2 reifgeborene Kinder mit angeborenen Fehlbildungen und ein Fetus ohne nachweisbare Fehlbildungen. Bei Kind #1 bestanden multiple Fehlbildungen (Herzfehlbildung, Ösophagusatresie mit Fistel, Analtresie mit Fistelbildung) an verschiedenen Organsystemen. In der Zusammenschau wäre bei diesem Kind eine genetische Störung als Ursache denkbar. Bei Kind #2 bestand die Coxibexposition nicht nur im 1. Trimenon, sondern darüber hinaus auch im 2. und 3. Trimenon bis zur Geburt. Die berichteten Herzauffälligkeiten und die persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen sprechen für einen fetotoxischen Effekt, der durch die langfristige Coxibeinnahme aufgetreten ist. Ein bestimmtes Signal für eine spezifische Fehlbildung war bei den beiden retrospektiven Fallberichten nicht erkennbar.

Für die Coxibe ist die Datenlage in NSAID-Studien, die eine Exposition im 1. Trimenon auf das Vorliegen angeborener großer Fehlbildungen untersuchen, nach wie vor unzureichend, sodass für diese Substanzgruppe keine konkreten Aussagen getroffen werden können. Ein möglicher negativer Effekt einer Coxib-Exposition im frühen 1. Trimenon auf die Herzentwicklung ist nicht ausgeschlossen, muss jedoch vor der allgemeinen Prävalenz für Herzfehlbildungen in der Durchschnittsbevölkerung kritisch betrachtet werden.

Ergänzend muss erwähnt werden, dass eine Exposition mit NSAID im späten 2. und im 3. Trimenon der Schwangerschaft zu einem vorzeitigen intrauterinen Verschluss des fetalen Ductus arteriosus Botalli und zu nephrotoxischen Effekten führen kann, worüber es in der Literatur zahlreiche ältere und neuere Fallberichte gibt (32-34, 36, 83-89, 91-94). Negative Auswirkungen der NSAID auf die fetale Nierenfunktion und Effekte auf den fetalen DA wurden in der Literatur auch für die Coxibe, speziell für Rofecoxib, beschrieben. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie von Groom et al. wurde die Therapiesicherheit und Effektivität von Rofecoxib als Langzeit-Tokolytikum in der Spätschwangerschaft untersucht (TOCOX-Studie). Für eine Exposition mit Rofecoxib im 3. Trimenon wurde eine signifikante, aber reversible Reduktion der fetalen Nierenfunktion und Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit im fetalen DA nachgewiesen. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Kohortengröße der Schwangeren mit Rofecoxib-Exposition (n=51) eingeschränkt (95). Auswirkungen einer Coxib-Exposition im 3. Trimenon

auf den fetalen DA oder in Bezug auf die fetale Nierenfunktion waren keine Fragestellung dieser vorliegenden Arbeit.

5.1.2 Schwangerschaftsverluste

In einigen Studien wird eine Assoziation zwischen mütterlicher NSAID-Exposition um den Zeitpunkt der Konzeption und in der Frühschwangerschaft und einem häufigeren Auftreten von Spontanaborten beschrieben (66-69). In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie mit 4705 Schwangerschaften, die mit einem Spontanabort endeten, untersuchte man die NSAID als Gesamtgruppe. In einer separaten Analyse einzelner NSAID-Substanzen stellte man eine erhöhte Spontanabortrate auch für die Substanzen Celecoxib (OR: 2.21, 95% KI: 1.42- 3.45) und Rofecoxib (OR: 1,83, 95% KI: 1,24-2,70), fest. Limitierend ist allerdings die geringe Fallzahl der Schwangeren, die eine Exposition mit den beiden Wirkstoffen Rofecoxib (n=39) und Celecoxib (n=30) aufwiesen. Eine der Schwächen des Studiendesigns war die mangelnde Dokumentation sporadischer Einnahmen sogenannter „Over The Counter Drugs“ (engl. für freiverkäufliche Medikamente), speziell von Ibuprofen (67). Li et al. stellten ein signifikant häufigeres Auftreten von Spontanaborten nach NSAID-Expositionen in der Frühschwangerschaft fest. Subgruppenanalysen für einzelne NSAID-Wirkstoffe wurden nicht durchgeführt (68). In einer Fall-Kontroll-Studie des Jahres 2001 von Nielsen et al. wurde eine Kohorte schwangerer Frauen deren Schwangerschaft in einem Spontanabort endete und in der eine NSAID-Exposition in der Frühschwangerschaft stattgefunden hatte, mit einer nicht-exponierten Kontrollkohorte mit lebendgeborenen Kindern verglichen. Das Auftreten von Spontanaborten war in der Studie signifikant häufiger mit NSAID-Exposition in der Schwangerschaft assoziiert. Für die statistische Analyse wurden jeweils 5 Expositionszeitfenster für die Verschreibung eines NSAID vor dem stattgefundenen Spontanabort gebildet. Die Daten der Studie basierten auf Aufzeichnungen von Rezepteinlösungen und Verschreibungen durch das nationale Gesundheitssystem und Apotheken. Das Gestationsalter bei der NSAID-Exposition und der Nikotinkonsum der Schwangeren waren in der Studie unbekannt (69). Bei einer späteren Re-Analyse der Studienergebnisse im Jahre 2004 wurde nachträglich für das Gestationsalter adjustiert, wonach für die zuvor beobachtete Assoziation einer NSAID-Exposition und dem Risiko für Spontanaborte (in allen 5 Expositionszeitfenstern) keine statistische Signifikanz mehr erreicht wurde (66).

In dieser vorliegenden Arbeit war die Spontanabortrate der Coxibkohorte im Vergleich zur

Kontrollkohorte nicht erhöht (14.3% vs. 20.0%) (HR adj. 0.87, 95% KI: 0.49–1.56). Dieses Ergebnis ist mit Beobachtungen anderer NSAID-Studien vergleichbar, in denen ebenfalls kein erhöhtes Spontanabortrisiko bei einer Exposition mit NSAID in der Schwangerschaft festgestellt wurde (70, 71). Daniel et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie das Spontanabortrisiko von NSAID bei einer nicht auf das 1. Trimenon beschränkten Exposition. Nach Analysen der einzelnen Substanzgruppen konnte für die Coxibe keine erhöhte Spontanabortrate festgestellt werden (HR adj. 1.43, 95% KI: 0.79–2.59). Limitierend für die Substanzgruppe der Coxibe ist die geringe Fallzahl von 71 der insgesamt 4495 exponierten Schwangeren (Anteil=1,6%) (71). Eine weitere Kohortenstudie mit einer prospektiven Datenerfassung von Edwards et al. untersuchte bei 1185 Schwangeren eine Exposition mit der Gesamtgruppe freiverkäuflicher NSAID im 1. Trimenon und stellte keine erhöhte Spontanabortrate fest. Eine Subgruppenanalyse einzelner Substanzen erfolgte nicht. Da die Daten der Studie auf medizinischen Aufnahmeberichten und Interviews aus Ersttrimester-Untersuchungen basierten und der Schwangerschaftsausgang durch die Schwangeren selbst berichtet wurde, kann ein Erinnerungsbias bei dieser Studie nicht ausgeschlossen werden (70).

Tierexperimentell wurde speziell für die Substanz Celecoxib ein Verlust von Embryonen nach einer in utero Exposition festgestellt. Allerdings entsprach die verabreichte Testdosis laut Autoren nicht der üblichen therapeutischen Dosis für den Menschen, sondern lag bei einer täglichen Dosis Celecoxib von 10 bis 40 mg/kg Körpergewicht von Tag 13 bis zum Ende der Schwangerschaft (72). Die für den Menschen empfohlene tägliche Maximaldosis von 2x200 mg Celecoxib liegt - bezogen auf das Körpergewicht - deutlich darunter (76).

Auf Basis der aktuellen Studienlage kann das Risiko für Spontanaborte nach Coxib-Exposition im 1. Trimenon nicht ausreichend eingeschätzt werden. Es gibt nach aktuellem Wissensstand keine vergleichbaren Studien zur Coxib-Exposition im 1. Trimenon, die das Risiko für Spontanaborte speziell für diese Wirkstoffe untersuchen. Die Prävalenz für klinisch bemerkte Spontanaborte wird in der Allgemeinbevölkerung mit etwa 15% angegeben und ist mit der Spontanabortrate unserer Coxibkohorte vergleichbar (134).

Elektive Schwangerschaftsabbrüche waren in der Coxibkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte signifikant häufiger (Rate elektiver Schwangerschaftsabbrüche: 17,5% vs. 7%, (HR adj. 2,12, 95% KI: 1,13-3,97). Es überwogen dabei die Schwangerschaftsabbrüche aus

sozialer Indikation. Zu den Ursachen und den Beweggründen in Bezug auf die Entscheidung, einen Schwangerschaftsabbruch durchführen zu lassen, kann diese Studie keine Erklärung liefern. Die Rate der Schwangerschaftsabbrüche wurde deshalb in die Auswertung mit einbezogen, weil sie neben Lebendgeburten, Spontanaborten und Totgeburten als konkurrierendes Ereignis mit zu berücksichtigen ist. Ein kausaler Zusammenhang einer Coxib-Exposition in der Schwangerschaft und dem häufigeren Auftreten elektiver Schwangerschaftsabbrüche ist aus der Studienausswertung nicht abzuleiten. Die kritischere Einstellung der Schwangeren in der Coxibkohorte zum Eintritt der Schwangerschaft insgesamt könnte ein Faktor für die vermehrten elektiven Schwangerschaftsabbrüche aus sozialer Indikation darstellen. Die Schwangerschaft war in der Coxibkohorte bei durchschnittlich 5,5% der Mütter primär nicht gewünscht, im Vergleich zu 0,7% nicht-gewünschten Schwangerschaften in der Kontrollkohorte. Auch könnte der bisher unzureichende Erfahrungsumfang für die Coxibe im 1. Trimenon einen Einfluss gehabt haben. Zudem kann die Grunderkrankung der Schwangeren eine Rolle für diese Entscheidung gespielt haben. Die Behandlungsindikationen für eine Einnahme von Coxiben wurden in dieser Studie ausgewertet und stellen überwiegend rheumatische Erkrankungen und entzündliche Schmerzen dar. Diese können insbesondere bei chronischen Verläufen eine starke Belastung für die Schwangere, nicht zuletzt auch für die psychische Gesundheit der Schwangeren darstellen (23, 135). Die Beweggründe und Motive hinter elektiven Schwangerschaftsabbrüchen aus sozialer Indikation wurden in dieser Studie nicht ermittelt.

5.1.3 Mütterliche Charakteristika und Behandlungsindikationen

In der vorliegenden Arbeit wurden die mütterlichen Charakteristika der Studienkohorten systematisch ausgewertet, um zu zeigen, dass die beiden Studienkohorten miteinander vergleichbar sind. Über dieses Vorgehen sollten mütterliche Faktoren, die auf einen Selektionsbias der beiden Studienkohorten hinweisen können, erkannt werden. Unterschiede in den beiden Studienkohorten können u.a. durch mütterliche Grunderkrankungen hervorgerufen werden, die als potenzielle Confounder die Studienergebnisse verzerren können.

Die Schwangeren der Coxibkohorte litten häufig an einer rheumatischen Grunderkrankung und entzündlich bedingten Schmerzen (37,9%), welche die Hauptindikationen für den Einsatz der Coxibe darstellen. Über die Hälfte der schwangeren Frauen mit mütterlichen Grunderkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis waren an einer RA erkrankt. Eine

rheumatische Grunderkrankung wird in der Schwangerschaft *per se* nicht als Risikofaktor für angeborene Fehlbildungen vermutet, auch nicht eine mütterliche RA (110, 136-139). In der Literatur wurden negative Einflüsse einer mütterlichen rheumatischen Grunderkrankung auf den Schwangerschaftsverlauf mehrfach diskutiert. Es wurden insbesondere Studien publiziert, die von einem höheren Risiko für Frühgeburtlichkeit, Kaiserschnittentbindungen, vaginalen Blutungen, intrauterine Wachstumsstörungen bzw. über ein niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder von Frauen mit einer rheumatischen Grunderkrankung berichten.

Wallenius et al. beschrieben ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von vaginalen Blutungen, elektiven Kaiserschnittentbindungen und Frühgeburtlichkeit bei Schwangeren mit einer RA als Grunderkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung (110). Bei schwangeren Frauen mit juveniler idiopathischer Arthritis zeigte sich in einer australischen Studie ein erhöhtes Risiko für mütterliche Präeklampsie und postpartale Blutungen, jedoch nicht für Frühgeburtlichkeit und häufigere Kaiserschnittentbindungen (139). Reed et al. stellten im Jahre 2006 in einer publizierten, amerikanischen Kohortenstudie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit von Frauen mit RA heraus. Ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen wurde nicht beobachtet (137). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, die darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für ein niedrigeres Geburtsgewicht und intrauterine Wachstumsstörungen der Kinder beobachten konnten (138, 140, 141). In einer Fall-Kontroll-Studie, die den Schwangerschaftsausgang von Schwangeren mit RA im Vergleich zu Schwangeren ohne RA auswertete, wurde eine nicht-signifikante Häufung angeborener Fehlbildungen bei Kindern von Frauen mit RA festgestellt (OR adj. 1.32; 95% KI, 0.98–1.79). Diese Ergebnisse sollten zurückhaltend interpretiert werden, da unbekannte Einflussfaktoren zu der Häufung angeborener Fehlbildungen der Kinder geführt haben könnten, wie beispielsweise eine medikamentös-antirheumatische Therapie der Schwangeren (142). Der mögliche Effekt einer mütterlichen Komedikation mit NSAID, Glukokortikoiden und TNF-alpha-Inhibitoren und auch mit bekannten teratogenen Arzneimitteln der Rheumatologie ist ein Problemfeld in den meisten Studien, die Auswirkungen mütterlicher rheumatischer Grunderkrankungen auf den Schwangerschaftsausgang untersuchen (114, 137). In dieser vorliegenden Studie wurden Expositionen mit bekannten Teratogenen ausgeschlossen.

Die Auswertung der Expositionsdauer der Schwangeren der Coxibkohorte zeigte, dass kurze Einnahmezeiträume zwischen 1 bis einschl. 7 Tagen mit einem Anteil von 45,2% am häufigsten waren. Die uneingeschränkte Verschreibungspflicht der Coxibe mit konkret benannten

Anwendungsgebieten und die geltende Kontraindikation in der gesamten Schwangerschaft (28, 76, 97, 98, 117) können einer der Gründe dafür sein. In diesem Kontext können Langzeiteinnahmen in der Schwangerschaft mit Medikamenten wie der Coxibe auf chronische mütterliche Grunderkrankungen hinweisen. In einer separaten Auswertung zeigte sich in der Coxibkohorte bei den Schwangeren mit einem Einnahmebeginn bereits vor der Schwangerschaft, dass Langzeiteinnahmen (definiert als Einnahmedauer >7 Tage), im Vergleich zu den Kurzzeiteinnahmen überwogen und dass diese Schwangeren überwiegend chronische Schmerzen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises aufwiesen. Im Falle einer mütterlichen RA in der Schwangerschaft kann eine intensivere Medikamentenexposition auf eine höhere Krankheitsaktivität der Grunderkrankung hinweisen (143). Im Zusammenhang mit einer hohen Krankheitsaktivität einer mütterlichen RA wurde bereits ein negativer Einfluss auf das Geburtsgewicht der Kinder diskutiert (112). Der Einfluss einer rheumatischen Grunderkrankung in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsverlauf wurde in dieser Arbeit nicht analysiert.

5.1.4 Neonatale Charakteristika

Die Anzahl der Frühgeborenen und das mediane Gestationsalter beider Studienkohorten waren in dieser Studie vergleichbar und lieferten keinen Hinweis, dass eine Coxib-Exposition im 1. Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergeht. In der Coxibkohorte zeigte sich im Vergleich zur Kontrollkohorte eine Tendenz zu einem leicht niedrigeren Geburtsgewicht der Neugeborenen (3270 g vs. 3360 g). Die Tendenz zu einem niedrigen Geburtsgewicht bei der exponierten Studiengruppe kann viele Ursachen haben. Neben einem zufälligen Auftreten könnte das Ergebnis auch mit den mütterlichen Grunderkrankungen, oder beispielsweise dem höheren Zigarettenkonsum der Schwangeren der Coxibkohorte im Vergleich zu der Kontrollkohorte zusammenhängen. Über einen möglichen Einfluss einer rheumatischen Grunderkrankung in der Schwangerschaft für ein niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder und intrauterine Wachstumsverzögerungen wurde bereits berichtet (109, 110, 141). Allerdings ist das Geburtsgewicht auch von anderen Faktoren, wie beispielsweise der Ernährung in der Schwangerschaft abhängig (144, 145). Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor, der zu einer intrauterinen Wachstumsverzögerung führen kann, die sich in Größe, Gewicht und Kopfumfang des Kindes zeigt (144, 146). Der Nikotinkonsum der Schwangeren wurde bei der Datenerhebung und -auswertung berücksichtigt.

5.2 KRITISCHE BETRACHTUNG DER METHODIK

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie mit archivierten, aber prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverlaufsdaten, in der eine Kohorte mit einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon mit einer Kontrollkohorte aus demselben Datenpool des PVZ Embryonaltoxikologie verglichen wurde. Da randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudien an Schwangeren ethisch bedenklich sind und in der Regel nicht durchgeführt werden, stellen auf Beobachtungsdaten beruhende Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien und Verordnungsstudien bei der Untersuchung von Arzneimittelrisiken wichtige Alternativen dar. Rezepteinlöse- und Verschreibungsstudien basieren zwar meist auf großen Kohorten, allerdings ist die Einnahme des jeweiligen Medikamentes in der Regel nicht überprüfbar und ein genauer Einnahmezeitraum kann nicht ermittelt werden. Deshalb müssen daraus erhobene Ergebnisse kritisch hinterfragt werden (39, 69).

Durch das Vorgehen der Erhebung von Schwangerschaftsverlaufsdaten am PVZ Embryonaltoxikologie, die die Grundlage dieser Studie bilden, konnten die medikamentösen Expositionsdaten vergleichsweise gut erfasst werden. Häufig waren der Anfang und das Ende der Exposition mit Angabe der SSW bekannt. Da das PVZ Embryonaltoxikologie Plausibilitätskontrollen durchführt und ggf. Rückfragen gestellt werden, können fehlende bzw. ungenaue Angaben, wie beispielsweise die Schwangerschaftswoche bei Exposition, erfragt bzw. korrigiert werden. Die Angabe der Schwangerschaftswoche bei der Exposition und die Expositionsdauer mit einem Coxib sind wichtige Informationen. Je genauer die Angaben, desto besser kann ein Zusammenhang mit den Studienendpunkten ausgewertet werden. Die zeitnahe Erfassung der Studiendaten wirkt einem Erinnerungsbias entgegen. Dies gilt auch für mütterliche Komedikationen während der Schwangerschaft, die bei Erstkontakt und im Follow Up-Prozess mit erfragt werden.

Für die Ermittlung des Schwangerschaftsausgangs und der Kindsdaten wird den Eltern 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin ein standardisierter Fragebogen zugeschickt. Zu diesem Zeitpunkt ist bereits die U3-Untersuchung, im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen, erfolgt. Angeborene Fehlbildungen und Störungen sind bis zu diesem Zeitpunkt weitgehend diagnostiziert, vor allem was grobstrukturelle Anomalien betrifft. In einer großen bevölkerungsbasierten Studie aus Deutschland stellte man fest, dass über die Hälfte der kongenitalen Herzfehler im ersten Monat nach der Geburt diagnostiziert

wurden und über 80% innerhalb der ersten drei Lebensmonate (130). In einer australischen Studie von Bower et al. kam man interessanterweise zu der Erkenntnis, dass 12,5% der Fehlbildungen erst nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurden (147). Aufgrund des begrenzten Erfassungszeitraums, der zwischen der Geburt und unserer Follow Up-Erhebung liegt, ist nicht auszuschließen, dass weitere Fehlbildungen zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden oder gar unentdeckt bleiben.

Möglicherweise gibt es Unterschiede zwischen Angaben, die durch ärztliches Personal getätigt werden und den Müttern. Vorstellbar ist, dass mitunter detailliertere Auskünfte durch die Eltern bzw. Pädiater erfolgen, als durch andere Arztgruppen erhebbar sind, z.B. Psychiater oder Internisten, da diesen möglicherweise keine genauen Angaben zur Entwicklung des Säuglings vorliegen. Unzureichende oder unplausible Angaben beim Follow Up zu Schwangerschaft und Neugeborenem werden allerdings mit Hilfe von Arztbriefen, Epikrisen und telefonischen Rückfragen durch das Team des PVZ Embryotoxikologie ergänzt.

Ein weiterer Punkt, der kritisch angemerkt werden muss, ist die Vergleichbarkeit der Studienkohorten aus der Embryotox-Datenbank mit der Normalbevölkerung. Im Vergleich zur weiblichen Normalbevölkerung im fertilen Alter weisen anfragende Schwangere des PVZ-Embryonaltoxikologie überdurchschnittlich häufig einen mittleren- bzw. hohen Bildungsabschluss auf (148). Bei Frauen mit einem höheren Bildungsabschluss wird häufiger von Normalgewichtigkeit und höherem Gesundheitsbewusstsein ausgegangen (149, 150). Demnach ist es denkbar, dass diese Gruppe, unabhängig von etwaigen Expositionseinflüssen, ein günstigeres Schwangerschafts-Outcome aufweist als die Durchschnittsbevölkerung. Um daraus entstehende Selektionsbias zu vermeiden, wurde für diese Studie eine vergleichbare Kontrollkohorte aus demselben Datenbestand des PVZ Embryonaltoxikologie, aus dem auch die Coxibkohorte hervorging, erstellt (148). Die Fallauswahl der Kontrollkohorte erfolgte nach dem Zufallsprinzip wodurch ebenfalls ein Selektionsbias vermieden wird. Gleichzeitig wurde bei der Fallauswahl der Kontrollkohorte ein „Jahrgangsmatching“ durchgeführt, um strukturelle Unterschiede in der Dokumentation zu berücksichtigen. Hierzu gehören beispielsweise auch veränderte Abläufe bei den Beratungsgesprächen, der Anamneseerhebung und die Weiterentwicklung medizinisch-diagnostischer Verfahren.

Um mögliche Störvariablen/Einflussfaktoren (Confounder) innerhalb der Studienkohorten zu berücksichtigen, wurden geeignete statistische Verfahren für die vergleichende Analyse der

Beobachtungsdaten angewendet. In den Cox-Modellen wurde direkt auf Confounder adjustiert. In den Regressionsmodellen wurde eine Adjustierung mittels Propensity-Scores vorgenommen. Als mögliche Störfaktoren wurden das mütterliche Alter, BMI, Bildungsabschluss, Nikotin- und Alkoholkonsum, vorangegangene Fehlgeburten und Kinder mit Fehlbildungen bei der Berechnung berücksichtigt. Trotz der genannten methodischen Ansätze können unbekannte Einflussfaktoren und Unterschiede in den Kohorten nicht vollständig ausgeschlossen werden. Möglicherweise könnten die mütterliche Komedikation oder Grunderkrankungen bzw. Komorbiditäten auch Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Bekannte und relevante Situationen, wie eine Einnahme von teratogenen bzw. fetotoxischen Arzneistoffen in der Schwangerschaft und maligne Grunderkrankungen als potenzielle Einflussfaktoren wurden jedoch bereits bei der Studienplanung als Ausschlusskriterien definiert.

Die Ergebnisse dieser Studie sollten aufgrund der geringen Fallzahl vorsichtig interpretiert werden. Das limitierte Einsatzgebiet der Coxibe, deren Verschreibungspflicht (76, 97, 98) sowie deren Kontraindikation während der gesamten Schwangerschaft (28, 117) sind mögliche Erklärungen, weshalb trotz eines Studienzeitraum von über 16 Jahren die exponierte Studienkohorte auf n=174 beschränkt blieb.

5.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Mit dieser Beobachtungsstudie wurden erstmals wirkstoffspezifisch Auswirkungen einer Coxib-Exposition im 1. Trimenon hinsichtlich definierter Endpunkte untersucht. Diese Studie liefert keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für angeborene große Fehlbildungen nach Einnahme im 1. Trimenon, auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Aufgrund der eingeschränkten Fallzahl in der exponierten Studienkohorte müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Wegen der nach wie vor unzureichenden Datenlage besteht der Bedarf, weitere Studien zu dieser Wirkstoffgruppe durchzuführen. Coxibe gehören deshalb in der gesamten Schwangerschaft nicht zu den Mitteln der Wahl und sollten nicht angewendet werden. Ist dennoch eine Exposition erfolgt, ist nach heutigem Wissenstand kein erhebliches Risiko für Fehlbildungen oder einen Spontanabort anzunehmen. Während der Schwangerschaft sollten besser erprobte medikamentöse Alternativen zum Einsatz kommen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Twigg MJ, Lupattelli A, Nordeng H. Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;38(4):968-76.
2. Dathe K CS. The use of medication in pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019;116:783–90.
3. Annette Queißer-Luft JS. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;38(103):2464–71.
4. Rynn L. Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects - Atlanta, Georgia, 1978-2005 Internet: National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities (CDC); 2008 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm>.
5. EUROCAT. Cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2000-2017. [webpage]. Internet: EUROCAT; 2020 [updated 20.01.2020; cited 2020 Jun 18]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
6. Hultsch S, Schaefer C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Der Schmerz*. 2016;30(6):583-93.
7. Kennedy MLH. Medication management of bipolar disorder during the reproductive years. *Mental Health Clinician*. 2017;7(6):255-61.
8. Ninke T, Thoma-Jennerwein S, Blunk J, Annecke T. Anästhesie und Schmerztherapie während der Schwangerschaft. *Der Anaesthesist*. 2015;64(5):347-56.
9. Tsamantioti ES, Hashmi MF. *Teratogenic Medications*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.
10. Stephanie P. Untersuchung zum teratogenen Potential von Fluorchinolonen beim Menschen – eine Analyse der Embryotox-Datenbank [Dissertation]: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2014.
11. Schaefer C, Horst Spielmann, Klaus Vetter, and Corinna Weber-Schöndorfer. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer.; 2012.
12. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies*. 2011;51(1):6-11.
13. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL, Gervais E, Miller RK, Berard A, Koren G, Forinash A, Towers CV. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;213(6):810-5.

14. Embryotox. [webpage]. Internet: Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie Berlin; 2021 [Available from: <http://www.embryotox.de>].
15. ENTIS. Internet: European Network of Teratology Information Services (ENTIS); [cited 2021 Mar 06]. Available from: <https://www.entis-org.eu/about>.
16. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003;188(4):1039-45.
17. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2005;193(3 Pt 1):771-7.
18. Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, Anderka M, Feldkamp ML, Werler MM, Taylor LG, Trinidad J, Gilboa SM, Broussard CS. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. *Annals of Epidemiology*. 2017;27(10):645-53.e2.
19. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, Kweder S, Friedman JM, Mitchell AA, Honein MA. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(9):1013-8.
20. Lupattelli A, Picinardi M, Cantarutti A, Nordeng H. Use and Intentional Avoidance of Prescribed Medications in Pregnancy: A Cross-Sectional, Web-Based Study among 926 Women in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(11).
21. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J, and the AST. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;60(5):355-61.
22. Ray-Griffith SL, Morrison B, Stowe ZN. Chronic Pain Prevalence and Exposures during Pregnancy. *Pain Research & Management*. 2019;2019:6985164.
23. Whitten CE, Donovan M, Cristobal K. Treating chronic pain: new knowledge, more choices. *The Permanente Journal*. 2005;9(4):9-18.
24. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *The Clinical Journal of Pain*. 2005;21(2):147-53.
25. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e273-e83.
26. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006;10(4):287-333.

27. Ninke T, Thoma-Jennerwein S, Blunk J, Annecke T. Anästhesie und Schmerztherapie während der Schwangerschaft. *Der Aneesthesist*. 2015;64(5):347-56.
28. Malm H. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), muscle relaxants and antiepileptic medications. In: al. CSe, editor. *Drugs During Pregnancy and Lactation Treatment Options and Risk Assessment*. 3. ed. Elsevier: Elsevier Verlag 2015. p. 27-46.
29. Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Paterno E, Kaltenbach K, Kerzner LS, Bateman BT. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 2015;350:h2102.
30. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *International Journal of Epidemiology*. 2009;38(3):706-14.
31. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Safety*. 2006;29(5):397-419.
32. Magnani C, Moretti S, Ammenti A. Neonatal chronic renal failure associated with maternal ingestion of Nimesulide as analgesic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;116(2):244-5.
33. Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *The New England Journal of Medicine*. 1988;319(6):327-31.
34. Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LM, Santana RM, Moron AF. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2006;27(2):227-9.
35. Prefumo F, Marasini M, De Biasio P, Venturini PL. Acute premature constriction of the ductus arteriosus after maternal self-medication with nimesulide. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2008;24(1):35-8.
36. Van den Veyver IB, Moise KJ, Jr., Ou CN, Carpenter RJ, Jr. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstetrics & Gynecology*. 1993;82(4 Pt 1):500-3.
37. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997;177(2):256-9; discussion 9-61.
38. Fricke U. ATC-Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt mit Tagesdosen Internet: Wissenschaftliches Institut der AOK; 2020 [updated May 2020; cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arsneimittel-klassifikation/>.

39. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, Levy A. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(11):2163-9.
40. Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44(8):1546-51.
41. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Bmj*. 2003;327(7411):368.
42. Cleves MA, Savell VH, Jr., Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, Hobbs CA. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004;70(3):107-13.
43. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;206(3):228.e1-8.
44. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2006;77(4):268-79.
45. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2011;6(7):e22174.
46. Reutfors J, Cesta CE, Cohen JM, Bateman BT, Brauer R, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Leinonen MK, Li J, Man KKC, Pazzagli L, Schaffer A, Schink T, Wang Z, Yu Y, Zoega H, Bröms G. Antipsychotic drug use in pregnancy: A multinational study from ten countries. *Schizophrenia Research*. 2020.
47. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis & Rheumatology*. 2000;43(1):4-13.
48. Thomas Karow RL-R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie In: Karow T, editor. 26. ed2018. p. 569-90.
49. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(6):433-42.
50. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1998;38:97-120.

51. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(1):27-38.
52. Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(9):1497-513; discussion 27-8.
53. Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(14):1689-702.
54. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(11):1095-105.
55. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Journal of the American Medical Association*. 2000;284(10):1247-55.
56. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002;32(3 Suppl 1):25-32.
57. EMA. Background Information for all medicinal products containing Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib or Valdecoxib Internet: European Medicines Agency (EMA); 2005 [updated 2005 Nov 29; cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/celecoxib>.
58. D.Leopoldt. Coxibe [webpage]. Internet: Gelbe Liste Online; 2019 [updated 2019 Jan 03; cited 2020 Jun 17]. Coxib-Wirkstoffgruppen. Available from: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/coxibe>.
59. Atukorala I, Hunter DJ. Valdecoxib : the rise and fall of a COX-2 inhibitor. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14(8):1077-86.
60. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
61. Warner TD, Mitchell JA, Vane JR. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and cardiovascular events. *Lancet*. 2002;360(9346):1700-1.

62. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(11):1081-91.
63. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(3):585-94.
64. van Vliet EO, Boormans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(6):787-97.
65. Borna S, Saeidi FM. Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: randomized trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):631-4.
66. Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 2004;328(7431):109.
67. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(15):1713-20.
68. Li DK, Ferber JR, Odouli R, Quesenberry C. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;219(3):275.e1-.e8.
69. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 2001;322(7281):266-70.
70. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(1):113-22.
71. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *Canadian Medical Association Journal*. 2014;186(5):E177-82.
72. Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P. Comparison of nonselective cyclo-oxygenase (COX) inhibitor and selective COX-2 inhibitors on preimplantation loss, postimplantation loss and duration of gestation: an experimental study. *Contraception*. 2004;69(1):71-5.
73. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2001;15(4):371-5.
74. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;120(8):948-59.

75. REPROTOX. Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development [webpage]. Washington DC, USA: The Reproductive Toxicology Center; 2018 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://reprotox.org/>.
76. Fachinformation Celecoxib Internet: AbZ Pharma GmbH; 2020 [updated 2020 Feb; cited 2021 Mar 08]. Available from: <https://www.abz.de/arsneimittel/details/praeparate/praeparatedaten/detail/indikationssuche/indikation-20809,20810,20811,20815,20816,/pzn-10090257.html>.
77. Komhoff M, Wang JL, Cheng HF, Langenbach R, McKanna JA, Harris RC, Breyer MD. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney International*. 2000;57(2):414-22.
78. Mott JC. Patent ductus arteriosus: experimental aspects. *Archives of Disease in Childhood*. 1980;55(2):99-105.
79. Silbernagl S. Taschenatlas Physiologie: Thieme; 2012. 232 p.
80. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(5):824-9.
81. Schaefer C. Drug safety in pregnancy - a particular challenge. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2018;61(9):1129-38.
82. Gewillig M, Brown SC, De Catte L, Debeer A, Eyskens B, Cossey V, Van Schoubroeck D, Van Hole C, Devlieger R. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *European Heart Journal*. 2009;30(12):1530-6.
83. Bivins HA, Jr., Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1993;169(4):1065-70.
84. Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP, Lopes MA, Krebs VL, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(4):638-45.
85. Luchese S, Mânica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003;81(4):405-10, 399-404.
86. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003;38(3):492-6.
87. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *American Journal of Perinatology*. 2007;24(4):207-13.

88. Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *American Journal of Perinatology*. 2000;17(2):69-71.
89. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiology in the Young*. 2017;27(4):634-8.
90. Norton ME, Merrill J, Cooper B, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal Complications after the Administration of Indomethacin for Preterm Labor. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(22):1602-7.
91. van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1994;171(3):617-23.
92. Itskovitz J, Abramovici H, Brandes JM. Oligohydramnion, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1980;24(3):137-40.
93. Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(2):203-7.
94. Holmes RP, Stone PR. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(5 Pt 2):810-1.
95. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(6):725-30.
96. BfArM. Informationsbrief zu Onsenal® (Celecoxib) Internet: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2011 [cited 2021 Mar 06]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/info-onseal.html>.
97. unknown A. Fachinformation Etoricoxib Internet: AbZ Pharma GmbH; 2016 [cited 2021 Mar 08]. Available from: <https://www.abz.de/Arzneimittel/details/praeparate/praeparatedaten/detail/pzn-12380976.html>.
98. EMA. Produktinformation Parecoxib Internet: European Medicines Agency; 2010 [updated 2020 Jun 13; cited 2021 Mar 08]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dynastat>.
99. BfArM. Arzneimittel-Pharmakovigilanz-Risikoinformationen:Coxibe Internet: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2005 [updated 2005 Nov 03; cited 2020 Aug 20]. Available from:

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2005/RI-coxibe-bewertungsverfahren.html>.

100. Schneider M KK. Rheumatoid Arthritis: early diagnosis and disease management. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013;110: 477–84.
101. Herold G. *Innere Medizin-Kapitel: Rheumatologie*. Gerd Herold Verlag; 2017. p. 657-65.
102. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2016;8:23-36.
103. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health*. 2010;6(3):431-40; quiz 41-2.
104. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(10):1212-7.
105. Unger A, Kay A, Griffin AJ, Panayi GS. Disease activity and pregnancy associated alpha 2-glycoprotein in rheumatoid arthritis during pregnancy. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 1983;286(6367):750-2.
106. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:w13644.
107. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;59(9):1241-8.
108. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(7):466-71.
109. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis & Rheumatology*. 1999;42(6):1219-27.
110. Wallenius M, Salvesen K, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2014;93(3):302-7.
111. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Ostensen M, Forger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):64.
112. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy

- with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;60(11):3196-206.
113. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48.
 114. Weber-Schoendorfer C. Sicherheit von Antirheumatika in der Schwangerschaft. *Zeitschrift für Orthopädie und Rheumatologie*. 2019;39:226-33.
 115. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(5):1101-10.
 116. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;32(3):238-46.
 117. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Forger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbuhl C, Ostensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
 118. Fiehn C. S2e-Leitlinie-Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten AWMF online: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); 2012 [updated Mar 2018; cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-004.html>.
 119. Schneider M. Interdisziplinäre Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis Internet: AWMF online; 2004 [updated Dec 2019; cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-002.html>.
 120. Herold G. *Innere Medizin*: Gerd Herold Verlag; 2017. 657 p.
 121. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(9):735-40.
 122. Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. *Drug Safety*. 2004;27(8):591-602.
 123. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(4):492-9.
 124. Hammer GP. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *Deutsches Ärzteblatt*. 2009;106(41):664-8.

125. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Straube S, Scholz R, Hesse V, Hentschel R, Olbertz D. New Percentile Values for the Anthropometric Dimensions of Twin Neonates: Analysis of Perinatal Survey Data of 2007-2011 from all 16 States of Germany. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2014;218(6):254-60.
126. EUROCAT. Cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2011-2015. [webpage]. Internet: EUROCAT; 2020 [updated 2020 Jan 20; cited 2020 Jun 18]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
127. Dathe K, Padberg S, Hultzsich S, Kohler LM, Meixner K, Fietz AK, Tissen-Diabate T, Meister R, Schaefer C. Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(4):489-95.
128. Cassina M, De Santis M, Cesari E, van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G, Raffagnato F, Di Gianantonio E, Clementi M. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*. 2010;30(3):401-4.
129. Keith L. Moore TVNP. *Embryologie-Entwicklungsstadien-Frühentwicklung-Organogenese-Klinik*. 5. ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2007.
130. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*. 2010;222(5):321-6.
131. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1890-900.
132. Müller AM, Sarioglu N. [Congenital heart defects of the septa, endocardial cushions and the conotruncus]. *Pathologe*. 2012;33(3):205-16.
133. Lamers WH, Moorman AF. Cardiac septation: a late contribution of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. *Circulation Research*. 2002;91(2):93-103.
134. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-11.
135. Ostensen M. [Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breast feeding]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2006;65(3):217-20, 22-4.
136. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, Chambers CD. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(8):1376-82.
137. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Maternal and Child Health Journal*. 2006;10(4):361-6.

138. Skomsvoll JF, Rodevand E, Koksvik HS, Salvesen KA, von Düring V, Rygnestad T, Ostensen M. [Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Journal of the Norwegian Medical Association*. 2005;125(11):1476-8.
139. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology*. 2013;52(6):1119-25.
140. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(2):355-9.
141. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(6):1190-3.
142. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, Ekblom A, Sorensen HT, Stephansson O. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268(4):329-37.
143. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, Chambers CD. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(4):430-8.
144. Robinson JS, Moore VM, Owens JA, McMillen IC. Origins of fetal growth restriction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;92(1):13-9.
145. Osrin D, de LCAM. Maternal nutrition and fetal growth: practical issues in international health. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2000;5(3):209-19.
146. Davies DP, Abernethy M. Cigarette smoking in pregnancy: Associations with maternal weight gain and fetal growth. *Lancet*. 1976;1(7956):385-7.
147. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(4):251-5.
148. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2017;67:79-84.
149. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations. *Reproductive Toxicology*. 2008;26(1):36-41.
150. McLaren L. Socioeconomic Status and Obesity. *Epidemiologic Reviews*. 2007;29(1):29-48.

7 ERHEBUNGSBÖGEN DES PVZ EMBRYONALTOXIKOLOGIE

Schwanger Anamnese

E 2012 /

Datum: F (maternal) M (paternal) Pro Retro GI

» ANRUFER

Frau Herr

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon: Mobil/Fax:

» PATIENTIN

LR/KT/ET: SSW: Geb.:

Name: Vorname:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon: Mobil/Fax:

» ARZT

Frau Herr Gynäkologie Neuro/Psych Pädiatrie

Name: Vorname:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon: Mobil/Fax:

» AKTUELLE ANAMNESE

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

» ANDERE ERKRANKUNGEN

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

» FAMILIENANAMNESE (Beide Eltern)

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

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130, Haus 10 - 14050 Berlin
Tel.: 030-303081-11, Fax: 030-303081-22, E-Mail: embryotox@charite.de

Patientin Angehörige

Praxis Allgemein

Klinik Gynäkol.

andere Genetik

Pädiatrie

Innere

Neuro/Psy

Internet Apotheke

E-Mail Hebamme

Nikotin

Nein ≤ 5 > 5

Alkohol

Nein ≤ 1 > 1

Drogen

Nein Ja

Kontrazeption

Nein Ja

Sterilitätsbehandlung

Nein Ja

Kinderwunsch

Ja/geplant Ja/akzeptiert

indifferent Nein

Frühere Schwangerschaften

Nein Ja

1. Geburten:

2. Gesunde Kinder:

3. Aborte:

4. Extrateringravid.:

5. Totgeburten:

6. Abbrüche:

7. Kranke Kinder:

Details zu 3-7:

Follow up Nein

Einverständnis Patientin

Kontrollfall

Brief Telefon/Email/Fax

Anrufer Patientin Arzt

To Do:

LOST:

Abb. 7-1: Erhebungsbogen für anamnestische Angaben der Schwangeren, Vorderseite

Fragebogen C

Geschäftszeichen:

Follow-Up-Angaben von: Fachrichtung:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geburtsdatum:

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

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft nein ja welche:

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

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

Details:

» **Schwangerschaftsverlauf**

Folsäure nein ja Handelsname: von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann:

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann:

Ultraschall unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge normal vermindert erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut nein ja

Fruchtwaspunktion/Chorionzottenbiopsie nein ja

Details/Ergebnisse:

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

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

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

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

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

.....

Abb. 8-1: Follow Up-Fragebogen, Seite 1 von 2

Geschäftszeichen:

» **SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG**

Errechneter Geburtstermin:

- Lebendgeburt
- Fehlgeburt/Totgeburt Datum: Schwangerschaftswoche:
- Schwangerschaftsabbruch Datum: Schwangerschaftswoche:
- Grund für Schwangerschaftsabbruch mütterliche Erkrankung kindliche Auffälligkeiten persönliche Gründe
- Details und ggf. Befunde:

» **GEBURT**

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

» **KIND**

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

- Datum der Krankenhausentlassung des Kindes:
- U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): Datum: steht noch aus unauffällig auffällig
- Körpermaße bei der U3: Gewicht: Länge: Kopfumfang:
- Details zur U3 (bitte ggf. Befunde beilegen):

- Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:
- Voll gestillt nein ja bis wann:
- Teil gestillt nein ja von: bis:

» **KINDERARZT / ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

» **DATENSCHUTZ**

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

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Abb. 8-2: Follow Up-Fragebogen, Seite 2 von 2

8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Luisa-Maria Köhler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen von selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern im 1. Trimenon der Schwangerschaft - Eine Studienauswertung auf Basis der Embryotoxkohorte“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum: 24. April 2021

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Luisa-Maria Köhler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Koehler LM, Meixner K, Fietz AK, Tissen-Diabaté T, Meister R, Schaefer C. 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):489-95.

Beitrag im Einzelnen: Prüfung der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität, Selektion der Daten und Generierung der Studienkohorten auf Basis des Studienprotokolls mit den geltenden Ein- und Ausschlusskriterien, Auswertung der Behandlungsindikationen in der Coxibkohorte und Beitrag zur statischen Auswertung, Literaturrecherche, Mithilfe bei der Erstellung der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Düsseldorf, 24. April 2021

9 LEBENSLAUF

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

10 PUBLIKATION

Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Koehler LM, Meixner K, Fietz AK, Tissen-Diabaté T, Meister R, Schaefer C. 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):489-95.

11 DANKSAGUNG

Ich möchte mich besonders bei Frau PD Dr. med. Katarina Dathe für ihre intensive und großartige Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. med. Christof Schaefer danke ich sehr für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Ein außerordentlicher Dank geht an das Team der Arbeitsgruppe für medizinische Statistik und insbesondere an Anne-Katrin Fietz, die mich zusätzlich mit hilfreichen Anregungen beim Schreiben des statistischen Teils unterstützt hat. Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzen Herzen bei den ratsuchenden Schwangeren und deren betreuenden Ärzten bedanken, ohne die das Zustandekommen der Embryotoxkohorte und demnach diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre!

Meiner Mutter und meinen Großeltern danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung während des Studiums und bei der Verfassung dieser Arbeit. Meinem Mann Ron und meinen beiden Söhnen Jon Levi und Carl Louis bin ich dankbar für ihre Liebe und ihre Flexibilität!