

# Methoden zur Untersuchung von Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft

Reinhard Meister

Beuth Hochschule für Technik Berlin, FB II Mathematik, Physik, Chemie



Wie kann man Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft untersuchen?

- experimentell
- beobachtend

*persönliche Erfahrungen:*

*Biometriker „Risikoabschätzung vorgeburtlicher Schädigungen“*

→ *Tierversuche*, experimentell

*seit zehn Jahren:*

*Kooperation mit Dr. Schaefer, Embryotox Berlin*

→ *prospektive Kohortenstudien*



## Weshalb liefern Tierversuche in der Teratologie nur begrenzte Information?

- dienen als **Sicherheitscheck** in der Arzneimittelentwicklung
- wegen geringer Tierzahlen sind nur **starke** Effekte erkennbar
- Verstärkung von Effekten durch **hohe** Dosen
- Tierversuche erzeugen **Probleme**, die es beim Menschen nicht gibt (Wurfeffekte, spez. Reaktionen, unterschiedlicher Metabolismus)
- lassen sich ohne zuverlässige Humandaten **nicht validieren**.
- dennoch wichtig, wegen der **präventiven** Information.



## Wie kann man Effekte von Arzneimitteln auf Verlauf und Ergebnis einer Schwangerschaft erfassen?

- Fallberichte (meist **retrospektiv**)  
*Es ist eine Fehlbildung aufgetreten, die muss eine Ursache haben.*
- Fall – Kontrollstudien  
Exposition (ja/nein)  $\Leftarrow$  Fall  
Exposition (ja/nein)  $\Leftarrow$  Kontrolle
- **Probleme:** retrospektive Expositionserfassung, Auswahl geeigneter Kontrollen
- prospektive Kohortenstudien:  
Exposition (ja)  $\Rightarrow$  Ergebnis      Exposition (nein)  $\Rightarrow$  Ergebnis
- **Probleme:** Auswahl von Kohorten Exponierter und Kontrollen.
- Randomisierte kontrollierte Studien mit Schwangeren **gibt es nicht.**  
Das ist gut so.

## Was sind geeignete Kohortenstudien für die Embryotoxikologie?

- prospektive Studien ohne spezielle Exposition (**Screening**) sind **nicht** geeignet. ( $n$  zu klein)
- Teratology Information Services (**TIS**) Konzept: Beratungsangebot sorgt für **Selbstselektion** interessanter Schwangerschaften
- Studien bei gezielten **Interventionen** (z.B. Impfung von Schwangeren) ausreichende Fallzahlen.

## TIS Teratology Information Services

erarbeiten Risikobewertungen und Therapieempfehlungen für Ärzte und Schwangere.

## Datensammlung als **nützlicher** Nebeneffekt

- Daten werden **prospektiv** erhoben
- **Exposition**: Krankheiten und Medikamente
- **Kovariablen**: Anamnese, vorherige Schwangerschaften, soziale Drogen, Kontrazeptiva etc.
- Dokumentation von Verlauf und Ergebnis der Schwangerschaft
- **Ergebnisse**: Aborte, Geburt, Fehlbildungen bei Lebendgeborenen



## Welche Unterschiede müssen bei der Interpretation beachtet werden?

- Randomisierte Studien:  
Die zufällige Verteilung der Patienten auf die Therapiegruppen erlaubt **Kausalschluss** falls Therapieeffekt statistisch signifikant ist.
- Beobachtungsstudien:  
Therapieeffekte können teilweise auch durch **systematische Unterschiede** in Eigenschaften der Patienten entstehen.
- Adjustierung bei Beobachtungsstudien kann nur **bekannte** Einflussfaktoren berücksichtigen.
- Randomisierung kontrolliert auch **unbekannte** Einflüsse.



## Wie kann man die Häufigkeit von Fehlbildungen analysieren?

- relative Häufigkeiten unadjustiert: **naiv, reine Assoziation**
- Stratifizierte Analyse (Cochran Mantel Haenszel Test):  
**grob, willkürlich bei stetigen Kovariablen**
- Logistische Regression mit Adjustierung auf bekannte Kovariable:  
**eventuell zu komplex, nicht robust**
- Propensity Score: Ersatz der komplexen Kovariablenstruktur durch **eine Variable**. Analyse entweder stratifiziert oder mit logistischer Regression.
- Analysen mit Adjustierung sind näher am Kausalschluss.



# ■ Ein spezielles statistisches Problem bei Embryotox Studien

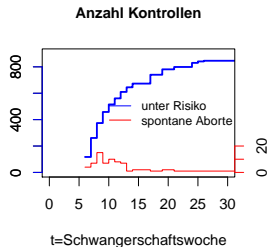
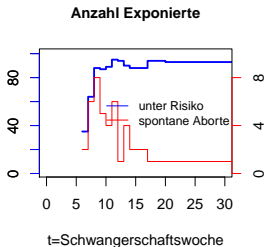
## Aborte und Geburten

- Erster Kontakt im Verlauf der Schwangerschaft, ab Woche 5.
- Ende der Schwangerschaft: Abbruch, spontaner Abort, Geburt
- → variable Anzahl unter Beobachtung
- → konkurrierende Risiken.
- → **Methoden der Ereigniszeitanalyse**

# ■ Aborte und Geburten: Coumarin Studie

Naiver Ansatz:

Aborte Exponierte:  $43/173 = 25\%$       Kontrollen:  $69/1013 = 7\%$

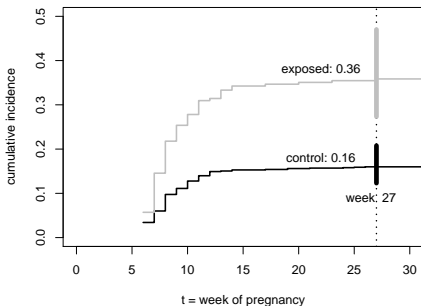


Kollektivgröße **ändert** sich mit der Zeit!



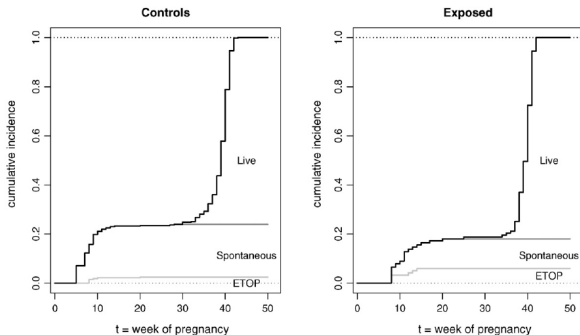
## ■ Aborte und Geburten: Coumarin Studie

Mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen für linksgestutzte Daten können Abortraten unverzerrt geschätzt werden.



Unter Coumarin wird eine deutlich erhöhte Rate an Spontanaborten beobachtet.

Geringe Unterschiede zwischen Kontrollen ( $n=366$ ) und Exponierten ( $n = 122$ ).



Exponierte zeigen lediglich eine erhöhte Rate induzierter Aborte. Kein erhöhtes Risiko für spontane Aborte erkennbar.

# ■ Mehr spezielle statistische Probleme bei Embryotox Studien

## Verfeinerte Analysen

- Vergleich von Geburtstermin **und** Geburtsgewicht (**simultan**)
- Bestimmung von Perzentilkurven für Geburtsgewichte.
- Analyse des Einflusses von Dosis und Therapie-Intervall
- Berücksichtigung von Mehrfach-Expositionen
- *und noch vieles, was zu tun bleibt*

- Es gibt geeignete Studien für die Erforschung von Embryotoxizität
- Bei der Beurteilung des **Schwangerschaftsverlaufs** muss die Anzahl unter Risiko berücksichtigt werden.
- Bei Beobachtungsstudien dient der Versuch, auf Kovariable zu **adjustieren** dazu, dem **Kausalschluss** näher zu kommen.
- Es gibt geeignete statistische Methoden zur Adjustierung.
- Da Fehlbildungen selten auftreten, kann **keine Prognose** für den Einzelfall erwartet werden.
- Die geringen Anzahlen Betroffener erschwert die Adjustierung; Propensity Score Ansatz eine mögliche Verbesserung.



# Frohe Weihnachtszeit

