



Sachbericht für das Bundesministerium für Gesundheit

zum Projekt: ZMVI1-2515FSB502

„Sicherheit von Antihypertensiva in der
Schwangerschaft“

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum Embryonaltoxikologie

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Eingereicht: 15.12.2018

1 Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft
Förderkennzeichen	ZMV11-2515FSB502
Leitung	Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Projektmitarbeiter	Dr. med. Maria Hoeltzenbein, PD Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer, Dr. med. Angela Kayser, Dr. rer. nat. Evelin Beck, Dr. med. Marie-Louise Lehmann, Sandra Zinke, Anne-Katrin Fietz, Tatjana Tissen-Diabaté
Kontaktdaten	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel. 030 / 450-525701 Fax 030 / 450-7525920 christof.schaefer@charite.de
Laufzeit	15.10.2015 bis 14.10.2018
Fördersumme	299.079 Euro bewilligt
Datum der Erstellung des Sachberichts	15.12.2018

2 Inhaltsverzeichnis

1	Titel und Verantwortliche	2
2	Inhaltsverzeichnis	3
3	Zusammenfassung	5
4	Einleitung	6
4.1	Ausgangslage.....	6
4.2	Ziele des Projekts.....	7
4.3	Projektstruktur (Projektaufbau, Strukturen, Verantwortlichkeiten)	8
5	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	9
6	Erhebungs- und Auswertungsmethodik	14
6.1	Datenerhebung.....	14
6.2	Datenauswertung	15
7	Ergebnisse	18
7.1	Antihypertensive Medikationsmuster zu Beginn der Schwangerschaft und im 1. Trimenon (Teilprojekt 1).....	18
7.2	Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte nach Anwendung ausgewählter Antihypertensiva im 1. Trimenon (Teilprojekt 2)	20
7.3	Häufigkeit und Ausprägung fetaler und neonataler Symptome nach Anwendung von Betablockern im 2. und 3. Trimenon (Teilprojekt 3)	29
7.4	Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten im 2./3. Trimenon (Teilprojekt 4).....	35
7.5	Langzeitauswirkungen von ARBs und ACEIs in der Schwangerschaft auf die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten einer Hypertonie im Kindesalter (Teilprojekt 5)	38
7.6	Weiterentwicklung von statistischen Methoden (Teilprojekt 6)	41
8	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	46
8.1	Primäre Fragestellungen	46
8.2	Sekundäre Fragestellungen	51
8.3	Soll-Ist-Vergleich, Erreichen der tatsächlichen Vorhabensziele	53
8.4	Gesamtbeurteilung.....	56
9	Gender Mainstreaming Aspekte	58
10	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	59

11	Verwertung der Projektergebnisse	60
12	Publikationsverzeichnis.....	61
13	Anhang.....	65
13.1	Abkürzungsverzeichnis	65
13.2	Abbildungsverzeichnis.....	67
13.3	Tabellenverzeichnis.....	67
13.4	Literaturverzeichnis	68
13.5	Arbeits- und Zeitplan	71
13.6	Embryotox Dokumentationsbögen zur Beratung und Follow-up.....	72
13.7	Pädiatrisch-nephrologischer Ansatz	76
13.8	Abstract der Veröffentlichung zu Methyldopa	89
13.9	Abstract der Veröffentlichung zu den AT1-Antagonisten.....	90
13.10	Abstract der Veröffentlichung zu den ACE-Hemmern	91
13.11	Abstract der Veröffentlichung zu Bisoprolol.....	92
13.12	Poster Bisoprolol, ICPE 2018	93
13.13	Poster Biometrisches Kolloquium 2017	94
13.14	Beispiel aus dem frei zugänglichen Internetportal Embryotox.de	95

3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Projekts „Sicherheit von Antihypertensiva“ konnten den Kenntnisstand zu den Risiken blutdrucksenkender Therapie in der Schwangerschaft erheblich verbessern. Das vorliegende Projekt beruht im Wesentlichen auf der Auswertung der im PVZ Embryonaltoxikologie erfassten Schwangerschaften mit ausgewählten blutdrucksenkenden Arzneimitteln. In der Fachliteratur wurde wiederholt über ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach einer antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon berichtet. Dies führte zu einer Unsicherheit bezüglich der Auswahl einer für die Schwangerschaft geeigneten Therapie. Wir konnten zeigen, dass eine Therapie mit Methyldopa, Betablockern oder RAS-Inhibitoren im Vergleich zu nicht mit dem Studienmedikament exponierten hypertensiven Frauen zu keinem signifikant erhöhten Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte führt. Allerdings standen 40% der Frauen in der Embryotox-Kohorte zu Beginn ihrer Schwangerschaft unter einer für die Schwangerschaft inadäquaten Antihypertensiva-Therapie.

Neonatale Symptome wie Bradykardien, Hypoglykämien oder Atemstörungen traten nach einer Betablockertherapie im 3. Trimenon seltener auf als erwartet. Im Vergleich zu einer normotensiven Vergleichsgruppe konnte eine Wachstumsrestriktion nach einer Betablockertherapie im 2./3. Trimenon nachgewiesen werden. Das Feto-pathierisiko nach Einnahme von RAS-Inhibitoren im 2./3. Trimenon konnte mithilfe unserer Daten präzisiert werden. Wir konnten bestätigen, dass das Risiko für eine Fetopathie insbesondere nach fortgesetzter Gabe eines AT-1-Antagonisten („Sartan“) deutlich höher ist als nach einer ACE-Hemmer-Therapie.

Ein methodischer Schwerpunkt des Projektes lag in der Berücksichtigung der ungleichen Verteilung von Störfaktoren (Confoundern) bei den exponierten hypertensiven Schwangerschaften und den Vergleichsgruppen. Die hierbei entwickelten Methoden stehen für künftige Forschungsprojekte zur Verfügung.

4 Einleitung

4.1 Ausgangslage

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der Schwangerschaft und einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie [1]. In den Industriestaaten gehören hypertensive Erkrankungen zu den häufigsten schwangerschafts-assoziierten Todesursachen [2].

In der Schwangerschaft wird zwischen einer chronischen bzw. präexistenten Hypertonie (ca. 1-5%) und der häufigeren schwangerschafts-bedingten Hypertonie (5-10%), die sich erst nach der 20. Schwangerschaftswoche entwickelt, unterschieden. In der deutschen SNIIP-Studie wurde bei etwa 1% der Schwangeren eine chronische Hypertonie diagnostiziert [3].

Die Therapie von hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft unterscheidet sich grundlegend von der Therapie nicht-schwangerer Frauen. Das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung in der Schwangerschaft ist Methyldopa. Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit und der Nebenwirkungen wird Methyldopa außerhalb der Schwangerschaft kaum noch verwendet. Trotz gleichlautender Empfehlungen für Methyldopa auch im internationalen Kontext [4] ist die Studienlage zur Verträglichkeit für das Ungeborene ausgesprochen unbefriedigend [5].

Labetalol, international als Betablocker der Wahl in der Schwangerschaft [5-7] eingesetzt, ist in Deutschland nicht zugelassen. Stattdessen wird hier Metoprolol allgemein als weitere Therapieoption in der Schwangerschaft angesehen. Allerdings wird die Gabe von Betablockern häufig aus Sorge vor einer intrauterinen Wachstumsrestriktion oder vor Betablocker-assoziierten neonatalen Symptomen vermieden.

Die bei Nicht-Schwangeren heute bevorzugten RAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten bzw. „Sartane“) haben sich als hoch riskant im 2./3. Trimenon erwiesen [8,9] und sollten daher bereits bei Kinderwunsch abgesetzt werden [6]. Wie hoch das Risiko für eine RAS-Inhibitor induzierte Fetopathie nach fortgesetzter Therapie in der Schwangerschaft ist, kann aufgrund der überwiegenden Auswertung von retrospektiven Fallberichten und der häufig unvollständigen Dokumentation der Exposition [10] bislang schwer eingeschätzt werden. Unklar ist ebenfalls, ob und in welchem Umfang ein Risiko für arterielle

Hypertonie und Niereninsuffizienz im Kindesalter nach einer RAS-Inhibitor Therapie der Mutter im 2./3. Trimenon besteht.

4.2 Ziele des Projekts

Im Rahmen des Projektes „Sicherheit von Antihypertensiva“ werden Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften nach Exposition mit ausgewählten Antihypertensiva mit dem Ziel der Risikopräzisierung ausgewertet. Relevante Endpunkte nach einer Exposition im 1. Trimenon sind Fehlbildungen und Spontanaborte. Mögliche fetotoxische Effekte werden nach einer Therapie im 2./3. Trimenon evaluiert. Folgende Hauptfragestellungen sollten untersucht werden:

Primäre Fragestellungen

- Fehlbildungsrisiken bei Anwendung der Studienmedikamente im 1. Trimenon
- Fehlgeburtsrisiko 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 AT1-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 AT1-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)

4.3 Projektstruktur (Projektaufbau, Strukturen, Verantwortlichkeiten)

Die unterschiedlichen Fragestellungen wurden im Rahmen von folgenden 6 Teilprojekten bearbeitet:

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 von Betablockern im 2./3. Trimenon
4. Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-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 AT1-Antagonisten in der Schwangerschaft
6. Weiterentwicklung von statistischen Methoden

Die Verantwortung für die Datenauswertung und Projektdurchführung lag bei allen Teilprojekten im PVZ Embryonaltoxikologie.

Kooperationen:

Die Statistikerbeitsgruppe des PVZ Embryotox, die von Prof. Dr. Reinhard Meister, Beuth Hochschule für Technik Berlin supervidiert wird, ist verantwortlich für den Datenexport, die Datenvorbereitung, die statistische Auswertung sowie die Methodenentwicklung. Eine neue Kooperation wurde mit Herrn Prof. Dr. Dominik Müller aus der Kinderneurologie der Charité bzw. KfH-Nierenzentrum (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation für Kinder und Jugendliche) für das Teilprojekt 5 aufgebaut. Weitere Möglichkeiten von Kooperation wurden für das Teilprojekt 4 und 5 intensiv geprüft und werden im Rahmen dieses Teilprojektes genauer beschrieben.

5 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Die Auswertung der am PVZ Embryonaltoxikologie dokumentierten Fälle zum Schwangerschaftsverlauf konnte wie geplant durchgeführt werden. Die einzelnen Studien der Teilprojekte 2-4 waren wesentlich arbeitsintensiver und haben mehr Zeit in Anspruch genommen als zunächst geplant. Dies lag zum einen an der aufwendigen Aufbereitung der Fälle und andererseits an der anspruchsvollen statistischen Auswertung, die die Entwicklung einer neuen methodischen Vorgehensweise zur Berücksichtigung der Störfaktoren erforderte. Wir haben uns daher auf die wichtigsten klinischen Fragestellungen konzentriert.

Die aufwendige Aufarbeitung der im ersten Trimenon exponierten Fälle mit verschiedenen Begleit-Medikationen und Therapiewechseln, ermöglichte zusätzlich zu den im Antrag geplanten Projekten die Analyse des antihypertensiven Expositionsmusters zu Beginn der Schwangerschaft einschließlich des Therapieverlaufs während des 1. Trimenon (Teilprojekt 1).

Der Arbeits- und Zeitplan für das Teilprojekt 2, der Analyse des Fehlgeburts- und Fehlbildungsrisikos, wurde vollständig eingehalten. Die Studien zu Methyldopa, Bisoprolol, AT-1-Antagonisten und ACE-Hemmer exponierten Schwangerschaften sind in renommierten Fachzeitschriften erschienen [11-14].

Nach umfangreichen Plausibilitätsprüfungen der archivierten Fälle und Anwendung der in den jeweiligen Studienprotokollen definierten Ein- und Ausschlusskriterien hat sich die Zahl der letztendlich in die Auswertung eingeschlossenen Schwangerschaften deutlich reduziert.

Aufgrund der harmonisierten und detaillierteren Falldokumentation haben wir die Schwangerschaftskohorten ab 2000 bzw. 2001 und nicht wie im Studienprotokoll zunächst geplant ab 1998 ausgewertet.

Bei den Betablockern haben wir die am häufigsten verordneten Wirkstoffe Bisoprolol und Metoprolol ausgewertet, zu denen bei Embryotox mit Abstand die meisten Daten vorlagen. Insbesondere zu Bisoprolol war die Studienlage zur Sicherheit im 1. Trimenon trotz des häufigen Gebrauchs noch unzureichend. Um eine höhere Fallzahl für Bisoprolol zu erreichen, haben wir für das Teilprojekt 2 alle exponierten Schwangerschaften unabhängig von der Therapieindikation ausgewertet und in einer Sensitivitätsanalyse die Auswertung auf jene beschränkt, die wegen arterieller Hypertonie behandelt wurden.

Zu den Calciumantagonisten im 1. Trimenon gab es in den letzten Jahren nicht den erwarteten Zuwachs an Fallzahlen, der eine Neuauflage unserer Studie von 2008

[15] gerechtfertigt hätte. Anfragen zu Calciumantagonisten bezogen sich bevorzugt auf hypertensive Erkrankungen im 2. oder 3. Trimenon, Wir haben uns dennoch entschlossen, die Daten des PVZ Embryotox zu Amlodipin, das außerhalb der Schwangerschaft häufig verwendet wird, als Fallserie auszuwerten.

Zu bei Schwangeren selten verordneten Betablockern sowie zu anderen Wirkstoffen, wie z.B. Aliskiren, Dihydralazin und Urapidil, liegen keine ausreichenden Fallzahlen vor, die eine Kohortenstudie mit akzeptabler „Power“ ermöglichen. Wir haben daher jene selten eingesetzten Wirkstoffe ausgewertet, zu denen kaum oder keine publizierten Daten vorlagen. Hierzu zählt die Anwendung von Ivabradin in der Schwangerschaft, die in einer Fallserie beschrieben wird.

Insgesamt blieben die Fallzahlen hinter unseren Erwartungen zurück. Dies betraf die bei Embryotox archivierten Fälle nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und umfangreichen Plausibilitätskontrollen, vor allem aber die der vorgesehenen Kooperationspartner. Infolgedessen war ein direkter Vergleich der einzelnen Antihypertensiva untereinander nicht möglich, da die Fallzahlen für eine mehrarmige Studie nicht ausreichten. Anstelle dessen haben wir Methyl dopa-exponierte Schwangerschaften als hypertensive Referenzgruppe im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet.

Unsere ursprünglichen Erwartungen an ein multizentrisches Studienkonzept, vor allem unter Einbeziehung anderer ENTIS-Zentren wurden enttäuscht, sodass wir vorwiegend Daten des PVZ Embryonaltoxikologie ausgewertet haben. Hieraus ergibt sich aber der Vorteil, dass die Datenqualität hoch und von geringer Heterogenität ist. Insofern konnten wir die bisher eingereichten Manuskripte auch in hochrangigen wissenschaftlichen Fachzeitschriften publizieren.

Bei der Erforschung von Risiken in der 2. Schwangerschaftshälfte liegt das Augenmerk auf den primär suspekten RAS-Inhibitoren und den vorwiegend verwendeten Betablockern. Das Teilprojekt 3 zu den neonatalen Auswirkungen einer Betablockertherapie und Teilprojekt 4 zum Risiko einer Fetopathie nach RAS-Inhibitor-Therapie konnten ebenfalls abgeschlossen werden. Trotz umfangreicher Bewerbung bei den anderen europäischen teratologischen Informationszentren einschließlich Vorstellung des Projektes auf den Jahrestagungen 2016 in Berlin und 2017 in Budapest sowie gezielter Anfragen an einzelne große Zentren, konnten nur wenige zusätzliche Fallberichte anderer ENTIS-Zentren in die Studiauswertung bei der Analyse der Fetopathien (Teilprojekt 4) eingeschlossen werden.

Kooperationen mit anderen Einrichtungen zu Fragestellungen der Fetotoxizität und zu Langzeitfolgen beim Kind

Nach intensiven Erörterungen mit Verbandsbeteiligten sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass die Strukturen im Berufsverband der Frauenärzte (BVF), in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) für eine Mitgliederbefragung bzw. Studiendatenerhebung im Zusammenhang mit fetotoxischen Effekten von RAS-Inhibitoren wenig erfolgsversprechend sind. Positiver wurde diesbezüglich die Situation bei der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eingeschätzt sowie zunächst auch beim German Obstetric Surveillance System (GerOSS). Beim Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) wurde ebenfalls angesprochen, ob die dort archivierten Perinatalerhebungsdaten für eine gemeinsame Auswertung in Frage kommen.

Zum Vorgehen bei IQTIG, GerOSS und DEGUM im Detail:

Die im **IQTIG** zusammengeführten Daten der bundesweiten Perinatalerhebung beinhalten u.a. die Mutterpassangaben von 99% aller stationären Geburten. Ob und inwieweit die mütterliche Medikation notiert wird, war zunächst fraglich. Vor einer möglichen sekundären Datennutzung durch Embryotox müsste ein formaler Antrag gestellt werden, der wenig Chancen auf Bearbeitung hätte, da der Gemeinsame Bundesausschuss derzeit neue Regelungen hierfür entwickelte. In einem persönlichen Gespräch erfuhren wir, dass die Perinatalerhebungsdaten mütterliche Erkrankungen und ihre Therapie während der Schwangerschaft nur unzureichend bzw. gar nicht erfassen. Mütterliche Diagnosen sollten eigentlich mit erfragt werden, die Arzneitherapie gehöre jedoch nicht zum Fragenkatalog.

Den Kontakten zum IQTIG folgten Sondierungsgespräche mit dem wissenschaftlichen Institut der AOK (**WIdO**). Leider ergab sich keine Machbarkeit für unser Projektvorhaben, da die Daten der ca. 27 Millionen Versicherten, auf die das WIdO Zugriff hat, anonymisiert sind und keine Identifikation von Personen oder gar Mutter-Kind-Paaren erlauben. Selbst die näherungsweise Festlegung von Schwangerschaftsdaten ist mit ihnen kaum möglich.

Das **GerOSS** erfasst ausgewählte seltene Ereignisse unter der Geburt und zwar vorwiegend in Geburtskliniken in Berlin, Niedersachsen, Bayern und vereinzelt auch in anderen Bundesländern. Die Befunde stammen ausschließlich aus Krankenhäusern und können auch den Feten betreffen, wie z.B. pathologische Ultraschallbefunde. Man zeigte sich an unserem Projekt zur RAS-Inhibitor induzierten Fetopathie sehr interessiert, sah sich aber nicht in der Lage, Kontrollfälle von Schwangeren ohne Pathologie bereit zu stellen. Zudem ist die

Fallberichterstattung für die Kliniken sehr aufwendig. Daher wurde uns vorgeschlagen, den Kontakt zur DEGUM zu suchen, zumal viele GerOSS-Mitglieder auch in der DEGUM organisiert seien.

In der **DEGUM** sind Ärztinnen und Ärzte für Pränatalmedizin organisiert, die qualifizierte pränatale Ultraschalluntersuchungen durchführen. Schwangere mit den uns interessierenden Befunden, wie z.B. einem Oligohydramnion, werden in diesen Praxen untersucht und bei Pathologien in der Regel dort mehrmals vorstellig. Die möglicherweise ursächliche Pharmakotherapie der Patientin wird dort ebenfalls erfragt. Eine Auswertung dieser Daten als Ergänzung zu den bei Embryotox erfassten Schwangerschaftsverläufen wäre wünschenswert.

Bei der Sektionsleitung bzw. dem Vorstand Gynäkologie der DEGUM trafen wir auf grundsätzliches Interesse. Allerdings sah man Probleme bei der Erfassung von Kontaktdaten von Patientinnen und Patienten. In der Praxis verweigern ca. 50 % der Patientinnen derartige Angaben. Daher wurde erwogen, als Anreiz einen privilegierten Zugang zur Stillzeitberatung durch Embryotox anzubieten, die sonst nur Fachkreisen vorbehalten ist.

Auf einer Vorstandssitzung am 20.1.17 konnten wir unser Studienvorhaben im Detail darstellen und stießen auf großes Interesse. Das neunköpfige Board repräsentiert knapp 800 Mitglieder, davon 55 DEGUM III Spezialisten. Allerdings gab es Vorbehalte, da sich bei unserem Projekt die Aufgabe der DEGUM-Mitglieder auf das Ausfüllen eines Fragebogens beschränken würde und sie von daher minder motiviert sein könnten. Eine erste Mitgliederumfrage durch den Vorstand erbrachte lediglich 6 spontane Rückmeldungen zu charakteristischen Ultraschallbefunden nach mütterlicher RAS-Inhibitor Therapie. Als Konsequenz wurde von der Akquirierung aktueller Schwangerschaften mit pathologischen Ultraschallbefunden Abstand genommen.

Stattdessen wurde geprüft, ob eine Kooperationsvereinbarung mit drei großen Berliner Praxen für Pränataldiagnostik zur Auswertung archivierter Krankenakten möglich und zielführend ist. Mit der größten Pränatalpraxis Berlins wurden mehrere Telefonkonferenzen durchgeführt, und es fanden persönliche Treffen vor Ort statt. Dabei konnte Einsicht in die dortige Patientendatei genommen werden. Zwei Kolleginnen des PVZ Embryotox hatten die Möglichkeit, die Daten im Hinblick auf die Anforderungen unseres Projekts durchzuschauen. Leider wird die Medikamentenanamnese der Schwangeren nur unzureichend erfragt bzw. dokumentiert, so dass die dortigen Daten für eine Auswertung durch das PVZ nicht herangezogen werden können. Allerdings wurde vereinbart, dass uns zukünftig Schwangerschaften mit Symptomen einer RAS-Inhibitor Fetopathie als retrospektive Fälle gemeldet werden. Bisher konnte lediglich eine Schwangerschaft

in unsere Auswertung einbezogen werden. Von Kontakten mit anderen Praxen wurde nach dieser Pilotphase abgesehen, da ein ähnliches oder gar weniger zielführendes Dokumentationsverhalten bezüglich der Arzneitherapie der Schwangeren angenommen wurde.

Zusätzlich wurde mit dem Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg (UKE) Kontakt aufgenommen, da hier vor einigen Jahren ein Projekt zum „Outcome bei renal bedingtem Oligohydramnion“ durchgeführt wurde. Dieses Projekt ist inzwischen eingestellt worden. Hinweise auf Arzneimittelzusammenhänge bei den ca. 40-50 Fällen aus der UKE Kinderneurologie sind dort nicht erinnerlich.

Die Versuche, mit anderen deutschen Institutionen bzw. Fachgesellschaften wie DEGUM, GerOSS und IQTIQ zu kooperieren, um eine größere Fallzahl zu erreichen, erwiesen sich zusammenfassend als nicht weiterführend, so dass die Auswertung exponierter Schwangerschaften nun ausschließlich auf Daten aus dem Institut für Embryonaltoxikologie und einiger weniger ENTIS Zentren basiert.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass prinzipiell bei dem Versuch neue Kooperationen mit externen Partnern aufzubauen, eine Bereitschaft zur Zusammenarbeit signalisiert wurde. Eine Kooperation konnte im Verlauf des Projektes mit der Prof. Dr. Dominik. Müller, Kinderneurologie der Charité sowie der DEGUM aufgebaut werden. Leider war bei beiden Kooperationen, mit der Kinderneurologie und der DEGUM, die Rücklaufquote der eigens hierfür konzipierten und mit Ethik-Votum versehenen Fragebögen sehr gering und es wurden nur wenig neue Fälle mit RAS-Inhibitor-Therapie im 2./3. Trimenon gemeldet. Der Versuch durch eine gezielte Abfrage der Daten in einer großen Berliner Ultraschallpraxis Hinweise auf RAS-Inhibitor-Expositionen zu finden, war ebenfalls nicht zielführend, weil, wie wir feststellen mussten, die Falldokumentation der pränatal-diagnostischen Institutionen für unsere Fragestellungen unzureichend war.

In Zusammenarbeit mit der kinderneurologischen Ambulanz der Charité (Prof. Dr. Dominik Müller) wurden Mütter der dort betreuten Kinder retrospektiv nach einer Medikamenten-Exposition während der Schwangerschaft befragt. In diesem retrospektiven Fall-Kontroll-Ansatz ergaben sich keine Hinweise, dass bei den dort betreuten Kindern mit potenziell hinweisender Symptomatik (wie Hypertonie oder Niereninsuffizienz) eine RAS-Inhibitor-Exposition in der Schwangerschaft relevant ist. Aus diesem Grunde haben wir angesichts der relativ kleinen Fallzahlen der bei uns archivierten exponierten Fälle davon abgesehen, diese Kohorte einem Langzeit-Follow-up zu unterziehen, wie es im Teilprojekt 5 vorgesehen war.

6 Erhebungs- und Auswertungsmethodik

6.1 Datenerhebung

Die Erfassung der Schwangerschaften erfolgte im Rahmen einer Beratung zu Arzneimitteln im PVZ Embryonaltoxikologie. Die Beratung und Datenerhebung beschränken sich nicht auf Schwangere mit einer antihypertensiven Therapie sondern betreffen alle Arzneimittel der jeweiligen Schwangeren. Die Kontaktmöglichkeiten zum PVZ Embryonaltoxikologie umfassen Telefon, Fax, E-Mail und Internetportal (Online-Fragebogen). Die Datenerhebung erfolgt anhand von zwei strukturierten Erhebungsbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten: bei Erstkontakt, meistens in der Frühschwangerschaft (Fragebogen A) und zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin (Follow-up), so dass die Ergebnisse der kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U3 miteingeschlossen sind (Fragebögen im Anhang).

Fragebogen A:

Erfragt werden die Medikamentenanamnese mit Einnahmezeitpunkt/-zeitraum und Dosis, die gynäkologische und allgemeinärztliche Anamnese inklusive Vor- und Begleiterkrankungen, Familienanamnese, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI und der höchste Schul-/ Ausbildungsabschluss.

Follow-up:

Im Rahmen des Follow-up, 2 Monate nach dem errechneten Geburtstermin, wird die Medikamentenanamnese aktualisiert bzw. vervollständigt und Daten zum Schwangerschaftsverlauf und -ausgang erhoben. Dies schließt im Falle eines Aborts oder Schwangerschaftsabbruchs den Zeitpunkt und etwaige fetale Auffälligkeiten ein. Nach der Geburt eines Kindes werden Daten wie Geburtsgewicht, Kopfumfang und Apgar-Werte erhoben sowie Fragen nach angeborenen Fehlbildungen und postnatalen Auffälligkeiten gestellt.

Der Follow-up richtet sich i.A. an dieselbe Person wie die Erhebung A, wird aber ggf. durch (andere) involvierte Fachärztinnen und Fachärzte vervollständigt. Wird der Fragebogen innerhalb von 8 Wochen nicht beantwortet an das PVZ Embryonaltoxikologie zurückgesendet, wird er ein weiteres Mal verschickt.

Die überwiegende Mehrheit der Anfragen erfolgt in der Frühschwangerschaft zu einem Zeitpunkt, zu dem Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft sowie etwaige pathologische Befunde pränataldiagnostischer Untersuchungen nicht bekannt sind.

Diese Rekrutierung wird als prospektiv betrachtet. Eine Risikoquantifizierung für Auffälligkeiten beim Schwangerschaftsausgang kann nur aus prospektiv erhobenen Verlaufsdaten bestimmt werden. Wenn der Erstkontakt erst nach Geburt des Kindes erfolgt oder zum Zeitpunkt des Erstkontakts bereits pathologische Befunde oder Diagnosen vorliegen, wird der Fall als retrospektiv eingeordnet.

Die im Rahmen des Erstkontaktes mittels Fragebogen A erhobenen Daten werden durch medizinische Dokumentationsassistentinnen und –assistenten in die Datenbank VigilanceOne® (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath; Deutschland) eingegeben. VigilanceOne® wurde an die besonderen Erfordernisse einer Schwangerschaftsverlaufs-dokumentation angepasst. Diese Software stellt ein System zur Datenerfassung und -verwaltung auf Einzelfallbasis unter Verwendung standardisierter Eingabeprozesse dar, darunter die Kodierung von Diagnosen und Indikationen mit Hilfe des international verwendeten MedDRA Katalogs.

Während der Beratung wird das Einverständnis der Schwangeren für ein späteres Follow-up erbeten und bei Zustimmung eingeholt. Dem 2 Monate nach dem errechneten Geburtstermin (ET) versendeten Fragebogen wird ein "Informationsblatt zur Datenerhebung und zum Datenschutz" beigelegt.

Nach Rücklauf des jeweiligen Follow-up werden die Daten im ursprünglich angelegten Fall um die neuen Informationen ergänzt. Um eine einheitliche Dokumentation auch komplexer Fälle zu gewährleisten, wurde ein hausinterner detaillierter Standard für die Eingabe von Erstdokumentation und Follow-up etabliert.

Im Fall von multizentrischen Studien – in anderen teratologischen Zentren aus dem europäischen Netzwerk ENTIS (European Network of Teratology Information Services) - erfolgt die Anamnese- und Datenerhebung sowie das Follow-up zum Schwangerschaftsverlauf in allen Zentren in vergleichbarer Weise.

Für alle Studien im Zusammenhang des vorliegenden Projekts wurde das Votum der Ethikkommission der Charité eingeholt und die Studien wurden beim DRKS (Deutsches Register Klinischer Studien) angemeldet.

6.2 Datenauswertung

Die Grundlage für die Auswertung der Schwangerschaften ist ein Datenexport aus der Embryotox-Datenbank („VigilanceOne®“). Exponierte und Kontrollfälle werden nach den im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in anonymer Form exportiert und nach umfangreichen Plausibilitätskontrollen ausgewertet.

Prospektiv erhobene Schwangerschaftsverläufe werden hinsichtlich der jeweiligen Fragestellungen im Vergleich zu einer nicht-exponierten Kontrollgruppe ausgewertet. Die Kontrollgruppe wird aus der Embryotox-Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie entsprechend der im jeweiligen Studienprotokoll definierten Kriterien im Verhältnis 1:3 bzw. 1:2 und gemäß dem Jahr der Ersterfassung den exponierten Fällen zugeordnet (Matching). Frauen der nicht-hypertensiven Kontrollkohorte dürfen weder eine vorbestehende, noch in der Schwangerschaft erworbene, behandelte oder unbehandelte arterielle Hypertonie aufweisen.

Für die Analyse von Fehlbildungen und Spontanaborten (Teilprojekt 2) werden im ersten Trimenon mit dem jeweiligen Studienmedikament exponierte Schwangerschaften ausgewertet und für die fetotoxischen Effekte (Teilprojekte 3 und 4) im 2. und 3. Trimenon exponierte Schwangerschaften. Retrospektiv erfasste Schwangerschaftsverläufe werden in allen Teilprojekten separat analysiert.

Ausschlusskriterium für Teilprojekt 2 und 3 war eine Exposition mit erwiesenermaßen teratogenen oder fetotoxischen Medikamenten (Acitretin, Carbamazepin, Isotretinoin, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Valproat, Warfarin) sowie das Vorliegen von Schwangerschaften mit malignen Erkrankungen der Mutter.

Die Klassifikation angeborener Fehlbildungen erfolgt entsprechend der bei EUROCAT festgelegten Kriterien [16], so dass ein Vergleich der bei uns ermittelten (organ-spezifischen) Fehlbildungsraten mit denen von EUROCAT möglich ist. Die Klassifikation der Fehlbildungen erfolgt in Unkenntnis des Expositionsstatus durch 2 Experten unseres Instituts. Bei unterschiedlicher Beurteilung wird ein Konsensus durch Diskussion im Team gesucht. Zur Berechnung der Fehlbildungsraten wird die Anzahl der Kinder und Feten mit Fehlbildungen durch die Anzahl aller lebend geborenen Kinder plus der Anzahl der Totgeburten/Abbrüche/Fehlgeburten mit Fehlbildungen geteilt.

Ein spontaner Schwangerschaftsverlust mit fetalem Gewicht von mehr als 500 g wird als Totgeburt gewertet.

6.2.1 Confounder

Im Gegensatz zu randomisiert kontrollierten Studien, die bereits bei Studienplanung möglichst vergleichbare Gruppen für die Randomisierung festlegen, müssen bei Beobachtungsstudien, die eine Medikamenten-Exposition in der Schwangerschaft untersuchen, Unterschiede zwischen den Studiengruppen bzgl. möglicher Störgrößen (Englisch Confounder) in der Auswertung berücksichtigt werden. Dies ist insbesondere bei Frauen mit einer arteriellen Hypertonie wichtig, die häufig älter sind und mehr Risikofaktoren aufweisen als Frauen ohne Hypertonie.

Folgende Confounder wurden als Kovariablen bei den entsprechenden Auswertungen berücksichtigt (für weitere Details siehe Studie):

1. Mütterliches Alter
2. BMI bei Schwangerschaftsbeginn
3. Rauchen
4. Alkoholkonsum
5. Prä-existierender oder Gestationsdiabetes
6. Vorherige Geburten
7. Vorherige Schwangerschaftsverluste
8. Vorherige Kinder/Feten mit Fehlbildungen

6.2.2 Statistische Auswertung:

Seit 2007 besteht im PVZ Embryonaltoxikologie in Kooperation mit anderen Instituten für Biometrie und Medizinstatistik eine Arbeitsgruppe für Medizinstatistik, in der spezielle Methoden für die Auswertung des Schwangerschaftsverlaufs entwickelt werden.

Generell wurden in den hier vorgelegten Studien Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Schwangerschaften für binäre Endpunkte (z.B. Fehlbildungen) mittels logistischer Regression und für Ereigniszeiten (z.B. Spontanaborte) mittels Cox-Regression berechnet.

Die Körpermaße und Geburtsgewichte der Neugeborenen wurden mit den gestationsalter- und geschlechtsspezifischen Werten der deutschen Perinatalerhebung [14] verglichen.

Zur Vermeidung von Verzerrungen wurde mit Hilfe des Propensity Scores unter Einbeziehung der o.a. Confounder adjustiert. Durch die hiermit erreichte Berücksichtigung systematischer Unterschiede zwischen den Kohorten gelingt zumindest eine Annäherung an die bei Schwangeren aus ethischen Gründen nicht durchführbaren randomisierten Studien.

Für alle Berechnungen wurden Odds Ratio (OR) bzw. Hazard Ratio (HR) und entsprechende 95% Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Als statistisch signifikant wurden Odds/Hazard Ratios betrachtet, deren 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) den Wert „1“ nicht beinhalten.

Alle Analysen wurden mit R Version 3.3 (R Development Core Team) durchgeführt.

7 Ergebnisse

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 von Betablockern im 2./3. Trimenon
4. Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-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 AT1-Antagonisten in der Schwangerschaft
6. Weiterentwicklung von statistischen Methoden

Die erreichten Ergebnisse und Fortschritte der 6 Teilprojekte werden im Folgenden vorgestellt. Detaillierte Informationen zu den bereits publizierten Studien aus dem Teilprojekt 2 können dem Abstract im Anhang bzw. den entsprechenden Publikationen entnommen werden. Die Ergebnisse der derzeit noch nicht publizierten Studien werden im Bericht ausführlicher dargestellt.

7.1 **Antihypertensive Medikationsmuster zu Beginn der Schwangerschaft und im 1. Trimenon (Teilprojekt 1)**

Das Expositionsmuster antihypertensiver Arzneistoffe wurde bei 1152 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit chronischer Hypertonie ausgewertet, bei denen zu Projektbeginn ein abgeschlossener FUP vorlag. Dabei zeigte sich, dass in der Frühschwangerschaft ca. 40% der Patientinnen mit einem nicht für die Schwangerschaft geeigneten ACE-Hemmer oder RAS-Inhibitor behandelt waren. (**Abbildung 7.1-1**). Therapiewechsel erfolgten vorwiegend im ersten Trimenon und resultierten in einer Umstellung auf Medikamente der Wahl, wie z.B. Methyldopa, sowie einer Verminderung der Zahl der gleichzeitig verwendeten Antihypertensiva.

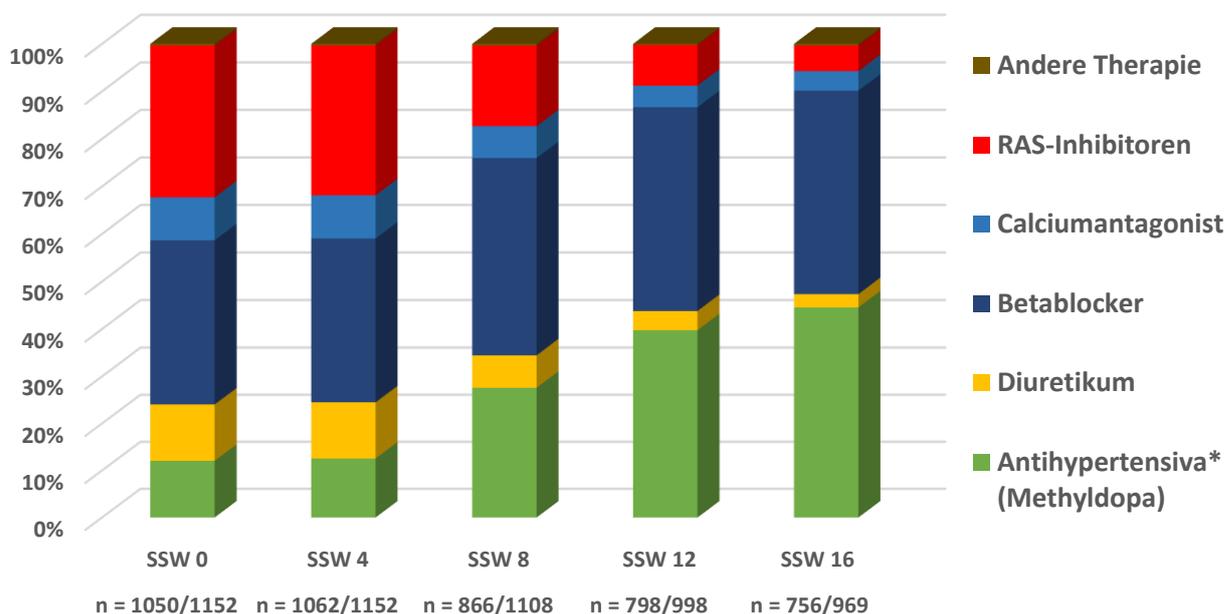


Abbildung 7.1-1: Antihypertensive Medikationsmuster im 1. Trimenon

Antihypertensive Therapie im 1. Trimenon bei 1152 prospektiv dokumentierten Schwangerschaften mit chronischer Hypertonie und abgeschlossenem Follow-up.

* Die Gruppe der Antihypertensiva (ATC C02) umfasst u.a. Antisymphotonika wie Methyldopa und Mittel mit Wirkung auf die art. Gefäßmuskulatur

Zum Ende des Projektes wurden dann zusätzlich alle Schwangerschaften mit chronischer Hypertonie im Rahmen der Studien für das 1. Trimenon und Berücksichtigung der im Studienzeitraum 2015-2017 abgeschlossenen bzw. neu erfassten Fälle in die Therapiemuster-Analyse einbezogen. Die antihypertensive Therapie zu Beginn der Schwangerschaft kann jetzt bei 1683 prospektiv erfassten Fällen beschrieben werden. In der Hälfte dieser prospektiv erfassten Schwangerschaften wurde nur ein Antihypertensivum eingenommen. Etwa 20% der Schwangeren haben 3 oder mehr blutdrucksenkende Medikamente während der Schwangerschaft erhalten (**Abbildung 7.1-2**). Eine Publikation der Ergebnisse ist nach Abschluss der aktualisierten Auswertung vorgesehen.

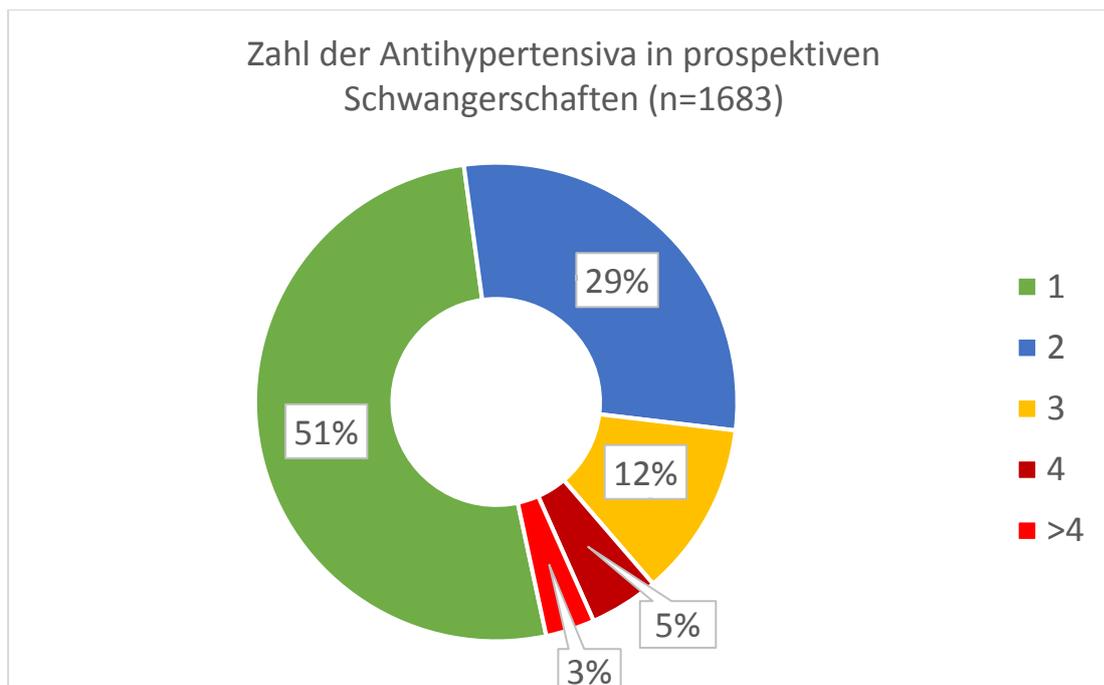


Abbildung 7.1-2 Anzahl der während der gesamten Schwangerschaft eingenommenen Antihypertensiva pro Patientin

7.2 Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte nach Anwendung ausgewählter Antihypertensiva im 1. Trimenon (Teilprojekt 2)

Ein wichtiges Entscheidungskriterium für oder gegen eine medikamentöse antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft ist die Sicherheit dieser Therapie. Doch trotz teilweise langer Markterfahrung und des Vorliegens von einigen Studien ist das Sicherheitsprofil der meisten Antihypertensiva nach wie vor unzureichend belegt. So wird in der Fachliteratur in den letzten Jahren auch ein höheres Fehlbildungsrisiko nach Exposition mit beispielsweise Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren (RAS-Inhibitor) oder Betablockern diskutiert. Unklar ist, ob dieses auf die Arzneitherapie zurückgeführt werden kann oder mit der mütterlichen arteriellen Hypertonie bzw. ihren Risikofaktoren assoziiert ist. Gleichzeitig ist die Datenlage selbst zu den Mitteln der ersten Wahl im 1. Trimenon, wie beispielsweise zu Methyldopa, beschränkt. Die Spontanabortrate nach antihypertensiver Therapie wurde bisher nur vereinzelt im Rahmen von Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht.

Im Teilprojekt 2 wird der Schwangerschaftsverlauf von Frauen mit chronischer Hypertonie unter Medikation untersucht. Der Schwerpunkt der Analyse liegt auf dem Risiko von Spontanaborten und Fehlbildungen. Im Rahmen von prospektiven Beobachtungsstudien werden Kohorten mit antihypertensiver Therapie mit Kontrollgruppen ohne Antihypertensiva und ohne Hypertonie verglichen. Ausgewertet werden dabei vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie protokollierte und im Dokumentationsystem VigilanceONE archivierte und im Verlauf des Projektes neu rekrutierte Schwangerschaftsverläufe.

7.2.1 Methyldopa

In der prospektiven Beobachtungsstudie wurden 261 Methyldopa-exponierte Schwangere im ersten Trimenon mit 526 nicht antihypertensiv behandelten Schwangeren verglichen. Die Fehlbildungsrate nach Methyldopa-Exposition war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (3,7% versus 2,5%; $OR_{adj.}$ 1,24; 95%-KI 0,4–4,0). Die Rate für Fehlgeburten war zwar höher, aber nicht signifikant ($HR_{adj.}$ 1,44, 95%-KI 0,8–2,8). Weiterhin fielen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (27% versus 10%; $OR_{adj.}$ 4,11; 95%-KI 2,4–7,1) und ein geringeres Geburtsgewicht sowie ein verminderter Kopfumfang bei männlichen Neugeborenen auf. Um mögliche Effekte durch die Grunderkrankung zu kontrollieren, wurden in einer Sensitivitätsanalyse Schwangerschaften mit Methyldopa-Monotherapie mit einer Referenzgruppe verglichen, die Metoprolol als antihypertensive Monotherapie erhalten hatte. Hier konnte ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach Methyldopa-Exposition bestätigt werden (27% vs. 18%, $OR_{adj.}$ 1,87; 95%-KI 1,06–3,31).

Die Ergebnisse der Studie wurden 2017 in „Hypertension“ publiziert [11].

7.2.2 Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren (AT1-Antagonisten bzw. „Sartane“ und ACEI)

AT1-Antagonisten

Die prospektive Beobachtungsstudie zu den ARBs bzw. AT1-Antagonisten („Sartane“) wurde abgeschlossen und zur Publikation angenommen [13]. Eingeschlossen wurden prospektiv erfasste Schwangere, die mindestens im 1. Trimenon, aber nicht über Schwangerschaftswoche 20 0/7 nach letzter Regel (LR) hinaus mit Sartanen behandelt worden waren. 215 Exponierte wurden mit 642 Schwangeren ohne Hypertonie und ohne antihypertensive Medikation verglichen. In der Exponiertengruppe fanden sich mit 5,4% zwar mehr grobstrukturelle Fehlbildungen als in der Vergleichsgruppe (3,0%), dieser Unterschied war jedoch

nicht signifikant (OR_{adj} 1,9; 95%-KI 0,7–4,9). Außerdem wurde ein etwas höheres Risiko für Spontanaborte ermittelt (kumulative Inzidenzen von 0,22, 95%-KI 0,15–0,32 vs. 0,17; 95%-KI 0,13–0,21), das am ehesten auf das höhere mütterliche Alter in der Sartangruppe zurückzuführen ist. So zeigte das adjustierte Hazard Ratio kein erhöhtes Risiko (HR_{adj} 0,9; 95%-KI 0,5–1,6). Zusätzlich konnten höhere Risiken für eine Frühgeburtlichkeit (OR_{adj} 3,0; 95%-KI 1,7–5,1) und ein geringeres Geburtsgewicht nach ARB-Exposition im 1. Trimenon nachgewiesen werden. Um den Einfluss der mütterlichen Erkrankung zu berücksichtigen, wurden zusätzlich in einer Sensitivitätsanalyse Schwangerschaften ARB-exponierter hypertensiver Frauen mit hypertensiven Frauen ohne ARB-Therapie verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Endpunkte.

ACE-Hemmer

Die Auswertung von Schwangerschaften mit ACE-Hemmer-Exposition wurde abgeschlossen. Es konnten 329 prospektiv erfasste und im 1. Trimenon mit ACE-Hemmer-exponierte Schwangerschaften identifiziert und mit einer zufällig gezogenen Kontrollgruppe von 654 Schwangeren ohne arterielle Hypertonie und ohne Antihypertensiva verglichen werden. Frauen, die noch nach 20 0/7 Schwangerschaftswochen mit einem ACE-Hemmer behandelt waren, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Das Risiko für Spontanaborte war nicht erhöht (HR_{adj} 1,2; 95%-KI 0,7–1,9). Grobstrukturelle Fehlbildungen zeigten sich in 5,5% der ACE-Hemmern exponierten und in 3,4% der Kontrollschwangerschaften und traten somit signifikant häufiger bei Exponierten als bei den Kontrollschwangerschaften auf (OR_{adj} 2,4; 95%-KI 1,1–5,4). Jedoch war das Risiko nach Vergleich zwischen hypertensiven ACEI-exponierten Frauen und Methyl dopa-exponierten Frauen nicht signifikant erhöht (OR_{adj} 1,47; 95%-KI 0,51–4,23). Ein spezifisches Fehlbildungsmuster konnten wir nicht nachweisen.

Die Ergebnisse beider Studien wurden 2018 publiziert [12,13].

7.2.3 Betarezeptoren-Blocker

Betablocker, bei uns vor allem Metoprolol, in anderen Ländern wie z.B. den USA Labetalol, werden häufig in der Schwangerschaft eingesetzt und oft besser vertragen als das primär in der Schwangerschaft empfohlene Antihypertensivum Methyl dopa. Für die Auswertung in Kohortenstudien liegen im PVZ Embryotox ausreichende Fallzahlen für Metoprolol und Bisoprolol vor. Eine separate Analyse anderer Betablocker ist aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zielführend.

Bisoprolol

Zur Bisoprolol-Therapie im 1. Trimenon lagen bisher keine publizierten prospektiven Beobachtungsstudien vor, so dass eine separate Analyse von Bisoprolol-exponierten Schwangerschaften durchgeführt wurde. Um eine ausreichende Fallzahl zu erzielen, wurden exponierte Schwangerschaften zunächst unabhängig von der Therapieindikation untersucht und anschließend die Subgruppe mit Hypertonie in einer Sensitivitätsanalyse evaluiert. In unserer Studie wurden Schwangerschaftsausgänge von 339 Bisoprolol-exponierten Schwangeren mit 678 Schwangeren ohne Betablocker Einnahme oder andere antihypertensive Therapie verglichen. Wir konnten kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Bisoprolol-Therapie im ersten Trimenon nachweisen ($HR_{adj.}$ 1,06; 95%-KI 0,66–1,70). Die Fehlbildungsrate war ebenfalls nicht erhöht ($OR_{adj.}$ 0,77; 95%-KI 0,34–1,75). Allerdings wurden höhere Raten für Frühgeburtlichkeit ($OR_{adj.}$ 1,90; 95%-KI 1,17–3,11) und reduzierte Geburtsgewichte bei Einlingsschwangerschaften nach einer Exposition mit Betablockern bestätigt. Bei den bis zur Geburt exponierten Neugeborenen war die Wachstumsrestriktion stärker ausgeprägt, als bei jenen, deren Mütter die Betablocker-Therapie im ersten Trimenon beendet hatten. Eine Sensitivitätsanalyse mittels Vergleich von Bisoprolol-exponierten hypertensiven Schwangerschaften mit Bisoprolol exponierten nicht-hypertensiven Schwangerschaften ergab keine Unterschiede in den untersuchten Endpunkten.

Die Ergebnisse der Studie wurden 2018 im „Journal of Hypertension“ publiziert [14].

Metoprolol

Die Auswertung von 215 Schwangerschaften, in denen die Mütter Metoprolol als einziges Antihypertensivum im ersten Trimenon erhalten hatten, ergab mit 2% keine erhöhte Fehlbildungsrate oder Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten (18%; siehe **Tabelle 7.2-1**). Die Frühgeburtlichkeit unter Monotherapie mit Metoprolol war mit 14,4% geringer als die unter Monotherapie mit Methyldopa (23,4%). Das mediane Geburtsgewicht war bei Metoprolol mit 3153 g höher als bei Methyldopa mit 3068 g. Diese Daten ergaben sich aus der Sensitivitätsanalyse der o.g. Methyldopa-Studie (siehe auch 7.2.1), bei der der Fokus auf der Exposition im 1. Trimenon lag, d.h. zumindest im 1. Trimenon eine Exposition mit den Studienmedikamenten vorlag.

Tabelle 7.2-1 Schwangerschaften mit Metoprolol Monotherapie

Zusammenfassung der Schwangerschaftsausgänge, Fehlbildungs- und Spontanabortraten nach einer Monotherapie mit Metoprolol im 1. Trimenon.

Schwangerschaftsausgang	Metoprolol, n=	Prozent (%) bzw. kumulative Inzidenz (95%-KI)*
Schwangerschaften	215	
Spontanaborte	16	18,1 (95%-KI 11,1–28,7) [#]
Schwangerschaftsabbrüche	6	4,2 (95%-KI 1,9–9,3) [#]
Totgeburt	-	
Lebendgeburt	193	77,7 (68,4–85,8) [#]
Neugeborene	198*	
Große Fehlbildungen	4/198	2,0
Genetische Erkrankungen	5/202 [†]	2,5

*einschließlich 5 Zwillingschwangerschaften
[†]Zwei Schwangerschaften mit Fehlbildungen und einem Spontanabort (beide genetisch bedingt), zwei Schwangerschaften mit einem Schwangerschaftsabbruch aufgrund von genetisch bedingten Erkrankungen.
[#]nur die Schwangerschaften, die zu Beginn der Schwangerschaft exponiert waren. Bei Mehrlingsschwangerschaften mit gleichem Schwangerschaftsausgang wurde nur ein Schwangerschaftsausgang berücksichtigt.

7.2.4 Fallstudien zu Calciumantagonisten und anderen Antihypertensiva

Für eine Auswertung der Calciumantagonisten im Rahmen einer Kohortenstudie konnte keine für eine statistische Auswertung ausreichende Fallzahl erreicht werden, die eine Neuauflage der bereits früher von uns publizierten Studie [15] gerechtfertigt hätte. Die Aufarbeitung in Fallserien wurde daher auf ausgewählte Studienmedikamente beschränkt, zu denen ein besonderer Informationsbedarf besteht. Hierzu zählen Amlodipin, ein außerhalb der Schwangerschaft häufig verwendeter Calciumantagonist, und Ivabradin, für das keine Daten in der Schwangerschaft vorliegen.

Für Aliskiren als neuerem RAS-Inhibitor haben wir etwa 10 Anfragen mit abgeschlossenen Follow-up. Weitere Fälle aus anderen ENTIS-Zentren konnten nicht rekrutiert werden.

Amlodipin

Die Erfahrungen zu dem Calciumantagonisten Amlodipin in der Schwangerschaft sind limitiert, haben bisher allerdings auch keinen Anhalt für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ergeben. Das Ziel dieser Fallserie ist es, den Schwangerschaftsausgang nach Amlodipin Therapie im 1. Trimenon zu

analysieren. Der Schwerpunkt liegt auf dem Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen und der Prüfung, ob Hinweise für ein spezielles Fehlbildungsmuster vorliegen.

Basis der Analyse sind prospektiv erfasste Schwangerschaftsverläufe mit mütterlicher Amlodipin Einnahme im 1. Trimenon, die im Datenpool des PVZ Embryotox identifiziert wurden. Der Erfassungszeitraum umfasst die Jahre von 1997 bis 2017. Ausgeschlossen wurden Fälle mit starken Teratogenen, malignen Erkrankungen und mit RAS-Inhibitor Therapie (AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer).

Es konnten 63 Schwangerschaften von 62 Frauen identifiziert werden. Die Mütter waren im Median 33 Jahre alt und mit einem medianen BMI von 29,4 kg/m² zu Beginn der Schwangerschaft deutlich übergewichtig. Die meisten Frauen (n=57) wurden wegen arterieller Hypertonie (2 davon mit renalem Hochdruck) behandelt, 5 aufgrund von pulmonaler Hypertonie und eine Patientin litt am Sharp-Syndrom. Die mediane Tagesdosis betrug 5 mg (min 2,5 mg/d, max. 12,5 mg/d). Die Kontaktaufnahme mit dem PVZ Embryotox erfolgte im Mittel in Schwangerschaftswoche 9 1/7.

Von den 63 Schwangerschaften endeten 10 in einem frühen Spontanabort zwischen Woche 7 1/7 und 13 und eine in einer Totgeburt. Diese ereignete sich in SSW 28, vermutlich wegen einer Plazentainsuffizienz. Drei Schwangerschaften wurden abgebrochen, eine wegen Trisomie 21, eine wegen schwerer Hirnfehlbildung im Pränatal-Ultraschall und eine aus persönlichen Gründen. Fünfzig Kinder inklusive eines Zwillingspaars wurden lebend geboren.

Auffallend ist der hohe Anteil frühgeborener Kinder (**Tabelle 7.2-2**). Amlodipin wurde jedoch nur in drei von 11 Schwangerschaften, die in einer Frühgeburt endeten (12 Kinder), bis ins 3. Trimenon hinein bzw. bis zur Geburt eingenommen. Bei einer handelt es sich um die Zwillingsschwangerschaft (siehe auch nächsten Absatz), die per Sectio beendet wurde. Die beiden anderen Mütter litten an pulmonaler Hypertonie; aus mütterlicher Indikation wurden beide Schwangerschaften vorzeitig per Kaiserschnitt beendet.

Einer der in Woche 28 frühgeborenen Zwillinge wies eine große Fehlbildung auf, an der er in der ersten Lebensstunde verstarb. Er litt an einer kongenitalen zystischen adenomatoiden Malformation der Lunge und einem Hydrops fetalis (Geburtsgewicht 2340 g!). Amlodipin wurde von Schwangerschaftswoche 10 6/7 bis 28 in einer Tagesdosis von 7,5 mg wegen renaler Hypertonie gegeben. Die Mutter war nierentransplantiert, nahm weitere Antihypertensiva und die Immunsuppressiva Tacrolimus und Azathioprin ein.

In einer anderen Schwangerschaft wurden pränatal schwere Hirnfehlbildungen (Polymikrogyrie parieto-temporal beidseits, Septum pellucidum Agenesie, und Schizenzephalie fronto-parietal links) festgestellt, und die Schwangerschaft beendet. Amlodipin war von Schwangerschaftswoche 3 5/7 bis 7 2/7 in einer Dosis von 5 mg/d wegen arterieller Hypertonie eingenommen worden. Die Mutter wurde unter anderem mit Lithium und Quetiapin behandelt.

Tabelle 7.2-2 Neonatale Charakteristika nach Amlodipin-Exposition

Charakteristika	Amlodipin (n=50)
SSW, n	50
SSW bei Geburt	38,7 (28-41)
Frühgeborene Kinder, n	50*
Frühgeborene < 37 0/7 SSW (%)	12* (24)
Geschlecht, n	49
Mädchen (%)	26 (53)
Junge (%)	23 (47)
Geburtsgewicht, n,	50
Gewicht (g)	3090 (940-4230)
Länge, n	49
Länge (cm),	50 (37-59)
Kopfumfang, n	41
Kopfumfang (cm)	34 (26,4-37,5)
* inklusive einem Zwillingsspaar, SSW: Schwangerschaftswoche Für Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang werden der Median und min/max dargestellt.	

Zusammenfassung: Die Fehlbildungsrate nach einer Amlodipin-Exposition lag mit 3,9% im erwarteten Bereich, Hinweise auf ein Muster ergaben sich nicht. Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der meist frühen Amlodipin-Exposition und dem hohen Anteil (24%) frühgeborener Kinder halten wir für nicht wahrscheinlich.

Ivabradin

Ivabradin gehört zu einer neuen Substanzklasse, der sogenannten If-Kanal-Hemmer, hat eine herzfrequenzsenkende Wirkung und wird überwiegend bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt. Weitere Therapieindikationen für Ivabradin sind stabile Angina pectoris und Vorliegen einer

Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit oder unzureichender Therapieerfolg von Betablockern. Ivabradin wurde erstmals im Oktober 2005 in Europa zugelassen und ist seit Anfang 2006 in Deutschland erhältlich. Da ein Benefit für Ivabradin u.a. auch bei der peripartalen Kardiomyopathie [17,18] diskutiert wird, sind Erfahrungsberichte zur Schwangerschaft relevant. Bisher wurde nur in zwei kurzen Fallberichten über die Anwendung von Ivabradin in der Schwangerschaft berichtet [19,20], prospektive Studien zum Schwangerschaftsausgang nach Ivabradin fehlen noch.

Obwohl Ivabradin kein Antihypertensivum ist, wurde nach Beobachtungen des PVZ Embryotox Ivabradin von Patientinnen mit arterieller Hypertonie und Patientinnen mit einer erhöhten Ruhfrequenz des Herzens verwendet, die einen Betablocker nicht vertrugen oder denen Ivabradin zusätzlich zu einem Betablocker verordnet wurde. Die erste Anfrage zu Ivabradin erhielten wir bereits 2007, d.h. schon ein Jahr nach der Zulassung in Deutschland. Von insgesamt 77 Anfragen betrafen 30 Ivabradin bei Kinderwunsch oder allgemeinen Fragen, 4 die Anwendung in der Stillzeit und 43 Anfragen (39 prospektiv und 4 retrospektiv berichtete Schwangerschaften) bezogen sich auf eine erfolgte Anwendung in der Schwangerschaft. Eine große Fehlbildung (Trachealatresie) bei einer von 4 retrospektiv berichteten Schwangerschaften, gab Anlass zu der systematischen Auswertung der 32 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit abgeschlossenem FUP. Bei 2 weiteren Schwangerschaften steht der FUP noch aus, in 4 Schwangerschaften konnte kein FUP initiiert werden und bei einer Schwangerschaft konnten wir keine Informationen zum Schwangerschaftsausgang erhalten.

Von den 32 prospektiv erfassten Schwangerschaften (**Tabelle 7.2-3**) mit abgeschlossenem FUP endeten 2 in einem Spontanabort, 3 mit einem Schwangerschaftsabbruch (aus sozialer Indikation) und 27 mit einer Lebendgeburt. In 84% der Schwangerschaften konnte die Therapie mit Ivabradin beendet werden und nur bei 4 Patientinnen erfolgte die Behandlung in der gesamten Schwangerschaft. Es wurde lediglich eine große Fehlbildung (Mikrozephalie, d.h. Kopfumfang < 3 SD) bei einem der 28 Neugeborenen der prospektiven Fallserie diagnostiziert.

Zusammenfassend ergaben sich keine konkreten Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungs- oder Spontanabortrisiko bzw. andere Schwangerschaftskomplikationen, jedoch ist die Fallzahl für eine abschließende Risikobewertung noch unzureichend.

Sobald die FUP-Informationen zu zwei weiteren Schwangerschaften mit Entbindungstermin bis Ende 2018 vorliegen, ist eine Veröffentlichung der Fallserie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift geplant.

Tabelle 7.2-3 Ivabradin-exponierte Schwangerschaften

Mütterliche Charakteristika und Schwangerschaftsausgänge bei Ivabradin-exponierten Schwangerschaften

Ivabradin Fallserie	Charakteristika	n (%) bzw. Median/ IQR
Mütterliche Charakteristika (n=32)	Alter (n=32)	30 (26,8-35)
	BMI (n=29)	20,9 (19,3-25,6)
	Rauchen (n=31)	9 (29%)
	Alkohol (moderat) (n=30)	3 (10%)
	GW bei Anfrage	9,1 (6,4-11,9)
Ivabradin Exposition (n=32)	1. und 2. Trimester	27 (84,3%)
	Langzeitexposition (1., 2. und 3. Trimester)	4 (12,5%)
	2. und 3. Trimester*	1 (3%)
	Ivabradin Dosis (n=29) (mg/d)	7,5 (5-10)
	GW bei Absetzen (n=27)#	6,14 (5,3-8,4)
	Therapie Indikation (n=32)	Tachykardie (n=17) Herzerkrankung (n=14) Koronare Herzerkrankung (n=1)
	Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Hypertonie (n=3)
Schwangerschaftsausgang (n=32)	Lebendgeburten*	27 (84,4 %)
	Spontanaborte	2 (6,3%)
	Schwangerschaftsabbruch	3 (9,4%)
Schwangerschafts- komplikationen (n=27)	Gestationsdiabetes	4 (14,8%)
	Präeklampsie	1 (3,7%)
	Sectio	13 (48,1%)
	Frühgeburtlichkeit	2 (7,4%)
Neugeborenen Charakteristika (n=28*)	GW bei Geburt	39,6 (37,9-39,9)
	Geburtsgewicht (g)	3235 (2935-3495)
	SGA	1 (3,6%)
	LGA	2 (7,1%)
	Fehlbildungen	1 (3,6%) (Mikrozephalus)
# für die im 1./2. Trimenon exponierten 27 Schwangerschaften *eine Zwillingsschwangerschaft GW Gestationswoche; BMI Body Mass Index; SGA small for gestational age, LGA large for gestational age, IQR Interquartil Bereich Für Alter, BMI, Geburtsgewicht und GW bei Anfrage und Geburt sind Median und Interquartil Bereiche angegeben.		

7.3 Häufigkeit und Ausprägung fetaler und neonataler Symptome nach Anwendung von Betablockern im 2. und 3. Trimenon (Teilprojekt 3)

Im Teilprojekt 3 wurde der Einfluss einer mütterlichen antihypertensiven Therapie mit Betablockern in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf das kindliche Outcome untersucht. Im Fokus der Analyse standen das Geburtsgewicht sowie postnatale Komplikationen wie eine kindliche Bradykardie und Hypoglykämie. Ergänzend wurde das Frühgeburtsrisiko unter der Medikation evaluiert. Es wurden die in Deutschland am häufigsten zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie verordneten Betablocker Metoprolol und Bisoprolol mit einer Gruppe nicht hypertensiver Schwangerer verglichen. Des Weiteren wurden die Betablocker exponierten Schwangeren einer Referenzgruppe hypertensiver Frauen gegenübergestellt, die mit Methyldopa in der zweiten Schwangerschaftshälfte behandelt worden waren. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2015 (Datum des Erstkontakts mit unserem Institut).

Für die definierten Endpunkte wurden unterschiedliche Expositionszeiträume zugrunde gelegt. Um eine Auswirkung der antihypertensiven Therapie auf das Geburtsgewicht beurteilen zu können, musste die Exposition mit Betablockern bzw. Methyldopa mindestens über zwei Monate (60 Tage) im 2./3. Trimenon erfolgt sein. Hingegen reichte für eine Beurteilung der postnatalen Störungen (Bradykardie, Hypoglykämie, Atemstörungen), dass die mütterliche Therapie mindestens bis 24 Stunden vor Entbindung erfolgt war. In beiden Hypertonie-Gruppen (Betablocker und Methyldopa) wurden Patientinnen mit Präeklampsie oder HELLP-Syndrom ausgeschlossen. Dies geschah, damit das Ergebnis der Auswertung nicht durch diese mitunter für Mutter und Kind dramatisch verlaufenden Schwangerschaftskomplikationen beeinflusst wurde. Nach einer Präeklampsie/HELLP-Syndrom ist mit einer deutlich höheren Rate an Frühgeburten und neonatalen Komplikationen zu rechnen.

Die Studienkohorte umfasste 291 prospektiv erfasste Schwangerschaften (6 Zwillingspaare, 3 Totgeburten), die in 294 lebendgeborenen Kindern resultierten. Wie im Studienprotokoll definiert, waren die Frauen nach dem ersten Trimenon mit Betablockern exponiert und nahmen kein Methyldopa ein. Die Therapie konnte aber schon vor oder im 1. Trimenon begonnen worden sein. Die hypertensive Referenzgruppe umfasste 221 Schwangerschaften (mit 225 Lebendgeborenen, davon 4 x Zwillinge) und war mindestens nach dem ersten Trimenon mit Methyldopa exponiert, nahm jedoch keine Betablocker ein. Die Vergleichsgruppe normotoner Schwangerer (580 Schwangerschaften, 10 x Zwillinge → 588 Lebendgeborene, 2 Totgeburten) bestand aus zufällig aus dem Embryotox-

Datenpool gezogener Fällen von Schwangeren, die zu keinem Zeitpunkt der Gravidität eine antihypertensive Medikation erhalten hatten und im Verhältnis 1:2 nach dem Ersterfassungsjahr „gematcht“, wurden (**Tabelle 7.3-1**).

Tabelle 7.3-1 Schwangerschaftsausgang nach Exposition mit Betablockern im 2./3. Trimenon

	Betablocker	Methyldopa	Kontrollen
Schwangerschaften, n	291	221	580
Totgeburten, n (%)	3 (1)	0	2 (0,3)
Lebendgeburten, n (%)	288 (99)	221 (100)	578 (99,7)
Zwillingsschwangerschaften, n	6	4	10
Lebendgeborene Kinder, n	294	225	588

Die mütterlichen Charakteristika aller drei Kohorten sind der **Tabelle 7.3-2** zu entnehmen. Dabei fällt auf, dass die Schwangeren der beiden hypertensiven Gruppen mit 27,3 bzw. 27,4 kg/m² einen höheren Body Mass Index (BMI) haben als die Frauen der normotonen Vergleichsgruppe (22,6 kg/m²). Obwohl nicht für alle Frauen Angaben zum Gestationsdiabetes vorliegen, zeigt sich auch hier, dass die Frauen in der Kontrollkohorte deutlich seltener daran erkrankt waren. In beiden hypertensiven Kohorten handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine vorbestehende Hypertonie. Jedoch lag bei 28,1% der mit Methyldopa behandelten Patientinnen eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie vor. Entsprechend der Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) wurde hier Methyldopa als Medikament der ersten Wahl in der Schwangerschaft eingesetzt [5]. Alle weiteren Parameter zeigen keine gravierenden Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Beim Vergleich der medianen täglichen Dosis von Metoprolol/ Bisoprolol oder Methyldopa fiel auf, dass diese in beiden Kohorten deutlich unter der definierten Tagesdosis (DDD, defined daily dose) liegt.

Tabelle 7.3-2 Mütterliche Charakteristika bei Exposition mit Betablockern im 2./3. Trimenon

Mütterliche Charakteristika	Betablocker	Methyldopa	Kontrollen
N	291	221	580
Alter, n	291	221	577
Alter (Jahre)	33 (29-36) (17-49)	33 (29-36) (20-49)	32 (28-35) (14-46)
BMI, n	244	204	451
BMI (kg/m ²)	27,3 (22,7-33,5) (17,4-50,7)	27,4 (23,5-34,5) (17,7-51,9)	22,6 (20,6-25,8) (14,8-59,1)
Indikation, n	291	221	N/A
Chron. Hypertonie, n (%)	274 (94,2)	159 (71,9)	N/A

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, n (%)	17 (5,8)	62 (28,1)	N/A
Dosis, n	M 198/ B 79	189	N/A
Tägliche Dosis (mg)	M 50 (47,5-100) (11,87-400) B 5 (2,5-5) (1,25-10)	500 (250-750) (125-2000)	N/A
Gestationsdiabetes, n	176	180	317
Gestationsdiabetes, n (%)	42 (23,9)	31 (17,2)	35 (11,0)
Rauchen, n	290	221	574
N, n (%)	248 (85,5)	197 (89,1)	491 (85,5)
<= 5 Zig/Tag, n (%)	10 (3,4)	7 (3,2)	20 (3,5)
> 5 Zig/Tag, n (%)	32 (11)	17 (7,7)	63 (11)
Alkohol, n	289	220	573
N, n (%)	275 (95,2)	211 (95,9)	538 (93,9)
<= 1 Drink/Tag, n (%)	7 (2,4)	4 (1,8)	24 (4,2)
> 1 Drink/Tag, n (%)	7 (2,4)	5 (2,3)	11 (1,9)
Schwangerschaft gewünscht, n	239	176	485
Ja, n (%)	230 (96,2)	168 (95,5)	450 (92,8)
Indifferent, n (%)	6 (2,5)	8 (4,5)	20 (4,1)
Nein, n (%)	3 (1,3)	0 (0)	15 (3,1)
Frühere Schwangerschaften, n	291	219	574
0, n (%)	113 (38,8)	100 (45,7)	258 (44,9)
1, n (%)	101 (34,7)	68 (31,1)	175 (30,5)
2, n (%)	38 (13,1)	25 (11,4)	84 (14,6)
3 oder mehr, n (%)	39 (13,4)	26 (11,9)	57 (9,9)
Frühere Geburten, n	291	219	574
0, n (%)	141 (48,5)	128 (58,4)	310 (54)
1, n (%)	108 (37,1)	63 (28,8)	185 (32,2)
2, n (%)	27 (9,3)	15 (6,8)	67 (11,7)
3 oder mehr, n (%)	15 (5,2)	13 (5,9)	12 (2,1)
SSW beim ersten TIS Kontakt, n	291	221	580
SSW beim ersten TIS Kontakt	9.7 (6,5-16,4) (3-40,6)	11.6 (7,1-21,4) (4-39,1)	9 (6,1-15,4) (3,6-40)
BMI Body Mass Index, N/A not available, SSW Schwangerschaftswoche, TIS Teratology Information Service, B Bisoprolol, M Metoprolol Für Alter, BMI, Dosis und SSW beim ersten TIS Kontakt, sind Median, Interquartilabstand und min./max. angegeben.			

Das mediane Geburtsgewicht aller Neugeborenen der Betablocker exponierten Mütter war niedriger als das der Kinder der anderen beiden Gruppen (**Tabelle 7.3-3**).

Tabelle 7.3-3 Neonatale Charakteristika nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon

Kindliche Charakteristika	Betablocker	Methyldopa	Kontrollen
N	294	225	588
SSW, n	294	225	588

SSW bei Geburt	39 (38-40) (27,57-42)	38.71 (37,7-40) (28-42)	39,29 (38-40,4) (25,29-42)
Frühgeburt, n	294	225	588
Frühgeburt < 37+0, n (%)	45 (15,3)	36 (16)	56 (9,5)
Geschlecht, n	294	225	588
Weiblich, n (%)	141 (48)	104 (46,2)	279 (47,4)
Männlich, n (%)	153 (52)	121 (53,8)	309 (52,6)
Gewicht, n	294	223	587
Geburtsgewicht (g)	3100 (2700-3460) (730-4550)	3260 (2890-3600) (840-4640)	3330 (3000-3680) (820-5250)
Länge, n	290	220	583
Geburtslänge (cm)	50 (48-52) (30-57)	51 (49-52) (30,5-59)	51 (49-53) (31-60)
Kopfumfang, n	275	216	532
Kopfumfang bei Geburt (cm)	34 (33-35) (21,8-40)	34.5 (33,5-35,625) (23,5-38)	35 (34-36) (23-39)
SSW Schwangerschaftswoche, Für SSW bei Geburt, Gewicht und Länge des Neugeborenen, sind Median, Interquartilabstand und min./max. angegeben.			

Im Mittel ist das Geburtsgewicht der exponierten Kinder um 0,5 Standardabweichungen geringer als das der Methyldopa exponierten Kinder (SDS-Differenz -0,5; 95%-KI -0,7 – -0,2) und um 0.6 Standardabweichungen geringer als das der Kinder normotensiver Mütter (SDS-Differenz -0,6; 95%-KI -0,8 – -0,4). Ein Vergleich der auf das Schwangerschaftsalter und Geschlecht bezogenen Geburtsgewichte der mehr als 60 Tage mit Betablockern bzw. Methyldopa exponierten Neugeborenen ist in **Tabelle 7.3-4** dargestellt. 24,3% der Kinder der Betablocker Kohorte wurde small-for-gestational-age (SGA)¹ geboren, aber nur 10,2% der Kinder der Methyldopa Gruppe (OR_{adj.} 2,6; 95%-KI 1,2–5,3) und 9.9% der Kinder der normotensiven Vergleichsgruppe (OR_{adj.} 4,3; 95%-KI 2,6–7,1). Da bei Mehrlingsschwangerschaften häufiger mit einem reduzierten Geburtsgewicht zu rechnen ist, wurde die Analyse aller drei Gruppen ohne Zwillinge wiederholt. Die Ergebnisse blieben bei alleiniger Auswertung der Einlingsschwangerschaften unverändert.

¹ Small for gestational age (SGA): das Geburtsgewicht liegt unterhalb der 10. Perzentile bezogen auf das Geschlecht und das Gestationsalter

Tabelle 7.3-4 Geburtsgewicht nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon

	Betablocker (n=294)* n (%)	Methyldopa (n=225)* n (%)	OR (95%-KI)	OR _{adj.} (95%-KI)
Anzahl	272 [#]	147 [#]		
SGA	66 (24,3)	15 (10,2)	2,8 (1,5–5,2)	2,6 (1,2–5,3)
<hr/>				
	Betablocker (n=294)* n (%)	Kontrollen (n=588)* n (%)	OR (95%-KI)	OR _{adj.} (95%-KI)
Anzahl	272 [#]	587		
SGA	66 (24,3)	58 (9,9)	2,9 (2,0–4,3)	4,3 (2,6–7,1)
*Lebendgeborene Kinder #nach dem ersten Trimenon mindestens zwei Monate exponiert und alle Daten vorliegend (Geburtsgewicht, Geschlecht, SSW bei Geburt) SGA small for gestational age				

Die Rate der Frühgeborenen war in beiden hypertensiven Kohorten (15,3% bzw. 16,0%) höher als in der normotensiven Vergleichsgruppe (9,5%). Der Unterschied zwischen den Betablocker exponierten Schwangerschaften und den normotensiven Schwangerschaften war signifikant, wie in der kategorischen Analyse gezeigt werden konnte (OR_{adj.} 2,2; 95%-KI 1,3–3,8). Das war im Vergleich mit den Methyldopa exponierten Schwangerschaften nicht der Fall (OR_{adj.} 1,2; 95%-KI 0,7–2,3).

Die Häufigkeiten der aufgetretenen postnatalen Symptome können der **Tabelle 7.3-5** entnommen werden. Hypoglykämien traten häufiger bei Betablocker exponierten Kindern (2,8%) als bei Methyldopa (1,5%) auf, unterschieden sich aber nicht von der Rate an Hypoglykämien in der normotensiven Kontrollgruppe (2,2%). Bradykardien ließen sich am seltensten in der normotensiven Kohorte feststellen (0,8%), während 2,0% der Betablocker exponierten und 2,5% der Methyldopa exponierten Neugeborenen daran litten. Die Ergebnisse für die respiratorischen Symptome zeigten eine vergleichbare Tendenz. Alle diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Insgesamt 26 retrospektiv gemeldete Schwangerschaften (jeweils 13 unter Metoprolol bzw. Bisoprolol) erfüllten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie die prospektiven Kohorten und wurden separat analysiert. Unter anderem wurden zwei Totgeburten und ein plötzlicher Kindstod (5 Stunden postpartal) sowie fünf Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (SGA) gemeldet. Des Weiteren wurde in vier Fällen über postnatale Symptome der Neugeborenen nach Metoprolol-Exposition berichtet und zwei Frühgeburten unter Bisoprolol-Langzeittherapie gemeldet.

Tabelle 7.3-5 Postnatale Symptome nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon

	Betablocker (n=294)*, n (%)	Methyldopa (n=225)*, n (%)	OR (95%-KI)	OR _{adj.} (95%-KI)
Anzahl	252 [#]	199 [#]		
Bradykardie	5 (2,0)	5 (2,5)	0,8 (0,2–2,8)	0,9 (0,2–3,4)
Hypoglykämie	7 (2,8)	3 (1,5)	1,9 (0,5–7,3)	1,8 (0,4–7,1)
Atemstörung	22 (8,7)	16 (8,0)	1,1 (0,6–2,1)	1,1 (0,5–2,9)
Eine der drei Komplikationen	29 (11,5)	19 (8,4)	1,2 (0,7–2,3)	1,5 (0,7–3,3)
	Betablocker (n=294)*, n (%)	Kontrollen (n=588)*, n (%)	OR (95%-KI)	OR _{adj.} (95%-KI)
Anzahl	252 [#]	588		
Bradykardie	5 (2,0)	5 (0,8)	2,4 (0,7–8,2)	1,8 (0,5–7,2)
Hypoglykämie	7 (2,8)	13 (2,2)	1,3 (0,5–3,2)	1,0 (0,4–2,8)
Atemstörung	22 (8,7)	32 (5,4)	1,7 (0,9–2,9)	1,5 (0,7–3,3)
Eine der drei Komplikationen	29 (11,5)	38 (6,5)	1,5 (0,9–2,6)	1,5 (0,7–3,0)
* Lebendgeborene Kinder				
[#] Mindestens bis 24 Stunden vor Geburt exponiert				

Ein erstes Manuskript dieser Studie ist geschrieben und wird derzeit von allen Ko-Autoren kritisch diskutiert. Mit einer Veröffentlichung ist im ersten Quartal 2019 zu rechnen.

7.4 Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten im 2./3. Trimenon (Teilprojekt 4)

Das fetotoxische Potential von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmern, ACE-I) und von AT1-Antagonisten (Angiotensin II Rezeptor-Blockern, ARB) ist seit langem bekannt. Diese Renin-Angiotensin-System Inhibitoren (RAS-Inhibitor) können die fetalen Nieren schädigen und zu einer Vielzahl von unterschiedlich schweren Symptomen führen. Sie reichen von vorübergehendem Oligohydramnion bis zum dauerhaften Nierenversagen; es können aber auch Gelenkkontrakturen, Schädelkalotten- und Lungenhypoplasie auftreten [21]. Das Ziel dieser Studie ist es, das kritische Expositions-Zeitfenster in der Schwangerschaft für das Auftreten der Fetopathie zu definieren, die fetotoxischen Risiken zu quantifizieren und zu untersuchen, welche Faktoren das Auftreten und den Schweregrad einer Fetopathie begünstigen. Ferner geht es darum, die Fetopathie in ihrem Verlauf genauer zu beschreiben. Geplant war die Durchführung dieses Studienteils unter Einbeziehung externer geburtsmedizinischer und pränataldiagnostischer Institutionen bzw. Fachverbände. Dies gelang aufgrund der im Abschnitt 5 detailliert dargelegten Umstände nicht.

7.4.1 Auswertung der Embryotox und ENTIS-Daten

Basis der Analyse sind prospektiv (Erstkontakt bis 31.12.2016) und retrospektiv (Erstkontakt bis zum 31.01.2018) erfasste Schwangerschaften aus sechs teratologischen Informationszentren (TIS), in denen ein RAS-Inhibitor nach dem 1. Trimenon eingenommen wurde.

Das Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie konnte 173 exponierte abgeschlossene Schwangerschaftsverläufe in seiner Datenbank identifizieren. Acht zusätzliche Schwangerschaften kamen aus dem Zentrum in Lausanne (Schweiz) und zusammen 9 aus Bergamo (Italien), Jerusalem (Israel), Newcastle (England), und s-Hertogenbosch (Niederlande). Von den insgesamt 190 Schwangerschaften handelte es sich in 89 Fällen um eine ACE-Inhibitor-Exposition und in 101 Fällen um eine ARB-Exposition.

Symptome einer Fetopathie (n=59) haben wir nur dann beobachtet, wenn der RAS-Inhibitor ab bzw. nach der Schwangerschaftswoche 20 0/7 eingenommen worden war.

Eine ARB-Therapie führte in 29% der Schwangerschaften mit Therapie ab bzw. nach der Schwangerschaftswoche 20 0/7 zur Fetopathie; bei den ACE-Inhibitoren waren es 3%. Für diese Abschätzung wurden nur prospektive Schwangerschaftsverläufe (n=121) mit Exposition im kritischen Zeitfenster (n=55) herangezogen.

Insgesamt gab es 123 prospektive und retrospektive Schwangerschaften, die im kritischen Zeitfenster exponiert waren (**Tabelle 7.4-1**).

Tabelle 7.4-1 Schwangerschaften mit RAS-Inhibitor Fetopathie

Überblick über die Anzahl der Fälle mit/ohne Fetopathie-Zeichen

	N	Fetopathie-Symptome	
		vorhanden, n (%)	nicht vorhanden, n
Prospektive Fälle	121	8 (6,6)	113
ACE-I exponiert	70	1 (1,4)	69
ARB exponiert	51	7 (13,7)	44
Prospektive Fälle nach SSW \geq 20 0/7	55	8 (14,5)	47
ACE-I exponiert	31	1 (3,2)	30
ARB exponiert	24	7 (29,2)	17
Retrospektive Fälle	69	51 (73,9)	18*
(n=68 exponiert nach SSW \geq 20 0/7)			
ACE-I exponiert	19	5 (26,3)	14
ARB exponiert	50	46 (92,0)	4

* Ein Fall mit Exposition bis SSW 13

Mütterliche Charakteristika und Spezifika der antihypertensiven Therapie in der „Fetopathie“ (n=59) und „Nicht-Fetopathie“ Gruppe im kritischen Zeitfenster (n=64) wurden miteinander verglichen. Damit sollten Fetopathie-begünstigende Faktoren identifiziert werden. Mütter in der Fetopathie-Gruppe waren älter (36 vs. 33 Jahre), hatten einen höheren Body-Maß-Index (BMI) (32,1 kg/m² vs. 30,5 kg/m²) und wurden häufiger im 2./3. Trimenon mit einem Diuretikum behandelt (40,7% vs. 30%). Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Drogenmissbrauch, Anamnese hinsichtlich vorangegangener Schwangerschaften und Häufigkeit von Diabetes unterschieden sich nicht nennenswert zwischen den beiden Gruppen. In der Fetopathie Gruppe wurden in 91% der Fälle RAS-Inhibitor wegen arterieller Hypertonie eingenommen, in der Nicht-Fetopathie Gruppe waren es 89%.

Um den Einfluss der Dosis zu untersuchen, wurde diese der jeweiligen defined daily dosage (DDD, [22]) gegenübergestellt. Dieses Verfahren wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Substanzen herzustellen. Die Gegenüberstellung von individuellen Tagesdosen aller Fälle nach Fetopathie-Status

mit den DDDs ergab einen mittleren DDD-Wert von 1,4 sowohl für Fetopathie als auch für Nicht-Fetopathie Fälle².

Im Folgenden werden Expositionsmuster, Schwangerschaftsverlauf und -ausgang der 59 Fälle mit Fetopathie Symptomen näher beschrieben. Frühgeburten (72% vs. 29%) und Todesfälle im 1. Lebensjahr (18,5% vs. 1,6%) wurden in der Fetopathie Gruppe wesentlich häufiger beobachtet. Schon eine Therapie von nur 15 Tagen im kritischen Zeitfenster konnte ausreichen, um typische Symptome hervorzurufen. Bei 53 von den 59 Fetopathie-Fällen lag ein gesichertes Oligo/Anhydramnion vor. In 15 Schwangerschaften blieb das Oligo/Anhydramnion das einzige Symptom. Innerhalb von 2 bis 5 2/7 Wochen kam es bei 12 von 15 zur Erholung der Fruchtwassermenge. Die restlichen drei Schwangerschaften wurden entweder abgebrochen, oder der Arzneistoff wurde bis zur Entbindung weiter eingenommen.

Insgesamt wiesen 37 Neugeborene bei der Geburt eine Nierenbeteiligung auf: 27 hatten erhöhte Kreatinin (und Cystatin C) Werte, bei 17 wurde eine Oligo/Anurie beschrieben und 30 hatten einen auffälligen postnatalen Ultraschallbefund der Nieren. Von zehn Kindern, die dialysiert werden mussten, waren neun bis zur Geburt RAS-Inhibitoren exponiert. Eine Lungenhypoplasie wurde bei 11 Feten/Neugeborenen diagnostiziert, von denen acht kurz nach der Geburt starben. Eine von diesen 11 Schwangerschaften wurde abgebrochen, und zwei Kinder überlebten. Alle 11 waren ARB exponiert, 7 von ihnen bis kurz vor der Geburt. Bei fünf Kindern wurde eine Thrombose der Vena cava inferior und/oder der Nierengefäße beobachtet. Drei von ihnen wurden schon in der Publikation von Oppermann M et al. [23] beschrieben, in der 45 ARB-Fälle aus der Embryotox Datenbank bis 2011 evaluiert wurden. Diese Daten wurden in diese Studie eingeschlossen.

Eine Analyse der zeitlichen Abläufe zwischen Schwangerschaftswoche bei Diagnosestellung des Oligo/Anhydramnios, Absetzzeitpunkt des RAS-Inhibitors, Schwangerschaftswoche bei Entbindung und Erholung bzw. Nicht-Erholung der Fruchtwassermenge ergab, dass eine intrauterine Rückbildung von Fetopathie-Symptomen möglich ist: Das Fruchtwasser normalisierte sich eher, wenn die Exposition vor 30 Schwangerschaftswochen beendet worden war. Ein kurzes RAS-Inhibitor freies Zeitintervall bis zur Geburt war eher mit Nicht-Erholung der Fruchtwassermenge assoziiert und vice versa. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung wegen Fetopathie-Zeichen keinen Vorteil für das betroffene Kind bringt.

² Zwei Nicht-Fetopathie Fälle nach Ramipril wurden aus dieser Berechnung ausgeschlossen, da sie sog. Ausreißer darstellen, und die Übermittlung der Dosis wenigstens in einem der beiden Fälle zweifelhaft erscheint.

Es stellte sich die Frage, warum so viele Schwangere RAS-Inhibitoren nach dem 1. Trimenon eingenommen hatten, obwohl in der Packungsbeilage und Fachinformation deutlich davor gewarnt wird. Hauptgründe waren eine späte Schwangerschaftsfeststellung, insbesondere bei adipösen Frauen, und Risikounterschätzung bei den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten.

Zusammenfassung: Symptome einer RAS-Inhibitoren-Fetopathie wurden nur bei einer Therapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte beobachtet. Das Risiko für eine Fetopathie in diesem kritischen Zeitfenster nach 20 Schwangerschaftswochen betrug 29% nach ARB und 3% nach ACE-Inhibitor-Exposition. Auch wenn in der Fetopathie-Gruppe einige ungünstigere Voraussetzungen vorlagen, wie insbesondere eine häufigere Begleit-Therapie mit Diuretika, waren die Unterschiede insgesamt doch eher diskret. Eine Assoziation zwischen Arzneistoffdosis und Fetopathie-Status bestand nicht.

In vielen Fällen konnte eine Rückbildung von Fetopathie-Zeichen beobachtet werden, wenn die RAS-Inhibitoren Therapie frühzeitig gestoppt wurde und bis zur Geburt Zeit für die intrauterine Erholung blieb.

Nicht nur bei einem ausschließlichen Oligohydramnion, sondern auch bei schwerwiegenden Symptomen wie einer Lungenhypoplasie sollte deshalb die Entbindung keinesfalls vorzeitig eingeleitet werden, wenn nicht andere Gründe dafürsprechen. Sollte in Ausnahmefällen die mütterliche Erkrankung eine RAS-Inhibitor Therapie über die 20. Woche hinaus nötig machen, ist ein ACE-Hemmer zu bevorzugen. Eine bessere Aufklärung über die Risiken einer RAS-Inhibitoren Therapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte ist notwendig.

Ein Manuskript dieser Studie wird derzeit von den Ko-Autoren diskutiert. Im Januar 2019 kann es vorrausichtlich eingereicht werden.

7.5 Langzeitauswirkungen von ARBs und ACEIs in der Schwangerschaft auf die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten einer Hypertonie im Kindesalter (Teilprojekt 5)

7.5.1 Pädiatrisch-nephrologischer Ansatz

Mit diesem Teilprojekt sollte untersucht werden, ob Mütter von Kindern mit Hypertonie, eingeschränkter Nierenfunktion, mit Nierendysplasie oder Nierenhypoplasie häufiger RAS-Inhibitoren im 2./3. Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten als Mütter von Kindern ohne diese Erkrankungen. Diese

Fragestellung wurde im Rahmen einer neu aufgebauten Kooperation mit der kindernephrologischen Ambulanz der Charité bzw. dem Nierenzentrum des KfH (Kuratorium für Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation) in einem retrospektiven Studiendesign untersucht. Für die Kinder und Jugendlichen bis zum Alter von 16 Jahren, die sich in den letzten 2 Jahren in der kindernephrologischen Ambulanz vorgestellt hatten, wurde die mütterliche Medikamentenanamnese während der Schwangerschaft erhoben. Im Januar 2017 wurden ca. 1800 Patientinnen und Patienten per Post kontaktiert. Die Erhebung der Medikamentenanamnese war auf diese Weise möglich, allerdings war die Rücklaufquote mit nur 15% deutlich geringer als erwartet. Die Auswertung der Daten ergab jedoch, dass nur in Einzelfällen über eine antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft berichtet wurde. Acht von 275 Frauen (ca. 3%) hatten aufgrund einer arteriellen Hypertonie Medikamente wie Methyldopa, Calciumantagonisten oder Betablocker in der Schwangerschaft eingenommen. Dies entspricht in etwa der erwarteten Anzahl von Frauen mit einer chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft, ist jedoch geringer als die erwartete Anzahl an allen hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft, die auch den neu in der Schwangerschaft auftretenden Gestationshypertonus umfasst. Nur eine einzige Mutter berichtete über die Einnahme eines RAS-Inhibitors und hatte diesen bis zur Geburt in der 37.SSW erhalten. Der geringe Anteil berichteter antihypertensiver Therapien im 2./3. Trimenon ist ein Indiz dafür, dass RAS-Inhibitoren im 2./3. Trimenon vermutlich zahlenmäßig keine große Rolle bei der Entstehung von kindlicher Hypertonie und Niereninsuffizienz spielen. Interessanterweise wurde bei zwei Kindern nach antihypertensiver Therapie der Mutter in der Schwangerschaft eine multizystische Nierendysplasie diagnostiziert, die Mütter wurden mit Methyldopa bzw. Bisoprolol therapiert. Eine Kausalität lässt sich hieraus nicht ableiten.

Haupteinschränkung des gewählten Ansatzes war das retrospektive Studiendesign mit einer geringen Rücklaufquote der Fragebögen. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass Mütter, die für die Schwangerschaft nicht geeignete RAS-Inhibitoren erhalten haben, die Fragebögen nicht beantwortet haben. Aufgrund der geringen Fallzahlen erscheint eine weitere statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Ferner wurde versucht über die zunächst sehr interessierte Abteilung für Kinderneurologie in Herford Kontakte zu weiteren kindernephrologischen Abteilungen, z.B. an der Universität Marburg aufzubauen. Hier bestand großes Interesse an einer Kooperation zum Projekt chronischer Nierenerkrankungen und Hypertonie im Kindesalter im Zusammenhang mit pränataler Arzneimittelexposition. Unseren in der Charité-Kinderneurologie verwendeten Fragebogen haben wir

diesen beiden Einrichtungen zur Verfügung gestellt, damit die Machbarkeit einer Teilnahme vor Ort geprüft werden kann. Doch trotz des anfänglich geäußerten Interesses gab es keine auf Kooperation hindeutende Rückmeldung.

7.5.2 Langzeit-Follow-up mit Embryotox-Daten

Das ursprünglich geplante Langzeit-Follow-up der RAS-Inhibitor-exponierten Schwangerschaften (d.h. mit ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten) haben wir nicht durchgeführt. Wesentlicher Grund hierfür ist, dass der Fall-Kontroll-Ansatz im Rahmen des Kooperationsprojektes mit der kindernephrologischen Ambulanz der Charité keinerlei Hinweise darauf erbracht hat, dass bei den dort behandelten Kindern mit potenziell hinweisender Symptomatik eine RAS-Inhibition in der Schwangerschaft relevant ist. Wenn aber ein solcher Fall-Kontroll-Ansatz keine Signale generiert, ist ein prospektiver Kohortenansatz mit relativ kleiner Fallzahl erst recht nicht in der Lage, eine Assoziation darzustellen.

Vorbereitende Arbeiten wie der Entwurf von Fragebögen und Anschreiben an die Mütter bzw. behandelnden Ärztinnen und Ärzte wurden abgeschlossen und sind im Anhang angeführt.

7.6 Weiterentwicklung von statistischen Methoden (Teilprojekt 6)

„Inverse probability of treatment weighting“ (IPTW-Schätzung)

Aus ethischen Gründen können in der Regel randomisierte Studien in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. Bei nicht-randomisierten Studien sind jedoch Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Personen zu erwarten. Bei den im Rahmen dieses Projektes durchgeführten Beobachtungsstudien war ist daher eine Adjustierung auf Störfaktoren essentiell. Die verhältnismäßig kleinen Fallzahlen stellen jedoch eine Herausforderung für die statistische Analyse dar, da für seltene Endpunkte wie Fehlbildungen eine konventionelle Regressionsanalyse mit Adjustierung auf Kovariablen nicht durchgeführt werden kann. Die Anzahl der möglichen Kovariablen für die Adjustierung hängt mit der Anzahl beobachteter Ereignisse zusammen und ist somit reduziert im Fall von seltenen Ereignissen in Kombination mit geringer oder mittlerer Fallzahl. Ein anderer Ansatz ist in dieser Situation die Anwendung von Propensity Score Methoden zur Adjustierung. Der Propensity Score (PS) ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, auf Basis der Kovariablen eine Einordnung in die Behandlungsgruppe zu erhalten. Propensity Scores können mit Hilfe einer logistischen Regression geschätzt werden, wobei die Zielgröße die Indikatorvariable für die Behandlungsgruppe ist und die berechneten Wahrscheinlichkeiten für eine Behandlung die Propensity Scores bilden. Aus den Erfahrungen im Umgang mit eigenen Daten und analog des aktuellen Stands der Forschung, schätzen wir den PS über ein generalized boosted model. Für die Anwendung des PS's gibt es im Wesentlichen vier verschiedene Methoden. Häufig eingesetzt werden die Methoden Stratifizierung nach Quintilen des PS, Matching über den PS, und Berücksichtigung des PS als Kovariable im Regressionsmodell. Als vierte Methode, die in den letzten Jahren mehr Popularität erfahren hat, gilt die Gewichtung von Beobachtungen mit den inversen Wahrscheinlichkeiten der Gruppenzugehörigkeit für die jeweilige Gruppe („inverse probability of treatment weighting“, IPTW). Bei seltenen Ereignissen in Kombination mit geringer oder mittlerer Fallzahl können die Methoden Matching und Stratifizierung von Nachteil sein. Die Verwendung des PS zur direkten Adjustierung als Kovariable ist eine häufig verwendete Methode. Seltene Ereignisse können jedoch in diesem Fall die Regressionsmodellierung erschweren. Bestehen zudem große Unterschiede bei den für die Bildung des PS's verwendeten Kovariablen zwischen der Exponierten- und Kontrollgruppe, wie bei den mütterlichen Charakteristika der ACE-Hemmer Studie (Teilprojekt 2), dann ist die Schätzung des Expositionseffekts zusätzlich erschwert. In **Abbildung 7.6-1** ist ersichtlich, dass die Überlappung in der PS-Verteilung zwischen Exponierten- und Kontrollgruppe sehr gering ist, was eine direkte Adjustierung mittels Propensity Score als Kovariable im Regressionsmodell erschwert.

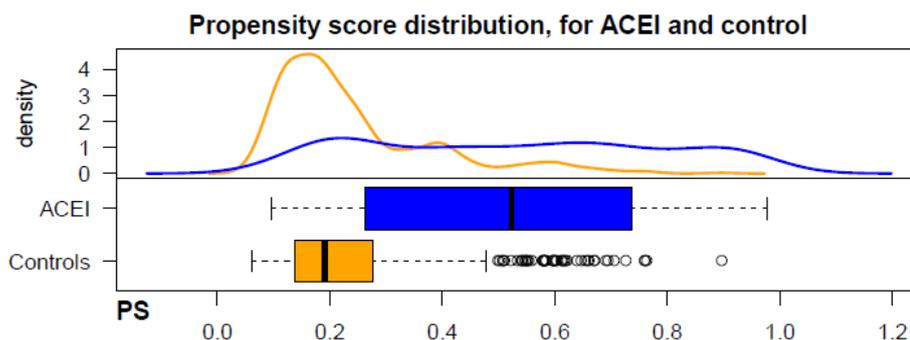


Abbildung 7.6-1 Verteilung der Propensity Scores bei den ACE-Hemmer Exponierten und Kontrollen.

Daher wurden statt der üblicherweise angewandten Methoden - der Kovariablen Adjustierung mit dem PS und der Stratifizierung - neue Methoden bei der Auswertung evaluiert und etabliert. In Folge einer Literaturrecherche wurde die vierte Anwendungsmethode des PS, die IPTW-Schätzung, im Hinblick auf die Datenlage in den Studien als passende Alternative bewertet. Nach der Erarbeitung der Methodik wurde eine Adjustierung mit Hilfe des IPTW und einem robusten Varianz-Schätzer durchgeführt. Mittels dieser Methode wurde eine gute Balance in den Kovariablen zwischen den beiden Gruppen erreicht (**Abbildung 7.6-2**).

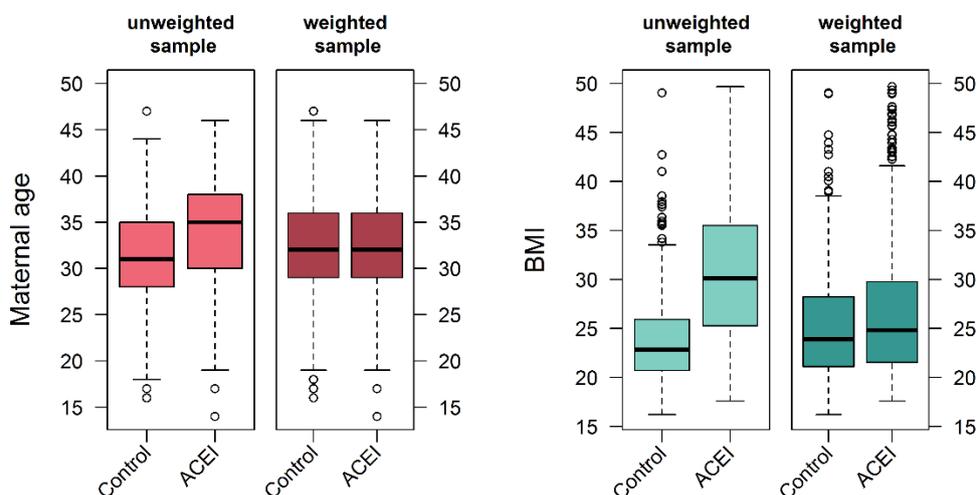


Abbildung 7.6-2 Kovariablen-Vergleich vor und nach Gewichtung mittels IPTW am Beispiel von mütterlichem Alter und BMI.

Die Ergebnisse und die Herausforderung in der Anwendung von Adjustierungsmethoden mittels PS bei seltenen Ereignissen konnten auf dem Biometrischen Kolloquium 2018 in Frankfurt vorgestellt und diskutiert werden.

Für einen methodischen Vergleich der Eigenschaften von den zwei PS Anwendungsmethoden - Kovariablen Adjustierung mit dem PS und IPTW - wurde ferner im Laufe dieses Projekts eine Simulationsstudie durchgeführt. Ziel war es, die Unterschiede in der Schätzung des Expositionseffekts zwischen den verschiedenen Adjustierungsmethoden zu untersuchen. Aufgrund der bestehenden Fragestellung zur Methodik wurden verschiedene Szenarien simuliert und das Verhalten beider PS Anwendungsmethoden bzgl. der Schätzung des Expositionseffektes verglichen. Als Basis für die Simulation dienten die berechneten PS der ACE-Hemmer- und Diclofenac Studie [25]. Die Simulation lieferte das Ergebnis, dass beide PS Methoden ähnliche Expositionseffekte schätzen (**Abbildung 7.6-3**), wobei die Verteilung der PS-Score (geringe Überlappung bei ACE-Hemmer, breite Überlappung bei Diclofenac) einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Wenn als Grundlage die Propensity Score Verteilung der ACE-Hemmer Studie genommen wurde, gab es stärkere Abweichungen zwischen den zwei PS Methoden. Wenn eine PS Verteilung mit guter Überschneidung zwischen den Behandlungsgruppen genommen wurde, lieferten beide PS Methoden ähnliche Ergebnisse. Bei der Adjustierung mit IPTW haben die Schätzer des Expositionseffekts eine höhere Varianz als bei der Kovariablen Adjustierung mit PS in Situationen mit selteneren Ereignissen und deutlichen Gruppenunterschieden in der PS Verteilung (**Abbildung 7.6-3**). Somit können unsere Ergebnisse die Ergebnisse von Xu et al [24] bzgl. der Varianz des Behandlungseffekt-Schätzers bei IPTW bestätigen. Weitere Untersuchungen stehen noch aus, um eine besserer Vergleichbarkeit der Adjustierungsmethoden IPTW und Kovariablen Adjustierung mittels PS zu ermöglichen.

Die Ergebnisse zur Simulationsstudie wurden zur Veröffentlichung eingereicht (Biometrical Journal, under review, Stand 11.12.2018).

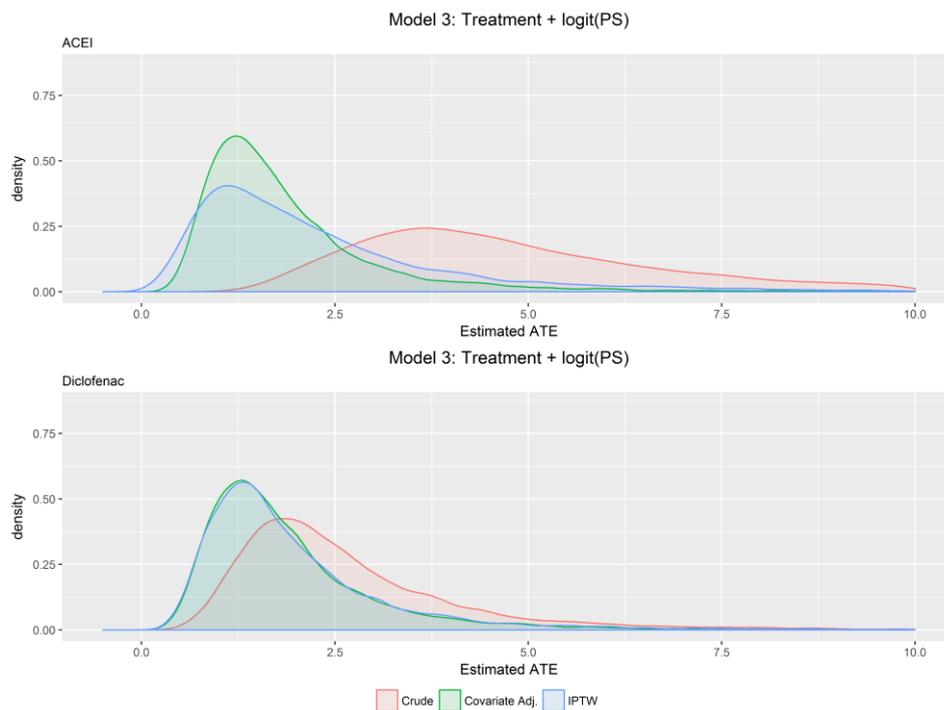
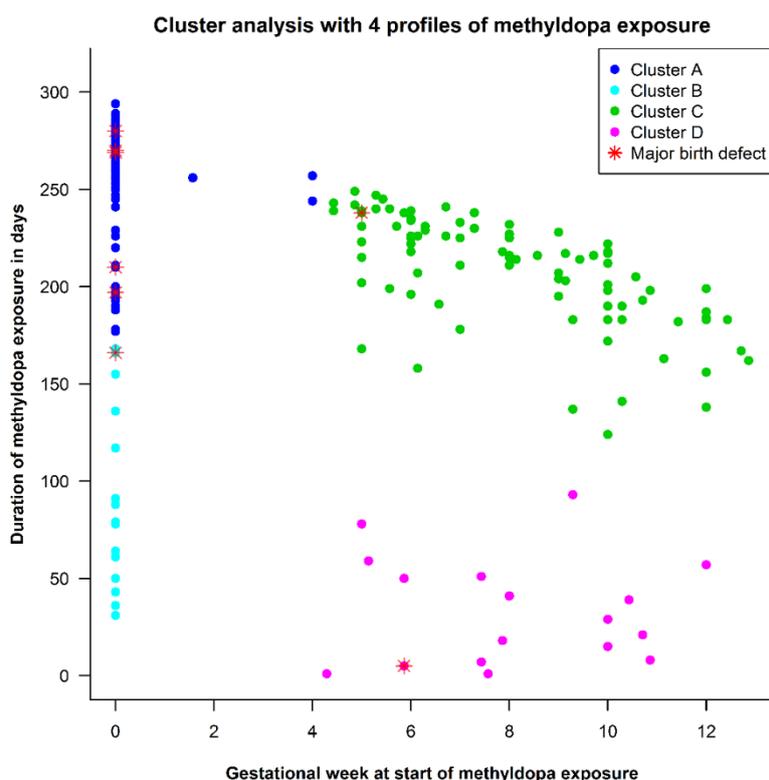


Abbildung 7.6-3 Simulation

Dichte Plots der geschätzten Expositionseffekte aus den 10.000 Simulationsläufen mit dem zugrunde liegenden Modell $\text{outcome} \sim \text{treatment.group} + \text{logit(PS)}$. In der oberen Grafik ist die Verteilungsdichte von Schätzwerten simuliert auf Basis der Parameter aus der ACE-Hemmer Studie. In der unteren Grafik basieren die Simulationen auf Parametern der Diclofenac Studie.

Cluster-Analyse:

Zur besseren Darstellung des Expositionsmusters und zur Identifikation von vulnerablen Zeitfenstern wurde bei der Auswertung Methyldopa exponierter Schwangerschaften eine Clusteranalyse mittels k-means-Algorithmus durchgeführt (**Abbildung 7.6-4**). Um die Homogenität der Cluster zu gewährleisten, wurde die Zahl der Cluster auf 4 festgelegt. Die unterschiedlichen Fehlbildungsraten für die jeweiligen Cluster (zwischen 1,1% und 5,9%) konnten jedoch nicht plausibel durch die entsprechenden Expositionsintervalle erklärt werden. Zusätzlich sind die Clustergrößen zu klein für eine sinnvolle statistische Auswertung.



Cluster (n=243)	Number of pregnancies*	Median (IQR) start of exposure (gestational week)	Median (IQR) treatment duration (days)	Major birth defects n (%)
A	116	0 (0-0)	268 (257-278)	5 (4.3%)
B	17	0 (0-0)	78 (50-117)	1 (5.9%)
C	92	8 (6-10)	215 (190-229)	1 (1.1%)
D	18	8 (6-10)	34 (10-51)	1 (5.6%)

* Only pregnancies with live-born infants and complete information on time of exposure (n=243)

Abbildung 7.6-4 Cluster-Analyse

Clusteranalyse für Methyldopa-Exposition in Tagen und Schwangerschaftswoche des Therapiebeginns mit Fehlbildungsraten für jeden Cluster. Jeder Punkt entspricht einer Schwangerschaft, die Farbe zeigt die Zugehörigkeit zu einem Cluster [11].

8 Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

8.1 Primäre Fragestellungen

8.1.1 Fehlbildungsrisiken bei Anwendung der Studienmedikamente im 1. Trimenon

Das Fehlbildungsrisiko nach Exposition mit den Studienmedikamenten Methyldopa, ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten sowie Betablockern (Metoprolol, Bisoprolol) wurde im Rahmen von prospektiven Beobachtungsstudien untersucht.

Obwohl Methyldopa als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft empfohlen wird, war die Fallzahl der im 1. Trimenon mit Methyldopa behandelten Schwangeren ohne zusätzliche antihypertensive Komedikation (mit anderen Studienmedikamenten) zu gering, um diese als Kontrollgruppe im Rahmen der geplanten Studien zu verwenden. Insbesondere konnte nicht nach dem Jahr der Ersterfassung gematcht werden. Wir haben uns daher entschieden, zunächst das Fehlbildungsrisiko der mit dem jeweiligen Studienmedikament im 1. Trimenon exponierten Schwangeren mit einer nicht-hypertensiven Kontrollgruppe zu vergleichen. Die Methyldopa-exponierten Schwangerschaften standen dann als Krankheitskontrollgruppe für die anschließenden Sensitivitätsanalysen zur Verfügung.

Ein statistisch signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko zeigte sich zunächst nur bei der Auswertung der ACE-Hemmer (**Abbildung 8.1-1**). Der Vergleich von mit ACE-Hemmern im 1. Trimenon behandelten hypertensiven Schwangerschaften mit der Methyldopa-exponierten Gruppe zeigte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, so dass hier ein Einfluss der maternalen Grunderkrankung bzw. weiterer Faktoren, die mit der Hypertonie assoziiert sind, angenommen werden kann. Im Gegensatz dazu war die Fehlbildungsrate nach AT1-Antagonisten-Exposition nicht erhöht. Hier kann jedoch ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei fortgesetzter Therapie im 1. Trimenon nicht ausgeschlossen werden. Um das Risiko genauer abzuschätzen, wäre daher eine Evaluation von Schwangerschaften, die in der gesamten sensiblen Phase der Embryogenese exponiert waren, erforderlich.

Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Metoprolol oder Bisoprolol-Therapie im 1. Trimenon konnte nicht nachgewiesen werden.

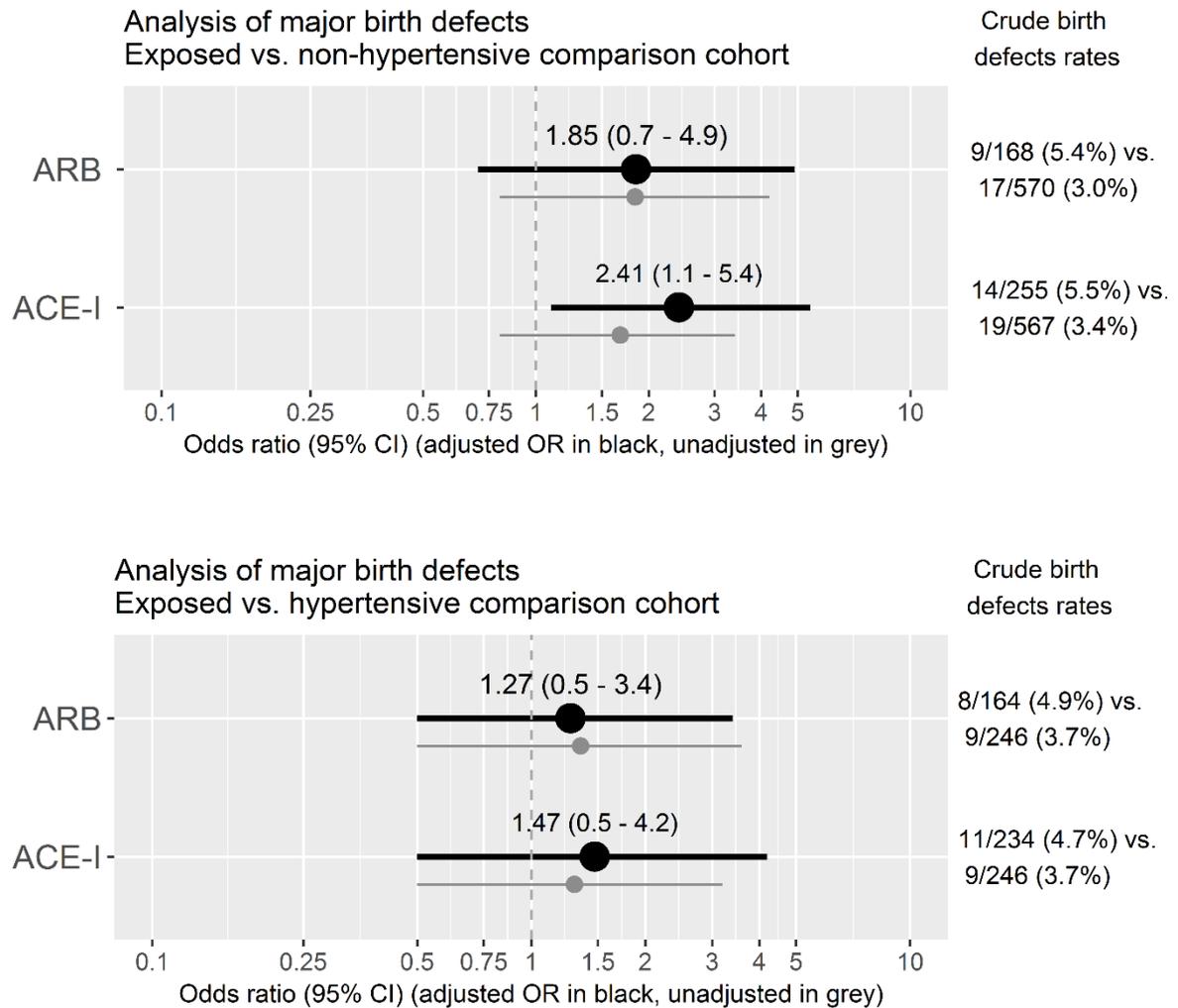


Abbildung 8.1-1 Fehlbildungsrisiko nach Einnahme von RAS-Inhibitoren im 1. Trimenon

Geschätztes Fehlbildungsrisiko nach Exposition mit RAS-Inhibitoren im 1. Trimenon im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven (obere Grafik) und hypertensiven (untere Grafik) Vergleichskohorte.

Mangels detaillierter Angaben zum Schweregrad der Hypertonie wurde für die Studien des Teilprojektes 2 ersatzweise die Anzahl weiterer Antihypertensiva bei den exponierten Schwangeren als Proxy bzw. Näherungsvariable für den Schweregrad verwendet (**Abbildung 8.1-2**). Die Ergebnisse waren nach Adjustierung auf die antihypertensive Komedikation im Wesentlichen unverändert (beispielsweise bei den ACE-Hemmern: OR 1,30; 95%-KI 0,53–3,19, OR_{adj.} 1,31; 95%-KI 0,53–3,24).

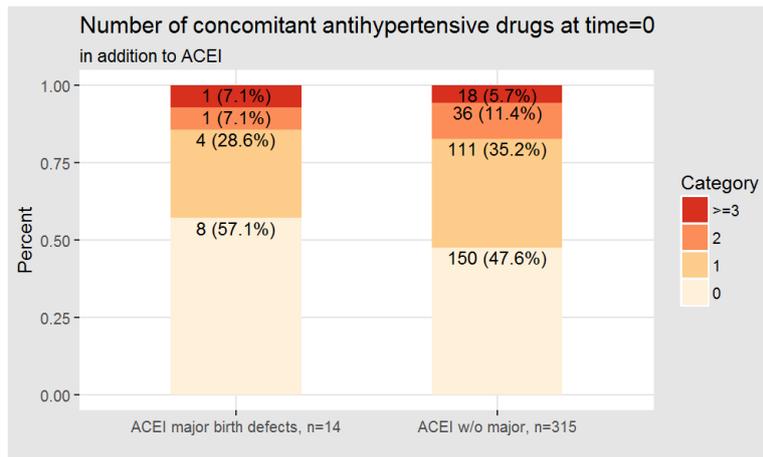


Abbildung 8.1-2 Antihypertensive Komedikation in der ACE-Hemmer-Studie

Sensitivitätsanalyse mit Vergleich der Zahl der antihypertensiven Komedikation bei Fällen mit und ohne Fehlbildungen

Die Fallzahlen weiterer Antihypertensiva, insbesondere der Calciumantagonisten und Diuretika waren für eine Auswertung im Rahmen einer Studie mit einer Vergleichsgruppe zu klein. Aus diesem Grund wurden zwei Fallserien zu Amlodipin bzw. Ivabradin ausgewertet wurden, die jeweils keine konkreten Hinweise auf ein hohes Fehlbildungsrisiko ergeben haben. Die Ergebnisse reichen jedoch nicht aus, um die Sicherheit einer solchen Therapie zu bestätigen.

Eine direkte vergleichende Auswertung einzelner Studienmedikamente war aufgrund der geringen Fallzahlen nicht wie ursprünglich geplant möglich. Die einzelnen mit dem Studienmedikament exponierten Gruppen waren möglicherweise heterogener als wir ursprünglich erwartet hatten. Die bekannten Unterschiede bei den maternalen Charakteristika wurden zwar im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt, jedoch ist anzunehmen, dass einzelne Wirkstoffe bevorzugt bei bestimmten Indikationen bzw. Risikokonstellationen verwendet werden. Auch war die Anzahl der verwendeten antihypertensiven Komedikation bei den RAS-Inhibitoren wesentlich größer als beispielsweise bei den Betablockern. Nur ein Vergleich von einzelnen Subgruppen mit ähnlichem Risikoprofil, der aufgrund der kleinen Fallzahlen im Rahmen dieses Projektes nicht möglich war, würde eine valide Interpretation der Studienergebnisse erlauben.

8.1.2 Fehlgeburtsrisiko bei Anwendung der Studienmedikamente im 1. Trimenon

Untersuchungen zum Risiko für Spontanaborte bei Frauen mit chronischer Hypertonie waren bisher nur auf Studien mit kleinen Fallzahlen begrenzt.

Wir konnten das Risiko für Spontanaborte mittels Ereigniszeitanalysen genauer analysieren, d.h. sowohl der Ersterfassungszeitpunkt als auch die Expositionszeiten und die Schwangerschaftswoche bei Schwangerschaftsverlust wurden berücksichtigt. Zusammenfassend wurde kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Exposition mit den Studienmedikamenten Methyldopa, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten sowie Betablockern (Metoprolol, Bisoprolol) beobachtet.

8.1.3 Häufigkeit und Ausprägung fetaler/neonataler Symptomatik bei Anwendung im 3. Trimenon (z.B. relative Bradykardie bei Betablockern)

Die Auswirkungen einer Langzeittherapie mit Metoprolol oder Bisoprolol auf postnatale Störungen beim Neugeborenen haben sich nicht in dem erwarteten Ausmaß gezeigt [26]. Alle untersuchten Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Risikoerhöhungen. Um das Risiko für Bradykardien, Hypoglykämien und Atemstörungen definitiver zu beurteilen, sind allerdings weitere Studien mit größeren Kohorten notwendig.

Jenseits von eindeutig übermittelten Diagnosen der oben genannten neonatalen Anpassungsstörungen erwies sich die Auswertung vieler unspezifischer neonataler Symptome als schwierig. Hintergrund sind uneinheitliche Dokumentation sowohl in Epikrisen als auch eine breite Varianz von Begriffen, die bei direkter Kommunikation mit der Klinik erhoben und in unsere Datenbank eingegeben werden. Jedoch kann angenommen werden, dass komplizierte Verläufe mit ausgeprägter, eindeutiger Symptomatik eindeutig zugeordnet und bevorzugt mitgeteilt werden. Da neonatale Symptome häufiger bei Frühgeborenen beobachtet werden, wurde dies berücksichtigt. Außerdem wurden Schwangerschaften mit Präeklampsie bei der Evaluation dieser Endpunkte ausgeschlossen. Die nach Exposition mit Methyldopa bis zur Geburt (teilweise bei hoher Dosierung) beobachtete „Zittrigkeit“ wurde nach kritischer Prüfung der Daten jedoch als zu unspezifisch für eine weitere statistische Auswertung angesehen.

8.1.4 Risiko einer Fetopathie nach Anwendung von ACE-Hemmern und Sartanen im 2./3. Trimenon

Als Ergebnis unserer Studie ist eine Exposition bis mindestens zur 20. Schwangerschaftswoche Voraussetzung für eine RAS-Inhibitor Fetopathie, ein

Resultat, das auch von anderen Arbeitsgruppen geteilt wird [21]. In unserer Studie lag das Risiko für charakteristische Fetopathie-Symptome in der sensiblen zweiten Schwangerschaftshälfte nach ARB-Exposition mit 29% wesentlich höher als nach ACE-Inhibitor Exposition (3%). Bullo et al. [21] stellten ebenfalls ein höheres Fetopathie-Risiko nach ARB-Medikation fest. Allerdings ermittelten sie ein Risiko von 87% für ARB-exponierte Schwangerschaften und von 48% für ACE-Inhibitor exponierte. Die Analyse stützte sich jedoch auf publizierte meist retrospektive Fallberichte und schloss ein breiteres Spektrum an Auffälligkeiten ein. Da wir unsere Auswertung auf prospektiv erfasste Verläufe und charakteristische Symptome beschränkten, erscheint unsere Risikoabschätzung verlässlicher.

Wie die Arbeitsgruppe von Shimada et al. [27], die 83 publizierte ARB exponierte Schwangerschaften auswertete, konnten wir für die Schwere der Fetopathie bei Geburt des Kindes zwei Kriterien verantwortlich machen: Zum einen die Zeitdauer zwischen Absetzen des RAS-Inhibitors und Entbindung, zum anderen die Dauer der Exposition nach der 20. Schwangerschaftswoche. Die Zeitspanne bis zur Normalisierung des Fruchtwassers betrug in unserem Kollektiv 2 bis 5 2/7 Wochen. Spaggiari et al. [28] ermittelten ein Intervall von mindestens fünf Wochen, Bullo et al. [21] eine Zeitdauer von einer bis 6 Wochen.

Es ist nicht auszuschließen, dass trotz der mehrheitlich sehr guten Datenqualität nicht in allen Fällen Fetopathie-Zeichen erkannt und berichtet wurden. Dies hängt zum einen mit dem Kenntnisstand der betreuenden Gynäkologen und Pädiater über die Charakteristika der RAS-Inhibitor Fetopathie zusammen. Zum anderen spielen Fähigkeiten und Erfahrungen der Untersucher eine große Rolle. Dies ist insbesondere bei der Bewertung von prä- und postnatalen Nierenultraschallbefunden zu bedenken. All dies könnte möglicherweise zu einer Risikounterschätzung der RAS-Inhibitoren geführt haben.

8.1.5 Langzeitauswirkungen auf die Nierenfunktion und Risiko für das Auftreten einer Hypertonie bis zum Alter von 3-5 Jahren nach Anwendung von ACE-Hemmern und Sartanen in der Schwangerschaft

Als Folge eines renal bedingten Oligohydramnion bzw. neonataler Anurie kann sich später im Leben eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln [29]. Auch nach mütterlicher Einnahme eines RAS-Inhibitors in der Schwangerschaft und neonatalen Nierenproblemen wurde in Einzelfällen eine arterielle Hypertonie bei exponierten Kindern im Alter von 5-9 Jahren diagnostiziert [30].

In unserem retrospektiven Studienansatz in Kooperation mit der Kindernephrologie konnten wir keine Hinweise finden, dass eine mütterliche Therapie mit RAS-

Inhibitoren während der Schwangerschaft zu einer arteriellen Hypertonie oder Niereninsuffizienz bei exponierten Kindern geführt hat.

Insgesamt scheint eine mütterliche RAS-Inhibitoren Einnahme eine eher seltene Ursache für ein renales Oligohydramnion zu sein [31-34]. Dies kann erklären, warum selbst in den großen Berliner Ultraschallpraxen bzw. durch eine Beteiligung der DEGUM keine zusätzlichen Fälle rekrutiert werden konnten. Nach Rücksprache mit Frau Dr. Klassen, die in Hamburg ein Projekt zum renalen Oligohydramnion durchgeführt hatte, wurde in keinem der Fälle dieser Studie eine mütterliche RAS-Inhibitor Therapie beschrieben.

Das ursprünglich geplante Langzeit-FUP wurde daher aufgrund der geringen Erfolgsaussichten nicht durchgeführt. Es wäre sicherlich realistischer, den Langzeitverlauf der im Teilprojekt 4 identifizierten Fetopathiefälle, die nicht nach der Geburt verstorben sind, genau zu dokumentieren und bei diesen Fällen das Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie bzw. Niereninsuffizienz zu ermitteln. Da auch eine mütterliche Hypertonie für die Entwicklung eines kindlichen Hypertonus als wichtiger Risikofaktor identifiziert wurde [35,36], wäre eine entsprechende Kontrollgruppe mit nicht-hypertensiven Schwangerschaften erforderlich.

8.2 Sekundäre Fragestellungen

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

Bei der Anwendung von Betablockern in der Schwangerschaft besteht häufig die Sorge vor der Entwicklung einer Wachstumsrestriktion. Diese wurde insbesondere nach Anwendung von Atenolol beschrieben [37,38], jedoch gibt es widersprüchliche Erfahrungen bei Studien mit anderen Betablockern [39,40].

In Teilprojekt 3 wurden als primärer Endpunkt Geburtsgewichte nach Exposition mit Metoprolol oder Bisoprolol Therapie im 2. und/ oder 3. Trimenon unter Ausschluss der Fälle mit Präeklampsie untersucht. Nach Langzeittherapie mit einem Betablocker im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven Kontrollgruppe wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine intrauterine Wachstumsrestriktion beobachtet. Auch im Vergleich zu einer Methyldopa-Therapie im gleichen Zeitraum bestand ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht, wenn auch in etwas geringerem Maße.

Bei der Auswertung der Methyldopa-exponierten Schwangerschaften mit chronischer Hypertonie, d.h. mit Methyldopa-Therapie mindestens im 1. Trimenon,

fanden wir im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven Kontrollgruppe ebenfalls ein vermindertes Geburtsgewicht. Allerdings konnten wir beim Vergleich von Methyldopa-Monotherapie mit Metoprolol-Monotherapie keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Bei diesen Studien lag der Fokus auf einer Exposition im 1. Trimenon und im Gegensatz zu den Ergebnissen des Teilprojektes 3 wurden Schwangerschaften mit Präeklampsie nicht ausgeschlossen.

8.2.2 Häufigkeit und Ausmaß von Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom Expositionszeitfenster (Trimenon)

Eine Frühgeburtlichkeit trat signifikant häufiger bei hypertensiven Frauen nach Methyldopa oder Betablocker-Therapie auf als bei nicht-hypertensiven Frauen. Dies wurde sowohl im Teilprojekt 2 als auch im Teilprojekt 3 beobachtet. Die Rate an Frühgeburten war in beiden Kohorten (Betablocker und Methyldopa) nach Exposition im 2./3. Trimenon statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur normotonen Vergleichsgruppe. Dies war trotz Ausschluss der besonders komplikationsträchtigen Schwangerschaften mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom zu beobachten. Es könnte ein Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung Hypertonie oder damit assoziierte Begleiterkrankungen als Risikofaktor für Frühgeburt an sich sein. Beim Vergleich von im 2./3. Trimenon mit Betablocker oder Methyldopa exponierten Schwangerschaften (Teilprojekt 3) bestand allerdings kein Unterschied in der Frühgeburtlichkeit mehr.

Unklar bleibt derzeit, warum in der Sensitivitätsanalyse der Methyldopastudie (Vergleich einer Monotherapie Methyldopa mit einer Metoprolol-Monotherapie bei chronischer Hypertonie im Teilprojekt 2) ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nachgewiesen wurde. Insbesondere das Risiko für eine frühe Frühgeburt war bei den Methyldopa-exponierten Schwangerschaften erhöht.

Zusammenfassende Diskussion der sekundären Endpunkte

Die häufig widersprüchlichen Ergebnisse für die untersuchten Endpunkte in der Literatur und bei unseren Studien lassen sich am ehesten durch das Problem erklären, vergleichbare Gruppen mit einer ausreichenden Fallzahl zu finden. Das Risiko für eine fetale Wachstumsrestriktion bei Frauen mit chronischer Hypertonie ist nur teilweise auf die erhöhten Präeklampsieraten zurückzuführen und scheint hauptsächlich eine Folge der chronischen Hypertonie zu sein [41]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus England konnte gezeigt werden, dass die Wachstumsrestriktion von der Blutdruckkontrolle bzw. Schwere der Hypertonie im 1. Trimenon abhängt [42]. Leider lagen uns keine aussagefähigen Daten zum Schweregrad der Hypertonie vor. Die mütterlichen Charakteristika der einzelnen bei

uns untersuchten Gruppen legen nahe, dass die beobachteten Unterschiede der Ergebnisse durch weitere Einflussfaktoren, die wir nicht berücksichtigen konnten, bedingt sind, wie möglicherweise häufigere Komorbiditäten oder eine schwerere Erkrankung der mit Methyldopa exponierten Frauen.

8.3 Soll-Ist-Vergleich, Erreichen der tatsächlichen Vorhabensziele

Das Ziel des Projektes war die Untersuchung von Schwangerschaftsverläufen nach antihypertensiver Therapie unter besonderer Berücksichtigung der relevanten Expositionszeiträume für die folgenden Endpunkte: Fehlbildungs- und Spontanabortrisiko, neonatale Symptome sowie fetotoxische Effekte nach Anwendung von RAS-Inhibitoren. Die Auswertung der beim PVZ Embryotox erfassten Schwangerschaften konnte wie geplant durchgeführt werden. In einer Kooperation mit der Kindernephrologie der Charité konnte in einem retrospektiven Ansatz die medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft bei Kindern der kindernephrologischen Ambulanz ermittelt werden. Hierbei ergaben sich keine Hinweise auf eine antihypertensive Therapie mit RAS-Inhibitoren als mögliche Ursache einer arteriellen Hypertonie oder Niereninsuffizienz im Kindesalter. Daher, wurde das Teilprojekt 5 zum Langzeit-FUP nach RAS-Inhibitor-Exposition aufgrund der geringen Fallzahl dieser prospektiven Kohorte und der zu erwartenden ebenfalls geringen Rücksendequote nicht durchgeführt. Weitere externe Kooperationen mit dem Ziel der Fallzahlerhöhung erwiesen sich - abgesehen von einzelnen ENTIS-Zentren, die sich am Teilprojekt 4 beteiligt haben - nicht als zielführend.

Die Aufarbeitung der bereits archivierten Fälle und Kontrollen erwies sich als wesentlich aufwendiger als geplant. Dies lag u.a. an den erforderlichen Plausibilitätsprüfungen der komplexen medikamentösen Therapien und den Komorbiditäten. Etwa 20% der Schwangeren hatten 3 oder mehr Antihypertensiva eingenommen, so dass eine Aufarbeitung der antihypertensiven Komedikation erforderlich war, die weit über das hinausging, was bei Studien zu anderen Arzneimittelgruppen bisher üblich und möglich war. Zusätzlich zu den im Projektantrag definierten Fragestellungen haben wir uns daher entschieden, zunächst zu untersuchen, mit welchen für eine Schwangerschaft potentiell inadäquaten Antihypertensiva die im PVZ Embryotox erfassten Frauen zu Beginn der Schwangerschaft behandelt waren (Teilprojekt 1).

Eine Aktualisierung der Auswertung im Teilprojekt 1 unter Berücksichtigung der im Studienzeitraum neu erfassten Fälle erfolgt derzeit. Eine Publikation der Ergebnisse ist zeitnah geplant. Hierbei muss erörtert werden, in wie weit die von Embryotox erfassten antihypertensiv behandelten Schwangeren repräsentativ für alle

Frühschwangeren mit Antihypertensivtherapie sind. Hier ist ein Vergleich mit Verordnungsstatistiken geplant. Anzunehmen ist, dass inadäquat Exponierte (vor allem mit RAS-Inhibitoren) bei Embryotox überrepräsentiert sind, weil hierzu – nach ungeplant eintretender Schwangerschaft – größerer Informationsbedarf besteht als bei Schwangerschaftskompatibler Medikation.

Das Teilprojekt 2 zum Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte konnte wie geplant abgeschlossen werden. Bei der Auswertung der Calciumantagonisten haben wir uns aufgrund der relativ geringen neuen Fallzahlen seit unserer letzten Auswertung [15] auf Amlodipin beschränkt, das außerhalb der Schwangerschaft häufig verwendet wird, zu dem aber keine umfassenden Erfahrungen zur Sicherheit bei Schwangeren vorliegen. Zusätzlich wurden (aufgrund fehlender Erfahrungen zur Schwangerschaft) 32 prospektiv erfasste mit Ivabradin exponierte Schwangerschaften ausgewertet. Ivabradin ist zwar kein Antihypertensivum, wurde jedoch von Frauen in Kombination mit den untersuchten antihypertensiven Arzneimitteln eingenommen.

Einander (anscheinend) widersprechende Ergebnisse der im Rahmen des vorliegenden Projektes durchgeführten Studien sind am ehesten auf die jeweiligen Einschlusskriterien zurückzuführen. Hierzu zählt beispielsweise, dass in den Teilprojekten 1 und 2 nur Patientinnen mit präexistenter Hypertonie und antihypertensiver Therapie im 1. Trimenon eingeschlossen wurden. Bei den Studien zum 2./3. Trimenon mit dem Schwerpunkt auf neonataler Symptomatik und Geburtsgewicht waren zusätzlich Schwangere mit Gestationshypertonie, aber nicht mit Präeklampsie, in der Studienkohorte. Insofern können Unterschiede der Einschlusskriterien zu unterschiedlichen Ergebnissen bei den neonatalen Befunden einschließlich Körpermaßen des Neugeborenen geführt haben.

Generell muss bei Vergleichen von (in der Fachliteratur publizierten) Studienergebnissen die Heterogenität der Gruppen aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien beachtet werden.

Das Scheitern der ursprünglich geplanten Kooperationen mit geburtsmedizinischen bzw. pränataldiagnostischen Institutionen bzw. Fachverbänden (DEGUM, GerOSS, IQTIG) trotz intensiver Bemühungen und auch Interesse der jeweiligen Institutionen zeigt den Mangel an informativen Datenquellen für qualitativ hochwertige Studien zur Sicherheit von Arzneimitteln auf.

Grenzen zeigen sich auch deutlich bei unserem Ansatz, Eltern von Kindern der kindernephrologischen Ambulanz der Charité zur Mitarbeit zu gewinnen. Den qualitativ hochwertigen klinischen Dokumentationen steht der geringe Rücklauf der Fragebögen zur Medikation der um Jahre zurückliegenden Schwangerschaften gegenüber.

Ein weiterer Punkt ist die von uns in den letzten Jahren beobachtete zunehmende Sensibilität hinsichtlich Datenschutz, die in zunehmendem Maße das Einholen von Verlaufsdaten nach Abschluss der Schwangerschaft erschwert. Hier bemühen wir uns um Intensivierung der Information von Patientinnen und Fachkreisen, um das Verständnis für die Notwendigkeit einer Follow-up Prozedur zu erhöhen.

Ernüchternd war die schwache Beteiligung anderer ENTIS-Zentren, die ein Licht auf die personelle Ausstattung in anderen Ländern wirft.

Diese wider Erwarten ausgeprägten Defizite bei den projektierten Kooperationen unterstreichen auf der anderen Seite die Einzigartigkeit der kumulativ wachsenden Embryotox-Datenbank, die nicht nur in Deutschland, sondern auch international ihresgleichen sucht – sowohl hinsichtlich der Anzahl als auch der Datenqualität und des Produkt-übergreifenden Ansatzes, der Voraussetzung für vergleichende Studien bzw. vergleichende Risikobewertungen ist.

Bei aller oben wiederholt angesprochenen Enttäuschung über – auch innerhalb des Embryotox-Datenbestandes – geringe Kohortengrößen muss unterstrichen werden, dass kaum eine der andernorts publizierten Studien höhere Fallzahlen exponierter bzw. betroffener Kinder/Feten aufwies – abgesehen von Unzulänglichkeiten bei der Beschreibung von Expositionsdetails und Neugeborenen-Befunden insbesondere bei Auswertungen von Rezepteinlöse- und anderen Versorgungsdatenbanken.

Auch bei einem Forschungsprojekt mit deutschen Versichertendaten, an dem Embryotox beteiligt ist, lagen die dort identifizierten Zahlen spezifisch exponierter Schwangerer nicht über der Größenordnung der von Embryotox erfassten Fallzahlen – bei allerdings deutlich geringerer Dokumentationsqualität.

Zusammengefasst lässt sich aus dem unbefriedigenden Ergebnis der o.g. Kooperationsansätze lernen, dass für die speziellen Bedürfnisse der Erforschung der AMTS in der Schwangerschaft hohe Ansprüche an die Dokumentation von mütterlichen und kindlichen Charakteristika gestellt werden müssen und eigentlich nur jene einschlägigen Datenbanken hierfür infrage kommen, die ursprünglich für Mutter-Kind-Zusammenhänge angelegt waren. In Zukunft sollte daher das Konzept Embryotox weiter ausgebaut werden, u.a. indem seine Nutzung durch Patientinnen und Fachkreise offensiver beworben wird und andererseits darauf hingewirkt wird, dass die systematische Post-marketing Surveillance nicht beim Arzneimittelhersteller liegt, sondern unabhängig von diesem von Produkt-unabhängigen Fachzentren wie Embryotox durchgeführt wird.

8.4 Gesamtbeurteilung

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

Das Risiko für neonatale Symptome wie Bradykardien, Hypoglykämien oder Atemstörungen nach Betablocker-Therapie am Ende der Schwangerschaft war geringer als erwartet. Weiterhin konnten wir auch nach Ausschluss von Schwangerschaften mit einer Präeklampsie eine Wachstumsrestriktion nach Betablockertherapie im 2./3. Trimenon nachweisen.

Das Fetopathierisiko nach einer Therapie mit einem RAS-Inhibitor im 2./3. Trimenon konnten wir präziser quantifizieren. Mit dem jetzt erweiterten Datenbestand und der erstmaligen Auswertung von ACE-Inhibitoren in der zweiten Schwangerschaftshälfte, konnten die 2015 publizierten Ergebnisse zu Sartanen erweitert werden. Das Risiko nach fortgesetzter Gabe eines AT-1-Antagonisten ist deutlich höher als nach einer ACE-Inhibitor-Therapie.

Der Anteil an 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 alpha-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 sind.

Die im Rahmen des Projekts durchgeführten Studien beruhen auf der Auswertung archivierter und während der Projektlaufzeit neu identifizierter Schwangerschaftsverläufe unter oder nach Exposition mit den ausgewählten Antihypertensiva. Zur Realisierung des Vorhabens konnte auf die umfangreiche Datenbank des PVZ Embryotox, auf die etablierten Methoden der Rekrutierung von Schwangeren im Rahmen der Beratung, der standardisierten Dokumentation und der Qualitäts- und Plausibilitätskontrollen der Daten zurückgegriffen werden. Im

Gegensatz zu den zahlreichen Verschreibungs- oder Registerstudien zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft, beruhen die Studien des PVZ Embryotox auf zeitnah protokollierten Angaben zur tatsächlichen Arzneimittelanwendung während der Schwangerschaft.

Einige Teilprojekte waren multizentrisch angelegt. Leider war es nicht erfolgversprechend, die Fallzahlen für seltener eingesetzte Antihypertensiva im Teilprojekt 2 durch eine Kooperation mit anderen ENTIS-Zentren zu vergrößern. Für das Teilprojekt 4 konnten weitere ENTIS-Zentren ihre Fälle beitragen, jedoch war die Zahl der zusätzlich akquirierten Fälle sehr gering. Trotz umfangreicher Bemühungen war eine Zusammenarbeit mit weiteren Kooperationspartnern (GerOSS, IQTIG, WIdO, DEGUM etc.) nicht zielführend. Von den wenigen im Rahmen der DEGUM-Kooperation gemeldeten RAS-Inhibitor-Fällen waren einige bereits bei Embryotox erfasst. Dies könnte eventuell ein Hinweis darauf sein, dass eine RAS-Inhibitoren- Fetopathie insgesamt doch sehr selten zu sein scheint. Unter Umständen tragen auch die Sorge vor juristischen Folgen der kontraindizierten Therapie bzw. dem möglichen Vorwurf eines Behandlungsfehlers zur den Problemen bei der Erfassung bzw. der niedrigen Rücklaufquote der Fragebögen bei. Leider werden immer noch, auch nach Abschluss der Studie über RAS-Inhibitoren in 2018 neue Schwangerschaften mit Fetopathie-Symptomen in der Schwangerschaft registriert.

Die Auswertung der Studien erfolgte mithilfe aktueller statistischer Methoden in Zusammenarbeit mit Prof. R. Meister von der Beuth Hochschule Berlin. Im Rahmen des Antihypertensivaprojektes waren die Unterschiede in den maternalen Charakteristika zwischen den exponierten und den Kontrollschwangerschaften teilweise deutlich größer als bei den bisher von uns durchgeführten Studien. Die relevanten Störfaktoren mussten daher bei der Auswertung entsprechend berücksichtigt werden. Die hierbei entwickelten Methoden wie die „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW) stehen dem Institut für weitere Projekte zur Verfügung.

Obwohl die ausgewerteten Fallzahlen in den einzelnen Teilprojekten insgesamt kleiner waren als erwartet, so waren sie im Vergleich zu andernorts publizierten Registerstudien zu Antihypertensiva doch erstaunlich groß. Beispielsweise gehören unsere Studien zu Bisoprolol oder den AT-1-Antagonisten bzw. der RAS-Fetopathie oder zu Amlodipin und Ivabradin zu den größten bisher publizierten Studien bzw. Fallserien.

9 Gender Mainstreaming Aspekte

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

10 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Die Ergebnisse des vorliegenden Forschungsprojekts zur Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft wurden bzw. werden in englischsprachigen peer reviewed Fachzeitschriften veröffentlicht. Die Teilprojekte zum 1. Trimenon zur Exposition mit Methyldopa, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten und Bisoprolol konnten jeweils in hochrangigen Journals publiziert werden. Die entsprechenden Abstracts sind über Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) frei zugänglich.

Die Manuskripte der Teilprojekte zur Anwendung von RAS-Inhibitoren im 2./3. Trimenon sowie der neonatalen Symptome nach Betablocker-Exposition werden derzeit finalisiert. Geplant ist darüber hinaus die Veröffentlichung von 2 Fallserien zu Amlodipin und Ivabradin, nach Vervollständigung der noch ausstehenden Falldatensätze bis Ende Dezember.

Weiterhin wurden 3 Abstracts bei internationalen Tagungen (European Teratology Society, ISSHP) als Vortrag angenommen und 2 weitere als Poster vorgestellt. Die Ergebnisse der neuen statistischen Auswertungsmethoden wurden auf dem Biometrischen Kolloquium als Poster präsentiert und im Dezember 2018 ist ein Vortrag auf dem Biometrischen Kolloquium in Berlin vorgesehen.

Die Ergebnisse der Studien zu Antihypertensiva werden auf verschiedenen Fortbildungsveranstaltungen, insbesondere gynäkologischen, der Fachöffentlichkeit vorgetragen. Die Studienergebnisse fließen auch in die Aktualisierung der entsprechenden Arzneimittelinformationssseiten der Internetseite embryotox.de ein (Beispiel siehe Anhang 13.14) und sind so für die Allgemeinheit, Fachkreise und Patientinnen oder Patienten, zugänglich. Weiterhin werden die Ergebnisse bei der täglichen Beratung im PVZ Embryotox berücksichtigt.

Auch über den Förderzeitraum hinaus werden exponierte Schwangerschaften protokolliert und die im Rahmen dieses Vorhabens gewonnenen Erkenntnisse ggf. zu späterer Zeit mit den dann kumulativ gewachsenen Datensätzen erneut überprüft. Die im Rahmen dieses Forschungsvorhabens entwickelten methodischen Ansätze können in künftigen Studien berücksichtigt werden. Erfahrungen mit den Kooperationspartnern bzw. den Einschränkungen der Einbeziehung der betreffenden externen Datenbanken können bei der Konzipierung künftiger Forschungsprojekte berücksichtigt werden.

11 Verwertung der Projektergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten Studien fließen unmittelbar in die tägliche Beratung von Ärztinnen und Ärzten in Klinik und Praxis und in die Aktualisierung der betreffenden Seiten unserer allgemein zugänglichen Informationsangebote unter embryotox.de ein (Siehe Anhang 13.14). Die Publikation der Ergebnisse in Fachzeitschriften trägt weit über die individuellen Beratungen des PVZ Embryonaltoxikologie hinaus zur Vermeidung von Fehlentscheidungen im klinischen Alltag auch im internationalen Kontext bei. Die Ergebnisse der Studien erhöhen die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Schwangeren und tragen dazu bei, ggf. lebenslange Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder durch inadäquate Behandlungen einer mütterlichen Hypertonie zu vermeiden. Konkret erleichtern die Ergebnisse der Studien die Therapiewahl und vermeiden unnötige Therapiewechsel sowie pränataldiagnostische Eingriffe oder sogar Abbrüche von Schwangerschaften aufgrund einer Risikoüberschätzung. Die Ergebnisse sind zusätzlich relevant für alle Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann. Die Studien tragen zur Entscheidungssicherheit bei Frauen mit Kinderwunsch unter einer kritischen Therapie mit RAS-Inhibitoren bei und ermöglichen eine bessere Risikoeinschätzung unter Berücksichtigung der individuellen Situation.

Die im Rahmen des Projekts in Kooperation mit der Beuth-Hochschule Berlin etablierten und weiter entwickelten statistischen Methoden stehen auch für andere Forschungsprojekte zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft zur Verfügung, sowohl im PVZ Embryonaltoxikologie als auch in anderen Arbeitsgruppen.

12 Publikationsverzeichnis

Veröffentlichungen in peer-reviewed journals:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Allignol A, Meister R. Comparison of propensity score methods used in the analysis of rare events in pregnancy (under review in Biometrical Journal)

Vorträge auf nationalen und internationalen Tagungen:

1. Maria Hoeltzenbein, Evelin Beck, Anne-Katrin Fietz, Juliane Wernicke, Christof Schaefer, Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective observational cohort study. 28th Conference of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS), September 2-5, 2017, Budapest, Hungary. Reproductive Toxicology, 2017 (72), 204 (oral presentation)
2. Maria Hoeltzenbein, Evelin Beck, Anne-Katrin Fietz, Juliane Wernicke, Christof Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective observational cohort study. International society for the study of hypertension in pregnancy, 7.9.2017, Berlin. Pregnancy Hypertension, 2017 (9), 21 (oral presentation)

3. Maria Hoeltzenbein, Tatjana Tissen-Diabaté, Anne-Katrin Fietz, Marjann Schäfer, Angela Kayser, Corinna Weber-Schoendorfer, Evelin Beck, Reinhard Meister, Christof Schaefer. Challenges in analysis of antihypertensive exposures and birth defect rates in women with chronic hypertension: an evaluation of the German Embryotox Database. 3rd International Joint Meeting of ENTIS and OTIS, 4.-8.9.2018 Newcastle, UK. Reproductive Toxicology, 2018(80), 134 (oral presentation)
4. Corinna Weber-Schoendorfer, European Network of Teratology Information Services (ENTIS) Meeting, Newcastle, UK, 7.9.2018: Vorstellung der vorläufigen Ergebnisse des Teilprojektes 4 (Fetopathie nach RAS-Inhibitor Exposition im 2./3. Trimenon.
5. Die aktuellen Ergebnisse werden regelmäßig im Rahmen von Vorträgen auf wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt. Beispielsweise auf Fortbildungsveranstaltungen der Arzneikommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (z.B. in Rostock am 24.10.18), dem Patientensicherheits-Kongress in Berlin (19.10.18), dem Perinataalkongress in Hamburg (17.11.18) und vor allem auch in der Lehre für Medizinstudierende der Charité, für die das PVZ im Rahmen des Curriculums als Pflichtveranstaltung ein eigenes Seminar zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft entwickelt hat und regelmäßig abhält.

Geplante Vorträge:

Tatjana Tissen-Diabaté, Anne-Katrin Fietz

Comparison of propensity score methods used in the analysis of rare events

Kolloquium statistische Methoden in der empirischen Forschung, Berlin, Vortrag am 18.12.2018.

Diverse Vorträge wurden bereits für 2019 zugesagt, z.B. Fortbildungsveranstaltungen der Uni-Kliniken in Jena und Halle sowie weitere Veranstaltungen für Ärztinnen und Ärzte der AkdÄ in Hessen und Niedersachsen.

Abstracts:

1. Tissen-Diabaté, Tatjana; Fietz, Anne-Katrin; Hoeltzenbein, Maria; Padberg, Stephanie; Meister, Reinhard. Comparison of propensity score methods in the analysis of rare events in pregnancy: challenges in treatment effect estimation. 64. Biometrisches Kolloquium, Frankfurt, 25.-28. März 2018 (Poster)
2. 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. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management

(ICPE 2018), August 22-26, 2018, Prague, Czech Republic, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018; 27:231-232. (Poster)

3. Maria Hoeltzenbein, Tatjana Tissen-Diabaté, Anne-Katrin Fietz, Marjann Schäfer, Angela Kayser, Corinna Weber-Schoendorfer, Evelin Beck, Reinhard Meister, Christof Schaefer. Challenges in analysis of antihypertensive exposures and birth defect rates in women with chronic hypertension: an evaluation of the German Embryotox Database.: 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Humangenetik, 6.-8.3.2019, Weimar (Abstract eingereicht)

Promotionen und Masterarbeiten:

1. Juliane Wernicke, Promotion 2017, Universitätsmedizin Charité: "Zur Sicherheit einer antihypertensiven Therapie mit Methyldopa im ersten Trimenon der Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung des Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisikos".
2. Marjann Schaefer, Masterarbeit 2017 (M.Sc.in Toxikologie): „Entwicklung der antihypertensiven Medikation zu Beginn der Schwangerschaft: eine Auswertung des Pharmakovigilanzentrums für Embryonaltoxikologie“.
3. Yasmine Althaus, Amlodipin im 1. Trimenon, Laufende Masterarbeit (M.Sc.in Toxikologie)
4. Svenja Börning. Laufende Promotion, deskriptive weitergehende Auswertung der Fragebögen zur mütterlichen Therapie in der Schwangerschaft von Kindern, die mit ausgewählten Diagnosen in der kindernephrologischen Ambulanz der Charité behandelt wurden.

Prof. Dr. med. Christof Schaefer

(Ärztliche Leitung PVZ Embryonaltoxikologie; Projektleitung)

13 Anhang

13.1 Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitoren
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker,
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist („Sartan“)
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Embryotox	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin
EUROCAT	European concerted action on Congenital Anomalies and Twins
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
ET	Errechner (Geburts-) Termin
FUP	Follow-up
GerOSS	German Obstetric Surveillance System
HR	Hazard Ratio
I _r -Kanal	Ionenkanal „funny“
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQR	Interquartilsabstand
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
KI	Konfidenzintervall
LR	Letzte Regelblutung
OR	Odds Ratio
PS	Propensity Score
PVZ	Pharmakovigilanzzentrum
RAS	Renin-Angiotensin-System
Sartan	AT1-Antagonist, bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist/Blocker
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard Deviation Score
SNiP	Study of Newborn in Pomerania
SSW	Schwangerschaftswoche
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
SSW	Schwangerschaftswoche

13.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 7.1-1: Antihypertensive Medikationsmuster im 1. Trimenon	19
Abbildung 7.1-2 Anzahl der während der gesamten Schwangerschaft eingenommenen Antihypertensiva pro Patientin.....	20
Abbildung 7.6-1 Verteilung der Propensity Scores bei den ACE-Hemmer Exponierten und Kontrollen.....	42
Abbildung 7.6-2 Kovariablen-Vergleich vor und nach Gewichtung.....	42
Abbildung 7.6-3 Simulation.....	44
Abbildung 7.6-4 Cluster-Analyse	45
Abbildung 8.1-1 Fehlbildungsrisiko nach Einnahme von RAS-Inhibitoren im 1. Trimenon.....	47
Abbildung 8.1-2 Antihypertensive Komedikation in der ACE-Hemmer-Studie..	48

13.3 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 7.2-1 Schwangerschaften mit Metoprolol Monotherapie.....	24
Tabelle 7.2-2 Neonatale Charakteristika nach Amlodipin-Exposition	26
Tabelle 7.2-3 Ivabradin-exponierte Schwangerschaften.....	28
Tabelle 7.3-1 Schwangerschaftsausgang nach Exposition mit Betablockern im 2./3. Trimenon.....	30
Tabelle 7.3-2 Mütterliche Charakteristika bei Exposition mit Betablockern im 2./3. Trimenon.....	30
Tabelle 7.3-3 Neonatale Charakteristika nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon.....	31
Tabelle 7.3-4 Geburtsgewicht nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon..	33
Tabelle 7.3-5 Postnatale Symptome nach Betablockereinnahme im 2./3. Trimenon.....	34
Tabelle 7.4-1 Schwangerschaften mit RAS-Inhibitor Fetopathie	36

13.4 Literaturverzeichnis

1. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:i1753.
2. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al. *Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014.
3. Kersten I, Lange AE, Haas JP, et al. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIIP-study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:75.
4. Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, et al. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens*. 2014; 32(3):454-463.
5. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2018; 27(6):314-340.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-1324.
8. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(8):576-598.
9. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(1):174-184.
10. Nadeem S, Hashmat S, Defreitas MJ, et al. Renin Angiotensin System Blocker Fetopathy: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium Report. *J Pediatr*. 2015; 167(4):881-885.
11. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017; 70(1):201-208.
12. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz A-K, et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors – Treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13:65-71.
13. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107(8):679-687.
14. Hoeltzenbein M, Fietz AK, Kayser A, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: An observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27:231-232.
15. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26(1):24-30.
16. EUROCAT. European surveillance of congenital anomalies: Prevalence Tables. 2017; <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetable>. Accessed 2017/9/27.
17. Haghikia A, Tongers J, Berliner D, et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol*. 2016; 216:165-167.
18. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance

- paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(6):951-962.
19. Babic Z, Gabric ID, Pintaric H. Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77(4):522-525.
 20. Demir S, Tufenk M, Karakaya Z, et al. The treatment of heart failure-related symptoms with ivabradine in a case with peripartum cardiomyopathy. *International cardiovascular research journal.* 2013; 7(1):33-36.
 21. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012; 60(2):444-450.
 22. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [July 23rd 2014]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
 23. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, et al. 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):822-830.
 24. Xu R, Hou J, Chambers CD. The impact of confounder selection in propensity scores when applied to prospective cohort studies in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2018; 78:75-80.
 25. Padberg S, Tissen-Diabate T, Dathe K, et al. Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2018; 77:122-129.
 26. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Late Pregnancy beta Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics.* 2016; 138(3):e20160731.
 27. Shimada C, Akaishi R, Cho K, et al. Outcomes of 83 fetuses exposed to angiotensin receptor blockers during the second or third trimesters: a literature review. *Hypertens Res.* 2015; 38(5):308-313.
 28. Spaggiari E, Heidet L, Grange G, et al. Prognosis and outcome of pregnancies exposed to renin-angiotensin system blockers. *PrenatDiagn.* 2012; 32(11):1071-1076.
 29. Klaassen I, Kemper MJ. Oligohydramnion. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2010; 158(12):1224-1230.
 30. Guron G, Molne J, Swerkeresson S, et al. A 14-year-old girl with renal abnormalities after brief intrauterine exposure to enalapril during late gestation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(2):522-525.
 31. Loos S, Kemper MJ. Causes of renal oligohydramnios: impact on prenatal counseling and postnatal outcome. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(4):541-545.
 32. Gamillscheg L. *Renales Oligohydramnion. Inzidenz, Ursachen und Prognose:* Medical University of Graz, Medical University of Graz; 2013.
 33. Spiro JE, Konrad M, Rieger-Fackeldey E, et al. Renal oligo- and anhydramnios: cause, course and outcome--a single-center study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(2):327-336.
 34. Grijseels EW, van-Hornstra PT, Govaerts LC, et al. Outcome of pregnancies complicated by oligohydramnios or anhydramnios of renal origin. *Prenat Diagn.* 2011; 31(11):1039-1045.
 35. Sarganas G, Schaffrath Rosario A, Niessner C, et al. Tracking of Blood Pressure in Children and Adolescents in Germany in the Context of Risk Factors for Hypertension. *Int J Hypertens.* 2018; 2018:8429891.
 36. Kurbasic A, Fraser A, Mogren I, et al. Maternal hypertensive disorders of pregnancy and offspring risk of hypertension: a population-based cohort and sibling study. *Am J Hypertens.* 2018; in press.
 37. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 12(6):541-547.
 38. Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J.* 1983; 4 Suppl G:35-40.
 39. Xie RH, Guo Y, Krewski D, et al. Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG.* 2014; 121(9):1090-1096.

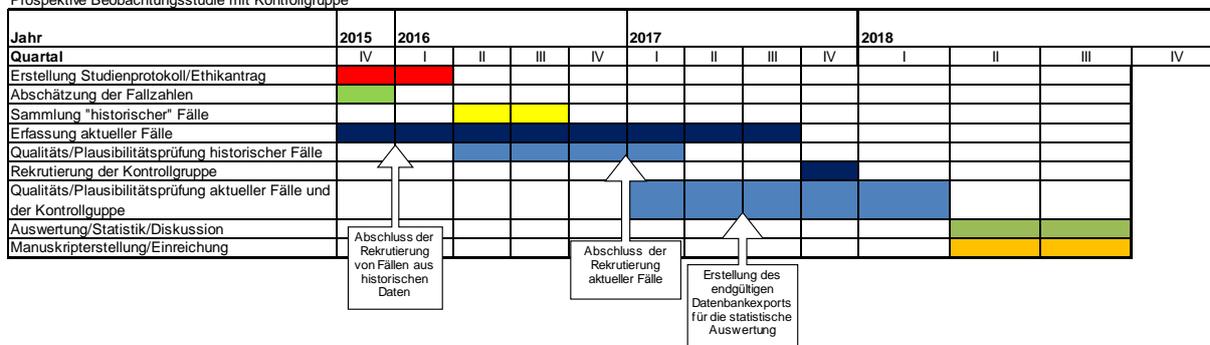
-
40. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. beta-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ open*. 2012; 2(4).
 41. Webster LM. Re: Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. A. M. Panaitescu, A. Syngelaki, N. Prodan, R. Akolekar and K. H. Nicolaides. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 228-235. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(2):155.
 42. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, et al. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(3):337 e331-337 e337.

13.5 Arbeits- und Zeitplan

Arbeits- und Zeitplan

Teilprojekt: Prospektive Kohortenstudie

Prospektive Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe



Follow-Up Fragebogen, der 8 Wochen nach errechnetem Geburtstermin verschickt wird (Vorder- und Rückseite)



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



Fragebogen C Geschäftszeichen:

Follow-Up-Angaben von: Fachrichtung:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Anwendungszeitraum von ... bis ...	Dosis

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft nein ja welche:

Impfstoff (Handelsname): Impfdatum: Chargen-Nr.:

Nebenwirkungen nach Impfung (z.B. Rötung, Fieber) nein ja

Details:

» **Schwangerschaftsverlauf**

Folsäure nein ja Handelsname: von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann:

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann:

Ultraschall unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge normal vermindert erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut nein ja

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie nein ja

Details/Ergebnisse:

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“) nein ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft nein ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst nein ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten. Medikamentöse Behandlung tragen Sie bitte in die obige Tabelle ein.

.....

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
 Charité Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin
 Tel.: 030-450525700, Fax: 030-450525902, E-Mail: embryotox@charite.de

1/2

01|16

Geschäftszeichen:

> SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG

Errechneter Geburtstermin:

 Lebendgeburt Fehlgeburt/Totgeburt Datum: Schwangerschaftswoche: Schwangerschaftsabbruch Datum: Schwangerschaftswoche:Grund für Schwangerschaftsabbruch mütterliche Erkrankung kindliche Auffälligkeiten persönliche Gründe

Details und ggf. Befunde:

> GEBURT spontan Kaiserschnitt assistiert/eingeleitet mit: in Vollnarkose mit Regionalanästhesie (z.B. PDA)

Komplikationen bzw. Gründe für geburtshilfliche Eingriffe:

> KIND männlich weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung:

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Apgar-Zahl (1'/5'/10'): pH-Wert (Nabelarterie):

Auffälligkeiten beim Kind nein ja

Welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

Datum der Krankenhausentlassung des Kindes:

U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): Datum: steht noch aus unauffällig auffällig

Körpermaße bei der U3: Gewicht: Länge: Kopfumfang:

Details zur U3 (bitte ggf. Befunde beilegen):

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:

Voll gestillt nein ja bis wann:Teil gestillt nein ja von: bis:**> KINDERARZT/ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

> DATENSCHUTZ

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei.

Für Fachkreise: Bitte reichen Sie diesen an Ihre Patientin weiter.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

13.7 Pädiatrisch-nephrologischer Ansatz

Einverständniserklärung und Beispielbriefe an Familien/Kinder sowie an Jugendliche der kindernephrologischen Ambulanz und ein Informationsblatt zum Datenschutz

<p><small>KfH-Nierenzentrum · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin</small></p>	 <p>KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Gemeinnützige Körperschaft</p>
<p>Unser Zeichen / E-Mail KB Dominik.Mueller@kfh-dialyse.de</p>	<p>Telefon / Telefax 030-45016138</p>

KfH-Nierenzentrum
für Kinder und Jugendliche

in der Charité, Campus Virchow-Klinikum,
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Nephrologie

Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Telefon 030 450516138
Telefax 030 450516904
www.kfh.de/kinderdialyse-berlin

Ärztliche Leitung:
Prof. Dr. med. Dominik Müller
Facharzt für Kinderheilkunde
Zusatzbezeichnung Kindernephrologie

Einverständniserklärung zur Unterstützung des gemeinsamen Projektes zwischen dem Institut für Embryonaltoxikologie der Charité und der kindernephrologischen Sprechstunde des KfH

Sehr geehrte Eltern,

das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie möchte in einem gemeinsamen Projekt mit unserem KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche, Campus Virchow Klinikum, eine Beobachtungsstudie durchführen.

Dazu brauchen wir Ihre Unterstützung und bitten um die

Einwilligung zur Datenverwendung zum Zwecke der Beobachtungsstudie zwischen Embryonaltoxikologie der Charité und kindernephrologischer Sprechstunde des KfH.

Datenverwendung zum Zwecke der Beobachtungsstudie

Ich bin/wir sind damit einverstanden, dass meine/unsere Daten, im Rahmen der wissenschaftlichen Kooperation auf verschlüsseltem Übertragungsweg an die Charité weitergeleitet werden.

Diese Entscheidung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des gesetzlichen Vertreters

Sollte Ihrerseits kein Interesse an einer Teilnahme bestehen, so schicken Sie dieses Anschreiben bitte kommentarlos zurück.

Mit freundlichen Grüßen

KfH Kuratorium für Dialyse
und Nierentransplantation e.V.

Dominik Müller

Prof. Dr. med. D. Müller
Leitender Arzt

Vorsitzender des Präsidiums: Prof. Dr. med. Ulrich Frei
Vorstand: Prof. Dr. med. Dieter Bach (Vorsitzender), Thorsten Ahrend, Dr. jur. Katrin Remes
Sitz: Neu-Isenburg | Registergericht: Amtsgericht Offenbach am Main VR 1773



CharitéCentrum für Therapieforschung

Embryonaltoxikologie | Charité – Universitätsmedizin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

**Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie**
Leitung: Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Telefon: 030/450 525 702
Telefax: 030/450 525 902
E-Mail: embryotox@charite.de
www.embryotox.de

Sehr geehrte Familie,

wir bitten Sie um ihre Mithilfe. Sie sind bzw. waren mit Ihrem Kind in der Sprechstunde der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité in Behandlung. Zusammen mit der kinder-nephrologischen Ambulanz untersuchen wir, das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, ob zwischen Nierenerkrankungen oder Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter und behandlungsbedürftigen Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft ein Zusammenhang besteht.

Unser Institut für Embryonaltoxikologie beschäftigt sich mit Fragen der Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft. Da klinische Studien an Schwangeren aus ethischen Gründen meist nicht möglich sind, werten wir Klinik- und Ambulanzberichte sowie Angaben von Patientinnen zur Schwangerschaft aus. Auf diese Weise lassen sich Zusammenhänge zwischen einer Medikamenteneinnahme, dem Schwangerschaftsverlauf sowie der Entwicklung des Kindes analysieren. Zusammen mit der kindernephrologischen Ambulanz möchten wir das Wissen zu Nierenerkrankungen und Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter verbessern. **Daher bitten wir Sie, den beiliegenden Fragebogen sowie die Einverständniserklärung auszufüllen und an uns zurückzusenden.** Ein frankierter Rückumschlag liegt bei. Selbstverständlich werden die personengebundenen Daten vertraulich und nach geltendem Recht behandelt. Details hierzu finden Sie auf der Rückseite dieses Schreibens. Weitere Informationen zu unserer Arbeit finden Sie unter www.embryotox.de

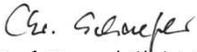
Bei Fragen können Sie uns auch gerne persönlich kontaktieren.

Embryonaltoxikologie: Dr. med. Stephanie Padberg
Tel.: 030-450 525 702; E-Mail: stephanie.padberg@charite.de

Kidernephrologische Ambulanz: Dr. med. Julia Thumfart
Tel.: 030-450 516 138; E-Mail: julia.thumfart@charite.de

Im Voraus bedanken wir uns herzlich für Ihre Mitarbeit, die entscheidend zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft beiträgt.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Christof Schaefer



CharitéCentrum für Therapieforschung

Embryonaltoxikologie | Charité – Universitätsmedizin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

**Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie**
Leitung: Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Telefon: 030/450 525 702
Telefax: 030/450 525 902
E-Mail: embryotox@charite.de
www.embryotox.de

Patienteninformation für Jugendliche (13 bis 16 Jahre alt) zum Projekt der Embryonaltoxikologie und kindernephrologischen Ambulanz

Hallo,

wir bitten dich um deine Mithilfe. Du bist Patient in der Nierensprechstunde der Charité. Wir versuchen herauszufinden, was deine Krankheit ausgelöst haben könnte. Deshalb fragen wir dich, ob du an einer medizinischen Studie teilnehmen möchtest.

Worum geht es in dieser Studie und was musst du machen?

Wir untersuchen den Zusammenhang Nierenerkrankungen und der Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft. In diesem Zusammenhang bitten wir dich und deine Eltern, uns einige Fragen zu deiner Krankheit, deiner Geburt und der Schwangerschaft zu beantworten. Dafür bekommt ihr einmalig einen Fragebogen.

Muss ich an dieser Studie teilnehmen?

Es ist völlig freiwillig, ob du bei der Studie teilnehmen möchtest. Du kannst auch ohne Begründung die Teilnahme ablehnen, ohne dass das Konsequenzen für dich hat. Auch später kannst du deine Meinung ändern. Lass dir ruhig ein paar Tage Zeit. Du bzw. deine Eltern können uns jederzeit Fragen stellen, die wir euch gerne beantworten.

Was passiert mit deinen Angaben?

Für diese Studie werden Daten von dir gesammelt. Dazu gehören Angaben über deine Krankheit, aber auch dein Name, dein Geburtsdatum oder deine Adresse. Alle diese Informationen werden in einer Datenbank gespeichert und später ausgewertet. Es haben nur Mitarbeiter dieser Studie Zugang zu deinen vertraulichen Daten. Auf keinen Fall geben wir die Daten von dir an andere Personen weiter. In möglichen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie wird dein Name nicht genannt.

Hier findest du die Namen der Ärzte, die diese Studie an der Uniklinik Berlin leiten. Sie beantworten Dir auch gerne Deine Fragen:

Embryonaltoxikologie: Dr. med. Stephanie Padberg
Tel.: 030-450 525 702; E-Mail: stephanie.padberg@charite.de

Kindernephrologische Ambulanz: Dr. med. Julia Thumfart
Tel.: 030-450 516 138; E-Mail: julia.thumfart@charite.de

Zustimmung für Jugendliche (13 bis 16 Jahre alt)

Mir wurde die Studie erklärt und ich habe alles verstanden. Meine Angaben sollen dabei helfen, kindliche Nierenerkrankungen besser verstehen zu können. Meine Fragen konnte ich klären. Ich weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ich meine Zusage jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d. h. die personenbezogenen Daten vertraulich behandelt und nicht an andere Personen und Institutionen weitergegeben werden.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie.

Ort/Datum:

Unterschrift des/r Patienten/in:

Patienten-Informationsblatt zur Datenerhebung und zum Datenschutz

- **Warum benötigen wir Ihre Angaben?**

Krankheiten im Kindesalter können in Einzelfällen auch vorgeburtliche Ursachen haben. Beispielsweise können sie im Zusammenhang mit einer Erkrankung der Mutter stehen. Um das Wissen um solche Zusammenhänge zu verbessern, führen wir eine Studie durch, die eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen Nierenerkrankungen bzw. Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter mit einer Medikamenteneinnahme der Mutter während der Schwangerschaft untersucht.

- **Wie wird mit Ihren Daten umgegangen?**

- Ihre personenbezogenen Daten werden ausschließlich in unserem Institut (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin) unter Berücksichtigung der ärztlichen Schweigepflicht gespeichert und bearbeitet. Unser Institut ist Teil der Charité-Universitätsmedizin Berlin, arbeitet unabhängig von der Arzneimittelindustrie und wird überwiegend aus Steuermitteln finanziert.
- Die Auswertung Ihrer Daten im Rahmen wissenschaftlicher Studien erfolgt in pseudonymisierter Form (siehe unten) und im Auftrag der zuständigen Arzneimittelbehörden. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften betrifft vorwiegend statistische Daten. Rückschlüsse auf personenbezogene Daten sind ausgeschlossen.
- Es erfolgt keine Weitergabe Ihrer personenbezogenen Daten an Dritte. Die von uns nach § 63 des Arzneimittelgesetzes geforderte Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen an die zuständige Arzneimittelbehörde des Bundes erfolgt in pseudonymisierter Form.
- Ihre personenbezogenen Daten werden nach 20 Jahren automatisch gelöscht.

Freiwilligkeit der Teilnahme:

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Nur wenn Sie zustimmen, können Sie in die Studie einbezogen werden. Wenn Sie nicht teilnehmen möchten, beeinträchtigt dies nicht Ihre weitere medizinische Behandlung/bzw. die Ihres Kindes. Sie haben keine Nachteile zu befürchten. Sie haben auch später das Recht, Ihre gegebene Einwilligung zur Studienteilnahme oder zur Weiterverarbeitung Ihrer Daten und Proben zu widerrufen und die Studienteilnahme zu beenden, ohne dass die medizinische Standardversorgung beeinträchtigt wird.

Rechtshinweis:

Nach § 7 Berliner Datenschutzgesetz haben Sie für Ihre personenbezogenen Daten das Recht auf Auskunft und Einsichtnahme sowie auf deren Berichtigung, Sperrung und Löschung. Das Einverständnis zur Datenspeicherung und Nutzung können Sie jederzeit, ohne Begründung und ohne nachteilige Folgen für Sie oder Ihr Kind widerrufen.

Begriffserklärung:

Pseudonymisiert: Die Daten werden in verschlüsselter Form verarbeitet und gespeichert. Hierzu werden die Daten mit einer Codenummer versehen. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die hierzu befugten und der (ärztlichen) Schweigepflicht unterliegenden Mitarbeiter Zugriff, die an diesem Projekt beteiligt sind.

Fragebogen der Embryonaltoxikologie und kindernephrologischen Ambulanz

Fragebogen Embryonaltoxikologie und kindernephrologische Ambulanz

> ANGABEN ZUM KIND

Name:..... Vorname:.....
 Diagnose(n) beim Kind:
 Geburtsdatum:..... Schwangerschaftswoche bei Entbindung:
 Geburtsgewicht: Länge: Kopfumfang:
 Auffälligkeiten beim Kind bei/nach der Geburt: nein ja
 Falls ja, welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

> BEFUNDE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Name der Mutter: Vorname: Geburtsdatum:
 Ultraschallbefunde beim ungeborenen Kind unauffällig auffällig
 Fruchtwassermenge vermindert normal erhöht
 Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“) nein ja
 Schwangerschaftsdiabetes nein ja
 Weitere mütterliche Erkrankungen oder Diagnosen, sofern nicht oben angegeben nein ja
 Falls ja, Details zu auffälligen Ultraschall-Befunden (bitte ggf. Befunde beilegen):

> MEDIKAMENTE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Haben Sie während der Schwangerschaft Ihres Kindes Medikamente eingenommen? nein ja
 Falls ja, bitten wir Sie um nähere Informationen. Bitte listen Sie alle Medikamente in der Schwangerschaft mit Behandlungsgrund und Anwendungszeitraum auf. Wenn Sie nur noch das Schwangerschaftsdrittel oder den Monat wissen, ist auch das für uns wichtig. Falls Sie die Dosis nicht kennen, geben Sie „unbekannt“ an. Falls der Platz nicht ausreicht, bitten wir Sie, weitere Medikamente auf einem extra Blatt anzugeben.

Medikament	Behandlungsgrund (z.B. Bluthochdruck, Schmerzen)	Darreichung (z.B. Tablette, Zäpfchen)	Zeitraum der Anwendung von... bis...	Anwendungs- dauer (Tage/Wochen/ Monate)	Dosis

> KONTAKTAUFNAHME durch die Embryonaltoxikologie

Dürfen wir Sie bei eventuellen Rückfragen kontaktieren? nein ja

Wenn ja, E-Mail Adresse: Telefonnummer:

Anschrift:

Darf gegebenenfalls der behandelnde Kinderarzt kontaktiert werden, um Befunde anzufordern?

nein ja

Wenn ja, Ich entbinde hiermit die behandelnden Ärzte meines Kindes
geb. am von der Schweigepflicht zu dem Zweck, dem Pharmakovigilanz- und
Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin ärztliche Befundberichte zu übersenden.

Name des Kinderarztes: Telefonnummer:

Anschrift:

Darf gegebenenfalls der behandelnde Frauenarzt kontaktiert werden, um Befunde anzufordern?

nein ja

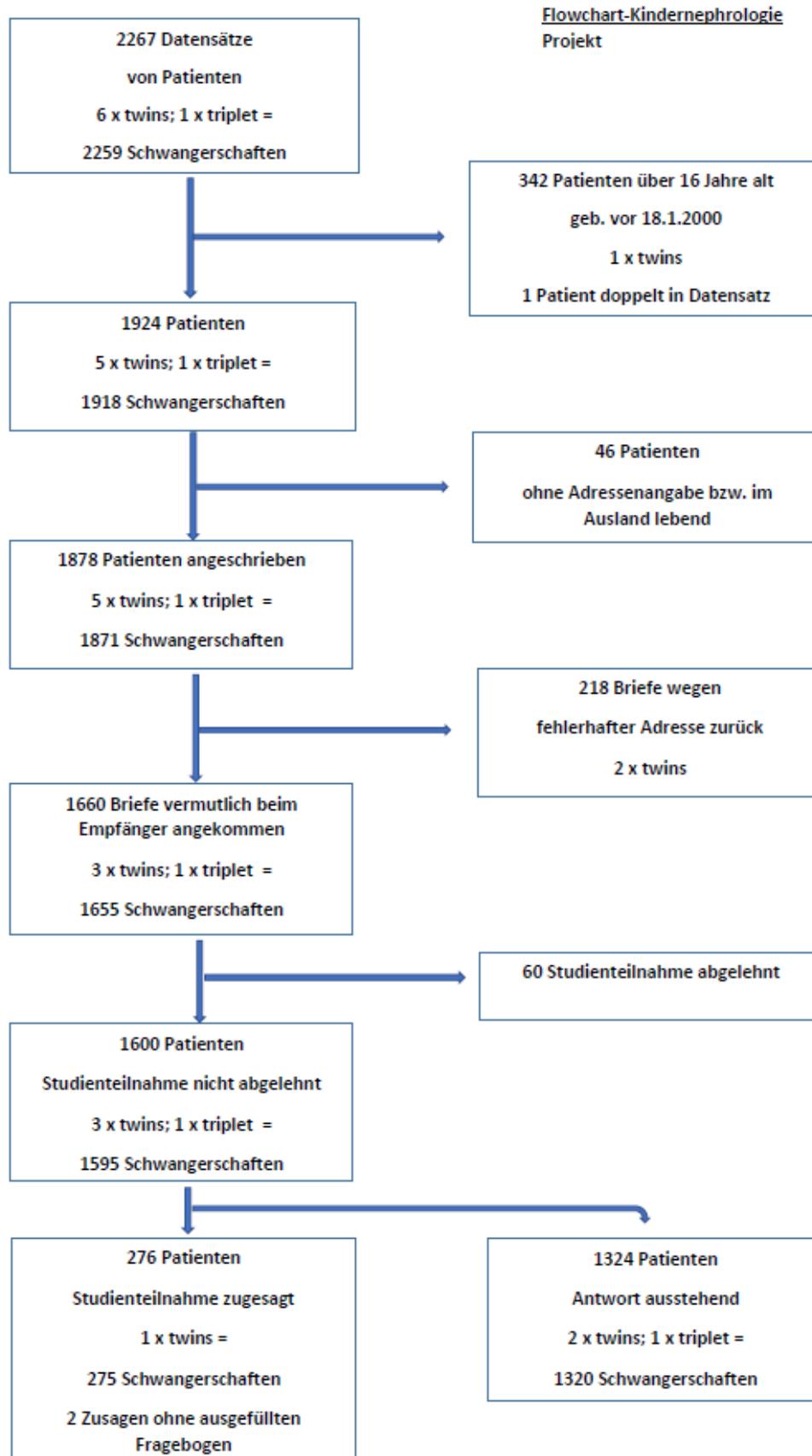
Wenn ja, Ich entbinde hiermit meinen behandelnden Frauenarzt von der Schweigepflicht zu dem Zweck,
dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin ärztliche
Befundberichte zu übersenden.

Name des Frauenarztes: Telefonnummer:

Anschrift:

Ein Patienten-Informationsblatt zur Datenerhebung und zum Datenschutz liegt diesem Fragebogen bei.

Ort/Datum: Unterschrift der Mutter/des Vaters:



Ergebnisse der Fragebogenaktion von Embryotox in der kindernephrologischen Ambulanz der Charité

Langzeit-Follow-up – RAS-Inhibitoren

Informationsblatt Langzeit-Follow-up – RAS-Inhibitoren
--

Studie zu RAS-Inhibitoren in der Schwangerschaft.

Sehr geehrte Frau ...,

im [Monat/Jahr] wurden wir von Ihnen bzw. Ihrem behandelnden Arzt/Ihrer behandelnden Ärztin zur Verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft befragt und hatten anlässlich dieser Beratung darum gebeten, den Verlauf Ihrer Schwangerschaft zu erfragen. Da es noch nicht genug Erfahrungen zur Verträglichkeit des von Ihnen damals eingenommenen [sartan] gibt und man selbstverständlich nicht aus Forschungsgründen Schwangere vorsätzlich Medikamente einnehmen lässt, werten wir im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und unabhängig von der pharmazeutischen Industrie alle von uns beratenen Schwangerschaften mit Medikamenteneinnahme aus. Dies ist international der übliche Weg, ohne zusätzliches Risiko für die Schwangere, Erkenntnisse zu sammeln und auf diese Weise Schwangere in Zukunft noch besser beraten zu können. Uns interessiert die Entwicklung von Kindern, deren Mütter im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel Sartan-Medikamente (Angiotensin-Antagonisten) eingenommen haben. Wir bitten Sie, uns den beiliegenden Fragebogen und die Einverständniserklärung auszufüllen und zurückzusenden. So können wir prüfen, ob es bisher nicht beschriebene Auswirkungen einer solchen Therapie auf die Entwicklung des Kindes gibt. Wir bitten Sie außerdem um Einverständnis, dass wir Sie noch einmal kontaktieren dürfen, falls sich noch Fragen aus Ihren Angaben ergeben.

Die Teilnahme an unserer Fragebogenerhebung ist freiwillig. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten berücksichtigt die Vorgaben des Berliner Datenschutzgesetzes. Durch Ihre Unterschrift erklären Sie sich damit einverstanden, dass das Zentrum für Embryonaltoxikologie die im Fragebogen erfassten Daten für Studien zur Verbesserung der Arzneysicherheit erheben, speichern und verarbeiten darf. Wir beabsichtigen, die Ergebnisse dieser Auswertung in der medizinischen Fachliteratur zu veröffentlichen, wobei Ihre Identität selbstverständlich anonym bleibt. Sie haben das Recht auf Auskunft über die gespeicherten Daten und deren Berichtigung. Sie können sich jederzeit bei uns telefonisch über den Verlauf der Studie informieren. Ihre personenbezogenen Daten werden ausschließlich in unserem Institut in pseudonymisierter Form verarbeitet. Sie können jederzeit die Löschung Ihrer persönlichen Daten verlangen, automatisch geschieht dies 20 Jahre nach Ihrer Beratung.

Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe, die entscheidend zur Verbesserung der Arzneysicherheit in der Schwangerschaft beiträgt. Zukünftig können dadurch Schwangere, die Angiotensin-Antagonisten einnehmen, und deren Ärzten genauer beraten werden. Auf unserer Internetseite www.embryotox.de finden Sie weitere Informationen zu den Aufgaben unseres Instituts.

Prof. Dr. med. Christof Schaefer, Ärztlicher Leiter und Studienleiter

Einverständniserklärung für den Langzeit-Follow-up –RAS-Inhibitoren

Einverständnis der Patientin zur Datenverarbeitung**Studie zu Angiotensin-Antagonisten in der Schwangerschaft.****Name:****Geb.:**

.....

Ich bin als oben genannte Patient(in) bzw. deren/dessen Erziehungsberechtigter mit der Übermittlung und Speicherung der Daten im Institut für Embryonaltoxikologie einverstanden. Diese Daten werden ausschließlich anonymisiert für wissenschaftliche Zwecke zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit verwendet. Die Zustimmung kann jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Daten werden dann umgehend gelöscht.

Ort/Datum:

Unterschrift:

Fragebogen Langzeit-Follow-up – RAS-Inhibitoren



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

FRAGEBOGEN C

Fallnummer: XXXXXXXX

Name (des Kindes): *wird eingetragen*Vorname (des Kindes): *wird eingetragen*Geburtsdatum: *wird eingetragen*

>> Größe und Gewicht

aktuelle Größe: aktuelles Gewicht:

Ist das/Ihr Kind normal gewachsen?

 Nein Ja

Hat das/Ihr Kind normal an Gewicht zugenommen?

 Nein Ja

>> Herz, Kreislauf, Blut

Wurden Herzprobleme festgestellt?

 Nein Ja

Wenn ja, welche?

.....

Gibt es Auffälligkeiten beim Blutdruck?

 Nein Ja

Wenn ja, wie ist der Blutdruck (Wert)?

.....

Muss das Kind Medikamente gegen hohen Blutdruck einnehmen?

 Nein Ja

Wenn ja, welche und in welcher Dosierung?

.....

Sind jemals Auffälligkeiten im Blutbild festgestellt worden?

 Nein Ja

Wenn ja, welche?

.....

Leidet das/Ihr Kind unter Atemschwierigkeiten?

 Nein Ja

Wenn ja, welche?

.....

bitte wenden!

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin

Tel.: 030-450525700; E-Mail: embryotox@charite.de

Seite 1 von 3

[Text eingeben]

Fallnummer: XXXXXXXX

>> NierenSind Funktionsstörungen der Niere, z.B. eine Nein Ja

Niereninsuffizienz festgestellt worden?

Wenn ja, welche?

Wie alt war das Kind bei der Diagnose?
.....Ist Ihr Kind dialysepflichtig? Nein Ja**>> Skelett und Wirbelsäule**Sind Fehlbildungen bzw. Fehlhaltungen der Nein Ja

Arme und/oder Hände bekannt?

Wenn ja, welche?

Sind Fehlbildungen bzw. Fehlhaltungen der Nein Ja

Beine und/oder Füße bekannt?

Wenn ja, welche?

Wurden Fehlbildungen bzw. Formveränderungen Nein Ja

des Schädels festgestellt?

Wenn ja, welche?

>> NervensystemWurden neurologische Auffälligkeiten Nein Ja

oder Verhaltensauffälligkeiten festgestellt?

Wenn ja, welche?

bitte wenden!

[Text eingeben]

Fallnummer: XXXXXXXX

>> Allgemeines

Wenn es darüber hinaus noch Erkrankungen und Diagnosen gibt (z.B. im gelben U-Heft oder anderweitig festgestellt), dann geben Sie diese und das Alter bei Feststellung bitte hier an! Alternativ kopieren Sie bitte die entsprechende Seite aus dem U-Heft und legen sie bei.

.....

Wurden bildgebende (Röntgen, MRT, CT) oder apparative Diagnoseverfahren (EKG, Echokardiographie, EEG) durchgeführt? Wenn ja, geben Sie bitte Art und Datum der Untersuchung, und den festgestellten Befund an!

.....

Muss das Kind regelmäßig Medikamente einnehmen? Wenn ja, geben Sie diese und die Dosierung bitte an!

.....

Sollte der Platz nicht ausreichen, verwenden Sie bitte ein gesondertes Blatt.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mithilfe!

>> Einverständniserklärung

Ich bin als oben genannte Patient(in) bzw. deren/dessen Erziehungsberechtigter mit der Übermittlung und Speicherung der Daten im Institut für Embryonaltoxikologie einverstanden. Diese Daten werden ausschließlich anonymisiert für wissenschaftliche Zwecke zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit verwendet. Die Zustimmung kann jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Daten werden dann umgehend gelöscht.

Ort/Datum:..... Unterschrift:.....

13.8 Abstract der Veröffentlichung zu Methyldopa

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

Published experience on first trimester exposure to methyldopa is still limited, although it is recommended as first line treatment for hypertensive disorders in pregnancy in most countries. The primary aim of this prospective observational cohort study was to analyze the rate of major birth defects and spontaneous abortions in women with methyldopa therapy for chronic hypertension. Outcomes of 261 pregnancies with first trimester exposure to methyldopa and 526 comparison pregnancies without chronic hypertension reported to the German Embryotox pharmacovigilance institute were evaluated. The rate of major birth defects in the exposed cohort was not significantly increased compared to the comparison cohort (3.7% vs. 2.5%; OR_{adj} 1.24, 95% CI 0.4-4.0). There was a tendency towards a higher rate of spontaneous abortions in exposed women. The risk of preterm birth was significantly higher and adjusted birth weight scores were significantly lower in the methyldopa group. Head circumferences were significantly reduced in exposed boys only.

There was neither evidence for an increased risk for birth defects or increase in early pregnancy loss nor for growth restriction or a reduced head circumference in a sensitivity analysis comparing monotherapies with methyldopa to metoprolol. However, the significantly increased risk of preterm birth in methyldopa treated pregnancies was confirmed.

In conclusion, our study does not indicate a teratogenic risk of methyldopa. Further studies are needed to confirm its safety in the 1st trimester and clarify the influence of hypertension and methyldopa on preterm birth and intrauterine growth.

13.9 Abstract der Veröffentlichung zu den AT1-Antagonisten

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, 107:679–687

Background: Ongoing discussion about the safety of renin-angiotensin-inhibitors in the first trimester and limited data on pregnancy outcomes after exposure to angiotensin AT1 receptor blockers (ARBs).

Methods: Observational cohort study comparing outcomes of 215 prospectively ascertained pregnancies with first trimester exposure to ARBs with 642 non-hypertensive pregnancies.

Results: The rate of major birth defects in the ARB cohort (9/168, 5.4%) was higher than in the comparison group (17/570, 3%), but not significantly increased (OR_{adj.} 1.9, 95% CI 0.7 - 4.9). There was no distinct pattern of anomalies among infants with birth defects. The risk of spontaneous abortions was not increased (HR_{adj.} 0.9, 95% CI 0.5 - 1.6), although the cumulative incidence was in the upper normal range (0.22, 95% CI 0.15 - 0.32). Higher rates of prematurity (OR_{adj.} 3.0; 95% CI 1.7 - 5.1) and a reduced birth weight after adjustment for sex and gestational age were observed. There was no evidence for an increased risk for major birth defects, spontaneous abortions or preterm birth in a sensitivity analysis comparing ARB exposed hypertensive women to hypertensive women without ARB exposure during the first trimester.

Conclusion: Our study supports the hypothesis that ARBs are not major teratogens. Patients inadvertently exposed to ARBs during early pregnancy may be reassured. Nevertheless, women planning pregnancy should avoid ARBs. In selected cases, ARBs might be continued under careful monitoring of menstrual cycle and discontinued as soon as pregnancy is recognized.

13.10 Abstract der Veröffentlichung zu den ACE-Hemmern

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.

Objectives: To analyze the risk of spontaneous abortions and major birth defects in pregnancies of women treated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) during the first trimester.

Study design: Observational cohort study of prospectively ascertained pregnancies from the German Embryotox pharmacovigilance institute. Pregnancy outcomes after maternal exposure to ACEIs during the first trimester were compared with pregnancies without antihypertensive treatment. In a sensitivity analysis, ACEI exposed hypertensive women were compared with hypertensive women on methyldopa.

Results: The risk of spontaneous abortion among 329 ACEI exposed women was not increased compared to 654 women without antihypertensive treatment (adjusted hazard ratio 1.20, 95% confidence interval (CI) 0.74-1.92). The risk for major birth defects (14/255; 5.5% vs. 19/567; 3.4%) was significantly increased (adjusted odds ratio (OR_{adj.}) 2.41, 95% CI 1.07-5.43). However, comparing hypertensive women on ACEIs with hypertensive women on methyldopa the risk (11/234; 4.7% vs. 9/246, 3.7%) was not significantly increased (OR_{adj.} 1.47, 95% CI 0.51-4.23). In addition, we did not observe a distinct pattern of birth defects among retrospectively ascertained pregnancies after ACEI exposure during the first trimester.

Conclusions: Based on our study, teratogenic effects of ACEI during the first trimester cannot be ruled out. However, it is more likely that other factors associated with maternal hypertension may have contributed to the observed increased risk of birth defects. Women (inadvertently) exposed during early pregnancy may be reassured and treatment switched to antihypertensive drugs recommended for pregnancy

13.11 Abstract der Veröffentlichung zu Bisoprolol

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 2018.

Objectives: Beta-blockers are frequently used during pregnancy, with labetalol and metoprolol being considered as drugs of choice. As there are no prospective pregnancy studies for bisoprolol yet, our aim was to analyze pregnancy outcomes after bisoprolol exposure.

Methods: Pregnancies exposed to bisoprolol during the first trimester were retrieved from the German Embryotox pharmacovigilance database. Pregnancy outcomes of prospectively ascertained pregnancies were compared with women neither exposed to beta-blockers nor other antihypertensives. In addition, retrospective reports on adverse drug reactions were screened for patterns of birth defects.

Results: Inclusion criteria for the prospective study were met by 339 bisoprolol treated women and 678 patients in the comparison cohort. Neither the risk for spontaneous abortions (adjusted hazard ratio [HR_{adj.}] 1.06; 95% CI 0.66 – 1.70) nor for major congenital malformations (adjusted odds ratio [OR_{adj.}] 0.77; 0.34 – 1.75) was increased after first trimester bisoprolol treatment. However, higher rates of preterm births (OR_{adj.} 1.90; 1.17–3.11) and reduced birthweights in singleton pregnancies (adjusted standard-deviation score difference -0.48; -0.62 to -0.34) were noted. Continued treatment with beta-blockers until birth was found to be associated with a higher risk for growth restriction than first trimester exposure only.

A sensitivity analysis did not suggest higher rates of adverse pregnancy outcomes in hypertensive women on bisoprolol compared to non-hypertensive bisoprolol exposed women.

Conclusions: Our study supports the hypothesis that first trimester bisoprolol treatment does not increase the risk for spontaneous abortions or major birth defects. However, an influence of prolonged bisoprolol exposure on fetal growth cannot be ruled out.

13.12 Poster Bisoprolol, ICPE 2018



Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study

Maria HOELTZENBEIN^a, Anne-Katrin FIETZ^a, Angela KAYSER^a, Sandra ZINKE^a, Reinhard MEISTER^b, Corinna WEBER-SCHOENDORFER^a, Christof SCHAEFER^a

^aCharité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin, Germany
^bDepartment of Mathematics, Beuth Hochschule für Technik Berlin (University of Applied Sciences), Berlin, Germany

Conflict of interest:
 All authors declare that they have no conflicts of interest.

Introduction

- Beta-blockers are frequently used during pregnancy with labetalol and metoprolol being considered as drugs of choice. However, for bisoprolol there are no prospective pregnancy studies yet.
- Objective: Evaluation of pregnancy outcomes after bisoprolol exposure.

Methods

- Prospectively ascertained pregnancies exposed to bisoprolol during the first trimester were retrieved from the German Embryotox pharmacovigilance database.
- Pregnancy outcomes were compared with women neither exposed to beta-blockers nor other antihypertensives.

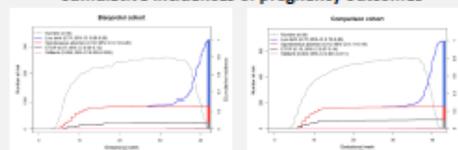
Results (1)

- Inclusion criteria for the prospective study were met by 339 bisoprolol treated women and 678 patients in the comparison cohort.

Results (2)

- Neither the risk for spontaneous abortions (adjusted hazard ratio 1.06; 95% CI 0.66 – 1.70) nor for major congenital malformations (adjusted odds ratio 0.77; 0.34 – 1.75) was increased after first trimester bisoprolol treatment. However, higher rates of preterm births (adjusted odds ratio 1.90; 1.17-3.11) were noted.

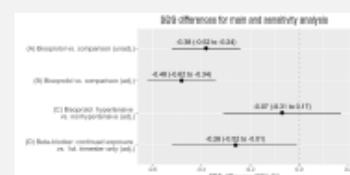
Cumulative incidences of pregnancy outcomes



Cumulative incidences of spontaneous abortion, elective termination of pregnancy (ETOP), stillbirth and live birth by cohort, and number of pregnancies at risk by gestational age (dotted line). Only those pregnancies with pregnancy loss after gestational week 5+0 and start of exposure before gestational week 5+1 were included in the analysis. For multiple pregnancies with identical outcome, only one outcome was considered.

- Reduced birthweights in singleton pregnancies (adjusted standard-deviation score difference -0.48; -0.82 to -0.34) were observed. Continued treatment with beta-blockers until birth was found to be associated with a higher risk for growth restriction than first trimester exposure only.

Standard-deviation score differences for neonatal weight



Standard-deviation score (SDS) differences for neonatal weight in main analysis between bisoprolol and comparison cohorts: (A) unadjusted and (B) adjusted SDS difference. (C) Sensitivity analysis comparing the hypertensive with the non-hypertensive subgroup of bisoprolol exposed pregnancies; (D) influence of continued beta-blocker treatment until (at least 2 weeks before) birth versus first trimester exposure to beta-blockers within the bisoprolol exposed cohort. Only singleton pregnancies are included.

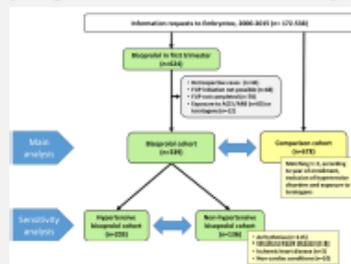
- A sensitivity analysis did not suggest higher rates of adverse pregnancy outcomes in hypertensive women on bisoprolol compared to non-hypertensive bisoprolol exposed women.

Conclusion:

- Our study supports the hypothesis that first trimester bisoprolol treatment does not increase the risk for spontaneous abortions or major birth defects. However, an influence of prolonged betablocker exposure on fetal growth cannot be ruled out.

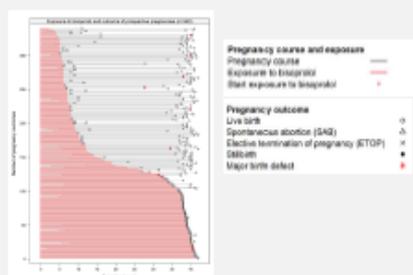
Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study. Hoeltzenbein M et al., J Hypertens. 2018 Jul 5; doi: 10.1097/HJH.0000000000001818. [Epub ahead of print].
maria.hoeltzenbein@charite.de

Study design and overview on information requests



Overview on information requests on bisoprolol to the German Embryotox pharmacovigilance institute from January 1, 2006, to December 31, 2015. n, number of requests; FUP follow-up; ACEI, angiotensin receptor antagonist; ARBs, angiotensin-receptor blocker.

Bisoprolol exposure, course and outcome of prospectively ascertained pregnancies



Course and outcome of prospectively ascertained pregnancies with each line representing one pregnancy outcome, twin pregnancies with different outcomes are represented by two lines. Gestational week 0 corresponds to the last menstrual period.

13.13 Poster Biometrisches Kolloquium 2017

Comparison of Propensity Score Methods in the Analysis of Rare Events in Pregnancy: Challenges in Treatment Effect Estimation

Tatjana Tissen-Diabat¹; Anne-Katrin Fietz¹; Maria Hoeltzenbein¹; Stephanie Padberg¹; Reinhard Meister²

¹Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health

²Beuth Hochschule für Technik - University of Applied Sciences, Berlin, Germany



Introduction

Studies on adverse pregnancy outcomes after maternal drug exposure in pregnancy are based on observational studies due to ethical reasons. For treatment effect estimation, baseline characteristics often differ between the cohorts, requiring adequate adjustment for bias due to confounding. For rare events and medium sized studies, conventional regression adjustment using covariates is not feasible due to small number of events. In this situation, propensity score (PS) based methods are generally preferred.

Methods

We compare PS methods using two observational cohort studies on maternal ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor) and diclofenac¹ exposure during first trimester of pregnancy.

We analyze the risk of major birth defects using logistic regression. Adjustment for confounding is addressed by

- Covariate adjustment using the logit of PS
- Inverse probability of treatment weighting (IPTW)

Matching and stratification on PS are not feasible in our studies.

Steps for the PS analysis

- Covariates for PS are maternal age, BMI, alcohol and nicotine consumption and details of previous pregnancies
- Missing values are handled by multiple imputation using chained equations, assuming MAR²
- PS is estimated using boosted regression trees³
- For IPTW, stabilized weights and a robust variance estimator are used^{4,5}
- Diagnostic methods to compare PS overlap and balance of covariates are applied⁴
- On 20 generated datasets from imputation, results are combined using Rubin's rule⁶

IPTW with stabilized weights

The PS is the individual's probability of receiving the treatment conditioned on baseline covariates. IPTW performs a weighting of the individuals by the inverse probability of treatment received and creates an artificial sample where treatment assignment is independent of baseline covariates. Stabilized weights are

$$w = \frac{Z \times P(Z=1)}{PS} + \frac{(1-Z) \times P(Z=0)}{1-PS}$$

where Z indicates treatment assignment and P(Z = 1) the marginal probability of the treated cohort.⁴

References

- Stephanie Padberg, Tatjana Tissen-Diabat, Karolina Danke, Stefanie Halbach, Katja Meiner, Verena Linsmeier, Beatekat Meiser, and Christof Schaefer. Safety of diclofenac use during early pregnancy - a prospective observational cohort study. *Drug Safety: A Review*. 2013.
- Roderick J.A. Little and Donald B. Rubin. *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley & Sons, Inc., 2002.
- Daniel F. McCaffrey, Cheng Ridgeway, and Andrew R. Morris. Propensity score estimation with boosted regression for reducing causal effects in observational studies. *Psychological Methods*, 9(4):433-451, 2004.
- Near C. Assari and Elizabeth A. Stuart. Missing covariate data: practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 24(2):195-207, 2010.
- Miguel A. Hernandez and James M. Robins. *Causal Inference*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, forthcoming, 2013.
- Colleen M. Lewis, Susan R. Saunders, Ian R. White, Ian Douglas, Liam Joseph, Joseph Kim, Marilee Reiche-Rigdon, James R. Carpenter, and Elizabeth J. Wilcoxson. Propensity score analysis with partially observed covariates: How should multiple imputation be used? *Statistical Methods in Medical Research*, 2017.

Results

1. Examining PS overlap and stabilized weights for the 1st imputed dataset

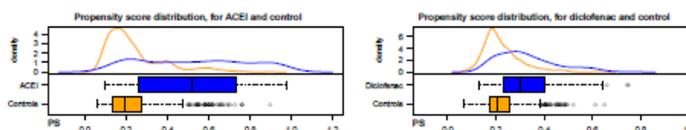


Table 1: Stabilized weights in ACEI and diclofenac study

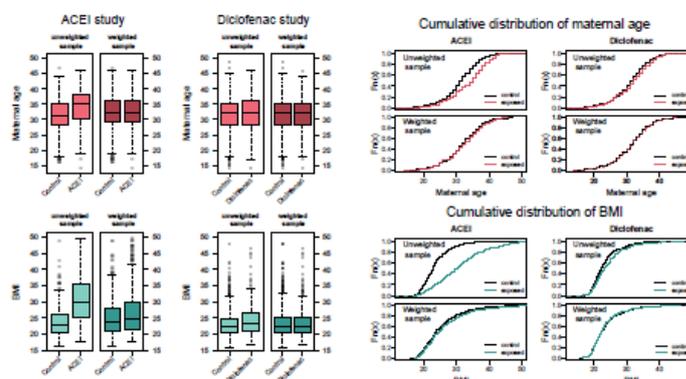
	ACEI	Control	Diclofenac	Control
Mean (sd)	0.89 (0.62)	0.93 (0.35)	0.88 (0.32)	0.98 (0.13)
Range	0.34-3.47	0.71-6.47	0.34-1.94	0.80-2.14

2. Quantitative balance diagnostics for covariates: The standardized difference d compares the difference in means in units of the pooled standard deviation, and |d| > 0.1 may indicate relevant imbalances of covariates between the cohorts.⁴

Table 2: Summary of selected baseline covariates and standardized differences d in unweighted and weighted sample

	ACEI	Control	d (unweighted)	d (IPTW)	Diclofenac	Control	d (unweighted)	d (IPTW)
N	329	654			260	778		
Maternal age	35	31	0.45	0.08	32	32	0.13	0.04
Median (IQR)	(30-38)	(28-35)			(28-36)	(28-35)		
BMI	30.1	22.8	0.82	0.16	23.4	22.3	0.18	0.001
Median (IQR)	(25.3-35.5)	(20.7-25.9)			(21.1-26.5)	(20.4-24.9)		

3. Qualitative balance diagnostics for covariates: Side-by-side boxplots and empirical cumulative distribution functions of covariates in unweighted and weighted sample help to determine whether the PS model has been adequately specified.



4. Comparison of estimated treatment effects using logit(PS) and IPTW

Table 3: Major birth defects in neonates and estimated treatment effects

	Major birth defects (n,%)		Estimated OR (95% CI)		
	Exposed	Control	unadj.	logit(PS)	IPTW
ACEI	14/255 (5.5)	19/567 (3.4)	1.68 (0.83-3.40)	2.23 (0.94-5.30)	2.41 (1.07-5.43)
Diclofenac	4/220 (1.8)	21/677 (3.1)	0.58 (0.20-1.70)	0.58 (0.17-1.99)	0.56 (0.17-1.83)

- In contrast to results of the diclofenac study with broad PS overlap, results of the ACEI study using logit(PS) and IPTW differ. However, IPTW achieves sufficient balance in covariate distribution and, in contrast to logit(PS), does not require modeling of PS effect on outcome.

Conclusion

- Adjustment for confounding in observational studies is mandatory, although ambitious for rare events.
- PS circumvents direct assessment of covariate effects on outcome.
- IPTW allows for straightforward balance diagnostics.
- IPTW does not require modeling of PS effect on outcome.
- For rare events, IPTW seems to be method of choice for reduction of bias due to confounding.

13.14 Beispiel aus dem frei zugänglichen Internetportal Embryotox.de

The screenshot shows the top section of the website. On the left, there are logos for 'www.embryotox.de' and 'CHARITÉ UNIVERSITÄT MEDIZIN BERLIN'. On the right, it says 'Gefördert durch' followed by logos for the 'Bundesministerium für Gesundheit' and 'AOK'. Below this is a horizontal navigation menu with six items: 'Arzneimittel' (Informationen), 'Erkrankungen' (Informationen), 'Beratung' (Fragebogen), 'UAW' (Meldungen), 'Das Institut' (Embryotox), and 'Hinweise' (Zur Nutzung der Seite). Below the menu is a partial image of a person's hands.

The screenshot shows a page for 'alpha-Methyldopa' with a green 'grün' status indicator. The text describes it as one of the oldest antihypertensives and a first-choice drug for long-term treatment of chronic hypertension in pregnancy. It notes that concentrations in maternal and fetal serum are approximately equal. The page includes sections for 'Indikation (Anwendungsgebiet)' (arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft), 'Produktnamen' (Dopegyt®, Presinol® and Generika), and 'Synonyme' (Methyldopa). A section titled 'Erfahrungen in der Schwangerschaft' is underlined, with a sub-section 'Erfahrungsumfang: HOCH' and a sub-section '1. Trimenon' containing a detailed paragraph about a 2017 prospective study with 261 pregnant women, comparing them to a control group of 526. The study found no increased risk of malformations. Other studies mentioned include two smaller prospective studies (87 and 14 pregnancies) and unpublished data from 242 children in the first trimester, none of whom showed noticeable malformations.

Beispiel aus dem frei zugänglichen Internetportal Embryotox.de: Methyldopa (Stand 26.11.2018)