

Aus dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss einer Metformintherapie im ersten Trimenon auf
den Schwangerschaftsausgang**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Natalie Felicia Schlinke

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	1
1.1.1 Potentielle Risiken im 1. Trimenon	1
1.1.2 Fehlbildungsregister	2
1.1.3 Teratologische Beratungszentren	3
1.1.4 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie	4
1.2 Metabolische Störungen in der Schwangerschaft	5
1.2.1 <i>Diabetes mellitus</i>	5
1.2.2 Polycystisches Ovarialsyndrom (PCOS).....	9
1.2.3 (Prä-)Adipositas	11
1.3 Metformin	11
1.3.1 Pharmakologie.....	11
1.3.2 <i>Off-Label-Use</i> präkonzeptionell und in der Schwangerschaft	12
1.3.3 Datenlage zur Sicherheit	15
1.4 Zielsetzung	18
2. Methodik	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Studienkohorten	20
2.2.1 Studienkohorte (Metformin)	20
2.2.2 Vergleichskohorte	20
2.2.3 Ausschlusskriterien	21
2.3 Ethikvotum und Studienregistrierung	21
2.4 Datenerhebung am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie	22
2.4.1 Fallrekrutierung und <i>Follow-up</i>	22
2.4.2 Dokumentation.....	23
2.4.3 Generierung des Datensatzes	23
2.5 Vorgehensweise bei der Datenauswertung	24
2.5.1 Charakteristika der Metformintherapie	24
2.5.2 Maternale Charakteristika	24
2.5.3 Klassifikation und statistische Auswertung von Fehlbildungen	24

2.5.4 Analyse der Schwangerschaftsausgänge.....	26
2.5.5 Charakteristika der Neugeborenen.....	27
2.5.6 Schwangerschaftsverlauf und postnatale Komplikationen	27
2.5.7 Retrospektive Fälle.....	27
2.6 Hilfsmittel.....	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Auswahl der Studien- und Vergleichskohorte.....	29
3.2 Charakteristika der Metformintherapie.....	33
3.2.1 Behandlungsindikationen.....	33
3.2.2 Zeitpunkte, Dauer und Dosierungen der Metformintherapie.....	33
3.3 Maternale Charakteristika.....	36
3.4 Schwangerschaftsverlauf.....	38
3.5 Auswertung der Schwangerschaftsendpunkte.....	38
3.5.1 Spontanaborte, Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche.....	39
3.5.2. Statistische Analyse der Schwangerschaftsendpunkte.....	39
3.5.3 Spontanabortrate in Abhängigkeit von der Behandlungsindikation	42
3.6 Charakteristika der Neugeborenen.....	43
3.6.1 Analyse des Geburtsgewichts	43
3.6.2 Frühgeburtlichkeit.....	46
3.6.3 Postnatale Komplikationen	46
3.7 Untersuchungen der Fehlbildungen.....	47
3.7.1 Unterteilung großer Fehlbildungen nach Organsystemen.....	48
3.7.2 Fehlbildungsrate in Abhängigkeit von der Behandlungsindikation.....	52
3.8 Retrospektiv gemeldete Fälle.....	52
4. Diskussion.....	56
4.1 Primäre Endpunkte.....	56
4.1.1 Fehlbildungen.....	56
4.1.2 Spontanaborte.....	60
4.2 Weitere pathologische Schwangerschaftsausgänge.....	61
4.2.1 Schwangerschaftsabbrüche	61
4.2.2 Totgeburten	61
4.3 Sonstige neonatale Charakteristika.....	61
4.3.1 Mehrlingsschwangerschaften.....	62
4.3.2 Geburtsgewicht	62
4.3.3 Frühgeburtlichkeit.....	62
4.3.4 Postnatale Komplikationen	63
4.4 Maternale Charakteristika und Schwangerschaftsverlauf.....	63

4.4.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Kohorten	63
4.4.2 Metformintherapie.....	64
4.4.3 Schwangerschaftskomplikationen.....	66
4.5 Methodische Stärken und Schwächen	67
4.5.1 Studiendesign	67
4.5.2 <i>Bias</i> und <i>Confounding</i>	67
4.5.3 Vollständigkeit der Daten	68
4.5.4 Datenqualität	68
4.5.5 Klassifikation der Fehlbildungen	69
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	71
5. Literaturverzeichnis	72
6. Anhang.....	89
6.1 Abkürzungsverzeichnis	89
6.2 Abbildungsverzeichnis	92
6.3 Tabellenverzeichnis	93
6.4 Zusätzliche Tabellen.....	94
6.5 Fragebögen des PVZ Embryonaltoxikologie	102
7. Eidesstattliche Versicherung.....	107
8. Lebenslauf.....	109
9. Publikationsliste	110
10. Danksagung	111

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Schlinke N, Beck E, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Scherneck S. Sicherheit einer Metformintherapie im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Diabetologie und Stoffwechsel. 2017;12(S 01):P198*.

Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a prospective cohort study. Reproductive Toxicology. 2018; 81:79-83.

Zusammenfassung

Einleitung: Metformin ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen, wird aber *off-label* präkonzeptionell und während der Schwangerschaft für verschiedene Indikationen eingesetzt. Während für das 2. und 3. Trimenon hinreichend Erfahrungen vorliegen, ist die Datenlage zu Metformin im 1. Trimenon noch unbefriedigend und erlaubt keine präzise Beurteilung der Sicherheit. Allerdings liegen bislang keine Hinweise für teratogene oder embryotoxische Effekte vor.

Ziel dieser Arbeit war es, die Sicherheit von Metformin in der Frühschwangerschaft näher zu analysieren. Dazu sollten angeborene Fehlbildungen und Spontanaborte als primäre Endpunkte sowie Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, maternale und neonatale Komplikationen als sekundäre Endpunkte untersucht werden.

Methodik: In einer monozentrischen prospektiven Kohortenstudie wurde der Schwangerschaftsausgang von Frauen, die im 1. Trimenon Metformin eingenommen hatten, einer nicht-exponierten, nach *Body Mass Index* (BMI) und Jahrgang der Schwangerschaft „gematchten“ Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Eingeschlossen wurden Frauen, deren Schwangerschaftsverlauf zwischen 2004 und 2014 durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryonaltoxikologie) der Berliner Charité prospektiv erfasst worden war. Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression und Ereigniszeitanalyse.

Ergebnisse: 336 Schwangerschaften mit Metformintherapie im 1. Trimenon wurden in die Studienkohorte aufgenommen, 1.011 in die Vergleichskohorte. Die Indikationen für die Metformintherapie waren vorwiegend Polycystisches Ovarialsyndrom (PCOS), Typ-2-Diabetes und Insulinresistenz. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder hinsichtlich des Auftretens von großen Fehlbildungen [3,5 % vs. 4,2 %, OR adjustiert 0,58 (95% KI 0,3-1,3)], noch bezüglich des Spontanabortrisikos [kumulative Inzidenzen 17,3% (95% KI 11,8-24,8) vs. 17,5% (95% KI 14,2-21,5), HR adjustiert 0,95 (95% KI 0,6-1,5)]. Auch bei den sekundären Endpunkten Frühgeburtlichkeit [OR adjustiert 1,03 (95% KI 0,7-1,6)] und Geburtsgewicht [SDS-Differenz adjustiert 0,02 (95% KI -0,15 bis 0,18), $p = 0,85$] unterschieden sich die Kohorten nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse nach Indikationen wurde ein signifikant höheres Geburtsgewicht bei Kindern von Schwangeren mit Diabetes beobachtet [SDS-Differenz BMI-adjustiert 0,37 (95% KI 0,11 bis 0,62), $p = 0,005$].

Schlussfolgerung: Diese Studie bestätigt die Einschätzung, dass eine Metformintherapie im 1. Trimenon kein nennenswertes teratogenes oder embryotoxisches Risiko birgt. Weder das Risiko für angeborene Fehlbildungen, noch für Spontanaborte wurde in relevantem Maße beeinflusst. Leichte Unterschiede nach Subgruppenanalyse bezüglich des Geburtsgewichts waren am ehesten auf die diabetische Grunderkrankung der Schwangeren zurückzuführen.

Sollte eine Indikation zur Behandlung mit Metformin im 1. Trimenon vorliegen oder eine Medikamentenumstellung erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, erscheint die Anwendung aus embryonaltoxikologischer Sicht akzeptabel. Dennoch wären weitere Studien wünschenswert, insbesondere mit Vergleichskohorten gleicher Grunderkrankung und Korrelation zu Parametern des Glucosestoffwechsels wie Blutzucker und HbA_{1c}.

Abstract

Objectives: Metformin is not approved for use during pregnancy. However, there are several off-label indications pregestation and during pregnancy. In contrast to several studies focusing on metformin for gestational diabetes during 2nd and 3rd trimester data are still insufficient to assess the safety of 1st trimester use. However, by now there is no indication for a teratogenic or embryotoxic risk.

The aim of this study was to evaluate the risk of major birth defects and spontaneous abortion after metformin use during the 1st trimester of pregnancy. Secondary outcomes were prematurity, birth weight, and other pre- and postnatal complications.

Methods: We conducted an observational cohort study comparing pregnancies with metformin treatment during the first trimester with non-exposed women matched for BMI and year of enrolment. Pregnancies were prospectively ascertained at the German Embryotox pharmacovigilance institute between 2004 and 2014. Logistic regression analysis and event history analysis were employed for statistical evaluation.

Results: The study sample included 336 metformin exposed pregnancies with treatment indication PCOS and fertility disorders (56.8%), diabetes (25.9%) and insulin resistance (14.9%) and 1,011 non exposed matched controls. Independent of the treatment indication, neither the rate of major birth defects (OR adjusted 0.58, 95% CI 0.3-1.3) nor of spontaneous abortions (HR adjusted 0.95, 95% CI 0.6-1.5) was significantly increased among metformin exposed. There were no significant differences between both cohorts regarding secondary outcomes such as preterm birth (OR adjusted 1.03, 95% CI 0.7-1.6) and birth weight (SDS-difference adjusted 0.02, 95% CI -0.15 to 0.18, $p = 0.85$). Only after subgroup analysis we observed a significant higher birth weight within the group of newborns of diabetic mothers compared to the non exposed cohort (SDS-difference BMI-adjusted 0.37, 95% CI 0.11 to 0.62, $p = 0.005$).

Conclusions: Our study supports the evidence that metformin use during the 1st trimester does not carry a developmental risk for the unborn child. Slight differences concerning birth weight after subgroup analysis were most likely due to the influence of diabetes as a risk factor for macrosomia and other neonatal complications. Further studies with a disease-matched comparison cohort and consideration of parameters of glycemetic control as blood glucose and HbA_{1c} are warranted.

1. Einleitung

1.1 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft gilt es, das ungeborene Kind zu schützen und so wenig potentiellen Noxen wie möglich auszusetzen, wozu auch Pharmaka zählen. Viele Arzneimittel sind in der Schwangerschaft nicht ausreichend untersucht und nicht für Schwangere zugelassen. Ethische Gründe sprechen gegen die Durchführung randomisiert-kontrollierter klinischer Studien an Schwangeren. Hersteller geben in der jeweiligen Fachinformation häufig an, dass das Medikament in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sei, um sich abzusichern. In solchen Fällen ist ein Einsatz dann *off-label* und oft mit Unsicherheit auf Seiten der Ärzte und Patientinnen verbunden. Es existieren jedoch für die Mehrzahl der akuten und chronischen Erkrankungen, die im reproduktionsfähigen Alter auftreten können, akzeptable und ausreichend erprobte Therapiemöglichkeiten. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn eine medikamentöse Therapie unerlässlich ist, da sonst nicht nur das Wohl der schwangeren Patientin, sondern auch die Entwicklung des Kindes gefährdet sein kann, beispielsweise bei bestimmten Infektionen, arterieller Hypertonie, psychiatrischen Erkrankungen wie schwerer Depression und Schizophrenie sowie Stoffwechselerkrankungen wie *Diabetes mellitus* und Hypothyreose. Besonders in solchen therapiepflichtigen Fällen, aber auch bei Arzneimittelexposition in einer nicht geplanten Schwangerschaft, ist eine fundierte Risikoeinschätzung von großer Bedeutung. So kann die Patientin nach aktuellem Wissensstand aufgeklärt, individuell beraten und, wenn notwendig, die Therapie entsprechend angepasst werden (1, 2).

1.1.1 Potentielle Risiken im 1. Trimenon

In ca. 2 – 4% aller Schwangerschaften werden grobstrukturelle Fehlbildungen beim Feten bzw. Neugeborenen diagnostiziert. Von diesen sind bis zu 4% durch äußere Faktoren (Teratogenexposition) verursacht, wobei diese Zahlen je nach Population, Region und Art der Datenerhebung schwanken (3-5). Spontanaborte treten in ca. 15% der wahrgenommenen Schwangerschaften auf (6-8) und können ebenfalls mit äußeren Einwirkungen wie Arzneimitteln in Zusammenhang stehen (9).

Der Begriff „Teratogen“ bezeichnet eine äußere Einwirkung, die mit der normalen Entwicklung des Embryo bzw. Fetus interferieren und diese beeinträchtigen kann, wie z. B. Arzneimittel, Drogen, Chemikalien, Infektionen oder andere potentiell schädliche Substanzen und Umwelteinflüsse (10). Die Empfindlichkeit der unterschiedlichen Organsysteme gegenüber diesen äußeren Einflüssen ändert sich im Laufe einer Schwangerschaft (Abbildung 1.1). So besteht das größte Risiko für schwere strukturelle Organanomalien während der Embryogenese, die sich ungefähr in den Schwangerschaftswochen 3 bis 10 *post conceptionem* (p. c.) vollzieht. In den ersten beiden Wochen nach Konzeption gilt hingegen in der Regel das „Alles-oder-Nichts“-Prinzip, d. h. Noxen führen entweder zu einem Frühabort oder haben keinerlei Auswirkungen auf die in diesem Stadium

pluripotente Frucht, sodass „überlebende“ Fehlbildungen normalerweise nicht resultieren. Im Anschluss an die Embryonalperiode, sobald die Organe angelegt sind, spricht man von der Fetalperiode, in der das Wachstum und die weitere Differenzierung im Vordergrund stehen. Schädigende Einflüsse in dieser Phase führen nicht mehr zu schwerwiegenden grob-strukturellen Anomalien, können aber z.B. ausgeprägte, unter Umständen lebensbedrohliche funktionelle Auswirkungen haben (11).

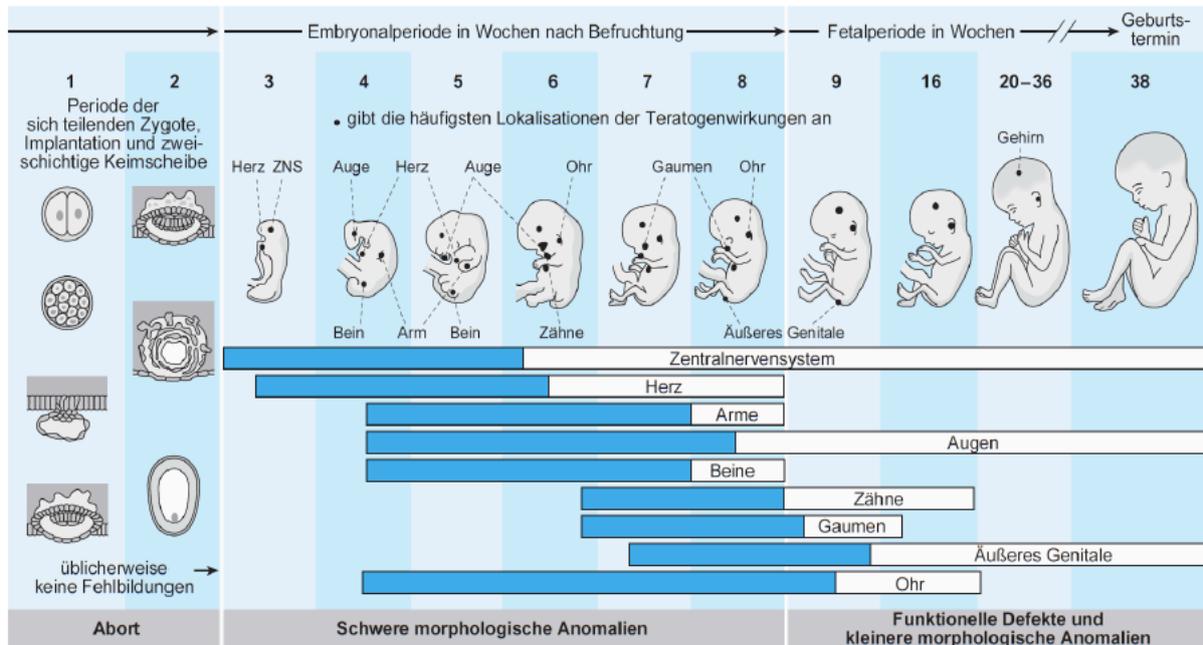


Abbildung 1.1 Änderung der Störanfälligkeit unterschiedlicher Organsysteme in der pränatalen Entwicklung im zeitlichen Schwangerschaftsverlauf [nach (11)]. Die Organogenese ist ca. acht Wochen p. c. weitgehend abgeschlossen, sodass eine spätere Exposition gegenüber Noxen seltener schwere Organfehlbildungen, sondern eher kleinere Anomalien und funktionelle Defekte verursachen kann.

1.1.2 Fehlbildungsregister

Um angeborene Fehlbildungen systematisch erfassen und entsprechende Prävalenzen, Verteilungsmuster und Präventionsansätze ermitteln zu können, gibt es sogenannte Fehlbildungsregister. Aktive Erfassungssysteme wie beispielsweise das Geburtenregister Mainzer Modell basieren darauf, dass entsprechend geschulte Ärzte nach Möglichkeit alle Neugeborenen der Region untersuchen, Diagnosen stellen, Anomalien klassifizieren, kodieren, registrieren und eine Schwangerschaftsanamnese durchführen, um Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren zu erhalten. Passive Systeme hingegen erhalten Meldungen von Geburtskliniken und anderen Institutionen, Diagnosen und weitere Informationen werden meistens Akten entnommen. So erklären sich auch Unterschiede in Prävalenzspannen für angeborene Fehlbildungen (2 – 4% nach passiver Erfassung, 6 – 8% nach aktiver Erfassung) (3).

Seit 1979 existiert die *European Registration of Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT), eine Zusammenarbeit von Fehlbildungsregistern auf europäischer Ebene zur epidemiologischen Beobachtung und einheitlichen Klassifizierung von angeborenen Fehlbildungen bei Neugeborenen. Es

wird zwischen großen und kleinen Fehlbildungen sowie genetischen Anomalien differenziert, außerdem erfolgt eine Unterteilung nach verschiedenen Organsystemen (5, 12).

1.1.3 Teratologische Beratungszentren

Eine adäquate Aufklärung über häufige Erkrankungen und Arzneimittel in der Schwangerschaft ist möglich mithilfe sogenannter teratologischer Beratungszentren (*Teratology Information Services*, TIS). TIS stellen Informationen zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Schwangerschaft und Stillzeit bereit und bieten Beratungen an, je nach Einrichtung sowohl für medizinische Fachkräfte als auch für Laien. Das *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS) bildet eine Vereinigung zahlreicher, überwiegend europäischer TIS, zu denen auch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryonaltoxikologie) in Berlin gehört (13); das nordamerikanische Äquivalent ist die *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) (14). Ziel ist es, angeborenen Fehlbildungen, die durch Teratogene verursacht werden können, vorzubeugen und auch die Rate an prä- sowie postnatalen Komplikationen möglichst ohne Verzicht auf eine notwendige Therapie für die werdende Mutter zu senken. Eine weitere wichtige Aufgabe besteht darin, zu verhindern, dass erwünschte, intakte Schwangerschaften aufgrund einer Überschätzung des Fehlbildungsrisikos abgebrochen werden (13, 15-18).

Gerade am Anfang einer ggf. noch nicht erkannten Schwangerschaft, und damit in der sensibelsten Phase der vorgeburtlichen Entwicklung, findet nicht selten eine Exposition mit nicht zugelassenen bzw. unzureichend untersuchten Arzneimitteln statt. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Schwangerschaft ungeplant eintritt oder verzögert festgestellt wird. Manchmal liegt aber auch eine unzureichende Anpassung der Behandlung nach Feststellung einer Schwangerschaft vor. TIS werden häufig in diesem frühen Zeitraum einer Schwangerschaft konsultiert. Anlässlich der Beratung werden mit Einverständnis der Patientin deren anamnestiche Daten detailliert dokumentiert und eine zweite Datenerhebung nach Schwangerschaftsende vereinbart, um weitere Informationen, insbesondere über den Schwangerschaftsausgang, zu erhalten. Bei der ersten Befragung ist der Ausgang der Schwangerschaft meist noch nicht bekannt, ebenso wenig wie Ergebnisse pränataler Untersuchungen, sodass die Voraussetzungen für eine prospektive Erfassung des Schwangerschaftsverlaufs erfüllt sind. Auf diese Weise gelingt es, umfangreiche Datensätze zu generieren, auf Basis derer sogenannte prospektive Kohortenstudien durchgeführt werden können, die zur Beurteilung der Arzneimitteltherapiesicherheit maßgeblich beitragen. Da aus ethischen Gründen kaum randomisierte klinische Studien in der Schwangerschaft durchgeführt werden und tierexperimentelle Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, beruhen die meisten Erkenntnisse zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft auf solchen Anwendungsbeobachtungsdaten und deren Auswertung in Observationsstudien (19, 20). Außer den prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverläufen werden auch retrospektive Falldokumentationen im Zusammenhang mit einer Substanzexposition während der Schwangerschaft angelegt, d. h. Berichte zu Fehlbildungen beim Kind und anderen Auffälligkeiten beim Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft. Solche Fälle

können z.B. durch bestimmte Fehlbildungsmuster Hinweise auf teratogene Eigenschaften liefern (20). Gemäß der Berufsordnung für Ärzte sollen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bereits bei Verdacht berichtet werden (21). Auch das PVZ Embryonaltoxikologie erhält zahlreiche solcher Meldungen und leitet diese nach kritischer Bewertung an die entsprechenden Bundesoberbehörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), weiter.

1.1.4 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Das PVZ Embryonaltoxikologie wurde 1988 zunächst als Einrichtung des Bezirksamtes von Berlin-Charlottenburg gegründet. Mittlerweile ist es Teil des Instituts für Klinische Pharmakologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Finanzierung erfolgt industrieunabhängig durch das Land Berlin und das Bundesministerium für Gesundheit über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Seit 2008 existiert das zugehörige Internetportal embryotox.de, das Informationen zu über 430 Arzneimitteln sowie häufige Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit bereitstellt. Hierzu gehört auch eine Embryotox-App. Das PVZ Embryonaltoxikologie bietet individuelle Beratungen durch medizinisches Fachpersonal an. Hierzu gehören ÄrztInnen verschiedener Fachrichtungen, PharmazeutInnen und Gesundheits- und Krankenpflegepersonal. Das Beratungsangebot richtet sich sowohl an medizinisches Fachpersonal als auch an Laien. Neben der häufig genutzten Möglichkeit einer telefonischen Kontaktaufnahme besteht die Option, per Online-Fragebogen einen Beratungsvorgang zu initiieren (21). Jedes Jahr werden auf diese Weise etwa 14.000 Anfragen beraten. Somit ist das PVZ Embryonaltoxikologie derzeit eines der größten TIS im internationalen Vergleich (22). Abbildung 1.2 zeigt die jährliche Inanspruchnahme, wobei die Anfragen zur mütterlichen Exposition im Rahmen einer Schwangerschaft den Hauptteil ausmachen. Im Jahr 2014 waren es beispielsweise insgesamt 14.691 Anfragen, davon 11.765 (80,1%) eine maternale Exposition betreffend, 418 (2,8%) betrafen eine Exposition des Vaters und 2.508 (17,1%) waren Anfragen zur Medikation in der Stillzeit.

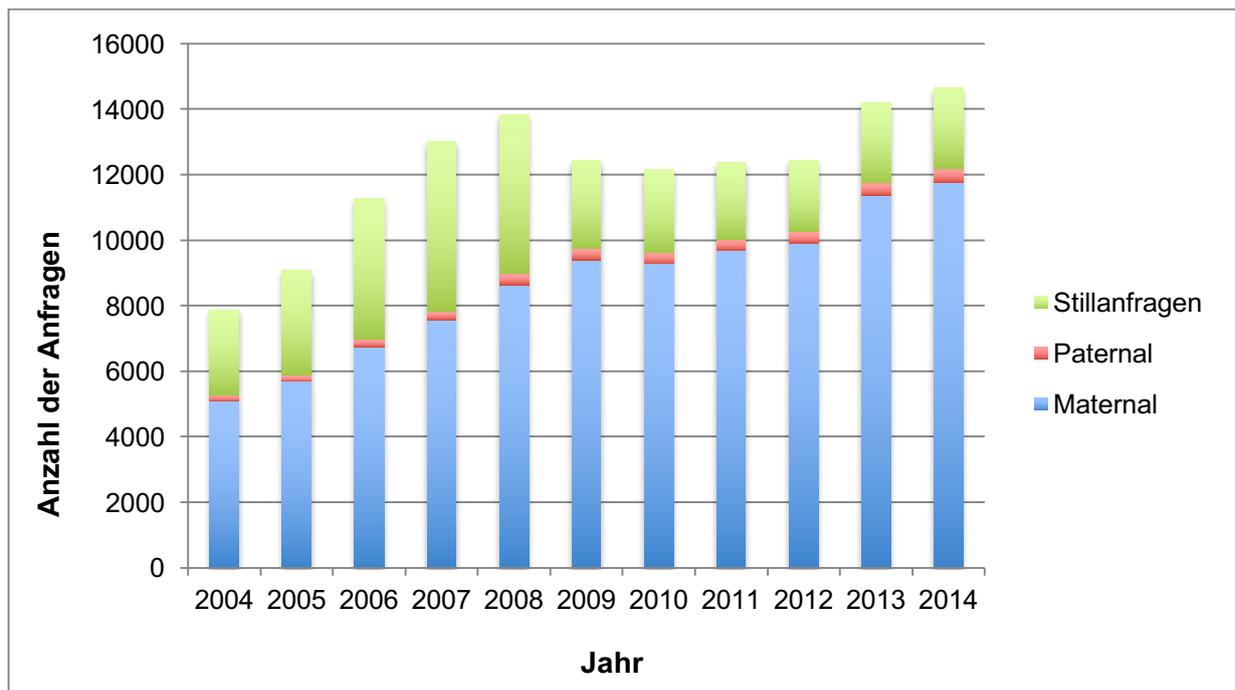


Abbildung 1.2 Anfragen im PVZ Embryonaltoxikologie in den Jahren 2004 – 2014. Den größten Teil bilden die Fragen zur maternalen Exposition vor und während der Schwangerschaft, gefolgt von Anfragen zur Exposition in der Stillzeit. Letztere dürfen seit 2009 nicht mehr von Laien getätigt werden, da die Nachfrage im Verhältnis zu den Kapazitäten zu hoch war. Anfragen zur paternalen Exposition werden am seltensten gestellt.

1.2 Metabolische Störungen in der Schwangerschaft

Im Zuge der Überernährung und des Bewegungsmangels steigen die Prävalenzen von Übergewicht (*Body Mass Index* (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) bzw. Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in Wohlstandsgesellschaften in allen Altersgruppen (23-25). So kommt metabolischen Erkrankungen, die mit einem erhöhten BMI assoziiert sind, allgemein eine wachsende Bedeutung zu, auch bei Frauen im gebärfähigen Alter. *Diabetes mellitus* und das polycystische Ovarialsyndrom (PCOS) sind zwei Beispiele für endokrinologische Störungen, die präkonzeptionell und während einer Schwangerschaft nicht selten eine Rolle spielen. Ihnen gemein sind eine häufige Vergesellschaftung mit den Risikofaktoren (Prä-) Adipositas und/oder Insulinresistenz (26-28). Je nach klinischer Ausprägung ist eine adäquate Therapie von entscheidender Bedeutung, um einer Risikoerhöhung für unterschiedliche Komplikationen bei Mutter und Kind entgegenzuwirken.

1.2.1 *Diabetes mellitus*

Verschiedene Erkrankungen aus dem diabetischen Formenkreis, deren Gemeinsamkeit in einer chronischen Erhöhung der Glucose im Blut (Hyperglykämie) besteht, können bereits vor oder in der Schwangerschaft manifest werden. Die wichtigsten Vertreter sind einerseits Typ-1- und Typ-2-Diabetes, andererseits Gestationsdiabetes mellitus (GDM), der definitionsgemäß erst im Laufe einer Schwangerschaft diagnostiziert wird (29). Die richtige Blutzuckereinstellung ist von großer Bedeutung, da maternale Hyperglykämie je nach Schwangerschaftstrimenon das Risiko für

Fehlbildungen, einen Spontanabort, Schwangerschaftskomplikationen und postnatale Komplikationen erhöht (siehe Tabelle 1.1) (29-37). Bei der Pharmakotherapie, die nach aktuellen Empfehlungen mit Humaninsulin erfolgen soll (29, 38-42), ist zu bedenken, dass der Glucose- und Insulinmetabolismus sich auch physiologisch im Verlauf der Schwangerschaft ändert. So besteht am Anfang eine erhöhte Insulinsensitivität und somit ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf hingegen entwickelt sich zunehmend eine relative Insulinresistenz. Daher muss bei schwangeren Patientinnen mit Diabetes die Therapie unter regelmäßigen Blutzuckerkontrollen individuell angepasst werden (38, 39, 41).

Tabelle 1.1 Übersicht möglicher Folgen von Diabetes in der Schwangerschaft (29-37).

	Perikonzeptionell und 1. Trimenon	2., 3. Trimenon und peripartal
Diabetes-Typen	Typ-1- und Typ-2-Diabetes	Typ-1-, Typ-2-Diabetes und GDM
Mütterliche Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämieeigung in der Frühschwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen des Urogenitaltraktes • Präeklampsie • Schulterdystokie • <i>Sectio caesarea</i> • perineale Verletzungen • postpartale Blutung
Kindliche Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene Fehlbildungen (diabetische Embryopathie) • Spontanabort 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburtlichkeit • später intrauteriner Tod • fetale Makrosomie • diabetische Fetopathie: <ul style="list-style-type: none"> – Hypoglykämie – Atemstörungen durch Surfactantmangel – Polyglobulie – Hypocalcämie – Hyperbilirubinämie – Nierenvenenthrombose (sehr selten)

1.2.1.1 Präkonzeptionell vorbestehender Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist durch eine meist autoimmun vermittelte Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas gekennzeichnet, die einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat, weshalb die einzige Therapiemöglichkeit in der lebenslangen subcutanen (s. c.) Substitution von Humaninsulin oder Insulinanaloga besteht. Typ-2-Diabetes hingegen geht mit einer Kombination aus einer gestörten Wirkung des Insulins an den Zielgeweben (Insulinresistenz) und einer reaktiven, zunächst erhöhten

und im weiteren Verlauf verminderten Insulinsekretion einher, sodass ein relativer Insulinmangel entsteht. Demnach gibt es hier mehrere therapeutische bzw. pharmakologische Angriffspunkte (43). Beide Formen weisen eine genetische Komponente auf, die eine komplexe, multifaktorielle polygenetische Vererbung der erhöhten Suszeptibilität für Diabetes nahelegt (44, 45). Typ-2-Diabetes ist außerdem in vielen Fällen mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert (27).

Bei stetiger Zunahme der Prävalenzen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes in Wohlstandsgesellschaften sind rund 1% aller Schwangeren bereits präkonzeptionell betroffen (33, 41). Anhand der in Deutschland erhobenen Perinataldaten ist hierbei keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes möglich, Expertengruppen schätzen jedoch den Anteil von Typ-2-Diabetes auf mindestens 20 – 30%, mit steigender Tendenz (41). Die Auswertung von über 400.000 Schwangerschaften einer Bevölkerungserhebung aus England ergab für das Jahr 2012 bezogen auf alle bereits präkonzeptionell an Diabetes erkrankten Schwangeren mit 72% einen deutlich höheren Anteil von Typ-2-Diabetes; entsprechend lag der Anteil an Typ-1-Diabetes bei nur 28% (46).

Eine angemessene Einstellung des Blutzuckers ist besonders präkonzeptionell und im 1. Trimenon essenziell, da eine maternale Hyperglykämie in 5 – 10% der Schwangerschaften mit großen Fehlbildungen und in 15 – 20 % mit Spontanaborten assoziiert ist (47). Damit liegt sie etwas über der Häufigkeit in der Normalbevölkerung, die mit 15% angegeben wird (6-8). Der Begriff der diabetischen Embryopathie beschreibt in Assoziation mit mütterlichem Diabetes auftretende Organanomalien. Theoretisch kann jedes Organsystem betroffen sein, wenngleich Neuralrohrdefekte und kardiovaskuläre Fehlbildungen, z.B. Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender *Ductus arteriosus*, eine Transposition der großen Gefäße und ein hypoplastisches Linksherzsyndrom, am häufigsten und die beiden Letzteren am klinisch schwerwiegendsten sind (48-50). Genannte Fehlbildungen können bei unzureichend eingestelltem Diabetes sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander auftreten. Das sogenannte kaudale Regressionssyndrom, eine extrem seltene angeborene Fehlbildung der unteren Wirbelsäulensegmente mit Aplasie oder Hypoplasie des Steißbeins, der Lendenwirbelsäule sowie der unteren Extremitäten, kommt im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa 200-mal häufiger bei mütterlichem Diabetes in der Schwangerschaft vor (51).

In Tiermodell-Experimenten zur Untersuchung der Pathogenese konnte gezeigt werden, dass Hyperglykämie zu einem verstärkten oxidativen Stress, d. h. einer vermehrten Bildung von *Reactive Oxygen Species* (ROS) in den Mitochondrien führt, wodurch Membranschäden und pro-apoptotische Proteine entstehen. Es resultieren endoplasmatischer Stress und eine abnorm gesteigerte Apoptose (programmierter Zelltod). Dies kann embryonale Fehlbildungen oder das Absterben des Embryos hervorrufen (33, 52, 53). Außerdem gibt es auch Hinweise auf epigenetische Modulationsmechanismen in der Pathogenese der diabetischen Embryopathie (54).

Das Ausmaß der Hyperglykämie, wofür der HbA_{1c} ein guter Langzeitmarker ist, korreliert linear mit dem Fehlbildungsrisiko. In einer populationsbasierten Kohortenstudie stieg ab einem HbA_{1c} über 6,3%

das Fehlbildungsrisiko pro 1% HbA_{1c} um ca. 30% an, insgesamt waren angeborene Fehlbildungen drei- bis sechsmal häufiger als bei Schwangeren ohne Diabetes (32). Auch das Risiko für intrauterinen oder neonatalen kindlichen Tod wird unabhängig von Fehlbildungen durch hohe präkonzeptionelle HbA_{1c}-Werte signifikant erhöht (55).

Der HbA_{1c}-Zielwert sollte daher bereits präkonzeptionell möglichst <6,5%, wenigstens aber <7% betragen, um Fehlbildungen und Aborte zu vermeiden (56). Patientinnen mit Kinderwunsch und nicht-insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes sollten möglichst präkonzeptionell auf Insulin umgestellt und entsprechend geschult werden (57).

1.2.1.2 Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Diese Diabetesform wird als erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glucosetoleranzstörung definiert, die unter standardisierten Bedingungen mittels eines 75 g-oralen Glucosetoleranztests (oGTT) mit qualitätskontrollierter Messung der Glucose aus venösem Blutplasma festgestellt wird. Die diagnostischen Grenzwerte des oGTT stützen sich auf internationale Experten-Konsens-Bildung der *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), die einheitliche Diagnosekriterien mit bis auf wenige Ausnahmen weltweiter Gültigkeit geschaffen hat (58, 59).

Die Prävalenz variiert u. a. in Abhängigkeit von Untersuchungsmethode und –zeitpunkt, Ethnie und Alter der Schwangeren weltweit zwischen 1,9 und 25%. In Deutschland ist sie laut Untersuchungsergebnissen des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) von 3,7% im Jahr 2010 auf 5,38% im Jahr 2016 gestiegen (60). Pathophysiologie und Risikofaktoren des GDM sind vergleichbar mit denen des Typ-2-Diabetes. Genetische Prädisposition, (Prä-) Adipositas und Lebensstil spielen bei der Entstehung eine Rolle. Die ab der 20. SSW physiologisch einsetzende Insulinresistenz verstärkt die vermutlich bereits zuvor herabgesetzte Insulinsensitivität, während die erhöhte Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas nicht zur Kompensation ausreicht, was in einem relativen Insulinmangel resultiert (28).

GDM geht zwar nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einher, kann jedoch verschiedene Schwangerschafts- und perinatale Komplikationen hervorrufen bzw. begünstigen (siehe Tabelle 1.1) (29). Therapeutisch wird zunächst immer versucht, über diätetische Maßnahmen eine Normoglykämie zu erreichen. Bei ausbleibendem Erfolg sollte eine medikamentöse Einstellung auf Insulin erfolgen (60). *Off-label* werden ebenfalls orale Antidiabetika eingesetzt; insbesondere zu Metformin und Glibenclamid liegen bereits mehrere Studien vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel im 2. und 3. Trimenon zeigen (siehe 1.3.2 und 1.3.3). Hierbei scheint Glibenclamid jedoch Metformin und Insulin unterlegen zu sein (61); wobei Insulin, wie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes, in der Schwangerschaft weiterhin das Medikament der Wahl ist (60).

1.2.2 Polycystisches Ovarialsyndrom (PCOS)

Das polycystische Ovarialsyndrom (PCOS) beschreibt eine komplexe endokrine Störung der Frau, die sowohl durch Hyperandrogenämie, d. h. einem Überschuss an männlichen Hormonen, als auch durch Zyklusunregelmäßigkeiten gekennzeichnet ist und zu den häufigsten Ursachen einer eingeschränkten Fertilität gehört (62). Mögliche klinische Erscheinungen und Folgen für Frauen im gebärfähigen Alter sind unter anderem:

- Dermatologie: Akne, Hirsutismus und Alopezie als Ausdruck der Hyperandrogenämie,
- Reproduktion: unregelmäßiger Zyklus (Oligo- oder Amenorrhoe) mit ovarieller Dysfunktion, sonographisch polycystische Ovarien und Fertilitätsstörungen,
- Metabolismus: (Prä-)Adipositas, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (63).

Ca. 5 – 8% aller Frauen im gebärfähigen Alter sind betroffen (26, 62, 64), wobei der Manifestationszeitpunkt meist im Adoleszentenalter liegt (65). Ätiologisch spielen nach aktuellem Kenntnisstand sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle (26).

Zur Diagnosestellung existieren verschiedene, nicht immer einheitlich verwendete Instrumente und Definitionen, beispielsweise die sogenannten Rotterdam-Kriterien, die international häufig angewandt und von Fachgesellschaften wie der *Endocrine Society* und dem Experten Panel der *National Institutes of Health* (NIH) empfohlen werden (66, 67). Demnach liegt ein PCOS vor, sobald mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: Klinische oder biochemisch nachgewiesene Hyperandrogenämie, Oligo- oder Amenorrhoe sowie sonographisch nachgewiesene polycystische Ovarien (≥ 12 Follikel von 2 – 9 mm Durchmesser, Volumen $\geq 10 \text{ cm}^3$). Die Diagnose kann erst gestellt werden, sobald andere potentiell zugrunde liegende endokrinologische Störungen ausgeschlossen worden sind und je nach Vorhandensein und Ausprägung der einzelnen Kriterien können insgesamt vier verschiedene Phänotypen unterschieden werden (68, 69).

1.2.2.1 Therapiemöglichkeiten bei Kinderwunsch

Die Therapieoptionen des PCOS sind vielfältig und maßgeblich abhängig von der klinischen Erscheinungsform, von Komorbiditäten, dem Leidensdruck der Patientin und der Frage des Kinderwunsches zum Therapiezeitpunkt. So stehen wie beim Typ-2-Diabetes bei Vorhandensein von Übergewicht bzw. Adipositas zunächst Lebensstilveränderungen durch eine ausgewogene Ernährung und körperliche Bewegung im Vordergrund, um eine Gewichtsreduktion zu erzielen (70). Diese kann eine Verringerung der Insulinresistenz und Hyperandrogenämie bewirken und zu einer Wiederherstellung des Menstruations- und Ovulationszyklus mit Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption führen (71-73). Wenn kein Übergewicht vorhanden ist, eine Gewichtsreduktion nicht möglich ist oder trotzdem keine Wiederherstellung des Ovulationszyklus erreicht werden kann, wird zu einer medikamentösen Ovulationsinduktion geraten. Das gängigste und am besten untersuchte Medikament hierfür ist Clomifencitrat (66). Eine weitere Therapieoption besteht im Einsatz von

Metformin allein oder in Kombination mit Clomifencitrat, womit gute Ovulations- und Schwangerschaftsraten erzielt werden konnten (74, 75). Clomifencitrat in der Monotherapie scheint dennoch überlegen zu sein, was die Lebendgeburtenrate betrifft (66). Metformin kann bei zusätzlich nachgewiesener Glucoseintoleranz als Alternative oder sinnvolle Ergänzung in Erwägung gezogen werden (76). Es werden zudem noch einige weitere Arzneimittel wie Aromatasehemmer und Gonadotropine sowie chirurgische Maßnahmen zur Ovulationsinduktion bei PCOS eingesetzt. Der Aromatasehemmer Letrozol scheint Clomifencitrat hinsichtlich Ovulationsinduktion und Lebendgeburtenraten gleichwertig (77, 78) oder sogar überlegen (79) zu sein bei insgesamt geringerem Nebenwirkungsprofil (80), ist jedoch noch nicht ausreichend erprobt und etabliert. Gonadotropine können ebenfalls eine Ovulation induzieren, steigern allerdings das Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) erheblich, sind sehr teuer und komplex in der Anwendung (81). Andere Arzneimittel wie Thiazolidindione und pulsatile GnRH werden ebenfalls als Ovulationsinduktoren eingesetzt, wobei erstere jedoch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind (82, 83) und daher zurückhaltend angewandt werden (81). Pulsatile GnRH hat sich bei schlanken Patientinnen mit niedrigen Nüchterninsulinspiegeln als wirksame Alternative erwiesen; insgesamt, d.h. unter Einbezug von übergewichtigen oder adipösen Patientinnen und von Patientinnen mit erhöhtem Nüchterninsulinpiegel, scheint es nur mäßig effektiv als Ovulationsinduktor zu sein (84). Gelegentlich kann eine laparoskopische Laserelektrokauterisierung zum Einsatz kommen. Hierbei werden die multiplen dysfunktionalen Follikel mit der Intention zerstört, dass im darauf folgenden Zyklus ein dominanter Follikel heranreifen kann. Weitere Verfahren der laparoskopischen Chirurgie wie die ovarielle Teilresektion sind weitgehend verlassen worden, da diese zu einer erhöhten Rate von pelvinen Adhäsionen führte (85). Bei allen Verfahren sollten Nutzen und Risiko immer sorgfältig gegeneinander abgewogen und nicht-invasive Methoden zunächst bevorzugt werden (86). Bei Versagen der genannten Maßnahmen kommt noch eine *In-vitro*-Fertilisation (IVF) infrage (66, 76).

1.2.2.2 Spontanaborte und Schwangerschaftskomplikationen

Nach Eintreten einer Schwangerschaft sind Risiken für Spontanaborte und Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere Entwicklung eines GDM, einer Präeklampsie und Frühgeburt, bei Patientinnen mit PCOS erhöht (87-92). Als mögliche schwangerschaftserhaltende Maßnahme wird der *Off-Label-Use* von Metformin kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 1.3.2). Bei Neugeborenen von Müttern mit PCOS sind die perinatale Morbidität und Mortalität erhöht und häufiger ist eine neonatologisch-intensivmedizinische Versorgung erforderlich, was am ehesten in Zusammenhang mit der mütterlichen Grunderkrankung bzw. etwaigen Komorbiditäten und oben genannten assoziierten Schwangerschaftskomplikationen zu stehen scheint. Ob Metformin die perinatale Morbidität und Mortalität senkt, konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Die vorliegenden Erfahrungen zeigen aber, dass Metformin das Risiko nicht erhöht (93, 94).

1.2.3 (Prä-)Adipositas

Die oben aufgeführten endokrinologischen Störungen gehen häufig mit einem erhöhten BMI einher. Auch für sich allein betrachtet stellt die Adipositas einen unabhängigen Risikofaktor dar für Fehlbildungen, Schwangerschaftskomplikationen und postnatale Komplikationen. Eine Gewichtsnormalisierung möglichst schon vor der Schwangerschaft kann nicht nur zu einer Verbesserung der jeweiligen endokrinen Grunderkrankung beitragen, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption mit unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf und der Geburt eines gesunden Kindes erhöhen (95-100).

1.3 Metformin

Metformin (1,1-Dimethylbiguanidhydrochlorid) ist ein orales Antidiabetikum, das in den 1950er Jahren auf den Markt kam (101). Derzeit ist es ausschließlich zugelassen und gleichzeitig Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie bei Typ-2-Diabetes außerhalb einer Schwangerschaft, wenn innerhalb von drei Monaten trotz Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität keine zufriedenstellende Normalisierung des Stoffwechsels erreicht werden kann (d.h. $HbA_{1c} >7$), insbesondere bei übergewichtigen oder adipösen Patienten ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (102). Neben metabolisch günstigen Effekten konnte eine Risikoreduktion bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität durch Metformin nachgewiesen werden, abhängig vom Ausmaß der HbA_{1c} -Senkung. Gleichzeitig besteht ein geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Insulin und Sulfonylharnstoffen (103, 104).

1.3.1 Pharmakologie

1.3.1.1 Wirkungen und Mechanismen

Metformin gehört zu den Biguaniden und ist derzeit das einzig zugelassene Medikament dieser Wirkstoffklasse. Es hat keine insulinotrope Wirkung auf die Betazellen des Pankreas, sodass das Hypoglykämierisiko nicht erhöht ist. Stattdessen basiert seine blutzuckersenkende Wirkung vor allem auf einer Reduktion der hepatischen Gluconeogenese. Zusätzlich verringert es die intestinale Absorption und verbessert möglicherweise die Insulinsensitivität peripherer Gewebe (105). Auch der Fett- und Lipoproteinstoffwechsel wird durch Metformin positiv beeinflusst. Es kann eine Reduktion der Hyperinsulinämie und des Körpergewichts, insbesondere des Fettgewebes, resultieren (106, 107). Metformin wirkt außerdem kardioprotektiv und scheint antineoplastische Effekte zu haben (108). Eine mögliche Anwendung in der Prävention oder Therapie von Krebserkrankungen wird daher diskutiert und weiter erforscht (109, 110).

Die genauen zugrundeliegenden molekularen Wirkmechanismen sind bisher noch nicht ganz verstanden. Eine entscheidende Rolle spielt jedoch die Aktivierung der Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) (111) - nicht nur in den Mitochondrien der Hepatozyten, sondern auch in vielen anderen Geweben. Weitere AMPK-unabhängige Stoffwechselwege, z.B. eine Inhibition

der mitochondrialen Glycerophosphatdehydrogenase (mGPD), wurden ebenfalls beschrieben und sind Gegenstand aktueller Forschung (112).

1.1.3.2 Pharmakokinetik außerhalb und in der Schwangerschaft

Bei einer Bioverfügbarkeit von 50 – 60% wird Metformin nach oraler Applikation langsam und unvollständig resorbiert und renal in unveränderter Form wieder ausgeschieden. Es hat eine geringe Plasmaproteinbindung von <10%, eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 1,5 – 4,5 Stunden und ein Verteilungsvolumen von 1 – 4 L/kg (113). In der Schwangerschaft steigt die Metformin-*Clearance*, da die renale Ausscheidung verstärkt ist, sodass die Dosis ggf. um über 20% erhöht werden muss, um den therapeutischen Effekte aufrechtzuerhalten (114). Metformin passiert die Plazentaschranke und erreicht somit den embryonalen bzw. fetalen Blutkreislauf. Es konnten dabei Nabelschnurkonzentrationen nachgewiesen werden, die ungefähr den maternalen Plasma-Konzentrationen entsprechen (115).

1.1.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Allgemein gilt Metformin als weitgehend gut verträglich. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Blähungen und Bauchschmerzen treten insbesondere am Anfang der Therapie am häufigsten auf (116). Gelegentlich führen sie dann zu einer eingeschränkten Adhärenz oder sogar zum Therapieabbruch (117). Des Weiteren kann Metformin einen Vitamin B12-Mangel durch Verringerung der intestinalen Absorption begünstigen (118). Die gravierendste unerwünschte Arzneimittelwirkung des Metformins ist die Lactatazidose, eine sehr seltene, potentiell lebensbedrohliche Elektrolytentgleisung (119). Das Risiko steigt u. a. bei Niereninsuffizienz, weshalb Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis angepasst werden sollte bzw. bei einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min/1,73 m² nicht verordnet werden darf. Auch bei Patienten mit akuten oder chronischen Zuständen, die mit einer eingeschränkten Nierenfunktion einhergehen können (z.B. Sepsis), und bei akuten oder chronischen Erkrankungen mit Gewebshypoxie (z.B. kongestive Herzinsuffizienz) ist Vorsicht geboten. Leberversagen, übermäßiger Alkoholkonsum und akute Alkoholintoxikation sind weitere Gegenanzeigen (120).

1.3.2 Off-Label-Use präkonzeptionell und in der Schwangerschaft

Metformin ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Dennoch kommt es aus verschiedenen Gründen zur Exposition Schwangerer. Eine Exposition kann einerseits unbeabsichtigt geschehen, insbesondere in der Frühschwangerschaft, wenn beispielsweise eine Patientin mit Typ-2-Diabetes, die auf Metformin eingestellt ist, ungeplant schwanger wird und somit noch keine Umstellung auf Insulin erfolgt ist. Andererseits gibt es verschiedene *Off-Label*-Anwendungsgebiete für Metformin vor und während einer Schwangerschaft; auf die häufigsten wird im Folgenden kurz eingegangen.

Bei der Behandlung diabetischer Erkrankungen in der Schwangerschaft, insbesondere von Typ-2-Diabetes und Gestationsdiabetes, sind einige potentielle Vorteile einer Metformin- gegenüber einer

Insulintherapie in Betracht zu ziehen. Hierzu gehören u.a. die geringere mütterliche Gewichtszunahme, unkomplizierte Anwendung und bessere Adhärenz durch orale Applikation und einfachere Dosierung, ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko für die Patientin und hohe Stabilität auch bei warmen Temperaturen. Gleichmaßen sollten jedoch mögliche Nachteile einer Metformintherapie sowie Vor- und Nachteile einer Insulintherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden; eine zusammenfassende Gegenüberstellung wird in Tabelle 1.2 gezeigt (121).

Tabelle 1.2 Gegenüberstellung möglicher Vor- und Nachteile von Insulin und Metformin [modifiziert nach (121)].

	Vorteile	Nachteile
Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • passiert nicht die Plazenta, bei angemessener Dosierung keine Beeinflussung der kindlichen Entwicklung • langer Erfahrungsschatz, Wirksamkeit und hohe Sicherheit in allen Trimenen bestätigt 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämierisiko v.a. bei Überdosierung → Gefährdung für Mutter und Kind • zusätzliche Gewichtszunahme aufgrund anaboler Effekte • invasive Applikation (s.c.), eingeschränkte Adhärenz möglich • kühle Lagerung notwendig, hohe Kosten, problematisch z.B. in warmen Schwellenländern
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> • metabolisch günstige Effekte, weniger Gewichtszunahme • orale Applikation, einfachere Dosierung • Adhärenz besser, Patientenzufriedenheit • Hypoglykämierisiko äußerst gering • Diskussion möglicher positive Effekte auf <i>Outcome</i>, insbesondere bei PCOS • zunehmende Erfahrungen zur Sicherheit (Tiermodell; beim Menschen: 2. und 3. Trimenon, seit neustem auch 1. Trimenon), auch bei hohen Dosen keine teratogenen oder embryotoxischen Effekte • bisher keine negativen Langzeiteffekte beim Kind • hohe Stabilität auch bei Wärme, niedriger Preis → mögliche Alternative in warmen Schwellenländern 	<ul style="list-style-type: none"> • passiert Plazentaschranke, Exposition des Feten sehr wahrscheinlich • Erfahrungsumfang geringer als bei Insulin • wenige Langzeitstudien bezüglich kindlicher Entwicklung (metabolisch, allgemein körperlich und kognitiv) • Gastrointestinale Nebenwirkungen sehr häufig, Lactatazidose sehr selten • indikationsspezifische positive Effekte nicht sicher nachgewiesen (z.B. maternale Gewichtsreduktion, Schwangerschaftskomplikationen, kindliches <i>Outcome</i>); ggf. auch mit Ernährungs-umstellung und Sport zu erzielen

1.3.2.1 Typ-2-Diabetes

Goldstandard der Therapie von Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft ist Humaninsulin (siehe 1.2.1). Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der *American Diabetes Association* (ADA) und der *Endocrine Society* lehnen eine Metformintherapie ab, da das Medikament die Plazentaschranke passiert und seine Sicherheit nicht ausreichend belegt sei (39-41). Bei stark ausgeprägter Insulinresistenz und Adipositas kann jedoch laut *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, *United Kingdom*) eine alternative oder zusätzliche Therapie mit dem oralen Antidiabetikum erwogen werden (38). Die *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) spricht zwar keine generelle Empfehlung für Metformin aus, zieht jedoch seinen Einsatz in Betracht, wenn die therapeutischen Vorteile die potentiellen Risiken überwiegen, z. B. bei Ablehnung einer Insulintherapie (42). In einer aktuell laufenden multizentrischen und randomisiert-kontrollierten Studie in Kanada wird in 500 Schwangerschaften untersucht, inwiefern die Zugabe von Metformin zu Insulin sich auf mütterliche und kindliche Parameter auswirkt (122).

1.3.2.2 Gestationsdiabetes mellitus

Metformin wird zur Therapie des Gestationsdiabetes eingesetzt, obgleich wie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes Insulin am besten untersucht und somit das Medikament der ersten Wahl ist (60). Verschiedene klinische Studien sowie *Systematic Reviews* und Metaanalysen konnten zeigen, dass eine Metformintherapie effektiv und sicher ist und hinsichtlich glykämischer Kontrolle, Schwangerschaftskomplikationen und neonatalen *Outcomes* der Insulintherapie nicht unterlegen zu sein scheint (123-128). Im Vergleich zu Insulin wurden sogar einige positive Effekte beobachtet, u. a. eine geringere mütterliche Gewichtszunahme (123, 125, 128), weniger neonatale Hypoglykämien (125, 128) und eine bessere Akzeptanz der Patientinnen (124). Es mangelt jedoch noch an langfristigen Kontrolluntersuchungen von Kindern exponierter Mütter. Nachuntersuchungen von Kindern im Alter von zwei Jahren ergaben bislang keine negativen Effekte auf die motorische und kognitive Entwicklung (129), den Blutdruck (130) oder die Körperzusammensetzung (131).

Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie kann eine Metformintherapie unter bestimmten Voraussetzungen individuell erwogen werden, z. B. bei ausgeprägter Insulinresistenz oder sehr hohem Insulinbedarf (60). Leitlinien anderer internationaler Fachgesellschaften erkennen Metformin und Insulin mittlerweile als gleichwertige Therapieoptionen für GDM an [z.B. NICE (38), ACOG (132)] oder ziehen die Anwendung zumindest unter bestimmten Bedingungen in Betracht [ADA (39), *Endocrine Society* (40)].

1.3.2.3 Prädiabetische Stoffwechsellage und Prävention eines Typ-2-Diabetes

Bei Patienten mit einer prädiabetischen Stoffwechsellage, d. h. beginnender Glucoseintoleranz als Ausdruck einer zunehmenden Insulinresistenz und eingeschränkter Kompensation durch erhöhte Insulinsekretion, respektive erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (133), kann ein Therapieversuch mit Metformin unternommen werden, wenn Lebensstilinterventionen nicht

ausreichen. Dies gilt generell insbesondere für adipöse Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m², einem Alter <60 Jahren und Frauen mit GDM in der Vorgeschichte (134).

1.3.2.4 Polycystisches Ovarialsyndrom

Aufgrund der Parallelen zu Typ-2-Diabetes, insbesondere der Insulinresistenz als pathogenetischer Gemeinsamkeit, wurde in der PCOS-Therapie Hoffnung auf Metformin gesetzt (135, 136). Verschiedene positive Effekte konnten unter Metformin beobachtet werden:

- eine leichte Gewichtsreduktion,
- eine Verringerung der Hyperinsulinämie,
- ein Absinken der Serumandrogenkonzentration,
- die Wiederherstellung eines regelmäßigen Menstruationszyklus bei Patientinnen mit Oligomenorrhoe (136, 137),
- eine ovulationsinduzierende Wirkung von Metformin, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Clomifencitrat, und damit einhergehende höhere Schwangerschaftsraten (75, 138-140),
- eine Reduktion der Spontanabortrate (89, 141-146),
- eine Senkung des Risikos für GDM (142, 147).

Allerdings ist unsicher, ob unter Metformin in der Kinderwunschbehandlung gleichermaßen der Anteil an Lebendgeburten steigt (148, 149). Clomifencitrat als Monotherapie scheint diesbezüglich überlegen zu sein (74, 150).

In einer Metaanalyse konnte keine Senkung des Spontanabortrisikos nachgewiesen werden (151), sodass Metformin zur Abortprophylaxe kontrovers diskutiert wird. Auch über die Dauer der Anwendung herrscht keine Einigkeit. Die anderen oben aufgeführten positiven Effekte konnten ebenfalls nicht in allen Studien konsistent belegt werden bzw. werden teilweise eher der Gewichtsreduktion, die auch durch Lebensstilveränderungen erzielt werden kann, zugeschrieben und nicht der Metformintherapie (72, 73, 152).

1.3.2.5 *In-vitro*-Fertilisation (IVF)

Im Rahmen einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF) kann Metformin sowohl vor als auch während der Behandlung eingesetzt werden, um das Risiko für ein Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) zu senken (153). Ob die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate erhöht wird, ist nicht eindeutig. Eine Risikoreduktion für Mehrlingsschwangerschaften konnte nicht beobachtet werden (154, 155).

1.3.3 Datenlage zur Sicherheit

Aufgrund der nachgewiesenen Plazentagängigkeit von Metformin ist die Klärung der Frage, ob das Medikament sich in irgendeiner Weise auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes auswirkt, von besonderer Wichtigkeit. In tierexperimentellen Studien ergaben sich zunächst keinerlei Hinweise auf

Teratogenität (156, 157). Beim Menschen ist die Sicherheit von Metformin im 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon zur Therapie von Gestationsdiabetes recht gut untersucht und es konnten keine relevanten Schädigungen des Fetus, sondern vielmehr sogar einige positive Effekte auf kindliche Parameter beobachtet werden (125, 127, 128), siehe Kapitel 1.3.2.2 und 1.3.2.4.

Eine neuere Placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie von Syngelaki *et al.* untersuchte die maternalen und neonatalen Effekte einer Metformintherapie im 2. und 3. Trimenon bei adipösen Schwangeren mit einem BMI ≥ 35 kg/m² ohne Diabetes. Selbst bei der in dieser Studie eingesetzten beachtlichen Metformindosis von 3.000 mg/d, was der Tageshöchstdosis entspricht, konnten keine erhöhten neonatalen Komplikationsraten festgestellt werden (158).

1.3.3.1 Sicherheit im 1. Trimenon – angeborene Fehlbildungen und Spontanaborte

Auch im 1. Trimenon gibt es bislang keine Hinweise darauf, dass Metformin teratogene Effekte besitzt, jedoch ist die Datenlage noch nicht ausreichend für eine fundierte Sicherheitsbeurteilung (159). Frühere klinische Studien waren häufig durch geringe Fallzahlen, ein retrospektives Studiendesign, insbesondere solche mit der Behandlungsindikation Typ-2-Diabetes, und teilweise unvollständige Angaben zur Metforminexposition und zu den angeborenen Fehlbildungen gekennzeichnet. Letztere standen auch nicht immer im Fokus der jeweiligen Studien, sondern wurden als Nebenbefunde berichtet. Dennoch wurden auch diese Ergebnisse in manchen Literatur-Reviews und Metaanalysen zu Fehlbildungsrisiken unter Metformin berücksichtigt (159-165). Hellmuth *et al.* befassten sich beispielsweise vordergründig mit maternalen und neonatalen Komplikationen (162), Hughes und Rowan definierten als primäre *Outcomes* das Auftreten von Präeklampsie sowie die perinatale Morbidität und Mortalität (163); das Design beider Studien war retrospektiv. Rai *et al.* untersuchten in einer prospektiv angelegten Studie die glykämische Kontrolle, maternale Komplikationen und Parameter des neonatalen *Outcome* wie perinatale Mortalität, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung, Gestationsalter und Geburtsgewicht (165). Zu Metformin im Rahmen einer PCOS-Therapie bei Infertilität existieren zwar mehrere, auch prospektiv angelegte und randomisiert-kontrollierte Studien, doch auch diese weisen geringe Fallzahlen auf und adressieren nicht angeborene Fehlbildungen als primäres *Outcome* (74, 75, 89, 138, 140, 143, 144, 149, 150). Außerdem wurde meistens die Metformintherapie beendet, sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde (74, 75, 138, 140, 149, 150), sodass nur eine kurze Exposition im 1. Trimenon stattfand. In einigen Studien nahmen die schwangeren Patientinnen jedoch auch über einen längeren Zeitraum Metformin ein, teilweise sogar während der gesamten Schwangerschaft, wobei mehrfach eine Reduktion der Spontanabortrate berichtet wurde (89, 141-145).

Einer Metaanalyse von Gilbert *et al.* zufolge, die acht Studien mit Metforminexposition im 1. Trimenon zwischen 1966 und 2004 einschloss, war das Fehlbildungsrisiko nicht erhöht. Nach Adjustierung und *Pooling* der Studien schien Metformin sogar einen protektiven Effekt im Vergleich zu einer *disease-matched* Kontrollkohorte zu haben (166). Ein *Systematic Review* von Cassina *et al.* mit Metaanalyse von neun Studien ergab kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Patientinnen mit PCOS

im Vergleich zu einer *disease-matched* Kontrollkohorte. Zu Patientinnen mit Typ-2-Diabetes lagen nur drei Studien vor, sodass diese nicht in einer Metaanalyse ausgewertet wurden (159).

Während der Entstehung dieser Arbeit wurden kürzlich zwei Studien zur Sicherheit von Metformin in der Frühschwangerschaft veröffentlicht. Eine große multizentrische prospektive Kohortenbeobachtungsstudie von Panchaud *et al.* verglich 458 Schwangerschaften mit Metforminexposition im 1. Trimenon, die in den Jahren 1993 – 2015 in verschiedenen TIS erfasst worden waren, mit einer etwa gleich großen nicht-exponierten Vergleichskohorte. Die Rate an großen Fehlbildungen und das Risiko für Schwangerschaftsverluste waren in der Metforminkohorte zwar insgesamt höher, was jedoch hauptsächlich auf das *Confounding* durch die Hauptindikation „präkonzeptioneller Diabetes“ und damit einhergehende Komorbiditäten zurückgeführt wurde. Bei Metformin-einnehmenden Schwangeren mit Diabetes waren Fehlbildungen und Schwangerschaftsverluste nämlich signifikant häufiger als in der Vergleichskohorte, während eine Metformineinnahme aufgrund anderer Indikationen mit keiner Risikoerhöhung assoziiert war (167).

Dukhovny *et al.* publizierten Ergebnisse einer großen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in den USA, die ebenfalls auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko unter Metformintherapie bei Diabetes in der Schwangerschaft hindeuteten, wohingegen Metformin bei eingeschränkter Fertilität keine relevante Risikoerhöhung hervorrief (168).

Zusammenfassend scheint nach aktueller Studienlage eine Metformintherapie im 1. Schwangerschaftstrimenon mit keinen relevanten Risiken für das ungeborene Kind einherzugehen, sondern möglicherweise sogar die Spontanabortrate bei PCOS-Patientinnen zu senken. Trotz mittlerweile umfangreicher Erfahrungen sind aufgrund verschiedener methodischer Schwächen der bisher vorliegenden Arbeiten weitere Studien erforderlich, die ausreichend hohe Fallzahlen umfassen und mögliche *Confounder* berücksichtigen.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, eine fundierte Einschätzung zur Sicherheit einer Metformintherapie in der Frühschwangerschaft zu treffen unter Berücksichtigung potentieller *Confounder*, insbesondere des mütterlichen BMI.

Dabei ging es vor allem um folgende Fragestellungen:

- Treten große Fehlbildungen nach Einnahme von Metformin im 1. Trimenon häufiger auf als bei einer nicht-exponierten Kontrollkohorte?
- Ist die Rate an Spontanaborten nach Metforminanwendung im 1. Trimenon größer oder geringer im Vergleich zu einer Kontrollkohorte?

Darüber hinaus wurden die Raten an Schwangerschaftsabbrüchen sowie Schwangerschaftskomplikationen berücksichtigt, insbesondere Gestationsdiabetes und Präeklampsie sowie Geburtsgewicht des Kindes, Frühgeburtlichkeit und postnatale Komplikationen beim neugeborenen Kind.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Dieser Arbeit liegt eine prospektive Kohortenstudie zugrunde. Sie basiert auf Schwangerschaften, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2014 im Rahmen einer Beratung durch das PVZ Embryonaltoxikologie erfasst und in ihrem weiteren Verlauf beobachtet wurden, indem acht Wochen nach dem errechneten Geburtstermin (*Estimated Date of Birth*, EDOB) Fragebögen zur Datenvervollständigung versandt wurden (siehe 2.4.1). „Prospektiv“ bedeutet in diesem Falle, dass zum Zeitpunkt des Erstkontaktes, d.h. bei der Identifizierung der Schwangeren, weder der Ausgang der Schwangerschaft noch Ergebnisse pränataler Diagnostik bekannt waren (169), siehe auch Abbildung 2.1.

Im Rahmen der Studie wurden Metformin-exponierte Schwangere einer nicht-exponierten Vergleichskohorte gegenübergestellt. Einschlusskriterium für die exponierte Kohorte war eine Metforminanwendung im 1. Schwangerschaftstrimenon (Schwangerschaftswoche SSW 2+0 bis 12+6 *post menstruationem*, p.m.). Die Schwangeren der Vergleichskohorte wurden im gleichen Zeitraum wie die exponierten Frauen erfasst und wiesen eine ähnliche BMI-Verteilung auf.

Außer den prospektiv erfassten Schwangerschaften erhält das PVZ Embryonaltoxikologie retrospektive Fallberichte, deren Meldung meist aufgrund von Auffälligkeiten beim ungeborenen oder bereits geborenen Kind erfolgt. Diese retrospektiven Fallberichte werden gesondert ausgewertet.

Die ausgewerteten Daten waren im institutseigenen Patientenregister archiviert. Gemäß den *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) -Kriterien wurden die Ergebnisse analysiert und interpretiert (170). Aus der Tatsache, dass es sich um eine Beobachtungsstudie zum Schwangerschaftsverlauf handelt, ergeben sich einige Besonderheiten. So wurden die Studienteilnehmerinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem PVZ Embryonaltoxikologie zu unterschiedlichen Schwangerschaftszeitpunkten registriert. Außerdem ist anzumerken, dass die Beratung durch das PVZ Embryonaltoxikologie teilweise interventionell erfolgt, da sie auf die Therapie und somit auch auf den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen kann. Allerdings erfolgt diese Intervention nicht aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen, sondern dient der individuellen Therapieoptimierung zur Sicherheit der Patientin und des ungeborenen Kindes (171). In dieser Studie ist jedoch der Aspekt der Intervention in der Studienkohorte zu vernachlässigen, da die zum Zeitpunkt der Beratung bzw. Falldatenerhebung bereits praktizierte Metformintherapie nicht als teratogen oder fetotoxisch eingestuft wurde (11, 124, 159, 166, 172, 173).

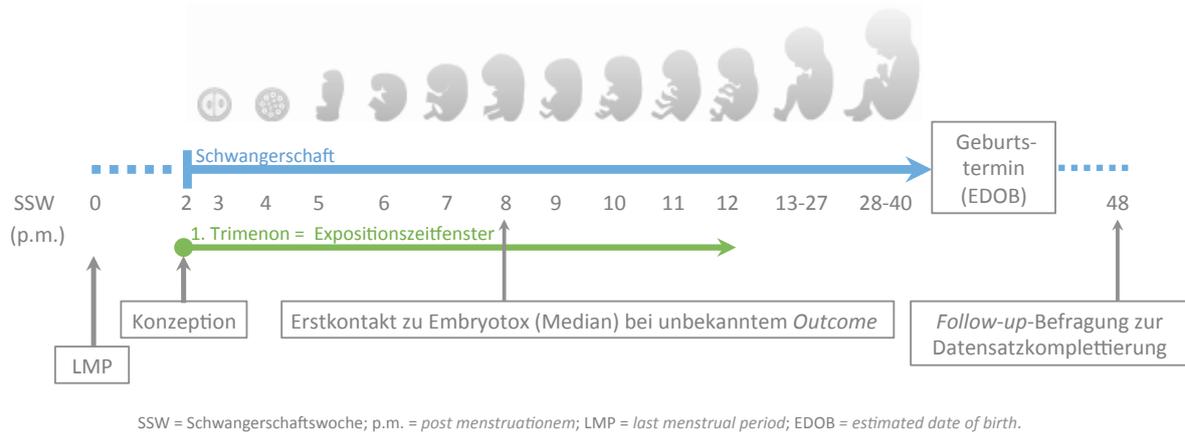


Abbildung 2.1 Zeitfenster der Metforminexposition und prospektive Verlaufsdokumentation.

Bei der Ersterfassung der Daten im Rahmen einer Beratung, die in unserer Studie im Median in SSW 8 erfolgte, hatte eine Metforminexposition häufig bereits stattgefunden. Da zum Zeitpunkt der Fallidentifizierung weder Schwangerschaftsausgang noch pathologische Befunde pränataler Diagnostik vorliegen, handelt es sich um eine prospektive Falldokumentation. Acht Wochen nach EDOB wurden Informationen über den weiteren Schwangerschaftsverlauf, -ausgang sowie über das neugeborene Kind erfragt [Abbildung erstellt aus (174)].

2.2 Studienkohorten

2.2.1 Studienkohorte (Metformin)

In die Studienkohorte wurden Schwangere unter Metformintherapie eingeschlossen, die im festgelegten Studienzeitraum prospektiv erfasst worden waren und mindestens an einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb des 1. Trimenon, d. h. zwischen den Schwangerschaftswochen (SSW) 2+0 und 12+6 nach der letzten Regelblutung, Metformin *per os* eingenommen hatten. Im Sinne einer nach Behandlungsindikationen differenzierten Auswertung wurden die Patientinnen den Kategorien „Diabetes mellitus“, „PCOS/Fertilitätsstörungen“ und „Insulinresistenz“ zugeordnet. Als vierte Kategorie wurde „andere Indikationen“ festgelegt, worunter beispielsweise Patientinnen mit drohendem Abort fielen.

2.2.2 Vergleichskohorte

Als Vergleichskohorte dienten Schwangere ohne Metformintherapie, die bezüglich des Rekrutierungszeitraums und der internationalen WHO-Gewichtskategorien nach BMI (siehe Tabelle 2.1) (23) mit der Studienkohorte übereinstimmten. Der gleiche Zeitraum wurde gewählt, um etwaige Unterschiede der zeitgemäßen Behandlungsstandards zu berücksichtigen. Das BMI-Matching stellt eine Besonderheit dar und wurde in dieser Studie angewandt, um ein mögliches *Confounding* zu minimieren. Hintergrund dessen ist, dass Metformin einnehmende Patientinnen dem Indikationsspektrum entsprechend häufiger einen erhöhten BMI aufweisen und Adipositas in der Schwangerschaft per se mit einem gesteigerten Risiko für kindliche Fehlbildungen und Schwangerschaftskomplikationen einhergeht (95-99). Eine zusätzliche Berücksichtigung von

Blutglucose und/oder HbA_{1c} wäre sinnvoll gewesen, da Hyperglykämie einen weiteren *Confounder* darstellt, aber diese Parameter konnten bei der standardisierten Befragung nicht erhoben werden.

Aus den infrage kommenden Fällen wurde die Vergleichskohorte mit Hilfe der Zufallsfunktion des Statistikprogramms ausgewählt. Das zahlenmäßige Verhältnis sollte bei ungefähr 3:1 im Vergleich zur Studienkohorte liegen, um eine möglichst hohe statistische Aussagekraft zu erzielen.

Tabelle 2.1 BMI-Kategorien nach WHO. Der BMI ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm (kg) geteilt durch die Körpergröße in Metern (m) zum Quadrat (23).

BMI [kg / m ²]	BMI-Kategorie
< 18,5	Untergewicht
18,5 – 24,99	Normalgewicht
25,0 – 29,99	Präadipositas
30,0 – 34,99	Adipositas I °
35,0 – 39,99	Adipositas II °
> 40,0	Adipositas III °

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von beiden Kohorten wurden Frauen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft unter einer malignen Erkrankung litten, sowie Patientinnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der Schwangerschaft gegenüber folgenden bekannten Teratogenen exponiert waren: Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Retinoide (Acitretin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin), Thalidomid, Topiramamat und Warfarin (11, 175-184). Die ebenfalls teratogene Valproinsäure wurde nur in der Vergleichsgruppe, nicht aber in der Metforminkohorte als Ausschlusskriterium betrachtet, da insbesondere Epilepsie-Patientinnen unter Valproinsäuretherapie dazu neigen, ein studienrelevantes Metformin-behandeltes PCOS zu entwickeln (185, 186).

Eine Einnahme der fetotoxischen *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) -Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten (187, 188) nach dem 1. Trimenon (ab SSW 12+6) wurde ebenfalls als Ausschlusskriterium für beide Kohorten betrachtet.

2.3 Ethikvotum und Studienregistrierung

Das Konzept der Studie wurde der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Überprüfung vorgelegt und von dieser mit einem positiven Votum versehen (Antragsnummer: EA4/081/14). Die Studie wurde am 27.08.2015 im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) unter der ID „DRKS00007621“ registriert.

2.4 Datenerhebung am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

2.4.1 Fallrekrutierung und *Follow-up*

Die Kontaktaufnahme mit dem PVZ Embryonaltoxikologie erfolgt im Allgemeinen durch Schwangere, ihre Angehörigen, Hebammen oder behandelnden Ärzte meist telefonisch, ist aber ebenfalls per Fax, E-Mail und seit 2008 per Online-Fragebogen über das Internetportal embryotox.de (189) möglich. Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Apothekern und Pflegepersonal ist in der Beratung tätig. Gründe für die Konsultation sind sowohl Einnahmen von Arzneimitteln als auch Exposition durch andere möglicherweise schädliche Substanzen während der Schwangerschaft. In der Regel erbittet die ratsuchende Person eine Einschätzung zu potentiellen Risiken und Folgen einer stattgehabten Exposition und es werden ihr, falls notwendig, alternative Therapieoptionen dargelegt. Mithilfe eines strukturierten Fragebogens wird im Rahmen der Beratung die Anamnese erhoben und dokumentiert (siehe Anhang, Abbildungen 6.1 bis 6.3). Wenn die Patientin einverstanden ist, wird außerdem eine spätere Befragung (*Follow-up*) zum weiteren Schwangerschaftsverlauf und -ausgang vereinbart. Bei der Ersterfassung ist eine möglichst genaue Ermittlung der aktuellen Schwangerschaftswoche (SSW) wichtig. Diese wird in vollendeten Wochen und Tagen nach Eintritt der letzten Menstruationsblutung (p.m.) angegeben und entweder rechnerisch oder im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen sonographisch anhand der Scheitel-Steiß-Länge bestimmt. Der voraussichtliche Geburtstermin wird erfragt oder ebenfalls errechnet. Des Weiteren werden Charakteristika der schwangeren Patientin wie Alter, Größe und Gewicht vor der Schwangerschaft, Vorerkrankungen, Medikation und weitere Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum dokumentiert ebenso wie Bildungsabschluss und Beruf. Es werden Details zur Konzeption in Erfahrung gebracht, beispielsweise ob die Schwangerschaft erwünscht bzw. geplant oder infolge einer künstlichen Fertilisation oder auch trotz Maßnahmen der Kontrazeption eingetreten ist. Sowohl auf den bisherigen Verlauf der Schwangerschaft als auch auf gegebenenfalls frühere Schwangerschaften, Geburten, Aborte und Abbrüche wird eingegangen und nach angeborenen Fehlbildungen und Erkrankungen in der Familie gefragt.

Die zweite Datenerhebung erfolgt mittels *Follow-up*-Fragebogen (siehe Anhang, Abbildungen 6.4 und 6.5), der zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin verschickt wird. Diesmal werden nicht nur wiederholt Fragen zur genauen Medikation respektive Exposition in der Schwangerschaft und zum weiteren Schwangerschaftsverlauf gestellt, sondern auch zur Geburt und zum neugeborenen Kind. Hierbei sind u. a. Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht und –größe, Kopfumfang, postnatale Adaptation und etwaige angeborene Fehlbildungen von Interesse. Zur Beurteilung des Gesundheits- und Entwicklungsstandes des Kindes werden Ergebnisse der üblichen Vorsorgeuntersuchungen einschließlich der U3 in der 4.-5. (empfohlener Zeitraum) bzw. 3.-8. Lebenswoche (Toleranzbereich) mitberücksichtigt (190). Wenn der *Follow-up*-Bogen unvollständig ausgefüllt zurückgesendet wird

oder widersprüchliche Angaben enthält, werden weitere telefonische bzw. schriftliche Nachfragen gestellt. Bei ausbleibender Antwort wird ein Fall nach drei weiteren ergebnislosen Kontaktversuchen als verloren (*lost*) gekennzeichnet.

2.4.2 Dokumentation

Die Dokumentation der Beratung und des *Follow-up* erfolgt zunächst in Papierform. Anschließend werden die Daten von medizinischen Dokumentaren und Dokumentationsassistenten in die Datenbank *VigilanceONETM* (*PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland*) eingegeben und die Papierform wird archiviert. Vor der Einführung dieser Pharmakovigilanz-Software im April 2009 arbeitete das PVZ Embryonaltoxikologie mit der FETIS-Datenbank auf *Microsoft-Access*-Basis (191). Mit der Umstellung wurden alle bis dato archivierten Fälle in *VigilanceONETM* überführt.

Sobald die Daten ins System eingepflegt worden sind, werden Schwangerschaftsverlauf und –ausgang sowie Befunde beim neugeborenen Kind von geschulten Ärzten mit gynäkologisch-geburtshilflichem, humangenetischem und pädiatrischem Hintergrund einer kritischen Plausibilitätsprüfung unterzogen. Auffälligkeiten wie beispielsweise Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen oder Fehlbildungen beim Kind werden gemäß *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) bzw. seit April 2009 gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert.

2.4.3 Generierung des Datensatzes

Die für diese Studie infrage kommenden Fälle wurden mithilfe der Recherchefunktion von *VigilanceONETM* unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert und die entsprechenden Datensätze anonymisiert in *Excel*-Tabellen exportiert, d.h., dass keinerlei personenbezogene Daten vorhanden sind. In dieser Form wurden sie auf Vollständigkeit und etwaige Unstimmigkeiten überprüft, wobei die ursprüngliche Papierform aus dem Archiv vergleichend zurate gezogen wurde. Lücken oder Fehler, die ggf. bei der Übertragung der Daten in *VigilanceONETM* entstanden waren, konnten auf diese Weise aufgedeckt und bereinigt werden. Es wurden auch unvollständige Datensätze in die Studie eingeschlossen, sofern die wichtigsten Angaben vorhanden waren; hierzu gehörten die SSW bei Erstkontakt, Informationen zur Arzneimittelexposition, zum Ausgang der Schwangerschaft und darüber, ob Auffälligkeiten beim neugeborenen Kind festgestellt wurden. Nach Ausschluss der Fälle, die diese Mindestanforderung nicht erfüllten, erfolgte der endgültige *Excel*-Export der anonymisierten Daten als Grundlage für die Auswertung. Dieses Vorgehen wurde für beide Kohorten gleichermaßen angewandt.

Der sorgsame Umgang mit den sensiblen Patientendaten wurde unter Absprache mit Datenschutzbeauftragten der Charité – Universitätsmedizin und des Landes Berlin gewährleistet.

2.5 Vorgehensweise bei der Datenauswertung

Die Auswertung erfolgte auf Basis der *Excel*-Exporte beider Kohorten. Mithilfe der Filter- und der Sortierfunktion konnten absolute Häufigkeiten einzelner Merkmale bestimmt und zugehörige relative Häufigkeiten innerhalb der Gruppe berechnet werden. Minimal- und Maximalwerte sowie Interquartilsabstände wurden ebenfalls auf diese Weise ermittelt. Neben dieser rein deskriptiven Auswertung wurden in Zusammenarbeit mit den Instituten für Biometrie und Medizinstatistik der Beuth Hochschule für Technik Berlin statistische Analysen durchgeführt. Es besteht seit 2007 eine gemeinsame Arbeitsgruppe mit dem PVZ Embryonaltoxikologie, die Standards speziell für die statistische Auswertung von Schwangerschaftsverlaufsstudien entwickelt hat (192, 193). Generell wurden binäre Endpunkte wie Fehlbildungen und Frühgeburtlichkeit mit logistischer Regression, Ereigniszeiten wie Schwangerschaftsausgänge hingegen mit Cox-Regression analysiert. Das genaue Vorgehen wird unter 2.5.3 und 2.5.4 beschrieben.

2.5.1 Charakteristika der Metformintherapie

Es erfolgte zunächst eine Unterteilung nach Behandlungsindikationen, um eine Differenzierung und spätere Subgruppenanalysen zu ermöglichen. Absolute Zahlen und relative Anteile wurden errechnet und tabellarisch dargestellt. Expositionszeiträume, -dauer und -dosis wurden ebenfalls deskriptiv ausgewertet. Die Metforminexposition der Patientinnen im zeitlichen Schwangerschaftsverlauf wurde mithilfe einer Grafik veranschaulicht.

2.5.2 Maternale Charakteristika

Maternale Charakteristika wurden tabellarisch dargestellt, insbesondere um potentielle *Confounder*, Risikoprofile, Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede zwischen den Kohorten zu zeigen. Für jede Merkmalskategorie wurde angegeben, wie viele für die jeweilige Variable informative Fälle in die Berechnung miteinbezogen werden konnten. Die absolute Anzahl der Patientinnen in den unterschiedlichen BMI-Kategorien nach WHO-Klassifikation wurde zur Veranschaulichung des *Matchings* dargestellt. Für BMI, Alter und SSW bei Erstkontakt wurden neben den absoluten Häufigkeiten jeweils der Median, der Interquartilsabstand, Minimum und Maximum berechnet. Rauchen, Alkoholkonsum, Kinderwunschbehandlung, vorherige Geburten, Spontanaborte und Kinder mit Fehlbildungen wurden in Unterkategorien eingeteilt und absolute sowie relative Häufigkeiten ermittelt.

2.5.3 Klassifikation und statistische Auswertung von Fehlbildungen

Zunächst wurden die Neugeborenen oder Feten, bei denen Fehlbildungen dokumentiert worden waren, sowohl in der Studien- als auch in der Vergleichskohorte identifiziert und in einer Tabelle zusammengeführt. Angaben bezüglich Vorerkrankungen und Medikation der schwangeren Frauen wurden entfernt und die Fälle neu durchnummeriert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine

Verblindung des Datensatzes zu erreichen. So war die Kohortenzugehörigkeit bei der Klassifikation unbekannt und eine mögliche Beeinflussung konnte verhindert werden. Die Klassifikation wurde von zwei erfahrenen und entsprechend geschulten Ärzten des Instituts unabhängig voneinander und nach EUROCAT-Kriterien (12) vorgenommen. Bei Uneinigkeit wurde untereinander diskutiert und ggf. die Meinung eines dritten Experten miteinbezogen. Eingeteilt wurden die mittels ICD-10 und/oder MedDRA kodierte Anomalien in große, kleine und genetisch bedingte Fehlbildungen. Große Fehlbildungen werden im Allgemeinen als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe definiert, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind; kleine Fehlbildungen hingegen sind strukturelle Entwicklungsstörungen, die die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigen und im Allgemeinen keiner Behandlung bedürfen (3).

Um den Einfluss einer Metforminexposition auf das Risiko für angeborene Fehlbildungen einschätzen zu können, wurde das Modell der logistischen Regression angewandt. Zunächst wurde jeweils für die Studien- und die Vergleichskohorte der Rohdatensatz für Häufigkeiten von Fehlbildungen berechnet, indem die Gesamtzahl der Neugeborenen und Feten mit Fehlbildungen geteilt wurde durch die Anzahl aller Lebendgeborenen zuzüglich der Schwangerschaftsverluste bzw. -abbrüche, bei denen Fehlbildungen festgestellt worden waren; Anomalien im Rahmen nachgewiesener genetischer Veränderungen (z.B. Chromosomenaberrationen wie Trisomie 21) wurden wiederum separat betrachtet.

Für die endgültige statistische Analyse wurde eine Adjustierung mithilfe des *Propensity Scores* (PS) vorgenommen, um das Risiko einer Verzerrung (*Bias*) zu reduzieren. Ziel war hierbei die Eliminierung systematischer Unterschiede zwischen den Kohorten. Da aufgrund des aktuellen Wissensstandes niedrige Fehlbildungs- und Komplikationsraten unter Metformineinnahme zu erwarten waren und das Risiko einer Überanpassung minimiert werden sollte, war der PS die Adjustierungsmethode der Wahl. Der PS steht allgemein für die Wahrscheinlichkeit einer Patientin, in eine bestimmte Behandlungsgruppe zu gelangen. Die Stärke des Einflusses möglicher *Confounder* auf die Zielgröße wird analysiert, beispielsweise ob für eine Patientin mit einem erhöhten BMI auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, ein bestimmtes Medikament während der Schwangerschaft einzunehmen. Es wird also die Tendenz zu einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit unter Berücksichtigung potentieller *Confounder* dargestellt (194, 195). Dazu wurden in unserer Studie die schwangeren Frauen gemäß den Quintilen des PS in fünf Gruppen stratifiziert (196). Unter Einsatz von verstärkten/„geboosteten“ Regressionsbäumen wurde der PS ermittelt, wobei folgende Kovariablen als mögliche *Confounder* berücksichtigt wurden: Alter der Mutter, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, vorangegangene Geburten und Kinder mit angeborenen Fehlbildungen (197). Bei fehlenden Werten der Kovariablen wurde multiple Imputation eingesetzt, wodurch in der Annahme einer zufälligen Verteilung die fehlenden Werte geschätzt wurden (198). Pro Ergebnis wurden 20 imputierte Datensätze generiert, die das jeweilige Ergebnis und

die Kovariablen für den PS enthielten. Jeder dieser Datensätze wurde entsprechend analysiert und die Ergebnisse wurden nach Rubins Regel kombiniert (199).

Es erfolgte schließlich die Berechnung von *Odds Ratios* (OR) und zugehörigen 95% Konfidenzintervallen (KI). Als statistisch signifikant wurden *Odds Ratios* gewertet, deren 95% KI nicht den Wert „1“ enthielt, da es sich um Quotienten handelt und „1“ somit bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen beiden Kohorten gibt.

2.5.4 Analyse der Schwangerschaftsausgänge

Alle Neugeborenen, die unabhängig von der SSW bei Entbindung nach der Geburt eindeutige Lebenszeichen wie Atmung und Herzschlag aufwiesen, fielen unter die Kategorie „Lebendgeburt“. Weitere mögliche Ausgänge waren Spontanabort, Totgeburt und Schwangerschaftsabbruch. Ein Spontanabort wurde definiert als spontaner Verlust von Feten <500 g Gewicht oder <SSW 24, wenn das Gewicht nicht bekannt war; Verluste oberhalb dieser Grenzen bzw. Kinder, die bei Geburt keine Lebenszeichen aufwiesen, wurden entsprechend als Totgeburt gewertet. Ein Schwangerschaftsabbruch bezeichnet eine elektiv beendete Schwangerschaft.

Spontanabort, Totgeburt und Schwangerschaftsabbruch können jeweils Folge einer Medikation in der Schwangerschaft sein; entweder direkt aufgrund embryotoxischer oder fetotoxischer Effekte, die zu einem Spontanabort oder einer Totgeburt führen können, oder indirekt, wenn aus Angst vor einer möglichen Schädigung des ungeborenen Kindes eine intakte Schwangerschaft abgebrochen wird.

Bei Mehrlingsschwangerschaften wurden die Neugeborenen separat gezählt, sodass die Anzahl der Schwangerschaftsausgänge höher ist als die der Schwangerschaften. Im Falle von unterschiedlichen Ausgängen derselben Schwangerschaft, z.B. ein lebendgeborener und ein totgeborener Zwilling, wurden diese Ereignisse ebenfalls als zwei Ereignisse dokumentiert.

Für die Ereignisse „Spontanabort“, „Schwangerschaftsabbruch“ und „Totgeburt“ wurden für beide Kohorten kumulierte Inzidenzen berechnet, indem eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt wurde. So konnten die Eintrittswahrscheinlichkeiten des entsprechenden Ereignisses quantifiziert werden. Da die schwangeren Frauen in ganz unterschiedlichen Schwangerschaftswochen ersterfasst worden waren, wurden durch diese Vorgehensweise verzögerte Studieneintritte und konkurrierende Ereignisse mitberücksichtigt (192). *Hazard Ratios* (HR) und die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle wurden unter Zuhilfenahme von *Cox proportional hazard models* ermittelt. Die sogenannte Cox-Regression stellt hierbei den Einfluss der Metformintherapie unter Berücksichtigung verschiedener Kovariablen auf die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses (z.B. eines Spontanabortes) durch eine *Hazard* Funktion dar (200).

Die Analysen wurden auf die gleichen Kovariablen adjustiert, die auch für die Berechnung des PS genutzt wurden (maternales Alter, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, Geburten und Kinder mit angeborenen Fehlbildungen). Auch hier galt als Voraussetzung für statistische Signifikanz, dass der Wert „1“ im jeweiligen 95% KI der *Hazard Ratios* nicht enthalten sein durfte.

Für das Ereignis „Spontanabort“ wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse für die unterschiedlichen Behandlungsindikationen für Metformin durchgeführt, um deren Einfluss zu untersuchen.

2.5.5 Charakteristika der Neugeborenen

Für das Gestationsalter bei Geburt und die Geburtsmaße (Gewicht, Länge, Kopfumfang) wurden jeweils Median, IQR sowie Minimal- und Maximalwert berechnet. Der Anteil an reifgeborenen bzw. frühgeborenen Kindern und die Geschlechterverteilung wurden in absoluten und relativen Zahlen angegeben. Nach dieser deskriptiven Auswertung wurden die Parameter „Frühgeburtlichkeit“ und „Geburtsgewicht“ statistisch analysiert. Bei der Einschätzung des Risikos einer Frühgeburt fand das Modell der logistischen Regression Anwendung. Das Geburtsgewicht wurde zunächst adjustiert auf das Gestationsalter bei Geburt und das Geschlecht des Kindes, anschließend entsprechend den Perzentilwerten der deutschen Perinatalerhebung klassifiziert (201). Ein *Standard Deviation Score* (SDS) wurde bestimmt und als abhängige Variable in ein lineares Modell eingeschlossen. Die *Standard Deviation Score*-Differenz (SDS-Diff.) und die zugehörigen 95% KI wurden jeweils berechnet, wobei als Voraussetzung für statistische Signifikanz galt, dass der Wert „0“ nicht im Intervall enthalten sein durfte, da es sich um eine Differenz handelt. In beiden Analysen wurde die unter 2.5.3 beschriebene PS-Stratifizierung genutzt.

Für das Geburtsgewicht erfolgte außerdem eine Subgruppenanalyse nach Indikationen, um deren Auswirkung auf das Geburtsgewicht zu untersuchen. Hierbei wurde zusätzlich nach BMI adjustiert.

2.5.6 Schwangerschaftsverlauf und postnatale Komplikationen

Verschiedene komplizierende Faktoren bei Mutter und Kind können sowohl während einer Schwangerschaft als auch bei oder kurz nach der Entbindung auftreten. Da für bestimmte Komplikationen eine Assoziation mit einer diabetischen Stoffwechsellage besteht, waren diese in unserer Studie von besonderem Interesse. Die absoluten und relativen Häufigkeiten komplizierter Schwangerschaftsverläufe im Allgemeinen und des Auftretens von Gestationsdiabetes und Präeklampsie im Besonderen wurden ermittelt und tabellarisch aufgeführt. Die gleiche Vorgehensweise wurde gewählt bei der Darstellung der Summe postnataler Komplikationen sowie ausgewählter postnataler Komplikationen, die bekanntermaßen mit Hyperglykämie assoziiert sind. Hierzu zählen vor allem Hypoglykämie und starke Abweichungen des Geburtsgewichts von der Norm.

2.5.7 Retrospektive Fälle

Fälle mit großen Fehlbildungen nach Metforminexposition im 1. Trimenon, die bei Erstkontakt bzw. Identifizierung der Schwangerschaft bereits bekannt waren, wurden als retrospektive Fälle tabellarisch aufgeführt, gesondert betrachtet und insbesondere auf Hinweise für bestimmte Fehlbildungsmuster überprüft.

2.6 Hilfsmittel

Die Literaturrecherche erfolgte hauptsächlich mithilfe der medizinischen Datenbank Pubmed (202). Außerdem stand die Institutsbibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie zur Verfügung mit einem fortlaufend aktualisierten Bestand zahlreicher Artikel, Fachzeitschriften und Monographien zu Arzneimitteln und anderen Noxen in Schwangerschaft und Stillzeit.

Nach Dokumentation, Testung auf Plausibilität und Umsetzung notwendiger Korrekturen in der Patientendatenbank *VigilanceONETM* wurden die anonymisierten Fälle in eine Microsoft Excel-Tabelle exportiert zur weiteren Bearbeitung, Verblindung, Klassifizierung und statistischen Analyse. Alle Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware „R“ Version 3.2 durchgeführt (*R Development Core Team*).

Für die Textbearbeitung wurde Microsoft Word, zur Literaturverwaltung und Erstellung des Literaturverzeichnisses *EndNote* (Version X7, *Clarivate Analytics*, New York, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Auswahl der Studien- und Vergleichskohorte

Innerhalb des Studienzeitraumes vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2014 wurden 133.485 Beratungen zu Arzneimitteln und anderen Substanzen in Schwangerschaft und Stillzeit im PVZ Embryonaltoxikologie durchgeführt. Insgesamt 707 Beratungen betrafen Metformin. Von diesen wurden 193 ausgeschlossen, weil sie die Stillzeit betrafen (n=34), nicht in Bezug zu einer konkreten Schwangerschaft standen (n=150), eine präkonzeptionelle Metformineinnahme (n=8) im Fokus stand oder eine väterliche Exposition (n=1) oder es unklar war, ob die Patientin das Medikament überhaupt eingenommen hatte (n=1).

In einem zweiten Schritt wurden von den verbleibenden 513 Fällen, in denen über eine Metforminexposition in der Schwangerschaft berichtet wurde, 102 weitere nicht berücksichtigt, weil *Follow-up*-Untersuchungen nicht initiiert werden konnten (n=49), z. B. bei fehlendem Einverständnis der Patientin, weil die Metformineinnahme ausschließlich außerhalb des 1. Trimenon lag (n=12), die Fallidentifizierung retrospektiv erfolgt war (n=30) oder weil eine Koexposition mit den als Ausschlusskriterien definierten Teratogenen oder Fetotoxinen vorlag (n=11). Schließlich war bei 75 der 411 Fälle das *Follow-up* nicht abgeschlossen oder nicht durchführbar. Letztendlich konnten insgesamt 336 prospektiv erfasste Schwangerschaften in die Metforminkohorte eingeschlossen werden (Abbildung 3.1).

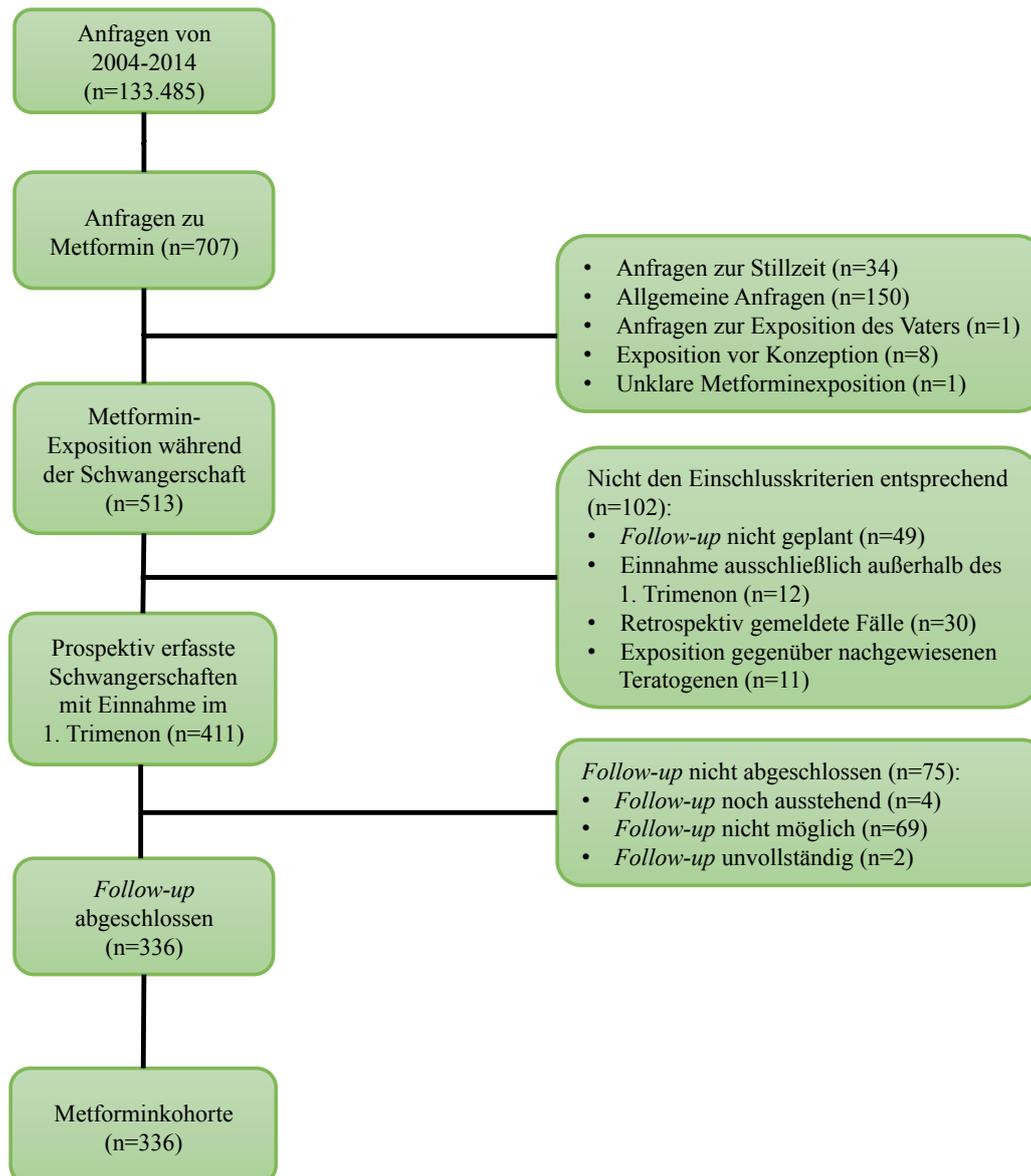


Abbildung 3.1 Auswahl der Metforminkohorte. Herangezogen wurde die Gesamtdatenbank des PVZ Embryonaltoxikologie, berücksichtigt wurden die im Studienzeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2014 durchgeführten Beratungen; Stand der Datenabfrage: 15.12.2015.

Die Vergleichskohorte wurde aus dieser Gesamtdatenbank dem Studienprotokoll entsprechend so gewählt, dass die Größen „Jahr der Erfassung“ und „BMI-Kategorie“ ähnlich verteilt waren wie in der Metforminkohorte (Abbildungen 3.2 und 3.3a, b). Aus den Fällen, die diese Kriterien erfüllten und nicht aus anderen Gründen ausgeschlossen werden mussten, wurden 1.011 Schwangerschaften zufällig ausgewählt und der Vergleichskohorte zugeordnet. Dieses 1:3-Verhältnis von Studien- zu Vergleichskohorte wurde angestrebt, um eine möglichst große statistische Aussagekraft zu erreichen.

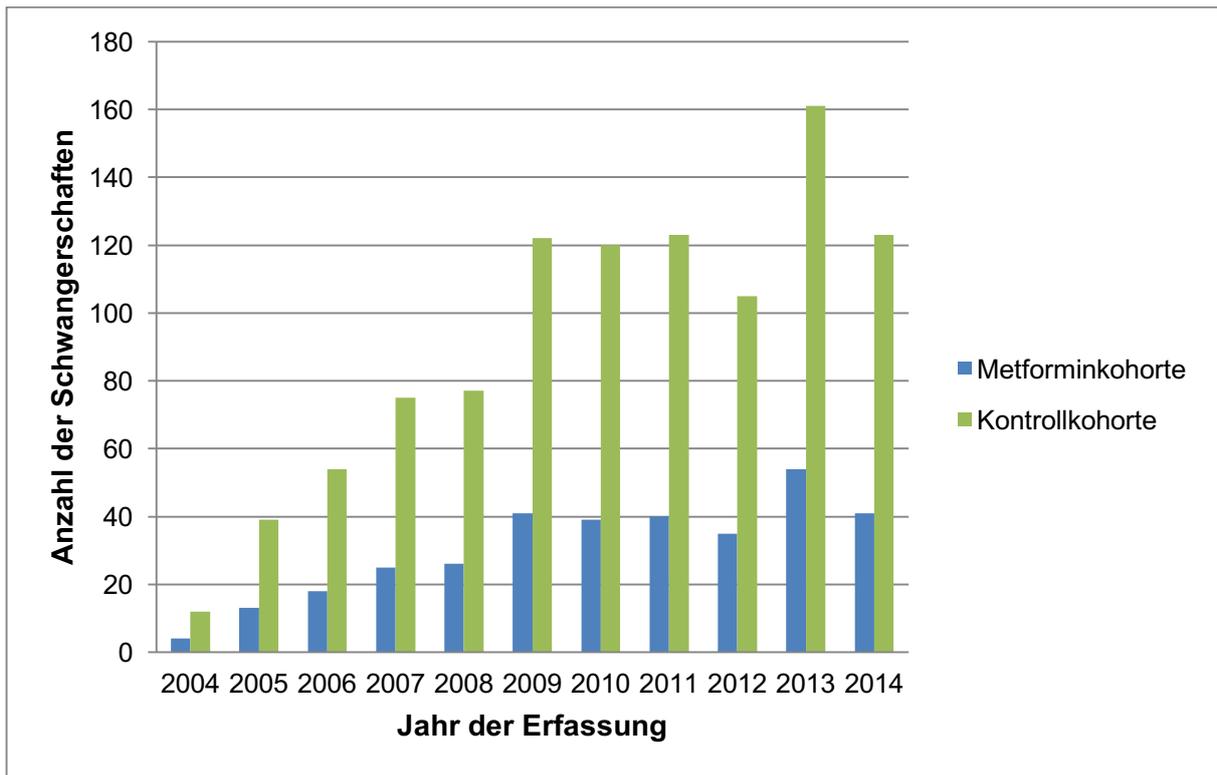


Abbildung 3.2 Schwangerschaften pro Jahr der Erfassung, ca. 1:3-Verhältnis von Metformin- zu Vergleichskohorte. Es ist ein Anstieg der Beratungszahlen von 2004 bis 2009 zu beobachten. Seit 2009 zeigen sich annähernd konstante Werte, wobei nach einem leichten Rückgang im Jahr 2012 im Folgejahr ein deutliches Maximum verzeichnet wurde.

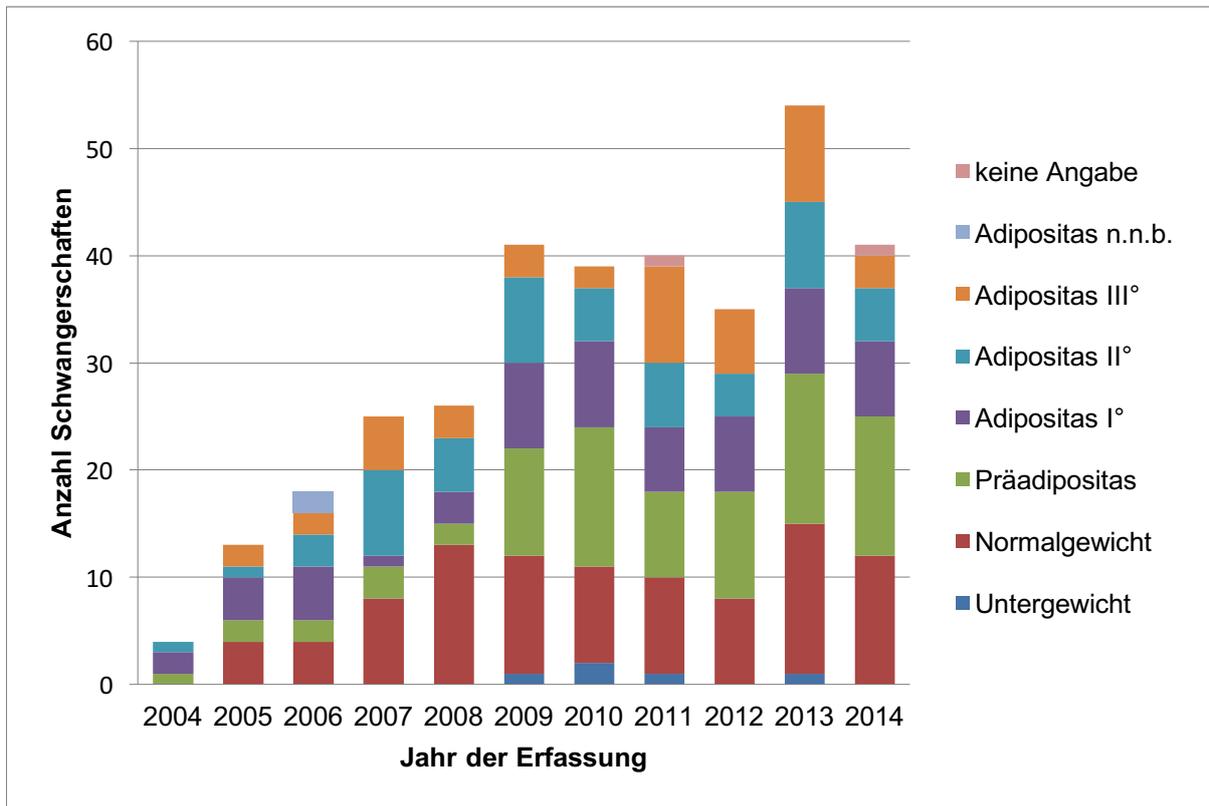


Abbildung 3.3a Schwangerschaften in der Metforminkohorte. Dargestellt ist die Anzahl pro Jahr der Erfassung und BMI-Kategorie.

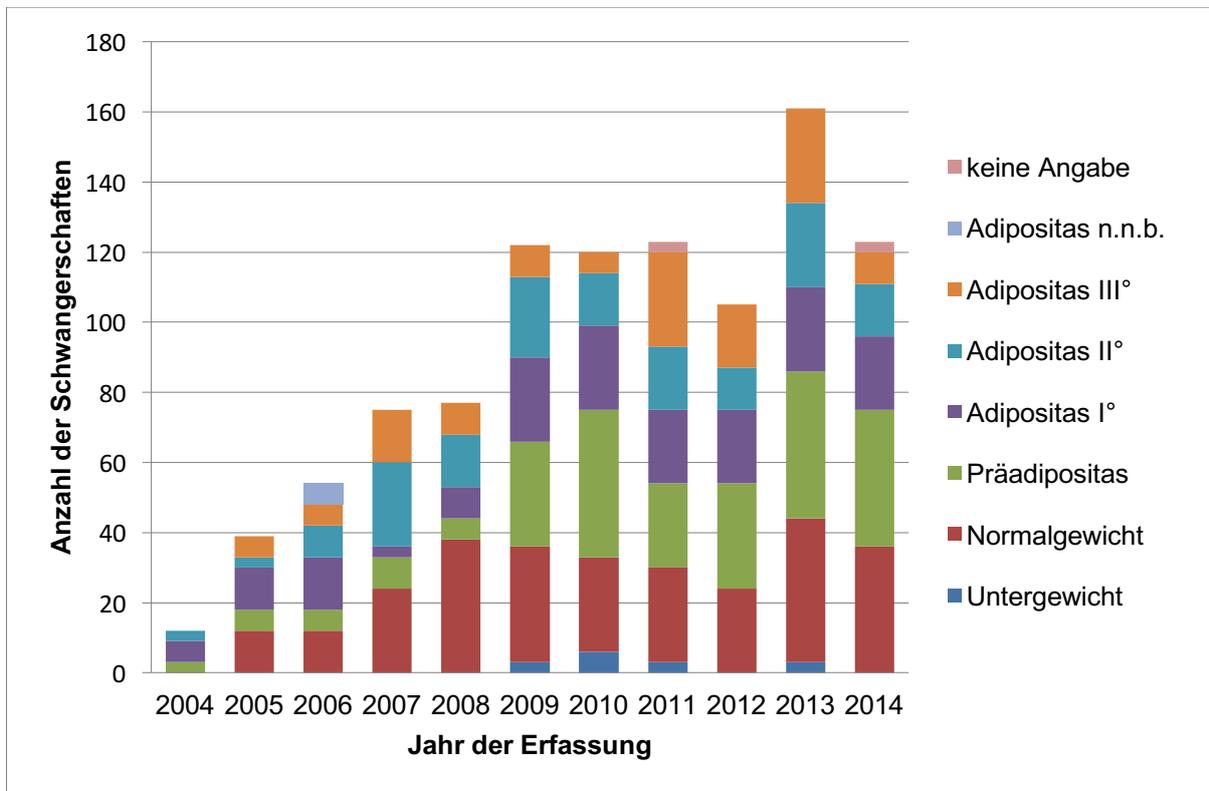


Abbildung 3.3b Schwangerschaften in der Vergleichskohorte. Dargestellt ist die Anzahl pro Jahr der Erfassung und BMI-Kategorie. Der direkte Vergleich zwischen Abbildung 3.3a und b veranschaulicht das Matching der Kohorten nach den beiden genannten Kriterien.

3.2 Charakteristika der Metformintherapie

3.2.1 Behandlungsindikationen

Die Heterogenität der *Off-Label*-Indikationen für Metformin ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Es erfolgte u. a. für eine spätere Subgruppenanalyse eine Zuordnung zu den Indikationsgruppen „PCOS, Zyklus- und Fertilitätsstörungen“, „*Diabetes mellitus*“, „Insulinresistenz“ sowie „andere“. Die häufigsten Indikationen im Studienkollektiv waren PCOS (48,5%), Typ-2-Diabetes (22,6%) und Insulinresistenz (14,9%).

Tabelle 3.1 Indikationen für Metformin in der Studienkohorte. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patientinnen und der zugehörige prozentuale Anteil, zusammengefasst in übergeordneten Indikationskohorten.

Indikation für eine Metformintherapie	Anzahl n = 336	Anteil [%]
PCOS, Zyklus- und Fertilitätsstörungen	191	56,8
PCOS	163	48,5
Fertilitätsstörungen	24	7,1
Zyklusanomalien	3	0,9
Hirsutismus	1	0,3
<i>Diabetes mellitus</i>	87	25,9
Typ-2-Diabetes	76	22,6
nicht näher bezeichnet	9	2,7
Typ-1-Diabetes	2	0,6
Insulinresistenz*	50	14,9
andere	8	2,4
drohender Abort	3	0,9
unbekannt	5	1,5

*Fünf Fälle in dieser Kohorte mit abweichender, aber verwandter Indikation: Anomale Glucosetoleranz, Glucoseintoleranz, Hyperinsulinämie, metabolisches Syndrom und Glucosetoleranztest anomal.

3.2.2 Zeitpunkte, Dauer und Dosierungen der Metformintherapie

95,8% der Frauen begannen bereits vor Eintritt der Schwangerschaft mit der Metformintherapie, 33% setzten die Einnahme über das 1. Trimenon hinaus fort und nur 11,9% nahmen Metformin in allen drei Trimenen ein. Veranschaulicht werden die Zeitpunkte des Beginns und des Absetzens in Abbildung 3.4.

Die Einnahmedauer betrug im Median 71 Tage (IQR 47-106, SSW 0 bis SSW 10), wobei sich die kürzeste Therapie über drei und die längste über 295 Tage erstreckte. Weitere konkrete Zahlenwerte finden sich im Anhang dieser Arbeit (Tabelle 6.3).

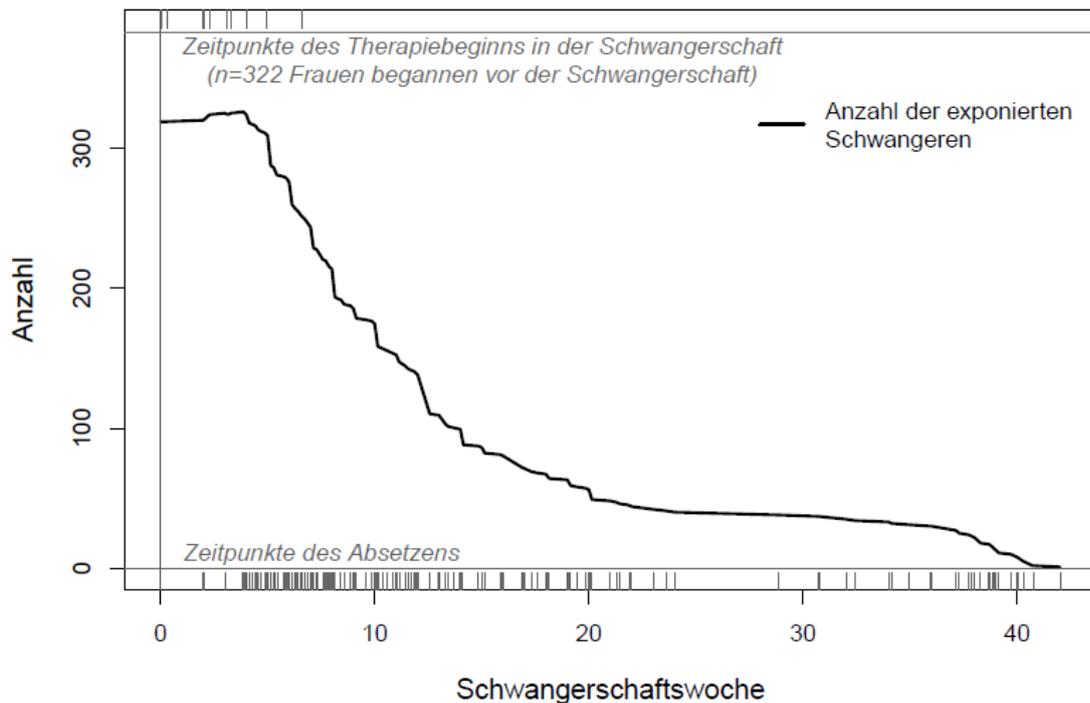


Abbildung 3.4 Anzahl der Schwangeren unter Metformintherapie (y-Achse) im Schwangerschaftsverlauf (x-Achse). Die Zeitpunkte des Beginns und der Beendigung der Therapie sind als vertikale Striche am oberen bzw. unteren Bildrand dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass nur in wenigen Fällen eine Einnahme über das 1. Trimenon hinaus erfolgte.

Hinsichtlich der Metformintagesdosis zeigte sich eine große Schwankungsbreite innerhalb der Studienkohorte, wobei in den einzelnen Indikationsgruppen eine ähnliche Verteilung zu beobachten war (Tabelle 3.2). Laut Fachinformation werden zu Therapiebeginn 1.000-2.550 mg/d in zwei bis drei Einzeldosen à 500 bzw. 850 mg empfohlen, im Verlauf eine langsame individuell angepasste Steigerung in Abhängigkeit von den gemessenen Blutzuckerspiegeln. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 3.000 mg in drei Einzelgaben. Alle diese Angaben beziehen sich auf die einzig zugelassene Indikation Typ-2-Diabetes.

Die minimale Dosis lag in unserer Studienkohorte bei 250 mg/d, die maximale Dosis bei 4.000 mg/d. Etwa 51% der Frauen nahmen 1.000-1.700 mg/d ein, was der gängigen Anfangsdosis zu Beginn einer Metformintherapie entspricht. Weitere 23% erhielten eine etwas höhere Dosis von 1.800-2.550 mg/d und nur 1% eine Tagesdosis ≥ 3.000 mg. Bei 13% wurde mit weniger als 1.000 mg/d behandelt (Tabelle 3.2). Die mediane Tagesdosis betrug 1.500 mg.

Es wurden keine schweren unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, insbesondere keine Laktatazidosen, berichtet. Therapieabbrüche aufgrund anderer Nebenwirkungen wurden ebenfalls nicht beschrieben.

Tabelle 3.2 Metformintagesdosis nach Indikation. Hier ist die Verteilung angegeben in absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen. Die Einteilung der Dosierungen orientiert sich an den Empfehlungen für Typ-2-Diabetes.

	<i>Diabetes mellitus,</i> (n = 87)	PCOS/ Fertilitätsstörungen, (n = 191)	andere, (n = 53)	unbekannt, (n = 5)	Σ (n = 336)
< 1.000 mg/d, n (%)	13 (14,9)	22 (11,5)	6 (11,3)	1 (20)	42 (12,5)
1.000–1.700 mg/d, n (%)	32 (36,8)	106 (55,5)	30 (56,6)	3 (60)	171 (50,9)
1.800–2.550 mg/d, n (%)	26 (29,9)	40 (20,9)	12 (22,6)	-	78 (23,2)
3.000–4.000 mg/d, n (%)	1 (1,1)	3 (1,6)	1 (1,9)	-	5 (1,5)
keine Angabe, n (%)	15 (17,2)	20 (10,5)	4 (7,5)	1 (20)	40 (11,9)

3.3 Maternale Charakteristika

Maternale Charakteristika beider Kohorten werden in Tabelle 3.3 aufgeführt. Es sind nur geringe Unterschiede zu erkennen; so ist beispielsweise in der Metforminkohorte der Nichtraucheranteil höher als in der Vergleichskohorte (91,1% vs. 81,9%), das Bildungsniveau ebenfalls. Außerdem sind mehr Nullipara in der Metforminkohorte (62,2% vs. 50%) sowie Frauen mit mindestens einem Spontanabort in der Vorgeschichte (27,1% vs. 16,2%). Des Weiteren wurden 130 Patientinnen (40,1%) in der Metforminkohorte im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung schwanger, in der Vergleichskohorte waren es 46 (4,8%). Hierbei kamen sowohl medikamentöse Verfahren (neben Metformin in der Studienkohorte wurden Clomifen, GnRH und hMG in beiden Kohorten verwendet) als auch assistierte Befruchtungen (IVF, ET, ICSI, Insemination) zum Einsatz.

Tabelle 3.3 Maternale Charakteristika.

	Metforminkohorte (n = 336)	Vergleichskohorte (n = 1.011)
BMI [kg/m²]		
BMI-Kategorie		
Anzahl der Schwangeren, n	330	1005
<18,5	Untergewicht 5	15
18,5–24,99	Normalgewicht 90	274
25,0–29,99	Präadipositas 78	237
30,0–34,99	Adipositas I° 66	207
35,0–39,99	Adipositas II° 46	137
>40	Adipositas III° 45	135
Median (IQR) (Min-Max)	29,4 (23,3-35,5) (17,6-59,1)	29,2 (23,8-35,4) (17,2-68,3)
Alter		
Anzahl der Schwangeren, n	335	1009
Median (IQR) (Min-Max)	32 (29-35) (14-46)	32 (28-35) (14-49)
Bildungsstand		
Anzahl der Schwangeren, n	196	577
kein Schulabschluss, n (%)	4 (2)	11 (1,9)
Hauptschulabschluss, n (%)	10 (5,1)	52 (9)
Mittlerer Schulabschluss, n (%)	58 (29,6)	209 (36,2)
Abitur, n (%)	47 (24)	110 (19,1)
Studium, n (%)	77 (39,3)	195 (33,8)
Rauchen		
Anzahl der Schwangeren, n	336	1001
Nichtraucher, n (%)	306 (91,1)	820 (81,9)
≤5 Zigaretten/Tag, n (%)	6 (1,8)	41 (4,1)
>5 Zigaretten/Tag, n (%)	24 (7,1)	140 (14)
Alkoholkonsum		
Anzahl der Schwangeren, n	335	1003
kein Alkohol, n (%)	320 (95,5)	952 (94,9)
≤1 Getränk/Tag, n (%)	10 (3)	36 (3,6)
>1 Getränk/Tag, n (%)	5 (1,5)	15 (1,5)
andere Drogen		
Anzahl der Schwangeren, n	328	970
Drogenkonsum	1 (0,3)	8 (0,8)
kein Drogenkonsum	327 (99,7)	962 (99,2)

	Metforminkohorte (n = 336)	Vergleichskohorte (n = 1.011)
Kinderwunsch		
Anzahl der Schwangeren, n	294	836
Gewollte Schwangerschaft, n (%)	282 (95,9)	768 (91,9)
Ungewollte Schwangerschaft, n (%)	3 (1)	12 (1,4)
Indifferent, n (%)	9 (3,1)	56 (6,7)
Art der Konzeption		
Anzahl der Schwangeren, n	324	957
spontan, keine Kinderwunschbehandlung	194 (59,9)	911 (95,2)
Kinderwunschbehandlung		
medikamentös (Clomifen, GnRH, hMG, Metformin), n (%)	130 (40,1)	46 (4,8)
assistierte Befruchtung (IVF, ET, ICSI, Insemination), n (%)	65 (20,1)	10 (1)
andere, n (%)	36 (11,1)	29 (3)
unbekannt, n (%)	22 (6,8)	6 (0,6)
	7 (2,2)	1 (0,1)
vorherige Schwangerschaften		
Anzahl der Schwangeren, n	336	1008
0 Schwangerschaften, n (%)	153 (45,5)	409 (40,6)
1 Schwangerschaft, n (%)	82 (24,4)	305 (30,3)
2 Schwangerschaften, n (%)	55 (16,4)	164 (16,3)
≥3 Schwangerschaften, n (%)	46 (13,7)	130 (12,9)
vorherige Geburten		
Anzahl der Schwangeren, n	336	1007
0 Geburten, n (%)	209 (62,2)	503 (50)
1 Geburt, n (%)	77 (22,9)	312 (31)
2 Geburten, n (%)	31 (9,2)	133 (13,2)
≥3 Geburten, n (%)	19 (5,7)	59 (5,9)
vorherige Spontanaborte (SAB)		
Anzahl der Schwangeren, n	335	1005
0 SAB, n (%)	244 (72,8)	842 (83,3)
1 SAB, n (%)	55 (16,4)	125 (12,4)
≥2 SAB, n (%)	36 (10,7)	38 (3,8)
vorherige Schwangerschaftsabbrüche		
Anzahl der Schwangeren, n	335	1005
0 Schwangerschaftsabbrüche, n (%)	326 (97,3)	927 (92,2)
1 Schwangerschaftsabbruch, n (%)	9 (2,7)	61 (6,1)
≥2 Schwangerschaftsabbrüche, n (%)	0	17 (1,7)
vorherige Kinder mit Fehlbildungen		
Anzahl der Schwangeren, n	335	1005
0 Kinder, n (%)	330 (98,5)	980 (97,5)
1 Kind, n (%)	5 (1,5)	23 (2,3)
≥2 Kinder, n (%)	0	2 (0,2)
SSW bei Erstkontakt zu Embryotox		
Anzahl der Schwangeren, n	336	1011
Median (IQR) (Min-Max)	8 (6,1-13) (0-40)	9 (6,4-15,4) (0-40)

BMI = *Body Mass Index*; ET = Embryonentransfer; GnRH = *Gonadotropin Releasing Hormone*; hMG = humanes Menopausengonadotropin; ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IQR = Interquartilsabstand; IVF = *In-vitro-Fertilisation*; Min-Max = Minimum und Maximum; SSW = Schwangerschaftswoche.

3.4 Schwangerschaftsverlauf

Schwangerschaftskomplikationen traten in der Metforminkohorte häufiger als in der Vergleichskohorte auf (56,9% vs. 46,6%). Insbesondere war eine höhere Rate an Gestationsdiabetes zu verzeichnen (19,3% vs. 13,3%). Das Präeklampsierisiko hingegen war in beiden Kohorten vergleichbar (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 Absolute und relative Häufigkeiten von Schwangerschaftskomplikationen. Da insbesondere Gestationsdiabetes und Präeklampsie von Interesse waren, sind diese extra aufgeführt.

	Metforminkohorte (n = 336)	Vergleichskohorte (n = 1.011)
Anzahl n vorhandener Daten	332	1.002
Komplikationen, n (%)	189 (56,9)	467 (46,6)
Gestationsdiabetes, n	64 (19,3)	133 (13,3)
Präeklampsie, n	24 (7,2)	78 (7,8)

3.5 Auswertung der Schwangerschaftsendpunkte

Die verschiedenen Schwangerschaftsendpunkte werden in Tabelle 3.5 für beide Kohorten vergleichend dargestellt.

Es ergaben sich bei insgesamt 18 Mehrlingsschwangerschaften 356 Schwangerschaftsergebnisse aus 336 Schwangerschaften. In der Metforminkohorte wurden 15 Zwillings- und drei Drillingschwangerschaften verzeichnet. Eine Zwillingschwangerschaft endete mit einem Spontanabort beider Feten in SSW 23, die anderen 14 brachten lebendgeborene Kinder hervor. Eine Drillingschwangerschaft endete mit der Totgeburt aller drei Feten in SSW 23 bei fetofetalem Transfusionssyndrom, eine mit drei lebendgeborenen Kindern und die dritte mit dem Spontanabort eines Drillings in SSW 14 nach maternaler Scharlacherkrankung und der Lebendgeburt der beiden anderen Kinder. In der Vergleichskohorte gab es 15 Zwillingschwangerschaften, eine davon mit zwei verschiedenen Ausgängen, einem Spontanabort und einem lebendgeborenen Kind. Drillingschwangerschaften sind in dieser Kohorte nicht beobachtet worden.

Tabelle 3.5 Schwangerschaftsendpunkte. Die Differenz zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und der Schwangeren erklärt sich durch Frauen in den Kohorten, die im Untersuchungszeitraum mehr als einmal schwanger waren. Die höhere Anzahl an Schwangerschaftsergebnissen ist auf Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen.

	Metforminkohorte	Vergleichskohorte
Schwangerschaften, Anzahl n	336 ¹	1.011 ²
Schwangere, Anzahl n	328	1.010
Schwangerschaftsergebnisse, Anzahl n	356	1.026
Spontanaborte (inkl. EUG), Anzahl n (%)	29 (8,6)	86 (8,5)
Schwangerschaftsabbrüche, Anzahl n (%)	8 (2,4)	22 (2,2)
Totgeburten, Anzahl n (%)	3 (0,9)	8 (0,7)
Totgeborene Kinder, Anzahl n	5	8
Lebendgeburten, Anzahl n (%)	297 (88,4)	896 (88,6)
Lebendgeborene Kinder, Anzahl n	314	910

¹inkl. einer Drillingschwangerschaft mit unterschiedlichen Ausgängen, einem Spontanabort und zwei lebendgeborenen Kindern; ²inkl. einer Zwillingschwangerschaft mit unterschiedlichen Ausgängen, einem Spontanabort und einem lebendgeborenen Kind; EUG = Extrauterin gravidität.

3.5.1 Spontanaborte, Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche

Die Anzahl der Spontanaborte betrug in der Metforminkohorte 29 und in der Vergleichskohorte 86. 86,2% der Spontanaborte in der Metforminkohorte ereigneten sich innerhalb des 1. Trimenon (bis SSW 12+6), darunter war eine Extrauterin gravidität, die in SSW 8 mittels Notoperation entfernt werden musste und dennoch als Spontanabort gewertet wurde. Eine Schwangerschaft endete in einem späten Abort von Zwillingen in der 23. SSW bei vorzeitigem Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom.

Drei Schwangerschaften in der Metforminkohorte endeten mit Totgeburten, hiervon eine in SSW 34 aufgrund einer Nabelschnurkomplikation, eine in SSW 37 mit Verdacht auf diabetische Fetopathie und die dritte in SSW 23 (fetofetales Transfusionssyndrom bei Drillingen, siehe oben). Der letztgenannte Fall wurde aufgrund des Geburtsgewichts der Drillinge von jeweils >500 g als Totgeburt und nicht als Spätabort klassifiziert.

3.5.2. Statistische Analyse der Schwangerschaftsendpunkte

Tabelle 3.6 zeigt die mittels Ereigniszeitanalyse bestimmten kumulierten Inzidenzen für die unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge sowie die entsprechenden *Hazard Ratios* mit 95% Konfidenzintervall vor und nach Adjustierung; hierfür wurde eine Cox-Regression angewandt (Erklärung siehe Methodikteil, Kapitel 2.5.4). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten, auch insbesondere hinsichtlich der Spontanabortrate konnte kein erhöhtes Risiko in

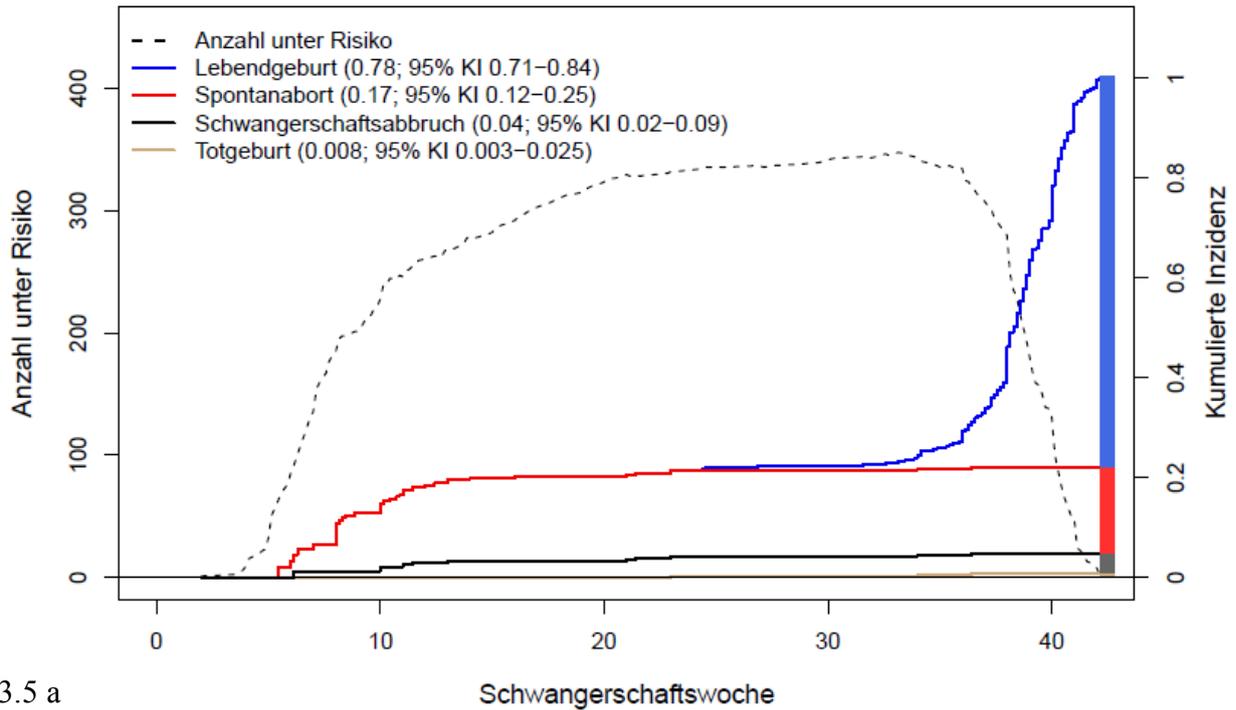
der Metforminkohorte beobachtet werden. Die Abbildungen 3.5 a, b veranschaulichen die kumulierten Inzidenzen im Schwangerschaftsverlauf.

Tabelle 3.6 Kumulierte Inzidenzen und Hazard Ratios. Angegeben ist jeweils das 95% Konfidenzintervall für die unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge.

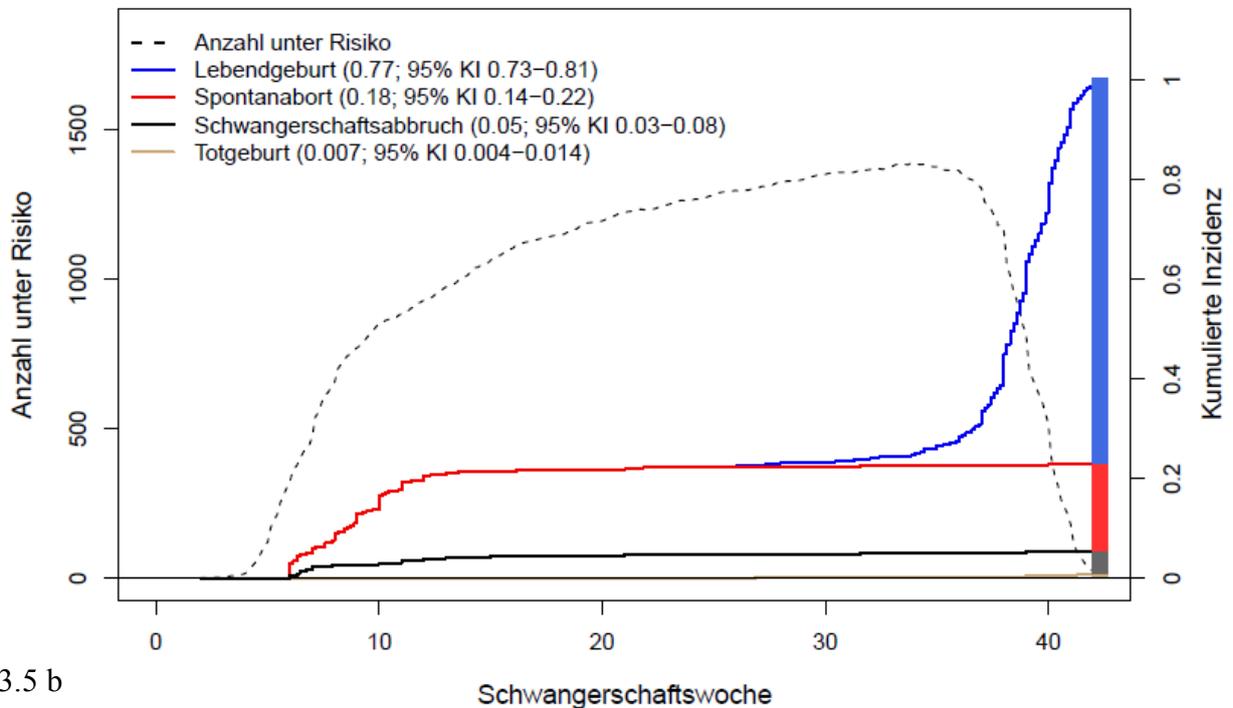
	Metforminkohorte % (95% KI)	Vergleichskohorte % (95% KI)	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Lebendgeburten	78,0 (70,9-84,3)	77,0 (73,0-80,9)	1,00 (0,9-1,2)	1,02 (0,9-1,2)
Spontanaborte	17,3 (11,8-24,8)	17,5 (14,2-21,5)	0,91 (0,6-1,4)	0,95 (0,6-1,5)
Abbrüche	4,0 (1,8-8,6)	4,7 (3,0-7,5)	0,98 (0,4-2,2)	1,32 (0,6-3,1)
Totgeburten	0,8 (0,3-2,5)	0,7 (0,4-1,4)	1,12 (0,3-4,2)	1,05 (0,3-4,0)

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall.

Metformin (n = 336)



Kontrollgruppe (n = 1011)



Abbildungen 3.5 a, b Kumulierte Inzidenzen beider Kohorten im Vergleich. Auf der y-Achse rechts sind die kumulierten Inzidenzen einschließlich 95% Konfidenzintervall für die verschiedenen Schwangerschaftsendpunkte in der Metforminkohorte (obere Graphik, a) sowie in der Vergleichskohorte (b) dargestellt. Die Graphen repräsentieren die Ereignisse Lebendgeburt, Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch und Totgeburt im zeitlichen Schwangerschaftsverlauf (in Schwangerschaftswochen, x-Achse). Die Anzahl der Schwangerschaften unter Risiko ist als grau gestrichelte Linie dargestellt (y-Achse links).

3.5.3 Spontanaborte in Abhängigkeit von der Behandlungsindikation

Um zu überprüfen, ob sich die verschiedenen Behandlungsindikationen für Metformin in unterschiedlichem Maße auf die Spontanaborte auswirken, wurde eine Subgruppenanalyse mit zusätzlicher Adjustierung nach BMI durchgeführt (Tabellen 3.7 und 3.8). Hier zeigte sich zwar die Tendenz einer höheren Spontanaborte in der Gruppe der Insulinresistenz mit 14% vs. 9,2% in der Diabetesgruppe, 7,3% in der Gruppe PCOS/Fertilitätsstörungen und 8,5% in der Vergleichskohorte, jedoch ohne statistische Signifikanz [HR adjustiert 1,58 (95% KI 0,7-3,4)].

Tabelle 3.7 Einfluss der Indikation auf das Schwangerschaftsergebnis. Angegeben sind absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile innerhalb der verschiedenen Gruppen.

	Diabetes, n (%)	PCOS/Fertilitätsstörungen, n (%)	Insulinresistenz, n (%)	andere, n
Schwangerschaften	87	191	50	8
Spontanaborte	8 (9,2)	14 (7,3)	7 (14,0)	8
ETOP	6	2	-	-
Totgeburten	2	1	-	-
Totgeborene	2	3	-	-
Lebendgeburten	71	175	43	8
Lebendgeborene	73	186	47	8

ETOP = *Elective Termination of Pregnancy*.

Tabelle 3.8 Spontanaborte in Abhängigkeit von der Indikation. Angabe der *Hazard Ratios* vor und nach BMI-Adjustierung. Die Vergleichskohorte diente bei der Berechnung der *Hazard Ratios* als Referenz (HR=1).

Spontanaborte	n (%)	HR (95% KI)	HR (95% KI), BMI-adjustiert
Vergleichskohorte	86/1011 (8,5)	Referenz	Referenz
Diabetes	8/87 (9,2)	0,94 (0,5-1,9)	0,95 (0,5-2,0)
PCOS/Fertilitätsstörungen	14/191 (7,3)	0,77 (0,4-1,4)	0,77 (0,4-1,4)
Insulinresistenz	7/50 (14,0)	1,58 (0,7-3,4)	1,58 (0,7-3,4)

BMI = *Body Mass Index*; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall.

3.6 Charakteristika der Neugeborenen

Tabelle 3.9 fasst die Charakteristika der lebendgeborenen Kinder zusammen. Beide Kohorten weisen hinsichtlich der einzelnen Merkmale eine vergleichbare Verteilung auf.

Tabelle 3.9 Charakteristika der lebendgeborenen Kinder.

	Metforminkohorte (n = 314)	Vergleichskohorte (n = 910)
Gestationswoche bei Geburt		
Anzahl Neugeborener, n	314	907
Median (IQR) (Min-Max)	38,86 (38-40,1) (24,43-42,14)	39 (38-40,1) (23,57-42,57)
Frühgeburtlichkeit		
Anzahl Neugeborener, n	314	907
Frühgeborene, n (%)	51 (16,2)	102 (11,2)
Reifgeborene, n (%)	263 (83,8)	805 (88,8)
Geschlecht des Kindes		
Anzahl Neugeborener, n	314	908
weiblich, n (%)	151 (48,1)	452 (49,8)
männlich, n (%)	163 (51,9)	456 (50,2)
Geburtsgewicht [g]		
Anzahl Neugeborener, n	312	907
Median (IQR) (Min-Max)	3.330 (2950-3670) (640-5160)	3.350 (2977,5-3687,5) (440-4970)
Geburtslänge [cm]		
Anzahl Neugeborener, n	311	895
Median (IQR) (Min-Max)	51 (49-53) (28-58)	51 (49-53) (26-63)
Kopfumfang [cm]		
Anzahl Neugeborener, n	289	835
Median (IQR) (Min-Max)	35 (34-36) (20,8-39)	35 (34-36) (21,5-39)

IQR = Interquartilsabstand; Min-Max = Minimum und Maximum.

3.6.1 Analyse des Geburtsgewichts

Für die Beurteilung des Geburtsgewichts wurde nach Gestationsalter bei Geburt sowie Geschlecht des Kindes adjustiert und die *Standard Deviation Score* (SDS)-Differenz berechnet. Danach erfolgte die Einteilung in Geburtsgewichtspersentilen gemäß der deutschen Perinatalerhebung (201, 203) (Abbildungen 3.6 und 3.7 a, b). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten, auch nicht nach Ausschluss der Mehrlinge und weiterer Adjustierung mittels *Propensity Score* (PS; Tabelle 3.10). Die Analyse ohne Mehrlinge wurde durchgeführt, da die

Geburtsgewichtszentilen ausschließlich aus Daten von Einlingen gewonnen wurden (201, 203). Auf diese Weise wird das häufig geringere Geburtsgewicht von Neugeborenen aus Mehrlingsschwangerschaften berücksichtigt.

Tabelle 3.10 SDS-Differenzen aller Neugeborenen der Metforminkohorte. Angegeben sind die Werte vor und nach PS-Adjustierung sowie nach Ausschluss von Mehrlingen und nach Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen. Die berechneten p-Werte sind ebenfalls dargestellt.

	SDS-Differenz (95% KI)	p-Wert	SDS-Differenz (95% KI), PS-adjustiert	p-Wert
Alle Neugeborenen	-0,01 (-0,14 bis 0,13)	0,93	0,02 (-0,15 bis 0,18)	0,85
Einlinge	0,09 (-0,05 bis 0,23)	0,2	0,12 (-0,05 bis 0,28)	0,18
Männliche Neugeborene	0,12 (-0,08 bis 0,31)	0,24	0,10 (-0,13 bis 0,33)	0,40
Weibliche Neugeborene	0,07 (-0,14 bis 0,27)	0,53	0,14 (-0,11 bis 0,38)	0,27

KI = Konfidenzintervall; SDS = *Standard Deviation Score*.

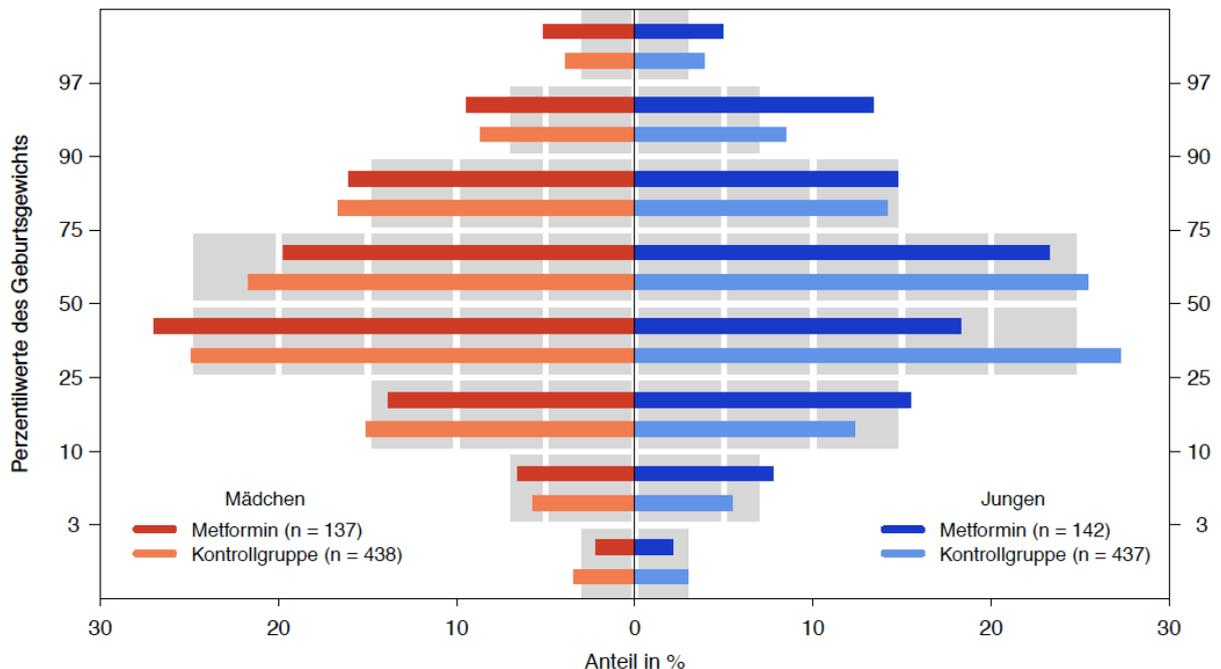
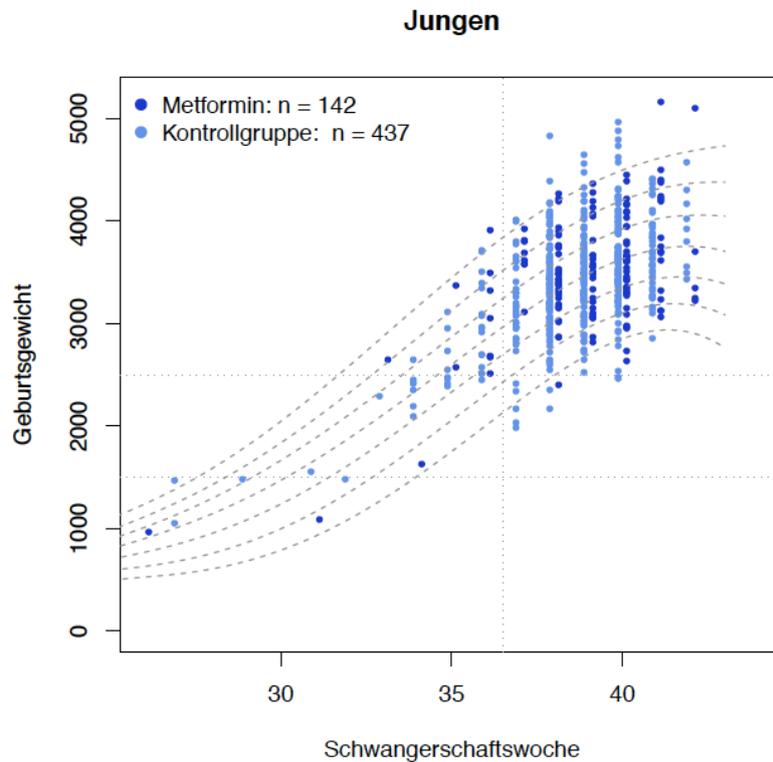
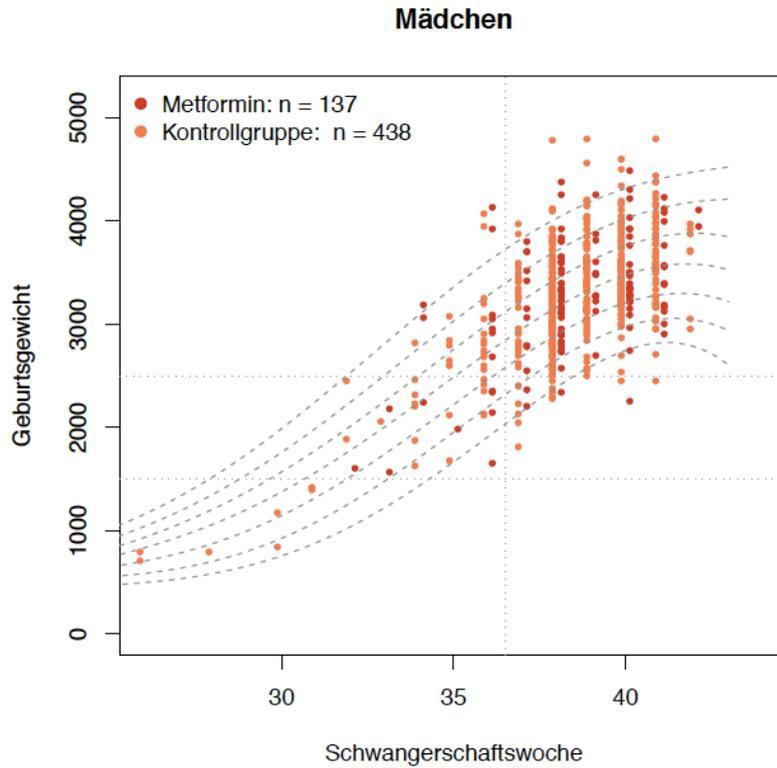


Abbildung 3.6 Prozentuale Verteilung des Geburtsgewichts in Perzentilen (nur Einlinge). Die grauen Balken im Hintergrund repräsentieren zum Vergleich die prozentualen Anteile der Geburtsgewichtszentilen für Einlinge in der Normalbevölkerung [nach (201, 203)].



Abbildungen 3.7 a, b Geburtsgewicht [g] in Perzentilkurven und SSW bei Geburt für Mädchen (oben, a) und Jungen (b) aus Einlingsschwangerschaften beider Kohorten. Die Kurven stellen die unterschiedlichen Perzentilen dar [von unten nach oben: 3., 10., 25., 50., 75., 90., 97., nach (201, 203)]; die senkrechte gestrichelte Linie bei SSW 37 trennt die Frühgeborenen von den Reifgeborenen und die waagerechten Linien veranschaulichen die Abgrenzung zwischen Neugeborenen mit normalem, niedrigem (<2.500 g) und sehr niedrigem (<1.500 g) Geburtsgewicht. Die Darstellung beider Kohorten direkt nebeneinander dient nur der Übersichtlichkeit und soll keine zeitlichen Unterschiede zeigen.

Eine Subgruppenanalyse diente der Beantwortung der Frage, ob die Behandlungsindikation einen Einfluss auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen in der Metforminkohorte genommen haben könnte. Tatsächlich wiesen die Kinder der Patientinnen mit *Diabetes mellitus* aus dem Metforminkollektiv im Vergleich zur Vergleichskohorte ein signifikant höheres Geburtsgewicht auf im Gegensatz zu den anderen Indikationsgruppen (Tabelle 3.11). Des Weiteren war der Einfluss des BMI auf das Geburtsgewicht signifikant mit 0,01 SDS (95% KI 0,004-0,02), $p = 0,003$. Das bedeutet, dass mit einer BMI-Erhöhung um einen Punkt das Geburtsgewicht um 1% der jeweiligen Standardabweichung steigt.

Tabelle 3.11 Auswirkung der Indikation auf das Geburtsgewicht (exkl. Mehrlingen).

	n	SDS-Diff. (95% KI)	p-Wert	SDS-Diff. (95% KI), BMI-adjustiert ¹	p-Wert
Vergleichskohorte	875	Referenz		Referenz	
Diabetes	69	0,42 (0,17 bis 0,68)	0,001	0,37 (0,11 bis 0,62)	0,005
PCOS/Fertilitätsstörungen	163	-0,03 (-0,21 bis 0,14)	0,69	-0,02 (-0,19 bis 0,15)	0,82
Insulinresistenz	39	0,06 (-0,27 bis 0,39)	0,72	0,06 (-0,27 bis 0,39)	0,73
andere	8	-0,05 (-0,78 bis 0,67)	0,88	-0,02 (-0,74 bis 0,70)	0,96

¹ Einfluss des BMI: 0,01 (0,004 bis 0,02), $p = 0,003$; SDS-Diff. = *Standard Deviation Score*-Differenz; KI = Konfidenzintervall; BMI = *Body Mass Index*.

3.6.2 Frühgeburtslichkeit

Nach statistischer Analyse mittels logistischer Regression zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Frühgeburtslichkeitsrisiko in der Metforminkohorte, weder inklusive Mehrlingsschwangerschaften [OR 1,53 (1,1-2,2), OR adjustiert 1,03 (0,7-1,6)] noch ohne [OR exkl. Mehrlingen 1,21 (0,8-1,9), OR adjustiert 0,93 (0,6-1,5)].

3.6.3 Postnatale Komplikationen

Insgesamt traten in der Metforminkohorte bei 148 Neugeborenen (47,1%) postnatale Komplikationen auf, in der Vergleichskohorte bei 361 (39,7%). Tabelle 3.12 zeigt zusätzlich die Häufigkeiten von solchen postnatalen Komplikationen bzw. Untersuchungsbefunden, für deren Auftreten Patientinnen mit diabetischer Stoffwechsellage ein erhöhtes Risiko aufweisen. In 13 Fällen der Metforminkohorte (4,1%) vs. 19 Fällen der Vergleichskohorte (2,1%) wurde eine Hypoglykämie beim Neugeborenen festgestellt. 12,7% der Neugeborenen aus der Metforminkohorte wurden als *Large for Gestational Age* (LGA; Geburtsgewicht >90. Perzentile) klassifiziert; in der Vergleichskohorte waren es 5,9%. Die Häufigkeit einer fetalen Makrosomie (Geburtsgewicht >4.000 bzw. 4.500 g bei einem Reifgeborenen) war in beiden Kohorten vergleichbar (3,2% vs. 3,5%) ebenso wie die Häufigkeiten für *Small for*

Gestational Age (SGA; Geburtsgewicht <10. Perzentile; 8,6 vs. 7,2%) und *Low Birth Weight* (LBW; Geburtsgewicht <2.500 g; 6,7 vs. 4,4%).

Tabelle 3.12 Postnatale Befunde. Im Einzelnen dargestellt sind Komplikationen respektive Untersuchungsbefunde, die in dem Studienkollektiv von besonderem Interesse waren.

	Metforminkohorte (n = 314)	Vergleichskohorte (n = 910)
Anzahl n vorhandener Daten	314	909
Neugeborene mit Komplikationen, n (%)	148 (47,1)	361 (39,7)
Hypoglykämie	13 (4,1)	19 (2,1)
<i>Large for gestational age</i> (LGA)	40 (12,7)	54 (5,9)
<i>High birth weight</i> (HBW), fetale Makrosomie	10 (3,2)	32 (3,5)
<i>Small for gestational age</i> (SGA)	27 (8,6)	65 (7,2)
<i>Low birth weight</i> (LBW)	21 (6,7)	40 (4,4)

LGA = Geburtsgewicht >90. Perzentile; HBW = Geburtsgewicht >4.000-4.500 g; SGA = Geburtsgewicht <10. Perzentile; LBW = Geburtsgewicht <2.500 g; Frühgeborenes = Gestationsalter bei Geburt <37+0 SSW.

3.7 Untersuchungen der Fehlbildungen

Insgesamt wurden bei 34 Kindern/Feten (10,8%) der Metforminkohorte Fehlbildungen diagnostiziert und bei 110 (12%) in der Vergleichskohorte. Im Zuge einer verblindeten Klassifizierung durch zwei unabhängige Experten wurden diese jeweils den Kategorien „große Fehlbildungen“, „kleine Fehlbildungen“ und „genetische Anomalien“ gemäß EUROCAT-Kriterien (12) zugeordnet. Für die statistische Auswertung wurde das Modell der logistischen Regression herangezogen und es wurden die *Odds Ratios* für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fehlbildungen berechnet. Zusätzlich erfolgte eine Adjustierung mittels *Propensity Score*. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten zeigten sich nicht. Es konnte weder eine erhöhte Rate an großen oder kleinen Fehlbildungen festgestellt werden, noch an genetischen Anomalien (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13 Fehlbildungen nach Klassifizierung. Angabe der *Odds Ratios* mit 95% Konfidenzintervall vor und nach Adjustierung mittels *Propensity Score*.

	Metformin- kohorte (n=336)	Kontroll- kohorte (n=1.011)	OR (95% KI)	OR adjustiert (95% KI)
Lebendgeborene	314	910		
alle Fehlbildungen (%)	34/315 (10,8)*	110/917 (12,0) ¹	0,89 (0,6-1,3)	0,72 (0,4-1,2)
große Fehlbildungen (%)	11/315 (3,5)	38/913 (4,2)	0,83 (0,4-1,7)	0,58 (0,3-1,3)
kleine Fehlbildungen (%)	21/314 (6,7)	66/910 (7,3)	0,92 (0,6-1,5)	0,79 (0,4-1,5)
genetische Anomalien (%)	2/314 (0,6)	6/914 (0,7)	0,97 (0,2-4,8)	1,01 (0,2-5,1)

*inkl. eines Abbruchs; ¹inkl. vier Abbrüchen, zwei Spontanaborten und eines Totgeborenen; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*.

3.7.1 Unterteilung großer Fehlbildungen nach Organsystemen

In Tabelle 3.14 werden die großen Fehlbildungen beider Kohorten gemäß EUROCAT Organsystemen zugeordnet. Hierbei konnten keine relevanten Unterschiede und auch kein ungewöhnlich häufig betroffenes Organsystem identifiziert werden. Am meisten traten Herzfehler auf [3/11 (1%) bzw. 12/913 (1,3%)], was der Häufigkeit von 1% in der Normalbevölkerung entspricht (204). Eine Fehlbildung der Augen trat nur in der Metforminkohorte auf, drei gastrointestinale Fehlbildungen sowie drei multiple Fehlbildungen mit mehreren betroffenen Organsystemen ausschließlich in der Vergleichskohorte. Detaillierte Angaben zu den großen Fehlbildungen in der Metforminkohorte werden in Tabelle 3.15 aufgelistet. Im Anhang sind analog dazu Tabellen zu kleinen Fehlbildungen und genetischen Anomalien zu finden (Tabellen 6.1 und 6.2).

Tabelle 3.14 Zuordnung der großen Fehlbildungen zu Organsystemen. Mehrere Fehlbildungen desselben Organsystems werden nur einmal aufgeführt. Einteilung nach EUROCAT.

	Metforminkohorte (n = 315 ¹)	Vergleichskohorte (n = 913 ²)
Große Fehlbildungen, Anzahl n (%)	11 (3,5)	38 (4,2)
Nervensystem	2 (0,6)	4 (0,4)
Augen	1 (0,3)	-
Ohren, Gesicht und Hals	-	-
Herz und große Gefäße	3 (1)	12 (1,3)
Respirationstrakt	-	-
Orofaziale Spalten	-	-
Gastrointestinaltrakt	-	3 (0,3)
Abdominalwand	-	-
Nieren und Harnwege	1 (0,3)	6 (0,7)
Genitalien	1 (0,3)	1 (0,1)
Extremitäten	1 (0,3)	3 (0,3)
Andere Anomalien und Syndrome	2 (0,6)	6 (0,7)
Multiple Fehlbildungen*	-	3 (0,3)

¹314 Lebendgeborene und ein Abbruch mit großer Fehlbildung;

²910 Lebendgeborene, zwei Abbrüche und ein Totgeborenes mit jeweils großer Fehlbildung;

*zwei oder mehr Organsysteme betroffen.

Tabelle 3.15 Darstellung der großen Fehlbildungen in der Metforminkohorte (n=11). Das Gestationsalter bei Geburt bzw. Schwangerschaftsabbruch wird in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben; genauere Informationen über die Exposition der Schwangeren gegenüber Metformin und anderen Substanzen werden aufgeführt, sofern vorhanden. Bei einigen Fällen wurden zusätzliche kleinere Anomalien beobachtet (graue Schriftfarbe).

Fall-nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin		Indikation	andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)		
P1	42	Katarakt des rechten Auges, Mikrophthalmus	1.000	0 – 8 (57)	Infertilität	Acetylsalicylsäure (Infertilität) 0 – 8 (57) Cabergolin (Infertilität) 0 – 8 (57) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 42 (295)
P2	41	hypoplastisches Linksherzsyndrom, multiple kardiale Fehlbildungen	2.000	0 – 8 (57)	PCOS	Folsäure (Prophylaxe) 0 – 12 (85) Levothyroxin (Hashimoto-Thyreoiditis) 0 – 41 (288)
P3	40+1	Anomalie des rechten Ovars, komplexe Ovarialzyste, Adhäsionen der Zunge	1.000	0 – 3+6 (28)	Infertilität	Amoxicillin (Sinusitis) 34 – 34+6 (7) Ascorbinsäure (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Bachblüten (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Folsäure (Prophylaxe) – 40+1 Hexamidin (Pharyngitis) 31+6 – 34+2 (18) Holunderblüten (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Primelblüten (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Sauerampfer (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Verbena (Sinusitis) 31+6 – 34+4 (20) Xylometazolin (Rhinopharyngitis) 32+1 – 34+2 (16)
P4	38+3	linksseitige Nierenagenesie	2.000	0 – 7+2 (52)	Typ-2-Diabetes	Doxycyclin (Bronchitis) 4+1 – 5+2 (9) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 38+3 (270) Influenzavirusvakzin, polyvalent (Impfung) 37+1 (1) Insulin Isophan, human (Typ-2-Diabetes) 7+2 – 38+3 (219) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 38+3 (270)

Fall- nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin		Indikation	andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)		
P5	35+3	Vorhofseptumdefekt, diabetische Fetopathie	2.000	0 – 6+4 (47)	Typ-2- Diabetes	Folsäure (Prophylaxe) 5+6 – 12 (44) Humaninsulin (Typ-2-Diabetes) 7+4 – 35+3 (196) Jod (Prophylaxe) 5+6 – 12 (44) Levothyroxin (Hashimoto-Thyreoiditis) 0 – 35+3 (249) Methyldopa (arterielle Hypertonie) 7+4 – 35+3 (196) Metoprolol (arterielle Hypertonie) 7+4 – 35+3 (196) Ramipril (arterielle Hypertonie) 0 – 6+4 (47) Sitagliptin (Typ-2-Diabetes) 0 – 6+4 (47)
P6	40+5	Kraniosynostose	1.700	0 – 12 (85)	PCOS	Antibiotika (Harnwegsinfekt) 16 – 20 Beclometason (Asthma bronchiale) 0 – 40+5 Cetirizin (Allergie) 0 – 40+5 Folsäure (Prophylaxe) 0 – 7 (50) Formoterol (Asthma bronchiale) 0 – 40+5
P7	24+4	Hydrocephalus, PDA	1.500	0 – 11+5 (83)	PCOS	Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0 – 7+2 (8) Folsäure (MTHFR-Mangel) 0 – 24+4 (173) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 24+4 (173)
P8	38	siamesische Zwillingsanlage im Lumbalbereich (zusätzliche Arme und Beine, Kloakenpersistenz, rektovaginale Fistel, Urachus, zwei Harnblasen, rechtsseitiger vesikouretraler Reflux II°, Meckeldivertikel, intestinale Mal- / Nonrotation)	nicht bekannt	0 – 7+2 (52)	Typ-2- Diabetes	Aliskiren (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52) Amlodipin (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52) Bisoprolol (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52) Folsäure (Prophylaxe) 6+1 – 38 (224) Hydrochlorothiazid (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52) Indapamid (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52) Insulin Aspart (Typ-2-Diabetes) 0 – 38 (267) Insulin Glargin (Typ--Diabetes) 0 – 7+2 (52) Insulin Isophan, human (Typ--Diabetes) 7+3 – 38 (215) Methyldopa (arterielle Hypertonie) 7+3 – 10 (19) Metoprolol (arterielle Hypertonie) 7+3 – 38 (215) Perindopril (arterielle Hypertonie) 0 – 7+2 (52)

Fall- nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)	Indikation	
P9	37+5	Klumpfuß (<i>Pes equinovarus et plantiflexus adductus congenitus</i>) links	1.000	0 – 12 (85)	PCOS	Calcium (Osteoporose) 0 – 37+5 (8) Colecalciferol (Osteoporose) 0 – 37+5 (265) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 37+5 (265) Fondaparinux (Faktor-V-Leiden-Mutation) 20 – 22 (15) Jod (Prophylaxe) 0 – 37+5 (265) Teriparatid (Osteoporose) 0 – 3+6 (28)
P10	39+6	PFO, Pulmonalklappenstenose, korrigierte Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt	1.500	0 – 16 (113)	Infertilität	Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0 – 33+3 (204) Cyanocobalamin (Vitamin-B12-Mangel) 0 – 4 (29) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 39+6 (280) Glatirameracetat (Multiple Sklerose) 0 – 4+4 (33) Influenzavirusvakzin, polyvalent (Impfung) 26+3 (1) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 39+6 (280)
P11	Abbruch 21+3	Hydrocephalus	nicht bekannt	0 – 6+1 (44)	PCOS	Beclometason (Asthma bronchiale) 0 – 21+3 (151) Folsäure (Prophylaxe) 5 – 21+3 (116) Nikotin (Zigarettenraucherin) 0 – 7+6 (45) Paroxetin (Angststörung) 0 – 21+3 (117) Salbutamol (Asthma bronchiale) 0 – 21+3 Sertralin (Angststörung) 4 – 8+5 (34)

PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom; PDA = Persistierender *Ductus arteriosus*; PFO = Persistierendes *Foramen ovale*; SSW = Schwangerschaftswoche.

3.7.2 Fehlbildungsrate in Abhängigkeit von der Behandlungsindikation

In der Subgruppenanalyse der verschiedenen Metforminindikationen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabellen 3.16 und 3.17).

Tabelle 3.16 Einfluss der Indikation auf das Fehlbildungsrisiko. Gezeigt werden absolute und relative Häufigkeiten.

	Diabetes, n (%)	PCOS/Fertilitäts- störungen, n (%)	Insulinresistenz, n (%)	Andere, n
Schwangerschaftsergebnisse	89	205	54	8
Lebendgeborene	73	186	47	8
alle Fehlbildungen	10/73 (13,7)	17/187 (9,1)*	7/47 (14,9)	-
große Fehlbildungen	3/73 (4,1)	8/187 (4,3)	-	-
kleine Fehlbildungen	7/73 (9,6)	8/186 (4,3)	6/47 (12,8)	-
genetische Anomalien	-	1/186 (0,5)	1/47 (2,1)	-

*inkl. eines Schwangerschaftsabbruchs.

Tabelle 3.17 Einfluss der Indikation auf das Gesamtfehlbildungsrisiko. Angabe der *Odds Ratios* mit 95% Konfidenzintervall vor und nach BMI-Adjustierung.

alle Fehlbildungen	n (%)	OR (95% KI)	OR (95% KI), BMI- adjustiert
Vergleichskohorte	110/917 (12,0)	Referenz	Referenz
Diabetes	10/73 (13,7)	1,16 (0,6-2,3)	1,18 (0,6-2,4)
PCOS/Fertilitätsstörungen	17/187 (9,1)	0,73 (0,4-1,3)	0,73 (0,4-1,3)
Insulinresistenz	7/47 (14,9)	1,28 (0,6-2,9)	1,29 (0,6-2,9)

BMI = *Body Mass Index*; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*.

3.8 Retrospektiv gemeldete Fälle

Im Folgenden führt Tabelle 3.18 die insgesamt 14 Fälle mit großen Fehlbildungen nach Metforminexposition im 1. Trimenon auf, die dem Institut nach Geburt eines Kindes, Fruchttod oder Abbruch der Schwangerschaft retrospektiv gemeldet worden waren. Spezifische Muster oder Häufungen von Fehlbildungen bzw. betroffenen Organsystemen waren nicht zu erkennen. In der Mehrzahl der Fälle fand zusätzlich eine Exposition mit weiteren Arzneimitteln während der Schwangerschaft statt. Sofern genauere Angaben hierzu und zur Metformintherapie aus dem Datensatz hervorgingen, sind sie ebenfalls aufgelistet.

Tabelle 3.18 Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen nach Metformineinnahme im 1. Trimenon (n=14). Das Gestationsalter bei Geburt wird in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben; genauere Informationen über die Exposition der Schwangeren gegenüber Metformin und anderen Substanzen sowie zugehörige Behandlungsindikationen werden aufgeführt, sofern sie bei der Datenerhebung angegeben worden sind.

Fall-nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin		Indikation	andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Dauer in Tagen) oder weitere Details
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)		
R1	35	Geteiltes Scrotum, penoscrotale Hypospadie, PFO, Urethralklappe, Oligodaktylie des linken Fußes (Kleinzehe fehlt), Gesichtsdysmorphie	1.500	0 – 16 (113)	PCOS	keine
R2	40	Aortenisthmusstenose, Trikuspidalinsuffizienz., Pulmonalvenenstenose, Hepatosplenomegalie, primäre pulmonale Hypertonie, Gesichtsdysmorphie, Genetik unauffällig; verstorben mit 3,5 Wochen	850	0 – 40 (281)	Insulin-resistenz	Cortison (Hyperandrogenämie) präkonzeptionell bis zum Bekanntwerden der Schwangerschaft
R3	Abbruch SSW 12	Herzektomie, Meningomyelozele, Gastroschisis	1.000	0 – 11+2 (80)	PCOS	Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) 5 – 11+2 (45) Tramadol (Zahnschmerzen) 0 – 4
R4	Spontan-abort 18+6	tiefsitzende Ohren, Mikrognathie, Agenesie der <i>Bulbi olfactorii</i> , glockenförmiger Thorax	nicht bekannt	nicht bekannt	Typ-2-Diabetes	Insulin (Typ-2-Diabetes) 12+5 – 18+6 (44) Lorazepam (Depression) 18 – 18+6 (7) Venlafaxin (Depression) 0 – 18+2 (129)
R5	30+6	Aortenstenose bei dysplastischer bikuspidaler Klappe, Mitralinsuffizienz, PDA, PFO	nicht bekannt	0 – 28+5 (202)	Typ-2-Diabetes	Insulin Aspart (Typ-2-Diabetes) 28+5 – 30+6 (16) Methyldopa (Arterielle Hypertonie) 28+5 – 30+6 (16) Metoprolol (Arterielle Hypertonie) 0 – 28+5 (202) Ramipril (Arterielle Hypertonie) 0 – 28+5 (202)

Fall-nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin		Indikation	andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Dauer in Tagen) oder weitere Details
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)		
R6	36+5	Hypospadie; nach 48h an intrakraniellen Blutungen infolge einer neonatalen alloimmunen Thrombozytopenie (NAIT) verstorben	1.500	0 – 36+5 (258)	Insulin-resistenz	Clomifen (Infertilität) Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) 0 – 12 (85) Methyldopa (Präeklampsie) 29 – 36+5 (55)
R7	38+3	Zwerchfellhernie, PDA, Lungenhypoplasie	1.500	0 – 12 (85)	PCOS	Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) 0 – 12 Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 38+3 (270)
R8	39+0	Ovarialzysten beidseits mit Stieldrehung links	2.000	0 – 23 (162)	PCOS	Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0 – 23 (162) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 39 (274)
R9	40+3	Hypospadie I°, gespreiztes linkes Nierenbeckenkelchsystem	nicht bekannt	0 – 40.3 (284)	Typ-2-Diabetes	Sitagliptin (Typ II-Diabetes) 0 – 40+3 (284)
R10	34	Fallot-Tetralogie, Analatresie, Gallengangsatresie, Kloakenfehlbildung, <i>Uterus bicornus</i> , Deletion des Chromosoms 7 (erkläre jedoch laut Humangenetiker die Fehlbildungen nicht)	1.700	0 – 5 (36)	PCOS	Clotrimazol (Vaginalmykose) 9 – 32 Dalteparin (Faktor-V-Leiden) 7 – 34 (190) Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) 5 – 34 (204) Melperon (Depression) 0 – 34 (239) Nikotin 0 – 34 (239); 6 cig/d Venlafaxin (Depression) 0 – 34 (239)
R11	40+4	Ventrikelseptumdefekt, nach U3 beim Kinderkardiologen nicht mehr nachweisbar	2.000	0 – 31+1 (233)	Typ-2-Diabetes	Candesartan (Arterielle Hypertonie) 0 – 33+1 (233) Folsäure (Vitamin-Supplementation) 33+1 – 40+4 (53) Metoprolol (Arterielle Hypertonie) 33+1 – 40+4 (53)
R12 a+b	a: Abbruch SSW 30 b: 34+3	a: <i>Arthrogryposis multiplex</i> b: keine	nicht bekannt	0 – 12+2 (87)	Infertilität	Betamethason (fetale Lungenreifung) 29+3 – 29+4 (2) Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) präkonzeptionell – 0 (1) Misoprostol (Weheninduktion) 34+1 (1)

Fall- nummer	SSW bei Geburt	Große Fehlbildung (gemäß EUROCAT)	Metformin		Indikation	andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Dauer in Tagen) oder weitere Details
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer in Tagen)		
R13	Abbruch 19+3	Hypoplastisches Linksherzsyndrom, polyzystische Nieren, Lungenhypoplasie, <i>Plexus-choroideus</i> -Zyste, Asplenie; trotz unauffälliger Chromosomenanalyse wurde eine genetischen Ätiologie (z.B. Veränderung eines einzelnen Gens) diskutiert	1.275	0 – 8+5 (62)	Insulin- resistenz	Alkohol wenig (<1 drink/d) Folsäure (Prophylaxe gegen Neuralrohrdefekt) 0 – 19+3 (137) Prednisolon (Abortprophylaxe) 0 – 13+1 (93)
R14	39+5	Handfehlbildungen beidseits mit klinischem V.a. Brachydaktylie Typ B, genetische Untersuchungen jedoch unauffällig	nicht bekannt	0 – 12 (85)	Anomaler Glucose- toleranztest	Estradiolvalerat (Infertilität) 0 – 12 (85) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 39+5 (279) Progesteron (Infertilität) 0 – 12 (85)

CRP = C-reaktives Protein; CT = Computertomografie; EUROCAT = *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*; PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom; PDA = Persistierender *Ductus arteriosus*; PFO = Persistierendes *Foramen ovale*; SSW = Schwangerschaftswoche; V.a. = Verdacht auf.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war ein Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit im Umgang mit Metformin im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Mit einer Fallzahl von 336 Metformin-exponierten Schwangerschaften und 1.011 zugeordneten Kontrollen handelt es sich um die größte monozentrische prospektive Kohortenstudie, die zur Sicherheit von Metformin in der Frühschwangerschaft bisher durchgeführt wurde. Zu den wesentlichen Erkenntnissen gehört, dass Metformin weder das Risiko für Fehlbildungen noch für Spontanaborte nennenswert erhöht. Auch ergaben sich keine Hinweise auf vermehrte Frühgeburtlichkeit oder Auswirkungen auf das Geburtsgewicht. Die in der Metforminkohorte aufgetretenen Fehlbildungen wiesen überdies keine bestimmten Muster oder Organspezifitäten auf, ebenso wenig wie die retrospektiv gemeldeten Fehlbildungen, sodass auch hier kein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zur Metforminexposition existiert. Somit konnte eine deutliche Verbesserung der Datenlage erreicht - und Ergebnisse bisheriger Studien bestätigt werden. Dies betrifft auch zwei Studien, die während der Entstehung dieser Arbeit von Panchaud *et al.* und Dukhovny *et al.* veröffentlicht wurden (159, 166-168).

4.1 Primäre Endpunkte

4.1.1 Fehlbildungen

Es zeigte sich weder ein erhöhtes Gesamtrisiko für Fehlbildungen noch war die Rate an großen oder genetischen Fehlbildungen unter Metformin erhöht. Mit einer Häufigkeit großer Fehlbildungen von 3,5% (11/315 Fälle) in der Metforminkohorte und 4,2% (38/913 Fälle) in der Vergleichskohorte entsprechen unsere Ergebnisse annähernd den Prävalenzen bei Neugeborenen in der Normalbevölkerung (3, 12). Im Vergleich zu dem von EUROCAT im Studienzeitraum 2004 – 2014 ermittelten Basisrisiko (3% innerhalb Deutschlands, 2,1% im internationalen Vergleich) liegen unsere Ergebnisse etwas höher. Das Basisrisiko kann aus verschiedenen Gründen variieren. So sollte bei der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, dass die Schwangeren beider Kohorten mit rund 29 kg/m² einen erhöhten BMI aufwiesen. Zusätzlich kann das mediane Alter von 32 Jahren eine Rolle gespielt haben, da mit zunehmendem mütterlichen Alter das Fehlbildungsrisiko steigt (4, 205, 206). Weitere Aspekte bei den durch das PVZ Embryonaltoxikologie erfassten Fällen sind die insgesamt häufigeren Arzneimittel- und Substanzexpositionen mit den zugrunde liegenden Erkrankungen, die das Risiko für Fehlbildungen möglicherweise etwas höher ausfallen lassen, wenn auch ohne statistische Signifikanz (207).

In der Metforminkohorte bestand im Vergleich zur Vergleichskohorte eine leichte, nicht signifikante Tendenz zur Risikoreduktion bezüglich der Gesamtzahl (OR adjustiert 0,72), der großen (OR adjustiert 0,58) und der kleinen Fehlbildungen (OR adjustiert 0,79). Eine mögliche Begründung hierfür könnte der ausgeprägte Kinderwunsch und damit einhergehend gesundheitsbewussteres

Verhalten in der Metforminkohorte gewesen sein. Keinen Einfluss schien der höhere Anteil an Kinderwunschbehandlungen und Mehrlingsschwangerschaften in der Metforminkohorte gehabt zu haben. Assistierte Befruchtungen wurden als Risikofaktor für angeborene Fehlbildungen beschrieben bzw. diskutiert (208, 209).

In einem *Systematic Review* von Cassina *et al.* mit Metaanalyse, in die jedoch nur PCOS-Patientinnen einbezogen wurden, da zu Typ-2-Diabetes zu wenig Studien vorhanden waren, konnte ebenfalls keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Metformineinnahme im 1. Trimenon festgestellt werden (159). Allerdings war die Fallzahl der einzelnen Studien gering, das Studiendesign heterogen, teils retrospektiv und die Studien waren so konzipiert, dass Fehlbildungen kein primäres *Outcome* darstellten. Dementsprechend lagen häufig ungenaue Angaben zu den angeborenen Fehlbildungen vor ebenso wie zur Metforminexposition und Komedikationen, sodass sogar die Autoren ausdrücklich neue Studien gefordert hatten.

In einer von Panchaud *et al.* erst kürzlich veröffentlichten großen multizentrischen Studie verschiedener TIS, die wie die vorliegende Arbeit als prospektive Kohortenstudie angelegt war, wurde ebenfalls kein von Metformin ausgehendes teratogenes Risiko resümiert (167). Zwar wiesen die schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes als Metforminindikation eine erhöhte Fehlbildungsrate im Vergleich zur Vergleichskohorte auf, Patientinnen unter Metformin bei anderen Indikationen jedoch nicht. Auch Dukhovny *et al.* beobachteten in ihrer großen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko unter Metformintherapie bei Diabetes als Behandlungsindikation, bei Metformin zur Infertilitätsbehandlung hingegen nicht (168).

Dies legt nahe, dass die Risikoerhöhung für angeborene Fehlbildungen am ehesten mit dem Krankheitsbild des Typ-2-Diabetes, insbesondere der Hyperglykämie als bekanntem Risikofaktor (47, 56), und seinen Komorbiditäten (u. a. Adipositas) zu erklären ist und nicht von einer Metformintherapie im 1. Trimenon auszugehen scheint. In der vorliegenden Studie waren PCOS, Zyklus- und Fertilitätsstörungen mit 56,8% am häufigsten als Metforminindikation vertreten, gefolgt von *Diabetes mellitus* mit 25,9% und Insulinresistenz mit 14,9%. Dieser verhältnismäßig geringe Anteil an Patientinnen mit Diabetes könnte das niedrige Gesamtrisiko erklären. Um einen möglichen Einfluss der Indikationen auf die Fehlbildungsrate zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Hier zeigten sich wie erwartet leichte Unterschiede mit etwas höheren OR für Fehlbildungen in der Metforminkohorte für die Indikationen Diabetes und Insulinresistenz im Vergleich zu PCOS, jedoch ohne Signifikanz. Es bleibt zu vermuten, dass bei geplanter Schwangerschaft die meisten Patientinnen mit Diabetes in dieser Kohorte bereits präkonzeptionell gut eingestellt waren. HbA_{1c}- oder Blutglucosewerte, mit denen wir diese Hypothese verifizieren könnten, standen leider nicht zur Verfügung.

4.1.1.1 Große Fehlbildungen in der prospektiven Metforminkohorte

Die Häufigkeiten der betroffenen Organsysteme in beiden Kohorten wurden miteinander sowie mit den von EUROCAT angegebenen Prävalenzen für den Studienzeitraum (2004 – 2014) verglichen (210).

Tabelle 4.1 Vergleich von Prävalenzen großer Fehlbildungen mit Zuordnung zu Organsystemen. Ergebnisse dieser Studie wurden den von EUROCAT im Studienzeitraum (2004 – 2014) ermittelten Prävalenzen gegenübergestellt, im nationalen und internationalen Vergleich (bezogen auf alle kooperierenden vollwertigen Mitglieder) [nach (210)].

	Metformin- kohorte	Kontroll- kohorte	EUROCAT (Deutschland¹)	EUROCAT (international¹)
Große Fehlbildungen	3,5%	4,2%	3,0%	2,1%
Nervensystem	0,6%	0,4%	0,3%	0,2%
Augen	0,3%	-	0,03%	0,03%
Ohren, Gesicht und Hals	-	-	0,03%	0,02%
Herz und große Gefäße	1%	1,3%	1,2%	0,7%
Respirationstrakt	-	-	0,04%	0,03%
Orofaziale Spalten	-	-	0,2%	0,1%
Gastrointestinaltrakt	-	0,3%	0,2%	0,2%
Abdominalwand	-	-	0,07%	0,05%
Nieren und Harnwege	0,3%	0,7%	0,6%	0,3%
Genitalien	0,3%	0,1%	0,2%	0,2%
Extremitäten	0,3%	0,3%	0,5%	0,4%
Andere Anomalien und Syndrome	0,6%	0,7%	0,2%	0,2%
Multiple Fehlbildungen*	-	0,3%	-	-

¹Einbezogen wurden Lebendgeburten sowie Totgeburten mit großen Fehlbildungen und Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von pränatal diagnostizierten großen Fehlbildungen; Fälle mit nachgewiesenen chromosomalen Ursachen wurden hingegen ausgeschlossen;

*zwei oder mehr Organsysteme betroffen.

Insgesamt verzeichneten wir elf Fälle mit großen Fehlbildungen in der Metforminkohorte und 38 Fälle in der Vergleichskohorte. Es gab wenige Abweichungen im Vergleich zu den Prävalenzen von EUROCAT. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Fehlbildungen in dieser Studie sollte man jedoch bei der Interpretation der Häufigkeiten vorsichtig sein und auch bedenken, dass Prävalenzangaben unterschiedlich zustande kommen können, zum Beispiel durch passive oder aktive Erfassung von Fehlbildungsregistern.

Am häufigsten traten in beiden Kohorten angeborene Herzfehler auf (1% in der Metforminkohorte vs. 1,3% in der Vergleichskohorte), was der Prävalenz in der Normalbevölkerung (ca. 1%) entspricht (204). In einem der insgesamt drei Fälle in der Metforminkohorte (Fallnummer P5, siehe Tabelle 3.15)

war ein Kind mit Vorhofseptumdefekt geboren worden, gleichzeitig lag eine diabetische Fetopathie vor. Dies spricht für eine hyperglykämische Stoffwechsellage während der Schwangerschaft als maßgeblicher Risikofaktor für Fehlbildungen. Schon vor der Schwangerschaft war offenbar eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sitagliptin notwendig. Außerdem lag gleichzeitig eine arterielle Hypertonie vor, die zunächst mit Ramipril und dann mit Methyldopa und Metoprolol behandelt worden war. Arterielle Hypertonie gilt ebenfalls als Risikofaktor für angeborene Fehlbildungen, insbesondere das kardiovaskuläre System betreffend (211). Ein weiteres Neugeborenes mit schweren multiplen kardialen Fehlbildungen, u.a. einem hypoplastischen Linksherzsyndrom (P2), verstarb nach der ersten Herz-Operation im ersten Lebensmonat. Das dritte Kind in dieser Kategorie hatte einen komplexen Herzfehler mit „anatomisch korrigierter“ Transposition der großen Gefäße, d.h. einer zusätzlich vorliegenden Ventrikelinversion mit dem Ergebnis nahezu physiologischer Kreislaufverhältnisse, sodass zunächst keine chirurgische Intervention vonnöten war (P10). In den Fällen P2 und P10 lag ein PCOS bzw. eine Infertilität als Metforminindikation vor. Allen drei Fällen war ein erhöhter mütterlicher BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ gemein. Weitere betroffene Organsysteme in der Metforminkohorte waren das Nervensystem (zwei Fälle mit Hydrozephalus), eine Fehlbildung der Nieren und Harnwege (einseitige Nierenagenesie), eine Augenfehlbildung (einseitiger Katarakt, Mikrophthalmus), eine Fehlbildung der Genitalien (Anomalie eines Ovars mit komplexer Ovarialzyste), eine Extremitätenfehlbildung (einseitiger Klumpfuß) und zwei Fälle mit anderen Fehlbildungen (eine Kraniosynostose und eine inkomplette siamesische Zwillinganlage im Lumbalbereich eines Neugeborenen). Es waren folglich weder spezifische Muster oder Syndrome zu erkennen noch waren einzelne Organsysteme besonders häufig betroffen.

4.1.1.2 Weitere Auffälligkeiten und genetische Anomalien

Kleine Fehlbildungen, die von EUROCAT als „*minor for exclusion*“ bezeichnet werden und nicht in die Prävalenzberechnungen einfließen, traten in unserer Metforminkohorte in 21/314 Fällen (6,7%) und in der Vergleichskohorte in 66/910 Fällen (7,3%) auf. Definitionsgemäß handelt es sich um Defekte, welche die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigen und meist keiner Intervention bedürfen (3). Somit waren sie für unsere Studie von untergeordnetem Interesse. Einige Beispiele für kleine Fehlbildungen können Makrozephalie ohne weitere Auffälligkeiten, ein persistierendes *Foramen ovale*, ein persistierender *Ductus arteriosus*, angeborene Leistenhernien und Hämangiome sein, vorausgesetzt bestimmte Definitionskriterien sind erfüllt. Eine Häufung bestimmter kleiner Auffälligkeiten konnten wir nicht beobachten. Auch die Rate genetischer Anomalien unterschied sich mit 2/314 Fällen (0,6%) in der Metforminkohorte und 6/914 Fällen (0,7%) in der Vergleichskohorte nicht. Alle Fälle mit kleinen oder genetischen Anomalien in der Metforminkohorte werden im Anhang in den Tabellen 6.1 und 6.2 aufgelistet.

4.1.1.3 Retrospektiv gemeldete Fälle

Innerhalb unseres Studienzeitraumes (2004 – 2014) wurden im PVZ Embryonaltoxikologie insgesamt 14 Fälle mit Metforminexposition im 1. Trimenon aufgrund von angeborenen Fehlbildungen retrospektiv erfasst. Solche Fälle, die dem Institut bundesweit von Ärzten, Patientinnen oder Institutionen des Gesundheitswesens bei Verdacht auf eine UAW gemeldet werden, können wichtige Hinweise liefern, wenn z. B. bestimmte Fehlbildungsmuster wiederholt berichtet werden. Umgekehrt sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein teratogenes oder fetotoxisches Potential, wenn zu einem bereits länger etablierten Medikament eine geringe Anzahl an Berichten vorliegt und keine spezifischen Muster abzuleiten sind. Die geringe Anzahl der UAW-Fälle und die Abwesenheit solcher Fehlbildungsmuster sprechen in dieser Studie folglich gegen nennenswerte Teratogenität einer Metformintherapie.

4.1.2 Spontanaborte

Die Spontanabortraten unterschieden sich in beiden Kohorten nicht signifikant voneinander, auch in der Subgruppenanalyse nach Indikation nicht. Es zeigten sich jeweils im Vergleich zur Vergleichskohorte lediglich schwache Tendenzen zu einem geringeren Risiko in der PCOS-Subgruppe (HR adjustiert 0,77) und einem etwas höheren Risiko in der Subgruppe mit Insulinresistenz (HR adjustiert 1,58). Die Diabetes-Subgruppe wies ein nahezu identisches Risiko auf (HR adjustiert 0,95). Somit konnte unsere Studie die Senkung der Spontanabortrate, die in mehreren Studien insbesondere bei PCOS- und Kinderwunschpatientinnen beobachtet worden war (89, 139, 141-145), nicht belegen. Auch Palomba *et al.* (151) konnten in einem *Systematic Review* mit Metaanalyse von 17 *Randomized Controlled Trials* (RCTs) keine Senkung des Spontanabortrisikos durch perikonzeptionelle Metformineinnahme bei PCOS-Patientinnen bestätigen.

Die interessante Fragestellung eines Effektes in Abhängigkeit von Einnahmedauer und -dosis im Rahmen einer weiteren Subgruppenanalyse konnte leider in dieser Studie mangels ausreichender Informationen und Fallzahl nicht beantwortet werden. In mehreren retrospektiven und prospektiven Studien, die jeweils eine signifikante Senkung der Spontanabortrate berichteten, nahmen die Schwangeren Metformin bis zur 37. SSW (142) bzw. bis zur Entbindung ein (89, 143-145). Die Tagesdosen schwankten in diesen Studien zwischen 1.000 und 2.500 mg. In einer randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Doppelblindstudie von Morin-Papunen *et al.* (139) wurden erhöhte Schwangerschafts- und Lebendgeburtstraten nach Metformintherapie präkonzeptionell bis zur 12. SSW beschrieben, was wiederum einen positiven Effekt suggeriert, selbst bei Metformineinnahme ausschließlich in der Frühschwangerschaft.

Die Behandlungsindikationen PCOS und Typ-2-Diabetes, die als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Spontanabortrate diskutiert werden, zeigten allerdings auch keine negativen Auswirkungen auf die Spontanabortrate. Möglicherweise hoben sich positive Effekte der Metformintherapie und

negative Effekte der Grunderkrankungen auf oder die Metformintherapie hatte keinen relevanten Einfluss.

4.2 Weitere pathologische Schwangerschaftsausgänge

4.2.1 Schwangerschaftsabbrüche

Die Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen war in beiden Kohorten vergleichbar. Dies lässt sich einerseits mit dem hohen Anteil an Patientinnen mit ausdrücklich befürworteter Schwangerschaft erklären, andererseits damit, dass zum Zeitpunkt der jeweiligen Erstberatung Metformin trotz mittleren Erfahrungsumfanges nicht als teratogene Substanz eingestuft worden war. Somit konnten die Frauen hinsichtlich möglicher Konsequenzen beruhigt werden. Da die Fehlbildungsrate nicht erhöht war, auch nicht aufgrund auffälliger Befunde in der Pränataldiagnostik, kam es auch zu keiner Häufung „embryopathisch begründeter“ Abbrüche.

4.2.2 Totgeburten

Hinsichtlich des Auftretens von Totgeburten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. In den drei Schwangerschaften der Metforminkohorte, die mit einer Totgeburt endeten, waren am wahrscheinlichsten eine Nabelschnurkomplikation, ein V. a. diabetische Fetopathie und eine Drillingschwangerschaft mit fetofetalem Transfusionssyndrom ursächlich.

Es stellt sich die Frage, inwiefern eine Metforminexposition im 1. Trimenon das Totgeburtsrisiko überhaupt beeinflussen kann, da bei einer Schädigung in diesem Zeitraum eher ein Spontanabort zu erwarten wäre. Nur wenige Patientinnen (11,9%) nahmen Metformin auch noch im 3. Trimenon ein. Auch in anderen Studien, die sich der Metforminexposition im 2. bzw. 3. Trimenon widmeten, wurde kein erhöhtes Risiko von Totgeburten beschrieben (123-126, 173).

4.3 Sonstige neonatale Charakteristika

Die Neugeborenen beider Kohorten wiesen eine vergleichbare Verteilung sonstiger Merkmale auf, wozu das Gestationsalter bei Geburt, der Anteil an Frühgeborenen, die Geschlechterverteilung sowie Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang zählten. Ein relevanter Einfluss der Metformintherapie war ohnehin unwahrscheinlich vor dem Hintergrund, dass die meisten Patientinnen die Therapie noch innerhalb des 1. Trimenon beendeten.

Bei der Betrachtung von Median, Interquartilsabstand und Minimum-Maximum schien der Anteil von Frühgeborenen in der Metforminkohorte höher und das Geburtsgewicht niedriger als in der Vergleichskohorte zu sein. Als plausible Erklärung kommt v. a. der hohe Anteil an Mehrlingsschwangerschaften in der Metforminkohorte infrage, da Mehrlingsschwangerschaften häufig mit Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht assoziiert sind (212, 213). Die Verteilung von Geburtslänge und Kopfumfang war in beiden Kohorten wiederum nahezu gleich.

In beiden Kohorten gab es etwas mehr männliche als weibliche Neugeborene, was der Normalverteilung in der Bevölkerung entspricht (214).

4.3.1 Mehrlingsschwangerschaften

Der erheblich höhere Anteil an Mehrlingsschwangerschaften in der Studienkohorte (15 Zwillings- und drei Drillingschwangerschaften vs. 15 Zwillingschwangerschaften in der Vergleichskohorte) ist am ehesten durch die vielen Kinderwunschbehandlungen zu erklären; in 16 der insgesamt 18 Mehrlingsschwangerschaften der Metforminkohorte kamen verschiedene medikamentöse Verfahren zur Ovulationsinduktion sowie assistierte Befruchtungen zum Einsatz. Sowohl medikamentöse Ovulationsinduktion, z. B. mit Clomifencitrat, als auch assistierte Befruchtungen wie IVF, ICSI und Embryonentransfer sind mit einer erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften assoziiert. Bei den Techniken der assistierten Befruchtung liegt dies insbesondere darin begründet, dass meist mehrere Embryonen transferiert werden, in Deutschland maximal drei, damit die Erfolgchancen erhöht werden können (215, 216).

4.3.2 Geburtsgewicht

Hinsichtlich des Geburtsgewichts, das nach Gestationsalter und Geschlecht des Kindes adjustiert wurde, traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Neugeborenen beider Kohorten auf, auch nicht nach Ausschluss der Mehrlinge und PS-Adjustierung. Erst nach der Subgruppenanalyse nach Behandlungsindikationen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Geburtsgewicht bei den Kindern, deren Mütter Metformin zur Diabetestherapie eingenommen hatten [BMI-adjustierte SDS-Differenz 0,37 (95% KI 0,11-0,62), $p = 0,005$]. Dieser Effekt könnte am ehesten durch eine insuffiziente glykämische Kontrolle während der Schwangerschaft erklärt werden, die einen Risikofaktor u.a. für ein erhöhtes Geburtsgewicht darstellt (217, 218). Ebenfalls signifikant war der Einfluss des maternalen BMI auf das Geburtsgewicht mit 0,01 SDS (95% KI 0,004-0,02), $p = 0,003$. Eine BMI-Erhöhung um einen Punkt führte also zu einem Anstieg des Geburtsgewichts um 1% der jeweiligen Standardabweichung. Adipositas wurde als Risikofaktor für ein erhöhtes Geburtsgewicht bereits beschrieben (97).

4.3.3 Frühgeburtlichkeit

Das Risiko einer Frühgeburt unter Metformintherapie war nach statistischer Analyse mittels logistischer Regression gegenüber der Vergleichskohorte nahezu unverändert, auch nach Ausschluss der Mehrlingsschwangerschaften als eigenständiger Risikofaktor. Eine Risikoerhöhung wäre zumindest innerhalb der Diabetesgruppe denkbar gewesen, da Hyperglykämie die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt steigern kann (35).

4.3.4 Postnatale Komplikationen

Postnatale Komplikationen treten sowohl in Schwangerschaften mit diabetischer Stoffwechsellage als auch in Mehrlingsschwangerschaften vermehrt auf (35, 37, 212, 213). Daher war für uns einerseits die Gesamtrate von Interesse, die in der Metforminkohorte mit 47,1% höher war als in der Vergleichskohorte mit 39,7%. Andererseits sind besonders jene Komplikationen relevant, die mit maternaler Hyperglykämie assoziiert sind. Eine Hypoglykämie des Neugeborenen trat etwa doppelt so häufig in der Metforminkohorte auf (4,1% vs. 2,1%) und auch der Anteil an LGA war größer als in der Vergleichskohorte (12,7% vs. 5,9%), während die Häufigkeiten einer fetalen Makrosomie, SGA und LBW sich kaum unterschieden. Die Häufungen von Hypoglykämie und LGA in der Metforminkohorte sprechen für eine hyperglykämische Stoffwechsellage bzw. unzureichende Behandlung des (Prä-) Diabetes in der Schwangerschaft, die anderen Ergebnisse eher dagegen. Eine Beeinflussung des Hypoglykämierisikos durch Metformin war hingegen unwahrscheinlich bei Exposition überwiegend in der Frühschwangerschaft. Hinzu kommt, dass Metformin aufgrund seines Wirkprofils im Allgemeinen mit keinem erhöhten Hypoglykämierisiko vergesellschaftet ist (108).

4.4 Maternale Charakteristika und Schwangerschaftsverlauf

4.4.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Kohorten

Die Metformin- sowie die nach Erfassungsjahr und BMI „gematchte“ Vergleichskohorte wiesen insgesamt eine vergleichbare Merkmalsverteilung auf, sogar hinsichtlich der mütterlichen Altersverteilung (32 Jahre im Median). Wesentliche Unterschiede bestanden allerdings in der Art der Konzeption, die in der Metforminkohorte nur zu 59,9% spontan erfolgte. Die restlichen 40,1% unterzogen sich einer Kinderwunschbehandlung, die entweder rein medikamentös oder mittels assistierter Befruchtung erfolgte, was wiederum zu einem höheren Anteil an Mehrlingsschwangerschaften führte. In der Vergleichskohorte gab es nur wenige Kinderwunschbehandlungen, 95,2% wurden spontan schwanger. Passend dazu hatten die Patientinnen der Metforminkohorte in ihrer Vorgeschichte wesentlich mehr Spontanaborte und weniger Geburten. Diese Unterschiede ergaben sich am ehesten aus dem hohen Anteil an Patientinnen mit PCOS/Fertilitätsstörungen. Ein insgesamt gesundheitsbewusstes Verhalten (hoher Anteil von Nichtraucherinnen, wenig Alkohol- und Drogenkonsum) spiegelte den ausdrücklichen Wunsch einer Schwangerschaft in beiden Kohorten wider und war in der Metforminkohorte noch etwas stärker ausgeprägt, wahrscheinlich aufgrund der Kinderwunschbehandlungen und der höheren Anzahl an vorherigen Schwangerschaftsverlusten. Auch ein vergleichsweise höherer Bildungsstand kommt als Erklärung für gesundheitsbewusstes und adhärentes Verhalten infrage. Ein überdurchschnittlicher Bildungsabschluss ist charakteristisch für das Patientenkollektiv des PVZ Embryonaltoxikologie insgesamt. Mit diesem bzw. mit höherem sozioökonomischen Status geht eine stärkere Inanspruchnahme von gesundheitsrelevanten Informations- und Vorsorgeangeboten einher (219).

4.4.2 Metformintherapie

4.4.2.1 Behandlungsindikationen

Die Metforminindikationen in der exponierten Kohorte waren sehr heterogen, ließen sich jedoch in vier übergeordneten Gruppen zusammenfassen: PCOS/Fertilitätsstörungen (56,8%), Diabetes (25,9%), Insulinresistenz (14,9%) und andere (2,4%). Diese metabolischen Störungen können einige gemeinsame Merkmale aufweisen und zum Teil ineinander übergehen. Insulinresistenz stellt beispielsweise eine Schnittstelle zwischen dem PCOS und der Pathogenese des Typ-2-Diabetes dar, wobei nicht ganz klar ist, ob sie beim PCOS zu den Ursachen oder eher zu den Folgeerscheinungen gehört. PCOS-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko, einen Typ-2- oder Gestationsdiabetes zu entwickeln. Auch ist den mit Metformin behandelten Patientinnen häufig ein erhöhter BMI gemein. Dennoch handelt es sich um verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Schwerpunkten in der Behandlungsintention. Während bei der Therapie des Typ-2-Diabetes die glykämische Kontrolle grundsätzlich im Vordergrund steht, sollte Metformin bei der Therapie des PCOS in den meisten der vorliegenden Fälle die Chancen auf eine Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt erhöhen. Um etwaige Auswirkungen der jeweiligen Grunderkrankung einschätzen zu können, wurden Subgruppenanalysen nach Indikationen vorgenommen, zum einen für das Spontanabortrisiko, zum anderen zur Beurteilung des Geburtsgewichts.

4.4.2.2 Zeitpunkt, Dauer und Dosierungen

95,8% der Patientinnen hatten bereits präkonzeptionell mit der Metformintherapie begonnen. Die Metformineinnahmedauer betrug im Median 71 Tage (Einnahmezeitraum von SSW 0 bis 10), nur 33% der Patientinnen nahmen das Medikament nach dem 1. Trimenon weiter ein. Die Tagesdosen waren in unserer Metforminkohorte insgesamt sehr uneinheitlich, da es für die *Off-Label*-Indikationen in der Schwangerschaft keine eindeutigen Empfehlungen gab. Teilweise waren die Dosen so gering, dass fraglich ist, ob überhaupt ein adäquater Wirkspiegel erreicht werden konnte, insbesondere unter Berücksichtigung der physiologisch erhöhten renalen *Clearance* in der Schwangerschaft. Es waren jedoch auch Dosierungen im mittleren und oberen therapeutischen Bereich vertreten, sodass die mediane Tagesdosis 1.500 mg betrug. In der Einzelfallbetrachtung der Fehlbildungen und der Spontanaborte konnte keine Dosisabhängigkeit beobachtet werden. Dennoch wäre eine Untersuchung bezüglich des Einflusses einer höheren Dosis und/oder eines längeren Einnahmezeitraums auf verschiedene *Outcomes*, z. B. auf die Rate an Spontanaborten, wünschenswert. Hinsichtlich sekundärer Endpunkte, die sich erst zu einem späteren Zeitpunkt bzw. am Ende der Schwangerschaft manifestieren (Schwangerschaftskomplikationen, Geburtsmaße, postnatale Komplikationen) ist anzunehmen, dass ein längerer Expositionszeitraum bis zum bzw. im 3. Trimenon relevanter ist als eine auf das 1. Trimenon begrenzte Exposition. Für entsprechende Subgruppenanalysen lagen uns leider keine ausreichenden Daten und Fallzahlen vor.

4.4.2.3 Nebenwirkungen und Therapieabbruch

Am ehesten wäre zu erwarten gewesen, dass gastrointestinale Nebenwirkungen, die v.a. zu Beginn einer Metformintherapie sehr häufig auftreten, die Adhärenz beeinträchtigten oder gar zum Therapieabbruch führten. Da jedoch der Anstieg des Schwangerschaftshormons Beta-hCG im 1. Trimenon ebenfalls nicht selten mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht, war es in unserer Metforminkohorte ohnehin nicht möglich, den Auslöser einer solchen Symptomatik jeweils eindeutig zuzuordnen. Es wurden immerhin keinerlei Therapieabbrüche aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden dokumentiert.

Die Lactatazidose als schwerste mögliche Nebenwirkung wurde in keinem unserer Fälle beschrieben. Bei einer Inzidenz von 4,3 bis 9 Fällen pro 100.000 Patienten (220, 221) war dies angesichts unserer Fallzahl von 336 Metformin-exponierten Schwangerschaften erwartungsgemäß unwahrscheinlich. Außerdem steigt das Risiko für eine Lactatazidose mit abnehmender Nierenfunktion, die hingegen in der Schwangerschaft tendenziell gesteigert ist.

Akute oder chronische Beeinträchtigungen der Leberfunktion sowie übermäßiger Alkoholkonsum gehören neben einer Niereninsuffizienz ebenfalls zu den Kontraindikationen von Metformin und hätten somit ein weiterer Grund für einen Therapieabbruch sein können. Einschränkungen der Leberfunktion in der Frühschwangerschaft wurden in unserer Metforminkohorte jedoch nicht dokumentiert. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft trat in unserer Kohorte kaum auf, vermutlich aufgrund des stark ausgeprägten Kinderwunsches und des Wissens um die schädlichen Effekte auf die Entwicklung des Kindes.

4.4.2.4 Komorbiditäten und Komedikationen

Durch das BMI-„*Matching*“ waren Übergewicht und Adipositas in beiden Kohorten gleichermaßen vertreten, sodass auch weitere damit assoziierte Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie in beiden Kohorten vorkamen und nicht selten Komedikationen erforderten, sodass z.B. Arzneimittelinteraktionen möglich waren. Von Interesse war im Zusammenhang der Komedikationen auch noch der Insulinbedarf in beiden Kohorten. In der Metforminkohorte wurde insgesamt in 28,3% der Schwangerschaften Insulin benötigt, in den meisten Fällen bei vorbestehendem Diabetes, entweder ergänzend oder alternativ zu Metformin im weiteren Schwangerschaftsverlauf. In der Vergleichskohorte waren es insgesamt 5,5% und mit Ausnahme weniger Fälle war ein GDM die Behandlungsindikation. Nur in 10/1.011 Fällen der Vergleichskohorte lag ein präkonzeptionell vorbestehender Diabetes vor und wurde mit Insulin behandelt; acht davon bei Typ-1-Diabetes, zwei mit Typ-2-Diabetes. Sieben PCOS-Fälle traten in der Vergleichskohorte auf, die bis auf zwei Fälle unbehandelt waren (einer mit Progesteron, einer mit Dexamethason). Diese geringe Anzahl ermöglichte keine zusätzliche Analyse mit *disease-„gematchten“* Kontrollen.

Ebenfalls nicht sinnvoll war die zunächst geplante Subgruppenanalyse von Metforminfällen mit Valproatexposition. Valproat, das als teratogene Substanz bekannt ist und in der Therapie der

Epilepsie eingesetzt wird (177), wurde nur für die Vergleichskohorte als Ausschlusskriterium definiert. Grund dafür war, dass Frauen, die eine mit Valproat behandelte Epilepsie haben, ein erhöhtes Risiko für PCOS aufweisen (185, 186). Insgesamt gab es jedoch nur drei Fälle mit Valproatexposition, die alle keine Fehlbildungen aufwiesen. In zwei dieser Fälle lag nicht einmal eine Epilepsie als Behandlungsindikation vor, sondern eine „*off-label*“-behandelte Schizophrenie und eine Depression; Metforminindikationen waren in diesen beiden Fällen Typ-2-Diabetes bzw. PCOS, Auffälligkeiten traten keine auf. Der einzige Fall mit Epilepsie und Valproattherapie sowie Infertilität als Metforminindikation endete mit einem frühen Spontanabort in SSW 7.

4.4.3 Schwangerschaftskomplikationen

Insgesamt traten in der Metforminkohorte häufiger Schwangerschaftskomplikationen auf (56,9% vs. 46,6% in der Vergleichskohorte). Einer der Gründe hierfür war der vergleichsweise hohe Anteil an Mehrlingsschwangerschaften, ein weiterer die Grunderkrankungen in der Metforminkohorte.

Einen Gestationsdiabetes entwickelten 19,3% der Metforminpatientinnen und nur 13,3% der Vergleichskohorte. Dies erscheint logisch vor dem Hintergrund, dass sowohl PCOS als auch Insulinresistenz mit einem erhöhten Risiko für GDM assoziiert sind (90-92). Präeklampsie war in beiden Kohorten vergleichbar häufig (7,2% vs. 7,8%), dabei wäre auch hier eine Erhöhung in der Metforminkohorte zu erwarten gewesen, da PCOS und Diabetes das Präeklampsierisiko steigern können (36, 90-92). Zhao *et al.* beschrieben in einer Metaanalyse von acht RCTs eine Senkung von Schwangerschaftsinduzierter Hypertonie durch Metformin, allerdings bei einer Einnahme bei GDM im 2. und 3. Trimenon (127). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Metformintherapie im 1. Trimenon einen relevanten Einfluss auf späte Schwangerschaftskomplikationen haben kann, ist als gering anzunehmen.

4.5 Methodische Stärken und Schwächen

4.5.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische prospektive Kohortenstudie zur Arzneimitteltherapiesicherheit von Metformin im 1. Trimenon. Aufgrund dieser Zielsetzung standen angeborene Fehlbildungen und frühe Schwangerschaftsverluste im Fokus - im Gegensatz zu früheren Arbeiten, die andere primäre Studienziele hatten.

RCTs als Studiendesign weisen zwar ein höheres *Level of Evidence* auf, doch aufgrund ethischer Vorbehalte können diese gar nicht bzw. nur unter bestimmten Bedingungen in der Schwangerschaft umgesetzt werden. Besonders bei Fragen nach der Sicherheit eines Arzneimittels wie Metformin, zu dem es bereits erprobte und sichere Alternativen gibt wie Insulin bei Diabetes oder Clomifencitrat bei PCOS und Infertilität, gestaltet sich die Rechtfertigung eines RCT schwierig. Somit sind Beobachtungsstudien die bestmögliche Option. Im Falle der vorliegenden Studie erlaubt das Vorgehen zusammen mit der Fallzahl zumindest den Ausschluss eines relevanten teratogenen oder embryotoxischen Risikos.

Vorteile sind zum einen die prospektive Erfassung, die aufgrund der Zeitnähe recht genaue Expositionsangaben zu Arzneimitteln ermöglicht. Hinzu kommt der Aspekt einer Art „Feldstudie“, d. h., dass die Schwangerschaften in einem natürlichen Umfeld untersucht werden. Das bedeutet, dass Faktoren wie eine Komedikation oder Exposition zu weiteren Substanzen nicht ausgeschlossen werden mit Ausnahme bekannter teratogener Substanzen. Auch Komorbiditäten fließen in die Betrachtung mit ein, nur maligne Erkrankungen werden ausgeschlossen.

Eine weitere Schwäche des Studiendesigns ist, dass die Exposition nicht einheitlich hinsichtlich Dosis und Einnahmezeitraum stattfand. So waren nicht alle Schwangeren der Metforminkohorte im gesamten 1. Trimenon exponiert. Daher kann nicht die Gesamtkohorte als informativ für die Sicherheit im gesamten 1. Trimenon angesehen werden. Diese Einschränkung gilt erst recht für etwaige Effekte einer Exposition in der späteren Schwangerschaft.

In den insgesamt elf Jahren des Studienzeitraums veränderten sich sowohl Standards in der Medizin als auch innerhalb des PVZ Embryonaltoxikologie. Insbesondere die pränatale Diagnostik hat sich stetig weiterentwickelt. Das PVZ Embryonaltoxikologie führte beispielsweise 2009 einen internen Standard ein, um die Datenkonsistenz zu verbessern. Auch wurde in diesem Zuge zusätzliches Personal zur einheitlichen Dokumentation und für Plausibilitätskontrollen eingestellt, welches auch die bereits archivierten Daten kritisch überprüfte und nach neuem Standard korrigierte, wenn dies nötig war.

4.5.2 *Bias und Confounding*

Um etwaige Änderungen in medizinischen und diagnostischen Standards zu berücksichtigen, wurden die Kohorten nach Jahr der Erfassung „gematcht“. Eine hervorzuhebende Stärke und Besonderheit

unserer Studie stellte das zusätzliche *BMI-Matching* dar, das den eigenständigen Risikofaktor und *Confounder* Adipositas minimieren sollte. Weitere *Confounder* wurden durch den bereits etablierten Einsatz des *Propensity Scores* verringert. Hierzu gehörten das Alter der Mutter, Alkohol- und Nikotinkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, Geburten und Kinder mit angeborenen Fehlbildungen. Zu all diesen Kovariablen lagen ausreichend viele Informationen vor, sodass eine Verzerrung durch fehlende Daten nicht anzunehmen war. Weitere allgemeine Störgrößen können z.B. Komorbiditäten und Komedikationen sein. In dieser Studie ist das Ausmaß der Hyperglykämie ein bedeutender Faktor, der leider nicht erfasst und somit nicht direkt berücksichtigt werden konnte.

Verschiedene Formen des *Bias* in prospektiven Kohortenstudien wurden bereits an anderer Stelle detailliert erörtert (171). Hier seien drei Formen beispielhaft erläutert. Ein *Selection Bias* bezieht sich auf die Gesamtheit der durch das PVZ Embryonaltoxikologie dokumentierten Fälle, da tendenziell mehr Patientinnen mit einem höheren sozioökonomischen Status den Kontakt und die Beratung suchen (219). Somit wird die Normalbevölkerung nicht 1:1 abgebildet. Der sogenannte *Attrition Bias* bezeichnet eine Verzerrung durch Studienabbrecher. Solche müssten besonders kritisch beobachtet werden, da gerade in diesen Fällen die Rate an unerwünschten Ereignissen hoch sein kann (Beispiel: Eine Patientin beantwortet das *Follow-up* nicht, weil sie ihr Kind verloren hat oder es von einer schweren angeborenen Fehlbildung betroffen ist). Der *Recall Bias* beschreibt eine Erinnerungsverzerrung und betrifft vor allem retrospektive Studiendesigns, da es Patientinnen schwerer fällt, sich im Nachhinein exakt an Details wie die genaue Arzneimittelexposition zu erinnern. Dieser *Bias* steigt mit zunehmendem Zeitabstand zwischen Ereignis und Ereignisabfrage. Ein kurzer zeitlicher Abstand und Befragungen zu verschiedenen Zeitpunkten, in diesem Falle bei Erstkontakt und späterem *Follow-up*, ermöglichen eine *Bias*-Reduktion.

4.5.3 Vollständigkeit der Daten

Insgesamt fehlten sehr wenige Variablen in dieser Studie. Die SSW bei Erstkontakt musste in jedem Fall bekannt sein, da sie die Voraussetzung für Prospektivität darstellte. Maternale Charakteristika lagen ausreichend vollständig vor, insbesondere für die Berechnung des *Propensity Scores*. Neonatale Charakteristika waren nahezu vollständig, lediglich Angaben zur Geburtslänge und zum Kopfumfang fehlten zu einem geringen Prozentsatz. Am häufigsten fehlte der mütterliche Bildungsabschluss. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der Bildungsabschluss kein Bestandteil des Online-Fragebogens war und in telefonischen Beratungsgesprächen mit medizinischem Personal dieses oft keine entsprechenden Informationen erhalten hat.

4.5.4 Datenqualität

Die Erhebung der Daten bei Erstkontakt erfolgte hauptsächlich telefonisch oder auch online mittels standardisierter Fragebögen ohne Möglichkeit einer Überprüfung auf Korrektheit. Hierbei könnten demnach ungenaue oder falsche Angaben gemacht worden sein (222), sei es aus Versehen,

Unwissenheit oder auch absichtlich, beispielsweise aus Scham bei der Frage nach bekanntem schädigenden Verhalten wie Alkohol- und Nikotinkonsum in der Schwangerschaft.

Acht Wochen nach errechnetem Geburtstermin wurde der *Follow-up*-Fragebogen versandt, sodass die Ergebnisse der bis dahin durchgeführten U3-Kindervorsorgeuntersuchung einfließen konnten. Bei unklaren oder unvollständigen Befunden wurde seitens des PVZ Embryonaltoxikologie versucht, diese zu vervollständigen. Bei Bedarf wurden ärztliche Berichte angefordert. Laut einer australischen Studie von Bower *et al.* werden 12,5% aller angeborenen Fehlbildungen erst nach dem 1. Lebensjahr diagnostiziert (223). Diese hätten wir mit unserem Vorgehen nicht erfasst. Auch bezüglich Langzeiteffekten auf die Entwicklung des Kindes, sowohl körperlich als auch kognitiv, ist anhand dieser Studie keine Einschätzung möglich, da der Nachuntersuchungszeitraum dafür zu kurz war.

Es gab vermutlich Qualitätsunterschiede in der Datenübermittlung, u.a. abhängig von Qualifikation und Genauigkeit des/der Antwortenden und ob die Mutter selbst oder medizinisches Fachpersonal den Fragebogen ausfüllte. Außerdem können im Allgemeinen (Übertragungs-)Fehler bei Übernahme in die Datenbank auftreten. Durch mehrfache Qualitäts- bzw. Plausibilitätskontrolle sowie Falldokumentation von geschultem Fachpersonal anhand einer detailliert festgelegten „*Standard Operation Procedure*“ sollten diese jedoch aufgedeckt und korrigiert und im Zweifelsfalle durch telefonische Nachfragen vervollständigt werden.

4.5.5 Klassifikation der Fehlbildungen

Die Klassifikation der Fehlbildungen wurde von zwei dafür ausgebildeten Experten unabhängig voneinander übernommen. Zuvor waren alle Fehlbildungsfälle verblindet worden, d.h., dass der Expositionsstatus den Klassifizierenden nicht bekannt war. Es erfolgte die Einteilung in große („*major anomalies*“) und kleine („*minor for exclusion*“) Fehlbildungen sowie genetisch bedingte Anomalien nach den international anerkannten Kriterien von EUROCAT (12). Somit wurde auch eine Vergleichsmöglichkeit mit den von EUROCAT veröffentlichten populationsbezogenen Prävalenzen geschaffen. Generell muss beim Vergleich mit anderen Studien jedoch bedacht werden, dass es auch andere Klassifikationskriterien als EUROCAT gibt, die zu unterschiedlichen Fehlbildungsraten führen. Beispielsweise wird ein Mikro- bzw. Makrozephalus als große Fehlbildung von EUROCAT klassifiziert, wenn der Kopfumfang mehr als drei Standardabweichungen unter bzw. über dem Durchschnitt des jeweiligen Geschlechts, der Altersgruppe und Ethnie liegt. Werte unterhalb der 3. bzw. oberhalb der 97. Perzentile, die dieses Kriterium nicht erfüllen, werden den kleinen Fehlbildungen zugeordnet. Merks *et al.* hingegen definieren einen Mikrozephalus als große Fehlbildung, wenn der Kopfumfang zwei Standardabweichungen unter den Normwerten für das jeweilige Gestationsalter liegt (224). Auch die Definition eines Makrozephalus wird an anderer Stelle angegeben als zwei Standardabweichungen oberhalb des Durchschnitts für Alter und Geschlecht (225, 226). Ein weiteres Problem in der Vereinheitlichung der Befunde besteht darin, dass der Kopfumfang falsch bzw. uneinheitlich gemessen werden kann. Die Diagnosen „Mikrozephalus“ und

„Makrozephalus“ sollten also zurückhaltend als Fehlbildung interpretiert werden, da es sich um einen Messfehler handeln kann oder einen etwas von der Norm abweichenden Kopfumfang ohne Krankheitswert, der sich im Laufe des Wachstums noch relativieren kann. In unserer Metforminkohorte traten nach EUROCAT keine Mikrozephalien auf, Makrozephalien nur als kleine Fehlbildungen in insgesamt sechs Fällen (siehe Anhang, Tabelle 6.1). Als große Fehlbildungen wurden hingegen zwei Fälle mit Hydrozephalus klassifiziert, einer möglichen Ursache eines klinisch relevanten Makrozephalus. In Fall P7 trat er zusammen mit einem PDA bei extremer Frühgeburtlichkeit auf und in P11 führte der Hydrozephalus zu einem Schwangerschaftsabbruch in SSW 22.

Des Weiteren gibt es Befunde, die in Abhängigkeit vom Gestationsalter betrachtet werden müssen. Hierzu gehören der persistierende *Ductus arteriosus* (PDA) und das persistierende *Foramen ovale* (PFO). Beide gelten in der Regel nur als kleine Anomalien, wenn sie bei Reifgeborenen auftreten, d.h. nach vollendeter 37. SSW. Bei Frühgeborenen können beide Erscheinungen physiologisch als Ausdruck der Unreife und der fetalen Kreislaufverhältnisse vorkommen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese bislang größte monozentrische prospektive Kohortenstudie zur Metformintherapie im 1. Schwangerschaftstrimenon bestätigt die Annahme, dass Metformin mit keinem relevanten teratogenen oder embryotoxischen Risiko assoziiert ist. Die Anwendung erscheint aus embryonaltoxikologischer Sicht akzeptabel, sofern eine Behandlungsindikation für Metformin prä- und perikonzeptionell bzw. im 1. Trimenon vorliegen sollte oder eine Medikamentenumstellung erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen kann. Auch die anderen beiden neuen Arbeiten von Panchaud *et al.* und Dukhovny *et al.* zur Therapiesicherheit von Metformin kamen zu dem Schluss, dass dieses Biguanid kein teratogenes Potential besitzt (167, 168).

Es ist zu bedenken, dass Metformin zum jetzigen Zeitpunkt bei allen in der vorliegenden Studie untersuchten Behandlungsindikationen *off-label* angewandt wird und jeweils besser untersuchte Alternativen existieren. Doch aufgrund möglicher Vorteile von Metformin zum Beispiel gegenüber Insulin (siehe Kapitel 1.3.2, Tabelle 1.2) könnte in Zukunft die Bedeutung einer Metformintherapie in der Frühschwangerschaft zunehmen, gerade da sich die Datenlage zur Sicherheit stetig verbessert und metabolische Störungen wie Typ-2-Diabetes und PCOS im Zuge der Überernährung immer häufiger vorkommen. Zur Behandlung eines GDM im 2. und 3. Trimenon wird Metformin zumindest von einigen Fachgesellschaften bereits empfohlen. Theoretisch wäre eine Empfehlung zukünftig auch perikonzeptionell und im 1. Trimenon bei Typ-2-Diabetes denkbar, vorausgesetzt, eine ausreichende Wirksamkeit und Unbedenklichkeit können weiterhin belegt werden. Feig *et al.* untersuchen in einer aktuell laufenden multizentrischen randomisierten klinischen Studie in Kanada den Einfluss einer zusätzlichen Metformineinnahme bei mit Insulin eingestelltem Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft ab SSW 6 (122).

Weitere Studien zur Sicherheit von Metformintherapie in der Frühschwangerschaft sind wünschenswert. Von besonderem Interesse wäre hierbei ein Monitoring von Parametern des Glucosestoffwechsels wie Blutzucker und HbA_{1c} sowohl perikonzeptionell als auch während der Schwangerschaft.

5. Literaturverzeichnis

1. Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. 2009;50(4):455-66.
2. Schaefer C. Off-Label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. Frauenarzt. 2007;48:20-5.
3. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. Dtsch Arztebl International. 2006;103(38):2464-.
4. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. Obstet Gynecol Surv. 2017;72(2):123-35.
5. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I. EUROCAT Report 9: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-2008. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91 Suppl 1:S1.
6. Rempen A. [The incidence of abortions of viable pregnancies in the first trimester]. Zentralbl Gynakol. 1993;115(6):249-57.
7. Wilcox AJ, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. Am J Epidemiol. 1981;114(4):548-53.
8. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000;320(7251):1708-12.
9. Brent RL, Beckman DA. The contribution of environmental teratogens to embryonic and fetal loss. Clin Obstet Gynecol. 1994;37(3):646-70.
10. European Network of Teratology Information Services (ENTIS) [accessed May 15, 2018]. Available from: <https://http://www.entis-org.eu/about>.
11. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Deutschland, München: Elsevier Urban & Fischer; 2012.
12. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Complete EUROCAT Guide 1.4 and Reference Documents (Version 20.12.17). 2016 [accessed May 26, 2018]. Available from: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_4.
13. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. Reprod Toxicol. 2005;20(3):331-43.
14. Leen-Mitchell M, Martinez L, Gallegos S, Robertson J, Carey JC. Mini-review: history of organized teratology information services in North America. Teratology. 2000;61(4):314-7.
15. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. Community Genet. 2002;5(1):8-12.
16. Eléfant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy Follow-up. Teratology. 1992;46(1):35-44.
17. Garbis JM, Robert E, Peters PW. Experience of two teratology information services in Europe. Teratology. 1990;42(6):629-34.

18. Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of Teratology Information Services (TIS). *Reprod Toxicol.* 2007;23(2):125-32.
19. Chambers C. The role of teratology information services in screening for teratogenic exposures: challenges and opportunities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):195-200.
20. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenit Anom (Kyoto).* 2011;51(1):6-11.
21. Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110(21):1048.
22. Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. [Drug safety in pregnancy - the Embryotox project]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2012;106(10):723-8.
23. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of WHO expert committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
24. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
25. WHO. Fact sheet on obesity and overweight 2017 [accessed 2018, July 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
26. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36.
27. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-46.
28. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Strelci C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1717-23.
29. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M, Association GD, Obstetrics GAFGa. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and Follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):395-405.
30. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(3):249-54.
31. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):729-33.
32. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012.

33. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(1):53-72.
34. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989;39(3):225-31.
35. Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL. Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):611-5.
36. Knight KM, Thornburg LL, Pressman EK. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls. *J Reprod Med*. 2012;57(9-10):397-404.
37. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London, UK 2015.
39. Association AD. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S137-S43.
40. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49.
41. Kleinwechter H, Bühner C, Hösli I, Hunger-Battefeld W, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Reiher H, Schäfer-Graf U, Schunk K, Somville T, Sorger M. *Diabetes und Schwangerschaft -Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. 2014.
42. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagström JA, Oats JJ, Ross GP, Simmons D, Walters BN, Wein P, Society ADiP. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust*. 2005;183(7):373-7.
43. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. Stuttgart · New York: © Georg Thieme Verlag KG; Diabetologie 2017. p. 94-100.
44. McCarthy MI. Dorothy Hodgkin Lecture 2010. From hype to hope? A journey through the genetics of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(2):132-40.
45. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nierras CR, Todd JA, Rich SS, Nerup J. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes*. 2010;59(7):1561-71.

46. Coton SJ, Nazareth I, Petersen I. A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009494.
47. Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):24-32.
48. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):237.e1-9.
49. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(6):523-30.
50. Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1994;51(2):108-13.
51. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology*. 1982;25(3):385-94.
52. Reece EA, Ma XD, Wu YK, Dhanasekaran D. Aberrant patterns of cellular communication in diabetes-induced embryopathy. I. Membrane signalling. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(4):249-53.
53. Reece EA, Ma XD, Zhao Z, Wu YK, Dhanasekaran D. Aberrant patterns of cellular communication in diabetes-induced embryopathy in rats: II, apoptotic pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):967-72.
54. Salbaum JM, Kappen C. Diabetic embryopathy: a role for the epigenome? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(8):770-80.
55. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014;57(2):285-94.
56. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94(8):435-44.
57. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Weitgasser R, Lechleitner M. [Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Diabetes and Pregnancy Study Group of the Austrian Diabetes Association)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128 Suppl 2:S113-8.
58. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI, Panel IAOdaPSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
59. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy 2013 [accessed 2018, July 3]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1.

60. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2018.
61. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102.
62. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-9.
63. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
64. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544-51.
65. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520.
66. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Society E. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
67. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012, EXECUTIVE SUMMARY, Final Report 2012 [accessed Sept 13, 2018]. Available from: <https://prevention-archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
68. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
69. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO, Group EPSI. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29.
70. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, Ibarra Gasparini D, Ciampaglia W, Cognigni GE, Pagotto U. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):53-60.
71. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(1):173-9.
72. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105-11.

73. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1470-4.
74. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Network CMRM. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(6):551-66.
75. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001;75(2):310-5.
76. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2008;89(3):505-22.
77. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;92(3):849-52.
78. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):91-6.
79. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H, Network NRM. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-29.
80. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):760-71.
81. Barbieri RL, Ehrmann DE. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults - UpToDate: Wolters Kluwer; 2018 [accessed April 6, 2018]. Available from: https://http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?search=pcos-therapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
82. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370(9593):1129-36.
83. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2148-53.
84. Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, Adams JM, Hall JE. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2428-36.

85. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(5):297-308.
86. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1990;54(2):195-202.
87. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet.* 1990;336(8724):1141-4.
88. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod.* 1993;8(6):829-33.
89. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(5):832-7.
90. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-92.
91. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):194-7.
92. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(2):94-8.
93. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):673-83.
94. Bolton S, Cleary B, Walsh J, Dempsey E, Turner MJ. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr.* 2009;168(2):203-6.
95. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 1998;338(3):147-52.
96. Correa A, Marcinkavage J. Prepregnancy obesity and the risk of birth defects: an update. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S68-77.
97. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16(8):621-38.
98. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, Neovius M. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017;357:j2563.
99. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50.

100. Voigt M, Straube S, Zygmunt M, Krafczyk B, Schneider KT, Briese V. Obesity and pregnancy--a risk profile. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(6):201-5.
101. Wehling M, Busch E, Diener HC, Dippel E, Ebert U. *Klinische Pharmakologie*: Thieme; 2011.
102. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 4. 2013 [updated November 2014]. Accessed June 21, 2016. Available from: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de>.
103. Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, Pedersen L, Nørrelund H, Buhl ES, Haase CL, Thomsen RW. Early Glycemic Control and Magnitude of HbA. *Diabetes Care.* 2017;40(6):800-7.
104. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
105. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2006;49(3):434-41.
106. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, Streicher P, Sieve-Smith L, Tracy TM, Lang JE, McCullough P. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism.* 2001;50(7):856-61.
107. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1990;13(1):1-8.
108. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953-66.
109. Pollak M. Overcoming Drug Development Bottlenecks With Repurposing: Repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment. *Nature Medicine.* 2014;20:591.
110. Rizos CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *European Journal of Pharmacology.* 2013;705(1):96-108.
111. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation.* 2001;108(8):1167-74.
112. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542-6.

113. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Urban, Fischer V. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker / Klaus Aktories, Ulrich Förstermann, Franz Hofmann, Klaus Starke ; mit Textbeiträgen von: K. Aktories [und 48 weiteren]. 12. Auflage ed. München, Deutschland: München, Deutschland : Elsevier; 2017.
114. Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med.* 2006;23(3):323-6.
115. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2005;83(5):1575-8.
116. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):90-6.
117. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, Palacio A, Nagendran S, Hagan M. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010;122(2):112-20.
118. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93-102.
119. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 1998;338(4):265-6.
120. Fachinfo-Service® - Fachinformationsverzeichnis Deutschland Frankfurt am Main, Deutschland: Rote Liste® Service GmbH; 2018 [accessed July 15, 2018]. Available from: <https://http://www.fachinfo.de/suche/Metformin>.
121. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2015;38(1):65-78.
122. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, Zinman B, Ohlsson A, Ryan EA, Fantus IG, Armson AB, Lipscombe LL, Barrett JF, Group MC. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):173.
123. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):422-9.
124. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, Investigators MT. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-15.
125. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34.e1-7.

126. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism*. 2013;62(11):1522-34.
127. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1224-34.
128. Zhu B, Zhang L, Fan YY, Wang L, Li XG, Liu T, Cao YS, Zhao ZG. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci*. 2016;185(2):371-81.
129. Terti K, Eskola E, Rönnemaa T, Haataja L. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(9):752-7.
130. Battin MR, Obolonkin V, Rush E, Hague W, Coat S, Rowan J. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr*. 2015;15:54.
131. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring Follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279-84.
132. Bulletins--Obstetrics CoP. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406-16.
133. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, Association AD. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-9.
134. Association AD. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes:. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51-S4.
135. Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. *Hum Reprod*. 2002;17(8):1950-3.
136. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):763-75.
137. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):139-46.
138. Begum MR, Akhter S, Ehsan M, Begum MS, Khan F. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):966-73.
139. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Bloigu R, Puukka K, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metformin improves pregnancy and

live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1492-500.

140. Palomba S, Orio F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4068-74.

141. Al-Biate MA. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(3):266-9.

142. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(1):63-6.

143. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75(1):46-52.

144. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):524-9.

145. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(12):680-4.

146. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *West Indian Med J.* 2009;58(5):433-6.

147. Begum MR, Khanam NN, Quadir E, Ferdous J, Begum MS, Khan F, Begum A. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(2):282-6.

148. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD003053.

149. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, Okonkwo QL, Buckingham KL, REACT-NZ (REproduction And Collaborative Trials in New Zealand) am-cftg. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Hum Reprod.* 2010;25(7):1675-83.

150. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ.* 2006;332(7556):1485.

151. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1646-58.
152. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(1):80-9.
153. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2013;120(3):267-76.
154. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BW, van Wely M. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD009090.
155. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD006105.
156. Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology*. 1994;49(4):260-6.
157. TUCHMANN-DUPLESSIS H, MERCIER-PAROT L. [Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats]. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1961;253:321-3.
158. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374(5):434-43.
159. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):656-69.
160. Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J*. 1984;65(16):635-7.
161. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2007;24(3):253-8.
162. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*. 2000;17(7):507-11.
163. Hughes RC, Rowan JA. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med*. 2006;23(3):318-22.

164. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet*. 1991;338(8771):866-9.
165. Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin--a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci*. 2009;63(11):491-7.
166. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):658-63.
167. Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, De Santis M, Pistelli A, Dautriche A, Beau-Salinas F, Cassina M, Dunstan H, Passier A, Kaplan YC, Duman MK, Maňáková E, Eleftheriou G, Klinger G, Winterfeld U, Rothuizen LE, Buclin T, Csajka C, Hernandez-Diaz S. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):568-78.
168. Dukhovny S, Van Bennekom CM, Gagnon DR, Hernandez Diaz S, Parker SE, Anderka M, Werler MM, Mitchell AA. Metformin in the first trimester and risks for specific birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res*. 2018;110(7):579-86.
169. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):171-9.
170. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.
171. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):36-41.
172. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, Hjelle S, von Brandis P, Eikeland T, Flo K, Berg KF, Bunford G, Lund A, Bjerke C, Almås I, Berg AH, Danielson A, Lahmami G, Carlsen SM. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E448-55.
173. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med*. 2009;26(8):798-802.
174. Ngaga/Shutterstock.com. Fetus stages and pregnancy development isolated on white [accessed May 11, 2017]. Available from: <https://http://www.shutterstock.com/de/image-vector/fetus-stages-pregnancy-development-isolated-on-76494526>.
175. El Sebaaly Z, Charpentier B, Snanoudj R. Fetal malformations associated with mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2722.
176. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L, Group EASW. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.

177. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT, Group EASW. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
178. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313(14):837-41.
179. Miller MT, Strömmland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology*. 1999;60(5):306-21.
180. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):949-57.
181. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, group Es. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609-17.
182. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, Follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002;66(3):127-40.
183. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C, Centers NoFP. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-10.
184. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD010224.
185. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link? *Neurol Sci*. 2006;27(4):221-30.
186. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*. 1993;329(19):1383-8.
187. Barr M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*. 1994;50(6):399-409.
188. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy--risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):822-30.
189. Embryotox. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin Berlin, Deutschland [accessed July 1, 2018]. Available from: <https://http://www.embryotox.de/einfuehrung.html>.

190. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) 2017 [accessed July 1, 2018]. In der Fassung vom 18. Juni 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.6 B1, zuletzt geändert am 19. Oktober 7 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 15.03.8 B2, in Kraft getreten am 16. März 8.]. Available from: https://http://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf.
191. Schaefer C, Vennewald F. FETIS—a documentation and follow up program for cooperation between Teratology Information Services. *Teratology*. 1993;47:435.
192. Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):31-5.
193. Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, Keller-Stanislawski B, Allignol A, Meister R, Schaefer C. A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. *Vaccine*. 2012;30(30):4445-52.
194. Braitman LE, Rosenbaum PR. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med*. 2002;137(8):693-5.
195. R. Rosenbaum P, Rubin D. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies For Causal Effects 1983. 41-55 p.
196. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17(19):2265-81.
197. McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies. *Psychol Methods*. 2004;9(4):403-25.
198. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. 2nd ed ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2002.
199. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience; 2004.
200. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-9.
201. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G. [Short communication about percentile values of body measures of newborn babies]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(1):24-9.
202. Pubmed - US National Library of Medicine USA: National Institutes of Health; 2018 July 11, 2018]. Available from: <https://http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
203. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, al. e. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006;66(10):956-70.

204. Niggemeyer E. [Competence Network for Congenital Heart Defects: innovative research for a young patient group]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(4):497-505.
205. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J, Study NBDP. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(12):1010-8.
206. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(9):572-9.
207. Wacker E, Navarro A, Meister R, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Does the average drug exposure in pregnant women affect pregnancy outcome? A comparison of two approaches to estimate the baseline risks of adverse pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(4):353-60.
208. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1300-7.
209. Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, Bulfoni C, Frigerio A, Somigliana E, Mosca F. The risk of birth defects after assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(3):379-85.
210. EUROCAT. Prevalence Data Tables Ulster, UK2016 [accessed July 30, 2018]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
211. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS, Franklin JM, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):337.e1-14.
212. Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980-97. *Natl Vital Stat Rep*. 1999;47(24):1-16.
213. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(8):819-26.
214. Lebendgeborene nach Monaten und Geschlecht (12612 - 0002). Germany, Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2018.
215. Medicine PCoASfR. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;97(4):825-34.
216. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG), §1 Absatz 1 Satz 3, (1991), accessed August 7, 2018. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/eschg/>
217. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJ, Group HSCR. The

hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780-6.

218. Pedersen J. *The pregnant diabetic and her newborn: problems and management*. Baltimore, Phelan SA: The Williams and Wilkins Company; 1967.

219. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2017;67:79-84.

220. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD002967.

221. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22(6):925-7.

222. Einarson A, Ahmed Syed F, Gallo M, Einarson TR, Koren G, Ahmed F. Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview. *Vet Hum Toxicol*. 1999;41(6):397-400.

223. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(4):251-5.

224. Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):211-30.

225. Gooskens RH, Willemse J, Faber JA, Verdonck AF. Macrocephalies--a differentiated approach. *Neuropediatrics*. 1989;20(3):164-9.

226. Lorber J, Priestley BL. Children with large heads: a practical approach to diagnosis in 557 children, with special reference to 109 children with megalencephaly. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23(4):494-504.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
ACOG	<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADIPS	<i>Australasian Diabetes in Pregnancy Society</i>
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
Beta-hCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	<i>Confidence interval</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
d. h.	das heißt
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien
EDOB	<i>Estimated Date of Birth</i>
ENTIS	<i>European Network of Teratogen Information Services</i>
ET	Embryonentransfer
ETOP	<i>Elective Termination of Pregnancy</i>
EUG	Extrauterin gravidität
EUROCAT	<i>European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins</i>
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HBW	<i>High Birth Weight</i>
HELLP	<i>Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet counts</i>
hMG	humanes Menopausengonadotropin
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i. a.	<i>inter alia</i>

IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
inkl.	inklusive
IQR	Interquartilsabstand
IQTiG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
IVF	<i>In-vitro-Fertilisation</i>
KI	Konfidenzintervall
LBW	<i>Low Birth Weight</i>
LGA	<i>Large for Gestational Age</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mGPD	mitochondriale Glycerophosphatdehydrogenase
Min-Max	Minimum - Maximum
NAIT	neonatale alloimmune Thrombozytopenie
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTIS	<i>Organization of Teratology Information Specialists</i>
p. c.	<i>post conceptionem</i>
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PDA	Persistierender <i>Ductus arteriosus</i>
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFO	Persistierendes <i>Foramen ovale</i>
p. m.	<i>post menstruationem</i>
PS	<i>Propensity Score</i>
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SAB	Spontanabort
s. c.	<i>subcutan</i>
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SLE	Systemischer <i>Lupus erythematoses</i>
SSW	Schwangerschaftswoche (<i>post menstruationem</i>)

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TIS	<i>Teratology Information Service</i>
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
USA	<i>United States of America</i>
V. a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	zum Beispiel

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Zeitfenster der Metforminexposition, Datenerhebung und prospektives Studiendesign.	20
Abbildung 3.1 Auswahl der Metforminkohorte.	30
Abbildung 3.2 Schwangerschaften pro Jahr der Erfassung	31
Abbildung 3.3 a Schwangerschaften in der Metforminkohorte.	32
Abbildung 3.3 b Schwangerschaften in der Vergleichskohorte	32
Abbildung 3.4 Anzahl der Schwangeren unter Metformintherapie (y-Achse) im Schwangerschaftsverlauf (x-Achse)	34
Abbildungen 3.5 a, b Kumulierte Inzidenzen beider Kohorten im Vergleich	41
Abbildung 3.6 Prozentuale Verteilung des Geburtsgewichts in Perzentilen (nur Einlinge).	44
Abbildungen 3.7 a, b Geburtsgewicht [g] in Perzentilkurven und SSW bei Geburt für Mädchen (oben, a) und Jungen (b) aus Einlingsschwangerschaften beider Kohorten	45
Abbildung 6.1 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 1.....	102
Abbildung 6.2 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 2.....	103
Abbildung 6.3 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 3.....	104
Abbildung 6.4 <i>Follow-up</i> -Bogen, 2 Monate nach Entbindungstermin verschickt, Seite 1.....	105
Abbildung 6.5 <i>Follow-up</i> -Bogen, 2 Monate nach Entbindungstermin verschickt, Seite 2.....	106

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Übersicht möglicher Folgen von Diabetes in der Schwangerschaft	6
Tabelle 1.2 Gegenüberstellung möglicher Vor- und Nachteile von Insulin und Metformin.....	13
Tabelle 2.1 BMI-Kategorien nach WHO.....	21
Tabelle 3.1 Indikationen für Metformin in der Studienkohorte.....	33
Tabelle 3.2 Metformintagesdosis nach Indikation.....	35
Tabelle 3.3 Maternale Charakteristika.....	36
Tabelle 3.4 Absolute und relative Häufigkeiten von Schwangerschaftskomplikationen.....	38
Tabelle 3.5 Schwangerschaftsendpunkte.....	39
Tabelle 3.6 Kumulierte Inzidenzen und <i>Hazard Ratios</i>	40
Tabelle 3.7 Einfluss der Indikation auf das Schwangerschaftsergebnis.....	42
Tabelle 3.8 Spontanabortrate in Abhängigkeit von der Indikation.....	42
Tabelle 3.9 Charakteristika der lebendgeborenen Kinder.....	43
Tabelle 3.10 SDS-Differenzen aller Neugeborenen der Metforminkohorte.....	44
Tabelle 3.11 Auswirkung der Indikation auf das Geburtsgewicht (exkl. Mehrlingen).....	46
Tabelle 3.12 Postnatale Befunde.....	47
Tabelle 3.13 Fehlbildungen nach Klassifizierung.....	47
Tabelle 3.14 Zuordnung der großen Fehlbildungen zu Organsystemen.....	48
Tabelle 3.15 Darstellung der großen Fehlbildungen in der Metforminkohorte.....	49
Tabelle 3.16 Einfluss der Indikation auf das Fehlbildungsrisiko.....	52
Tabelle 3.17 Einfluss der Indikation auf das Gesamtfehlbildungsrisiko.....	52
Tabelle 3.18 Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen nach Metformineinnahme im 1. Trimenon.....	53
Tabelle 4.1 Vergleich von Prävalenzen großer Fehlbildungen mit Zuordnung zu Organsystemen.....	58
Tabelle 6.1 Darstellung der kleinen Fehlbildungen in der Metforminkohorte.....	94
Tabelle 6.2 Darstellung der nachgewiesenen genetischen Anomalien in der Metforminkohorte.....	100
Tabelle 6.3 Einnahmedauer und -zeiträume von Metformin während der Schwangerschaft.....	101

6.4 Zusätzliche Tabellen

Tabelle 6.1 Darstellung der kleinen Fehlbildungen in der Metforminkohorte (n = 21). Das Gestationsalter bei Geburt wird in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben; genauere Informationen über die Exposition der Schwangeren gegenüber Metformin und anderen Substanzen werden aufgeführt, sofern vorhanden.

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0001	40	Hackenfuß (<i>Pes calcaneus</i>) beidseits	500	nicht bekannt	PCOS	Acetylsalicylsäure (Koagulopathie) 5 – 30 (176) Dalteparin (Koagulopathie) 4+2 – 35 (216) Prednisolon (SLE) 0 – 30 (211)
E0017	42	Makrozephalie	500	0 – 42 (295)	Typ-2- Diabetes	keine
E0095	36+6	Makrozephalie	3.000	0 – 5 (36)	Typ-2- Diabetes	Folsäure (Prophylaxe) 0 – 12 (85) Insulin Aspart (Typ-2-Diabetes) 7 – 36+6 (210)
E0113	38+2	PFO	nicht bekannt	0 – 2 (15)	Infertilität	Clobetasol (Psoriasis) 0 – 8 (8) Fluticason (Asthma bronchiale) 0 – 8 (57) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 12 (85) Humaninsulin (Gestationsdiabetes) 30 – 38+2 (59) Insulin Isophan, human (Gestationsdiabetes) 30 – 38+2 (59) Lorazepam (BPS) 0 – 38+2 Nikotin (Zigarettenraucherin) 0 – 5 (36) Omeprazol (Sodbrennen) 0 – 8 (57) Paracetamol (Fieber) 18+5 – 23 Progesterone (Lutealinsuffizienz) 0 – 13 (92) Salbutamol (Asthma bronchiale) 0 – 8 Salmeterol (Asthma bronchiale) 0 – 8 (57) Zolpidem (Schlafstörung) 0 – 8 (57)
E0116	34+1	PFO, diabetische Fetopathie	nicht bekannt	0 – 5 (36)	Typ-2- Diabetes	Antibiotika (vorzeitiger Blasensprung) antepartal Humaninsulin (Typ-2-Diabetes) 5+1 – 34+1 (204) Sitagliptin (Typ-2-Diabetes) 0 – 5 (36)

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0146c	24+3	PDA, <i>Hernia umbilicalis</i>	1.500	0 – 10+1 (72)	Insulin- resistenz	Betamethason (fetale Lungenreifung) 23+5 (1) Cetirizin (Allergie) 0 – 14 (99) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 12+2 (87) Hydrocortison (Konjunktivitis) 0 – 14 (99) Hydrocortisonbutyrat (Neurodermitis) 0 – 24+3 (172) Ketotifen (Konjunktivitis) 0 – 14 (99) Progesteron (drohender Abort) 8+6 – 24+2 (109)
E0154	37+2	PFO, periphere Pulmonalarterienstenose	1.500	0 – 5+2 (38)	Typ-2- Diabetes	Acetylsalicylsäure (Koronarsklerose) 0 – 37+2 (262) Allopurinol (Hyperurikämie) 0 – 5+2 (38) Amlodipin (arterielle Hypertonie) 0 – 5+2 (38) Folsäure (Prophylaxe) 6+3 – 12 (40) Humaninsulin (Typ-2-Diabetes) 11+1 – 37+2 (184) Hydrochlorothiazid (arterielle Hypertonie) 0 – 5+2 (38) Insulin Lispro (Typ-2-Diabetes) 11+1 – 37+2 (184) Methyldopa (arterielle Hypertonie) 5+2 – 37+2 (225) Metoprolol (arterielle Hypertonie) 0 – 37+2 (265) Naloxon (Schmerz) 0 – 5+2 (38) Paracetamol (Schmerz) 0 – 37+2 Ramipril (arterielle Hypertonie) 0 – 5+2 (38) Simvastatin (Hyperlipidämie) 0 – 5+2 (38) Tilidin (Schmerz) 0 – 5+2 (38) Venlafaxin (Depression) 0 – 37+2 (262)

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0169	38+5	Makrozephalie	nicht bekannt	0 – 4+6 (35)	Typ-2- Diabetes	CT Abdomen (Diagnostik) 3+3 (1) Folsäure (Prophylaxe) 5 – 12 (50) Kaliumchlorid (Obstipation) unbekannt Macrogol (Obstipation) unbekannt Natriumbikarbonat (Obstipation) unbekannt Natriumchlorid (Obstipation) unbekannt Progesteron (drohender Abort) 6+5 – 8+4 (14) Tokolytika (vorzeitige Wehentätigkeit) antepartal Vildagliptin (Typ-2-Diabetes) 0 – 4+6 (35)
E0178	37+3	Makrozephalie	1.000	0 – 6 (43)	PCOS	Ampicillin (bakterielle Vaginose) 10+3 – 32+1 (9) Ascorbinsäure (Vulvovaginitis) 11+4 – 12+2 (6) Clotrimazol (Vulvovaginitis) 24+1 – 24+3; 29+1 – 29+6 (9) Escitalopram (Depression) 0 – 6 (43) Folsäure (Prophylaxe) 6+4 – 37+3 (217) Levothyroxin (Autoimmunthyreoiditis) 0 – 37+3 (263)
E0182	39+1	Naevus flammeus	2.000	0 – 6+3 (46)	Typ-2- Diabetes	Acetylsalicylsäure (Abortprophylaxe) 7+4 – 34 (186) Cetirizin (Allergie) 0 – 6+3 (46) Dalteparin (Thromboseprophylaxe) 22+3 – 39+1 (118) Doxepin (Depression) 0 – 39+1 (275) Folsäure (Prophylaxe) 6 – 39 (233) Humaninsulin (Typ-2-Diabetes) 19+6 – 39+1 (136) Influenzavirusvakzin, polyvalent (Impfung) 22+6 (1) Metoprolol (arterielle Hypertonie) 6+3 – 39+1 (230) Ramipril (arterielle Hypertonie) 0 – 6+2 (45)
E0203	41	Hämangiom, <i>Hernia umbilicalis</i>	1.700	0 – 39+5 (279)	Typ-2- Diabetes	Insulin (Typ-2-Diabetes) 39+5 – 40+2 (5) Pantoprazol (Mallory-Weiss-Syndrom) 39+5 – 40+2 (5) Simvastatin (Hypercholesterinämie) 0 – 39+5 (279) Sitagliptin (Typ-2-Diabetes) 0 – 39+5 (279)

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0239a	37+2	einseitiger Kryptorchismus	1.500	0 – 15 (106)	PCOS	Acetylsalicylsäure (Prophylaxe) 0 – 34 (239) Cephalosporin (bakterielle Infektion) 16 – 17 Cobalamin (Übelkeit) 7+2 – 7+3 (2) Enoxaparin (assistierte Befruchtung) 0 – 34 (239) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 37+2 (262) Glucocorticoid (fetale Lungenreifung) 26 – 27 Prednisolon (assistierte Befruchtung) 0 – 22 (155) Progesteron (assistierte Befruchtung) 0 – 20 (141) Pyridoxin (Übelkeit) 7+2 – 7+3 (2) Thiamin (Übelkeit) 7+2 – 7+3 (2)
E0249	33+6	PFO	2.000	0 – 21+6 (154)	PCOS	Amoxicillin (Sinusitis) 4+3 – 5+6 (11) Ampicillin (bakterielle Infektion) 19+1 – 25+6 Cefuroxim (bakterielle Infektion) 20+1 – 20+6 (6) Citronensäure (Hypokaliämie) 32+3 – 34+5 (17) Dequaliniumchlorid (Vulvovaginitis) 28+5 – 33+6 (12) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 33+5 (237) Glucocorticoid (fetale Lungenreifung) 23 – 29 (4) Jod (Prophylaxe) 0 – 33+5 (237) Kaliumbikarbonat (Hypokaliämie) 32+3 – 34+5 (17) Kaliumcitrat (Hypokaliämie) 32+3 – 34+5 (17) Levothyroxin (Hypothyreose) 8+5 – 33+6 (177) Prednison (Clusterkopfschmerz) 32+3 – 33+6 (11) Progesteron (Abortprophylaxe) 0 – 33+6 (238) Ranitidin (Refluxösophagitis) 32+3 – 34+5 (17) Spinalanästhesie (Zervixumschlingung) 21 (1) Tokolytika (vorzeitige Wehentätigkeit) 21 – 21+1 (2) Verapamil (Clusterkopfschmerz) 0 – 33+6 (238)
E0250	39	<i>Hernia inguinalis</i> rechts	1.700	0 – 39 (274)	Insulin- resistenz	Folsäure (Prophylaxe) 0 – 38+6 (273)

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0255	38+6	PFO	1.000	0 – 10 (71)	assistierte Befruchtung	Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0 – 14 (99) Dimenhydrinat (Hyperemesis gravidarum) 6 – 38+6 (231) Ferroglycinsulfat (Eisenmangel) 10+5 – 12+5 (15) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 38+6 (273) Insulin (Gestationsdiabetes) 38+6 (1) Insulin Isophan (Gestationsdiabetes) 14 – 38+6 (175) Levothyroxin (Morbus Basedow) 0 – 38+6 (273) Progesteron (Infertilität) 0 – 12+5 (90) Zinkorotat (assistierte Befruchtung) 0 – 9 (64)
E0267	38	<i>Ptoxis</i> rechts	2.000	0 – 37+6 (266)	PCOS	Calciumcarbonat (Sodbrennen) 19 – 37+6 Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0 – 37+6 (266) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 24+5 (174) Insulin (Gestationsdiabetes) 24+5 – 37+6 (93) Magnesiumcarbonat (Sodbrennen) 19 – 37+6
E0282	37+6	Makrozephalie	1.000	0 – 6+2 (45)	Insulin- resistenz	Acetylsalicylsäure (Prophylaxe) 6+1 – 33+3 (192) Desogestrel (orale Kontrazeption) 0 – 6+2 (45) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 37+6 (266) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 37+6 (266) Pantoprazol (gastroösophagealer Reflux) 0 – 6+2 (45) Valsartan (Hypertonie) 0 – 6+2 (45)
E0295	40+5	<i>Maldescensus testis</i>	2.000	0 – 40+5 (286)	Insulin- resistenz	Choriongonadotropin (Sterilität) 1+6 (1) Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 20 – 40+5 (146) Follitropin alpha (Sterilität) 0+1 – 1+5 (12) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 13 (92) Influenzavirusvakzin (Impfung) 14+6 (1) Progesteron (Abortprophylaxe) 2+1 – 4+1 (15) Prostaglandin (Weheninduktion) 40+3 (1)
E0304	36	Makrozephalie	nicht bekannt	0 – 12 (85)	Insulin- resistenz	Folsäure (Prophylaxe) 0 – 36 (253) Fluoxetin (Depression) 0 – 2 (15)

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung nach EUROCAT	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0314	38+3	Hydrozele testis links	1.500	0 – 5 (36)	Insulin- resistenz	Azelastin (allergische Rhinitis) 18 – 26+5 (62) Budesonid (Asthma bronchiale) 0 – 5 (36) Cetirizin (allergische Rhinitis) 16 – 26+5 (62) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 38+3 (270) Formoterol (Asthma bronchiale) 0 – 5 (36) Lamotrigin (Epilepsie) 0 – 38+3 (270) Levothyroxin (Hashimoto-Thyreoiditis) 0 – 38+3 (270) Influenzavirusvakzin (Impfung) 29+1 - 33+2 (1)
E0319	31+4	PFO, Hydrozele testis links	2.000	0 – 12 (85)	PCOS	Betamethason (fetale Lungenreifung) 22+5 – 29+5 (4) Cefuroxim (Bronchitis) 19+5 – 20+4 (7) Cefuroxim (CRP-Erhöhung) 30+4 – 31+4 (8) Dequaliniumchlorid (bakterielle Kolpitis) 23 – 23+5 (6) Enoxaparin (Faktor-V-Leiden-Mutation) 3+3 – 31+4 (198) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 31+4 (222) Jod (Prophylaxe) 0 – 31+4 (222) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 31+4 (222) Magnesiumoxid (Verschlussunfähigkeit der Zervix) 16 – 31+4 (110) Methyldopa (HELLP-Syndrom) 30+2 – 31+4 (10) Methylprednisolon (HELLP-Syndrom) 31+1 – 31+2 (2) Nifedipin (HELLP-Syndrom) 31+2 – 31+4 (3) Pantoprazol (Ulkusprophylaxe) 30+4 – 31+4 (8) Progesteron (Verschlussunfähigkeit der Zervix) 16 – 31+4 (110) Progesteron (Abortprophylaxe) 2+4 – 12 (67)

BPS = Borderline-Persönlichkeitsstörung; CRP = C-reaktives Protein; CT = Computertomografie; HELLP = *Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet counts*; PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom; PDA = Persistierender *Ductus arteriosus*; PFO = Persistierendes *Foramen ovale*; SLE = Systemischer *Lupus erythematos*; SSW = Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6.2 Darstellung der nachgewiesenen genetischen Anomalien in der Metforminkohorte (n = 2). Das Gestationsalter bei Geburt wird in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben; genauere Informationen über die Exposition der Schwangeren gegenüber Metformin und anderen Substanzen werden aufgeführt, sofern vorhanden.

Fall- Nummer	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Metformin			andere Substanzen (Indikation) SSW bei Exposition (Expositionsdauer in Tagen)
			Dosis [mg/d]	SSW bei Einnahme (Dauer [d])	Indikation	
E0160	40	Hypoplastisches Linksherzsyndrom bei Turner- Syndrom	nicht bekannt	0 – 5+6 (42)	Insulin- resistenz	Cetirizin (Allergie) 7 -8 (8) Clotrimazol (Vaginalmykose) 14+6 – 19+1 Emser Salz (Selbstmedikation) 13+1 – 14 (7) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 28+1 (198) Hydrocortisonacetat (Allergie) 8 – 8+3 (4) Jod (Prophylaxe) 0 – 28+1 (198) Levothyroxin (Hypothyreose) 0 – 40 (281) Progesteron (PCOS) 0 – 8 (57) Salbutamol (Bronchitis) 13+1 – 13+6 (6)
E0191	37+4	Trisomie 21	1.500	0 – 14 (99)	PCOS	Ascorbinsäure (Vulvovaginitis) 0 – 30 (238) Ciprofloxacin (Pseudomonasinfektion) 1+6 – 2+1 (3) Eucalyptusöl (Husten) 20+1 – 33+6 (97) Folsäure (Prophylaxe) 0 – 37+4 (264) Humaninsulin (Gestationsdiabetes) 15 – 37+4 (159) Lactobacillus (Vulvovaginitis) 0 – 37+4 (264) Piniolen (Husten) 20+1 – 33+6 (97) Retinol (Rhinitis) 32+6 – 33+6 (8) Tocopherol (Rhinitis) 32+6 – 33+6 (8) Turpentinöl (Husten) 20+1 – 33+6 (97)

PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom; SSW = Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6.3 Einnahmedauer und -zeiträume von Metformin während der Schwangerschaft.

	Metforminkohorte (n = 336)
Einnahmedauer in Tagen	
Anzahl der Schwangeren, n	330
Median (IQR) (Min-Max)	71 (47-106) (3-295)
SSW bei Einnahmebeginn	
Anzahl der Schwangeren, n	332
Median (IQR) (Min-Max)	0 (0-0) (0-6,57)
SSW bei Einnahmeende	
Anzahl der Schwangeren, n	332
Median (IQR) (Min-Max)	10 (6,675-15) (2-42)
Einnahmezeitpunkt	
1. Trimenon, n (%)	225 (67)
1. und 2. Trimenon, n (%)	71 (21,1)
1., 2. und 3. Trimenon, n (%)	40 (11,9)

IQR = Interquartilsabstand; Min-Max = Minimum und Maximum; SSW = Schwangerschaftswoche.

6.5 Fragebögen des PVZ Embryonaltoxikologie

Fragebogen: Schwanger

Benutzen Sie bitte diesen Fragebogen „Schwanger“, wenn es bei einer bestehenden Schwangerschaft um Medikamente, Erkrankungen oder um eine Impfung geht. Mit einem Sternchen * gekennzeichnete und farblich unterlegte Felder müssen ausgefüllt werden.

Adresse

*Anrede, Titel: *Vorname:

*Nachname:

Ggf. Fachrichtung:

Ggf. Praxis/Klinik:

*Straße, Hausnummer:

*Postleitzahl: *Ort:

Land oder Bundesland:

*Telefon mit Vorwahl: –

Fax mit Vorwahl: –

*E-Mail-Adresse:

Patientin

(Als Patientin bitte Name und Vorname wiederholen.)

*Vorname (mindestens Initiale): Anrede, Titel:

*Nachname (mindestens Initiale): *Geburtsdatum:

* Aktuelle Schwangerschaftswoche: Errechneter Geburtstermin:

Medikamente

Bitte listen Sie alle Medikamente mit Behandlungsgrund und Anwendungszeitraum auf, die während oder unmittelbar vor der Schwangerschaft angewendet wurden. Falls eine Therapie geplant ist, geben Sie als Anwendungszeitraum „geplant“ an. Falls Sie die Dosis nicht kennen, geben Sie „unbekannt“ an.

Medikament	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Zeitraum der Anwendung von ... bis ...	Dosis

Abbildung 6.1 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 1.

Raum für konkrete Fragen:

.....

.....

Impfung in der Schwangerschaft nein ja Welche:

Impfstoff (Handelsname):

Impfdatum: Chargennummer:

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

Details:

.....

Aktuelle Anamnese

Körpergröße in cm: Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft in kg:

Folsäure nein ja Handelsname: Einnahme von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann (zuletzt):

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann (zuletzt):

Verhütung in die Schwangerschaft hinein nein ja

Handelsname, bis wann:

Kinderwunschbehandlung nein ja

Welche (z.B. Clomifen, IvF) und wann:

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

Weitere Erkrankungen, 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 und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

Familienanamnese

Erkrankungen in der Familie nein ja

Welche und bei wem:

.....

.....

Abbildung 6.2 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 2.

Frühere Schwangerschaften

*Frühere Schwangerschaften nein ja unbekannt

Anzahl (ohne die jetzige):

- Davon waren: lebend geborene gesunde Kinder
..... lebend geborene Kinder mit angeborenen Erkrankungen
..... Fehlgeburten
..... Extrauterinschwangerschaften
..... Totgeburten
..... Schwangerschaftsabbrüche

Details zu früheren Schwangerschaften:

Abschicken (Bitte kreuzen Sie eine der folgenden Optionen an und akzeptieren Sie die Datenschutzvereinbarungen.)

- *Beratungsoptionen Ich bin leicht und direkt per Telefon unter oben angegebener Nummer erreichbar und bitte um Rückruf. **Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir Ihren Rückruf erwarten, wenn wir Sie innerhalb von 24 Stunden telefonisch nicht erreichen konnten.**
- Ich melde mich selber zu den Sprechzeiten Mo-Fr 9:00 – 12:30 Uhr und (außer mittwochs) 13:30 – 16:00 Uhr.
- Ich brauche zurzeit keine Beratung, bin aber mit einer späteren Kontaktaufnahme durch das Institut einverstanden.
- Ich wurde bereits beraten und reiche hiermit fehlende Angaben nach.

- *Datenschutzvereinbarung **Einverständniserklärung der Schwangeren/Patientin zur Datenverarbeitung:**
Ich bin mit der Übermittlung, Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einverstanden. Die Informationen unter www.embryotox.de/datenschutz.html zum Datenschutz und zur Verwendung der Daten sowie meine Rechte nach §7 Berliner Datenschutzgesetz sind mir bekannt. Ich bin damit einverstanden, dass mir das Institut etwa 2 Monate nach dem errechneten Geburtstermin einen weiteren Fragebogen zuschickt. Diese Zustimmung kann ich jederzeit, formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen.
- Für Ärzte/Fachkreise:** Ich werde den Informationsbogen unter www.embryotox.de/datenschutz.html an die Patientin weiterleiten.

*Ort, Datum, Unterschrift:

Abbildung 6.3 Fragebogen zur Schwangerschaft bei Erstkontakt, Seite 3.

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.

.....

Abbildung 6.4 Follow-up-Bogen, 2 Monate nach Entbindungstermin verschickt, Seite 1.

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

Abbildung 6.5 Follow-up-Bogen, 2 Monate nach Entbindungstermin verschickt, Seite 2.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Natalie Felicia Schlinke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss einer Metformintherapie im ersten Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht. Natalie Felicia Schlinke hatte in diesem Zusammenhang folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schlinke N, Beck E, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Scherneck S. Sicherheit einer Metformintherapie im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Diabetologie und Stoffwechsel. 2017;12(S 01):P198*.

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten auf Grundlage des Studienprotokolls, Prüfung der Daten auf Plausibilität und Konsistenz, Aufbereitung und Darstellung der Daten, Literaturrecherche, Verfassen des Abstracts, Erstellen und Kurzpräsentation des Posters auf dem Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Hamburg, 2017.

Publikation 2: Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a prospective cohort study. Reproductive Toxicology. 2018; 81:79-83.

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten auf Grundlage des Studienprotokolls, Prüfung der Daten auf Plausibilität und Konsistenz, Aufbereitung und Darstellung der Daten, Literaturrecherche, Verfassen von Teilen sowie Revision des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

9. Publikationsliste

Schlinke N, Beck E, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Scherneck S. Sicherheit einer Metformintherapie im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Diabetologie und Stoffwechsel. 2017;12(S 01):P198*.

Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a prospective cohort study. Reproductive Toxicology. 2018; 81:79-83.

10. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christof Schaefer für die Überlassung des Themas sowie Unterstützung bei Fragen und seine wertvollen Anregungen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. rer. nat. Stephan Scherneck, der mir bei allen Problemen stets mit hilfreichem Rat zur Seite stand. Danke für die intensive, geduldige Betreuung und Förderung, durch die diese Arbeit entstehen und sich unter ständigem Austausch weiterentwickeln konnte.

Auch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie möchte ich mich bedanken für ihre Beratungs- und Dokumentationstätigkeit als Grundlage dieser Arbeit und ihre freundliche, kollegiale Hilfsbereitschaft. Besonders danke ich Frau Dr. rer. nat. Evelin Beck, Frau Sandra Zinke und Frau PD Dr. med. Corinna Weber-Schoendorfer.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und hinter mir standen. Herrn Dr. rer. nat. Marcel Sperling danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Schließlich bedanke ich mich an dieser Stelle herzlich bei allen schwangeren Frauen, die dem PVZ Embryonaltoxikologie über ihre Schwangerschaften und Kinder berichtet und somit diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.