

KURZBERICHT

Thema	Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft
Schlüsselbegriffe	Schwangerschaft, chronische Hypertonie, Antihypertensivum, Methyldopa, Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Antagonist („Sartan“), Fehlbildungen, Spontanaborte, Fetopathie, Risikopräzisierung, Frühgeburtlichkeit, Wachstumsrestriktion,
Ressort, Institut	Bundesministerium für Gesundheit
Auftragnehmer(in)	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Projektleitung	Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Autor(en)	Dr. med. Maria Hoeltzenbein, Prof. Dr. med. Christof Schaefer, PD Dr. Corinna Weber-Schöndorfer, Dr. med. Angela Kayser, Tatjana Tissen-Diabaté, Dr. rer. nat. Evelin Beck
Beginn	15.10.2015
Ende	14.10.2018

Vorhabenbeschreibung, Arbeitsziele

Im Rahmen des Projektes sollte eine Auswertung der beim Pharmakovigilanzzentrum (PVZ) Embryonaltoxikologie archivierten und während der Projektlaufzeit neu erfassten Schwangerschaften mit antihypertensiver Therapie unter folgenden Fragestellungen erfolgen:

Primäre Fragestellungen

- Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisiken bei Anwendung der Studienmedikamente im 1. Trimenon
- Häufigkeit und Ausprägung fetaler/neonataler Symptomatik bei Anwendung im 3. Trimenon (z.B. relative Bradykardie bei Betablockern)
- Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT-1 Antagonisten im 2./3. Trimenon
- Langzeitauswirkungen auf die Nierenfunktion und Risiko für das Auftreten einer Hypertonie bis zum Alter von 3-5 Jahren nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten in der Schwangerschaft

Sekundäre Fragestellungen

- Häufigkeit und Umfang von reduziertem Geburtsgewicht bezogen auf die Geburtswoche in Abhängigkeit vom Expositionszeitfenster (Trimenon)
- Häufigkeit und Ausmaß von Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom Expositionszeitfenster (Trimenon)

Durchführung, Methodik

Das Projekt „Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft“ besteht aus den folgenden 6 Teilprojekten:

1. Antihypertensive Medikationsmuster zu Beginn der Schwangerschaft und im 1. Trimenon
2. Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte nach antihypertensiver Therapie im 1. Trimenon
3. Häufigkeit und Ausprägung fetaler/neonataler Symptomatik bei Anwendung im 3. Trimenon
4. Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten im 2./3. Trimenon
5. Langzeitauswirkungen auf die Nierenfunktion und Risiko für das Auftreten einer Hypertonie bis zum Alter von 3-5 Jahren nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten in der Schwangerschaft

6. Weiterentwicklung von statistischen Methoden

Die beim PVZ Embryonaltoxikologie dokumentierten Schwangerschaften wurden überwiegend im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien ausgewertet. Mit den Studienmedikamenten exponierte Schwangerschaften wurden zunächst mit einer nicht-hypertensiven Vergleichsgruppe verglichen. In Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung der maternalen Grunderkrankung (arterielle Hypertonie) wurden hypertensive Vergleichsgruppen einbezogen. Für das Teilprojekt 4 erfolgte ein multizentrischer Ansatz mit Beteiligung weiterer ENTIS-Zentren. Weitere Kooperationsmöglichkeiten u.a. mit IQTIG, GerOSS und DEGUM wurden intensiv geprüft. Das Teilprojekt 5 wurde in Zusammenarbeit mit der Kindernephrologie der Charité durchgeführt. Statistische Auswertung: Der Vergleich von Exponierten mit Kontrollen für binäre Endpunkte (z.B. Fehlbildungen) wurde mittels logistischer Regression und für Ereigniszeiten (z.B. Spontanaborte) mittels der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Vermeidung von Verzerrungen und Ausgleich von Unterschieden zwischen den Kohorten wurde mit Hilfe der statistischen Abgleichmethode der Propensity Scores adjustiert. Für alle Berechnungen wurden das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) bzw. der Risikoquotient (Hazard Ratio, HR) und entsprechende 95% Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Als statistisch signifikant wurden Odds/Hazard Ratios betrachtet, deren 95%-Konfidenzintervalle den Wert „1“ nicht beinhalten. Alle Analysen wurden mit R Version 3.3 (R Development Core Team) durchgeführt.

Gender Mainstreaming

Eine geschlechtssensible Ausrichtung des Projekts ist durch die Fragestellungen vorgegeben, da ausschließlich potentielle Auswirkungen der genannten Arzneimittel auf den Schwangerschaftsverlauf und die Kindsentwicklung nach mütterlicher Anwendung untersucht werden.

Ergebnisse, Schlussfolgerungen, Fortführung

Die Ergebnisse des Projektes „Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft“ konnten den Kenntnisstand zu den Risiken nach blutdrucksenkender Therapie in der Schwangerschaft erheblich verbessern. Ausgehend von der in verschiedenen Fachpublikationen diskutierten Hypothese erhöhter Fehlbildungsraten nach einer antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon und der Unsicherheiten bei der Auswahl des Antihypertensivums konnten wir zeigen, dass eine Therapie mit Methyldopa, Bisoprolol, Metoprolol oder RAS-Inhibitoren nicht zu einem signifikanten, von der Erkrankung unabhängigen Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborten führt. Unklar bleibt jedoch, welchen Anteil die Grunderkrankung der arteriellen Hypertonie oder damit assoziierte Faktoren daran haben, dass auch im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven Kontrollkohorte z.T. höhere Fehlbildungsraten beobachtet wurden.

Das Risiko für neonatale Symptome wie Bradykardien, Hypoglykämien oder Atemstörungen nach Therapie mit Metoprolol oder Bisoprolol am Ende der Schwangerschaft war geringer als erwartet. Es konnte jedoch auch nach Ausschluss von Schwangerschaften mit einer Präeklampsie eine Wachstumsrestriktion nach Betablockertherapie im 2./3. Trimenon beobachtet werden.

Das Fetopathierisiko nach RAS-Inhibitoren im 2./3. Trimenon konnte präziser quantifiziert und mit dem jetzt erweiterten Datenbestand der 2015 publizierten Ergebnisse bestätigt und exakter beschrieben werden. Basierend auf deutlich größeren Fallzahlen konnte insbesondere bestätigt werden, dass das Risiko nach einer Therapie mit AT-1-Antagonisten deutlich höher ist als nach einer ACE-Hemmer-Therapie.

Der Anteil der Frauen, die unter einer für die Schwangerschaft nicht empfohlenen Medikation schwanger werden, ist weiterhin sehr groß. Dies ist v.a. darauf zurückzuführen, dass eine antihypertensive Therapie außerhalb der Schwangerschaft häufig mit RAS-Inhibitoren

durchgeführt wird und Methyldopa als Mittel der Wahl für die Schwangerschaft bei Nicht-Schwangeren kaum noch eingesetzt wird. Dies kann problematisch werden, wenn man berücksichtigt, dass etwa 40% der Schwangerschaften ungeplant entstehen.

Obwohl die ausgewerteten Fallzahlen in den einzelnen Teilprojekten insgesamt kleiner waren als erwartet, so waren sie im Vergleich zu andernorts publizierten Registerstudien doch erstaunlich groß. Beispielsweise gehören die Studien zu Bisoprolol oder den AT1-Antagonisten bzw. der RAS-Inhibitoren-Fetopathie oder zu Amlodipin und Ivabradin zu den größten bisher publizierten Studien bzw. Fallserien.

Die neu entwickelten statistischen Methoden wie die IPTW („inverse probability of treatment weighting“) stehen dem Institut für weitere Projekte zur Verfügung.

Das ursprünglich geplante Langzeit-Follow-up pränatal RAS-Inhibitor exponierter Kinder wurde nicht wie geplant durchgeführt, nachdem sich im retrospektiven Ansatz, der auf Ambulanzdaten der Kinderneurologie der Charité beruhte, keine Anhaltspunkte ergeben haben, dass spezifische Nierenerkrankungen und Hypertonus im Kindesalter signifikant mit RAS-Inhibitoren in der Schwangerschaft assoziiert sind.

Die Ergebnisse zur Exposition mit den Studienmedikamenten (Methyldopa, Bisoprolol, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten) im 1. Trimenon konnten in Peer-reviewed Journals publiziert werden, die Auswertung der anderen Projekte ist abgeschlossen. Die entsprechenden Ergebnisse werden derzeit für eine Publikation vorbereitet.

Umsetzung der Ergebnisse

Die Ergebnisse und Erkenntnisse konnten bereits breit publiziert werden bzw. wurden zur Veröffentlichung eingereicht. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Tagungen und Kongressen präsentiert und dienten als Grundlage zur Erstellung von je zwei Promotionen und Masterarbeiten. Darüber hinaus fließen die Ergebnisse und Erkenntnisse des Projektes über die Aktualisierung der freizugänglichen PVZ Embryotox-Datenbank unmittelbar in die tägliche Beratung der Fachprofessionen ein.

Verwendete Literatur

Veröffentlichungen in peer-reviewed journals:

Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. Hypertension. 2017; 70(1):201-208.

Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors – treatment or hypertension related? An observational cohort study. Pregnancy Hypertension. 2018; 13:65-71.

Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 107: 679-87.

Hoeltzenbein M, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study. J Hypertens. 2018, 36:2109–2117.