

Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik Ulm

Leiter: Prof. Dr. Rolf Kreienberg

Teratogenität von Cumarinderivaten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Dr. med., der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Verfasser: Valentin Lorenz Maria Klant

Geburtsort: Paderborn

Vorgelegt im Jahr 2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Stoz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Hütter

Tag der Promotion: 29. 06. 2006

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 Problematik der Pränataltoxikologie.....	5
1.2 Anwendung von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft	9
1.3 Pharmakologie der einzelnen Cumarinderivate	11
1.3.1 Phenprocoumon	11
1.3.2 Acenocoumarol.....	12
1.4 Ziel dieser Arbeit	13
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Datensammlung	15
2.1.1 Beratungsstelle für Medikamente in der Schwangerschaft.....	15
2.1.2 Anfragen	15
2.1.3 Anfragegründe	16
2.1.4 Auswertung.....	17
2.2 Patientinnenauswahl	18
2.3 Kontrollkollektiv.....	18
2.4 Studienablauf.....	20
2.4.1 Angaben zur Risikoabschätzung	20
2.4.2 Angaben zum Schwangerschaftsverlauf.....	21
2.4.3 Angaben zum Schwangerschaftsausgang	21
2.4.4 Angaben zum Geburtsverlauf.....	22
2.4.5 Angaben zum Neugeborenen.....	22
2.4.6 Ergebnisauswertung.....	22
2.5 Statistische Auswertung.....	23
2.5.1 Ziel.....	23
2.5.2 Berechnung der Abortrate.....	23
2.5.3 Berechnung der Fehlbildungsrate	23
2.5.4 Fisher´s Exact Test	24
2.5.5 Wilcoxon-Test	25
3 ERGEBNISSE.....	27
3.1 Kontrollkollektiv.....	27
3.1.1 Gestationsalter bei Anfrage und Alter der Mutter	27
3.1.2 Schwangerschaftsausgang	27

3.2 Phenprocoumon	29
3.2.1 Rückmeldequote	29
3.2.2 Grund der Anwendung	29
3.2.3 Expositionszeitraum, -dauer und -dosierung	29
3.2.4 Schwangerschaftsausgang	30
3.2.5 Fehlbildungen	32
3.2.6 Statistische Auswertung	34
3.3 Acenocoumarol	35
3.3.1 Rückmeldequote	35
3.3.2 Grund der Anwendung	35
3.3.3 Expositionszeitraum, -dauer und -dosierung	36
3.3.4 Schwangerschaftsausgang	36
3.3.5 Fehlbildungen	37
3.4 Statistische Gesamtauswertung.....	37
4 DISKUSSION.....	41
4.1 Ausgangslage.....	41
4.2 Ergebnisdiskussion.....	43
4.3 Fehlerdiskussion	45
4.4 Diskussion im Literaturzusammenhang.....	46
4.5 Schlussfolgerung.....	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	54
6 LITERATURVERZEICHNIS	56

Abkürzungsverzeichnis

µg:	Mikrogramm
A:	Aborte
Ab:	Abruptiones
ACE:	angiotensin converting enzyme
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASS:	Azetylsalizylsäure
Aufl:	Auflage
Bd:	Band
bds.:	beidseits
BEL:	Beckenendlage
cm:	Zentimeter
CT:	Computertomogramm
CTG:	Cardiotokogramm
d:	Tag
EKG:	Elektrokardiogramm
ENTIS:	European Network of Teratology Information Services
et al.:	und andere
f:	Freiheitsgrad
g:	Gramm
G:	Geburten
h:	Stunde(n)
H0:	Nullhypothese
H1:	Alternativhypothese
Hrsg:	Herausgeber
I.E.:	Internationale Einheiten
IQ:	Intelligenzquotient
IUFT:	intrauteriner Fruchttod
kg:	Kilogramm
m:	männlich
mg:	Milligramm
min:	Minuten
MS:	Microsoft

n:	Zahl
OP:	Operationssaal
p. c.:	post conceptionem
p. m.:	post menstruationem
p. o.:	per os
p. p.:	post partum
p:	Signifikanzniveau
pa:	posterior-anterior
RDS:	respiratory distress syndrome
S:	Schwangerschaften
S _g :	Schwangerschaften gesamt
s. c.:	subkutan
SGA-Kinder:	Small for Gestational Age-Kinder
SGA-Rate:	Small for Gestational Age-Rate
SST:	Schwangerschaftstage
SSW:	Schwangerschaftswoche
Trim:	Trimenon
U:	Untersuchung
v. a.:	vor allem
w:	weiblich
WHO:	World Health Organisation
wk:	Woche
Z. n.:	Zustand nach
ZNS:	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Problematik der Pränataltoxikologie

Die Teratologie existiert im eigentlichen Sinne erst seit ca. 60 Jahren, als 1940/41 erstmals im Tierexperiment Missbildungen bei neugeborenen Ratten aufgrund einer Mangelernährung der Muttertiere festgestellt wurden. In dieser Zeit beschrieb auch Gregg erstmals die Röteln-Embryopathie beim Menschen. Anerkannt als Wissenschaft wurde die Teratologie jedoch erst, als 1961 die Thalidomid-Embryopathie beobachtet wurde und damit allgemeines Erschrecken und Interesse in der Bevölkerung sowie in wissenschaftlichen Kreisen auslöste (31, 171).

Nach der Definition der WHO umfasst der Begriff **Teratogenität** alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung, die zu morphologischen oder biochemischen Anomalien sowie zu Verhaltensstörungen führen, welche unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden (137).

Bei Fehlbildungen handelt es sich meist „um bei der Geburt nachweisbare anatomisch strukturelle Veränderungen, die überwiegend in der Embryogenese (16. bis 75. Schwangerschaftstag) entstehen und die von der normalen Variabilität einer Spezies abweichen (53).

Unter **Fetotoxizität** hingegen „versteht man jede Art eines schädigenden Effekts, der während der Fetalperiode (76. bis 280. Schwangerschaftstag) einwirkt. In der Regel können in dieser Phase keine grobstrukturellen Fehlbildungen ausgelöst werden, der Keim kann jedoch auch in dieser Periode der Entwicklung geschädigt werden. Es können letale Wirkungen, Wachstumsretardierungen, transplazentare Karzinogenese und funktionelle Defekte, die sich erst spät postnatal manifestieren, induziert werden“ (145).

Die Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen sind in 65 – 70 % unbekannt. 25 % aller kindlichen Anomalien sind genetisch bedingt (20 % erblich, 5 % durch Chromosomenaberrationen), 2 – 5 % entstehen durch Infektionen der Mutter wie Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln oder AIDS.

Durch mütterliche Erkrankungen werden 1 – 2 % der Störungen bedingt, weniger als 1 % durch ionisierende Strahlung und 4 – 5 % durch Arzneimittel und Umweltchemikalien. Aufgrund des hohen Prozentsatzes unbekannter Ursachen der angeborenen Entwicklungsstörungen ist es wichtig, immer mehr Kenntnisse über die Zusammenhänge mit Medikamentenexpositionen während der Schwangerschaft zu gewinnen, damit so die behandelnden Ärzte das therapeutische Risiko besser abschätzen und Fehlbildungen vermieden werden können (137).

Die Problematik zur Feststellung von Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft besteht nun darin, dass aus ethischen Gründen meist keine reproduktionstoxikologischen Studien am Menschen durchgeführt werden können. Die Wissenschaft beschränkt sich deshalb darauf, die Risiken tierexperimentell abzuschätzen und durch epidemiologische Erhebungen zu bestätigen bzw. zu widerlegen. Allein sind diese Methoden nur begrenzt aussagekräftig, ergänzen sich jedoch gegenseitig. Wilson leitete 1977 aus diesen Aussagen Gesetzmäßigkeiten für die Wirkung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft ab, die er in sechs auch heute noch gültige Regeln zusammenfasste (207):

Regel 1: Die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber toxischen Einflüssen hängt von ihrem Genotyp ab.

Die unterschiedliche genetische Ausstattung verschiedener Spezies erklärt Abweichungen in der Reaktion auf toxische Einflüsse zwischen Mensch und Tier. Auch menschliche Individuen weisen aufgrund ihrer genetisch determinierten Enzymausstattung Variationen in der Metabolisierung exogener Noxen auf: Der genetisch bedingte Mangel des Enzyms Epoxidhydrolase spielt z. B. eine wichtige Rolle bei den durch Phenytoin ausgelösten Fehlbildungen.

Regel 2: Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Entwicklungsstadium ab.

In den ersten beiden Wochen nach Konzeption werden eventuelle Schäden aufgrund der Pluripotenz der Zellen repariert, oder die Frucht stirbt bei einer ausgeprägten Noxe völlig ab. Das Fehlbildungsrisiko wird in dieser Phase für gering gehalten (Alles-oder-Nichts-Prinzip).

Während der Organogenese (Tag 15 bis 56 p.c.) besteht die größte Sensibilität gegenüber exogenen Noxen. In dieser Phase werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst.

In der Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen zwar ab, doch können auch in dieser Zeit schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Als Beispiele sind Intelligenzdefekte unter Alkohol, Blei und Methylquecksilber, Niereninsuffizienzen nach ACE-Hemmer-Einnahme oder Zahnverfärbungen unter Tetracyklinen zu erwähnen.

Regel 3: Unterschiedliche embryotoxische Einflüsse wirken über wenige spezifische Mechanismen auf die morphologische Entwicklung des Embryos ein. Zum Beispiel werden Neuralrohrdefekte über die Einwirkung auf den Folsäurehaushalt durch unterschiedliche Substanzen wie Valproinsäure, Carbamazepin oder Methotrexat verursacht.

Regel 4: Nach einer Schädigung der Frucht sind folgende Verlaufsformen möglich:

- normale Entwicklung nach kompletter Heilung des Defektes
- Absterben
- Fehlbildung
- Wachstumsretardierung
- Störung der Organfunktion
- transplazentare Karzinogenese

Als bekanntes Beispiel für eine Tumorentwicklung nach intrauteriner Exposition lässt sich das synthetische Sexualsteroid Diethylstilbestrol anführen, das bei den Töchtern behandelter Schwangerer Vaginaltumoren verursachte.

Regel 5: Inwieweit exogene Noxen den Embryo erreichen, hängt von ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften ab.

In Abhängigkeit von der Molekülgröße passiert z. B. unter den Antikoagulanzen Phenprocoumon sehr gut die Plazentaschranke, während Heparin (auch in der niedermolekularen Variante) nicht diaplazentar übergeht.

Je lipophiler eine Substanz ist, umso eher geht sie vom mütterlichen in das kindliche Kompartiment über (z. B. gute Plazentagängigkeit von organischen Quecksilberverbindungen im Gegensatz zu anorganischem Quecksilber).

Regel 6: Die Störung der embryonalen Differenzierung nimmt proportional zur Dosis des embryotoxischen Faktors zu.

Nach einer Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit wird nach Überschreiten einer Schwellendosis zunächst der teratogene Bereich erreicht, danach folgt der embryoletale bzw. maternal toxische Bereich.

Für die epidemiologische Erforschung der Embryotoxizität verschiedener Arzneimittel leitete Wilson folgendes Vorgehen aus den Erfahrungen mit Thalidomid ab (207):

1. Erste Hinweise gibt die plötzliche Häufigkeitszunahme einer spezifischen Missbildung (z. B. spezieller Organdefekt).
2. Es muss ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem gehäuftem Auftreten dieser Missbildung und der vermehrten Einnahme bzw. Verordnung des Medikamentes in der Schwangerschaft bestehen.
3. Es muss die Einnahme in der Schwangerschaft zeitlich mit der Entwicklungsphase des Organsystems übereinstimmen, an dem der angeborene Defekt aufgetreten ist.
4. Es ist auszuschließen, dass die Schwangere gleichzeitig einem anderen embryotoxischen Einfluss ausgesetzt war, der z. B. die Ursache für die Einnahme des Medikamentes war (171).

Um die Teratogenität eines Medikaments statistisch zu belegen, sind große Fallzahlen nötig. Bei selten angewandten Medikamenten ist daher die epidemiologische Risikoabschätzung kaum möglich. Zur Erzielung möglichst großer Fallzahlen haben sich in Europa die verschiedenen Beratungsstellen für embryotoxikologische Risiken zu einem Netzwerk zusammengeschlossen, dem European Network of Teratology Information Services (ENTIS).

In prospektiven Studien werden der Schwangerschaftsverlauf sowie das Befinden des Neugeborenen nach therapeutisch indizierter bzw. versehentlicher Medikamenteneinnahme beobachtet, um daraus entstehende Auffälligkeiten zu erfassen.

Institute zur retrospektiven Risikoabschätzung schlossen sich zusammen in EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins) und ICBDM (International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems). Dabei wird z. B. bei Neugeborenen mit Fehlbildung eine retrospektive Arzneimittelanamnese der Schwangerschaft erhoben und in Beziehung gesetzt (4, 171).

Bis heute liegen über das teratogene Potenzial vieler Medikamente nur unzureichende Daten vor. Obwohl ein großer Anteil von Schwangeren Medikamente einnehmen muss, herrscht sowohl bei Schwangeren als auch bei Ärzten oft Verunsicherung, da von der Anwendung der meisten Medikamente schon aus rechtlichen Gründen in der Roten Liste und im Beipackzettel abgeraten wird.

1.2 Anwendung von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft

Warfarin-Embryopathie

Das in nordamerikanischen Ländern am häufigsten eingesetzte Cumarinderivat Warfarin kann - wie bereits seit 1966 bekannt - zu einer Embryopathie führen (11, 14, 15, 19, 20, 21, 28, 30, 32, 37, 41, 42, 46, 55, 82, 98). Tierstudien ergaben neue Einblicke in die Pathogenese fetaler Anomalien nach Warfarinexposition (45). Als Vitamin-K-Antagonisten verhindern sie die Regeneration von Vitamin K in den Zellen (179, 189). Vor allem im Knochen, Knorpelgewebe und bei der Entwicklung des ZNS wurden Vitamin-K-abhängige Proteine identifiziert (22, 24, 56, 69, 76, 87, 102, 109, 133, 144, 186). Weitere Studien an Ratten und Mäusen bestätigten die Wirkung von Warfarin auf die Entwicklung von Knochen und ZNS (44, 54, 86, 143, 176, 177, 178, 179) sowie bei bis zu vierfacher humantherapeutischer Dosis eine dosisabhängige Häufung von Aborten (52).

Die Skelettanomalien konnten allerdings bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin K nicht verhindert werden (86). Die Autoren postulierten daraus einen extrahepatischen Vitamin-K-Mangel, der eine normale Bildung von Knochenmatrix-Proteinen verhindert.

Bei bis zu 500-facher humantherapeutischer Dosis traten bei Ratten neben vermehrten Aborten Schäden an Gehirn, Augen, Gesicht, Ohren und Extremitäten auf (54, 85). Dagegen gab es bei Kaninchen unter 10- bis 100-facher humantherapeutischer Dosis keinen Anstieg der Fehlbildungsrate (68).

Hall et al. (72) zeigten in einer Übersichtsarbeit 1980, dass diese Warfarin-Embryopathie aus dem folgenden charakteristischen Fehlbildungsmuster besteht, wenn Warfarin vorwiegend zwischen der 6. und 9. Schwangerschaftswoche p. m. eingenommen wird:

- Chondrodysplasia punctata
- Hypoplasie der Nase
- Intrauterine Wachstumsretardierung
- Hörstörungen bis zur Taubheit
- Extremitätenhypoplasie bei vorzeitiger Kalzifizierung in den Epiphysen
- Störungen der Augenentwicklung bis zur Blindheit
- Intellektuelle Entwicklungsverzögerung
- Kongenitale Herzfehler

In Deutschland werden zumeist die Cumarinderivate Phenprocoumon und Acenocoumarol als Langzeitprophylaxe nach einer stattgefundenen Thrombose oder Lungenembolie angewandt (60). Weiterhin wird diese Prophylaxe auch bei Herzklappenfehlern und nach Einsetzen einer künstlichen Herzklappe durchgeführt.

Teilweise befinden sich diese Patientinnen im gebärfähigen Alter und betreiben nicht unbedingt eine ausreichende Kontrazeption. Deshalb kommt es immer wieder vor, dass ein Umstellen der medikamentösen Prophylaxe von Cumarinderivaten auf Heparin oder niedermolekulare Heparine erst in der Frühschwangerschaft vorgenommen wird. Die Unbedenklichkeit von Heparin in der Schwangerschaft wurde ja schon in mehreren Studien festgestellt (1, 3, 5, 7, 13, 16, 17, 18, 25, 26, 47, 49, 63, 64, 66, 67, 70, 75, 84, 115, 116, 118, 131, 138,

165). Auch Patientinnen mit Herzklappenersatz tragen immer häufiger eine Schwangerschaft aus (9, 180, 184). Von den Kardiologen wird oft sogar eine durchgehende Cumarin-Antikoagulation empfohlen, da die durch Klappenthrombose verursachte mütterliche Letalität mit Cumarinderivaten besser gesenkt werden kann als mit Heparin (33, 34, 35, 36, 47, 51, 59, 65, 66, 77, 129, 151, 158, 172). Im Gegensatz zu Warfarin existieren zu den Cumarinderivaten Phenprocoumon und Acenocoumarol nur wenige Daten bezüglich einer Anwendung in der Schwangerschaft, so dass hier vor einer breiten Anwendung noch weitere Studien erfolgen sollten.

1.3 Pharmakologie der einzelnen Cumarinderivate

1.3.1 Phenprocoumon

Phenprocoumon ist ein Vitamin K – Antagonist aus der Gruppe der Cumarine und liegt als Razemat in einem Gemisch aus zwei Enantiomeren vor.

Phenprocoumon hemmt in der Leber die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven „Precursor“-Proteinen. Für diese Aktivierung ist Vitamin K notwendig, welches hierbei zum inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert und anschließend wieder zum nativen Vitamin K reduziert wird, was als Vitamin-K-Epoxid-Zyklus bezeichnet wird.

Phenprocoumon unterbricht diesen Zyklus, indem es die enzymatische Reduktion des Epoxides zum Vitamin K hemmt. Hieraus resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (PIVKA – Protein induced by Vitamin K absence) in Leber und Plasma.

Weiterhin werden durch Phenprocoumon Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen gehemmt (in Niere, Plazenta, Knochen).

Die Elimination von Phenprocoumon erfolgt zum überwiegenden Anteil durch Metabolismus in der Leber als Hydroxylierungs- und Konjugationsreaktion, ein Teil der konjugierten Muttersubstanz durchläuft den enterohepatischen Kreislauf.

Weniger als 15 % der Arzneimittelmenge wird unverändert im Urin ausgeschieden. Phenprocoumon weist eine niedrige hepatische Extraktionsrate auf, die hepatische Clearance beträgt weniger als 1 ml/min.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6,5 Tage. Im Plasma wird Phenprocoumon zu 99 % an Plasmaproteine und hierbei überwiegend an Albumin gebunden. Dadurch ist bei Hypoproteinämie (z. B. nephrotisches Syndrom) die Wirkung von Phenprocoumon aufgrund erhöhter Clearance vermindert. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 100 - 150 ml/kg.

Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon ist erst nach 2-3 Tagen erreicht, da die Kinetik des pharmakologischen Effektes von der Halbwertszeit der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren abhängt.

Die Bioverfügbarkeit von Phenprocoumon ist nach Vergleich von pharmakokinetischen Daten bei oraler und intravenöser Gabe sehr hoch (78).

Unter reproduktionstoxikologischen Aspekten muss bei Phenprocoumon sowohl mit teratogenen als auch mit embryotoxischen Effekten gerechnet werden, da chemisch eine Verwandtschaft mit Warfarin besteht, bei dem nach Exposition im 1. Trimenon Chondrodysplasien sowie im 2. und 3. Trimenon Wachstumsstörungen mit Mikroenzephalie und Optikusatrophie beobachtet wurden (Fachinformation).

1.3.2 Acenocoumarol

Auch Acenocoumarol ist ein Vitamin K – Antagonist und 4-Hydroxycoumarin-Derivat. Ähnlich dem Phenprocoumon ist es ein racemisches Gemisch der optischen R(+) und S(-) Enantiomere und wird nach oraler Gabe rasch resorbiert; mindestens 60 % der Dosis sind systemisch verfügbar. Innerhalb von 1 - 3 h nach einmaliger Gabe von 10 mg werden maximale Plasmaspiegel von 0,3 µg/ml erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen und die Flächen unter der Blutspiegelkurve sind im Dosisbereich von 8 - 16 mg proportional zur Dosis.

Die interindividuellen Plasmaspiegel variieren sehr stark, so dass sich keine Abhängigkeit zwischen der Acenocoumarolkonzentration im Plasma und dem apparenten Prothrombinspiegel feststellen lässt.

Wie Phenprocoumon bindet sich auch Acenocoumarol an Plasmaproteine und hier wiederum hauptsächlich an Albumin.

Acenocoumarol tritt in die Muttermilch über, allerdings in sehr kleinen Mengen, die mit den üblichen analytischen Methoden nicht nachweisbar sind. Es passiert auch die Plazentaschranke.

Den Metabolismus in der Leber durchläuft Acenocoumarol ähnlich dem Phenprocoumon. Es wird mit einer Halbwertszeit von 8 - 11 h aus dem Plasma eliminiert. Nach oraler Gabe beträgt die apparente Plasma-Clearance 3,65 l/min. Im Urin werden nur 0,12 - 0,18 % der Dosis unverändert ausgeschieden.

Die kumulative Ausscheidung von Metaboliten und unveränderter Wirksubstanz beträgt in 8 Tagen 60 % der Dosis im Urin und 29 % der Dosis in den Faeces.

Bei Patienten über 70 Jahren wurde eine höhere Plasmakonzentration von Acenocoumarol als bei jüngeren Patienten gemessen, obwohl diese höhere Dosen erhielten.

Unter reproduktionstoxikologischen Gesichtspunkten gilt für Acenocoumarol ähnliche Teratogenität und Embryotoxizität wie bei Phenprocoumon aufgrund der chemischen Verwandtschaft zu Warfarin.

1.4 Ziel dieser Arbeit

In dieser epidemiologischen Studie sollen die im deutschsprachigen Raum am meisten verwendeten Cumarinderivate Phenprocoumon und Acenocoumarol auf ihre Teratogenität und Embryotoxizität bzw. Unschädlichkeit hin untersucht werden. Es soll überprüft werden, inwieweit die Warfarin-Embryopathie einer allgemeinen Cumarin-Embryopathie auch bei den beiden oben genannten Cumarinderivaten entspricht. Weiterhin soll für die Standardsituation in Deutschland, dass Phenprocoumon oder Acenocoumarol zur Thromboseprophylaxe bei Z. n. Thrombose oder Embolie verabreicht wurde und dann eine ungewollte Schwangerschaft eintrat, eine Empfehlung gegeben

werden, wie hoch das Fehlbildungsrisiko ist und ob ein Schwangerschaftsabbruch nach Einnahme dieser beiden Cumarinderivate im ersten Trimenon erfolgen soll.

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die prospektive Datensammlung aus Anfragen nach Medikamentenexposition in der Schwangerschaft der Beratungsstelle der Universitäts-Frauenklinik Ulm und dem daraus hervorgegangenen Institut für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth der Oberschwabenklinik in Ravensburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm). Die Anfragen wurden über das in Zusammenarbeit mit ENTIS erstellte Datenerfassungsprogramm FETIS dokumentiert und ausgewertet.

Die Arzneimittel wurden meist in den ersten Schwangerschaftswochen eingenommen, d.h. in der „Alles-oder-Nichts“-Phase und zur Zeit der Organogenese. Deshalb wird besonderes Augenmerk auf die Untersuchung einer gehäuften Abortrate und erhöhter Teratogenität gelegt.

2 Material und Methoden

2.1 Datensammlung

2.1.1 Beratungsstelle für Medikamente in der Schwangerschaft

Die Daten dieser Studie wurden in der Beratungsstelle für Medikamente in der Schwangerschaft der Universitäts-Frauenklinik Ulm und dem daraus hervorgegangenen Institut für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth der Oberschwabenklinik in Ravensburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm) gesammelt. Es handelt sich um eine prospektive Datensammlung, d. h. die Schwangerschaften werden nach Bekanntwerden einer Medikamenteneinnahme weiterverfolgt und der Schwangerschaftsausgang dokumentiert.

Die Beratungstätigkeit wurde 1979 aufgenommen, als diese Beratungsstelle vom damaligen Leiter der Universitäts-Frauenklinik (Prof. Dr. med. K. Knörr) auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ins Leben gerufen wurde. Dieser Studie liegen die Daten seit 1987 zugrunde.

Seit 1992 ist die Beratungsstelle Mitglied des ENTIS (European Network of Teratology Information Service) und versorgt zusammen mit der Beratungsstelle für Embryonaltoxikologie in Berlin ganz Deutschland. Aus dem angrenzenden Ausland (Schweiz, Österreich, Italien) stammen ca. 5,5 % der Anfragen

2.1.2 Anfragen

Die Anfragen werden auf einem standardisierten Erhebungsbogen erfasst und durch einen Arzt der Beratungsstelle telefonisch, wenn erwünscht auch schriftlich, beantwortet. Anschließend wird ein Rückmeldebogen verschickt, um den Ausgang der Schwangerschaft zu erfragen. Wird dieser nach einer gewissen Zeitspanne nach errechnetem Geburtstermin nicht wieder zurückerhalten, wird schriftlich bzw. telefonisch gemahnt.

Die Anfragen werden meist telefonisch oder per Fax von Gynäkologen gestellt. Unter den Anfragenden befinden sich aber auch Allgemeinärzte, Klinikärzte, Apotheker oder die Patientinnen selbst bzw. deren Angehörige.

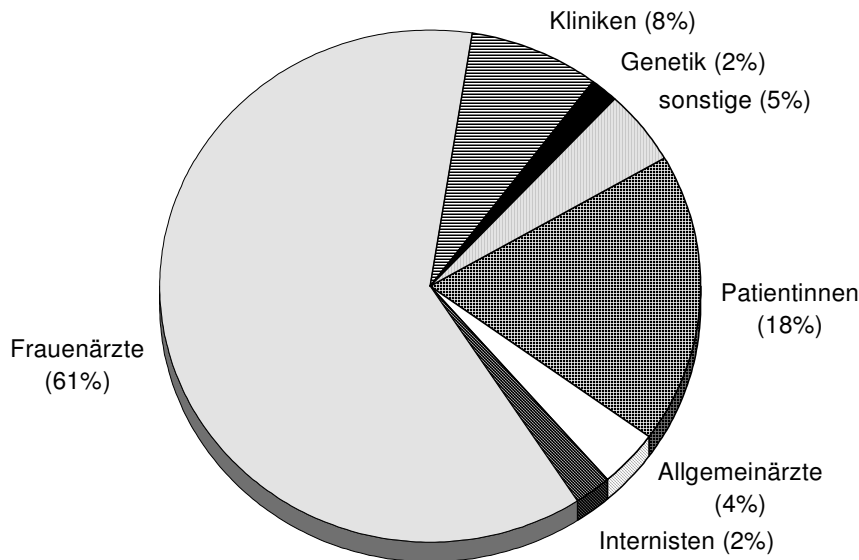


Abbildung 1: Verteilung der Anfragen auf die verschiedenen Berufsgruppen

2.1.3 Anfragegründe

Ein großer Teil der Anfragen wird zur Risikoabschätzung gestellt, d.h. die Schwangeren haben ein Medikament eingenommen, noch bevor sie die Schwangerschaft bemerkt haben oder sie sind sich erst nach der Einnahme bewusst geworden, dass dieses Medikament teratogen sein könnte. So taucht auch die Frage nach einer Interruptioindikation auf. Ein weiterer Anteil der Anfragen betrifft eine therapeutische Beratung, welche Medikamente für eine bestimmte Erkrankung während der Schwangerschaft zu empfehlen sind. Ebenso existieren Anfragen bei Exposition des Kindsvaters, Anfragen zur Kausalitätsabklärung bei Vorliegen von kindlichen Fehlbildungen sowie Anfragen zur Medikation in der Stillzeit. V. a. durch die Anfragen zu geeigneter Therapie, gerade bei nachfolgender Nichteinnahme von Medikamenten, wie auch bei Kindsvaterexposition, konnte eine Kontrollgruppe ohne erhöhtes Teratogenitätsrisiko zusammengestellt werden. Die Anfragen zur Stillzeit gingen ebenso wie Kausalitätsabklärungen

(retrospektive Anfragen!) nicht in diese Studie mit ein.

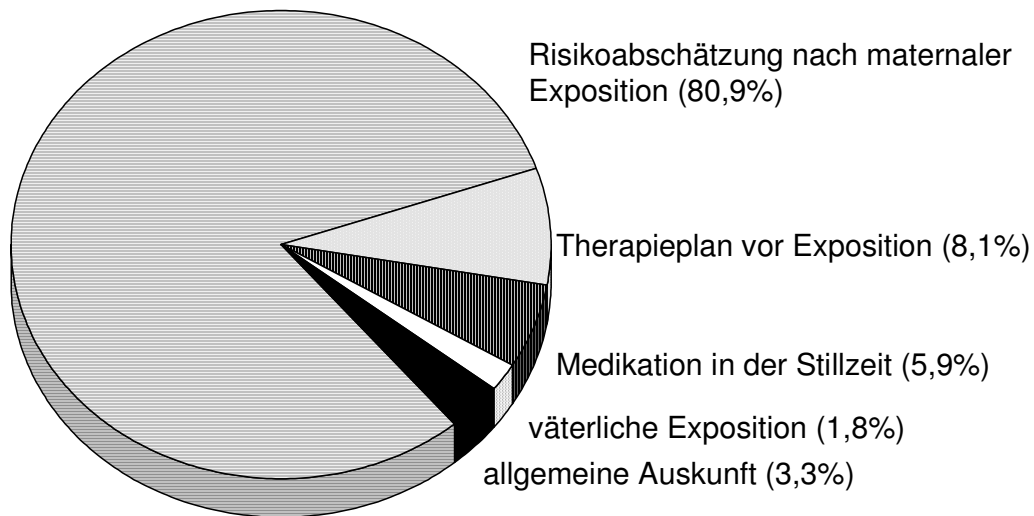


Abbildung 2: Verteilung der Anfragegründe

2.1.4 Auswertung

Die Dokumentation und Auswertung der Anfragen erfolgt durch ein eigens hierfür erstelltes Follow-up-Programm (FETIS). ENTIS entwickelte dieses Programm, um so einen europaweiten Informationsaustausch zu ermöglichen. Dadurch kann eine eventuelle Häufung von Fehlbildungen oder Aborten als Hinweis auf die Embryotoxizität eines Pharmakons schneller erkannt werden.

Dieses Programm wurde ständig den neuen Erfordernissen angepasst, so dass nun die neueste Version FETIS 4.1 vorliegt. Die alten Daten wurden in dieses neue Programm mit übernommen, dadurch sind alle angefallenen Daten einheitlich zugänglich. FETIS ist auf MS ACCESS-Basis geschrieben, es kann über Windows bedient werden, und ist so sehr anwenderfreundlich.

Nach Eingabe der Anfrage in die Datenbank FETIS wird ein Rückmeldebogen verschickt, um so den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und das Befinden des Neugeborenen zu erfassen, sowie durch eine ausführlichere mütterliche Anamnese im Falle von Auffälligkeiten eine weitere Risikoabschätzung durchführen zu können.

Rückmeldebögen werden nur verschickt, wenn die Patientin schwanger ist und entweder plant ein Medikament einzunehmen oder ein Medikament vor oder in der Schwangerschaft eingenommen hat; der Rückmeldebogen soll ausgefüllt nach der U3 also ca. 6 Wochen nach Geburt des Kindes zurückgeschickt werden.

2.2 Patientinnenauswahl

In diese Studie wurden Patientinnen aufgenommen, die Phenprocoumon oder Acenocoumarol während der Schwangerschaft bzw. bei Eintritt der Schwangerschaft angewandt hatten. In einigen Fällen begann die Exposition schon präkonzeptionell, reichte dann aber bis zum Schwangerschaftseintritt oder in die ersten Schwangerschaftswochen hinein.

Patientinnen, die zusätzlich ein erwiesenermaßen teratogenes Medikament eingenommen hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei Auffälligkeiten des Neugeborenen wurden sonstige angewandte Medikamente gesondert aufgeführt.

Das Patientinnenkollektiv besteht aus Anfragen seit dem 01. 10. 1987. Aufgenommen wurden alle Fälle, bei denen der errechnete Entbindungstermin vor dem 31. 12. 2002 lag. Stichtag für den Ergebniseingang war der 31. 12. 2003.

2.3 Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv wurde zusammengestellt aus Patientinnen, die kein erhöhtes Fehlbildungs- bzw. Abortrisiko durch teratogene Noxen hatten. Die Anfragen waren zur Risikoabschätzung oder wegen eines therapeutischen Ratschlags gestellt worden.

Da sich auch das Kontrollkollektiv in der Medikamentenberatungsstelle gebildet hat, bestehen aufgrund eines ähnlichen psychosozialen Hintergrunds gute Vergleichsbedingungen mit dem Patientinnenkollektiv.

Es fanden die folgenden Expositionen statt:

1. Kurzzeitige oder lokale Exposition gegenüber Medikamenten, die als nicht teratogen einzustufen sind

a) kurzzeitige Exposition in geringer Dosierung systemisch:

-Diclofenac	-Ambroxol	-Myrtol
-Ibuprofen	-Acetylcystein	-Pinen
-Piroxicam	-Meclozin	-Magnesium
-Metamizol	-Metoclopramid	-Ferrum
-Paracetamol	-Reproterol	-Jodid
-Acetylsalicylsäure	-Cromoglycinsäure	-Levothyroxin
-Butylscopolamin	-Vitamine	

b) kurzzeitige Exposition in geringer Dosierung lokal

- Lokalanästhetika: Articain, Bupivacain, Novocain, Procain
- Fluorcortolon
- Nasensprays: Xylometazolin, Oxymetazolin

c) längerfristige Exposition in geringer Dosierung lokal

- Fluorcortolon
- Timolol

d) Impfungen / Immunglobuline

- Tetanus-Impfung
- Polio-Impfung

e) Homöopathika

2. keine medikamentöse Exposition

- a) Medikamentöse Exposition zu keinem Zeitpunkt
- b) Medikamentöse Exposition präkonzeptionell, wobei aufgrund der Halbwertszeit während der Schwangerschaft keine Wirkung mehr zu erwarten ist.

3. Exposition des Kindsvaters

Ausgenommen sind hierbei Substanzen mit bekanntem mutagenen Potential.

2.4 Studienablauf

1. Eingabe der Anfrage
2. Verschicken des Rückmeldebogens mit beigefügtem Serienbrief
3. evtl. schriftliche bzw. telefonische Mahnung
4. Eingabe des Rückmeldebogens
5. Auswertung

2.4.1 Angaben zur Risikoabschätzung

Diese werden zum Teil schon bei Anfrage und Beratung von Sekretärin bzw. Arzt aufgenommen. Im Rückmeldebogen wird nochmals verstärkt auf die mütterliche Anamnese eingegangen, um in der Auswertung möglichst genau den Kausalitätszusammenhang erfassen zu können.

1. Medikament und Wirkstoff
2. Dosierung des Medikaments
3. Dauer der Exposition
4. Indikation zur Einnahme des Pharmakons
5. Gestationsalter, wenn möglich nach Ultraschall, ansonsten über die letzte Periodenblutung oder den Konzeptionstermin berechnet

6. Alter der Patientin
7. Bisherige Schwangerschaften und Geburten bzw. Aborte oder Abruptiones
8. Kinder aus früheren Schwangerschaften mit Missbildungen oder anderen Störungen
9. Chronische oder erbliche Grundkrankheiten der Patientin
10. Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus
11. Krankheiten in der Familie

2.4.2 Angaben zum Schwangerschaftsverlauf

Hierbei werden insbesondere die Untersuchungen der Pränataldiagnostik, sowie Schwangerschaftskomplikationen erfragt.

Bei den Untersuchungen wird vor allem Wert auf Ultraschalldiagnostik gelegt, aber auch auf Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Triple-Test.

Weiterhin werden Schwangerschaftskomplikationen wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Gestationsdiabetes, vaginale Blutungen, Infektionen, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen registriert.

2.4.3 Angaben zum Schwangerschaftsausgang

1. Lebendgeburt: jedes Kind, das nach seiner Geburt atmet oder andere Lebenszeichen zeigt, unabhängig vom Gestationsalter
2. Abort: alle Embryonen/Feten, die vor Eintritt der extrauterinen Lebensfähigkeit abgehen
3. Intrauteriner Fruchttod: alle Feten, die nach Eintritt der extrauterinen Lebensfähigkeit im Mutterleib sterben oder ohne Lebenszeichen geboren werden
4. Abruption: Beendigung der Schwangerschaft durch Schwangerschaftsabbruch

2.4.4 Angaben zum Geburtsverlauf

1. Schwangerschaftsalter bei Geburt
2. Entbindungsmodus (spontan, Vakuumextraction, Forcepsentbindung, Sectio caesarea) sowie evtl. Einleitung (Oxytocin, Prostaglandin)
3. Geburtskomplikationen (protrahierte Geburt, Amnioninfekt, path. CTG usw.)

2.4.5 Angaben zum Neugeborenen

1. Geburtstermin
2. Einling/Mehrling
3. Geschlecht
4. Länge, Gewicht, Kopfumfang
5. Apgar-Score
6. pH-Wert
7. kongenitale Anomalien
8. sonstige Störungen

2.4.6 Ergebnisauswertung

Die Rückmeldung gilt als abgeschlossen, wenn der errechnete Entbindungstermin vor dem 31. 12. 2002 liegt, und die Rückmeldung vor Ablauf der Frist am 31. 12. 2003 erhalten wurde.

Als verloren werden Fälle eingestuft, in denen der Kontakt zum Anfragenden nicht aufrechterhalten werden konnte, sei es wegen Umzuges des Anfragenden, Verlust des Kontaktes des anfragenden Arztes zur Patientin oder aus anderen Gründen.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Ziel

Ziel der statistischen Auswertung ist es, festzustellen, ob bei Schwangeren unter Cumarintherapie eine höhere Abort- oder Fehlbildungsrate als ohne medikamentöse Therapie beobachtet werden kann. Des weiteren sollen Auffälligkeiten der Schwangerschaft bzw. des Neugeborenen untersucht werden.

Phenprocoumon und Acenocoumarol werden mit einer Kontrollgruppe ohne Medikamenteneinnahme bzw. Einnahme von erwiesenermaßen nicht teratogenen Medikamenten verglichen.

2.5.2 Berechnung der Abortrate

Die Abortrate bezeichnet den Anteil der Aborte an allen Schwangerschaften abzüglich der Abruptiones.

$$\text{Abortrate} = \frac{\text{Anzahl der Aborte}}{\text{(Anzahl aller Schwangerschaften - Anzahl der Abruptiones)}}$$

2.5.3 Berechnung der Fehlbildungsrate

Die Fehlbildungsrate bezeichnet den Anteil der Fehlbildungen an der Gesamtzahl der Geburten.

$$\text{Fehlbildungsrate} = \frac{\text{Anzahl der Fehlbildungen}}{\text{Anzahl der Geburten}}$$

Treten Fehlbildung und postpartale Störung in einem Fall gleichzeitig auf, so findet die Aufzählung unter den Fehlbildungen als wichtigerem Ereignis statt.

2.5.4 Fisher's Exact Test

Zur Prüfung der Unabhängigkeit/Abhängigkeit von Medikamentenexposition und Aborten oder Fehlbildungen wird der Fisher's Exact Test angewandt.

Grundlage ist die Erstellung einer Vierfeldertafel zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale, die beide durch zwei alternative Merkmalsausprägungen gekennzeichnet sind.

Tabelle 1: Vierfeldertafel

	Ereignis	Komplementäres Ereignis	Zeilensumme
Bedingung 1	a	b	$a+b=n_1$
Bedingung 2	c	d	$c+d=n_2$
Spaltensumme	$a+c$	$b+d$	$n=n_1+n_2$

a,b,c,d stellen die absolute Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens eines Merkmals mit der jeweiligen Merkmalsausprägung dar.

Bedingung 1 entspricht dem jeweiligen exponierten Kollektiv, d. h. der Gruppe der Fälle mit Cumarinexposition.

Bedingung 2 entspricht der Kontrollgruppe.

Bei der Ermittlung der Abortrate entspricht das Ereignis dem Abort; das komplementäre Ereignis der Geburt.

Bei der Ermittlung der Fehlbildungsrate stellt das Ereignis Neugeborene mit, das komplementäre Ereignis Neugeborene ohne Fehlbildung dar.

Zum weiteren Vergleich der beiden Merkmale werden Null- und Alternativhypothese aufgestellt.

Nullhypothese H₀: Die Auffälligkeitsrate (Abort/Fehlbildung) bei Schwangerschaften mit Cumarinexposition ist kleiner/gleich der Auffälligkeitsrate der Kontrollgruppe.

Alternativhypothese H1: Die Auffälligkeitsrate ist bei Schwangerschaften mit Cumarinexposition größer als bei der Kontrollgruppe (einseitige Fragestellung).

In diesem Fall wird in der Alternativhypothese die einseitige Fragestellung angewandt.

Die zweiseitige Fragestellung wird beim Vergleich zweier unterschiedlicher Medikamente miteinander angewandt.

Nullhypothese H0: Die Auffälligkeitsrate ist unabhängig von der Exposition der beiden Medikamente.

Alternativhypothese H1: Die Auffälligkeitsraten sind unterschiedlich (zweiseitige Fragestellung).

Als Signifikanzniveau wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ gewählt. Wenn $p < 0,05$ wird H_0 verworfen und H_1 angenommen, was bedeutet, dass die Unterschiede nicht zufällig sind.

Bei der zweiseitigen Fragestellung ist nun p viel seltener kleiner $0,05$. Das bedeutet, dass der Vorteil der einseitigen Fragestellung in der höheren Sensitivität liegt. So kann die Teratogenität eines Medikaments mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, denn zum Wohle der Patientinnen soll immer eine vorsichtiger Anwendung empfohlen werden.

2.5.5 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben dient zum Vergleich der Mediane der verschiedenen Kollektive. Es werden die Mediane miteinander verglichen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die verschiedenen Merkmale in einer Normalverteilung angeordnet sind und daher die Berechnung der Mittelwerte für den Vergleich nicht ausreicht.

Wegen ihres Einflusses auf den Schwangerschaftsausgang werden die Mediane des mütterlichen Alters und des Gestationsalters bei Anfrage miteinander verglichen. So ist bei höherem mütterlichen Alter auch die Abort- und Fehlbildungsrate

erhöht. Bei steigendem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Anfrage ergeben sich dagegen eine geringere Abort- und Fehlbildungsrate.

Auch beim Wilcoxon-Test werden Null- und Alternativhypothese aufgestellt:

Nullhypothese H0: Es besteht kein Unterschied zwischen den Kollektiven.

Alternativhypothese H1: Die Kollektive unterscheiden sich.

Dabei wird die zweiseitige Fragestellung aufgestellt, da z. B. das Geburtsgewicht im exponierten Kollektiv größer oder kleiner als im Kontrollkollektiv sein kann.

Das Signifikanzniveau liegt beim Wilcoxon- wie auch beim Fisher's Exact Test bei $p = 0,05$. Ist also $p < 0,05$, so wird H0 verworfen und H1 angenommen, d.h. die Kollektive unterscheiden sich nicht zufällig.

3 Ergebnisse

3.1 Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv umfaßt 286 Fälle, die aus dem Kollektiv der Schwangeren stammen, die nicht oder nur unproblematisch exponiert bei der Beratungsstelle anfragten und sich alle im ersten Trimenon befanden.

3.1.1 Gestationsalter bei Anfrage und Alter der Mutter

Für das Gestationsalter bei Anfrage ergab sich ein Median von 53 SST, mit einem Minimum von 10 SST und einem Maximum von 92 SST. Das Alter der Mutter betrug im Median 30 Jahre, wobei die jüngste Patientin 19, die älteste 44 Jahre alt war.

3.1.2 Schwangerschaftsausgang

Von insgesamt 286 Schwangerschaften wurden 251 mit einer Geburt beendet. Bei 31 Schwangerschaften kam es zum Abort; 4 Patientinnen entschieden sich für eine Abruption. Anhaltspunkte für kongenitale Anomalien lagen bei den Spontanaborten und Schwangerschaftsabbrüchen primär nicht vor. Die Abbrüche erfolgten aus psychosozialer Indikation.

Bei insgesamt 251 Geburten kamen 241 gesunde Kinder zur Welt. 10 Kinder wiesen eine kongenitale Anomalie auf.

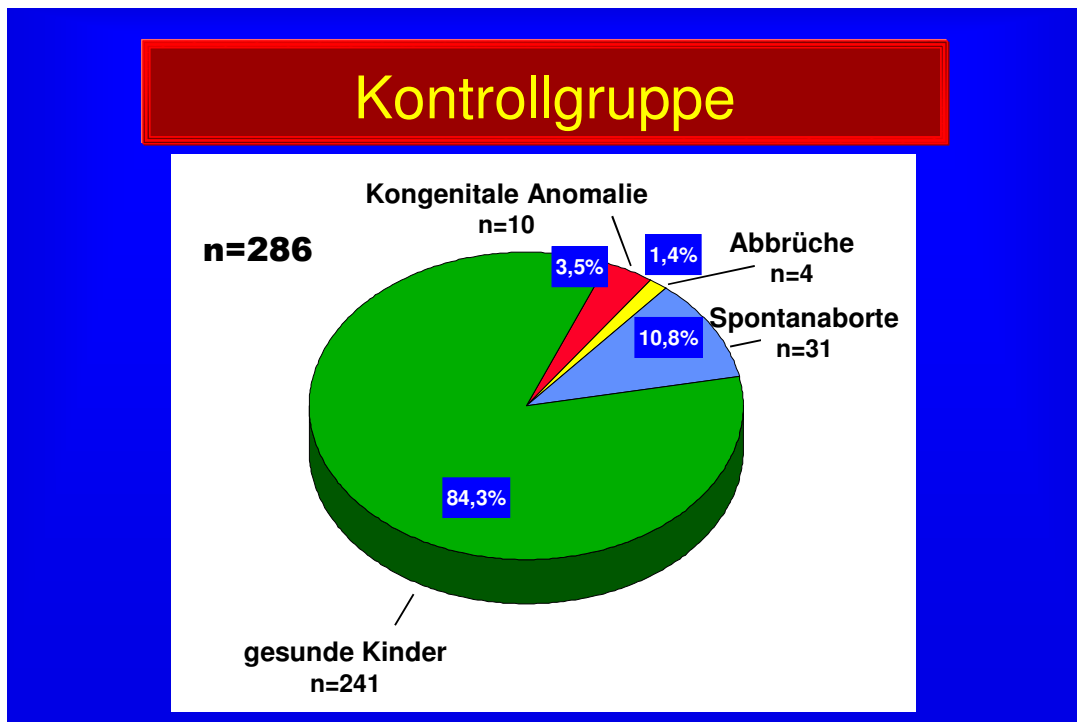


Abbildung 3: Schwangerschaftsausgang im Kontrollkollektiv

Abortrate:

Die Abortrate ist die (Anzahl der Aborte) / (Anzahl der Schwangerschaften), wobei die Abruptiones nicht mitgerechnet werden. Sie beträgt 31 / 286, d. h. 10,8 %.

Fehlbildungsrate:

Die Fehlbildungsrate ist die (Anzahl der Fehlbildungen) / (Anzahl der Geburten). Sie beträgt 10 / 251, d. h. 4,0 %.

Die folgenden Fehlbildungen sind aufgetreten:

1. Gallenblasenagenesie
2. Sichelfuß
3. Fußfehlbildung (verkürzte Sehne der 5. Zehe)
4. Lacuna sacralis
5. Hodenhochstand links
6. Hydronephrose, Megaureter
7. Hüftdysplasie
8. Klumpfuß rechts

9. Trisomie 21 (46 XX, t (13-14) + 21)
10. Potter-Syndrom

3.2 Phenprocoumon

3.2.1 Rückmeldequote (Stand 31. 12. 2003)

Insgesamt liegen 147 Anfragen zu Phenprocoumon vor. 11 Fälle wurden nicht weiter verfolgt; in 89 Fällen wurde eine Rückmeldung erhalten. 41 Fälle sind noch in Bearbeitung, weitere 6 Fälle müssen als verloren betrachtet werden. 86 Schwangerschaften konnten vollständig ausgewertet werden.

3.2.2 Grund der Anwendung

Phenprocoumon wurde in den meisten der ausgewerteten Fälle aufgrund einer Thrombose in der Anamnese als Thromboseprophylaxe angewendet (133 / 147 Fälle). In drei Fällen lag eine früher durchgemachte Lungenembolie vor, vier Fälle wiesen eine künstliche Herzklappe auf, in zwei Fällen war es in der Anamnese zu einem Apoplex gekommen und jeweils einmal traten Lungenödem, Lupus erythematodes, Vorhofextrasystolie, Kardiomyopathie, Aortenaneurysma und Vasculitis als Indikation für die Therapie mit Phenprocoumon auf.

Die Anfragen wurden mit der Frage einer potentiellen Schädigung des Kindes gestellt, als auch nach der Möglichkeit einer Fortführung der Therapie.

3.2.3 Expositionszeitraum, -dauer und -dosierung

Die Exposition begann durch die bei Thrombose- und Embolieprophylaxe übliche längere Anwendung in den meisten Fällen teilweise bis zu Jahren präkonzeptionell. Die Einnahme von Phenprocoumon endete zumeist zwischen der 4. SSW und der 8. SSW. In 8 Fällen wurde die Einnahme auch länger fortgeführt, teilweise

bis zur 20. SSW. In zwei Fällen wurde die Einnahme nach Angabe der Patientin kurz vor der Konzeption beendet, die Exposition ergibt sich aus der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon und der relativen Unsicherheit bei der Bestimmung des Konzeptionszeitpunktes. Zusammenfassend findet sich somit eine überwiegende Exposition im ersten Trimenon.

Die Dosierung richtete sich üblicherweise nach dem gemessenen Quick-Wert, der bei einer prophylaktisch wirksamen Dosis zwischen 15 und 25 % liegen sollte.

In 55 Fällen wurde 1 Tablette mit 3 mg Phenprocoumon pro Tag eingenommen, in 19 Fällen wurde eine geringere Dosis von etwa 1 bis 2 mg Phenprocoumon pro Tag eingenommen und in 12 Fällen wurden höhere Dosen als 3 mg pro Tag eingenommen, teilweise bis 12 mg Phenprocoumon pro Tag. In vielen Fällen traten Schwankungen in der täglichen Dosis über einen längeren Zeitraum auf, da je nach Quick-Wert eine Anpassung vorgenommen werden musste.

Expositionszeitraum von Phenprocoumon

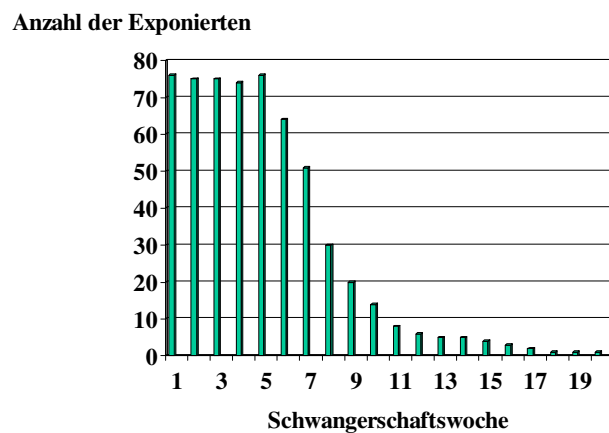


Abbildung 4: Anzahl der exponierten Schwangeren gegenüber Phenprocoumon in der jeweiligen Schwangerschaftswoche

3.2.4 Schwangerschaftsausgang

Von insgesamt 86 Schwangerschaften kam es in 40 Fällen zum Schwangerschaftsabbruch aus psychosozialen Gründen bzw. aufgrund von Fehlbildungs-

angst, jedoch ohne konkreten Hinweis auf fetale Anomalien. In 14 Fällen trat ein Abort ohne Anhalt für Fehlbildungen auf.

Eine der fortgeführten Schwangerschaften endete mit einem Schwangerschaftsabbruch aufgrund der kindlichen Anomalie eines Hydrozephalus internus et externus in der 21. SSW, ein Fall mit einem Spontanabort bei Hydrops fetalis ebenfalls in der 21. SSW. 29 Fälle wurden mit einer Geburt abgeschlossen.

Die Abortrate beträgt 14 / 46 (86 Schwangerschaften – 40 Abruptiones), d.h. 30,4 %.

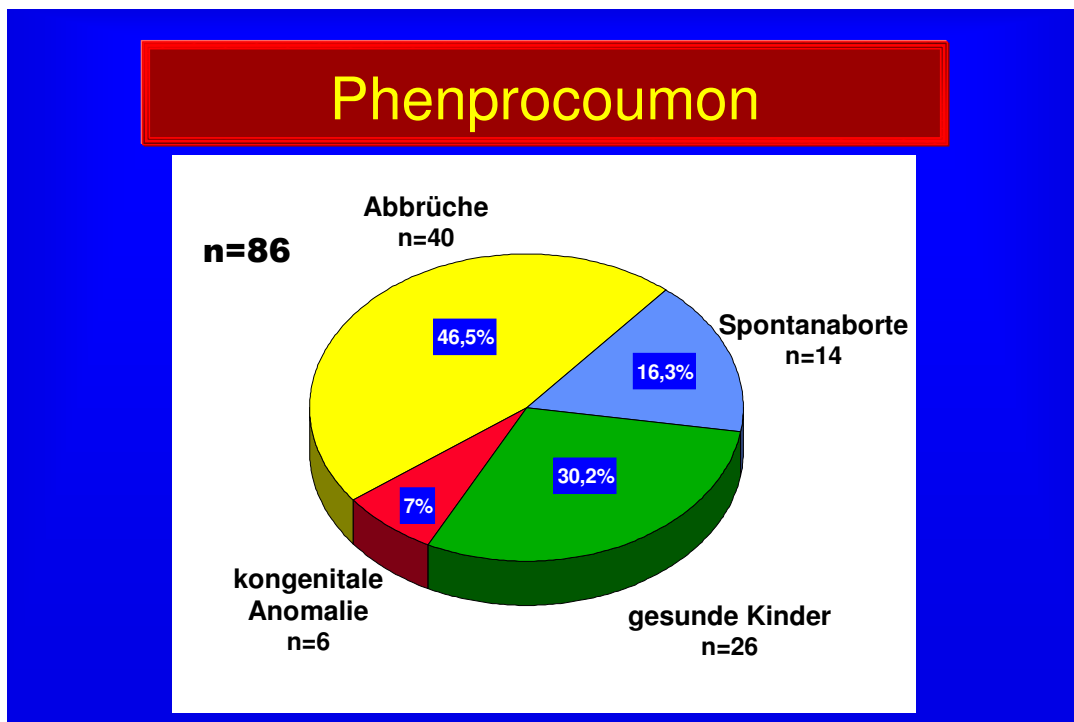


Abbildung 5: Schwangerschaftsausgang nach Exposition mit Phenprocoumon

Die Abruptiones wurden aus psychosozialer Indikation bzw. Furcht vor Teratogenität durch die Medikamentenexposition durchgeführt, in einem Fall wegen des Auftretens von kongenitalen Anomalien. Es handelte sich dabei um einen Hydrozephalus externus et internus mit intrazerebralen Einblutungen, welcher sonographisch in der 20. SSW diagnostiziert wurde. Da in diesem Fall die kongenitale Anomalie auch bis zur Geburt bestanden hätte, wurde dieser Fall der Gesamtzahl der kongenitalen Anomalien bei Geburt hinzugefügt.

3.2.5 Fehlbildungen

Bei insgesamt 32 fortgeführten Schwangerschaften kamen 26 gesunde Kinder zur Welt. 6 Kinder hatten eine kongenitale Anomalie, bei einer dieser kongenitalen Anomalien kam es zur vorzeitigen, medizinisch indizierten Abruption, in einem Fall zum Spontanabort in SSW 21 bei Hydrops fetalis.

Die Fehlbildungsrate beträgt 6 / 32, d. h. 18,8 %.

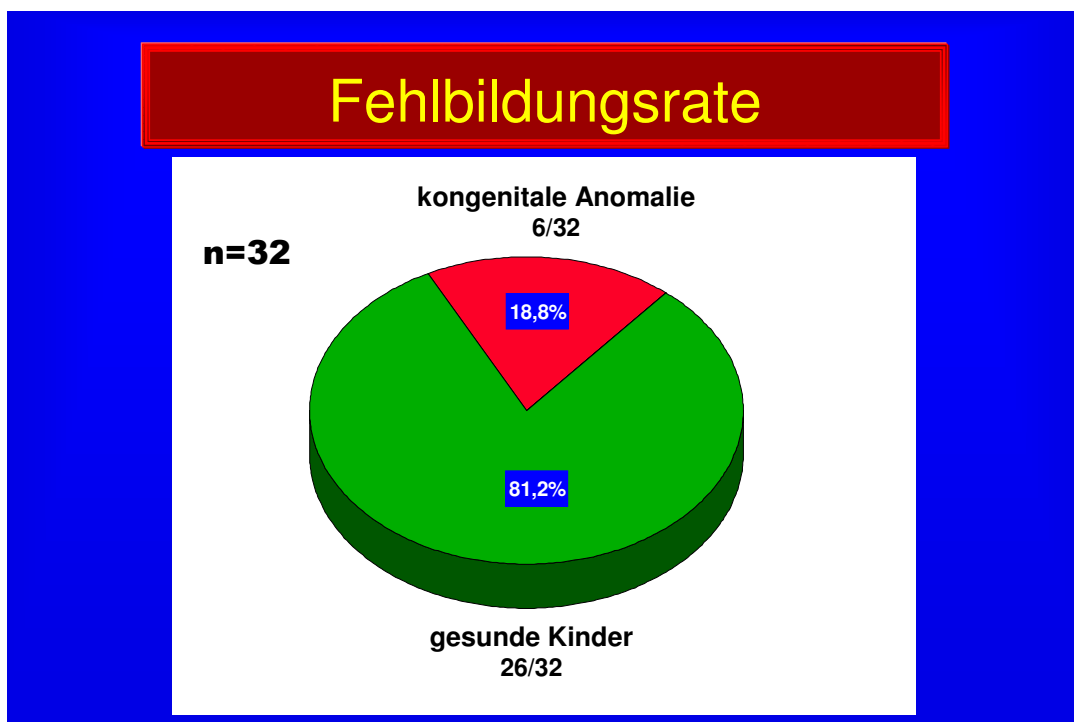


Abbildung 6: Fehlbildungen nach Exposition mit Phenprocoumon

Folgende kongenitale Anomalien sind aufgetreten:

1.) **Hydrops fetalis, Abort (SSW 21)**

Phenprocoumon wurde in einer Dosis von 2,25 mg/d bis SSW 11 / 4 eingenommen. Sonographisch fiel ein Hydrops fetalis auf. In SSW 21 trat ein Spontanabort ein.

2.) Ventrikelseptumdefekt, Aortenstenose, Dysmelie 3. Finger rechts

Phenprocoumon wurde in diesem Fall in einer Tagesdosis von 2 mg bis SSW 12 / 4 eingenommen.

In der SSW 32 / 4 kam es zur vorzeitigen Entbindung per Sectio caesarea (Daten des Kindes: Mädchen, Gewicht 2170 g, Länge 45 cm, Kopfumfang 32 cm, Apgar 7 / 9 / 9). Im Alter von 9 Monaten wurde eine Aorten-Operation durchgeführt.

3.) Hydrozephalus externus et internus, intrazerebrale Einblutungen, Abruptio (SSW 21)

Die Patientin stand wegen einer künstlichen Herzklappe unter Dauermedikation von Phenprocoumon 3 mg / d, bis die Schwangerschaft in der 10. SSW diagnostiziert wurde. Nach einer Heparinisierung während des restlichen I. Trimenons wurde in SSW 14 erneut mit der Phenprocoumon-Einstellung in hohen Aufsättigungsdosen begonnen. Die Patientin litt vorübergehend unter Nasen- und Zahnfleischbluten. Bei einer routinemäßigen Vorstellung zum sonographischen Fehlbildungsausschluß in der 20. SSW fiel ein massiver Hydrozephalus internus et externus auf. Der Befund einer intrazerebralen Einblutung bestätigte sich in der Obduktion nach Abortinduktion in der 21. SSW.

4.) Geringgradige Hüftdysplasie beidseits

Nach Einnahme von 3 mg Phenprocoumon pro Tag bis SSW 6 / 2 wurde in SSW 40 ein Mädchen aus vorderer HHL per Sectio caesarea geboren (Daten des Kindes: Gewicht 4300 g, Länge 55 cm, Kopfumfang 37 cm, Nabelschnurarterien pH 7,33, Apgar 9 / 10 / 10). Es zeigte sich nur eine geringgradige Hüftdysplasie.

5.) Dystrophie mit Warfarin-Embryopathie, nasale Hypoplasie mit tief eingesunkener Nasenwurzel, kongenitaler Hörverlust, Retinopathia praematorum mit Netzhautblutungen (Retinopathie II), zentrale Muskeltonusstörung, Hämorrhagie, Anämie

Die Mutter hatte täglich 6 mg Phenprocoumon bis SSW 20 / 6 eingenommen. Der pränatale Ultraschall zeigte als Auffälligkeit eine fetale Retardierung. In SSW 30 / 1 wurde ein Mädchen per Sectio caesarea wegen vorzeitiger Plazentalösung und Beckenendlage geboren. Das Neugeborene wies typische Stigmata der Warfarin-Embryopathie auf (Daten des Kindes: Gewicht 760 g, Länge 29,5 cm, Kopfumfang 23,2 cm, Nabelschnurarterien-pH 7,3, Apgar 6 / 8 / 9).

6.) „Double outlet“ rechter Ventrikel

Nach täglicher Einnahme von 1,5 – 3 mg Phenprocoumon bis SSW 6 / 5 zeigte der pränatale Ultraschall einen Abgang von Aorta und Truncus pulmonalis aus dem rechten Ventrikel. Nach protrahiert verlaufender Austreibungsphase wurde in SSW 41 / 4 ein Junge per Vakuumextraktion geboren (Daten des Kindes: Gewicht 3650 g, Länge 49 cm, Kopfumfang 34 cm, Nabelschnurarterien pH 7,26, Apgar 7 / 8 / 9).

Im Alter von 3 Wochen wurde eine Herzoperation durchgeführt, danach zeigte sich eine unauffällige Entwicklung des Kindes.

3.2.6 Statistische Auswertung

3.2.6.1 Vergleich des Phenprocoumon-Kollektivs mit dem Kontroll-Kollektiv

Vergleich der Abortraten des Phenprocoumon-Kollektivs mit dem Kontroll-Kollektiv

Tabelle 2: Vierfeldertafel zur Abortrate bei Phenprocoumon-Exposition

	Abort	Geburt	Zeilensumme
Phenprocoumon	14	32	46
Kontroll-Kollektiv	31	251	282
Spaltensumme	45	283	328

Die *Abortrate* des Phenprocoumon-Kollektivs ist gegenüber der Abortrate des Kontroll-Kollektivs *signifikant* erhöht (Fisher´s Exact Test: $p = 0,001$).

Vergleich der Fehlbildungsraten des Phenprocoumon-Kollektivs mit dem Kontroll-Kollektiv

Tabelle 3: Vierfeldertafel zur Fehlbildungsrate bei Phenprocoumon-Exposition

	Anomalie	Keine Anomalie	Zeilensumme
Phenprocoumon	6	26	32
Kontroll-Kollektiv	10	241	251
Spaltensumme	16	267	283

Die *Fehlbildungsrate* des Phenprocoumon-Kollektivs ist gegenüber der Fehlbildungsrate des Kontroll-Kollektivs *signifikant* höher (Fisher's Exact Test: $p = 0,005$).

3.3 Acenocoumarol

3.3.1 Rückmeldequote (Stand 31. 12. 2003)

Insgesamt liegen 36 Anfragen zu Acenocoumarol vor. In 35 Fällen wurde eine Rückmeldung erhalten, davon konnten 15 Fälle weiter verfolgt und ausgewertet werden, 20 Fälle sind noch in Bearbeitung und der Schwangerschaftsausgang konnte nicht ermittelt werden.

3.3.2 Grund der Anwendung

Von den ausgewerteten Fällen wurde Acenocoumarol in 10 Fällen wegen einer tiefen Beinvenenthrombose in der Anamnese prophylaktisch eingenommen, in 2 Fällen war eine Lungenembolie aufgetreten, in einem Fall lag eine Mitralklappenprothese vor und ein weiterer Fall wies einen Apoplex in der Anamnese auf.

3.3.3 Expositionszeitraum, -dauer und -dosierung

Die Exposition begann bei längeren Therapien in einigen Fällen schon präkonzeptionell, wurde dann jedoch immer bis in die Frühphase der Gravidität fortgesetzt. Die meisten Anfragen bezogen sich jedoch auf eine kurzzeitige Einnahme im 1. Trimenon bis zur 8. SSW mit einer Häufung von der 2. SSW bis zur 4. SSW. In einem Fall wurde Acenocoumarol von der 30. SSW bis zur 33. SSW eingenommen.

Die Dosierung von Acenocoumarol wurde wie bei Phenprocoumon auf einen Quick-Wert von 15 - 25 % eingestellt. In den meisten Fällen wurden 4 mg pro Tag verabreicht, teilweise reichten auch 1 mg pro Tag aus und in einem Fall wurden 12 mg pro Tag eingenommen.

Expositionszeitraum von Acenocoumarol

Anzahl der Exponierten

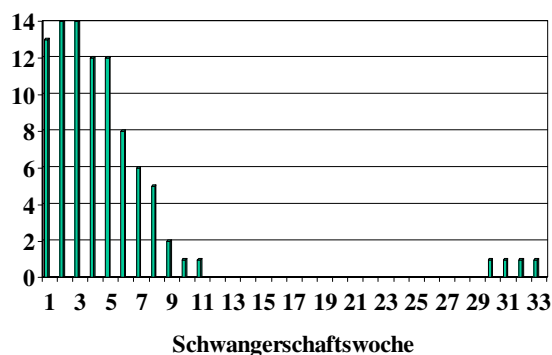


Abbildung 7: Anzahl der exponierten Schwangeren gegenüber Acenocoumarol in der jeweiligen Schwangerschaftswoche

3.3.4 Schwangerschaftsausgang

Von insgesamt 15 Schwangerschaften wurden 5 mit einer Geburt beendet. In 2 Fällen kam es zum Abort; in weiteren 8 Fällen wurde eine Abruption durchgeführt.

Die Abortrate beträgt 2 / 7.

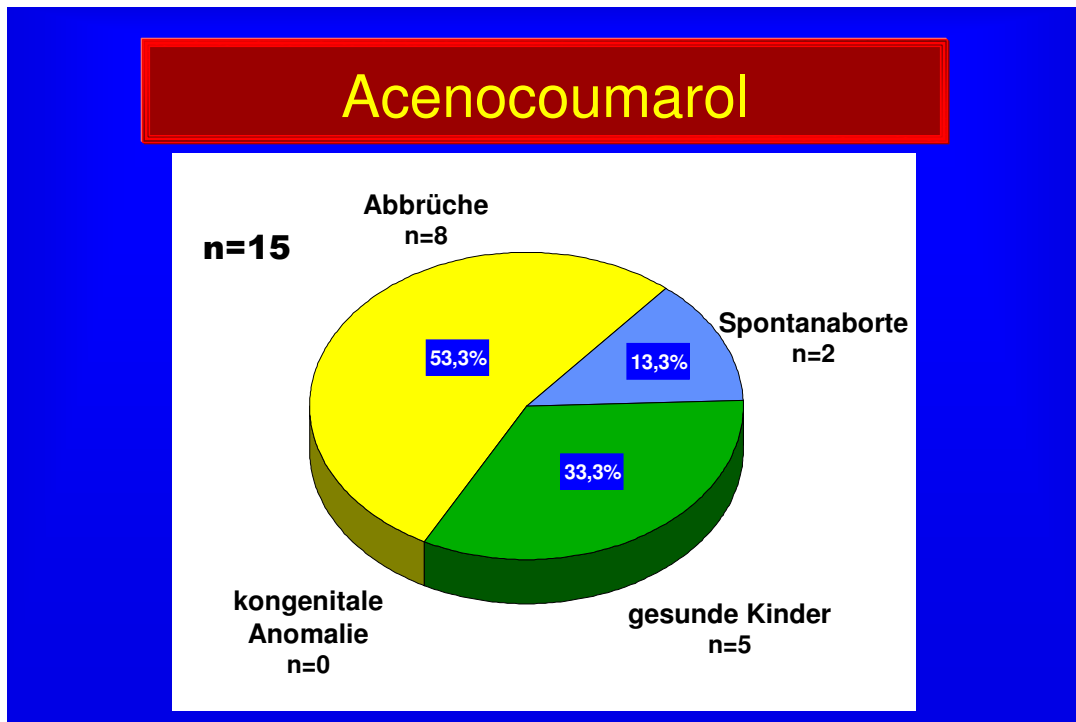


Abbildung 8: Schwangerschaftsausgang nach Exposition mit Acenocoumarol

Die Abruptiones wurden aus sozialer Indikation oder Furcht vor Teratogenität durch die Medikamentenexposition durchgeführt, in keinem Fall wegen Auftretens von Missbildungen.

3.3.5 Fehlbildungen

Es traten keinerlei Fehlbildungen auf.

3.4 Statistische Gesamtauswertung

Hierzu wurde das Phenprocoumon-Kollektiv mit dem Acenocoumarol-Kollektiv zusammengefasst und mit dem Kontroll-Kollektiv verglichen.

Vergleich der beiden Kollektive nach mütterlichem Alter und Gestationsalter bei Anfrage nach dem Wilcoxon-Test

Das *mütterliche Alter* war in der exponierten Gruppe mit einem Median von 27,0 Jahren (Minimum: 17 Jahre, Maximum: 43 Jahre) *signifikant niedriger* ($p = 0,0002$) als im Kontroll-Kollektiv mit einem Median von 30 Jahren (Minimum: 19 Jahre, Maximum: 44 Jahre).

Das *Gestationsalter bei Anfrage* war in der exponierten Gruppe mit einem Median von 46 SST (Minimum 28 SST, Maximum 227 SST) *signifikant niedriger* ($p = 0,001$) als in der Kontrollgruppe mit einem Median von 53 SST (Minimum: 10 SST, Maximum: 92 SST).

Vergleich der Abruptionraten des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs mit dem Kontroll-Kollektiv

Tabelle 4: Vierfeldertafel zur Abruptionrate bei Phenprocoumon-Acenocoumarol-Exposition

	Abruptio	Keine Abruptio	Zeilensumme
Phenprocoumon/Acenocoumarol	48	53	101
Kontroll-Kollektiv	4	282	286
Spaltensumme	52	335	387

Die *Abruptionrate* des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs liegt mit 47,5 % gegenüber der Abortrate des Kontroll-Kollektivs (1,4 %) *signifikant höher* (Fisher's Exact Test: $p < 0,0001$).

Vergleich der Abortraten des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs mit dem Kontroll-Kollektiv

Tabelle 5: Vierfeldertafel zur Abortrate bei Phenprocoumon-Acenocoumarol-Exposition

	Abort	Geburt	Zeilensumme
Phenprocoumon/Acenocoumarol	16	37	53
Kontroll-Kollektiv	31	251	282
Spaltensumme	47	288	335

Die *Abortrate* des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs liegt mit 30,2 % gegenüber der Abortrate des Kontroll-Kollektivs (11,0 %) *signifikant* höher (Fisher's Exact Test: $p = 0,0006$).

Vergleich der Fehlbildungsraten des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs mit dem Kontrollkollektiv

Tabelle 6: Vierfeldertafel zur Fehlbildungsrate bei Phenprocoumon-Acenocoumarol-Exposition

	Anomalie	Keine Anomalie	Zeilensumme
Phenprocoumon/Acenocoumarol	6	31	37
Kontroll-Kollektiv	10	241	251
Spaltensumme	16	272	288

Die *Fehlbildungsrate* des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektivs liegt mit 16,2 % gegenüber der Fehlbildungsrate des Kontroll-Kollektivs (4,0 %) *signifikant* höher (Fisher's Exact Test: $p = 0,009$).

Vergleich des Gestationsalters bei Geburt

Das *Gestationsalter bei Geburt* ist im Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektiv mit einem Median von 273 SST (Minimum: 189 SST, Maximum 297 SST) *signifikant niedriger* (Wilcoxon-Test: $p = 0,03$) als in der Kontrollgruppe mit einem Median von 277,5 SST (Minimum: 177 SST, Maximum: 303 SST).

4 Diskussion

4.1 Ausgangslage

In Deutschland wird eine Antikoagulation zur Thrombose- und Embolieprophylaxe oder nach Herzklappenersatz zumeist mit dem Cumarinderivat Phenprocoumon durchgeführt. Dies betrifft immer öfter auch Schwangere, die ihr Kind nach einer Herzoperation austragen.

Schon seit 1955 ist die Warfarin-Embryopathie bekannt, die bei mehr als 60 Kindern beobachtet wurde und aus folgendem Fehlbildungsmuster nach Einnahme des Cumarinderivates Warfarin vorwiegend zwischen der 6. und 9. SSW besteht (13, 16, 35, 72, 89, 93, 94, 96, 104, 152, 153, 169, 170, 173, 174, 185, 188, 190, 200, 203, 209):

- Chondrodysplasia punctata (2, 166, 182, 206)
- Hypoplasie der Nase
- Intrauterine Retardierung
- Hörstörungen bis zur Taubheit
- Extremitätenhypoplasie bei vorzeitiger Kalzifizierung in den Epiphysen
- Störungen der Augenentwicklung bis zur Blindheit
- Intellektuelle Entwicklungsverzögerung
- Kongenitale Herzfehler
- Wirbelsäulendefekte mit Rückenmarksbeteiligung (88, 181)

Auch sonst ist in der Literatur die embryonaltoxische Wirkung von Cumarinderivaten beim Menschen eindeutig belegt, allerdings bezieht sich der größte Anteil der Daten zu Cumarinderivaten auf das in den USA gebräuchliche Warfarin (100, 101, 111, 124, 128, 132, 133, 134, 135, 140, 148, 149, 152, 153). Die in Europa verbreiteten Derivate Phenprocoumon und Acenocoumarol sind in der Schwangerschaft weitaus weniger untersucht (16, 25, 27, 49, 64, 81, 90, 131, 136, 162, 190). Von den 63 Kasuistiken kongenitaler fetaler Anomalien, die seit 1955 in 57

Berichten nach Einnahme von Cumarinderivaten während der Schwangerschaft beschrieben wurden, waren 49 Patientinnen gegenüber Warfarin exponiert, 8 hatten Phenprocoumon eingenommen und nur 5 zeigten eine Exposition gegenüber Acenocoumarol (50, 190). Von den zusammen 13 Fällen mit einer Exposition gegenüber Phenprocoumon oder Acenocoumarol wiesen alle eine Hypoplasie der Nase auf, welche in 8 Fällen vergesellschaftet war mit weiteren Anomalien des Knochensystems wie auch Extremitätenhypoplasien (12, 49, 57, 61, 83, 99, 139, 175, 190, 191, 201, 210).

Hierbei wird als Ursache für die oben beschriebenen Skelettauffälligkeiten eine Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Bildung von Proteinen vermutet, die die normale Knochenbildung verhindert. Die größte Empfindlichkeit bezüglich der Skelettdefekte besteht in der zweiten Hälfte des ersten Trimenons. Das ZNS wird wahrscheinlich durch intrazerebrale Mikroblutungen in neuronales Gewebe und nachfolgende Narbenbildungen (72, 92, 97, 134, 130, 168, 189), aber auch durch die Vitamin-K-abhängige Bildung von Proteinen geschädigt (186).

Augenanomalien, die manchmal bis zur Blindheit führen, traten ebenfalls überaus häufig unter Warfarintherapie in der Schwangerschaft auf, teilweise auch bei Einnahme nach dem ersten Trimester (16, 72, 94, 130, 147, 164, 174, 193, 203, 208).

Es wurden auch zwei Fälle mit letaler Zwerchfellhernie unter Warfarintherapie während der gesamten Schwangerschaft beschrieben. In beiden Fällen zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten einer Embryopathie (119, 123).

Eine weitere Fallstudie vermutete, dass auch Nierenanomalien und Anomalien der ableitenden Harnwege mit mütterlicher Warfarin-Exposition assoziiert sein können (71).

Auch im zweiten und dritten Trimenon kann eine Therapie mit Cumarinderivaten zu plazentaren, fetalen und neonatalen Blutungen führen, unter der Geburt sind diese Blutungen besonders gefürchtet (122, 156, 159, 162, 174, 196).

Auch wenn der direkte pathogenetische Einfluß von Warfarin auf die beschriebenen Fehlbildungen kontrovers diskutiert wird (96, 173), liegt ein kausaler Zusammenhang mit dem Vitamin-K-Haushalt nahe: Ähnliche kongenitale Anomalien fanden sich nämlich bei Neugeborenen mit pränatalem Vitamin K-Mangel, deren Mütter kein Warfarin während der Schwangerschaft eingenommen hatten (113, 133).

4.2 Ergebnisdiskussion

In den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie zur Einnahme des Cumarinderivates Phenprocoumon zeigten sich sechs Fehlbildungen (18,8 %), die sich in ihrer Häufung signifikant von der Zahl der Fehlbildungen unserer Kontrollgruppe (3,5 %) unterschieden. Die Exposition der Schwangeren erfolgte in zwei Fällen nur bis zur 7. Schwangerschaftswoche des ersten Trimenons, in zwei Fällen während des gesamten ersten Trimenons und in zwei weiteren Fällen wurde die 21. SSW erreicht. Die Dosis lag in fünf Fällen unter 5 mg/d. Insgesamt lässt sich eine Abhängigkeit des Schweregrades der Anomalie von der Expositionsdauer erkennen.

Im **Fall 5** der Ergebnisse dieser Studie einer Exposition bis zur 21. SSW wurden pro Tag 6 mg Phenprocoumon eingenommen. Es zeigte sich die typische **Warfarin-Embryopathie** mit **nasaler Hypoplasie, kongenitalem Hörverlust** und **Einblutungen** u. a. auch in der **Netzhaut**.

Im **Fall 3** der Ergebnisse dieser Studie mit einer längeren Exposition trat ein **Hydrozephalus internus et externus** mit intrazerebralen Einblutungen auf, und es erfolgte eine Abruption in der 21. SSW. Allerdings wurde in diesem zweiten Fall die Therapie mit Phenprocoumon zunächst mit 3 mg/d begonnen und nach vorübergehender Heparinisierung von der 10. bis 14. SSW mit erneut hoher Aufsättigungsdosis fortgeführt. Der Obduktionsbefund ergab massive Einblutungen in das Ventrikelsystem, die vermutlich vom Wiederbeginn der Marcumarisierung im II. Trimenon herrühren. Die Patientin hatte nämlich in dieser Phase auch Nasen- und Zahnfleischbluten angegeben.

Von den vier weiteren Fehlbildungen mit Exposition nur im ersten Trimenon zeigte der **Fall 1** der Ergebnisse dieser Studie einen **Hydrops fetalis**. Phenprocoumon wurde in einer Dosis von 2,25 mg/d bis zur 12. Schwangerschaftswoche eingenommen. Die Fehlbildung wurde sonographisch entdeckt und in der 21. SSW kam es zum Spontanabort.

Der **Fall 2** weist einen **Ventrikelseptumdefekt mit Aortenstenose** und eine **Dysmelie des 3. Fingers** rechts auf. Phenprocoumon wurde hierbei in einer Dosis von 2 mg/d bis zur 13. Schwangerschaftswoche eingenommen. In der 33. SSW erfolgte die vorzeitige Entbindung per Sectio caesarea. Im Alter von 9 Monaten wurde erfolgreich eine Aorten-Operation durchgeführt.

Diese beiden Fälle zeigen eine Phenprocoumon-Einnahme während des gesamten ersten Trimenons in einer Dosierung von 2 mg/d. Auch hier ist ein hoher Schweregrad der Anomalie festzustellen bei einer längeren Exposition von 12 bis 13 SSW.

Im **Fall 4** wurde Phenprocoumon in einer Dosierung von 3 mg/d bis zur 7. SSW eingenommen. Bei dem in der 40. SSW per Sectio caesarea geborenen Mädchen zeigte sich eine **geringgradige Hüftdysplasie**.

Im **Fall 6** wurde Phenprocoumon in einer Dosierung von 1,5 bis 3 mg/d bis zur 7 SSW eingenommen. Im pränatalen Ultraschall wurde bereits ein **Abgang von Aorta und Truncus pulmonalis aus dem rechten Ventrikel („Double outlet“)** diagnostiziert. In der 42. SSW wurde ein Junge per Vacuumextraktion geboren, der dann im Alter von 3 Wochen erfolgreich operiert wurde und danach eine unauffällige Entwicklung zeigte.

Insgesamt entschieden sich 41 Patientinnen auch aufgrund der bekannten Warfarin-Daten zur Abruption.

Die Abortrate war unter der Einnahme von Phenprocoumon mit 16 % gegenüber 10 % signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

Zur Exposition mit dem Cumarinderivat Acenocoumarol konnten bisher nur 15 Fälle ausgewertet werden, es traten in diesem kleinen Kollektiv keine Fehlbildungen auf.

Daher bot es sich an, das Phenprocoumon- und das Acenocoumarol-Kollektiv zusammenzufassen und insgesamt mit dem Kontroll-Kollektiv zu vergleichen.

Hierbei zeigte sich eine signifikant erhöhte Abortrate (30 % gegenüber 11 %) und Fehlbildungsrate (16 % gegenüber 4 %) des Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektives im Vergleich zum Kontroll-Kollektiv.

Der Vergleich des mütterlichen Alters ergab für das Phenprocoumon-Acenocoumarol-Kollektiv einen Median von 27 Jahren und für das Kontrollkollektiv einen Median von 30 Jahren und damit nach dem Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied. Somit weist ein signifikant jüngeres Kollektiv eine höhere Fehlbildungsrate auf.

Das Gestationsalter bei Anfrage lag in der exponierten Gruppe gleichfalls signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, wobei wohl die Angst vor der Warfarin-Embryopathie zu einer früheren Anfrage führte. Der moderate Unterschied von 7 Tagen im Median könnte allenfalls zur Erfassung einer etwas höheren Spontanabortrate im exponierten Kollektiv beitragen.

Bei Geburt zeigte sich ein signifikant niedrigeres Gestationsalter der exponierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies lässt sich zum Teil durch vorzeitige Einleitungsmaßnahmen erklären, da von einer Hochrisikogeburt ausgegangen wurde.

4.3 Fehlerdiskussion

Es wurden in dieser Studie ausschließlich Daten von einem von der Patientin unabhängigen Untersucher erhoben und dokumentiert, wie z. B. Schwangerschaftsalter bei Entbindung, Alter der Mutter und fetales „outcome“.

Damit keine großen Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der exponierten Gruppe auftreten, wurden sie dem selben Kollektiv entnommen.

Außerdem wurde der Median des mütterlichen Alters und der Schwangerschaftswoche bei Anfrage ermittelt und jeweils verglichen, wobei sich ein signifikant niedrigeres Alter der Mutter und eine signifikant frühere Schwangerschaftswoche bei Konsultation in der exponierten Gruppe ergab. Eine saubere und optimierte Kontrolle und Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ließe sich nur mit „matched pairs“ erreichen, d. h. gleiches Gestationsalter bei Anfrage und gleiches mütterliches Alter. Das niedrigere mütterliche Alter in der Gruppe der exponierten Schwanger-

schaften bringt ein tendenziell geringeres Risiko für Aborte und Fehlbildungen mit sich. Demgegenüber bedeutet ein geringeres Gestationsalter bei Anfrage ein höheres Risiko für Spontanaborte. Auf der Grundlage dieser beiden Einflussgrößen lässt sich festhalten, dass aufgrund der Altersstruktur und des Gestationsalters bei Anfrage kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei den Schwangerschaften unter Medikation zu erwarten wäre. Die Effekte von mütterlichem Alter und Gestationsalter auf die Abortrate sind gegenläufig und dürften das Ergebnis nicht wesentlich beeinflussen, zumal sich bei einem mütterlichen Alter zwischen 27 und 30 Jahren im Median keine gravierenden Differenzen ergeben sollten. Ähnliches gilt für das Gestationsalter bei Anfrage mit einem Median von 46 bzw 53 SST. Kontrollgruppe und exponierte Gruppe sind daher vergleichbar und können einander gegenübergestellt werden.

Das niedrigere Gestationsalter bei Anfrage in der exponierten Gruppe lässt sich durch die höhere Sensibilisierung der Patientinnen und ihrer betreuenden Ärzte bei einer Antikoagulantientherapie und der damit verbundenen Angst vor Komplikationen erklären.

Angaben zum Nikotin- und Alkoholabusus während der Schwangerschaft sind sehr subjektiv und von den Befragten manipulierbar, so dass diese Daten, obwohl sie erhoben wurden, nicht in die Auswertung eingegangen sind.

Die Rückmeldquote lag durchschnittlich bei 80 %, was sich aus der Anfrage und dem Bearbeiten der Follow-ups fast ausschließlich von Arztkollegen und nicht von der jeweils schwangeren Patientin erklärt. Dadurch ist es auch sehr unwahrscheinlich, dass Aborte womöglich unter den nicht beantworteten Follow-ups überrepräsentiert sein könnten.

Insgesamt ist jedoch eine noch größere Fallzahl in der exponierten Gruppe wünschenswert, um die Ergebnisse auf eine noch stabilere Basis stellen zu können.

4.4 Diskussion im Literaturzusammenhang

Ein Fehlbildungsrisiko von 15 bis 30 % unter Cumarintherapie wird in der älteren Literatur angegeben (162).

Allerdings zeigt eine Analyse aller zwischen 1966 und 1997 publizierten Fallserien und Kohortenstudien zur Antikoagulation bei Herzklappenersatz nur noch eine Wahrscheinlichkeit von 6 % für eine Cumarin-Embryopathie bei Lebendgeborenen, auch wenn teilweise während der gesamten Schwangerschaft mit dem Cumarinderivat Warfarin behandelt wurde (9, 35, 73, 91, 92, 95, 103, 106, 110, 112, 117, 120, 121, 125, 198). Das Risiko für einen Spontanabort war jedoch mit 25 % höher als im Bevölkerungsdurchschnitt (162). Dies lässt sich durch die Ergebnisse dieser Studie mit einer Abortrate von 30 % des gesamten exponierten Kollektivs bestätigen.

Auch weitere ältere Studien zeigen eine erhöhte Häufigkeit von intrauterinem Fruchttod und Spontanaborten unter Warfarin-Medikation (8, 25, 35, 40, 72, 122, 155, 159, 161, 167, 196). 7 % Totgeburten und 28 % Spontanaborte traten bei 128 Schwangerschaften von Frauen mit Warfarin-Therapie wegen künstlicher Herzklappe auf (156).

Wahrscheinlich haben sowohl die Warfarin-Therapie als auch die zugrunde liegende Krankheit der schwangeren Patientin Einfluß auf diese Ergebnisse (58, 155).

Totgeburten sind besonders häufig bei einer Warfarin-Dosis von mehr als 5 mg/d (40, 190, 194, 195). Die Dosisabhängigkeit der Schwere der kongenitalen Anomalie konnte auch in dieser Studie bei Einnahme von Phenprocoumon bestätigt werden.

In einer anderen retrospektiven Studie wurden bei 21 Frauen mit künstlicher Herzklappe und insgesamt 63 ausgetragenen Schwangerschaften zwei Gruppen gebildet. Gruppe I mit 42 Schwangerschaften hatte Warfarin während der gesamten Schwangerschaft eingenommen, Gruppe II mit 21 Schwangerschaften erhielt subkutanes Heparin im ersten Trimenon und orale Antikoagulantien im zweiten und dritten Trimenon. Beiden Gruppen wurde peripartal Heparin verabreicht. Es war in beiden Gruppen kein einziger Fall einer Cumarin-Embryopathie und keine mütterliche Mortalität zu verzeichnen. Eine lebensbedrohliche Klap-

penthrombose mit operativem Klappenersatz trat zweimal in der zweiten Gruppe auf. Die Spontanabortrate war in der ersten Gruppe leicht erhöht. Als Schlussfolgerung wurde von einer Überbewertung der Cumarin-Embryopathie ausgegangen und die Anwendung von Warfarin während der gesamten Schwangerschaft empfohlen (6).

Die gleiche Ansicht wird in einer weiteren Arbeit vertreten. Die Überbewertung der Warfarin-Embryopathie käme vor allem im nordamerikanischen Raum unter einer überaus hohen Dosierung zustande. Europäische Berichte zeigten die Dosisabhängigkeit der Embryopathie und der ZNS-Fehlbildungen. Heparintherapie erschiene möglich, orale Antikoagulantien wie die Cumarine hätten jedoch niedrigere mütterliche Risiken insbesondere bezüglich einer Thrombose der Herzklappenprothese vorzuweisen (29, 62, 142).

Die Skelettentwicklung und das Wachstum von Kindern zwischen 8 und 15 Jahren, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Cumarinderivaten (überwiegend mit Warfarin) behandelt worden waren, wurde in einer Arbeit aus Holland genauer untersucht (187, 189). Es wurden 307 exponierte Kinder einer Gruppe von 267 nicht exponierten Kindern gegenübergestellt. Im Vergleich der Größe, des Gewichtes, des Kopfumfanges und anderer Messwerte zur Bestimmung der Körperproportionen gab es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch in der Untergruppe der Kinder, deren Mütter im ersten Trimenon exponiert waren, gab es keine Wachstumsunterschiede. Allerdings traten hier zwei Fälle von Cumarin-Embryopathie auf. In der Untergruppe der nur nach dem ersten Trimenon exponierten Kinder gab es keinerlei Hinweise für eine Cumarin-Embryopathie, auch wenn kumuliert eine hohe Dosis des Cumarinderivates Warfarin gegeben wurde. Als Schlussfolgerung wurde festgestellt, dass bei Vermeidung einer Exposition im ersten Trimenon eine Cumarintherapie während der Schwangerschaft keinen nachweisbaren Effekt auf das spätere Wachstum und die Skelettentwicklung der exponierten Kinder hat, wenn bei Geburt keine Anomalie vorlag (187). Das Ergebnis lässt sich allerdings nicht ohne weiteres auf eine Therapie mit Phenprocoumon oder Acenocoumarol übertragen, zumal diese eine weitaus längere Halbwertszeit von ca. 150 Stunden aufweisen.

Auch in zwei weiteren Studien aus Holland wurden die Langzeiteffekte einer Cumarinexposition während der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Schulkindern untersucht (204, 205). Es wurden keine größeren Abnormalitäten bei 274

Kindern im Schulalter im Vergleich zu einer Gruppe von 231 Kindern einer nicht exponierten Kontrollgruppe gefunden. Allerdings stellte man ein erhöhtes Risiko für geringe neurologische Dysfunktionen und für einen niedrigen Intelligenzquotienten (IQ unter 80) fest (204). Vor allem eine Exposition im zweiten und dritten Trimenon sowie eine Dosis von mehr als 1,5 mg Warfarin hatten einen Einfluß auf die Entwicklung des Gehirns und führten zu leichten neurologischen Dysfunktionen (205).

Eine weitere Arbeit kommt zu dem Schluß, dass Heparin anstelle von Cumarinderivaten bei Schwangeren mit mechanischen Herzklappenprothesen keinen klaren Vorteil bezüglich des Schwangerschaftsausganges hat, aber schlechter abschneidet bei der Vermeidung thromboembolischer Komplikationen. Hierzu wurden 92 Schwangerschaften bei 59 Frauen zwischen 1986 und 1997 ausgewertet. Etwa die Hälfte der Schwangerschaften wurde mit Heparin im ersten Trimenon eingestellt, im zweiten und dritten Trimenon wurden Cumarinderivate gegeben, die andere Hälfte erhielt auch im ersten Trimenon Cumarinderivate. Bis auf einen Hydrozephalus traten bei 71 Neugeborenen keine Fehlbildungen auf, die Abortrate war in beiden Gruppen gleich (114).

Mehrere Veröffentlichungen betonen die höhere Wirksamkeit oraler Antikoagulation bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (34, 35, 47, 51, 59, 66, 77, 79, 80, 129, 151, 157, 158, 172), teilweise werden Fallbeispiele zum Versagen der Heparintherapie angeführt (105, 107, 108).

Bezogen auf das Klientel der hier durchgeführten Studie in Deutschland treten Patientinnen mit künstlichen Herzklappen nur in untergeordneter Form auf. Zumeist wird eine Therapie mit Phenprocoumon oder Acenocoumarol als Thromboseprophylaxe nach einer aufgetretenen Thrombose oder Lungenembolie durchgeführt. Beim Eintritt einer zumeist ungewollten Schwangerschaft reicht eine Rezidivprophylaxe vor allem mit niedermolekularen Heparinen aus (64).

Immer wieder wird auch die Sicherheit der Anwendung von Cumarinderivaten vor allem von Warfarin im zweiten und dritten Trimenon hervorgehoben, was eine Therapie von der 13. SSW bis kurz vor dem Geburtstermin bedeutet, wobei erneut Heparin zum Einsatz kommt, um Blutungskomplikationen unter der Geburt zu

verhindern (10, 17, 18, 29, 34, 35, 47, 63, 64, 74, 75, 90, 129, 131, 138, 141, 158).

Im Gegensatz dazu zeigt der Fall 3 der hier vorgelegten Studie, bei dem ein Hydrozephalus auftrat, dass ein Wiedereinsetzen der Therapie im zweiten Trimester ebenfalls zu einer fetalen Schädigung führen kann.

Auch der Fall 5 dieser Studie zeigt bei Einnahme von Phenprocoumon bis zur 21. Schwangerschaftswoche das ausgeprägte Bild der bekannten Warfarin-Embryopathie. Dabei wurde Phenprocoumon in einer hohen Dosierung von 6 mg/d eingenommen.

Eine weitere Studie kommt zu dem Schluß, dass eine enge, proportionale Beziehung zwischen der Warfarindosierung und fetalen Komplikationen besteht. Dazu wurden 58 Fälle einer Warfarinexposition während der gesamten Schwangerschaft bis zur 38. SSW dokumentiert (194). Während 31 Neugeborene (53 %) als unauffällig eingestuft wurden, wiesen 27 (47 %) fetale Komplikationen auf: 22 (38 %) Schwangerschaften endeten als Spontanabortion, eine (1,7 %) als Totgeburt, zwei (3 %) wiesen die Warfarin-Embryopathie auf, ein Kind (1,7 %) litt an einem Ventrikelseptumdefekt und ein weiteres wurde mit ausgeprägter Wachstumsretardierung geboren. Nach Vergleich der jeweiligen Dosierung mit der aufgetretenen Komplikation zeigten sich 22 (81 %) fetale Komplikationen bei Warfarin-Exposition von mehr als 5 mg/d.

Die Dosisabhängigkeit der Cumarin-Embryopathie wurde in vielen weiteren Arbeiten festgestellt und hervorgehoben (39, 40, 47, 51, 66, 74, 77, 90, 195), vor allem eine Dosis von mehr als 5 mg/d Warfarin erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes „fetal outcome“ (40).

Auch die maternale Morbidität steigt unter Antikoagulationstherapie in der Schwangerschaft an, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung unterschiedlich wirkender Antikoagulantien wie Heparin und Aspirin oder Cumarinderivaten und Aspirin (10, 63, 64, 131, 199, 202). Genannt wird ein Fallbeispiel für eine Hirnblutung bei einer schwangeren Patientin (10). Aspirineinnahme lässt sich laborchemisch schlecht kontrollieren, so dass die von Aspirin bewirkte Thrombozytenaggregationshemmung im Zusammenwirken mit Cumarinderivaten oder Heparin gravierende Auswirkungen zeigt.

Die Gabe von Heparin, zumeist als niedermolekulares Heparin, wird in mehreren Arbeiten für die gesamte Schwangerschaft favorisiert, da es keinen negativen Ef-

fekt für den Fetus zeigt, vor allem auch durch die fehlende Plazentagängigkeit (1, 3, 5, 7, 13, 16, 17, 18, 25, 47, 49, 63, 64, 66, 70, 75, 84, 115, 118, 131, 138, 165). Die Frage der Cumarintherapie während einer Schwangerschaft stellt sich vor allem bei Patientinnen mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die heutzutage auch eher eine Schwangerschaft austragen können.

Hierbei muss das Wohl der Mutter und die Vermeidung einer Thrombose an der künstlichen Herzklappe gegen das Risiko einer fetalen Anomalie abgewogen werden (90).

In der postpartalen Stillperiode wird pharmakokinetisch von einer Sekretion in die Muttermilch ausgegangen. Dies betrifft vor allem das weniger gebräuchliche Cumarinderivat Phenindion (94). Ein Blutungsproblem bei Neugeborenen, die durch die Muttermilch Äthylbiscumazetat ausgesetzt waren, wurde vermutet (154). Dieses wird wie Phenindion als aktiver Metabolit in die Muttermilch sezerniert, was die Blutgerinnung beim Neugeborenen schwächt (43, 119). Drei Arbeiten widersprechen dem und gehen von der relativen Sicherheit einer Anwendung von Cumarinderivaten in der Stillperiode aus, hierbei ist vor allem bei Warfarin offensichtlich kein hämorrhagischer Effekt bei gestillten Neugeborenen aufgetreten, da die Blutspiegel von Warfarin in der Muttermilch von Wöchnerinnen mit täglicher Warfarineinnahme nicht messbar waren (38, 48, 127). Bezüglich Phenprocoumon ergab sich bei Messungen in der Muttermilch nach täglicher Einnahme ein Blutspiegel von 6 - 8 µg/kg (197). Dies ist beträchtlich weniger als die durchschnittliche Erhaltungsdosis von 50 µg/kg/d für Kinder unter Phenprocoumon-Antikoagulationstherapie.

Allerdings existieren auch hier keine umfangreichen Studien, so dass für die Anwendung von Cumarinderivaten bei stillenden Wöchnerinnen eine strenge Indikationsstellung gelten sollte.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass bei Anwendung von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft die mehrfach festgestellte Cumarin-Embryopathie eintreten kann. Inwieweit bestimmte Zeiträume des frühen ersten Trimenons und des zweiten und dritten Trimenons als sicher gelten können, muss erst noch im Rahmen von größeren Multicenterstudien bewiesen werden. Dies dürfte jedoch aus medizinethischen Gründen nicht so leicht möglich und unrealistisch sein, obwohl in den USA inzwischen die Teilnahme von Schwangeren an klinischen Studien unter bestimmten Voraussetzungen zulässig ist (23). Auch in Deutschland hat eine Diskussion begonnen, die die Teilnahme Schwangerer an Studien bei vorhandener informierter Zustimmung propagiert (23). Hierbei würde der Schwangeren die Verantwortung für ein Experiment übertragen, das sie nicht ausreichend beurteilen kann (163).

Bezüglich der Cumarinderivate Phenprocoumon und Acenocoumarol erscheint es zum jetzigen Zeitpunkt gefährlich, von sicheren und unsicheren Zeiträumen während der Schwangerschaft auszugehen. Dies zeigen auch die festgestellten Fehlbildungen der hier vorgelegten Studie.

Vor allem nach längerfristiger Medikation jenseits der 8. SSW fanden sich in dieser Studie schwerwiegende Fehlbildungssyndrome, so dass von einer Antikoagulation mit diesen Cumarin-Derivaten ebenfalls im zweiten und dritten Trimenon abzuraten ist.

Auch eine Dosisabhängigkeit der Cumarin-Embryopathie mit geringerem Auftreten bei einer Dosis von weniger als 5 mg/d Warfarin, wie von den oben genannten Studien postuliert wird, kann noch nicht endgültig festgestellt werden. Bei den erheblich weniger untersuchten Präparaten Phenprocoumon und Acenocoumarol kann schon wegen der langen Halbwertszeit keine sichere Dosis angegeben werden, bei der es nicht zu embryopathischen Veränderungen kommt. In dieser Studie fanden sich bei den 6 aufgetretenen kongenitalen Anomalien Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit.

In jedem Fall sollte eine ausführliche Risiko-Nutzen Abwägung erfolgen und das Wohl der schwangeren Mutter gegenüber dem Wohl des Kindes genauestens

untersucht werden. Hierbei bekommt die Grunderkrankung der Mutter und der Grund für die Einnahme eines antikoagulativen Medikamentes eine wichtige Bedeutung.

Bis auf die Durchführung der Antikoagulation bei Schwangeren mit künstlichen, mechanischen Herzklappen ist hier bei allen prophylaktischen Anwendungen der Therapie mit Heparinen - insbesondere mit niedermolekularen Heparinen - aus embryotoxikologischen Gründen der Vorzug zu geben.

Bei Umsetzen der Therapie auf Heparin kurz nach Ausbleiben der Regelblutung kann eine schwangere Patientin unter sonographischer Feindiagnostik durchaus zur Fortsetzung der Schwangerschaft ermutigt werden.

Um eine Klappenthrombose bei künstlichen, mechanischen Herzklappen zu verhindern, kann nach ausführlicher Aufklärung eine Anwendung von Cumarinderivaten nach der 12. SSW bis kurz vor den Entbindungstermin in einer Dosis unter 5 mg/d Warfarin erwogen werden, da hierzu die meisten Studien durchgeführt wurden. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Phenprocoumon und Acenocoumarol bleibt unsicher. Auch hier ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aller beteiligten Fachrichtungen, engmaschige Überwachung und sorgfältige sonographische Kontrolle der fetalen Entwicklung zu fordern.

5 Zusammenfassung

Cumarinderivate wie Warfarin, welches überwiegend in den USA angewendet wird, sowie Phenprocoumon und Acenocoumarol, welche zumeist in den deutschsprachigen Ländern eingesetzt werden, können bei Anwendung in der Schwangerschaft zur Cumarin-Embryopathie führen.

In der hier durchgeführten Studie zeigt sich nach Anwendung der Cumarinderivate Phenprocoumon und Acenocoumarol in der Schwangerschaft eine signifikant erhöhte Abortrate und ein signifikant häufigeres Auftreten von Fehlbildungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Fehlbildungen entsprechen überwiegend dem bekannten Schema der Warfarin-Embryopathie (Cumarin-Embryopathie), das kongenitale Herzfehler, Wachstumsstörungen, Skelettdeformitäten, Störungen der Augenentwicklung, Hörstörungen und Defekte des Zentralnervensystems umfasst.

In der internationalen Literatur herrscht Übereinstimmung darüber, dass Cumarinderivate in der Schwangerschaft nicht zur Prophylaxe von Embolie und Venenthrombose verabreicht werden sollten, da hierfür die Therapie mit Heparinen insbesondere niedermolekularen Heparinen als für den Fetus sicherste Variante bestätigt ist.

Zur Prophylaxe einer thrombembolischen Komplikation bei Vorliegen einer künstlichen, mechanischen Herzklappe der schwangeren Patientin ist es in der Literatur umstritten, ob es unter Heparintherapie öfter zu einer lebensbedrohlichen Komplikation bei der schwangeren Patientin kommt. Hier scheint die Therapie und Prophylaxe mit Cumarinderivaten überlegen zu sein.

Das kindliche Risiko lässt sich offensichtlich durch eine geeignete Dosisadaptation und überwiegende Anwendung im zweiten und dritten Trimenon minimieren aber nicht ganz vermeiden. Eine exakte Risiko-Nutzen Abwägung und ausführliche Aufklärung der schwangeren Patientin mit künstlicher, mechanischer Herzklappe ist erforderlich.

Die endgültige Abklärung des kindlichen Risikos auch unter niedrigen Dosen und optimierter zeitlicher Anwendung von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft ließe sich nur mit randomisierten und prospektiven Doppelblindstudien leisten.

Dies ist aus medizinethischen Erwägungen mit schwangeren Patientinnen kaum durchführbar, obwohl inzwischen auch in Deutschland über Studien mit Schwangeren nach informierter Zustimmung diskutiert wird.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Abadi S, Einarson A, Koren G: Use of warfarin during pregnancy. *Can Fam Physician*; 48: 695-697 (2002)
- 2) Abbott A, Sibert JR, Weaver JB: Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin treatment. *Br Med J*; 1(6077): 1639-1640 (1977)
- 3) Abildgaard U, Gjestvang FT, Lossius P, Hodne E: Low molecular heparin in a pregnant women with heart valve prosthesis. *Tidsskr Nor Laegeforen*; 119: 4319-4320 (1999)
- 4) Addis A, Impicciatore P, Bonati M: Drug use in pregnancy and lactation: the work of a regional drug information center (letter). *Ann Pharmacother* 29: 632-633 (1995)
- 5) Almange C, Schleich JM, Laurent M: Pregnancy and anticoagulant therapy. Indications and strategies. *Arch Mal Coeur Vaiss*; 93: 613-618 (2000)
- 6) Al-Lawati AA, Venkitraman M, Al-Delaime T, Valliathu J: Pregnancy and mechanical heart valves replacement; dilemma of anticoagulation. *Eur J Cardiothorac Surg*; 22: 223-227 (2002)
- 7) Arnaout MS, Kazma H, Khalil A, Shasha N, Nasrallah A, Karam K, Alam SE: Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? *Clin Exp Obstet Gynecol*; 25: 101-104 (1998)
- 8) Ashour ZA, Shawky HAF, Hussein MH: Outcome of pregnancy in women with mechanical valves. *Tex Heart Inst J* 27: 240-245 (2000)
- 9) Bachraoui K, Darghouth B, Haddad W, Saaidi I, Ben Halima A, Sdiri W, Selmi K, Makni H, Mokaddem A, Boujnah MR: Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. *Tunis Med*; 81: 613-616 (2003)
- 10) Bagga R, Sawhney H, Saxena SV, Aggarwal N, Vasishta K: Intracranial bleed in a pregnant patient on oral anticoagulants for prosthetic heart valve. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 80: 766-767 (2001)
- 11) Baillie M, Allen ED, Elkington AR: The congenital warfarin syndrome: a case report. *Br J Ophthalmol*; 64: 633-635 (1980)

- 12) Balde MD, Breitbach GP, Wettstein A, Hoffmann W, Bastert G: Fallotsche Tetralogie nach Cumarineinnahme in der Frühschwangerschaft – eine Embryopathie ? Geburtsh u Frauenheilk 48: 182-183 (1988)
- 13) Barbour LA: Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am; 24: 499-521 (1997)
- 14) Barker DP, Konje JC, Richardson JA: Warfarin embryopathy with dextrocardia and situs inversus. Acta Paediatr; 83: 411 (1994)
- 15) Barr M Jr, Burdi AR: Warfarin-associated embryopathy in a 17-week-old abortus. Teratology; 14: 129-134 (1976)
- 16) Bates SM, Ginsberg JS: Anticoagulants in pregnancy: fetal effects. Baillieres Clin Obstet Gynaecol; 11: 479-488 (1997)
- 17) Bates SM, Ginsberg JS: Anticoagulation in pregnancy. Pharm Pract Manag Q; 19: 51-60 (1999)
- 18) Bates SM, Ginsberg JS: How we manage venous thromboembolism during pregnancy. Blood; 100: 3470-3478 (2002)
- 19) Becker MH, Genieser NB, Finegold M, Miranda D, Spackman T: Chondrodysplasia punctata: is maternal warfarin therapy a factor? Am J Dis Child; 129: 356- 359 (1975)
- 20) Berkowitz RL, Cousten DR, Mochizuki TK: Handbook for Prescribing medications During Pregnancy 2nd ed. Little, Brown & Co. Boston/Toronto S. 91 u. S. 144 (1986)
- 21) Biasiutti FD, Strebel JK: Anticoagulation and antiaggregation during pregnancy. Ther Umsch; 60: 54-58 (2003)
- 22) Bick D, Curry CJ, McGill JR, Schorderet DF, Bux RC, Moore CM: Male infant with ichthyosis, Kallmann syndrome, chondrodysplasia punctata, and an Xp chromosome deletion. Am J Med Genet; 33: 100-107 (1989)
- 23) Biller-Andorno N, Wild V: Arzneimittelforschung an Schwangeren – besonderer Schutz, aber kein Ausschluss aus der Forschung. Dtsch Ärztebl; 100; A 970-972 (2003)
- 24) Bleyer WA, Hakami N, Shepard TH: The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. J Pediatr; 79: 838-853 (1971)
- 25) Blickstein D, Blickstein I: The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. Int J Gynaecol Obstet; 78: 221-225 (2002)

- 26) Bogers JW, Huikeshoven FJ, Lotgering FK: Complications of anticoagulant therapy in ovulatory women. *Lancet*; 337: 618-619 (1991)
- 27) Bony C, Zyka F, Tiran-Rajaofera I, Attali T, De Napoli S, Alessandri JL: Warfarin fetopathy. *Arch Pediatr*; 9: 705-708 (2002)
- 28) Born D, Martinez EE, Almeida PAM, Santos DV, Carvalho AC, Moror Miyasaki CH, Moraes SD, Ambrose JA: Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: The effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J*; 124: 413 - 417 (1992)
- 29) Braun S: Heart disease, pregnancy and anticoagulant therapy. *Rev Med Chil*; 127: 1421-1423 (1999)
- 30) Bredow V, Pietsch P: Falithrom und Schwangerschaft. *Zbl Gynäkol* 107: 106 -109 (1985)
- 31) Carlson BM: Developmental disorders: causes, mechanisms and patterns. In: Copland B, Caldwell L, editors. *Human embryology and developmental biology*. 2nd Ed. St. Louis: Mosby. S. 128-145 (1999)
- 32) Carson M, Reid M: Letter: Warfarin and fetal abnormality. *Lancet*; 1: 1356 (1976)
- 33) Caruso A, de Carolis S, Ferrazzani S, Paradisi G, Pomini F, Pompei A: Pregnancy outcome in women with cardiac valve prosthesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 54: 7-11 (1994)
- 34) Chan WS: What is the optimal management of pregnant women with valvular heart disease in pregnancy ? *Haemostasis*; 29 Suppl S1: 105-106 (1999)
- 35) Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systemic review of the literature. *Arch Intern Med*; 160: 191-196 (2000)
- 36) Chen WWC, Sing Chan C, Kei Lee P, Wang RYC, Wong VCW: Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: an experience with 45 pregnancies. *Q J Med* 203: 358-365 (1982)
- 37) Chong MKB, Harvey D, De Swiet M: Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*; 91: 1070-1073 (1984)
- 38) Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivates and breast-feeding. *Obstet Gynecol*; 95: 938-940 (2000)

- 39) Cotrufo M, De Luca TSL, Calabro R, Mastrogiovanni G, Lama D: Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg*; 5: 300-305 (1991)
- 40) Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol*; 99: 35-40 (2002)
- 41) Cox DR, Martin L, Hall BD: Asplenia syndrome after fetal exposure to warfarin. *Lancet*; 2: 1134 (1977)
- 42) Curtin T, Mulhern B: Foetal warfarin syndrome. *Ir Med J*; 73: 393-394 (1980)
- 43) Czeizel A, Kovacs M: A family study of congenital diaphragmatic defects. *Am J Med Genet*; 21: 105-117 (1985)
- 44) Daniele A, Parenti G, D'addio M, Andria G, Ballabio A, Meroni G: Biochemical characterization of arylsulfatase E and functional analysis of mutations found in patients with X-linked chondrodysplasia punctata. *Am J Hum Genet*; 62: 562-572 (1998)
- 45) De Boer-van den Berg MAG, Thijssen HH, Vermeer C: The in vivo effects of acenocoumarol, phenprocoumon and warfarin on vitamin K epoxide reductase and vitamin K-dependant carboxylase in various tissues of the rat. *Biochem Biophys Acta*; 884: 150-157 (1986)
- 46) Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH: Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Med J* 93: 448-455 (2000)
- 47) De Moerloose P, Boehlen F: Use of anticoagulants during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil*; 29: 624-627 (2001)
- 48) De Swiet M, Lewis PJ: Excretion of anticoagulants in human milk [letter]: *N Engl J Med*; 297: 1471 (1977)
- 49) De Vries TW, Van der Veer E, Heijmans HSA: Warfarin embryopathy: patient, possibility, pathogenesis and prognosis. *Br J Obstet Gynaecol*; 100: 869-871 (1993)
- 50) Dizon-Townson D, Branch DW: Anticoagulant treatment during pregnancy: an update. *Semin Thromb Hemost*; 24 Suppl 1: 55-62 (1998)

- 51) Dong L, Shi Y, Tian Z: The follow-up of 12 pregnant women with anticoagulation therapy after mechanical heart valve replacement. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*; 36: 465-467 (2001)
- 52) Eronick J, Phelps NE, McCallion DJ, Hirsh J: Effects of sodium warfarin administered during pregnancy in mice. *Am J Obstet Gynecol* 118: 819-823 (1974)
- 53) Fabel G: Allgemeine Richtlinien zur Teratogenese und Medikation in der Schwangerschaft. In: Fabel G (Hrsg) *Medikation in Schwangerschaft und Stillzeit*, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S. 3-12 (1993)
- 54) Feteih R, Tassinari MS, Lian JB: Effect of sodium warfarin on vitamin K-dependent proteins and skeletal development in the rat fetus. *J Bone Miner Res*; 5: 885-894 (1990)
- 55) Fourie DT, Hay IT: Warfarin as a possible teratogen. *S Afr Med J*; 49: 2081-2083 (1975)
- 56) Franco B, Meroni G, Parenti G, Levilliers J, Bernard L, Gebbia M, Cox L, Maroteaux P, Sheffield L, Rappold GA, Andria G, Petit C, Ballabio A: A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. *Cell*; 81: 15-25 (1995)
- 57) Freude S, Pabinger-Fasching I, Kozel-Lachmann D, Braun F, Pollak A: [Warfarin embryopathy in maternal coumarin therapy for protein S deficiency]. *Pädiatr Pädol*; 26: 239-241 (1991)
- 58) Frewin R, Chisholm M: Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*; 105: 683-686 (1998)
- 59) Frimpong-Boateng K: Heart valve replacement; anticoagulation and pregnancy. *West Afr J Med*; 21; 163-165 (2002)
- 60) Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR: Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol*; 117: 940-946 (2002)
- 61) Gärtner BC, Seifert CB, Michalk DV, Roth B: Phenprocoumon therapy during pregnancy: case report and comparison of the teratogenic risk of different coumarin derivatives. *Z Geburtsh u. Perinat* 197: 262-265 (1993)

- 62) Ginsberg JS, Hirsh J: Optimum use of anticoagulants in pregnancy. *Drugs*; 36: 505-512 (1988)
- 63) Ginsberg JS, Hirsh J: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*; 114: 524-530 (1998)
- 64) Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*; 119: 122-131 (2001)
- 65) Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*; 163: 694-698 (2003)
- 66) Gohlke-Barwolf C: Antikoagulation in graviditate und post partum bei Vitien, Thrombosen oder Vorhofflimmern: fötale Bedrohung versus maternelle Thromboembolie. *Z Kardiol*; 90 Suppl 4: 49-56 (2001)
- 67) Greer IA: Exploring the role of low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Semin Thromb Hemost*; 28 Suppl 3: 25-31 (2002)
- 68) Grote W, Weinmann I: Examination of the active substances coumarin and rutin in a teratogenic trial with rabbits. *Arzneimittelforsch* 23: 1319-1320 (1973)
- 69) Guillot M, Toubas PL, Mselati JC, Gamarra E, Moriette G, Relier JP: [Coumarin-induced fetal abnormalities and stippled epiphyses]. *Arch Fr Pediatr*; 36: 63-66 (1979)
- 70) Hague WM, North RA, Gallus AS, Walters BN, Orlikowski C, Burrows RF, Cincotta RB, Dekker GA, Higgins JR, Lowe SA, Morris JM, Peek MJ: Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. *Med J Aust*; 175: 258-263 (2001)
- 71) Hall BD: Warfarin embryopathy and urinary tract anomalies: possible new association (letter). *Am J Med Genet* 34: 292-293 (1989)
- 72) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*; 68: 122-140 (1980)
- 73) Hanania G: Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart*; 86: 125-126 (2001)
- 74) Hanania G, Nassivera L: Anticoagulant therapy during pregnancy in patients with mechanical valvular prostheses. *Arch Mal Coeur Vaiss*; 94: 1073-1076 (2001)

- 75) Harenberg J: Antikoagulation bei Patienten mit Herzklappenersatz in der Schwangerschaft. *Z Kardiol*; 87: 63-67 (1998)
- 76) Harrod MJ, Sherrod PS: Warfarin embryopathy in siblings. *Obstet Gynecol*; 57: 673-676 (1981)
- 77) Hassouna A, Allam H: Oral anticoagulation therapy during pregnancy in patients with mechanical mitral valves: a prospective study. *Cardiovasc Surg*; 9: 478-481 (2001)
- 78) Haustein KO: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost*; 25: 5-11 (1999)
- 79) Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 89: 1469-1480 (1994)
- 80) Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL: Guide to warfarin therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*; 41: 1633-1652 (2003)
- 81) Holmes LB: Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet*; 112: 297-303 (2002)
- 82) Holzgreve W, Carey JC, Hall BD: Warfarin-induced fetal abnormalities. *Lancet*; 2: 914-915 (1976)
- 83) Hosenfeld D, Wiedemann HR: Chondrodysplasia punctata in an adult recognized as vitamin K antagonist embryopathy. *Clin Genet* 35: 376-381 (1989)
- 84) Houman MH, Ksontini-Smida I, Miled M: Heparin use during pregnancy. *Tunis Med*; 80: 297-305 (2002)
- 85) Howe AM, Webster WS: Exposure of the pregnant rat to warfarin and vitamin K1: An animal model of intraventricular hemorrhage in the fetus. *Teratology*; 42: 413-420 (1990)
- 86) Howe AM, Webster WS: The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillofacial hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology*; 46: 379-390 (1992)
- 87) Howe AM, Webster WS: Vitamin K - its essential role in craniofacial development. A review of the literature regarding vitamin K and craniofacial development. *Aust Dent J* 39: 88-92 (1994)

- 88) Howe AM, Lipson AH, de Silva M, Ouvrier R, Webster WS: Severe cervical dysplasia and nasal cartilage calcification following prenatal warfarin exposure. *Am J Med Genet*; 71: 391-396 (1997)
- 89) Huisman TA, Wisser J, Stallmach T, Krestin GP, Huch R, Kubik-Huch RA: MR autopsy in fetuses. *Fetal Diagn Ther*; 17: 58-64 (2002)
- 90) Hung L, Rahimtoola SH: Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*; 107: 1240-1246 (2003)
- 91) Ikonen E, Merikallio E, Osterlund K, Seppala M: Mitral valve prosthesis, warfarin anticoagulation and pregnancy. *Lancet* 12: 1252 (1970)
- 92) Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E: Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*; 315: 1390-1393 (1986)
- 93) Kaplan LC, Anderson GG, Ring BA: Congenital hydrocephalus and Dandy-Walker malformation associated with warfarin use during pregnancy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 18: 79-83 (1982)
- 94) Kaplan LC: Congenital Dandy Walker malformation associated with first trimester warfarin: a case report and literature review. *Teratology*; 32: 333-337 (1985)
- 95) Kerber IJ, Warr OS, Richardson C: Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve. *JAMA* 203: 157-159 (1968)
- 96) Khera KS: Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders – A possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformation: A critique on human data. *CRC Crit Rev Toxicol* 17: 345-375 (1987)
- 97) Kinney HC, Karthigasan J, Boenshteyn NI, Flax JD, Kirschner DA: Myelination in the developing human brain: biochemical correlates. *Neurochem Res* 19: 983-996 (1994)
- 98) Lamontagne JM, Leclerc JE, Carrier C, Bureau M: Warfarin embryopathy – a case report. *J Otolaryngol* 13 : 127-129 (1983)
- 99) Lapedra OJ, Bernal JM, Ninot S, Gonzalez I, Pastor E, Miralles PJ: Open heart surgery for thrombosis of a prosthetic mitral valve during pregnancy. Fetal hydrocephalus. *J Cardiovasc Surg* 27: 217-220 (1986)
- 100) Larrea JL, Nunez L, Reque JA, Gil Aguado M, Matorras R, Minguez JA: Pregnancy and mechanical valve prosthesis: a high-risk situation for the mother and the fetus. *Ann Thorac Surg* 36: 459-463 (1983)

- 101) Lecuru F, Desnos M, Taurelle R: Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75: 217-221 (1996)
- 102) Lee HC, Cho SY, Lee HJ, Kim CJ, Park JS, Chi JG: Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage: a case report. *J Korean Med Sci*; 18: 764-767 (2003)
- 103) Lee PK, Wang R, Chow J, Cheung KL, Wong VCW, Chan TK: Combined use of warfarin and adjusted subcutaneous heparin during pregnancy in patients with an artificial heart valve. *J Am Coll Cardiol* 8: 221-224 (1986)
- 104) Leicher-Düber A, Schumacher R, Spranger J: Symptomatische Verkalkungen beim Neugeborenen - Phänokopien der Chondrodysplasia punctata. *Fortschr Röntgenstr*; 152: 463-468 (1990)
- 105) Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A: Antikoagulation bei schwangeren Frauen nach künstlichem Herzklappenersatz: Ist niedermolekulares Heparin eine Alternative ? *Z Kardiologie*; 91: 297-303 (2002)
- 106) Leyh RT, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A: Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Gynecol Obstet*; 268: 1-4 (2003)
- 107) Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, Shapira I, Mohr R: Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg*; 69: 264-265; discussion 265-266 (2000)
- 108) Mahesh B, Evans S, Bryan AJ: Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and a review of options for anticoagulation. *Journal Heart Valve Dis*;11: 745-750 (2002)
- 109) Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G: The protein encoded by a growth-arrest-specific gene (GAS6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative co-regulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol* 13: 4976-4985 (1993)
- 110) Marcus-Braun N, Segal D, Merkin M, Wiznitzer A, Katz M, Tager S, Ilja R, Mazor M: [Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valve – a new approach for therapy.] *Harefuah*; 142: 508-511, 567 (2003)
- 111) Mason JDT, Jardine A, Gibbin KP: Foetal warfarin syndrome – a complex airway problem. Case report and review of the literature. *J Laryngol Otol* 106: 1098-1099 (1992)

- 112) Matorras R, Reque JA, Usandizaga JA, Minguez JA, Larrea JL, Nunez L: Prosthetic heart valve and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 19: 21-31 (1985)
- 113) Menger H, Lin AE, Toriello HV, Bernert G, Spranger JW: Vitamin K deficiency embryopathy: a phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet*; 72: 129-134 (1997)
- 114) Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA: Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart*; 82: 23-26 (1999)
- 115) Messmore HL, Kundur R, Wehrmacher W, Scanlon P: Anticoagulant therapy of pregnant patients with prosthetic heart valves: rationale for a clinical trial of low molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost*; 5: 73-77 (1999)
- 116) Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Block RA: Anticoagulation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 141: 472-473 (1981)
- 117) Nassar AH, Abdallah ME, Moukarbel GV, Usta IM, Gharzuddine WS: Sequential use of thrombolytic agents for thrombosed mitral valve prosthesis during pregnancy. *Perinat Med*; 31: 257-260 (2003)
- 118) Naqvi TZ, Foster E: Anticoagulation during pregnancy. *Curr Womens Health Rep*; 2: 95-104 (2002)
- 119) Normann EK, Stray-Pedersen B: Warfarin-induced fetal diaphragmatic hernia. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*; 96: 729-730 (1989)
- 120) Oakley C, Doherty P: Pregnancy in patients after valve replacement. *Br Heart J*; 38: 1140-1148 (1976)
- 121) Oakley CM: Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. *Br Med J* 286: 1680-1683 (1983)
- 122) Oakley CM : Clinical perspective. Anticoagulation and pregnancy. *Eur Heart J* 16: 1317-1319 (1995)
- 123) O'Donnell D, Meyers AM, Sevitz H, et al.: Pregnancy after renal transplantation. *Aust NZ J Med* 15: 320-325 (1985)
- 124) Olthof E, De Vries TW, Touwen BCL, Smrkowsky M, Geven-Boere LM, Heymans HSA, van der Veer E : Late neurological, cognitive and behavi-

- oural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Early Hum Dev* 38: 97-109 (1994)
- 125) O'Neill H, Blake S, Sugrue D, MacDonald D: Problems in the management of patients with artificial valves during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89: 940-943 (1982)
- 126) O'Reilly R: Anticoagulant, antithrombotic, and thrombolytic drugs. In: Gilman AG et al. (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed. MacMillan Publ Co, New York, S. 1359 (1980)
- 127) Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, Breckenridge AM : May mothers given warfarin breast-feed their infants ? *Br Med J*; 1: 1564-1565 (1977)
- 128) Pabinger I, Grafenhofer H: Anticoagulation during pregnancy. *Semin Thromb Hemost*; 29: 633-638 (2003)
- 129) Parra C, Kauffmann R, Chateau B, Cabrera E: Subcutaneous heparin during the first trimesters of pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Rev Med Chil*; 127: 1475-1479 (1999)
- 130) Pati S, Helmbrecht GD: Congenital schizencephaly associated with in utero Warfarin exposure. *Reprod Toxicol*; 8: 115-120 (1994)
- 131) Patsch H, Blättler W: Leitlinien zur Thromboembolie-Prophylaxe. *Phlebol*; 25: 261-266 (1996)
- 132) Pauli RM, Madden JD, Kranzler KJ, Culpepper W, Port R: Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctata. *J Pediatr* 88: 506-508 (1976)
- 133) Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW: Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet*; 41: 566-583 (1987)
- 134) Pauli RM: Mechanism of bone and cartilage maldevelopment in the warfarin embryopathy. *Pathol Immunopathol Res* 7: 107-112 (1988)
- 135) Pauli RM, Haun J: Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunc*; 6: 229-247 (1993)
- 136) Paulus WE: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. *Ther Umsch*; 56(10): 602-607 (1999)

- 137) Paulus WE, Lauritzen C: Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. Spitta Verlag, Balingen: S. 3/3 und S. 3/4 (2003)
- 138) Pautner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A: Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost*; 86: 1379-1384 (2001)
- 139) Pawlow I, Pawlow V: Kumarin-embryopathie. *Z Klin Med* 40: 885-888 (1985)
- 140) Pettifor JM, Benson R: Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 86: 459-462 (1975)
- 141) Pillans PI, Coetzee EJ: Anticoagulants during pregnancy. *S Afr Med J* 69: 469 (1986)
- 142) Porreco RP, McDuffie RS Jr, Peck SD: Fixed mini-dose warfarin for prophylaxis of thromboembolic disease in pregnancy: a safe alternative for the fetus ? *Obstet Gynecol*; 81: 806-807 (1993)
- 143) Price PA, Williamson MK, Haba T, Dell RB, Jee WSS: Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 7734-7738 (1982)
- 144) Prieto AL, Weber JL, Tracy S, Heeb MJ, Lai C: Gas6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system. *Brain Res* 816: 646-661 (1999)
- 145) Pschyrembel W: Fetotoxizität. In: Pschyrembel W *Klinisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin New York, S. 463 (1994)
- 146) Quenneville G, Barton B, McDevitt E, Wright IS: The use of anticoagulants for thrombophlebitis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 77: 1135-1149 (1959)
- 147) Raivo KO, Ikonen E, Saarikoski S: Fetal risks due to warfarin therapy during pregnancy. *Acta Paediatr Scand*; 66: 735-739 (1977)
- 148) Regenstein A: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol*; 100: 1040-1041, discussion 141 (2002)
- 149) Richman EM, Lahman JE: Fetal anomalies associated with warfarin therapy initiated shortly prior to conception. *J Pediatr* 88: 509-510 (1976)

- 150) Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R: Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 52: 708-710 (2001)
- 151) Robin F, Lecuru F, Desfeux P, Boucaya V, Taurelle R: Anticoagulant therapy in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 83: 171-177 (1999)
- 152) Robinson J, Cameron MD, Smith MF, Ayers AB: Fetal subdural haemorrhages presenting as hydrocephalus. *Br Med J* 281: 35 (1980)
- 153) Robinson MJ, Pash J, Grimwade J, Campbel J: Fetal warfarin syndrome. *Med J Aust* 1: 157 (1978)
- 154) Ruthnum P, Tolmie JL: Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. *Teratology*; 36: 299-301 (1987)
- 155) Sadler L, McCowan L, White H, Stewart A, Bracken M, North R: Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Br J Obstet Gynaecol*; 107: 245-253 (2000)
- 156) Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I: The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 70: 169-177 (1984)
- 157) Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinik O: Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 27: 1698-1703 (1996)
- 158) Salazar E, Izaguirre R: Heart disease, anticoagulants and pregnancy. *Rev Esp Cardiol*; 54: 8-16 (2001)
- 159) Sareli P, England MJ, Berk MR, Marcus RH, Epstein M, Driscoll J, Meyer T, McIntyre J, van Gelderen C: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol*; 65: 1410 (1990)
- 160) Saxena SP, Fan T, Li M, Israels LG: A novel role for vitamin K1 in a tyrosine phosphorylation cascade during chick embryogenesis. *J Clin Invest* 99: 602-607 (1997)

- 161) Sbarouni E, Oakley CM: Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J*; 71: 196-201 (1994)
- 162) Schäfer C: Aktuelle Aspekte der Arzneitherapie in der Schwangerschaft. *Frauenarzt*; 43: 1436-1443 (2002)
- 163) Schäfer C, Spielmann H, Vetter K: Arzneimittelforschung an Schwangeren – Liberalisierung nicht erforderlich. *Dtsch Ärztebl*; 101; A 165-166 (2004)
- 164) Schivazappa L, Rinaldo M, Grella P, Russo R, Bortolotti U: [Fetal malformations caused by oral anticoagulants during pregnancy. Report of a case.] *G Ital Cardiol*; 12: 897-900 (1982)
- 165) Shapira Y, Sagie A, Battler A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clin Cardiol*; 25: 323-327 (2002)
- 166) Shaul WL, Emery H, Hall JG: Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin use during pregnancy. *Am J Dis Child*; 129: 360-362 (1975)
- 167) Sheikhzadeh A, Ghabusi P, Hakim S, Wendler G, Sarram M, Tarbiat S: Congestive heart failure in valvular heart disease in pregnancies with and without valvular prostheses and anticoagulant therapy. *Clin Cardiol*; 6: 465-470 (1983)
- 168) Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C: Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol*; 15: 431-441 (1998)
- 169) Sherman S, Hall BD: Warfarin and fetal abnormality. *Lancet* 1: 692 (1976)
- 170) Smith MF, Cameron MD: Warfarin as teratogen. *Lancet* 1: 727 (1979)
- 171) Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer C, Bunjes R: Pränataltoxikologie. In: Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer C, Bunjes R (Hrsg) *Taschenbuch der Arzneimittelverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, 4. Aufl, Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York, S. 1-17 (1992)
- 172) Srivastava AK, Gupta AK, Singh AV, Husain T: Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*; 10: 306-309 (2002)
- 173) Stein Z, Kline J, Kharrazi M: What is a teratogen ? Epidemiological criteria. *Issues Rev Teratol* 2: 23-66 (1984)

- 174) Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA: Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *J Am Med Ass*; 243: 1549-1551 (1980)
- 175) Struwe FE, Reinwein H, Stier R: [Coumarin embryopathy]. *Radiologe*; 24: 68-71 (1984)
- 176) Sundaram KS, Lev M: Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res* 29: 1475-1479 (1988)
- 177) Sundaram KS, Lev M: Regulation of sulfotransferase activity by vitamin K in mouse brain. *Arch Biochem Biophys* 277: 109-113 (1990a)
- 178) Sundaram KS, Lev M: Vitamin K and phosphate mediated enhancement of brain sulfotransferase activity. *Biochem Biophys Res Com* 169: 927-932 (1990b)
- 179) Sundaram KS, Fan JH, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW, Lev M: Vitamin K status influences brain sulfatide metabolism in young mice and rats. *J Nutr* 126: 2746-2751 (1996)
- 180) Suri V, Sawhney H, Vasishta K, Renuka T, Grover A: Pregnancy following cardiac valve replacement surgery. *Int J Gynecol Obstet* 64: 239-246 (1999)
- 181) Takano H, Smith WL, Sato Y, Kao SC: Cervical spine abnormalities and instability with myelopathy in warfarin-related chondrodysplasia: 17-year follow-up. *Pediatr Radiol*; 28: 497-499 (1998)
- 182) Tamburrini O, Bartolomeo-De Iuri A, Di Guglielmo GL: Chondrodysplasia punctata after warfarin: case report with 18-month follow-up. *Pediatr Radiol* 17: 323-324 (1987)
- 183) Tan LK, de Swiet M: Management of thromboembolic disease in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*; 31: 311-319 (2002)
- 184) Tejani N: Anticoagulant therapy with cardiac valve prosthesis during pregnancy. *Obstet Gynecol*; 42: 785-793 (1973)
- 185) Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W: Prenatal ultrasonographic findings consistent with fetal warfarin syndrome. *J Ultrasound Med*; 18: 577-580 (1999)
- 186) Tsaionun KI: Vitamin K-dependent proteins in the developing and aging Nervous system. *Nutr Rev*; 57: 231-240 (1999)

- 187) Van Driel D, Wesseling J, Rosendaal FR, Odink RJ, Van der Veer E, Gerver WJ, Geven-Boere LM, Sauer PJJ: Growth until puberty after in utero exposure to coumarins. *Am J Med Genet*; 95: 438-443 (2000)
- 188) Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M: In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics*; 107: 123-129 (2001)
- 189) Van Driel D, Wesseling J, de Vries TW, Sauer PJ: Coumarin embryopathy: long-term follow-up of two cases. *Eur J Pediatr*; 161: 231-232 (2002a)
- 190) Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BCL, van der Veer E, Heymans HSA: Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology (United States)*; 66: 127-140 (2002b)
- 191) Vanlaeys R, Deroubaix P, Deroubx G, Lelong M: Les antivitamines K sont-elles tératogènes? *Nouv Press Med* 6: 756 (1977)
- 192) Varnum BC, Young E, Elliot G: Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the Vitamin K-dependent protein encoded by growth arrest-specific gene-6. *Nature*; 373: 623-626 (1995)
- 193) Ville Y, Jenkins E, Shearer MJ, Hemley H, Vasey DP, Layton M, Nicolaides KH: Fetal intraventricular haemorrhage and maternal warfarin. *Lancet*; 341: 1211 (1993)
- 194) Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 33: 1637-1641 (1999)
- 195) Vitale N, De Feo M, Cotrufo M: Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose. *Eur J Cardiothorac Surg*; 22: 656; author reply 657 (2002)
- 196) Vitali E, Donatelli F, Quaini E, Gropelli G, Pellegrini A: Pregnancy in patients with mechanical prosthetic heart valves. Our experience regarding 98 pregnancies in 57 patients. *J Cardiovasc Surg*; 27: 221-227 (1986)
- 197) Von-Kries R, Nocker D, Schmitz-Kummer E, de-Vries JX: [Transfer of phenprocoumon in breast milk. Is oral anticoagulation with phenprocoumon a contraindication for breastfeeding?]. *Monatsschr Kinderheilkd*; 141: 505-507 (1993)

- 198) Vural KM, Ozatik MA, Uncu H, Emir M, Yurdagok O, Sener E, Tasdemir O: Pregnancy after mechanical mitral valve replacement. *J Heart Valve Dis*; 12: 370-376 (2003)
- 199) Wagner T: Antikoagulation in der Schwangerschaft. *Internist (Berl)*; 39: 1076-1077 (1998)
- 200) Warkany J: Warfarin embryopathy. *Teratology*; 14: 205-209 (1976)
- 201) Weenink GH, Van Dijk-Wierda CA, Meyboom RHB, Koppe JG, Staalman CR, Treffers PE: Teratogen effect van coumarine-derivaten. *Ned Tijdschr Geneesk*; 125: 702-706 (1981)
- 202) Weiner CP: Diagnosis and management of thromboembolic disease during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*; 28: 107-118 (1985)
- 203) Wellesley D, Moore I, Heard M, Keeton B: Two cases of warfarin embryopathy: a re-emergence of this condition ? *Br J Obstet Gynaecol*; 105: 805-806 (1998)
- 204) Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E: Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost*; 85: 609-613 (2001)
- 205) Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, Van der Veer E, Geven-Boere LM, Sauer PJ, Touwen BC: Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev*; 63: 83-95 (2001)
- 206) Whitfield MF: Chondrodysplasia punctata after warfarin in early pregnancy: Case report and summary of the literature. *Arch Dis Child*; 55: 139-142 (1980)
- 207) Wilson JD: Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC (eds.): *Handbook of teratology*. Plenum Press, New York – London: S. 309-355 (1977)
- 208) Wong V, Cheng CH, Chan KC: Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet*; 45: 17-21 (1993)
- 209) Zakzouk MS: The congenital warfarin syndrome. *J Laryngol Otol*; 100: 215-219 (1986)
- 210) Zipprich KW, Canzler E, Hundsdörfer S: Zur teratogenen Wirkung von Kumarinen. *Zentralbl Gynäkol* 109: 364-368 (1987)

- 211) Zurawski JM, Kelly EA: Pregnancy outcome after maternal poisoning with brodifacoum, a long-acting warfarin-like rodenticide. *Obstet Gynecol*; 90: 672-674 (1997)