

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 Tetracyclinen 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 gehäuften 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.

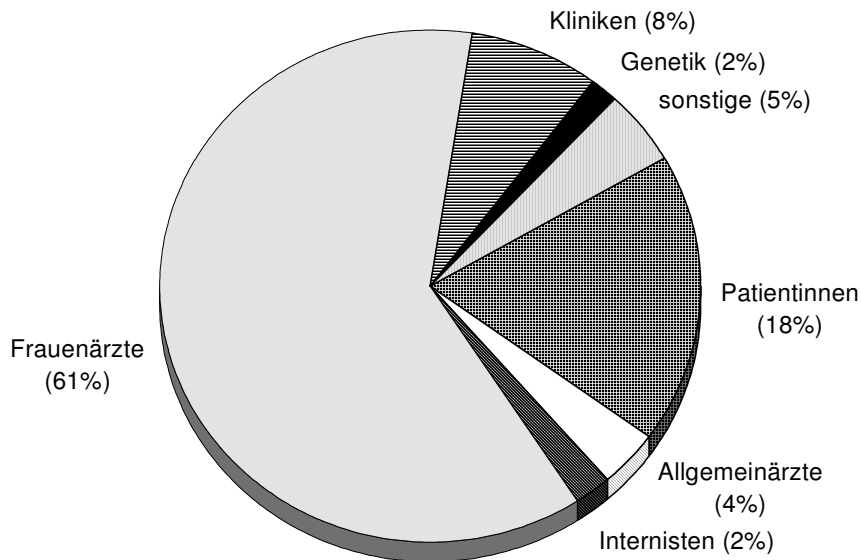


Abbildung 1: Verteilung der Anfragen auf die verschiedenen Berufsgruppen

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.

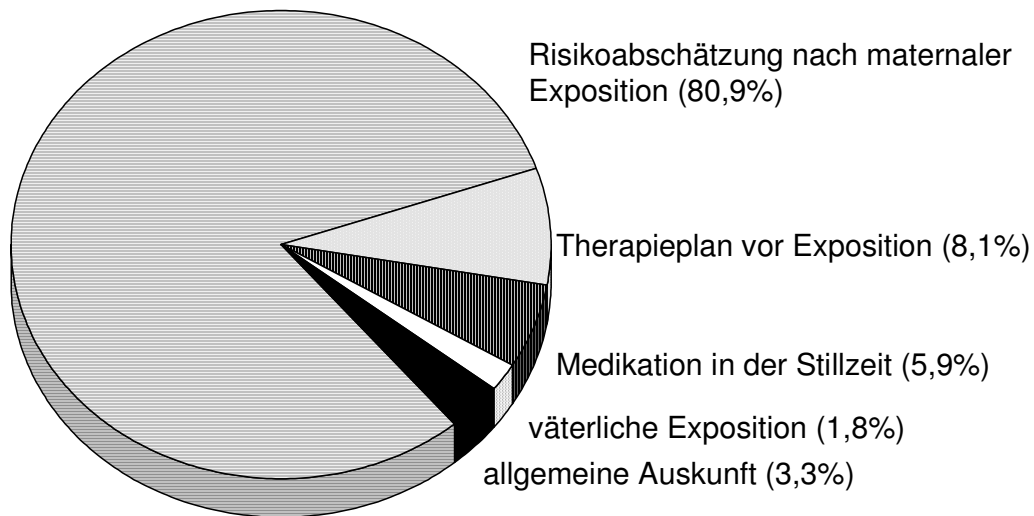


Abbildung 2: Verteilung der Anfragegründe

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

