

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
Förderkennzeichen:	01VSF16010
Akronym:	AMTS in utero
Projekttitel:	Untersuchungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft basierend auf Routinedaten in Deutschland
Autoren:	BIPS: Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug, Dr. rer. nat. Tania Schink, Christina Princk Embryotox: Prof. Dr. med. Christof Schaefer, PD Dr. med. Katarina Dathe, Dr. med. Marlies Onken TK: Dr. Kathrin Thöne, Julia Borst
Förderzeitraum:	1. Februar 2017 – 31. Oktober 2020

1. Zusammenfassung.....	3
2. Beteiligte Projektpartner.....	4
3. Einleitung.....	4
3.1 Ausgangslage des Projekts	4
3.2 Ziele.....	5
3.3 Projektstruktur	6
3.4 Zusammenarbeit mit den Konsortialpartnern	7
4. Projektdurchführung.....	7
5. Methodik.....	9
5.1 Methodenentwicklung	9
5.1.1 Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaften.....	9
5.1.2 Algorithmus zur Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns	10
5.1.3 Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren	10
5.2 Erste Auswertungen	11
5.2.1 Auswertungen zu Valproat	11
5.2.2 Auswertungen zu RAAS-Inhibitoren	12
5.2.3 Auswertungen zu TNF-alpha-Inhibitoren	13
6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen.....	13
6.1 Ergebnisse der Methodenentwicklung	13
6.1.1 Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaften.....	13
6.1.2 Algorithmus zur Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns	14
6.1.3 Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren	14
6.2 Ergebnisse der ersten Auswertungen	14
6.2.1 Ergebnisse der Auswertungen zu Valproat.....	14
6.2.2 Ergebnisse der Auswertungen zu RAAS-Inhibitoren.....	15
6.2.3 Ergebnisse der Auswertungen zu TNF-alpha-Inhibitoren	16

7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung	17
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	18
8.1 Methodenentwicklung	18
8.1.1 Konferenzbeiträge	18
8.1.2 Manuskripte	18
8.2 Erste Auswertungen am Beispiel von Valproat, RAAS-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren	19
8.2.1 Konferenzbeiträge	19
8.2.1 Manuskripte	19
8.2.2 Geplante Veröffentlichungen	19
9. Anlagen	20

1. Zusammenfassung

Die Nutzung von Routinedaten zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit während der Schwangerschaft hat international an Bedeutung gewonnen. Da Routinedaten jedoch primär für andere Zwecke erhoben werden, müssen sie zunächst für diesen Forschungsbereich systematisch unter Einbeziehung epidemiologischer und klinisch-medizinischer Expertise erschlossen werden. Im Rahmen dieses Projektes wurde dies erstmalig für Krankenversicherungsdaten in Deutschland angegangen. Übergeordnetes Ziel war es, mit einem interdisziplinären Forschungsverbund 1) Methoden zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit in der Schwangerschaft basierend auf Routinedaten in Deutschland zu entwickeln und 2) darauf aufbauend erste Auswertungen zu verschiedenen Arzneimittelgruppen (Valproat, RAAS-Inhibitoren, TNF-alpha-Inhibitoren) durchzuführen. Zentrale Datengrundlage war die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD, die Daten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen seit 2004 umfasst und etwa 20% der deutschen Bevölkerung abdeckt. In der Methodenentwicklung wurden in einem iterativen Prozess Algorithmen entwickelt und optimiert, die es ermöglichen,

- Schwangerschaftsendpunkte zuverlässig zu identifizieren, zu klassifizieren (z.B. als Lebend- / Totgeburt oder Abbruch) sowie zeitlich präzise einzuordnen,
- den Beginn der Schwangerschaften präzise abzuschätzen, so dass Schwangerschaftsphasen definiert werden können, sowie
- Mutter-Kind-Paare zu bilden, so dass die möglichen gesundheitlichen Folgen einer intrauterinen Arzneimittelexposition beim Kind untersucht werden können.

Diese Algorithmen wurden anschließend zur Beantwortung von Forschungsfragen angewendet, die so gewählt wurden, dass sie unterschiedliche Herausforderungen boten und damit die Datenbasis sowie die Methodik hinsichtlich Richtigkeit und Präzision auf die Probe stellten. Insgesamt wurden in GePaRD 1,24 Millionen Schwangerschaften mit einem definierten Endpunkt identifiziert; bei etwa 80% dieser Schwangerschaften war eine Bildung von Mutter-Kind-Paaren möglich. Für Valproat zeigte sich, dass der bekannte Zusammenhang zwischen einer Einnahme im frühen ersten Trimenon und dem Auftreten einer Spina bifida beim Kind reproduziert werden konnte. So lag bei den Valproat-exponierten Schwangerschaften im Vergleich zu allen Schwangerschaften in GePaRD ein 24,3-fach höheres Risiko für Spina bifida bei lebendgeborenen Kindern vor (95% Konfidenzintervall: 7,8-75,6). Bzgl. der Einnahme von RAAS-Inhibitoren zeigte sich bei Neugeborenen nach Exposition in der zweiten Schwangerschaftshälfte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Exposition bzgl. einer Vergleichsmedikation) ein 20,7-fach erhöhtes Risiko für Nierenstörungen/-versagen (7,3-58,2), ein 66,7-fach erhöhtes Risiko für Lungenhypoplasie (20,8-214,3) sowie ein 25-fach erhöhtes Risiko für eine Thrombose der Vena cava inferior (3,0-206,6). Bei den Auswertungen zu den TNF-alpha-Inhibitoren zeigte sich bei Kindern, deren Müttern diese Arzneimittel nach der 20. Schwangerschaftswoche verabreicht wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Verabreichung nur in den 180 Tagen vor der Schwangerschaft) keine Auffälligkeiten, was das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen im ersten Lebensjahr betrifft.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse die sehr gute Eignung der verwendeten Routinedaten in Kombination mit der entwickelten Methodik zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit während der Schwangerschaft in Deutschland. Die Projektergebnisse leisten damit einen wichtigen Beitrag zur Erhöhung der Therapiesicherheit bei Schwangeren und werden zukünftig in Kooperation mit unterschiedlichen Einrichtungen vielfach für weitere Fragestellungen zur Verbesserung der medikamentösen Versorgung von Schwangeren in Deutschland und auch im internationalen Kontext genutzt werden können.

2. Beteiligte Projektpartner

		Fachliche Ansprechpartner nach Projektende
Projektleitung bzw. Konsortialführung	Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie (BIPS) Achterstr. 30 28359 Bremen Tel.: 0421-21856862 haug@leibniz-bips.de	Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug
Beteiligte Einrichtungen/ Kooperationspartner	Dr. rer. nat. Kathrin Thöne, MPH Julia Borst Techniker Krankenkasse	Dr. rer. nat. Kathrin Thöne, MPH
	Prof. Dr. med. Christof Schaefer PD Dr. med. Katarina Dathe Dr. med. Marlies Onken Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox)	PD Dr. med. Katarina Dathe

3. Einleitung

3.1 Ausgangslage des Projekts

Die Mehrheit der Schwangeren benötigt im Schwangerschaftsverlauf Arzneimittel aufgrund von akuten oder chronischen Erkrankungen (1-3). In der klinischen Praxis bestehen jedoch oftmals Bedenken hinsichtlich der Empfehlung und Verordnung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft. Die möglichen Konsequenzen einer Arzneimitteleinnahme während der Schwangerschaft sind insbesondere bei neueren Wirkstoffen, aber durchaus auch bei etlichen Substanzen in der Bestandsmedikation mit einer großen Unsicherheit verbunden, zumal klinische Studien zu Fragen der Sicherheit in der Schwangerschaft in der Regel nicht vorliegen und die Ergebnisse zur Teratogenität aus Tierversuchen nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind. Aber auch für Wirkstoffe, deren Schädigungspotenzial bekannt ist, sind die Risiken oftmals nicht ausreichend quantifiziert, so dass sich Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beim Kind nur schlecht abschätzen lassen (4, 5). Zur Klärung dieser dringenden Fragen stellen Beobachtungsstudien basierend auf Routinedaten ein wichtiges Instrument dar.

In Deutschland wurde im Jahr 1988 das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox, heute an der Charité - Universitätsmedizin Berlin) gegründet, das in den vergangenen Jahrzehnten einen wichtigen Beitrag geleistet hat, Schwangere sowie Ärzte und Ärztinnen über Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft aufzuklären und noch unzureichend bekannte Risiken im Zuge der Pharmakovigilanz aufzudecken und zu präzisieren (www.embryotox.de). Bisher fehlte es jedoch an einer Struktur, um die dabei generierten Ergebnisse systematisch mittels Routinedaten-Analysen zu prüfen. Ein solcher Ansatz ermöglicht es, die Expositionsprävalenz und potentielle Risiken anhand von großen Versichertenstichproben populationsbezogen zu untersuchen und ggf. zu quantifizieren. Die Resultate können sowohl dazu beitragen, Gesundheitsschäden bei den Kindern zu vermeiden als auch – falls sich vermeintliche Risiken nicht bestätigen –

eine unbegründete Beunruhigung der Mütter, das unnötige Absetzen notwendiger Medikamente, eine Therapieverweigerung durch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen oder sogar Schwangerschaftsabbrüche durch Risikoüberschätzung zu verhindern. Insofern hat das Projekt eine große Relevanz hinsichtlich der Sicherheit der Patientinnen und Patienten in der Versorgung. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht kommt der Minimierung von Risiken für ungeborene Kinder eine große Bedeutung zu.

Die Relevanz des Themas steigt noch zusätzlich mit dem kontinuierlichen und anhaltenden Trend zu einer späteren Mutterschaft (6). Mit fortschreitendem Alter steigt die Prävalenz chronischer Erkrankungen und damit auch die Wahrscheinlichkeit, dass es während der Schwangerschaft zu einer Exposition mit Arzneimitteln kommt. Dies verstärkt die Notwendigkeit, die Risiken einer Arzneimitteleinnahme während der Schwangerschaft zu erforschen und die Erkenntnisse für die Versorgungspraxis nutzbar zu machen.

3.2 Ziele

Übergeordnetes Ziel dieses Projektes war es, mittels eines interdisziplinären Forschungsverbunds 1) Methoden zur Untersuchung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft basierend auf Routinedaten (GePaRD-Datenbank) in Deutschland zu entwickeln und 2) darauf aufbauend erste Auswertungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft durchzuführen.

Die konkreten Ziele bzgl. Methodenentwicklung (1) waren,

1.1) einen Algorithmus zu entwickeln bzw. zu optimieren, mit Hilfe dessen Schwangerschaftsendpunkte in den Routinedaten zuverlässig identifiziert werden können, einschließlich des Datums der Entbindung (Lebendgeburt, Totgeburt) bzw. des Datums eines vorzeitigen Schwangerschaftsverlustes (Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch).

1.2) einen Algorithmus zu entwickeln, um den Beginn der Schwangerschaft abzuschätzen und damit Schwangerschaftsphasen definieren zu können, was eine wesentliche Grundlage zur Bestimmung des Zeitfensters von Arzneimittelexpositionen darstellt.

1.3) einen bestehenden Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren zu optimieren.

Die konkreten Ziele bzgl. erster Auswertungen (2) waren:

2.1) mittels einer Untersuchung zu eruieren, ob sich der bekannte Zusammenhang zwischen der Einnahme von Valproat im ersten Trimester und dem Auftreten einer Spina bifida bei Neugeborenen unter Anwendung der entwickelten Methodik auf Basis von Routinedaten reproduzieren lässt.

2.2) das Risiko der Einnahme von RAAS-Inhibitoren während der Schwangerschaft hinsichtlich des Auftretens von Nierenversagen, Lungenhypoplasie und Thrombose der Vena cava inferior bei Neugeborenen zu untersuchen.

2.3) die Häufigkeit der Einnahme von TNF-alpha-Inhibitoren während der Schwangerschaft sowie die Auswirkungen auf die intrauterin exponierten Kinder mit besonderem Augenmerk auf schwere Infektionen im ersten Lebensjahr zu ermitteln.

3.3 Projektstruktur

Gemäß den oben definierten Zielen gliederte sich das Projekt in zwei Arbeitspakete (AP):

AP 1: Methodenentwicklung

AP 2: Erste Auswertungen am Beispiel von Valproat, RAAS-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren

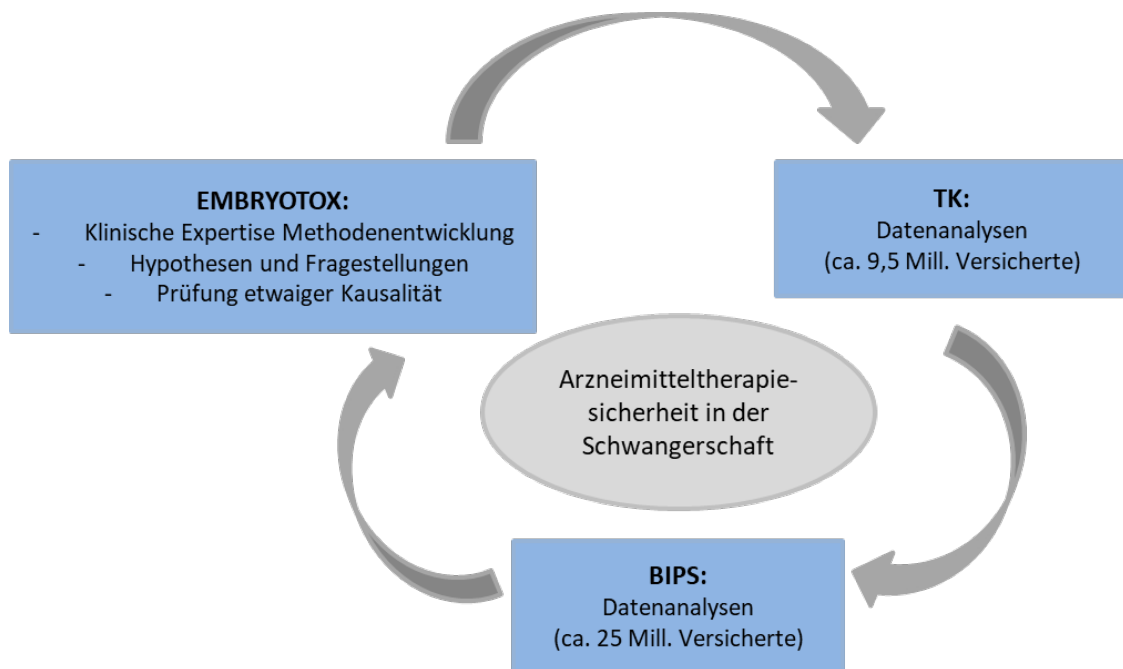
An jedem Arbeitspaket waren alle Kooperationspartner (im Folgenden als Embryotox, BIPS und TK bezeichnet) ineinandergreifend mit ihrer Expertise beteiligt (s. a. Abbildung 1).

Embryotox: Einbringung der klinischen Expertise in die Entwicklung der Methode für die Routinedaten-Analysen, insbesondere die Zeitabhängigkeit von Ursache (Medikation) und Wirkung (Entwicklungsstörungen) betreffend; Identifizierung relevanter Sicherheitsfragen anhand klinisch-pharmakologischer Erfordernisse für Frauen im gebärfähigen Alter und gewichtiger Risikohypothesen; nach Aufgreifen dieser Fragen durch Routinedaten-Analysen (BIPS/TK) Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich biologischer und klinischer Plausibilität und zusammenfassende Bewertung vor dem Hintergrund andernorts gewonnener Erkenntnisse; Transfer relevanter Ergebnisse in die Beratung und die Informationsplattform www.embryotox.de.

TK: Mitwirkung bei der Methodenentwicklung und Einbringung der dafür erforderlichen statistischen Expertise sowie der Fachkompetenz in der Nutzung von Routinedaten; kurzfristige Durchführung der ersten Analysenschritte (v. a. Analysen zur Expositionsprävalenz) anhand der TK-Daten (ca. 9,5 Millionen Versicherte).

BIPS: Koordination der Methodenentwicklung und Einbringung der dafür erforderlichen statistisch-epidemiologischen Expertise sowie der Fachkompetenz in der Nutzung von Routinedaten; Durchführung von Risikostudien anhand der GePaRD-Datenbank (ca. 25 Millionen Versicherte); im Vorfeld Erstellung von Projektskizzen und Genehmigungsanträgen für Behörden; Beurteilung der epidemiologischen Plausibilität und Konsistenz der Ergebnisse.

Abbildung 1: Skizzierung des Forschungsverbundes



3.4 Zusammenarbeit mit den Konsortialpartnern

Die Zusammenarbeit der Konsortialpartner fand in Form von Treffen und Telefonkonferenzen statt, die meist unter Beteiligung aller Partner abgehalten wurden. Je nach Bedarf gab es zusätzlich auch Termine für einen bilateralen Austausch. Aufgrund der Pandemie und der daraus resultierenden Reisebeschränkungen konnten ab März 2020 ausschließlich Telefonkonferenzen bzw. virtuelle Projekttreffen abgehalten werden. Im Jahr 2017 fanden insgesamt zwei Projekttreffen und vier Telefonkonferenzen statt. Im Jahr 2018 waren es drei Projekttreffen und fünf Telefonkonferenzen. Im Jahr 2019 fanden ein Projekttreffen und neun Telefonkonferenzen und im Jahr 2020 zwei virtuelle Projekttreffen und fünf Telefonkonferenzen statt.

4. Projektdurchführung

Studien basierend auf Routinedaten zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit während der Schwangerschaft haben international an Bedeutung gewonnen. Sie bilden das reale Versorgungsgeschehen ab und bieten in der Regel eine große Fallzahl sowie einige weitere Vorteile. Da Routinedaten jedoch primär für Abrechnungszwecke erhoben werden (d. h. nicht für Forschungsfragestellungen), sind sie nicht unmittelbar zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit während der Schwangerschaft nutzbar, sondern müssen hierfür kritisch und unter Einbeziehung epidemiologischer und klinisch-medizinischer Expertise erschlossen werden. Im Rahmen dieses Projektes wurde dies erstmalig für Krankenversicherungsdaten in Deutschland systematisch angegangen.

Folgende Arbeitspakete wurden dafür definiert:

AP 1: Methodenentwicklung

AP 2: Erste Auswertungen am Beispiel von Valproat, RAAS-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren

Im Rahmen der Methodenentwicklung (AP 1) galt es zunächst die Vielzahl an Diagnosen, Leistungen und Prozeduren, die im Laufe der Zeit in Abrechnungsdaten codiert werden und oft inkonsistent, widersprüchlich oder redundant sind, zeitlich und inhaltlich zu sortieren. Dabei war zu berücksichtigen, dass die Informationen je nach Quelle der Codierung unterschiedlich verlässlich sind. So sind Diagnosen aus dem Krankenhausbereich in der Regel als zutreffender einzustufen als ambulante Diagnosecodes (7).

Eine weitere Herausforderung ergab sich aus der Tatsache, dass bei einer Frau dicht aufeinander folgend, insbesondere nach einem Abort, zwei Schwangerschaften bestehen können. Aus diesem Grund mussten entsprechende Regeln aufgestellt werden, um die Codes der richtigen Schwangerschaft zuzuordnen.

Auch ist in Routinedaten keine direkte Information dazu enthalten, wann die Schwangerschaft begonnen hat und zu welcher Mutter ein Kind gehört, so dass auch dies indirekt – durch sinnvolle Verknüpfung der verfügbaren Informationen – erschlossen werden musste. Bei der Entwicklung dieser Methodik wurde stufenweise vorgegangen: Zunächst wurden Entscheidungsregeln festgelegt und entsprechende Auswertungsprogramme erstellt, die aus theoretischen Erwägungen heraus sinnvoll erschienen. Nach Anwendung der Programme wurden die Ergebnisse hinsichtlich Plausibilität geprüft. Darauf aufbauend wurden die Programme angepasst, bis die Datensichtung keine Notwendigkeit eines weiteren Änderungsbedarfs aufzeigte. Auf diese Weise wurden für die Kernaspekte (Identifizierung von Schwangerschaftsendpunkten inkl. des Datums des jeweiligen Endpunkts, Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns und der Schwangerschaftsphasen, Bildung von Mutter-Kind-Paaren) Entscheidungsregeln (sog. Algorithmen) erarbeitet und Programme erstellt, die eine automatisierte Anwendung ermöglichen.

Um die Richtigkeit und Präzision dieser Algorithmen zu prüfen, wurden sie zur Beantwortung von Forschungsfragen zu verschiedenen Arzneimittelgruppen verwendet (Valproat, RAAS-Inhibitoren, TNF-alpha-Inhibitoren) (AP 2). Die Forschungsfragen wurden so gewählt, dass sie unterschiedliche Herausforderungen boten und die Algorithmen damit auf die Probe stellten. So ist es bei den betrachteten Arzneimittel-exponierten Kohorten beispielsweise wichtig, den jeweiligen Schwangerschaftsbeginn möglichst genau abzuschätzen, da die schädliche Wirkung in bestimmten Phasen der Schwangerschaft besonders ausgeprägt ist.

Bei Valproat haben wir versucht, den bekannten Zusammenhang zwischen einer Einnahme im frühen ersten Trimenon und dem Auftreten einer Spina bifida beim Kind zu reproduzieren. Hierfür war auch der Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren notwendig. Bei den RAAS-Inhibitoren bestand eine Herausforderung darin, dass die möglichen Auswirkungen auf das Kind mittels Codierungen weniger spezifisch zu fassen waren als z. B. die Spina bifida als Outcome bei der zuvor genannten Fragestellung. Außerdem liegt das vulnerable Zeitfenster für eine Schädigung des Ungeborenen bei den fetotoxischen RAAS-Inhibitoren erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Für die TNF-alpha-Inhibitoren wurde die Fragestellung bearbeitet, ob die Verabreichung während der

Schwangerschaft Auswirkungen auf das Immunsystem des Kindes hat, die sich in schweren Infektionen im ersten Lebensjahr äußern. Die ausgewählten Fragestellungen deckten somit ein breites Spektrum ab und waren gut geeignet, die entwickelte Methodik zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit in der Schwangerschaft basierend auf deutschen Routinedaten auf die Probe zu stellen.

5. Methodik

Gemäß der unter 3.2 genannten Ziele ist der Methodenteil zweigeteilt, nämlich in „Methodenentwicklung“ mit drei Unterkapiteln (i) Algorithmus Schwangerschaftsendpunkt, ii) Algorithmus Schwangerschaftsbeginn und iii) Algorithmus Mutter-Kind-Paare) und „Erste Auswertungen“ mit drei Unterkapiteln (i) Valproat, ii) RAAS-Inhibitoren und iii) TNF-alpha-Inhibitoren).

Zentrale Datengrundlage des Projekts war die Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen (AOK Bremen/Bremerhaven, Die Techniker (TK), DAK-Gesundheit und hkk Krankenkasse) und umfasst Abrechnungsdaten von derzeit ungefähr 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren. Neben demographischen Angaben, enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelverordnungen sowie ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20% der Allgemeinbevölkerung aus allen geographischen Regionen Deutschlands zur Verfügung. Der Zeitverzug bis zur Verfügbarkeit der Daten in GePaRD, d. h. bis die Daten übermittelt und am BIPS aufbereitet werden, liegt bei etwa zwei Jahren (s. (8) für nähere Informationen zu GePaRD). Bei den ersten Auswertungen zu Valproat (Anwendungsstudie) war es wichtig, noch aktuellere Daten einzubeziehen. Wie in der Publikation von Wentzell et al. beschrieben, wurden die Analysen deshalb zusätzlich basierend auf aktuelleren Daten der TK, die noch nicht an GePaRD übermittelt waren, durchgeführt (9).

5.1 Methodenentwicklung

5.1.1 Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaften

Bei der Entwicklung eines Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaftsendpunkten inkl. des Datums des Schwangerschaftsendes wurde auf Vorarbeiten von Mikolajczyk et al. (2013) zurückgegriffen (10), die auf einer hierarchischen Vorgehensweise basieren. Bei widersprüchlichen Codes wurden zum einen die Angaben zum Schwangerschaftsendpunkt hierarchisiert und zum anderen – innerhalb dieser Kategorien – die Informationsquellen hierarchisch berücksichtigt (z. B. ambulante Diagnosen, stationäre Diagnosen, Prozeduren etc.). Darauf aufbauend wurde im Rahmen dieses Projektes ein Algorithmus mit hoher Spezifität entwickelt, d. h. beispielsweise bei Lebendgeburten, dass nur Codes einbezogen wurden, die mit Sicherheit auf eine Geburt hinweisen.

Hierfür wurden anhand der Daten von 2006 bis 2014 zunächst alle Codes des ursprünglichen Algorithmus auf Personenebene berücksichtigt. In dem resultierenden Datensatz wurden Profile von Schwangeren gesichtet und darauf aufbauend der Algorithmus modifiziert. Dies wurde in einem iterativen Prozess mehrfach wiederholt, wobei zur Beurteilung der Plausibilität auch die klinische Expertise des Projektpartners Embryotox einbezogen

wurde. Nach Abschluss dieses Prozesses wurde der optimierte Algorithmus auf die gesamte Datenbank angewendet und die Altersverteilung der Mütter sowie die Häufigkeit der unterschiedlichen Schwangerschaftsendpunkte beschrieben. Anhand von 20 zufällig ausgewählten Schwangerschaftsprofilen, die alle Endpunkte abdeckten, wurde die Übereinstimmung zwischen der Klassifikation durch die klinischen Experten und Expertinnen einerseits und der Klassifikation durch den Algorithmus andererseits untersucht. Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens wurde publiziert (11).

5.1.2 Algorithmus zur Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns

Zur Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns konnte nicht auf Vorarbeiten zurückgegriffen werden. Für die Entwicklung dieses Algorithmus wurden alle Schwangerschaften (inkl. Mehrlingsschwangerschaften) von Frauen zwischen 12 und 50 Jahren eingeschlossen, die anhand des zuvor entwickelten Algorithmus (s. 5.1.1) identifiziert wurden und die zwischen 2006 und 2015 in Lebendgeburten endeten. Zunächst wurden anhand einer Reihe von Kriterien implausible EDDs identifiziert und ausgeschlossen. Für die eingeschlossenen Schwangerschaften wurde die Anzahl der codierten erwarteten Entbindungsdaten (EDD) ermittelt. Bei Schwangerschaften mit zwei oder mehr EDDs wurde die Konkordanz bzw. Diskordanz ermittelt. Der Schwangerschaftsbeginn wurde geschätzt, indem vom erwarteten Entbindungsdatum 280 Tage abgezogen wurden. Bei diskordanten Informationen zum EDD wurde das häufiger codierte Datum ausgewählt. Um die Plausibilität des so geschätzten Schwangerschaftsbeginns zu beurteilen, wurde die Verteilung der Schwangerschaftsdauer ermittelt, ebenso wie die Verteilung des Gestationsalters, in dem die für bestimmte Schwangerschaftsphasen empfohlenen Untersuchungen durchgeführt wurden. Für Schwangerschaften ohne EDD wurde vom Ende der Schwangerschaft eine festgesetzte Zeitperiode abgezogen. Diese Zeitperiode wurde für Frühgeburten, termingerechte Geburten und Geburten nach dem erwarteten Termin separat festgelegt und richtete sich nach dem Median der Schwangerschaftslänge in der jeweiligen Kategorie, so wie sie für die Gruppe mit EDD geschätzt wurde. Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens ist publiziert (12).

Nach Anwendung der oben beschriebenen Methodik zur Schätzung des Schwangerschaftsbeginns für Lebendgeburten wurde die Methode zur Anwendung bei Totgeburten angepasst und entsprechend die Plausibilität des geschätzten Schwangerschaftsbeginns geprüft (13).

5.1.3 Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren

Der Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren basiert auf dem von Garbe et al. (2011) beschriebenen Vorgehen (14). Die Methode basiert auf der Verknüpfung über die Familien-ID mit der möglichen Mutter (direktes Linkage) oder zunächst mit dem Vater, der ggf. mit der möglichen Mutter verknüpft werden kann (indirektes Linkage). Falls das Kind über den Vater versichert ist und die Mutter eine eigene Versicherung hat (d. h. keine Familienmitversicherung), kann demnach keine Verknüpfung hergestellt werden. Dieser vor einiger Zeit entwickelte Algorithmus wurde zum einen hinsichtlich der zugrundeliegenden Codes aktualisiert. Des Weiteren wurden unterschiedliche Varianten entwickelt, was die Validität der Verknüpfung bzw. den Anteil der zuzuordnenden Kinder betrifft. Dabei wurden verschiedene Informationen zur Geburt des Kindes bzw. des Wochenbetts einbezogen.

5.2 Erste Auswertungen

5.2.1 Auswertungen zu Valproat

Zunächst wurde eine Anwendungsstudie durchgeführt, um die Häufigkeit der Valproat-Exposition bei Frauen im gebärfähigen Alter abzuschätzen. Hierfür ermittelten wir basierend auf den Daten der Jahre 2004 bis 2016 (ca. 3,5 Millionen Versicherte pro Jahr) unter Berücksichtigung der Indikation und der Fachgebiete der verordnenden Ärzte und Ärztinnen die Rate der Mädchen und Frauen (12- bis 50-Jährige) mit mindestens einer Valproat-Verordnung pro Jahr.

Im Anschluss daran wurde eine Studie zur Untersuchung des Risikos von Spina bifida durchgeführt. Hierfür wurden unter Verwendung des Endpunkt-Algorithmus alle Schwangerschaften (inkl. Mehrlingsschwangerschaften) identifiziert, die zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 1. Januar 2017 endeten. Diesen Schwangerschaften wurde basierend auf dem hierfür entwickelten Algorithmus ein Schwangerschaftsbeginn zugeordnet. Eingeschlossen wurden nur Schwangerschaften, bei denen die Mütter zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsbeginns zwischen 12 und 50 Jahre alt waren. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine durchgehende Versicherungszeit im Zeitfenster zwischen 140 Tagen vor bis 55 Tagen nach Beginn der Schwangerschaft. Dieses Zeitfenster war für die Ermittlung der Valproat-Exposition notwendig und sollte deshalb keine Lücken haben. Durch Anwendung dieser Kriterien ergab sich die Schwangerschaftskohorte, die zur Beschreibung des Schwangerschaftsausgangs bei Schwangerschaften mit Valproat-Exposition im Vgl. zu allen Schwangerschaften herangezogen wurde.

Um das Risiko des Auftretens einer Spina bifida bei Lebendgeburten zu bewerten, war zusätzlich die Bildung einer Kinderkohorte notwendig. Hierfür wurden an die zuvor beschriebene Schwangerschaftskohorte folgende weitere Einschlusskriterien angesetzt: Zum einen musste die Schwangerschaft in einer Lebendgeburt enden. Des Weiteren war es notwendig, dass die Daten der Mutter mit den Daten des Kindes verknüpft werden konnten. Außerdem mussten die Kinder mindestens ein Jahr nach Geburt beobachtbar sein, es sei denn, sie verstarben in diesem Zeitraum. Daraus ergab sich eine Kinderkohorte.

Zur Erfassung der Valproat-Exposition wurden Arzneimittel mit dem ATC Code N03AG01 berücksichtigt. Jeder dieser Arzneimittelabgaben wurde basierend auf dem Abgabedatum, der abgegebenen Wirkstoffmenge und der definierten Tagesdosen (defined daily dose) ein Expositionszeitfenster zugeteilt. Überlappte dieses Expositionszeitfenster mit den ersten 55 Tagen der Schwangerschaft, wurde die jeweilige Schwangerschaft bzw. das Kind als „im kritischen Zeitfenster exponiert“ eingestuft.

Was die Erfassung des Endpunktes Spina bifida betrifft, muss zwischen der Schwangerschaftskohorte und der Kinderkohorte unterschieden werden. Da es keinen spezifischen Code für Spina bifida im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch gibt, wurden alle Schwangerschaften, die in einem induzierten Abort endeten, auf Codes hin geprüft, die auf eine fetale Spina bifida hinweisen könnten (*ICD-10* Codes O35.0 und Q05.-). In der Kinderkohorte wurde das Vorliegen einer Spina bifida (Q05.-) im Falle der Codierung von Spina bifida (Krankenhausentlassungsdiagnose) zwischen Beginn der Schwangerschaft und dem Ende des ersten Lebensjahres angenommen.

Bei der Datenanalyse wurde zunächst die Gesamtheit aller Schwangerschaften und im Vergleich dazu die im kritischen Zeitfenster mit Valproat exponierten Schwangerschaften

hinsichtlich Alter der Mutter, Jahr der Schwangerschaft und Art des Schwangerschaftsendpunkts beschrieben. Anschließend wurde das relative Risiko für einen Schwangerschaftsabbruch bei Spina bifida unter Valproat-Exponierten im Vergleich zu allen Schwangerschaften berechnet. Ähnlich wurde bei der Kinderkohorte vorgegangen. Hier wurde das relative Risiko des Vorliegens einer Spina bifida bei lebendgeborenen Kindern, die im kritischen pränatalen Zeitfenster gegenüber Valproat exponiert waren, im Vergleich zu allen Kindern berechnet. Außerdem wurde der Anteil an Kindern mit Spina bifida stratifiziert nach Geburtsjahr betrachtet. Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte die Datenanalyse rein deskriptiv. Es wurden lediglich Anzahlen bzw. Proportionen ermittelt und wie oben beschrieben zueinander ins Verhältnis gesetzt. Die 95%-Konfidenzintervalle der relativen Risiken wurden nach Daly et al. berechnet (15).

5.2.2 Auswertungen zu RAAS-Inhibitoren

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Kohortenstudie durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Frauen zwischen 12 und 50 Jahren mit einem Schwangerschaftsbeginn im Zeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2016 und mindestens einer Abgabe eines RAAS-Inhibitors oder eines Vergleichsarzneimittels, d. h. eines Arzneimittels, das in dieser Altersgruppe auch in der Bluthochdrucktherapie zum Einsatz kommt (Metoprolol oder Methyldopa) im Zeitraum 90 Tage vor Schwangerschaftsbeginn bis Ende der Schwangerschaft. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass die Daten der Schwangerschaft (d. h. Daten der Mutter) anhand des entwickelten Algorithmus mit den Daten des jeweiligen Neugeborenen verknüpft werden konnten.

Als kritische Phase der Exposition wurde Tag 140 (vollendete 20. Woche) bis Ende der Schwangerschaft definiert. Schwangerschaften wurden als exponiert klassifiziert, wenn dieser Zeitraum mit den verabreichten Tagesdosen der hier relevanten Arzneimittel teilweise oder vollständig überlappte. Als Endpunkte wurden Diagnosen bei den Kindern betrachtet, die auf das Vorliegen von Nierenstörungen/-versagen, Lungenhypoplasie und Thrombose der Vena cava inferior hinweisen und in den ersten 180 Tagen nach der Geburt codiert wurden. Alter der Mutter, Schweregrad der Hypertonie, Diabetes mellitus und Verwendung von Diuretika wurden als potenzielle Störfaktoren (Confounder) erhoben. In der Hauptanalyse verglichen wir Schwangerschaften, die in der kritischen Phase (Definition s. o.) gegenüber RAAS-Inhibitoren exponiert waren, mit Schwangerschaften, die in dieser Phase gegenüber Metoprolol oder Methyldopa exponiert waren. Um mögliche Verzerrungen durch Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (confounding by indication) zu beurteilen, verglichen wir in einer Sensitivitätsanalyse Kinder, die in der kritischen Fetalphase mit RAAS-Inhibitoren exponiert waren, mit Kindern, die gegenüber RAAS-Inhibitoren nur in einer Kontrollperiode (90 Tage vor bis 90 Tage nach Schwangerschaftsbeginn) exponiert waren. Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte die Datenanalyse rein deskriptiv. Es wurden lediglich Anzahlen bzw. Proportionen (insgesamt und innerhalb von Strata) ermittelt und die Verteilung von möglichen Confoundern beschrieben. Die 95%-Konfidenzintervalle der relativen Risiken wurden nach Daly et al. berechnet (15).

5.2.3 Auswertungen zu TNF-alpha-Inhibitoren

Für die Auswertungen zu potentiellen Effekten von TNF-alpha-Inhibitoren auf das kindliche Immunsystem wurden zunächst unter Anwendung der entwickelten Algorithmen alle Schwangerschaften (inkl. Mehrlingsschwangerschaften) eingeschlossen, die in Lebendgeburten endeten und bei denen die Daten der Mutter und des Kindes verknüpft werden konnten. Der Schwangerschaftsbeginn musste zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 liegen und während der Schwangerschaft oder in den 365 Tagen vor Schwangerschaftsbeginn musste mindestens ein Rezept für einen TNF-alpha-Inhibitor eingelöst werden. Außerdem musste die Mutter bei Schwangerschaftsbeginn zwischen 12 und 50 Jahre alt sein sowie eine durchgehende Versicherungszeit von 365 Tagen vor Schwangerschaftsbeginn und während der Schwangerschaft haben.

In der daraus gebildeten Kohorte lebendgeborener Kinder (Kinderkohorte) wurde untersucht, ob es im ersten Lebensjahr Hinweise auf schwere Infektionen bei den Kindern gab, deren Mütter nach der 20. Schwangerschaftswoche (zwischen Tag 140 und Schwangerschaftsende) TNF-alpha-Inhibitoren erhalten hatten (Expositionsgruppe 1). Zusätzlich wurden die gleichen definierten Endpunkte separat bei der Subgruppe der Kinder betrachtet, die pränatal in jedem Trimenon der Schwangerschaft gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren exponiert waren (Expositionsgruppe 2, Subgruppe von Expositionsgruppe 1). Als Vergleichsgruppe für die Auswertungen wurden Kinder herangezogen, deren Mütter nur in den 180 Tagen vor Beginn der Schwangerschaft mind. ein TNF-alpha-Inhibitor verabreicht wurde.

Neben der Charakterisierung der Mütter hinsichtlich Alter und zugrundeliegender Diagnose wurde das Auftreten schwerer Infektionen anhand von Krankenhausentlassungsdiagnosen im ersten Lebensjahr der Kinder beurteilt. Als Endpunkte wurden die Häufigkeit von Hospitalisierungen des Kindes im ersten Lebensjahr sowie Hospitalisierungen aufgrund von Infektionen untersucht. Die entsprechenden Codes wurden vorab kritisch überprüft. Zudem wurde untersucht, ob es Auffälligkeiten hinsichtlich der Abgabehäufigkeit bei bestimmten Arzneimitteln wie Antibiotika gab. In den Analysen wurden zunächst alle TNF-alpha-Inhibitoren zusammen betrachtet. Zusätzlich wurden die Substanzen nach ihrem pharmakokinetischen Profil in zwei Gruppen aufgeteilt (ausgeprägter vs. geringer plazentarer Transfer) sowie als Einzelwirkstoffe betrachtet. Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte die Datenanalyse rein deskriptiv. Es wurden lediglich Anzahlen bzw. Proportionen ermittelt.

6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen

6.1 Ergebnisse der Methodenentwicklung

6.1.1 Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaften

Der entwickelte Algorithmus wurde erfolgreich auf die Daten der Jahre 2006-2014 angewandt. Insgesamt wurden damit 1,24 Millionen Schwangerschaften identifiziert, wovon 94% auf Lebendgeburten entfielen. Bei den Lebendgeburten wurden 10% als Frühgeburten, 78% als termingerechte Geburten und 12% als Geburten nach dem erwarteten Entbindungsdatum (gemäß Vorliegen von Codes, die darauf hinwiesen, dass der erwartete Geburtstermin überschritten war) klassifiziert. Für 86% der Schwangerschaften lag ein stationäres Entbindungsdatum vor und für die übrigen konnte das Datum des Schwangerschaftsendes über andere Codes valide erschlossen werden. Bei den Müttern zeigte sich

eine plausible Altersverteilung. Bei der Sichtung der 20 ausgewählten Profile durch klinische Experten und Expertinnen ergab sich in allen Fällen eine Übereinstimmung mit dem Algorithmus, was die Art des Schwangerschaftsoutcomes betrifft. Es ist davon auszugehen, dass nur ein kleiner Teil der Schwangerschaften, die in Spontanaborten enden, in Kassendaten abbildbar ist. Allerdings zählen Spontanaborte in der Regel nicht zu den relevanten Endpunkten in diesem Forschungsbereich, da sie viele andere Ursachen haben können, und sie werden auch in anderen Datenbanken kaum abgebildet. Bei den induzierten Abbrüchen ist zwar auch von einer Untererfassung auszugehen, doch sollten Abbrüche mit medizinischer Indikation (z. B. aufgrund von Fehlbildungen) größtenteils erfasst sein, da sie erstattungsfähig sind. Abbrüche mit medizinischer Indikation sind hinsichtlich der Untersuchung der Arzneimittelsicherheit von Bedeutung, da sie auf das Vorliegen einer Fehlbildung hinweisen könnten.

6.1.2 Algorithmus zur Abschätzung des Schwangerschaftsbeginns

Insgesamt zeigte sich, dass bei mehr als 80% der Schwangerschaften ein erwartetes Entbindungsdatum codiert war, das die vorab festgesetzten Plausibilitätskriterien erfüllte und damit zur präzisen Schätzung des Schwangerschaftsbeginns herangezogen werden konnte. Auch die Anwendung des Algorithmus zeigte plausible Ergebnisse: So ergab sich beispielsweise für termingerechte Geburten eine mediane Schwangerschaftsdauer von 276 Tagen und bei 90% der Schwangerschaften erfolgte der zweite Antikörpersuchtest, der einen Hinweis auf das bestehende Gestationsalter liefert, innerhalb des empfohlenen Zeitintervalls ± 1 Woche.

6.1.3 Algorithmus zur Bildung von Mutter-Kind-Paaren

Nach Optimierung des Algorithmus war bei circa 80% der Schwangerschaften, die in einer Lebendgeburt endeten, eine Verknüpfung mit dem Neugeborenen möglich, d. h. die Neugeborenen können hinsichtlich möglicher arzneimittelbedingter Auswirkungen nachbeobachtet werden. Insgesamt können mit den in GePaRD derzeit zur Verfügung stehenden Datenjahren mehr als 1.000.000 Neugeborene über einen Zeitraum von mind. drei Jahren nachbeobachtet werden. Mehr als 400.000 Neugeborene können über einen Zeitraum von mind. 7 Jahren nachbeobachtet werden und bei derzeit mehr als 100.000 Neugeborenen erstreckt sich die Nachbeobachtungszeit über 10 Jahre.

6.2 Ergebnisse der ersten Auswertungen

6.2.1 Ergebnisse der Auswertungen zu Valproat

In der Anwendungsstudie bei Mädchen/Frauen im gebärfähigen Alter zeigte sich, dass die altersstandardisierte Rate der Mädchen/Frauen mit mindestens einer Valproat-Verordnung zwischen 2004 und 2016 um insgesamt 28% sank (2,91/1.000 vs. 2,09/1.000). Für das Jahr 2015 wurden folgende Indikationen ermittelt: Epilepsie (66,9%), bipolare Störungen (13,6%), Migräne/Kopfschmerzen (5,6%), schizoaffektive Störungen (4,3%), andere psychische Erkrankungen (8,9%). Unter den Epilepsiepatientinnen sank der Anteil derer mit Valproat-Behandlung von 26,2% auf 16,8%; bei Patientinnen mit bipolarer Störung blieb der Anteil nahezu unverändert (9,3% vs. 8,0%). In 46,3% wurden die Verordnungen durch

neurologisch bzw. psychiatrisch tätige Ärzte und Ärztinnen ausgestellt, in 29,6% von Ärzten und Ärztinnen der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin oder hausärztlichen Versorgung (9).

Was die Risikostudie betrifft, haben insgesamt 1.271.670 Schwangerschaften die Einschlusskriterien erfüllt, wovon 668 als Valproat-exponiert klassifiziert wurden. Der Anteil und die Anzahl der Valproat-exponierten Schwangerschaften waren ab 2013 rückläufig. Bei den Valproat-exponierten Schwangerschaften endeten 84% in Lebendgeburten (im Vgl. zu 93% bei allen Schwangerschaften in GePaRD). Der Anteil an Schwangerschaften, die mit induziertem Abort endeten, war bei den Valproat-exponierten Schwangerschaften 11% (im Vgl. zu 4% bei allen Schwangerschaften in GePaRD). Das Risiko eines induzierten Aborts in Verbindung mit der Codierung einer Spina bifida war bei den Valproat-exponierten Schwangerschaften statistisch signifikant höher als bei allen Schwangerschaften, wobei das Risikoverhältnis je nach Endpunktdefinition zwischen 5,7 (95% Konfidenzintervall: 1,9-17,8) und 12,4 (95% Konfidenzintervall: 1,7-88,2) lag.

In die Auswertungen, die sich auf Lebendgeburten bezogen, wurden insgesamt 776.077 Kinder eingeschlossen, wovon 366 als Valproat-exponiert während der Schwangerschaft klassifiziert wurden. Auch hier zeigte sich ein im Laufe der Jahre rückläufiger Trend, was den Anteil und die Anzahl Valproat-exponierter Kinder betrifft. Das Risiko einer Spina bifida war bei den Valproat-exponierten Schwangerschaften im Vergleich zu allen Schwangerschaften 24,3-fach höher (95% Konfidenzintervall: 7,8-75,6). Zwar wurde in unserer Studie nicht für mögliche Confounder adjustiert, doch ist bei der Stärke des Zusammenhangs sowie der biologischen Plausibilität nicht davon auszugehen, dass der beobachtete Zusammenhang ausschließlich auf Störfaktoren zurückzuführen ist. Die Risiken für eine Spina bifida beim Kind nach Valproat-Exposition in der Frühschwangerschaft, wie sie mithilfe der von uns entwickelten Algorithmen ermittelt wurden, befinden sich im Einklang mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen (16-18). In einer Fall-Kontroll-Studie basierend auf *EUROCAT*-Daten zeigte sich ein 16,4-fach erhöhtes Risiko für Spina bifida (95% Konfidenzintervall 8,0–33,4) und in einer französischen Studie basierend auf Versichertendaten ein 19,4-fach erhöhtes Risiko (95% Konfidenzintervall 8,6–43,5) (16, 18).

6.2.2 Ergebnisse der Auswertungen zu RAAS-Inhibitoren

Insgesamt haben 21.769 Neugeborene die Einschlusskriterien erfüllt, d. h. die Daten des Kindes konnten mit den Daten der Mutter verknüpft werden und den Müttern wurde in dem definierten Zeitraum vor bzw. während der Schwangerschaft ein RAAS-Inhibitor bzw. ein Vergleichs Arzneimittel verschrieben. Die Verteilung dieser Neugeborenen hinsichtlich Exposition gegenüber den einzelnen Arzneimitteln / Arzneimittelgruppen war wie folgt: ACE-Hemmer: N=98; Sartane: N=45; Reninhemmer: N=1; Metoprolol: N= 6.870; Methyldopa: N=14.755. In der Hauptanalyse wurde ein erhöhtes Risiko für Nierenstörungen/-versagen bei Sartanen (relatives Risiko 49,7; 95%-Konfidenzintervall 15,7-157,3), ACE-Hemmern (7,6; 1,1-55,3) und RAAS-Inhibitoren insgesamt (20,7; 7,3-58,2) festgestellt. Ein erhöhtes Risiko für Lungenhypoplasie wurde bei Sartanen (213,6; 68,2-688,4) und RAAS-Inhibitoren insgesamt (66,7, 20,8-214,3) beobachtet. Ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose der Vena cava inferior wurde bei Sartanen (80,1; 9,8-651,9) und RAAS-Inhibitoren insgesamt (25,0; 3,0-206,6) festgestellt. Bei ACE-Hemmern wurden keine Fälle von Lungenhypoplasie und Thrombose der Vena cava inferior beobachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, die das Problem von ungemessenen Störfaktoren durch die Wahl der Vergleichsgruppe weiter reduzierten, zeigten ähnliche Muster wie die Hauptanalysen, doch

müssen sie aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen vorsichtig interpretiert werden. Auch sollte die Verteilung der möglichen Störfaktoren bei der Interpretation berücksichtigt werden. Die Frauen, die nur RAAS eingenommen hatten, waren tendenziell etwas älter als Frauen, die eine Vergleichsmedikation eingenommen hatten. Auch hatten sie häufiger Diabetes (12% vs. 5%), doch Gestationsdiabetes war in beiden Gruppen mit 23% gleich häufig. Eine Gestationshypertonie wurde bei nur 4% der RAAS-Nutzerinnen, aber bei 48% der Vergleichsgruppe codiert.

Die Auswertungen legen nahe, dass die Exposition des Fötus gegenüber RAAS-Inhibitoren nach Woche 20 mit einem deutlich erhöhten Risiko für Nierenversagen, Lungenhypoplasie und Thrombose der Vena cava inferior verbunden ist. Innerhalb der Gruppe der RAAS-Inhibitoren wurde das höchste Risiko für Sartane beobachtet. Die Ergebnisse müssen allerdings vor dem Hintergrund der geringen absoluten Fallzahlen kritisch betrachtet werden. Die Ergebnisse für RAAS-Inhibitoren stehen im Einklang mit der bisherigen Literatur; bzgl. der substanzspezifischen Effekte liegen bisher keine vergleichbaren Studien vor (19, 20).

6.2.3 Ergebnisse der Auswertungen zu TNF-alpha-Inhibitoren

Insgesamt haben 649 Neugeborene die Einschlusskriterien erfüllt, d. h. unter anderem, dass die Daten des Kindes mit den Daten der Mutter verknüpft werden konnten und den Müttern in dem definierten Zeitraum vor bzw. während der Schwangerschaft TNF-alpha-Inhibitoren verschrieben wurden. Bei 209 dieser Kinder wurde ein TNF-alpha-Inhibitor nach der 20. Schwangerschaftswoche an die Mütter abgegeben (Expositionsgruppe 1). Bei 61 Kindern wurde in jedem Schwangerschaftstrimester ein TNF-alpha-Inhibitor abgegeben (Expositionsgruppe 2, die eine Teilmenge von Expositionsgruppe 1 darstellt). Die Vergleichsgruppe bestand aus Kindern, deren Mütter nur in den 180 Tagen vor Schwangerschaftsbeginn ein Rezept für TNF-alpha-Inhibitoren einlösten und umfasste 243 Kinder.

Das durchschnittliche Alter der Mütter zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsbeginns lag in allen drei Gruppen bei 31-32 Jahren. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer in den drei Gruppen lag zwischen 269 Tagen (Vergleichsgruppe) und 276 Tagen (Expositionsgruppe 2), d. h. es zeigten sich dahingehend keine relevanten Unterschiede. Der Anteil der Frühgeburten war mit 12% in Expositionsgruppe 1 und 5% in Expositionsgruppe 2 niedriger als in der Vergleichsgruppe (17%). Bei mehr als der Hälfte der Mütter in den exponierten Gruppen lagen Diagnosecodes für eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vor, während Diagnosecodes für rheumatoide Erkrankungen in dieser Gruppe deutlich seltener vorkamen.

Hinsichtlich schwerwiegender Infektionen im ersten Lebensjahr der Kinder, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, waren zwischen den Gruppen keine Unterschiede zu erkennen. Der Anteil an Kindern mit einer Infektion als Hauptentlassungsdiagnose im ersten Lebensjahr lag in den drei Gruppen zwischen 10-12%. Auch eine detailliertere Betrachtung nach Art der Hauptentlassungsdiagnose zeigte keine Auffälligkeiten. Für Infektionen der unteren Atemwege als Hauptentlassungsdiagnose lag der Anteil in der Vergleichsgruppe bei 3% (95% Konfidenzintervall: 1-6%), in Expositionsgruppe 1 bei 4% (95% Konfidenzintervall: 2-8%) und in Expositionsgruppe 2 bei 5% (2-13%). Die Breite der Konfidenzintervalle weist darauf hin, dass die geringen Unterschiede in den Punktschätzern nicht überbewertet werden sollten, da aufgrund der kleinen Fallzahl keine präzisen Schätzer vorlie-

gen, d. h. Zufallsschwankungen müssen hier berücksichtigt werden. Ähnliche Muster waren für gastrointestinale Infektionen als Hauptentlassungsdiagnose im ersten Lebensjahr der Kinder zu beobachten, die insgesamt bei 4-7% der Kinder vorkamen. Etwa ein Fünftel der Kinder hatte mindestens eine Antibiotikaverordnung im ersten Lebensjahr, wobei es auch hier nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen gab (Expositionsgruppe 1: 23%, Expositionsgruppe 2: 26%, Vergleichsgruppe: 22%). Hinsichtlich der Gruppierung der Wirkstoffe nach Ausmaß des plazentaren Transfers waren in den Ergebnissen keine klaren Muster zu erkennen, doch war die Fallzahl in den Subgruppen relativ klein. In der bisherigen Literatur mangelt es an Studien mit ähnlichem Design. In einer aktuellen Vergleichsstudie basierend auf Daten aus Finnland, Schweden und Dänemark wurde bei Kindern von Frauen mit TNF-alpha-Therapie bzw. anderen Therapien der jeweiligen Erkrankungen während der Schwangerschaft zwar eine erhöhte Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Infektionen und eine vermehrte Antibiotikatherapie beobachtet. Allerdings basierte dies auf einem Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung und war unabhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung der jeweiligen Medikation in der Schwangerschaft. Die Autoren schlossen daraus, dass das erhöhte Risiko vermutlich nicht auf die Medikation, sondern auf die Grunderkrankung der Mutter bzw. auch auf deren Verhalten zurückzuführen ist, was das Aufsuchen von Ärzten aufgrund von Infektionen betrifft (21). In unserer Studie wurde diese mögliche Verzerrung durch die Wahl der Vergleichsgruppe (Frauen, die nur vor der Schwangerschaft mit TNF-alpha-Inhibitoren therapiert wurden) vermieden. Dieses Design mindert auch das Problem von möglichen Störfaktoren, zu denen in den Daten keine Informationen vorliegen.

7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung

Im Rahmen dieses Projektes wurde durch Zusammenführung ausgewiesener klinischer und epidemiologischer Expertise eine Methodik entwickelt, die zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung und -sicherheit in der Schwangerschaft basierend auf Routinedaten in Deutschland verwendet werden kann und damit zur Erhöhung der Therapiesicherheit bei Schwangeren beiträgt. Daraus ergibt sich eine unmittelbare Relevanz für die Verbesserung der Versorgung. Mit der Methodik wurden beispielhaft erste Forschungsfragen adressiert und bearbeitet. Die Ergebnisse belegen zum einen, dass die Methodenentwicklung erfolgreich war und die Methoden für weitere Analysen in diesem Forschungsbereich einsetzbar sind; zum anderen liefern sie Erkenntnisse zur Anwendung bzw. Sicherheit von Valproat, RAAS-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren, die für sich genommen bereits einen Beitrag zur Evidenzbasierung der Versorgung von Schwangeren leisten können. Bei der Bearbeitung von Fragestellungen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft hat es sich als sinnvoll erwiesen, die im Zuge der Pharmakovigilanz aufgedeckten Risiken mittels verschiedener Datenquellen und unterschiedlicher methodischer Herangehensweisen zu präzisieren. Die hier etablierte Forschungsstruktur ermöglicht es z. B., die mittels der Embryotox-Schwangerenkohorte generierten Ergebnisse systematisch und populationsbezogen anhand einer großen Versichertenstichprobe zu prüfen sowie zusätzlich die Expositionsprävalenz zu ermitteln. Insofern ergänzen sich die unterschiedlichen Herangehensweisen und Methoden der Projektpartner in sinnvoller Weise und erscheinen vielversprechend für die Bearbeitung weiterer Fragestellungen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft.

Auch wird die hier entwickelte Methodik bereits in Kooperation mit unterschiedlichen Einrichtungen vielfach für weitere Fragestellungen zur Verbesserung der Versorgung von Schwangeren in Deutschland eingesetzt, und es ist davon auszugehen, dass sich die Anwendung der methodischen Vorgehensweise in Zukunft noch weiter verbreitet. Bereits jetzt wird sie genutzt, um im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte die Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen für eine Reihe teratogener Arzneimittel zu untersuchen (22). Ein weiteres Beispiel ist eine laufende Kooperation mit dem Deutschen Rheumaforschungszentrum zur Untersuchung der Versorgung von Schwangeren mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Auch international sind bereits eine Reihe von Forschungsprojekten im Gange bzw. in Planung, bei denen die Methodik zum Einsatz kommt (23). Zu einer weiteren Stärkung der internationalen Vernetzung wird auch die derzeit laufende Einbindung der Konsortialführung BIPS in das Projekt ConcePTION beitragen, dass über die Innovative Medicines Initiative gefördert wird. Zwar ist die Datenbank GePaRD nur für Beschäftigte des BIPS bzw. Nutzende des Forschungsdatenzentrums GePaRD zugänglich, doch die entwickelte Methodik wurde in publizierten Manuskripten ausführlich und transparent beschrieben, so dass sie sich unter Berücksichtigung der jeweiligen Datenstruktur auf andere Kassendaten übertragen lässt. Am Deutschen Rheumaforschungszentrum wurde beispielsweise der Algorithmus zur Identifizierung von Schwangerschaftsendpunkten anhand der im Rahmen dieses Projekts hierzu erstellten Publikationen auf Daten der Barmer Krankenkasse übertragen.

8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

8.1 Methodenentwicklung

8.1.1 Konferenzbeiträge

Wentzell N, Haug U, Dathe K, Onken M, Schink T. Information on the expected delivery date in German claims data: Assessing its potential to estimate the beginning of pregnancy. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), 22-26 August 2018, Prague, Czech Republic.

Schink T, Haug U. Estimation of the beginning of pregnancies ending in stillbirths. 35th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), 24-28 August 2019, Philadelphia, USA.

8.1.2 Manuskripte

Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(9):1005-1010.*
<https://doi.org/10.1002/pds.4588>

*teilweise aus dem Projekt entstanden; Vorarbeiten wurden bereits vor Projektbeginn durchgeführt

Schink T, Wentzell N, Dathe K, Onken M, Haug U. Estimating the beginning of pregnancy in German claims data: Development of an algorithm with a focus on the expected delivery date. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:350. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00350>. OPEN ACCESS

8.2 Erste Auswertungen am Beispiel von Valproat, RAAS-Inhibitoren und TNF-alpha-Inhibitoren

8.2.1 Konferenzbeiträge

Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Prescribing valproate to girls and women of childbearing age in Germany: Analysis of trends based on claims data. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), 22-26 August 2018, Prague, Czech Republic.

Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland: Untersuchungen zeitlicher Trends basierend auf Versicherungsdaten. 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), 26.-28. September 2018, Bremen.

Witzleb AJ, Schink T, Haug U. Investigating drug safety during pregnancy using German claims data: Proof-of-concept study on the association between valproate and spina bifida. 10. Workshops der AG Pharmakoepidemiologie der DGEpi und der GMDS, 23.-24. Mai 2019, Berlin.

Schink T, Wentzell N, Dathe K, Onken M, Haug U. Fetotoxicity of RAAS-inhibitors. 36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), 16-17 September 2020, online presentation. (Abstract published in: Pharmacoepidemiology & Drug Safety. 2020;29(S3):3705)

8.2.1 Manuskripte

Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland: Untersuchung zeitlicher Trends basierend auf Versichertendaten. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2018;61(8):1022-1029. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2768-1>

8.2.2 Geplante Veröffentlichungen

Haug U, Schink T, Dathe K, Schäfer S, Onken M. Investigating drug safety in pregnancy using the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD): A proof of concept analysis on the association between valproate use and spina bifida. Zieljournal: Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Schink S, Haug U, Schäfer S, Onken M, Dathe K. Fetotoxicity of RAAS-Inhibitors: An analysis based on German claims data. Zieljournal: Journal of Hypertension

Princk C, Dathe K, Schäfer S, Onken M, Haug U. Treatment with TNF-alpha inhibitors during pregnancy and description of severe infections among exposed infants: An analysis based on German claims data. Zieljournal: European Journal of Clinical Pharmacology

9. Anlagen

1) Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(9):1005-1010. <https://doi.org/10.1002/pds.4588>

Version aus Zweitveröffentlichung: <https://repository.publisso.de/resource/frl%3A6417552>

2) Abstract von: Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland: Untersuchung zeitlicher Trends basierend auf Versichertendaten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2018;61(8):1022-1029. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2768-1>

3) Schink T, Wentzell N, Dathe K, Onken M, Haug U. Estimating the beginning of pregnancy in German claims data: Development of an algorithm with a focus on the expected delivery date. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:350. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00350>. OPEN ACCESS

References

1. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1039-45.
2. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219095.
3. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):895-902.
4. Adam MP, Polifka JE, Friedman J, editors. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2011: Wiley Online Library.
5. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1077-81.
6. Cornelißen W, Statistisches Bundesamt. Gender-Datenreport. Kommentierter Datenreport zur Gleichstellung von Frauen und Männern in der Bundesrepublik Deutschland. Deutsches Jugendinstitut e V. 2005.
7. Schubert I, Köster I. Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D, editors. *Routinedaten im Gesundheitswesen*. 2014. Bern: Huber; 2014. p. 358-68.
8. Die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD). Available from: <https://www.bips-institut.de/forschung/forschungsinfrastrukturen/gepard.html>. Accessed: 23 June 2021.
9. Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Prescribing valproate to girls and women of childbearing age in Germany: Analysis of trends based on claims data. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(8):1022-9.
10. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Garbe E. Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(8):873-80.
11. Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(9):1005-10.

12. Schink T, Wentzell N, Dathe K, Onken M, Haug U. Estimating the Beginning of Pregnancy in German Claims Data: Development of an Algorithm With a Focus on the Expected Delivery Date. *Front Public Health*. 2020;8:350.
13. Schink T, Haug U. Estimation of the beginning of pregnancies ending in stillbirths. Abstracts of the 35th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA, USA, August 24-28, 2019. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(S2):479.
14. Garbe E, Suling M, Kloss S, Lindemann C, Schmid U. Linkage of mother-baby pairs in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(3):258-64.
15. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):783-90.
16. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT, Group EASW. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
17. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, Rouget F, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2019;93(2):e167-e80.
18. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):210-8.
19. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy--risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):822-30.
20. Barr M, Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*. 1994;50(6):399-409.
21. Bröms G, Kieler H, Ekborn A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, Pedersen L, Schmitt-Egenolf M, Toft Sørensen H, Granath F. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):843-54.
22. Haug U. Verordnung von teratogenen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2020;4:4-9.
23. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, Bezemer I, Poluzzi E, Mazzaglia G, Pedersen L, Sturkenboom M, Trifirò G. 'Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study'. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e117.

Anlage 1) Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algo-rithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims da-ta. Pharmacoepidemiology and Drug Safety.



Leibniz Institute
for Prevention Research and
Epidemiology – BIPS

Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data

Nadine Wentzell, Tania Schink, Ulrike Haug, Sandra Ulrich, Marieke Niemeyer, Rafael Mikolajczyk

DOI

10.1002/pds.4588

Published in

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Document version

Accepted manuscript

This is the author's final accepted version. There may be differences between this version and the published version. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite from it.

Online publication date

18 July 2018

Corresponding author

Nadine Wentzell

Citation

Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1005-10.

This is the peer reviewed version of the following article: Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1005-10, which has been published in final form at <https://doi.org/10.1002/pds.4588>. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.

1 **Optimizing an Algorithm for the Identification and Classification of Pregnancy Outcomes in**

2 **German Claims Data**

3 **Running head:** Pregnancy Outcomes in German Claims Data

4 Nadine Wentzell¹; Tania Schink¹; Ulrike Haug^{1,2}, Sandra Ulrich³; Marieke Niemeyer³; Rafael
5 Mikolajczyk⁴

6 ¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and
7 Epidemiology - BIPS, Bremen, Germany

8 ² Faculty of Human and Health Sciences, University of Bremen, Bremen, Germany

9 ³ Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research
10 and Epidemiology - BIPS, Bremen, Germany

11 ⁴ Institute for Medical Epidemiology, Biometry and Informatics, Martin-Luther-University
12 Halle-Wittenberg, Halle, Germany

13 **Corresponding author**

14 Nadine Wentzell

15 Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology - BIPS

16 Achterstraße 30

17 28359 Bremen

18 Germany

19 E-Mail: wentzell@leibniz-bips.de

20 Phone: +49 421 218-56879

21 Fax: +49 421 218-56941

22 **Keywords:** Pharmacoepidemiology, Pregnancy outcomes, German claims data

23 **Key points**

- 24 • We optimized an existing algorithm to specifically identify and classify births in
25 German claims data, which is the first essential methodological prerequisite for using
26 these data for the subsequent study of drug utilization and safety during pregnancy.
- 27 • Overall, we identified 1,235,261 pregnancy outcomes, of those 94% live births
28 (preterm (10%), term (78%) and (12%) births after the expected delivery date), 0.3%
29 still births, 3.6% induced abortions, 1.3% ectopic pregnancies and 0.5% spontaneous
30 abortions.
- 31 • Most results were plausible regarding the age distribution (median age 32 years) and
32 sequence of outcomes (>99%) and in agreement (95%) with case profile review by
33 clinical experts.

34 **Word count**

35 3,235

36 **Name(s) of any sponsor(s) of the research contained in the paper, along with grant
37 number(s)**

38 No external funding source.

39 **Statement about prior postings and presentations**

40 None

41 **Abstract**

42 Purpose: For studying drug utilization and safety in pregnancy based on administrative
43 health care data, the reliable identification and classification of pregnancy outcomes in the
44 data is essential. We aimed to optimize an existing algorithm for the identification and
45 classification of pregnancy outcomes in the German Pharmacoepidemiological Research
46 Database (GePaRD) with a particular focus on births.

47 Methods: We reconsidered all codes used by the original algorithm and applied it to data of
48 GePaRD from 2006 to 2014. Longitudinal records of pregnancies were used to identify
49 targets for enhancing the algorithm's specificity. We checked the plausibility of the results,
50 e.g. regarding the age distribution of persons with pregnancy outcomes. Based on 20
51 longitudinal records of pregnancies, we compared the outcome classification by clinical
52 experts with the results of the modified algorithm.

53 Results: Our algorithm identified 1,235,261 pregnancy outcomes in the database, with the
54 majority (94%) being live births, classified as preterm (10%), term (78%) and (12%) births
55 after the expected delivery date. The median age of pregnant women was 32 years (Q1 28;
56 Q3 35). Implausible sequence of outcomes (for example an induced abortion within a
57 pregnancy categorized as ending in a live birth) were rare (0.03%). The case profile review by
58 clinical experts resulted in the same outcome type and date as the algorithm in 95%.

59 Conclusion: Our algorithm led to plausible results regarding the identification and
60 classification of pregnancy outcomes. It will be an important foundation for studies on drug
61 utilization and drug safety during pregnancy based on GePaRD.

62 **Introduction**

63 A considerable proportion of women use drugs during pregnancy, but at the time of market
64 approval the safety of drugs during pregnancy is mostly unknown¹⁻³. For an appropriate
65 benefit-risk assessment of drug treatment during pregnancy, post-marketing safety
66 evaluation is of major public health importance. Administrative health care (i.e. claims)
67 databases are an important data source for studying drugs during pregnancy as they allow
68 monitoring drug utilization and investigating the association between individual exposures
69 and pregnancy outcomes in a timely manner and avoid recall bias^{4,5}. Before a claims data
70 base can be used for drug utilization and safety studies, the following three methodological
71 procedures need to be established: (i) the reliable identification of pregnancy outcomes such
72 as live births including preterm, term births, and births after the expected delivery date and
73 classification of still births, induced or spontaneous abortions, and ectopic pregnancies⁶ and
74 their outcome date, (ii) the estimation of the beginning of pregnancy to assess gestational
75 age at exposure during pregnancy and (iii) a linkage of the mothers' and the children's
76 records to conduct drug safety studies focusing on the health of the child, e.g.
77 malformations or developmental disorders.

78 In our study, we focused on the first of these methodological procedures. For the
79 identification of pregnancy outcomes in claims or medical record data, particular caution is
80 required because on person-level several codes like diagnoses and procedures may
81 represent the same pregnancy outcome or diagnoses may be coded for administrative
82 purposes. For example, a diagnosis could be recorded upon suspicion or to justify treatment
83 (e.g. "preterm birth" as the reason for a hospital stay to avoid preterm birth). Furthermore,
84 coding errors, implausible codes and implausible sequence of codes like an induced abortion

85 shortly before a live birth may occur. Algorithms are therefore needed to identify and
86 classify pregnancy outcomes and assign their date, taking into account the reliability and
87 plausibility of the respective codes and their combinations. Mikolajczyk et al. (2013)⁶ have
88 developed such an algorithm for the German Pharmacoepidemiological Research Database
89 (GePaRD). We aimed to optimize this algorithm in terms of increasing its specificity, with a
90 particular focus on live births for the subsequent analysis of drug-mediated outcomes in the
91 child.

92 **Methods**

93 *Data source and study population*

94 We used data from 2006 to 2014 from GePaRD which contains information from four
95 statutory health insurance providers (SHI) covering more than 20 million people from all
96 regions in Germany. Data available in GePaRD include sex and year of birth, inpatient
97 delivery dates, inpatient diagnoses (i.e. admission, discharge, and potentially secondary
98 diagnoses) and outpatient diagnoses according to the German Modification of the
99 International Classification of Diseases (ICD-10-GM), in- and outpatient procedures according
100 to the Operations and Procedures Coding System (OPS), outpatient services, procedures
101 according to the Doctors' Fee Scale within the Statutory Health Insurance Scheme
102 (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM), and outpatient drug dispensations^{1,7}. The sources
103 differ in terms of the information provided, e.g. for outpatient procedures (OPS) only the
104 quarter and the year are available.

105 Our study population included all persons with at least one pregnancy outcome between
106 2006 and 2014. The rationale for not restricting our population to women of reproductive

107 age was to investigate how often pregnancy outcomes were coded in women outside of the
108 childbearing age or in men.

109 *Algorithm to identify pregnancy outcomes and their corresponding date in GePaRD⁶*

110 For each pregnancy, a number of ICD, OPS, and EBM codes (and respective dates) are
111 recorded over time in claims data, providing information that may be consistent or
112 redundant but that could also be inconsistent (e.g. a live birth shortly after an induced
113 abortion). To select the most plausible and valid information and to assign the correct date
114 to the outcome, the previously developed algorithm⁶ uses two nested hierarchical
115 approaches. The first hierarchy determines an order for the different pregnancy outcome
116 types, namely births, induced abortions, ectopic pregnancies, and spontaneous abortions
117 (see Table 1, left column). This order is based on the assumption that indicators for births
118 actually reflect births whereas ectopic pregnancies can also be coded in case of suspected
119 (and later ruled out) diagnoses. Also, spontaneous abortions may be suspected diagnoses or
120 could be coded as reasons for treatment to avoid the outcome. Therefore, the outcome
121 “birth” with the respective date is considered most unambiguous and identified first.
122 Furthermore, it is assumed that codes indicating induced abortions do not represent
123 suspected diagnoses but that the induced abortion actually occurred. Hence, these
124 outcomes are considered in the second place. As indicators for ectopic pregnancies may
125 reflect suspected diagnoses but are more specific and less common than spontaneous
126 abortions, they are identified in the third place. Finally, spontaneous abortions are assumed
127 to be the most unspecific outcome and are therefore assessed last. In such way, if codes
128 indicating ectopic pregnancies or spontaneous abortions were followed by live births within
129 the same pregnancy, we could discard these earlier codes as not being true outcomes.

130 The second hierarchy is applied within each pregnancy outcome type. It takes into account
131 that in the claims records there are typically various codes for a pregnancy outcome from
132 different sources of information. This information may be redundant, but could also be
133 conflicting regarding the date of the outcome. The algorithm therefore ranks the different
134 sources of information according to their presumed level of validity when defining the date
135 of the pregnancy outcome: inpatient delivery dates, inpatient OPS and ICD codes and
136 outpatient EBM and OPS codes and their respective dates. Inpatient delivery dates, for
137 example, are assumed to have the highest validity for births and specifically indicate the
138 date of birth. Inpatient OPS codes are considered next because they also have a specific
139 date. Inpatient diagnoses do not have an exact date, but generally, indicators from the
140 inpatient setting are considered as more valid than from the outpatient sector. Outpatient
141 OPS codes are considered last because they do not have a specific date.

142 Given that a woman can have multiple pregnancy outcomes during the study period - either
143 of the same or a different type - it is essential to define which codes (and their dates) reflect
144 the same pregnancy outcome and which sequences of codes are separate pregnancy
145 outcomes. Hence, outcome-specific time frames, more specifically, a minimum “pregnancy
146 duration” are defined as 259 days before a term birth (or birth after the expected delivery
147 date), 154 days before a preterm or still birth, 49 days for an induced abortion and 42 days
148 for ectopic pregnancies and spontaneous abortions. If more than one code for the same
149 outcome occurs within these time frames, the most plausible outcome date is chosen
150 specifically for each outcome type, e.g. for two delivery dates the date with an OPS code is
151 assumed to reflect the true date of birth.

152 These time frames were also used to disregard codes according to the hierarchy of
153 pregnancy outcomes, e.g. an ectopic pregnancy before a live birth.

154 *Modification of algorithm*

155 Our modification of the algorithm was performed in an iterative process: First, we assessed
156 all codes used in the original algorithm⁶ in cooperation with gynecologists and updated them
157 (codes available from the authors). Based on longitudinal records of all pregnancy related
158 outcome codes during manually selected pregnancies, we investigated the plausibility of the
159 algorithm's outcome classification. This also allowed identifying targets to enhance the
160 algorithm's specificity. We adapted the selection of codes and the structure of the algorithm
161 accordingly. In detail, we limited the selection of ICD, OPS, and EBM codes to specific codes
162 for each pregnancy outcome type. For example, our updated algorithm does not consider
163 codes for providing care to a woman recently having given birth or wound infection after an
164 obstetrical procedure as indicators for a birth because these codes often were used with a
165 long delay after the pregnancy and thus might not be a good indicator of a birth. Regarding
166 the identification of births, we restricted the inpatient diagnoses to main discharge and
167 other main diagnoses. For induced and spontaneous abortions and ectopic pregnancies, we
168 only included main discharge and other main diagnoses given that the review of longitudinal
169 records during pregnancy showed inconsistencies when considering other types of inpatient
170 diagnoses. In addition to the original algorithm, we also considered outpatient OPS codes for
171 the identification of ectopic pregnancies. Regarding the classification of births, we
172 introduced the category "birth after the expected delivery date" in order to be able to
173 account for potentially longer pregnancy durations when estimating the beginning of
174 pregnancy. To define births after the expected delivery date, we considered all inpatient
175 diagnoses as it is very unlikely that these represent suspected diagnoses. To classify births as
176 preterm and still births, we included all types of inpatient diagnoses except for admission

177 diagnoses as those could be suspected diagnoses that are either ruled out or later confirmed
178 in a main discharge diagnosis.

179 After several adaptations, we re-implemented the modified algorithm.

180 *Plausibility check of the modified algorithm*

181 We assessed the number of pregnancy outcomes and the frequency of the various types of
182 pregnancy outcomes based on the modified algorithm. We evaluated the contribution of the
183 various sources of information (i.e. delivery dates, inpatient OPS codes, etc.) in the
184 determination of the outcome. To check the plausibility of the results of the modified
185 algorithm, we analyzed the sex and age distribution of persons with a pregnancy outcome
186 and the frequency of implausible sequences of outcomes within a pregnancy such as an
187 induced abortion within a pregnancy ending in a live birth.

188 In addition, 20 randomly selected longitudinal records of codes during pregnancy covering all
189 types of outcomes were reviewed by two clinical experts. For this review, we only selected
190 pregnancies that have not been used to refine the algorithm. The aim of this review was to
191 assess whether medical experts would use the same or other information for the
192 identification and classification of pregnancy outcomes and process it in a similar way as our
193 algorithm.

194 **Results**

195 *Pregnancy outcomes: Identification, date assignment, and classification*

196 Overall, the algorithm identified 1,235,261 pregnancy outcomes in the study period, of those
197 1,164,743 were live births (94.3%), 3,190 still births (0.3%), 44,013 induced abortions (3.6%),
198 16,659 ectopic pregnancies (1.3%) and 6,656 spontaneous abortions (0.5%).

199 Most of the live births (86.3%) were identified based on the source of information with the
200 highest validity, i.e. an inpatient delivery date, and this information was used to assign the
201 date of birth. For 12.5% of live births, an inpatient OPS code was used to determine the date
202 of the outcome and for a minority (1.0%), inpatient ICD codes were used (Table 2). Live
203 births in the outpatient setting (i.e. for which only outpatient codes were available) were
204 rare (0.2%) and most of them were assigned an exact date based on an EBM code.

205 Overall, 10% of live births were classified as preterm, 78% as term, and 12% as birth after the
206 expected delivery date.

207 The contribution of the various sources of information to determine the date of induced
208 abortions, ectopic pregnancies and spontaneous abortions is shown in Table 2

209 *Plausibility of the results*

210 The median age at the end of the year of the pregnancy outcome for women was 32 years
211 (interquartile range IQR 28-35, see Figure 1 for further information).

212 We observed a considerable number of codes for a pregnancy outcome recorded for
213 newborns like an OPS code “postnatal care for a newborn”. This explained the vast majority
214 (>99%) of pregnancy outcomes identified in male persons (i.e. codes were assigned to male
215 newborns). The remaining number of pregnancy outcomes identified in men was 604 out of
216 more than 1,150,000 entries. In these men, we identified a variety of different codes for
217 pregnancy outcomes that may be - either mistakenly or for administrative reasons -
218 recorded in the health record of the father. Some combinations, e.g. a single code for
219 induction of labor in an 85-year old are obvious coding errors. Further coding errors may
220 occur regarding the sex in core data. Another explanation for pregnancy outcomes in men
221 may be actual pregnancies before changing sex.

222 The results of the algorithm showed few implausible sequences of outcomes, such as a code
223 for an induced abortion during a pregnancy (=within 259 days before and up to 42 days after
224 an outcome classified as live birth) which were initially identified, but discarded by the
225 algorithm in 393 pregnancies.

226 For all 20 longitudinally analyzed records reviewed by two clinical experts (blinded to the
227 results of the algorithm), the outcomes identified and classified by the experts were the
228 same as the outcomes from the algorithm (100%). For 19 profiles (95%), also the same
229 outcome date was selected by the algorithm and the clinical experts and for one profile
230 (spontaneous abortion) a discrepancy regarding the outcome date was observed. This
231 discrepancy was caused by a code ('missed abortion') that we didn't select for our algorithm
232 as it is not necessarily a final outcome.

233 **Discussion**

234 We optimized and implemented an algorithm that more specifically identifies and classifies
235 pregnancy outcomes, particularly preterm, term and births after the expected delivery date
236 based on German claims data, which is the first of three procedures for using these data to
237 investigate drug utilization and drug safety during pregnancy.

238 In our study, 1,235,261 pregnancy outcomes were identified, with the majority being live
239 births. More than 98% of live births were identified through an inpatient delivery date or an
240 inpatient OPS code which means that the date of birth could be assigned based on these
241 most unambiguous sources of information in almost all live births.

242 The study implementing the original algorithm on GePaRD⁶ showed that the percentages of
243 births and ectopic pregnancies agreed well with representative data for Germany, whereas

244 induced and spontaneous abortions were identified to a lesser extent⁶. The percentages in
245 our study support this observation: The proportion of stillbirths in our study of 0.3% was well
246 in line with national statistics⁸, whereas the proportion of spontaneous abortion of 0.5% was
247 much smaller than expected based on literature, e.g. in a multicenter study in three different
248 gynecological centers in Germany (average 3.3%)⁹. This can occur due to several reasons. For
249 example, pregnancy outcomes for which no medical care is sought like unrecognized early
250 losses - although relevant - can generally not be identified in studies based on administrative
251 claims data. Further, we only used inpatient data for the identification of spontaneous
252 abortions as outpatient diagnoses are only available on a quarterly basis and are generally
253 less reliable than hospital diagnoses (e.g. they may present suspected diagnoses or history).
254 We assume that by this we most likely only identified relatively late spontaneous abortions,
255 which may also explain the low proportion. Induced abortions without a medical or
256 criminological indication are usually not reimbursed by health insurance providers and can
257 thus not be identified based on claims data either. We focused, however, on live births as an
258 essential prerequisite for the investigation of potentially drug-mediated outcomes in the
259 child such as developmental disorders. Other potentially drug-mediated outcomes such as
260 spontaneous abortions, induced abortions, and perinatal death shortly after birth are also
261 important outcomes to be studied based on GePaRD, but were not - although relevant - in
262 the focus of our analysis.

263 Our data do not include claims of midwives, so non-identification of live births would be
264 relevant for deliveries solely accompanied by midwives. However, in 2014 only 1.3% of all
265 deliveries in Germany were out-of-hospital deliveries¹⁰ and births taking place solely in
266 midwife-led-units in hospitals are assumed to be few due to only 15 units of this kind in
267 Germany¹¹. To identify those children in the data it is possible to use proxies such as claims

268 for routine examinations for small children, but this was not in the focus of our study.
269 Overall, we think that an underestimation of the total number of live births played only a
270 minor role.

271 We classified birth outcomes into still births and preterm or births after expected delivery
272 date according to inpatient diagnoses. The proportion of preterm births was well
273 comparable with national statistics (10% as compared to 8.9%⁸). The coding of preterm,
274 term and births after the expected delivery date in the database is based on the
275 reimbursement rules. In claims data, birth after the expected delivery date is any birth after
276 the expected day of delivery, as the reimbursable care (e.g. midwife visits) increases after
277 the expected day of delivery. As expected, the proportion of deliveries after the expected
278 date is considerably higher than the proportion of postterm births in national statistics (12%
279 as compared to 0.6%⁸). The relevance of this sub-classification will be evaluated in future
280 studies that aim to determine the beginning of pregnancy in GePaRD (e.g. based on the date
281 of specific examinations).

282 In our study, an implausible sequence of codes occurred only very rarely. For example, in
283 393 out of 1.16 million pregnancies (0.03%) classified as ending in a live birth by the
284 algorithm, we observed a code indicating an induced abortion 154-259 days before or
285 shortly after the birth outcome. The codes for induced abortion in these cases may reflect
286 coding errors which justifies discarding them from the analysis. For 65 births, the algorithm
287 identified a code indicating an induced abortion on the same day as the birth outcome,
288 which may reflect late termination of pregnancy. Late abortions were not in the focus of this
289 modified outcome algorithm, but will be assessed in more detail in the context of drug
290 safety studies.

291 The age distribution of persons with a pregnancy outcome in our study was plausible and - in
292 terms of live births - well in agreement with national statistics. The mean age of women
293 giving birth in Germany overall was 31 years in 2015¹² as compared to 31.5 years during our
294 study period. For the vast majority of persons with a pregnancy outcome at an implausible
295 age, we could identify the reason. This was predominantly caused by codes referring to
296 newborns (e.g. postnatal care for a newborn) that may be recorded either for the mother or
297 her child. When these codes were recorded for the child, the algorithm identified newborns
298 aged 0 years as having a birth outcome. In some cases, the corresponding mother may be
299 identified by linkage of mother-baby pairs¹. This is an important prerequisite to investigate
300 the association between the mothers' drug utilization during pregnancy and the fetal
301 outcome. This linkage is the third procedure for studying drug safety in pregnancy and an
302 existing algorithm¹ will be updated based on experiences with our study.

303 When using German claims data for studies on drug utilization and drug safety during
304 pregnancy, the second of three essential procedures is to determine the beginning of
305 pregnancy (and thus the gestational age) as there are critical time windows of exposure for
306 many drugs. Since the beginning of pregnancy is not directly available in administrative
307 claims data, several algorithms were developed to estimate the beginning of pregnancy⁵.
308 German administrative claims data have not been explored in this regard yet, but our
309 algorithm identifying pregnancy outcomes and assigning the respective date is an important
310 prerequisite to estimate, in a next step, the beginning of pregnancy based on GePaRD.

311 **Conclusion**

312 We optimized an algorithm to identify and classify pregnancy outcomes, particularly births,
313 in GePaRD and to assign the respective dates. The algorithm showed plausible results and a

314 high level of agreement based on clinical expert review of pregnancy profiles. This algorithm
315 is the first procedure for using GePaRD for studies on drug utilization and drug safety during
316 pregnancy.

317

318 **Acknowledgements**

319 We thank the statutory health insurance providers AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-
320 Gesundheit, hkk Krankenkasse, and Techniker Krankenkasse (TK) for contributing the
321 underlying data for this analysis. We would like to acknowledge the gynecologists, Cornelia
322 von Herder and Dr. Elisabeth Holthaus-Hesse, for the medical counseling regarding the
323 selection of diagnostic and procedure codes. We also like to thank Dr. Marlies Onken and PD
324 Dr. Katarina Dathe for the review of longitudinal records of pregnancy related codes and Dr.
325 Heike Gerds for editing the manuscript.

326

327 **Conflict of interest**

328 NW, TS, MN, SU and UH are working at the Leibniz Institute for Prevention Research and
329 Epidemiology – BIPS. Unrelated to this study, BIPS occasionally conducts studies financed by
330 the pharmaceutical industry. Almost exclusively, these are post-authorization safety studies
331 (PASS) requested by health authorities. The studies and the resulting publications are not
332 influenced by the pharmaceutical industry.

333 RM declares no conflict of interest.

334 **References**

335

- 336 1. Garbe E, Suling M, Kloss S, Lindemann C, Schmid U. Linkage of mother-baby pairs in the
337 German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*
338 2011;20(3):258-64.
- 339 2. Cea-Soriano L, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernandez-Diaz S. Challenges of
340 using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy.
341 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(9):977-85.
- 342 3. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsøyr K, Andersen AMN,
343 Hansen AV, Gini R, Bos JH. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and
344 safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(6):586-594.
- 345 4. Margulis AV, Setoguchi S, Mittleman MA, Glynn RJ, Dormuth CR, Hernandez-Diaz S.
346 Algorithms to estimate the beginning of pregnancy in administrative databases.
347 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(1):16-24.
- 348 5. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, Charlton RA, Hardy JR, Cooper WO, Hernandez-Diaz S.
349 Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of
350 estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(4):335-42.
- 351 6. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Garbe E. Evaluation of pregnancy outcome records in the German
352 Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*
353 2013;22(8):873-80.
- 354 7. Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany:
355 methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiol Drug*
356 *Saf* 2008;17(3):215-23.
- 357 8. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
358 (AQUA). Qualitätsreport 2013. 2014.
359 <[https://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-
361 Qualitaetsreport-2013.pdf](https://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-
360 Qualitaetsreport-2013.pdf)>. (accessed February 9, 2018).
- 362 9. Berle P, Weiss E. [Rate of spontaneous abortion in relation to the time of fetal viability
363 assessment]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50(12):959-63.
- 364 10. Loytved C. Qualitätsbericht - Außerklinische Geburtshilfe in Deutschland 2014. 2016.
365 <http://www.quag.de/downloads/QUAG_bericht2014.pdf>. (accessed June 23, 2017).
- 366 11. Deutscher Hebammen Verband e.V. .Hebammenkreißsäle in Deutschland. 2015.
367 <<https://www.hebammenverband.de/familie/hebammen-kreissaele/>>. (accessed February
368 9, 2018).
- 369 12. Statistisches Bundesamt (Destatis) Alter der Mutter - Durchschnittliches Alter der Mutter bei
370 der Geburt des Kindes 2015 (biologische Geburtenfolge) nach Bundesländern. 2017.
371 <<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>>. (accessed June 23, 2017).

372

373

374 **Tables and Figures**

375 **Table 1: Hierarchical structure of the algorithm i) regarding the pregnancy outcomes and ii) the**
 376 **sources of information**

Hierarchy of the outcomes	Hierarchy of the sources of information	Availability of an exact outcome date
I. Births	I.a. Inpatient delivery date	Yes
	I.b. Inpatient procedure (OPS)	Yes
	I.c. Inpatient diagnosis (ICD)	Yes†
	I.d. Outpatient service (EBM)	Yes
	I.e. Outpatient procedure (OPS)	No
II. Induced abortions	II.a. Inpatient procedure (OPS)	Yes
	II.b. Outpatient service (EBM)	Yes
	II.c. Inpatient diagnosis (ICD)	Yes†
	II.d. Outpatient procedure (OPS)	No
III. Ectopic pregnancies	III.a. Inpatient procedure (OPS)	Yes
	III.b. Inpatient diagnosis (ICD)	Yes†
	III.c. Outpatient procedure (OPS)	No
IV. Spontaneous abortions	IV.a. Inpatient diagnosis (ICD)	Yes†

377

378 † Here, the date of hospital admission was used as it is likely to be closer to the date of the
 379 outcome than the date of discharge from hospital.

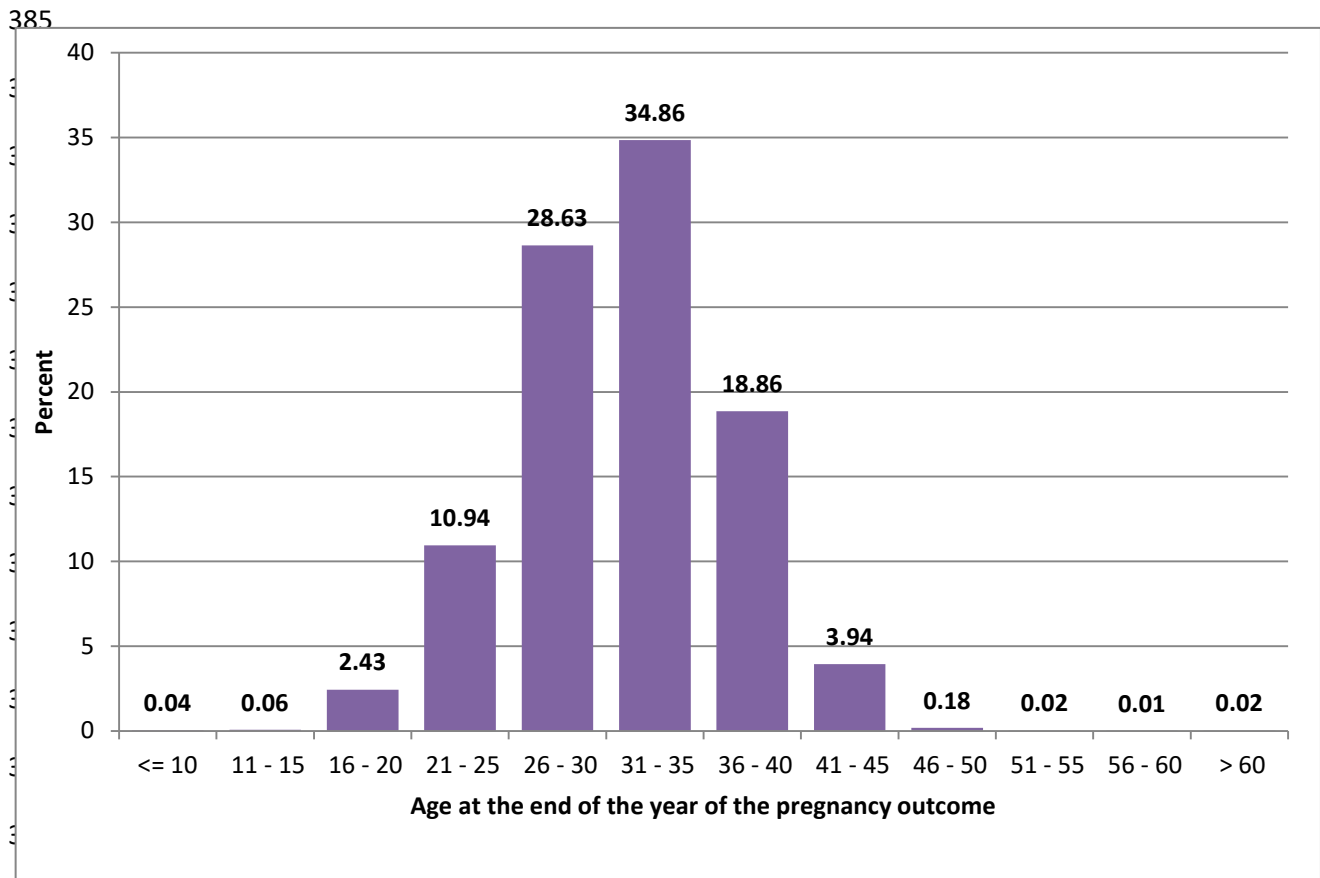
380

381 **Table 2: Contribution of sources for pregnancy outcomes**

Outcome/ Source of information	Live births	Still births	Induced abortions	Ectopic pregnancies	Spontaneous abortions	Σ Row %
	N Column %	N Column %	N Column %	N Column %	N Column %	
Inpatient delivery date	1,004,965 86.28	2,917 91.44	NA	NA	NA	1,007,882 81.59
Inpatient procedure (OPS)	146,029 12.54	244 7.65	7,542 17.14	10,780 64.71	NA	164,595 13.32
Inpatient diagnosis (ICD)	11,203 0.96	26 0.82	2,099 4.77	5,642 33.87	6,656 100	25,626 2.07
Outpatient service (EBM)	2,221 0.19	3 0.09	34,207 77.72	NA	NA	36,431 2.95
Outpatient procedure (OPS)	325 0.03	0 0.0	165 0.37	237 1.42	NA	727 0.06
Σ Column %	1,164,743 94.29	3,190 0.26	44,013 3.56	16,659 1.35	6,656 0.54	1,235,261 100

382

383 **Figure 1: Distribution of age among female persons with at least one pregnancy outcome during**
384 **the study period**



399 This includes female persons with information on the year of birth. Newborns were excluded.

Anlage 2) Abstract von: Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland: Untersuchung zeitlicher Trends basierend auf Versichertendaten.

1 **Autorenkopie der Zusammenfassung:**

2 **Publikation in:** Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.

3 2018;61(8):1022-1029. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2768-1>

4 **Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland:**

5 **Untersuchung zeitlicher Trends basierend auf Versichertendaten**

6 Nadine Wentzell¹, Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug^{1,2}, Dr. rer. medic. Tania Schink¹, Dr. rer.
7 medic. Susanne Engel³, Judith Liebentraut³, Prof. Dr. med. Roland Linder³, Dr. med. Marlies
8 Onken⁴, Prof. Dr. med. Christof Schaefer⁴, PD Dr. med. Katarina Dathe⁴

9 Einrichtungen, an denen die Autoren tätig sind:

10 ¹ Abteilung Klinische Epidemiologie, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und
11 Epidemiologie – BIPS, Bremen.

12 ² Fakultät für Human- und Gesundheitswissenschaften, Universität Bremen, Bremen.

13 ³ Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen - WINEG,
14 Hamburg.

15 ⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin,
16 Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Pharmakovigilanz- und
17 Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und
18 Toxikologie, Berlin.

19

20 Vollständige Adresse des Korrespondenzautors:

21 Prof. Dr. med. Christof Schaefer

22 Charité – Universitätsmedizin Berlin

23 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

24 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

25 Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

26 Email: Christof.Schaefer@charite.de

27 Telefon: +49 30 450 525 702

28 Fax: +49 30 450 525 902

29

30

31

32

33 **Zusammenfassung**

34 *Hintergrund*

35 Aufgrund des teratogenen Potenzials von Valproat wurden die Empfehlungen zur
36 Risikoaufklärung und Verordnung bei Mädchen/Frauen im gebärfähigen Alter zunehmend
37 verschärft. Bisher ist nicht bekannt, wie sich diese Maßnahmen auf die Verordnungszahlen in
38 Deutschland auswirkten.

39 *Ziel der Arbeit*

40 Zeitliche Verordnungstrends von Valproat, Behandlungsindikationen sowie Fachgebiete der
41 verschreibenden Ärzte werden analysiert.

42 *Material und Methoden*

43 Basierend auf Versichertendaten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen der Jahre 2004 bis
44 2016 (ca. 3,5 Millionen Versicherte pro Jahr) ermittelten wir unter Berücksichtigung der
45 Indikation und der Fachgebiete der verordnenden Ärzte die Rate der Mädchen und Frauen
46 (zwölf- bis 50-Jährige) mit mindestens einer Valproatverordnung pro Jahr.

47 *Ergebnisse*

48 Die altersstandardisierte Rate der Mädchen/Frauen mit mindestens einer
49 Valproatverordnung sank zwischen 2004 und 2016 um insgesamt 28% (2,91/1.000 vs.
50 2,09/1.000). Für das Jahr 2015 wurden folgende Indikationen ermittelt: Epilepsie (66,9%),
51 bipolare Störungen (13,6%), Migräne/Kopfschmerzen (5,6%), schizoaffektive Störungen
52 (4,3%), andere psychische Erkrankungen (8,9%). Unter den Epilepsiepatientinnen sank der
53 Anteil derer mit Valproatbehandlung von 26,2% auf 16,8%; bei Patientinnen mit bipolarer
54 Störung blieb der Anteil nahezu unverändert (9,3% vs. 8,0%). In 46,3% wurden die

55 Verordnungen durch neurologisch bzw. psychiatrisch tätige Ärzte ausgestellt, in 29,6% von
56 Ärzten der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin oder hausärztlichen Versorgung.

57 *Diskussion*

58 Basierend auf deutschen Versichertendaten zeigt sich für Valproat ein rückläufiger
59 Verordnungstrend bei Epilepsiepatientinnen im gebärfähigen Alter, während sich die
60 entsprechende Verordnungshäufigkeit bei anderen Indikationen seit 2004 kaum veränderte.

61

62 **Prescribing valproate to girls and women of childbearing age in Germany: Analysis of** 63 **trends based on claims data**

64

65 **Abstract**

66 *Background*

67 Measures to raise awareness of the teratogenic potential of valproate and restrict its use in
68 girls/women of childbearing age have been intensified. For Germany, the impact of these
69 measures on valproate prescription rates remains unknown.

70 *Objectives*

71 Trends in prescribing valproate, the underlying treatment indication and the specialty of the
72 prescribing physician are analyzed.

73 *Materials and methods*

74 With claims data from several statutory health insurance providers from 2004 to 2016
75 (approximately 3.5 million insured persons per year) considering treatment indication and

76 medical specialties of prescribing physicians, we assessed the rate of girls/women (12 to 50
77 years) with at least one valproate dispensation per year.

78 *Results*

79 The age-standardized rate of girls/women with at least one valproate dispensation declined
80 by 28% between 2004 and 2016 (2.91/1,000 vs. 2.09/1,000). For 2015, the indications were
81 epilepsy (66.9%), bipolar disorder (13.6%), migraine/headache (5.6%), schizoaffective
82 disorder (4.3%), other mental disorders (8.9%). Among epilepsy patients, the proportion
83 treated with valproate declined from 26.2% to 16.8% but changed little in patients with
84 bipolar disorder (9.3% vs. 8.0%). A total of 46.3% of valproate dispensations were issued by
85 neurologists or psychiatrists and 29.6% by general practitioners, internal medicine or family
86 doctors.

87 *Conclusions*

88 Based on German claims data, a decline of valproate dispensations was shown for epilepsy
89 patients of childbearing age, while the proportion in other indications hardly changed since
90 2004.



Estimating the Beginning of Pregnancy in German Claims Data: Development of an Algorithm With a Focus on the Expected Delivery Date

Tania Schink^{1*†}, Nadine Wentzell^{1†}, Katarina Dathe^{2,3}, Marlies Onken^{2,3} and Ulrike Haug^{1,4}

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany, ² Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ³ Berlin Institute of Health, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin, Germany, ⁴ Faculty of Human and Health Sciences, University of Bremen, Bremen, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

ClarLynda Williams-DeVane,
Fisk University, United States

Reviewed by:

Terri Kang Johnson,
Dexcom, Inc., United States
Willysha S. Jenkins,
Fisk University, United States

*Correspondence:

Tania Schink
schink@leibniz-bips.de

†These authors share first authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Epidemiology,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

Received: 21 March 2019

Accepted: 22 June 2020

Published: 12 August 2020

Citation:

Schink T, Wentzell N, Dathe K,
Onken M and Haug U (2020)
Estimating the Beginning of
Pregnancy in German Claims Data:
Development of an Algorithm With a
Focus on the Expected Delivery Date.
Front. Public Health 8:350.
doi: 10.3389/fpubh.2020.00350

Background: Estimating the beginning of pregnancy is crucial when studying drug safety in pregnancy, but important information in this regard, such as the last menstrual period (LMP), is generally not recorded in claims databases. The beginning of pregnancy is therefore usually estimated by subtracting a median length of pregnancy from the date of birth. Due to the variability in pregnancy lengths, this might result in non-negligible errors. German claims data may offer the possibility to estimate the beginning of pregnancy more precisely based on the expected delivery date (EDD) which can be coded once or more often during a pregnancy.

Purpose: To estimate the beginning of pregnancy in German claims data focusing on the potential of the expected delivery date (EDD).

Methods: We included data of all pregnancies in women aged 12–50 years ending in a live birth between 2006 and 2015 identified in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). We assessed the number of coded EDDs per pregnancy and the concordance if ≥ 2 EDDs were coded. We estimated the beginning of pregnancy by subtracting 280 days from the EDD or the most frequent EDD (in case of discordant EDDs). To examine plausibility, we determined the distribution of pregnancy lengths and assessed whether the gestational age at which prenatal examinations were coded was plausible. For pregnancies without EDD, the beginning was estimated by subtracting the respective observed median lengths of pregnancy for preterm births, term births, and births after due date from the actual dates of birth.

Results: In 82.4% of pregnancies, at least one EDD was available (thereof 6.1% with only one EDD and 80.9% with ≥ 2 EDDs that were all concordant). The maximal difference between discordant EDDs was in median 5 days (interquartile range: 3–7 days). Based on the EDD, the median length of pregnancy was 276 days for term births and in 84.7% of pregnancies the second antibody screening test was performed in the recommended interval ± 2 weeks. In pregnancies without EDD the respective proportion was 84.9%.

Conclusions: By using the EDD, the beginning of pregnancy can plausibly be estimated in German claims data.

Keywords: electronic healthcare data, claims data, gestational age (GA), duration of pregnancy, beginning of pregnancy, drug safety

INTRODUCTION

Electronic health care databases offer great potential for investigating drug utilization and drug safety in pregnancy. They avoid recall and non-response bias and—due to the typically large sample size—allow investigating the effect of rare drug exposures (1). A key prerequisite for research on drug safety in pregnancy with such databases is an appropriate algorithm to estimate the beginning of pregnancy which is crucial for specifying the gestational window vulnerable for substance-specific developmental toxicity. However, essential information in this regard, such as the last menstrual period (LMP), is generally not recorded in claims databases. Thus, the beginning of pregnancy is often estimated by subtracting the assumed average length of pregnancy from the date of birth, using different lengths for preterm, term, and post-term births (2, 3).

German claims data may offer the possibility to estimate the beginning of pregnancy more precisely given that in the coding system it is possible to record the expected delivery date (EDD). The EDD is usually calculated by adding 280 days to the date of the LMP or determined based on ultrasound measurements in early pregnancy. The EDD may be coded once or more often during a pregnancy in German claims data but may also be missing, as coding is not mandatory. If an EDD is available in claims data, the beginning of pregnancy may then be estimated by doing the reverse calculation as the gynecologist, i.e., by subtracting the 280 days—the biologically expected duration of pregnancy—from the EDD.

However, the extent of availability as well as the consistency and plausibility of information on the EDD in German claims data have not been investigated so far. Our study therefore aimed to (1) shed light on the availability, consistency and plausibility of the EDD in German claims data and (2) to develop an algorithm to estimate the beginning of pregnancy in German claims data considering the information on the EDD.

METHODS

Data Source

We used data from the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) from 2005 until 2015. GePaRD is based on claims data from four statutory health insurance providers in Germany and currently includes information on about 25 million persons who have been insured with one of the participating providers since 2004 or later. Per data year, there is information on ~17% of the general population, and all

Abbreviations: EBM, einheitlicher Bewertungsmaßstab (Doctors' Fee Scale within the Statutory Health Insurance Scheme); EDD, estimated delivery date; GePaRD, German Pharmacoepidemiological Research Database; LMP, last menstrual period.

geographical regions of Germany are represented. In addition to demographic data, GePaRD contains information on drug dispensations, outpatient and inpatient services and diagnoses. In terms of pregnancies, the database contains information on the EDD, which may be coded once or more often per quarter in the outpatient setting. Each entry contains two parts of information (i) the expected date of delivery and (ii) the quarter and year in which the EDD was coded. The database also contains the actual date of birth and specific codes with which to identify preterm births and births occurring after the due date (4). Prenatal examinations, which are typically conducted by gynecologists in Germany, may be identified based on the respective codes of the Doctors' Fee Scale within the Statutory Health Insurance Scheme (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM), and the exact dates of examinations are available as well.

In Germany, the utilization of health insurance data for scientific research is regulated by the Code of Social Law. All involved health insurance providers as well as the German Federal (Social) Insurance Office and the Senator for Science, Health, and Consumer Protection in Bremen as their responsible authorities approved the use of GePaRD data for this study. Informed consent for studies based on GePaRD is not required by law and according to the Ethics Committee of the University of Bremen these studies are exempt from institutional review board review.

Pregnancies

We included data of all pregnancies ending in live births between 2006 and 2015 in women of childbearing age (12–50 years) who were continuously insured with one of the statutory health insurance providers contributing data to GePaRD in the three quarters before and the quarter of the birth. The latter inclusion criterion ensured a sufficiently long observation period to obtain all available information over the full course of pregnancy. Pregnancies ending in live births were identified based on a previously developed algorithm (4) and the respective births were classified as “preterm birth,” “birth after due date,” and “term birth” (i.e., a birth not coded as preterm or after due date).

Assessing the Availability and Consistency of Information on the EDD

For each live birth, we searched for EDDs coded in the three quarters before and the quarter of birth. We disregarded EDDs that were obviously implausible according to the following criteria: (i) the EDD was earlier than the first day of the quarter in which the EDD was coded; (ii) the EDD was more than 1 year later than the last day of the quarter in which it was coded; (iii) the actual date of birth was more than 24 weeks earlier than the EDD (i.e., a gestational age of the live birth

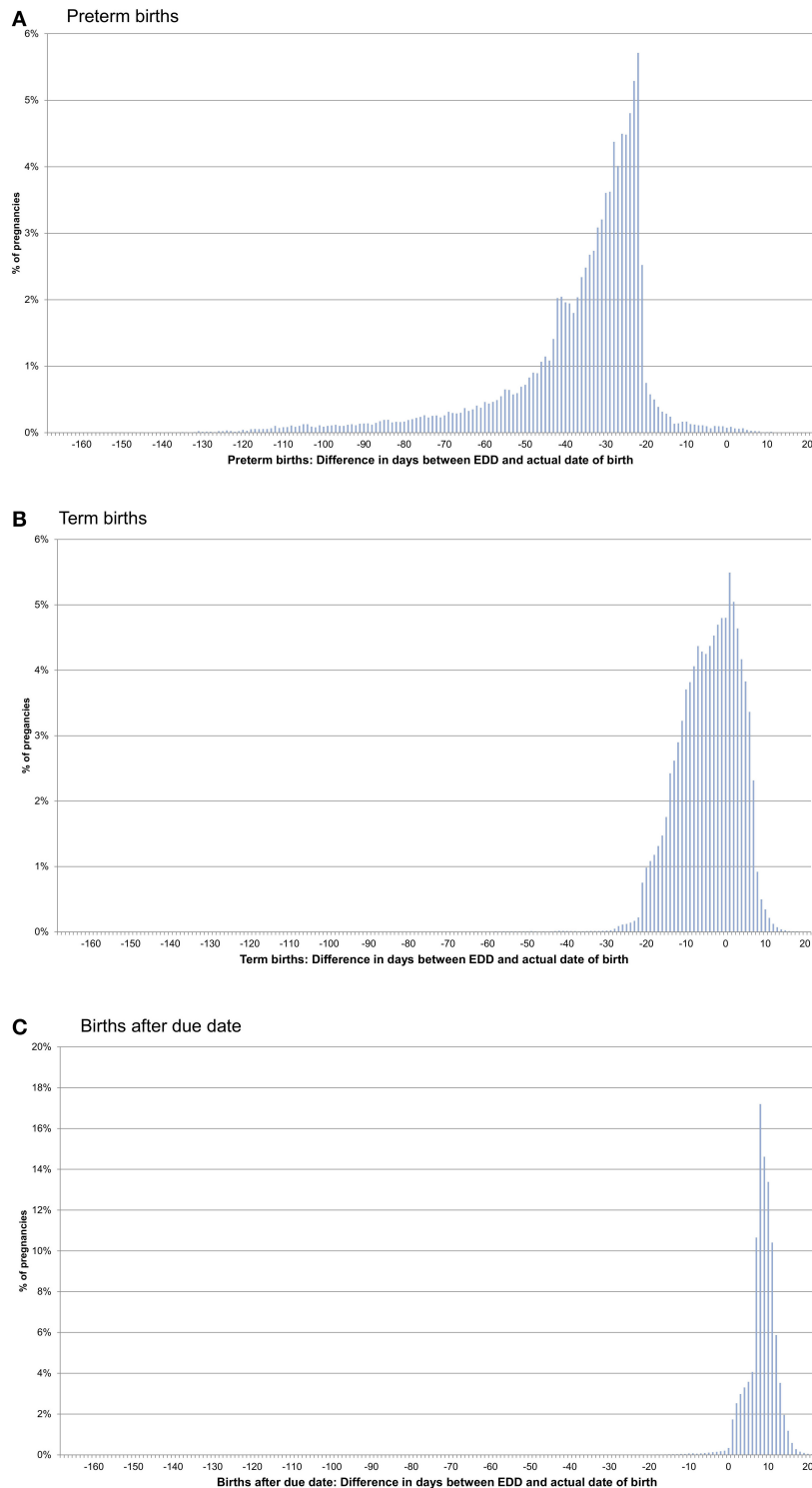


FIGURE 1 | Difference between the date of birth and the expected delivery date (EDD) in pregnancies with only concordant EDDs [preterm births **(A)**, term births **(B)**, and births after due date **(C)**].

of more than 16 weeks) or more than 3 weeks later than the EDD (i.e., after gestational week 43); (iv) the EDD was coded in the quarter of the birth and identical to the actual date of

birth as it might have been coded when the actual date of birth was known, e.g., after birth or when a planned C-section was scheduled.

For the remaining EDDs, we determined the number of EDDs coded per pregnancy. If two or more EDDs were coded, we determined the proportion of pregnancies where all EDDs were concordant (i.e., shared the same date). For pregnancies with at least two discordant EDDs, we calculated the median, the 25- and

75%-quantiles (interquartile range) and the 5- and 95%-quantiles of the maximum differences between discordant EDDs.

Using the EDD to Estimate the Beginning of Pregnancy

For pregnancies with only one EDD or pregnancies where all EDDs were concordant, the beginning of pregnancy was estimated by subtracting 280 days—the biologically expected duration of a pregnancy—from the EDD. This reverses the calculation done by the physician to get the EDD from the LMP or ultrasound examinations of the embryo.

For pregnancies with at least two discordant EDDs, we first determined the mode of EDDs, i.e., the EDD that was most often coded. If there was more than one mode, the mean of the modes was used. The latter also applies to scenarios where only discordant EDDs were coded (i.e., each EDD is then considered as a mode). We then proceeded as described above to estimate the beginning of pregnancy.

TABLE 1 | Difference between the expected delivery date (EDD) and the date of birth.

	Preterm	Term	After due date
≥2, All concordant	<i>n</i> = 45,015	<i>n</i> = 538,414	<i>n</i> = 94,906
Median (Q1; Q3)	−31 (−42; −25)	−4 (−9; 2)	9 (7; 10)
10% quantile; 90% quantile	−61; −22	−15; 5	4; 12
5% quantile; 95% quantile	−78; −20	−18; 6	2; 13
Only 1 EDD	<i>n</i> = 4,363	<i>n</i> = 39,608	<i>n</i> = 6,850
Median (Q1; Q3)	−35 (−55; −26)	−3 (−10; 1)	9 (7; 11)
10% quantile; 90% quantile	−91; −22	−16; 5	3; 13
5% quantile; 95% quantile	−107; −20	−19; 7	1; 14
≥2, Not all concordant[†]	<i>n</i> = 8,146	<i>n</i> = 58,862	<i>n</i> = 15,553
Median (Q1; Q3)	−32 (−43; −25)	−4 (−10; 2)	8 (6; 11)
10% quantile; 90% quantile	−64; −22	−15; 5	3; 13
5% quantile; 95% quantile	−81; −19	−19; 7	1; 14

[†]For pregnancies with at least two discordant EDDs the mode or, if more than one mode, the mean of the modes was used to estimate the beginning.

TABLE 2 | Length of pregnancy in days based on the EED method.

	Median	Quantile 25–75%	Quantile 5–95%
Preterm births	249	238–255	198–260
Term births	276	270–282	262–286
Births after due date	289	287–290	282–293

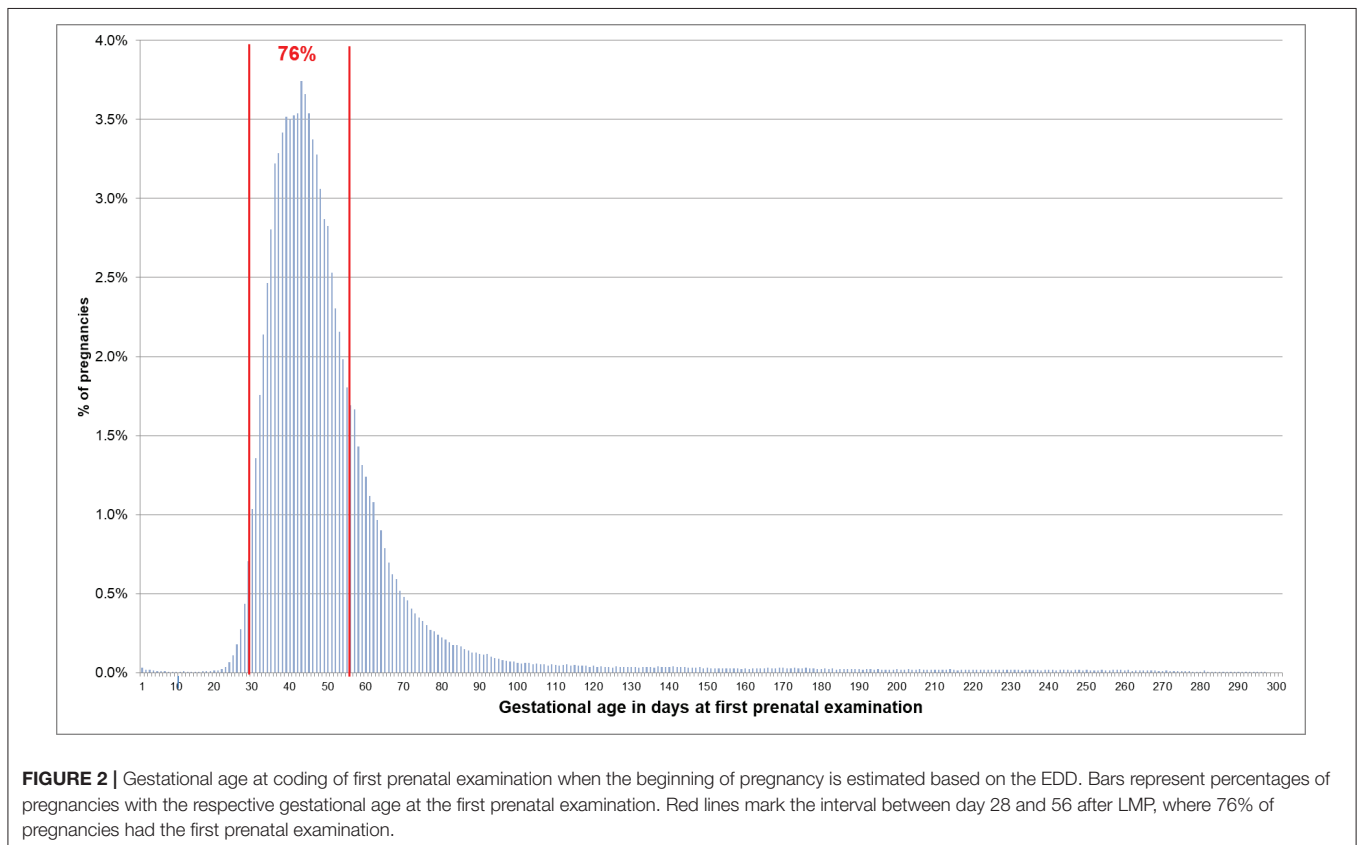


FIGURE 2 | Gestational age at coding of first prenatal examination when the beginning of pregnancy is estimated based on the EDD. Bars represent percentages of pregnancies with the respective gestational age at the first prenatal examination. Red lines mark the interval between day 28 and 56 after LMP, where 76% of pregnancies had the first prenatal examination.

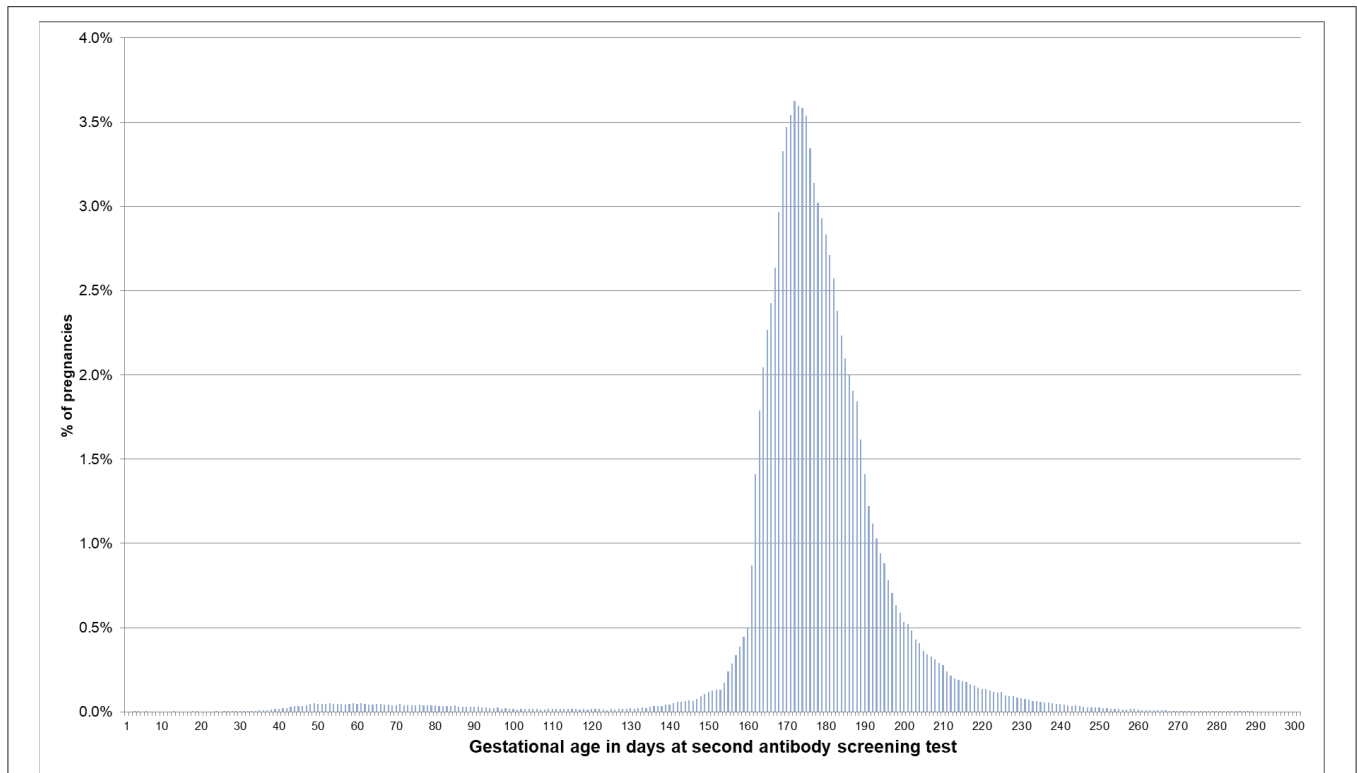


FIGURE 3 | Gestational age at coding of the second antibody screening when the beginning of pregnancy is estimated based on the EDD. Bars represent percentages of pregnancies with the respective gestational age at the second antibody screening. Red lines mark the recommended interval for the screening between week 24 and 27, where 74% of the pregnancies included in this analysis had their second antibody screening.

Assessing the Plausibility of the Information on the EDD

To assess the plausibility of the information on the EDD, we examined the difference between the EDD and the actual date of birth. We stratified these analyses in preterm births, term births, and births after due date, expecting the highest agreement for term births. Furthermore, we calculated the length of pregnancy for all pregnancies with information on the EDD to assess the plausibility of the distribution. We conducted this analysis separately for births classified as preterm births, term births, and births after due date.

Finally, we assessed whether the gestational age at which certain prenatal examinations were performed was plausible if the beginning of pregnancy was estimated based on the EDD. For that purpose, we considered the first code indicating a pregnancy examination, expecting that in the majority of pregnancies, there is a code within 4 weeks after a missed menstrual bleeding (i.e., between day 28 and 56 after LMP) but not implausibly early (i.e., before potential conception or nidation). We also considered the second antibody screening which is recommended between pregnancy week 24 and 27 in Germany (5) excluding pregnancies with only one antibody screening test from this analysis. The respective codes are shown in **Additional File 1**.

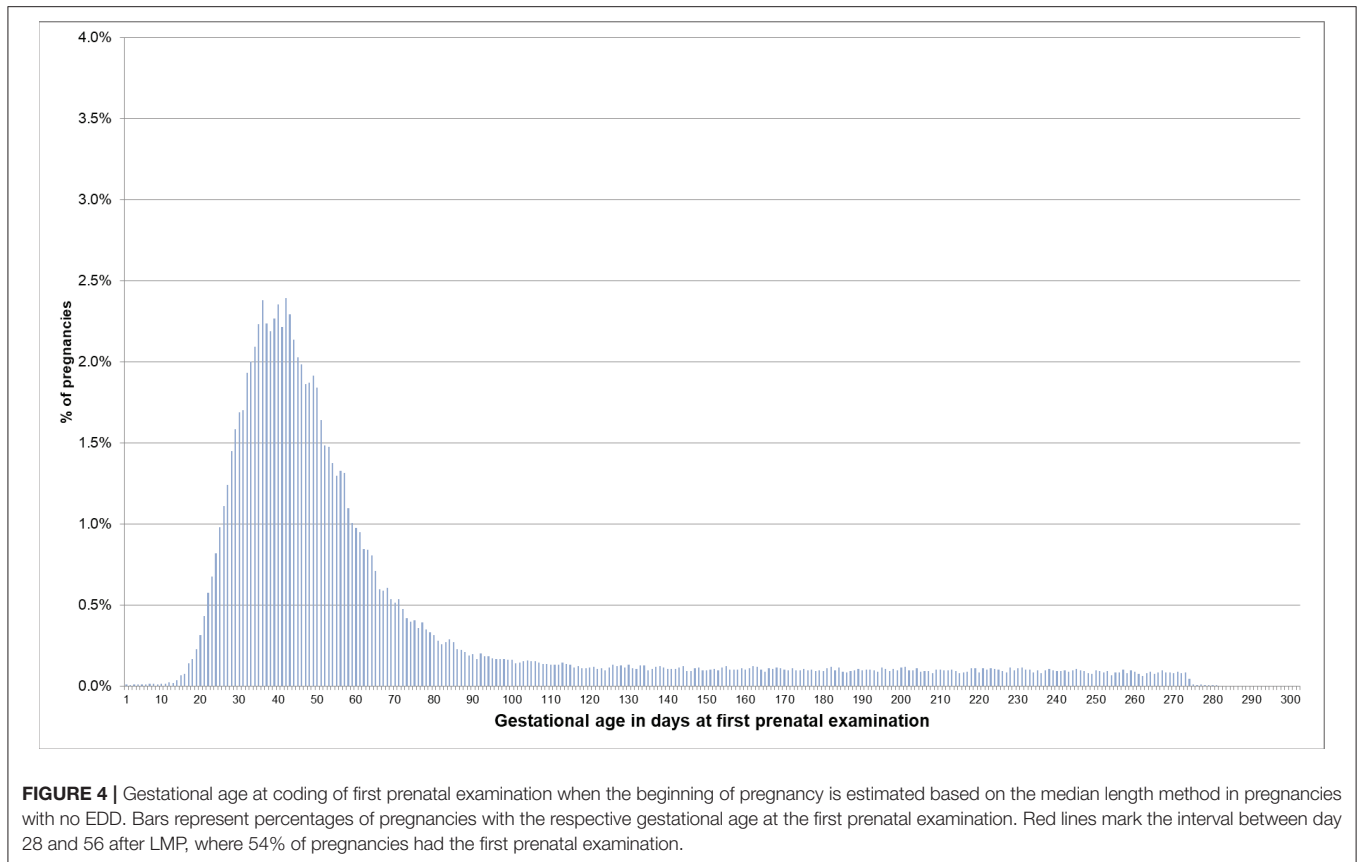
Estimating the Beginning for Pregnancies Without Information on the EDD

For pregnancies without information on the EDD, we estimated the beginning with the “median length method” as described and validated by Margulis et al. (2). This method subtracts 273 days from the date of birth for term births and 245 days for preterm births. It was developed based on the median (clinical) gestational age at birth among 286,432 newborns in British Columbia. As this study did not consider births after due date, we used 280 days for pregnancies ending after due date. To assess the plausibility of the estimated beginning based on this median length method we determined the gestational age at which certain prenatal examinations were performed as described above. Furthermore, in pregnancies with available EDD, we compared the beginning estimated by the median length method and by the EDD method.

RESULTS

We identified 1,018,310 pregnancies fulfilling the inclusion criteria. Of those, 6.8% were classified as preterm births, 79.3% as term births, and 13.9% as births after due date.

In 82.4% of pregnancies, at least one EDD fulfilling the plausibility criteria was available. In most of these pregnancies (80.9%), two or more EDDs which were all concordant were



coded. In 6.1% only one EDD was identified and in 13.1% two or more EDDs which were not all concordant were identified. The maximal difference between the discordant EDDs was in median 5 days (25–75%: 3–7 days, 5–95%: 1–16 days).

In pregnancies with only concordant EDDs, for preterm births, the actual date of birth was in median 31 days earlier than the EDD. For term births, the actual date of birth was in median 4 days earlier than the EDD and in births after due date, it was in median 9 days later (**Figures 1A–C, Table 1**). In pregnancies with only one EDD, the median differences were –35, –3, and +9 days for preterm births, term births, and births after due date, respectively. In pregnancies with at least two discordant EDDs, the median differences were –32, –4, and +8 days, respectively (**Table 1**).

With the EDD method, the length of pregnancy was plausible, with a median of 249 days for preterm births, 276 days for term births, and 289 days for births after due date (**Table 2**).

If the EDD was used to estimate the beginning of pregnancy, 76.0% of pregnancies had a first prenatal examination between day 28 and 56 after LMP. In 0.2% of pregnancies, there was already a code before day 20 and in 0.1% before day 8 (**Figure 2**). In 74.1% of the 720,061 pregnancies included in the analyses regarding the antibody screening test, the test was performed in the recommended interval (i.e., 24–27 weeks). In 2.4% the test was performed in the week before and in 8.2% in the week after the recommended interval (**Figure 3**).

For pregnancies where the beginning of pregnancy was estimated based on the median length method because no EDDs were available, the respective distributions are shown in **Figures 4, 5**. In 53.5% of these pregnancies, the first prenatal examinations were performed between day 28 and 56 after LMP; 1.2% of examinations were performed before day 20, and 0.1% before day 8. In 61.3% of the pregnancies included in the analyses regarding the antibody screening test, the test was performed in the recommended interval (i.e., 24–27 weeks). In 10.1% the test was performed in the week before the recommended interval and in 7.5% in the week after the recommended interval.

Figure 6 shows the comparison of the EDD method and the median length method regarding the estimated beginning of pregnancy. In term births, the median difference between the estimates of the EDD method and the median length method was –3 days (interquartile range: 25–75%: –9 to 3 days, 5–95%: –13 to 11 days), i.e., the estimated beginning was in median 3 days earlier with the EDD method. For preterm births, the median difference was –4 days (25–75%: –10 to 7 days, 5–95%: –15 to 47 days), and for births after due date, it was 9 days (25–75%: –10 to (–7) days, 5–95%: (–13) to 2 days).

Table 3 summarizes the algorithm based on the findings above to estimate the beginning of pregnancy in German claims data. In view of the differences between the median lengths of pregnancies used by Margulis et al. and the median lengths based on the EDD method in our study, the final algorithm uses the

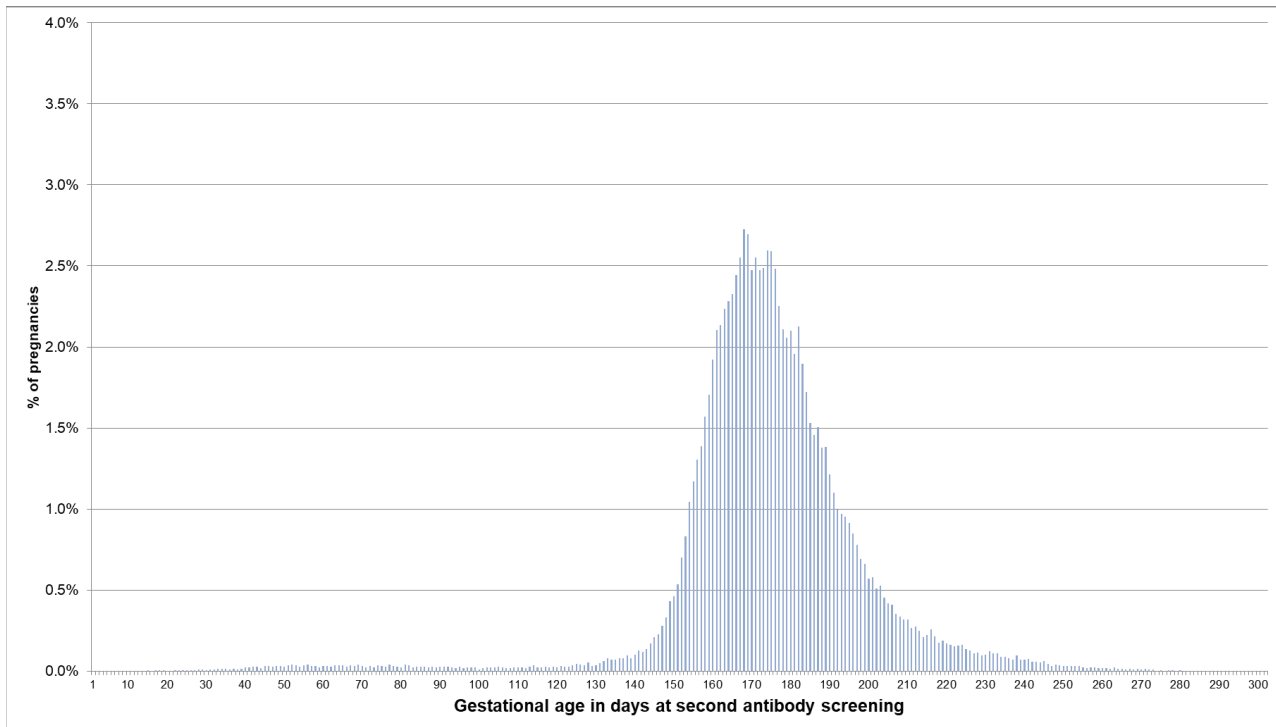


FIGURE 5 | Gestational age at coding of the second antibody screening when the beginning of pregnancy is estimated based on the median length method in pregnancies with no EDD. Bars represent percentages of pregnancies with the respective gestational age at the second antibody screening. Red lines mark the recommended interval for the screening between week 24 and 27, where 61% of the pregnancies included in this analysis had their second antibody screening.

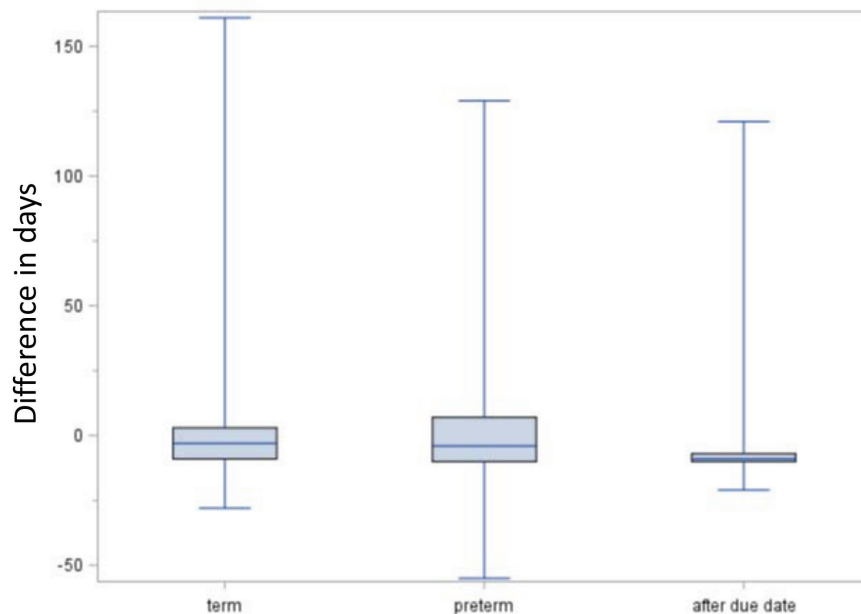


FIGURE 6 | Comparison of EDD and median length method regarding the estimated date of beginning of pregnancy. Boxes indicate the upper and lower quartiles with the median in between and the ends of the whiskers mark the maximum and minimum. Negative lengths indicate an earlier estimated beginning by the expected delivery date (EDD) method compared to the median length method.

TABLE 3 | Summary of the final algorithm to estimate the beginning of pregnancy based on German claims data.

1. Search for expected delivery dates (EDDs) and selection of EDDs fulfilling the plausibility criteria:
 - (i) Actual date of birth not more than 24 weeks earlier and not more than 3 weeks later than the EDD[†]
 - (ii) EDD not before the first day of the quarter in which it was coded and not later than a year after the last day of the quarter in which it was coded
 - (iii) If EDD coded in the quarter of the birth: EDD \neq actual date of birth^{†,‡}
2. Estimation of beginning of pregnancy for pregnancies with ≥ 1 plausible EDD:
 - (i) EDD minus 280 days if only 1 EDD or ≥ 2 EDDs that are all concordant
 - (ii) Mode of EDDs minus 280 days if at least 2 discordant EDDs with one mode
 - (iii) Mean of modes of EDD minus 280 days if at least 2 discordant EDDs with more than one mode
3. Estimation of beginning of pregnancy for pregnancies with no (plausible) EDD[†]:
 - (i) Date of birth minus 276 days if birth classified as term birth
 - (ii) Date of birth minus 249 days if birth classified as preterm birth
 - (iii) Date of birth minus 289 days if birth classified as birth after due date

[†] These criteria are not applicable for pregnancies not ending in a live birth.

[‡] An EDD coded in the quarter of birth that is identical to the date of birth is not implausible per se, but the EDD might have been coded when the actual date of birth was known, e.g., after birth or when a planned C-section was scheduled (see methods section).

latter for pregnancies without recorded EDDs as the results better reflect the pregnancy lengths in the German setting. As expected, this modification led to a decrease regarding the proportion with a first prenatal examination before day 20 (0.5 vs. 1.2%).

DISCUSSION

Based on more than one million pregnancies, we developed an algorithm to estimate the beginning of pregnancy in German claims data, using the expected delivery date—which is available for more than 80% of pregnancies—as a key component. With various approaches to indirectly validate this algorithm, we found that it yields very plausible results regarding the estimated beginning of pregnancy.

In a first step, we assessed the consistency and plausibility of the information on the EDD. Regarding consistency, all EDDs were concordant in more than 80% of pregnancies and in 90% of the pregnancies with at least two discordant EDDs, the maximal difference did not exceed 16 days. To assess plausibility, we determined the differences between the EDD and the actual date of birth. As expected for live births classified as preterm, the actual date of birth was (depending on the number of concordant EDDs) in median 31–35 days earlier than the EDD. Differences of < 21 days, which were observed in $< 5\%$, might either be explained by an erroneous classification of a term birth as preterm (e.g., if an impending preterm birth was prevented) or by a too early clinical estimate for the beginning. For births classified as after due date, the actual date of birth was in median 9 days later than the EDD and in only 2.7% was it more than

2 weeks later than the EDD, the point in time when labor is induced in Germany at the latest. For term births, i.e., births not classified as preterm or after due date, 90% occurred between 19 days before to 7 days after the EDD. This is well in line with nationwide data from Germany, where 91% of births occurred between gestational week 37 and 41 (6).

Furthermore, we assessed whether the gestational age at which certain prenatal examinations were performed was plausible if the beginning of pregnancy was estimated based on the EDD. We found that in 76% of pregnancies, the first prenatal examination was between week 5 and completed week 8. In 0.2% of pregnancies, it was before assumed nidation (approx. at day 20 after LMP) and in 0.1% even before conception (approx. at day 14 after LMP) (7). This, however, might be explained by prior suspected pregnancies. Overall, 85% of the second antibody screening tests were performed in the recommended interval plus/minus 1 week. Deviations from this recommended interval do not necessarily indicate an implausible EDD but could have been caused by variations in scheduling the examination. The analyses based on the median length method also showed plausible results for the estimated beginning of pregnancy, but variability and the number of less plausible results were slightly higher.

In a second step, we assessed whether the EDD method yielded plausible results regarding the distribution of pregnancy lengths. Overall, we observed a median pregnancy length of 277 days (25–75%: 270–284 days) which is a bit shorter than the 282 days (25–75%: 275–288 days) observed by Bergsjø et al. (8) based on Swedish data from 1976 to 1980, where information on the LMP was available. However, the fact that the Swedish study was conducted 40 years ago and considered only singleton pregnancies hampers the comparison to our study (8). A community-based study from the US based on data of the years 2000–2004 found a median length of 276 days and was thus rather similar to the length observed in our study (9).

The distribution of pregnancy lengths illustrates the advantage of estimating the beginning of pregnancy based on the EDD rather than assuming a fixed length of pregnancy. In our study, for example, even in the category term birth, only 69% of pregnancy lengths were ± 1 week around the median length and 10% were more than 10 days shorter than the median length. The duration of a pregnancy depends on various factors, such as age and parity of the mother, pregnancy complications, number of fetuses, and mode of delivery (8, 9). However, even within relatively homogenous groups variability is high. In Bergsjø's study, for example, among first-time mothers aged 20–34 years with singleton pregnancies ending in vaginal delivery, nearly 32% of pregnancies were either 2 weeks shorter or 2 weeks longer than the observed median length. Thus, subtracting a fixed length of pregnancy from the date of birth to estimate the beginning of pregnancy inevitably results in non-negligible errors. These might lead to relevant misclassification of exposure time when studying drug safety in pregnancy. This may be especially critical for preterm births where the individual lengths typically show high variability. Nevertheless, several databases have no other option than using a fixed length to estimate the beginning of pregnancy. Margulis et al. (3) tried to optimize and validate

this method based on 286,432 mother-baby pairs. They found a 1-week agreement between the estimated and the clinical gestational age at birth in 76% of term births and in 68% of preterm births.

The advantage of the EDD for the estimation of the beginning of pregnancy is the fact that it is based on the LMP or on ultrasound measurements which are considered reliable methods to determine gestational age (10). In our database, the beginning of pregnancy could be estimated based on the EDD for more than 80% of pregnancies, while for the remaining pregnancies, the algorithm used the median length method. In future studies on drug safety in pregnancy, we will address this issue by conducting sensitivity analyses, i.e., including and excluding pregnancies where the beginning was estimated with the median length method.

As many other studies in this field using claims data we focused on live births in our analyses. However, pregnancies ending in spontaneous or induced abortions are also important for the study of drug effects during pregnancy. Apart from the fact that these pregnancies are generally under-recorded in claims data, it is particularly problematic to estimate their beginning based on the median length method. In this regard, our algorithm that is mainly based on the EDD will also offer advantages. Furthermore, the coding of the EDD might provide an opportunity (in addition to diagnosis and procedure codes) to better capture such pregnancies which we will explore in future analyses.

A limitation of studies based on GePaRD is the fact that chart validation is not possible due to data protection regulations. However, we consider it likely that the EDD determined by the physician and noted in the patient chart is identical to the EDD reported to the health insurance.

The estimation of the beginning of pregnancy is the last step in establishing GePaRD as a data source for studies on the utilization and safety of drugs during pregnancy. We already developed procedures to reliably identify pregnancies and classify their outcomes (4, 11) and to link mothers to the newborns (12). With this algorithm, we are now, for example, able to examine, in how many pregnancies the unborn child is exposed to a potentially teratogenic drug during the time window that is critical regarding exposure to the respective drug, to assess the outcome of these pregnancies, and to study the (long-term) effect of the exposure in the children.

CONCLUSION

Our study suggests that the EDD offers a very good opportunity to reliably estimate the beginning of pregnancy in German claims data. It is available in more than 80% of pregnancies ending in a live birth and showed high consistency and plausibility. The algorithm developed in this study is an essential prerequisite to investigate drug safety in pregnancy based on German claims data as it allows determining the gestational age at the time of drug exposure.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets for this study cannot be made publicly available because of data protection and legal reasons. In Germany, the utilization of health insurance data for scientific research is regulated by the Code of Social Law. Researchers have to obtain approval from the health insurance providers as well as their responsible authorities. As this approval is given only for a specific research question for a specific time and for a specific group of researches, data cannot be made publicly available.

ETHICS STATEMENT

In Germany, the utilisation of health insurance data for scientific research is regulated by the Code of Social Law. All involved health insurance providers as well as the German Federal Office for Social Security and the Senator for Health, Women and Consumer Protection in Bremen as their responsible authorities approved the use of GePaRD data for this study. Informed consent for studies based on claims data is required by law unless obtaining consent appears unacceptable and would bias results, which was the case in this study. According to the Ethics Committee of the University of Bremen studies based on GePaRD are exempt from institutional review board review.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TS and NW: study concept and design, analysis, and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript. UH: study concept and design, interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript. KD and MO: critical revision of manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

FUNDING

Innovation Fund of the German Joint Federal Committee (G-BA; AMTS *in utero*, 01VSF16010). The publication of this article was funded by the Open Access fund of the Leibniz Association.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the statutory health insurance providers AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, Die Techniker (TK), and hkk Krankenkasse for contributing the data for this analysis. We would also like to thank Fabian Gelsing and Sandra Ulrich for programming the analysis datasets and Heike Gerds for editing the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00350/full#supplementary-material>

REFERENCES

1. Margulis AV, Andrews EB. The safety of medications in pregnant women: an opportunity to use database studies. *Pediatrics*. (2017) 140:e20164194. doi: 10.1542/peds.2016-4194
2. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, Charlton RA, Hardy JR, Cooper WO, et al. Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2015) 24:335–42. doi: 10.1002/pds.3743
3. Margulis AV, Setoguchi S, Mittleman MA, Glynn RJ, Dormuth CR, Hernández-Díaz S. Algorithms to estimate the beginning of pregnancy in administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2013) 22:16–24. doi: 10.1002/pds.3284
4. Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2018) 27:1005–10. doi: 10.1002/pds.4588
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Mutterschafts-Richtlinien: Historie*. (2005–2015). Available online at: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/#tab/historie> (accessed July 21, 2020).
6. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren*. Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2018).
7. Moore KL, Persaud VN, Torchia MG. Introduction to human development. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th ed. Saunders (2015). p. 1–10.
8. Bergsjø P, Denman DW III, Hoffman HJ, Meirik O. Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. (1990) 69:197–207. doi: 10.3109/00016349009028681
9. Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol*. (2008) 22:587–96. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00965.x
10. Hunter LA. Issues in pregnancy dating: revisiting the evidence. *J Midwifery Womens Health*. (2009) 54:184–90. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.11.003
11. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Garbe E. Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2013) 22:873–80. doi: 10.1002/pds.3467
12. Garbe E, Suling M, Kloss S, Lindemann C, Schmid U. Linkage of mother-baby pairs in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2011) 20:258–64. doi: 10.1002/pds.2038

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Schink, Wentzell, Dathe, Onken and Haug. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.