

# AMTS bei Frauen im gebärfähigen Alter – die (un)geplante Schwangerschaft als Herausforderung

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie  
Berlin 18.06.2018

**Christof Schaefer**

Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Erkenntnisquellen zur AMTS Schwangerschaft

# Arzneimittel im gebärfähigen Alter

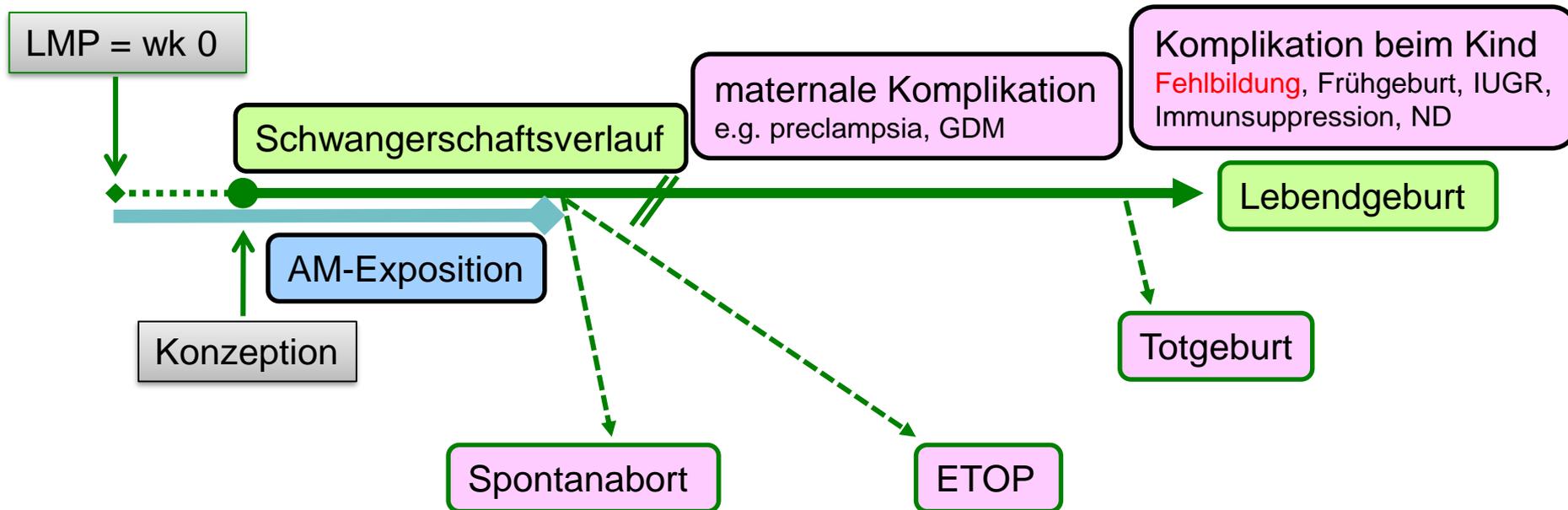
- Es gibt keine Plazentabarriere
- Fast jedes Arzneimittel erreicht den Embryo/Fetus, d.h. „Mitbehandlung“ eines gesunden Zweitpatienten
- Teratogene Effekte erst mit Latenz nachweisbar, daher oft irreversibel.
- Folgebelastrungen pränataler UAW länger als in jeder anderen Lebensphase
- >40% aller Schwangerschaften entstehen ungeplant
- mit Feststellung der Schwangerschaft befindet sich der Embryo bereits in der vulnerabelsten Phase seines Lebens
- abrupte Therapieumstellung zu diesem Zeitpunkt verhindert daher oft nicht teratogene Effekte und gefährdet therapeutisch erreichte Stabilität der Mutter

# Arzneimittel im gebärfähigen Alter

Im Fokus einer AMTS Schwangerschaft stehen also

- nicht nur die ca. 1,2% aktuell Schwangeren, sondern
- ca. 25% der Bevölkerung

# Schwangerschaftsverlauf



ETOP, elective termination of pregnancy; GDM, gestational diabetes mellitus; IUGR, intrauterine growth retardation; ND, neurodevelopmental delay

# Relevante Teratogene beim Menschen

- Thalidomid
- Retinoide, z.B. Isotretinoin
- Mycophenolat
  
- Valproinsäure u.a. AED
- Cumarin-Derivate
- MTX u.a. Zytostatika

10fach erhöhtes  
Risiko für große  
Fehlbildungen

2-3fach erhöhtes  
Risiko für große  
Fehlbildungen

# Basisrisiken

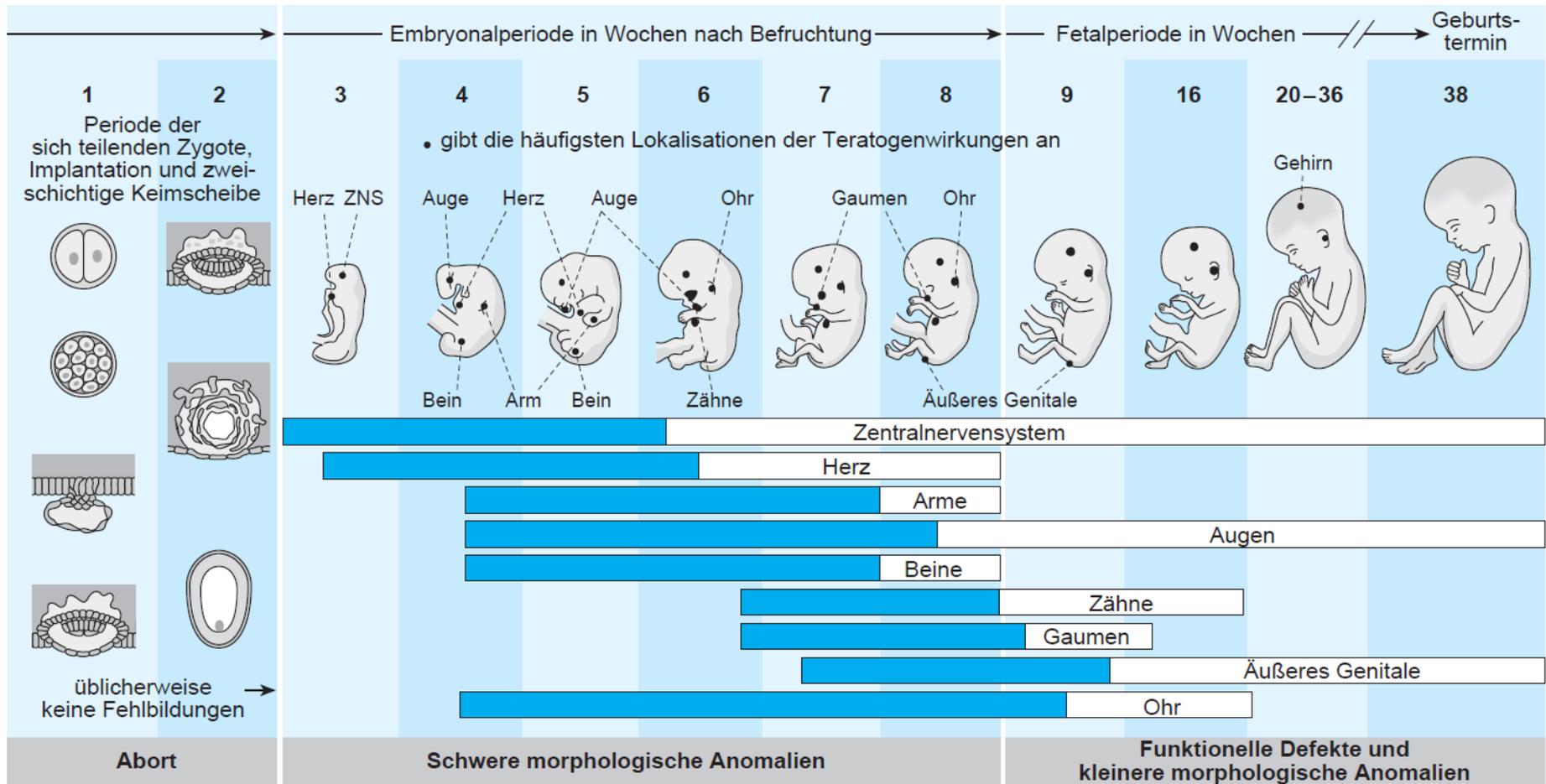
## Grobstrukturelle Fehlbildungen 2-4%

Herz, Gefäße	0,9%
Urogenitalsystem	0,8%
Magendarmtrakt	0,7%
Skelett	0,5%

## Kleinere Fehlbildungen 5-?%

Spontanaborte 15%

# Auswirkungen entwicklungstoxischer Medikamente hängen von Zeitraum der Einnahme, Dosis u.a. Faktoren ab



# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Erkenntnisquellen zur AMTS Schwangerschaft

# Risikoklassifizierungen, Beispiel Citalopram

Sweden	USA	Australia	Germany
Category A	Category A	Category A	Group 1
			Group 2
			Group 3
Category B	Category B	Category B1	Group 4
Category B1		Category B2	Group 5
Category B2			
Category B3	Category C	Category B3	Group 6
Category C	Category D	Category C	Group 7
			Group 8
		Category D	Group 9
			Group 10
Category D	Category X	Category X	Group 11

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Lindfors master thesis, 2014

# Fachinformation, Beispiel Citalopram

Cipramil®

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Schwangerschaft*

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Citalopram bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten reproduktionstoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Citalopram sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei eindeutiger Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

# Datenlage Citalopram

- Hinsichtlich AMTS Schwangerschaft gehören die SSRI mit mehreren 100.000 Schwangerschaften zu den am besten untersuchten AM.
- Speziell für Citalopram und Sertralin ist die Sicherheit am besten belegt.
- Bei Paroxetin und Fluoxetin ist ein geringes Risiko für Herzseptumdefekte nicht auszuschließen.

# AM-Info relevant in 3 verschiedenen Situationen

## Emotionale Besetzung

eher entspannt

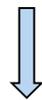
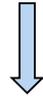
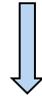
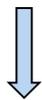
Angst

Schuldgefühl, Ärger

Planung Schwangerschaft  
und/oder Medikation

Pränatale Exposition  
bereits erfolgt

Kausale Bewertung  
Medikation → Outcome



Konzeption

Schwangerschaftsverlauf

Geburt

# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Erkenntnisquellen zur AMTS Schwangerschaft

# Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

## wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

## potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

## wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

## potentiell problematisch

- **Akne**
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

## *Embryopathie*

- Ohren
  - Mikrotie, Ohrmuschel deformiert/fehlend, Fehlen des Gehörganges
- Zentralnervensystem
  - Hydrocephalus, Mikrocephalus, Optikushypoplasie
- Herz - Kreislauf
  - Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose
- Gaumenspalte, Mikrognathie

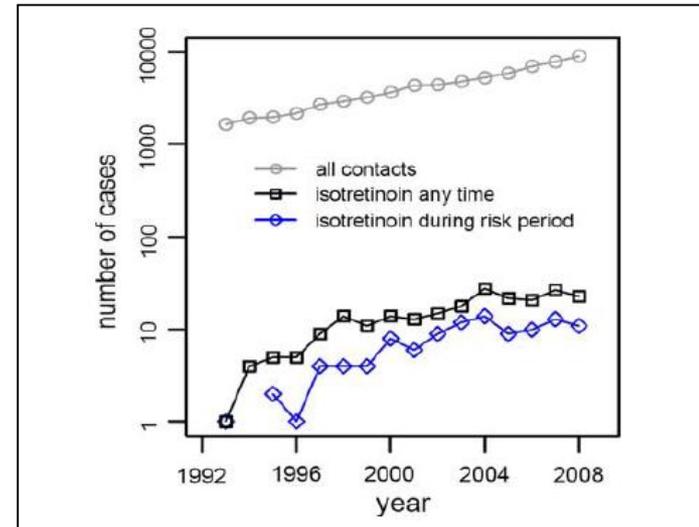


Lee, Yonsei Med J 2009

# Systemische Retinoid-Therapie, z.B. Isotretinoin bei Akne

- Trotz Schwangerschafts-Verhütungsprogramm kommen Schwangerschaften vor:

Zunahme der im PVZ Embryonaltoxikologie Berlin registrierten Schwangerschaften mit Isotretinoin-Exposition



Schaefer et al. Arch Gynecol Obstet 2010

# Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

## wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

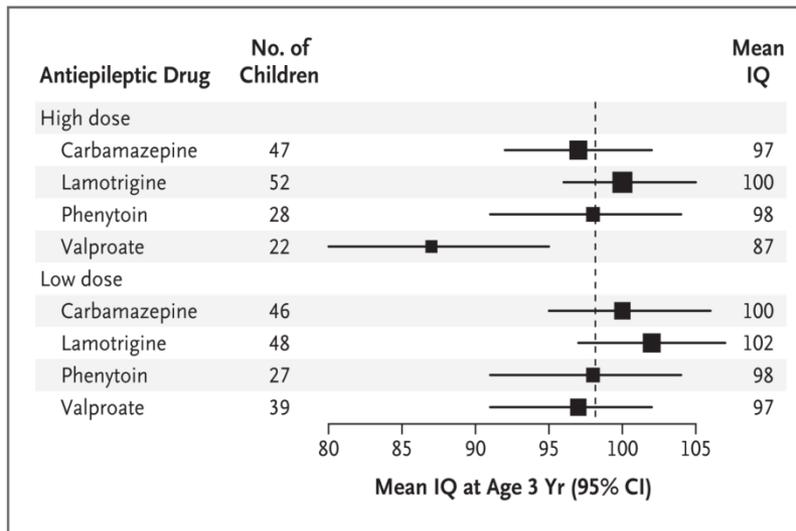
## potentiell problematisch

- Akne
- **Epilepsie**
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# Valproinsäure

Valproinsäure ist der einzige Wirkstoff, bei dem ein bis zum 12fachen erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bekannt ist; außerdem:

- Herz-, Extremitäten- und andere Fehlbildungen (z.B. Jentink NEJM 2010)
- reduzierter IQ



(Meador NEJM 2009)

# Valproinsäure



EMA (2014): Keine Erstlinienpräparat mehr bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter

Dezember 2014

- Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.
- Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.

# Valproatverordnungen im gebärfähigen Alter

**Tab. 2** Häufigkeit der Indikationen für Valproatverordnungen im Jahr 2015

Indikation	Mädchen und Frauen mit Valproatverordnungen (Gesamtzahl: <i>N</i> = 7972)	%
Epilepsie	5333	66,9
Bipolare Störung	1085	13,6
Migräne/Kopfschmerzen	450	5,6
Schizoaffektive Störung	341	4,3
Andere psychische Störungen <sup>a</sup>	708	8,9
Keine dieser Indikationen	55	0,7

<sup>a</sup> Andere psychische Störungen beinhalten diverse Diagnosen (s. ICD-Codes in **Tab. 1**)

# Valproatverordnungen im gebärfähigen Alter

**Tab. 3** Verteilung aller Valproatverordnungen in 2015 nach Fachgebiet der verordnenden Ärzte<sup>a</sup>

Fachgebiet des verordnenden Arztes	Anzahl Valproatverordnungen (Gesamtzahl: N = 38.078)	%
Neurologie <sup>c</sup>	4830	12,7 <sup>b</sup>
Nervenheilkunde/Neurologie und Psychiatrie/ Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie <sup>d</sup>	8653	22,7 <sup>b</sup>
Psychiatrie und Psychotherapie <sup>e</sup>	3771	9,9 <sup>b</sup>
Kinder- und Jugendmedizin mit SP Neuropädiatrie <sup>f</sup>	284	0,7 <sup>b</sup>
Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie <sup>g</sup>	116	0,3 <sup>b</sup>
Kinder- und Jugendmedizin <sup>h</sup>	2735	7,2
Hausärztliche Versorgung: Allgemeinmediziner, Arzt/praktischer Arzt, Internist <sup>i</sup>	11.256	29,6
Anderes Fachgebiet	682	1,8
Keine Zuordnung <sup>j</sup>	5557	14,6
Keine Information verfügbar <sup>k</sup>	194	0,5

# Risikominimierung bei Teratogenen Indikationsabhängig

## Isotretinoin

- Keine vitale Indikation
- Therapie vorübergehend
- Kein Dosis-Effekt Nachweis
- Schwangerschafts-  
Verhütungsprogramm temporär

## Valproat

- Ggf. vitale Indikation ohne Alternative
- Langzeittherapie
- Dosis-Effekt Nachweis
- Langfristiges Schwangerschafts-  
Verhütungsprogramm problematisch

# Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

## wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schmerzen

## potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- **Hypertonus**
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) in der 2. Schwangerschaftshälfte

bewirken Perfusionsminderung der fetalen Nieren

- **Erstes Leitsymptom: Oligo/Anhydramnion!**
- Kontrakturen großer Gelenke
- Schädelkalottenhypoplasie
- Lungenhypoplasie
- Anurie nach der Geburt

# ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“) im 1. Trimenon

- keine Evidenz für embryotoxische/teratogene Effekte
- daher ggf. Fortsetzung der Therapie bis Schwangerschaft eintritt, d.h. sorgfältige Zyklusbeobachtung

# Wenig problematische vs. potentiell riskante Therapiegebiete

## wenig problematisch

- Allergie
- Asthma
- chron. entzündliche Darmerkrankungen
- Infektionen
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Psychiatrische Erkrankungen
- **Schmerzen**

## potentiell problematisch

- Akne
- Epilepsie
- Hypertonus
- Onkologie
- Psoriasis
- Rheuma
- Thromboseprophylaxe
- Transplantation

# Schmerzmittel der Wahl

- Paracetamol\*
- Ibuprofen, (Diclofenac), aber nur bis Woche 28!

## Reserve

- Opioide, z.B. Codein (mit Paracetamol), Tramadol
- Amitriptylin (bei neuropathischen Schmerzen)
- ggf. ED Metamizol (nur bis Woche 28)

\*kontroverse Diskussion: mentale Entwicklungsstörungen, Asthma, Hodenhochstand beim Kind nach wochenlanger Einnahme in der Schwangerschaft?

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

## Results

The sibling-control analysis revealed that children exposed to prenatal paracetamol for more than 28 days had poorer gross motor development [ $\beta$  0.24, 95% confidence interval (CI) 0.12–0.51], communication ( $\beta$  0.20, 95% CI 0.01–0.39), externalizing behaviour ( $\beta$  0.28, 95% CI 0.15–0.42), internalizing behaviour ( $\beta$  0.14, 95% CI 0.01–0.28), and higher activity levels ( $\beta$  0.24, 95% CI 0.11–0.38). Children exposed prenatally to short-term use of paracetamol (1–27 days) also had poorer gross motor outcomes ( $\beta$  0.10, 95% CI 0.02–0.19), but the effects were smaller than with long-term use. Ibuprofen exposure was not associated with neurodevelopmental outcomes.

## Conclusion

Children exposed to long-term use of paracetamol during pregnancy had substantially adverse developmental outcomes at 3 years of age.

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

- Norwegische Mutter-Kind-Kohorte („MoBa“) 1999-2008
- 108.841 (38,7% aller Geburten) einbezogen, davon
- 15.256 Geschwisterpaare, von diesen Müttern antworteten
- 7.630 mit gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren, davon
- 2.919 beantworteten alle Fragebögen (17 & 33 SSW, 6 M. & 3 J. pp)
- 134 gleichgeschlechtliche Geschwisterpaare diskordant exponiert

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

- UK-Bristol Mutter-Kind-Kohorte (ALSPAC) 1991-92
- 7.796 Mütter einbezogen
- Datenerhebung zu Paracetamol bei 18 und 32 SSW und mit 61 Monaten
- Indikationen und Therapiedauer nicht erfragt
- Strengths and Difficulties-Erhebung (SDQ) durch Eltern mit 7 Jahren

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

**eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates**

SDQ Domain <sup>a</sup>	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3188)	Partner's Postnatal Use <sup>c</sup> (n = 3183)	Partner's Postnatal Use <sup>d</sup> (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores $\geq 17$ )	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores $\geq 5$ )	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores $\geq 4$ )	<u>1.31 (1.03 - 1.67)</u>	<u>1.40 (1.08 - 1.82)</u>	1.60 (1.09 - 2.35)	1.58 (1.08 - 2.33)
Hyperactivity symptoms (scores $\geq 7$ )	1.18 (0.95 - 1.46)	<u>1.28 (1.02 - 1.60)</u>	1.40 (1.01 - 1.95)	1.42 (1.02 - 1.99)
Peer problems (scores $\geq 4$ )	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores $\leq 6$ )	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

# Paracetamol und mentale Entwicklungsstörungen?

**eTable 5. Comparison of Maternal Prenatal and Partner's 61-Month Postnatal Acetaminophen Use on SDQ Behavioral Problems after Mutual Adjustment with Inclusion of Covariates**

SDQ Domain <sup>a</sup>	Maternal and Partner's Acetaminophen Use, Risk Ratio (95% CI)			
	Maternal Use at 18 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3183)	Maternal Use at 32 Weeks of Pregnancy <sup>b</sup> (n = 3188)	Partner's Postnatal Use <sup>c</sup> (n = 3183)	Partner's Postnatal Use <sup>d</sup> (n = 3188)
SDQ total difficulties (scores ≥17)	1.08 (0.77 - 1.52)	1.65 (1.16 - 2.36)	1.25 (0.76 - 2.04)	1.21 (0.74 - 1.97)
Emotional symptoms (scores ≥5)	0.88 (0.66 - 1.16)	1.00 (0.75 - 1.32)	1.37 (0.90 - 2.09)	1.29 (0.86 - 1.95)
Conduct problems (scores ≥4)	1.31 (1.03 - 1.67)	1.40 (1.08 - 1.82)	<u>1.60 (1.09 - 2.35)</u>	<u>1.58 (1.08 - 2.33)</u>
Hyperactivity symptoms (scores ≥7)	1.18 (0.95 - 1.46)	1.28 (1.02 - 1.60)	<u>1.40 (1.01 - 1.95)</u>	<u>1.42 (1.02 - 1.99)</u>
Peer problems (scores ≥4)	1.11 (0.82 - 1.51)	1.11 (0.81 - 1.51)	1.10 (0.73 - 1.67)	1.10 (0.72 - 1.66)
Prosocial behavior (scores ≤6)	1.00 (0.86 - 1.17)	0.99 (0.85 - 1.17)	0.95 (0.78 - 1.16)	0.95 (0.78 - 1.15)

Abbreviations: SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire; RR, Risk Ratio; CIs, Confidence Intervals.

Stergiakouli, JAMA Pediatrics 2016

# Paracetamol und Sprachentwicklung

Association between APAP use during pregnancy and language delay at 30 months of age ( $N=754$ ).

	Adjusted odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	
	Girls ( $N=366$ )	Boys ( $N=388$ )
Any pills		
Any vs. no pills	4.64 (1.02–21.05)	0.89 (0.47–1.66)
Number of pills		
0	REF	REF
1–3	4.62 (0.87–24.64)	1.10 (0.51–2.36)
4–6	3.45 (0.56–21.42)	0.84 (0.35–2.06)
<b>&gt;6</b>	<b>5.92</b> <b>(1.10–31.94)</b>	<b>0.68</b> <b>(0.27–1.72)</b>

<sup>a</sup> Adjusted for mother's education (completed university vs. less education), mother's weight at enrollment (kg), mother's smoking at enrollment, and week of enrollment.

# How safe are ibuprofen/diclofenac <GW 28

- Case reports on oligohydramnios trimester
- Ex vivo fetal ovary toxicity

Acetaminophen, sa  
• Studies on speech



## Reversible oligohydran two patients with long-

Stephan Scherneck<sup>a,\*</sup>, Franzisl Corinna Weber-Schoendorfer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Asses

<sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Universi

<sup>c</sup> Obstetrics and Gynecology, Center for Prenatal Diag

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 June 2015

Received in revised form 17 August 2015

Accepted 21 August 2015

Available online 28 August 2015

#### Keywords:

Adverse drug effects

Diclofenac

NSAID

Human Reproduction, Vol.33, No.3 pp. 482–493, 2018

Advanced Access publication on February 2, 2018 doi:10.1093/humrep/dex383

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive biology*

## Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo

S. Leverrier-Penna<sup>1</sup>, R.T. Mitchell<sup>2</sup>, E. Becker<sup>1</sup>, L. Lecante<sup>1</sup>, M. Ben Maamar<sup>1</sup>, N. Homer<sup>2</sup>, V. Lavoué<sup>3</sup>, D.M. Kristensen<sup>4</sup>, N. Dejuqc-Rainsford<sup>1</sup>, B. Jégou<sup>1,5</sup>, and S. Mazaud-Guittot<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France <sup>2</sup>MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, The Queens Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, UK <sup>3</sup>CHU Rennes, Service Gynécologie et Obstétrique, F-35000 Rennes, France <sup>4</sup>Novo Nordisk Center for Protein Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark <sup>5</sup>EHESP—School of Public health, Avenue du Professeur Léon Bernard, F-35043 Rennes, France

\*Correspondence address. Séverine Mazaud Guittot. Irset—Inserm U1085, 9 avenue du Pr Léon Bernard, F 35000 Rennes, France. Tel: +33-2-23-23-58-86; E-mail: severine.mazaud@univ-rennes1.fr

Submitted on October 17, 2017; resubmitted on December 7, 2017; accepted on January 1, 2018

**STUDY QUESTION:** Does ibuprofen use during the first trimester of pregnancy interfere with the development of the human fetal ovary?

**SUMMARY ANSWER:** In human fetuses, ibuprofen exposure is deleterious for ovarian germ cells.

**WHAT IS KNOWN ALREADY:** *In utero* stages of ovarian development define the future reproductive capacity of a woman. In rodents, analgesics can impair the development of the fetal ovary leading to early onset of fertility failure. Ibuprofen, which is available over-the-counter, has been reported as a frequently consumed medication during pregnancy, especially during the first trimester when the ovarian germ cells undergo crucial steps of proliferation and differentiation.

**STUDY DESIGN, SIZE, DURATION:** Organotypic cultures of human ovaries obtained from 7 to 12 developmental week (DW) fetuses were exposed to ibuprofen at 1–100 µM for 2, 4 or 7 days. For each individual, a control culture (vehicle) was included and compared to its treated counterpart. A total of 185 individual samples were included.

**PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS:** Ovarian explants were analyzed by flow cytometry, immunohistochemistry and quantitative PCR. Endpoints focused on ovarian cell number, cell death, proliferation and germ cell complement. To analyze the possible range of exposure, ibuprofen was measured in the umbilical cord blood from the women exposed or not to ibuprofen prior to termination of pregnancy.

**MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE:** Human ovarian explants exposed to 10 and 100 µM ibuprofen showed reduced cell number, less proliferating cells, increased apoptosis and a dramatic loss of germ cell number, regardless of the gestational age of the fetus. Significant effects were observed after 7 days of exposure to 10 µM ibuprofen. At this concentration, apoptosis was observed as early as 2 days of treatment, along with a decrease in M2A-positive germ cell number. These deleterious effects of ibuprofen were not fully rescued after 5 days of drug withdrawal.

**LARGE SCALE DATA:** N/A.

**LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION:** This study was performed in an experimental setting of human ovaries explants exposed to the drug in culture, which may not fully recapitulate the complexity of *in vivo* exposure and organ development. Inter-individual variability is also to be taken into account.

# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Erkenntnisquellen zur AMTS Schwangerschaft

# Risikocharakterisierung gemäß klinischer Situation

Klinische Situation	Paroxetin, RR=1.5 für kardiale Defekte; Prävalenz 100/10.000
Wenn 10.000 Frauen das Medikament im 1. Trimenon einnehmen, erkranken an einem Herzfehler	50 Kinder zusätzlich
Wenn eine Schwangere im 1. Trimenon exponiert war, beträgt das Risiko für einen Herzfehler	1,5% statt 1,0%
Hat ein Kind nach Exposition im 1. Trimenon einen Herzfehler, ist die Wahrscheinlichkeit für eine kausale Assoziation	1:2

# AMTS Schwangerschaft

1. Allgemeine Aspekte
2. Standardinformationsmedien
3. Problematische vs. weniger problematische Indikationen
4. Risikointerpretation in 3 verschiedenen Situationen
5. Erkenntnisquellen zur AMTS Schwangerschaft

# Erkenntnisquellen AMTS Schwangerschaft

## **Beobachtungsstudien**

- Kohortenstudien mit prospektiv erhobenen Verlaufsdaten
- Fall-Kontroll-Studien mit Geburtsregisterdaten
- Verschreibungs-Studien mit Versorgungsdatenbanken
- Produkt- oder Erkrankungsregister-basierte Studien

# Erkenntnisquellen AMTS Schwangerschaft

## Beobachtungsstudien

- Kohortenstudien mit prospektiv erhobenen Verlaufsdaten
- Fall-Kontroll-Studien mit Geburtsregisterdaten
- Verschreibungs-Studien mit Versorgungsdatenbanken
- Produkt- oder Erkrankungsregister-basierte Studien

## Qualitätskriterien Datenquellen

- Fallzahlen exponierter Schwangerer und spez. Fehlbildungen
- valide Daten zu Exposition (einschl. OTC) und potenziellen Confoundern
- differenzierte Diagnosen
- Einbeziehung Schwangerschaftsverluste & Pränataldiagnosen

# Prospektive Datenerhebung in Embryotox

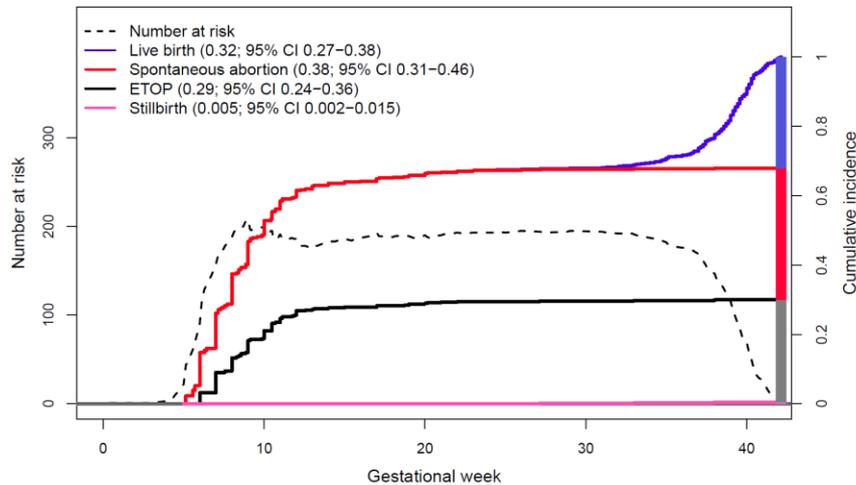
- Zeitnahe Dokumentation der Expositionsdaten einschl. OTC
- Präzise Angabe des Gestationsalters bei Studieneintritt (Erstberatung)
- Spontanaborte, Abbrüche und Fetopathologie berücksichtigt
- Plausibilitätsprüfung der Daten durch aktives Nachfragen, erleichtert durch gleichzeitige Beratungsfunktion
  
- eigene Vergleichsgruppen

# Vergleichsgruppen

- 1) Gesunde Frauen bzw. keine riskante Medikation
- 2) Frauen mit derselben Erkrankung, aber anderer Behandlung

# Kumulative Inzidenzen des Schwangerschaftsausgangs

Phenprocoumon cohort

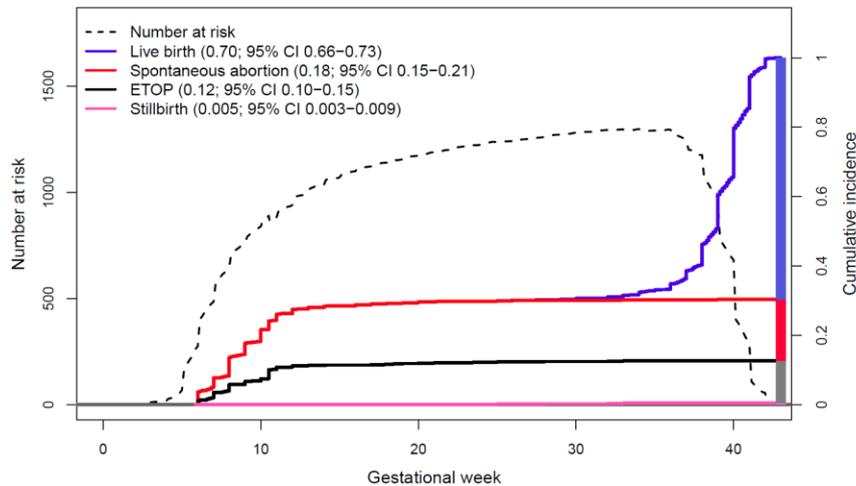


- Estimated incidence of SAB (red):

0.31 **0.38** 46 vs. 0.15 **0.18** 0.21

- Crude proportions: 0.24 vs. 0.09

Comparison cohort



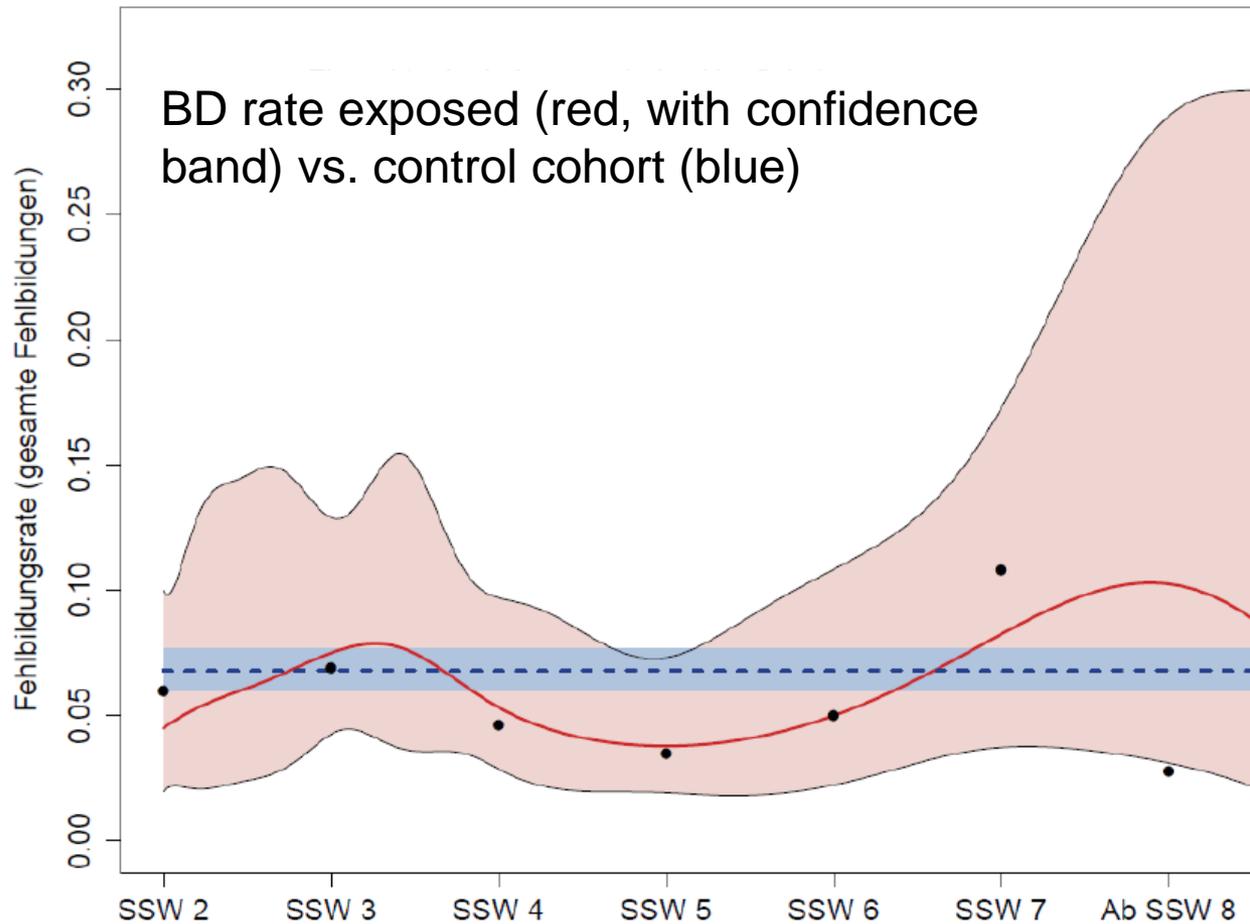
# Fehlbildungsraten nach Absetzzeitpunkt

**Table 5: Treatment discontinuation and rate of major birth defects.**

	<b>N/total assessed (%)</b>	<b>OR (95 % CI)</b>
Comparison cohort	32/1406 (2.3)	Reference
Phenprocoumon exposure stopped ≤ GW 5+0	2/82 (2.4)	1.07 (0.2–3.6)
Phenprocoumon exposure stopped > GW 5+1 until ≤ 7+0	7/70 (10.0)	4.77 (1.9–10.7)
Phenprocoumon exposure stopped > GW 7+0	7/65 (10.8)	5.18 (2.0–11.6)

Abbreviations: CI, confidence interval. GW, gestational week. OR, odds ratio.

# Fehlbildungsraten bei nicht-kontinuierlicher Exposition



Start of short term fluoroquinolone exposure in 1<sup>st</sup> trimester

Padberg et al. Antimicrob Agents Chemother 2014

**Arzneimittel**

Informationen

**Erkrankungen**

Informationen

**Beratung**

Fragebogen

**UAW**

Meldungen

**Das Institut**

Embryotox

**Hinweise**

Zur Nutzung der Seite



## Herzlich Willkommen

Wir sind das Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, ein mit öffentlichen Geldern gefördertes Institut. Seit 1988 bieten wir unabhängige Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit an. Im Oktober 2008 wurde unser Internetportal eröffnet. Sie finden bei uns derzeit Informationen zu mehr als 400 **Arzneimitteln**. Die Angaben beruhen auf aktuellen

# Zusammenfassung und Ausblick

- Für fast alle Erkrankungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend untersuchte Medikamente.
- Schwangerschaftshinweise in Produktinformationen ermöglichen meist weder eine vergleichende Risikobewertung bei Therapieplanung noch eine individuelle Risikospezifizierung nach (ungeplanter) Exposition.
- Signifikante Ergebnisse einzelner Studien sind kein Kausalitätsbeweis. Kritische Interpretation vor dem Hintergrund anderer Ergebnisse.
- Eine „inadäquate“ Exposition in der Schwangerschaft erfordert eine sorgfältige Spezifizierung des Risikos.

# Zusammenfassung und Ausblick

- Nicht nur bei Schwangeren sondern **im gesamten reproduktionsfähigen Alter** sollten etablierte, gut untersuchte Mittel bevorzugt werden.
- Zur Mehrheit der AM liegen formal unzureichende Daten zur Sicherheit in der Schwangerschaft vor.
- Kontinuierliche Überwachung der AMTS Schwangerschaft Hersteller-unabhängig durch Experten-Teams mit geburtshilflichem, pädiatrischem, humangenetischem fachärztlichen Hintergrund.