

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

DISSERTATION

Pränatale Nephrotoxizität von RAAS-Inhibitoren und NSAID. Eine
explorative Studie unter Einbeziehung kindernephrologischer
Patientendaten der Charité-Universitätsmedizin Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Svenja Juren Börning

aus Höxter

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Ein Teil der in dieser Dissertation berichteten Ergebnisse wurde 2020 vorab als Abstract von Stephanie Padberg, Julia Thumfart, Svenja J. Börning, Dominik Müller, Katarina Dathe und Christof Schaefer unter dem Titel „Are patients of a large paediatric nephrology department an appropriate population to investigate long-term effects of prenatal drug exposure in a retrospective approach?“ in Reproductive Toxicology veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 5 |
| Tabellenverzeichnis..... | 6 |
| Zusammenfassung..... | 7 |
| Abstract..... | 9 |
| 1. Einleitung..... | 11 |
| 1.1. Problemfeld Medikation in der Schwangerschaft | 11 |
| 1.2. Arzneimittelstudien an Schwangeren..... | 12 |
| 1.3. Institutionen zur Erfassung von Arzneimittelrisiken und Fehlbildungen | 13 |
| 1.4. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie | 14 |
| 1.5. Fehlbildungsregister | 16 |
| 1.6. Spontanberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) | 16 |
| 1.7. Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) | 17 |
| 1.8. RAAS-Inhibitoren | 17 |
| 1.8.1. Wirkmechanismen | 17 |
| 1.8.2. Anwendungshäufigkeiten | 18 |
| 1.8.3. Indikationen | 19 |
| 1.8.4. Nebenwirkungen..... | 19 |
| 1.8.5. Fetotoxizität und Nephropathien im Kindesalter..... | 19 |
| 1.9. NSAID..... | 22 |
| 1.9.1. Wirkmechanismen | 22 |
| 1.9.2. Anwendungshäufigkeiten | 23 |
| 1.9.3. Indikationen | 24 |
| 1.9.4. Nebenwirkungen..... | 24 |
| 1.9.5. Fetotoxizität und Nephropathien im Kindesalter..... | 25 |
| 1.10. Fallberichte zu postpartalen Nephropathien, Hypertonie und Langzeitfolgen nach pränataler Exposition..... | 28 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1.10.1. | ACE Hemmer | 28 |
| 1.10.2. | AT1 Antagonisten..... | 30 |
| 1.10.3. | NSAID | 33 |
| 1.11. | Zielsetzung | 37 |
| 1.12. | Fragestellungen | 37 |
| 1.12.1. | Hauptfragestellungen..... | 37 |
| 1.12.2. | Nebenfragestellungen | 38 |
| 2. | Methodik..... | 38 |
| 2.1. | Hilfsmittel und Informationsgewinnung | 38 |
| 2.2. | Studiendesign und Ethikvotum | 39 |
| 2.3. | Falldefinition | 39 |
| 2.4. | Datenerhebung und Fallrekrutierung | 40 |
| 2.5. | Dokumentation | 43 |
| 2.6. | Auswertung | 44 |
| 2.6.1. | Auswertung des Fragebogens..... | 44 |
| 2.6.2. | Pädiatrische Diagnosen..... | 44 |
| 2.6.3. | Weitere Charakteristika der einbezogenen Kinder | 44 |
| 2.6.4. | Mütterliche Charakteristika | 45 |
| 2.6.5. | Antwortverhalten | 45 |
| 3. | Ergebnisse..... | 45 |
| 3.1. | Umfang der Studienkohorte | 45 |
| 3.2. | Angaben im Fragebogen | 47 |
| 3.3. | Auswertung der pädiatrischen Diagnosen..... | 48 |
| 3.4. | Charakteristika der Kinder | 49 |
| 3.5. | Altersverteilung der Mütter | 51 |
| 3.6. | Arzneimittleinnahme in der Schwangerschaft..... | 52 |
| 3.7. | Pränatale Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren und NSAID | 57 |
| 3.7.1. | Einnahme weiterer Nicht-Opioid-Analgetika..... | 58 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.8. | Antwortverhalten..... | 59 |
| 3.8.1. | Response-Rate | 59 |
| 3.8.2. | Arzneimittelanamnese und Detailangaben | 61 |
| 4. | Diskussion | 64 |
| 4.1. | Zu den Ergebnissen | 64 |
| 4.1.1. | Hauptfragestellungen..... | 64 |
| 4.1.2. | Nebenfragestellungen | 67 |
| 4.2. | Zur Methodik..... | 70 |
| 4.2.1. | Studiendesign..... | 70 |
| 4.2.2. | Systematische Fehler (Bias) | 71 |
| 4.2.3. | Fehlende und ungenügende Angaben..... | 72 |
| 4.3. | Abschließende Beurteilung | 73 |
| 5. | Literaturverzeichnis | 76 |
| 6. | Eidesstattliche Versicherung..... | 85 |
| 7. | Anteilerklärungen an erfolgten Publikationen..... | 86 |
| 8. | Publikationsliste | 87 |
| 9. | Lebenslauf..... | 88 |
| 10. | Danksagung | 89 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACE | Angiotensin-konvertierenden Enzym |
| AT1 | Angiotensin-I-Rezeptor |
| COX | Cyclooxygenase |
| EUROCAT | European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins |
| ICBDSR | International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research |
| KfH | KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NSAID | Nichtsteroidalen Antiphlogistika |
| OR | Odds Ratio |
| PGE2 | Prostaglandin E2 |
| PGI2 | Prostaglandin I2 |
| PVZ | Pharmakovigilanzzentrum |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| SOC | System Organ Class |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TIS | Teratology Information Services |
| z.B. | zum Beispiel |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abbildung 1.1 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen (106) | 11 |
| Abbildung 1.2 10 Hauptindikationen der Anfragen im PVZ für Embryonaltoxikologie in 2018. Die Klassifizierung erfolgt nach SOC – Begriffen nach dem MedDRA - Katalog Version 21.1 | 15 |
| Abbildung 2.1 Fragebogen zur Datenerhebung..... | 42 |
| Abbildung 3.1 Übersicht über Anzahl der kontaktierten Patienten und Antworten | 46 |
| Abbildung 3.2 Übersicht über die Verteilung nach Alter des Kindes bei Einschluss in die Studie | 49 |
| Abbildung 3.3 Gestationsalter der in die Studie eingeschlossenen Kinder bei Geburt, n=287 ... | 50 |
| Abbildung 3.4 Alter der Mutter bei Geburt des in die Studie eingeschlossenen Kindes..... | 51 |
| Abbildung 3.5 Überblick über die Anzahl der angegebenen Arzneimittel in Bezug auf den Einnahmezeitraum während der Schwangerschaft | 52 |
| Abbildung 3.6 Übersicht der angegebenen Medikamentengruppen mit Angabe der absoluten Häufigkeiten | 54 |
| Abbildung 3.7 Anzahl der vollständig Ausgefüllten Arzneimittelanamnesen sowie die Anzahl der Fragebögen mit ergänzenden Detailangaben nach Alter des Kindes in Jahren bei Studienbeginn..... | 62 |
| Abbildung 3.8 Prozentualer Anteil der Fragebögen mit fehlenden Angaben an Gesamtzahl der Antworten in der Altersgruppe..... | 63 |
| Abbildung 4.1 Anzahl der Beratungen im PVZ Embryonaltoxikologie im Jahr 2018 in Bezug auf die zu untersuchenden Arzneimittelgruppen ohne Einschränkung auf den Einnahmezeitraum in der Schwangerschaft. | 67 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 1.1 Arzneiverbrauch in definierten Tagesdosen (DDD) je Versicherter in der GKV im Jahr 2018 nach Arzneimittelgruppen (Angiotension-Hemmstoffe, Antihypertensiva, Diuretika) und Altersgruppen (18). | 18 |
| Tabelle 1.2 Arzneiverbrauch in definierten Tagesdosen (DDD) je Versicherter in der GKV im Jahr 2018 nach Arzneimittelgruppen (Analgetika, Antiphlogistika/Antirheumatika) und Altersgruppen (18) | 23 |
| Tabelle 3.1 Übersicht über die zehn häufigsten Diagnosen und deren Anteil in Prozent an der Gesamtteilnehmerzahl | 48 |
| Tabelle 3.2 Kindliche Charakteristika bei der Geburt (a Median; b Interquartilsabstand; c Minimum und Maximum) | 50 |
| Tabelle 3.3 Berichtete pränatale Arzneimittelexposition bei Kindern und Jugendlichen mit einer der Indikatordiagnosen | 55 |
| Tabelle 3.4 Antwortverhalten nach Alter des Kindes bei Studienbeginn..... | 60 |
| Tabelle 3.5 Response-Rate der Teilnehmer nach angeschriebenen Altersgruppen..... | 60 |
| Tabelle 3.6 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Einfluss des Alters bei Studienbeginn auf die Response-Rate..... | 61 |
| Tabelle 4.1 Gegenüberstellung der Indikatordiagnosen und der zu untersuchenden Medikamentengruppen..... | 65 |
| Tabelle 4.2 Übersicht der Fragebögen mit fehlenden Angaben, Detailangaben und genauer Medikamentenanamnese nach Alter des Kindes bei Studienbeginn..... | 68 |

Zusammenfassung

Einleitung: Chronische Erkrankungen bedürfen auch in der Schwangerschaft einer wirksamen Therapie. Nach Anwendung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und bei nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) wurden fetale Nierenfunktionsstörungen mit Ausbildung eines Oligohydramnions und postnatale Nephropathien beschrieben. Bisherige experimentelle und klinische Beobachtungen geben Hinweise darauf, dass eine pränatale Verabreichung dieser Arzneimittelgruppen über renale Differenzierungsstörungen auch bei unauffälligem Neonatalbefund zu chronischen Nephropathien und einem Hypertonus im Kindesalter führen kann.

Methodik: In Zusammenarbeit mit dem Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche (KfH) an der Charité soll anhand kindernephrologischer Patientendaten und retrospektiv erhobener Medikamentenanamnesen der zugehörigen Mütter das Risiko nephrotoxischer Langzeitfolgen von RAAS-Inhibitoren und NSAID eingeschätzt werden. Es handelt sich um eine explorative Studie mit Patienten, die bei Studienbeginn zwischen 0 und 16 Jahre alt waren und im KfH behandelt wurden. Die Patienten wurden postalisch durch einen Fragebogen kontaktiert, in welchem der Schwangerschaftsverlauf, die pränatale Medikamentenanamnese sowie die Krankheitsgeschichte des Kindes abgefragt wurden. Nach Erhalt der Rückmeldungen durch die Studienteilnehmer erfolgte ein Abgleich der zugehörigen Patientenakten im KfH. Die Indikator Diagnosen Nierendysplasie, Nierenhypoplasie und Hypertonus wurden hinsichtlich Assoziation mit der pränatalen Arzneimittelexposition von RAAS-Inhibitoren und NSAID geprüft, um Langzeitauswirkungen zu analysieren. Ferner wurde das Antwortverhalten betrachtet, um die Machbarkeit retrospektiver Befragung von Patienten aus großen pädiatrischen Spezialambulanzen zum Einfluss pränataler Arzneimittelexposition abschätzen zu können.

Ergebnis: 287 von 1660 (17,3%) Empfängern des Fragebogens sagten einer Teilnahme an der Studie zu. Von den 286 Schwangerschaften (1 Zwillingspäarchen) wurde in 124 Fällen über eine Arzneimitteleinnahme berichtet, darunter in vier Fällen über die Einnahme von NSAID ohne Assoziation mit einer der Indikatorpathologien. Aus der Gruppe der RAAS-Inhibitoren wurde in einem Fall die Einnahme von Losartan berichtet, bei dem betroffenen Kind bestand ein genetisch gesichertes Alport-Syndrom.

Schlussfolgerung: Unter den Studienteilnehmern zeigte sich bei Patienten mit einer Indikatorpathologie kein gehäuftes Vorkommen einer pränatalen Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren oder NSAID. Dies ist einerseits auf den seit Jahren praktizierten zurückhaltenden bzw. kontraindizierten Einsatz dieser Arzneimittelgruppen in der Schwangerschaft zurückzuführen. Andererseits erlauben die unzureichenden Fallzahlen und methodischen Verzerrungen keineswegs die Annahme einer Unbedenklichkeit. Durch andernorts veröffentlichter und in der vorliegenden Arbeit diskutierter Studiendaten ist weiterhin von einem fetotoxischen Effekt der beiden Arzneimittelgruppen auszugehen. Ihre Anwendung in der zweiten Schwangerschaftshälfte ist zu vermeiden.

Retrospektive Befragungen zur Quantifizierung von Langzeitauswirkungen nach einer pränatal erfolgten Arzneimittelexposition sind auch unter Einbezug großer pädiatrischer Spezialeinrichtungen mit überregionalem Einzug nur bedingt geeignet, da eine ausreichend hohe Fallzahl und qualitativ hochwertige Antworten nicht zwangsläufig erwartet werden können.

Abstract

Introduction: Chronic diseases require sufficient treatment even during pregnancy. Fetal kidney disorders, with developing oligohydramnion, as well as postnatal nephropathy have been observed after intake of renin-angiotensin system (RAAS) inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Experimental and clinical observations indicate chronic nephropathy or hypertension in children due to a renal differentiation disorder after prenatal administered RAAS inhibitors and NSAIDs, even with unspecific neonatal findings.

Methods: In cooperation with the paediatric nephrology department of the Charité KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche (KfH) the risk for nephrotoxic long-term effects following RAAS inhibitors and NSAID should be quantified through children's nephrological patient data and medical history taken by the respective mothers. This is an explorative research with patients of KfH aged 0 – 16 years when the research commenced. Patients have been contacted via postal services. Via questionnaire information concerning the pregnancy, prenatal medication, as well as medical records concerning the respective children was collected. For patients who confirmed participation their paediatric files were reviewed. The indicated diagnoses were compared with the intake of RAAS Inhibitors and NSAID reported in the questionnaire. Data was analyzed concerning the extended risk of long-term effects, resulting through prenatal exposure. Further the answering behavior was analyzed. The assessment aimed to judge if retrospective questioning in large paediatric departments would be beneficial, regarding diseases originating from prenatal exposition.

Results: Out of 1660 potential probands, 287 (17.3%) confirmed participation. In 286 pregnancies (1 Twins) intake of medication was confirmed in 124 cases. Only four of these reported taking NSAIDs without an associated indication pathology. In the RAAS-Inhibitor group only one mother took Losartan. The respective child was diagnosed with genetically secured Alport-Syndrom.

Conclusions: No increased incidence of prenatal exposition with RAAS-Inhibitors or NSAID could be shown among the patients. This is especially due to the long practiced careful, respectively contraindicated handling of these medications during pregnancy. Due to low response on the questionnaires and methodical distortion these data cannot be seen as proof for innocuousness. Case Reports and other studies indicated a fetotoxic effect of these medication groups. Considering this background the application of these medication groups during pregnancy should be avoided in the second half of a pregnancy and handled with restraint. The methodology approach using retrospective questionnaires to quantify long-term effects after medical exposure cannot be recommended. Even by involving large paediatric departments, enough cases and comparable quality of data cannot be guaranteed.

1. Einleitung

1.1. Problemfeld Medikation in der Schwangerschaft

Auf eine medikamentöse Therapie kann auch in der Schwangerschaft in vielen Fällen nicht verzichtet werden. Insbesondere chronische Erkrankungen bedürfen oftmals einer Fortführung der Medikation, ebenso muss auch in vielen Akutsituationen eine medikamentöse Therapie erfolgen. Die Einwirkung von Arzneimitteln auf die Organogenese und im Verlauf der Fetalentwicklung auf Differenzierung und Wachstum der einzelnen Organe kann schwere Entwicklungsstörungen und Organschäden zur Folge haben. In Anbetracht der möglichen Folgeschäden für das ungeborene Kind muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abschätzung bei der Auswahl des Arzneistoffes gewährleistet werden.

Welche Auswirkungen ein Arzneimittel auf den Embryo/Fetus hat, wird neben anderen Faktoren insbesondere durch den Zeitpunkt der Exposition beeinflusst. Generell wird hier die Zeit der Organogenese (Tag 15 bis 60 post conceptionem), in der der Embryo mit Organfehlbildungen oder dem frühen Absterben (Abort) besonders empfindlich auf toxische Einwirkungen reagiert, unterschieden von fetotoxischen Effekten auf die weitere Organentwicklung nach dem 1. Trimenon. Abbildung 1.1 illustriert die Entwicklungszeiträume der einzelnen Organsysteme.

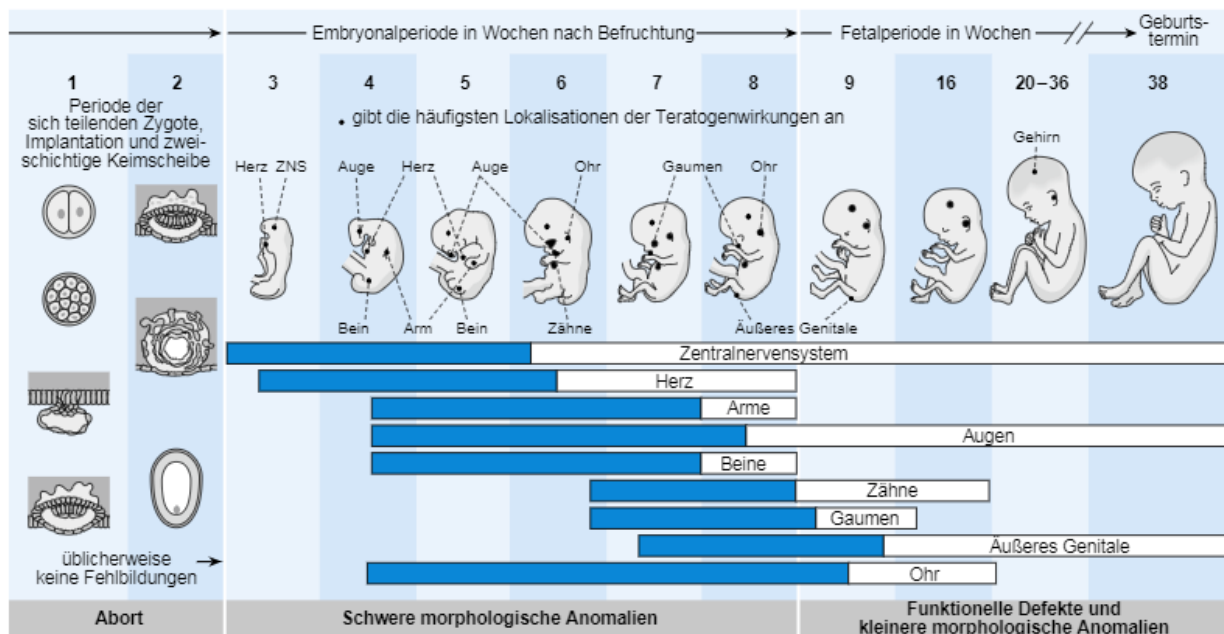


Abbildung 1.1 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen (1).

Bei vielen Arzneimitteln gibt es nur eine unzureichende Datenlage in Bezug auf die Anwendungssicherheit in der Schwangerschaft. Seitens des Herstellers wird nicht nur bei erwiesenem Risiko von einer Anwendung in der Schwangerschaft abgeraten. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte müssen somit oft auf eine Off-Label-Behandlung zurückgreifen, über welche sie die Patientinnen ausführlich aufklären müssen, um ein genaues Verständnis der Behandlung abseits der Empfehlungen der Hersteller zu erwirken (2). Mögliche Folgen formaler Warnhinweise in den Produktinformationen sind eine Vorenthaltung notwendiger Arzneimittel durch den behandelnden Arzt oder eine mangelnde Compliance der Patientin. Zudem könnte sich die Patientin aufgrund einer inadäquaten Risikoeinschätzung zu einem Abbruch einer eigentlich gewünschten Schwangerschaft entscheiden.

1.2. Arzneimittelstudien an Schwangeren

Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft sind, insbesondere aufgrund ethischer Vorbehalte, problematisch.

Informationen aus Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen lassen sich nicht direkt auf den Menschen übertragen. Daher können Beobachtungsstudien genutzt werden, um den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit des Kindes nach einer Arzneimittelexposition während der Schwangerschaft zu dokumentieren und auszuwerten. Zudem können retrospektive Fallberichte, welche nach unerwarteten Nebenwirkungen über die auffällige Schwangerschaft berichten, Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen Arzneimitteleinnahmen in der Schwangerschaft und Fehlbildungen bei dem betroffenen Kind liefern. Prospektiv erhobene Expositionsdaten und Auswertung durch Kohortenanalysen stellen des Weiteren eine Möglichkeit dar, ein embryotoxisches oder fetotoxisches Potenzial eines Arzneimittels zu erkennen.

1.3. Institutionen zur Erfassung von Arzneimittelrisiken und Fehlbildungen

In 3-4% aller Schwangerschaften kommt es zu einem schwerwiegenden Geburtsfehler, davon sind ca. 10% durch Arzneimittel, Chemikalien, Infektionen oder vorbekannte maternale Erkrankungen hervorgerufen (3). Insbesondere die durch Teratogene ausgelösten Geburtsfehler sind vermeidbar. Teratologische Beratungszentren (englisch: Teratology Information Services, TIS) dienen der Beratung von Laien und Fachkräften in Bezug auf die Anwendung von Arzneimitteln, Expositionen gegenüber Chemikalien oder diagnostischen Verfahren während der Schwangerschaft. Im European Network of Teratology Information Services (ENTIS), welches im Mai 1990 in Mailand gegründet wurde, besteht ein Zusammenschluss von überwiegend europäischen teratologischen Beratungszentren (4). Durch die Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) ist in Nordamerika eine vergleichbare Struktur etabliert (5). Die Zielsetzungen der Beratungszentren und deren Zusammenschlüsse sind, durch Sammlung von Daten und deren Auswertung in Bezug auf Teratogene, zur Primärprävention von Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen beim Neugeborenen beizutragen. Als Teratogene werden neben Arzneimitteln auch Chemikalien, Viren oder Schadstoffe ausgewertet, die Einfluss auf die Embryogenese und fetale Entwicklung nehmen (6). Die Beratung erfolgt meist in der Frühschwangerschaft. Zu diesem Zeitpunkt ist der Schwangerschaftsausgang noch nicht bekannt. Dieser wird nach erfolgtem Einverständnis der Patientin zu einem späteren Zeitpunkt ermittelt. Der Schwangerschaftsverlauf und Angaben zum Kind werden nach dem errechneten Entbindungstermin erfragt. Für prospektive Kohortenstudien zum Arzneimittelrisiko können diese Daten dann weiterverwendet werden (4, 7).

1.4. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Das in Deutschland etablierte TIS, das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ) Berlin, kurz Embryotox, wurde 1988 gegründet und gehört zum Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Als von der pharmazeutischen Industrie unabhängiges Zentrum, wird Embryotox mittlerweile als eines der führenden Referenzzentren für Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft in Europa angesehen und ist mit bis zu 14.000 jährlichen Anfragen das größte Beratungszentrum in Europa. Durch die Onlineplattform www.embryotox.de besteht ein offener Zugriff auf eine detaillierte Risikoabschätzung der 430 wichtigsten Arzneimittel. Diese wird von ca. 10.000 Besuchern täglich genutzt. Ein Onlinebefragungssystem ermöglicht zusätzlich zur telefonischen Anfrage eine individuelle Beratung, sowohl bei der Planung einer Schwangerschaft, als auch während oder nach einer Schwangerschaft. Finanziert wird das PVZ durch das Land Berlin und vom Bund (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) (8). Die gestellten Anfragen beziehen sich vor allem auf die Auswahl einer geeigneten Medikation in der Schwangerschaft, mögliche Folgeschäden bei erfolgter Arzneimittelexposition und auf differentialdiagnostische Abwägungen hinsichtlich pränataler Entwicklungsstörungen nach einer Arzneimitteleinnahme. Abbildung 1.2 gibt einen Überblick über die 10 häufigsten Indikationen der Anfragen bei Embryotox 2018 (9).

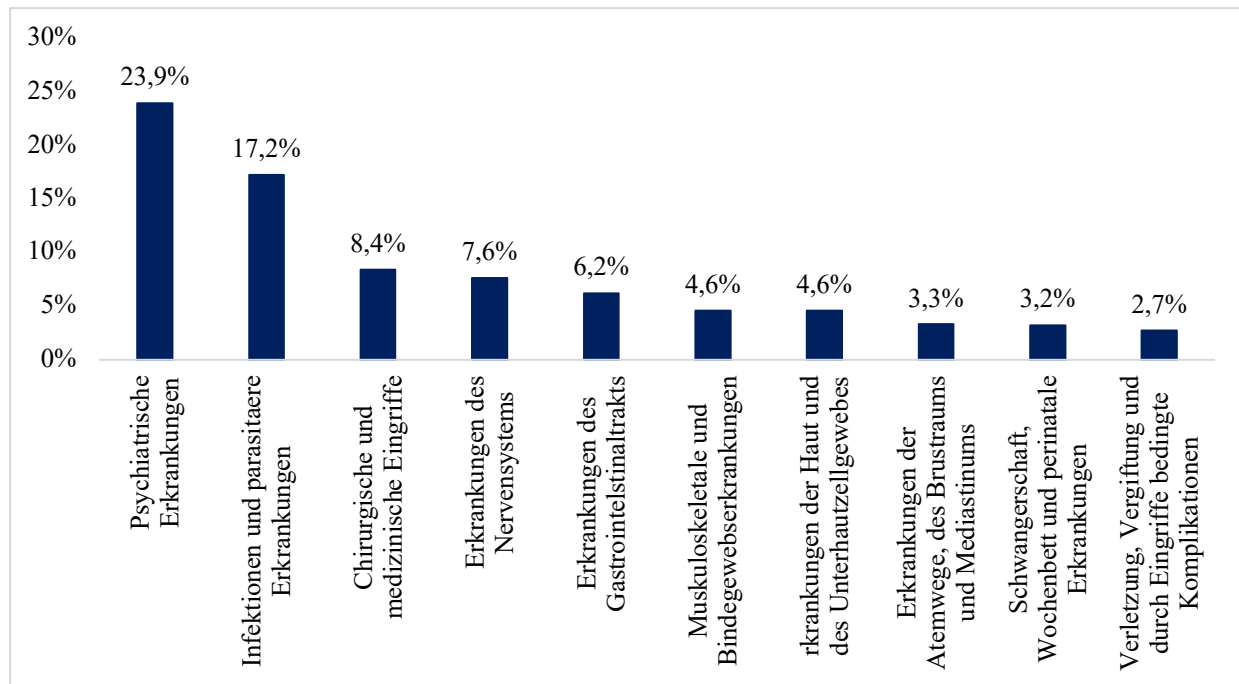


Abbildung 1.2 10 Hauptindikationen der Anfragen im PVZ für Embryonaltoxikologie in 2018. Die Klassifizierung erfolgt nach SOC¹ – Begriffen nach dem MedDRA² - Katalog Version 21.1

Die Beratungen teilen sich annähernd zur Hälfte in Beratungen an medizinisches Fachpersonal, welche überwiegend an Ärztinnen und Ärzte erfolgen, und in Anfragen von Laien auf. Letztere stellen vor allem die Schwangeren bzw. Mütter selbst dar, es erfolgen aber auch Beratungen an Angehörige. Nach Erhalt des Einverständnisses der Patientinnen werden Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft nach der Geburt mittels standardisierter Fragebögen erhoben. Die Auswertung der prospektiv erhobenen Schwangerschaftsverläufe wird dann zur Häufigkeitsabschätzung aller Aspekte eines pathologischen Schwangerschaftsverlaufs, inklusive angeborener Fehlbildungen, genutzt (10). Eine Untersuchung auf Langzeitfolgen nach pränataler Arzneimittelexposition gestaltet sich im prospektiven Ansatz oft schwierig, da ein Beobachtungszeitraum von vielen, ggf. 10 und mehr Jahren gewählt werden muss. Die Response-Rate nimmt im Verlauf dieser Zeit ab. Dadurch ergibt sich insbesondere im Hinblick auf seltene Nebenwirkungen nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

¹ SOC- System Organ Class

² MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

1.5.Fehlbildungsregister

Zur systemischen Erfassung von Neugeborenen mit Fehlbildungen wurden Fehlbildungsregister etabliert. Dadurch können Prävalenzen ermittelt und zeitliche sowie regionale Unterschiede näher betrachtet und untersucht werden. Risikofaktoren für Fehlbildungen können so erkannt werden und präventive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Erfassungssysteme werden in aktive und passive Systeme unterteilt. Die passiven Register werden durch Meldungen der Kinder mit Fehlbildungen von den Geburtskliniken gespeist. Die Diagnose und andere Informationen werden aus einer Akte entnommen. Im Rahmen der aktiven Erfassung werden regional durch eigens hierfür geschulte Ärzte möglichst alle Neugeborenen untersucht. Es erfolgt die Diagnosestellung und Klassifizierung sowie Codierung und Registrierung der Fehlbildungen. Eine solche aktive Registrierung erfolgte in Deutschland z.B. durch das Geburtenregister Mainzer Modell zur Erfassung angeborener Fehlbildungen (11) oder das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (12). Seit 1979 kooperieren regionale Fehlbildungsregister auf europäischer Ebene im European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) Register (13). Außerdem besteht mit dem International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), welches 1974 gegründet wurde, ein weltweites Register, in welchem Daten aus 42 Fehlbildungsregistern aus insgesamt 36 Ländern gesammelt und ausgewertet werden (14).

1.6.Spontanberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Verdachtsfälle auf unerwünschte Nebenwirkungen werden nach der Berufsordnung für Ärzte an die in Deutschland zuständige Behörde BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet. Hier werden auch Meldungen von Verbrauchern angenommen. In der Regel werden ausschließlich auffällige Ereignisse gemeldet. Unkomplizierte Schwangerschaften mit gesunden Kindern werden meist nicht registriert. Daher können die UAW-Meldungen nur eingeschränkt zur Risikoabwägung genutzt werden. Sie stellen allerdings eine wichtige Quelle für Hinweise auf ein embryotoxisches oder fetotoxisches Potential dar, sodass durch ergänzende Studien eine genaue Abwägung des Gefahrenpotentials erfolgen kann.

1.7. Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH)

Im KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche werden in enger Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin mit Schwerpunkt Nephrologie Kinder und Jugendliche mit Nierenerkrankungen behandelt. Seit der Gründung des KfH 1969 liegt der Schwerpunkt besonders in der Betreuung von Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz (15). Im Kuratorium sind sowohl Kinder ohne Dialysebehandlung angebunden, als auch junge Patienten, welche eine Nierenersatztherapie benötigen. Neben der Behandlung der Grunderkrankung erhalten die Patienten auch eine psychosoziale Betreuung oder schulischen Unterricht während der Dialysebehandlung (16). Das KfH hat in Zusammenarbeit mit der Charité, als eine der größten europäischen Universitätskliniken, einen überregionales und internationales Patientenaufkommen.

1.8. RAAS-Inhibitoren

1.8.1. Wirkmechanismen

Das RAAS wird durch Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“, AT1-Antagonisten) und Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) blockiert, welche eine weit verbreitete Behandlungsmöglichkeit der arteriellen Hypertonie sowie der Herzinsuffizienztherapie darstellen (17). Die Aktivierung des RAAS erfolgt insbesondere bei Hypotonie, diese wird durch arterielle Barorezeptoren detektiert, sobald der intravasale Druck unterhalb des myogenen Autoregulationsbereichs von ca. 80mmHg fällt (18). Eine Aktivierung erfolgt auch im Rahmen von Hypovolämie, Hyponatriämie oder Sympathikusaktivierung. Es kommt zunächst zu einer Reninausschüttung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates, eine Protease katalysiert die Spaltung von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Im zweiten Schritte wird das Angiotensin I durch die Protease ACE zu Angiotensin II konvertiert. Durch Bindung an den AT1-Rezeptor wird eine Vasokonstriktion eingeleitet. Außerdem folgen eine vermehrte ADH-Freisetzung aus der Neurohypophyse, sowie eine Stimulation der Aldosteronsynthese mit konsekutiv gesteigerter Natrium- und Wasserretention. Renal führt die Bindung an den AT1-Rezeptor zu einer Konstriktion des Vas efferens und gewährleistet so eine konstante renale Perfusion mit Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate. Sartane greifen in diesem Prozess als Antagonisten am AT1-Rezeptor ein und hemmen die blutdrucksteigernden Effekte von Angiotensin II. ACE-Hemmer unterbinden die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II

und dadurch die Induktion einer Hypertension. Außerdem hemmen ACE-Hemmer die Kinase II, die für den Abbau des vasodilatierend wirkenden Bradykinins zuständig ist (18).

1.8.2. Anwendungshäufigkeiten

In den letzten Jahren konnte ein starker Zuwachs in den Verordnungen der Arzneimittelgruppe beobachtet werden. 58% der Verordnungen aller Hypertensiva sind RAAS-Inhibitoren. Das Verordnungsvolumen dieser Medikamentengruppe ist seit 2009 um 35% angestiegen und war 2018 mit 9,2 Milliarden definierten Tagesdosen (DDD) die am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppe in Deutschland (19). Die DDD basiert auf der Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, welche pro Tag auf die Hauptindikation bei Erwachsenen angewendet wird (20). Tabelle 1.1 zeigt im Vergleich zu anderen Antihypertensiva und Diuretika eine deutliche Mehrverordnung der RAAS-Inhibitoren im reproduktionsfähigen Alter (15-49 Jahre).

Tabelle 1.1 Arzneiverbrauch in definierten Tagesdosen (DDD) je Versicherter in der GKV im Jahr 2018 nach Arzneimittelgruppen (Angiotensin-Hemmstoffe, Antihypertensiva, Diuretika) und Altersgruppen (18).

| Alter | Angiotensin-Hemmstoffe | Antihypertonika | Diuretika |
|-------|------------------------|-----------------|-----------|
| 0-4 | 0,5 | 0,0 | 0,3 |
| 05-09 | 0,3 | 0,0 | 0,1 |
| 10-14 | 0,5 | 0,0 | 0,1 |
| 15-19 | 9,8 | 0,2 | 1,5 |
| 20-24 | 3,1 | 0,1 | 0,3 |
| 25-29 | 6,7 | 0,2 | 0,6 |
| 30-34 | 12,3 | 0,4 | 1,1 |
| 35-39 | 23,5 | 0,7 | 2,1 |
| 40-44 | 44,4 | 1,0 | 4,1 |
| 45-49 | 82,3 | 1,7 | 7,8 |
| 50-54 | 124,1 | 2,9 | 12,4 |
| 55-59 | 173,7 | 4,8 | 19,6 |
| 60-64 | 233,7 | 7,6 | 30,8 |
| 65-69 | 287,8 | 11,2 | 45,3 |
| 70-74 | 331,7 | 14,5 | 62,2 |
| 75-79 | 372,2 | 17,8 | 85,6 |
| 80-84 | 380,4 | 18,9 | 115,5 |
| 85-89 | 386,8 | 18,2 | 156,7 |
| ≥90 | 328,5 | 12,6 | 166,5 |

1.8.3. Indikationen

ACE-Hemmer und Sartane werden vor allem im Rahmen der Hypertoniebehandlung, bei chronischer Herzinsuffizienz und in der Behandlung des Myokardinfarktes eingesetzt (20). Bei Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion gelten ACE-Hemmer als Arzneimittel der ersten Wahl (21). Außerdem kommen sie im Rahmen der diabetischen Nephropathie zum Einsatz, da sie nachweislich Wachstumsfaktoren inhibieren (22). In den letzten Jahren sind zu den lang bekannten Indikationen, im Rahmen von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen, auch ophthalmologischen Krankheitsbilder zum Behandlungsspektrum der RAAS-Inhibitoren hinzugetreten, wie der Katarakt, das Glaukom, die diabetische Retinopathie oder die Makuladegeneration (23).

1.8.4. Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind Inhibitoren des RAAS gut verträglich.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose sind ACE-Hemmer kontraindiziert. Eine bei Hypotonie essenzielle kompensatorische Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen durch das Angiotensin II würde gehemmt und eine ausreichende glomeruläre Filtration wäre nicht gewährleistet, was zu einer funktionellen Niereninsuffizienz führen könnte (24). Hyperkaliämien werden insbesondere bei Co-Medikation mit kaliumsparenden Diuretika beobachtet (23). Eine seltene (<0,1% der Betroffenen), jedoch potenziell lebensbedrohliche, Nebenwirkung der ACE-Hemmer stellt das Angioödem dar (24). Weitaus häufiger (10% der Behandelten) kommt es zu einem störenden trockenen Husten als häufigste Nebenwirkung der ACE-Hemmer (24). Bei knapp der Hälfte der Patienten muss aufgrund dessen die Therapie umgestellt werden (25).

Die Gruppe der Sartane weist ein etwas besseres Nebenwirkungsprofil auf. Husten und das Angioödeme werden nicht beobachtet (26). Die Kontraindikation der Nierenarterienstenose besteht jedoch ebenso (24).

1.8.5. Fetotoxizität und Nephropathien im Kindesalter

Die Anwendung von RAAS-Inhibitoren gilt bereits seit Jahren, aufgrund ihrer potenziellen Fetotoxizität, als kontraindiziert in der Schwangerschaft (27). Die fetotoxischen Effekte werden im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft beobachtet und führen zu einer fetalen

Hypotension und reduzierter renaler Funktion mit induziertem Oligohydramnion oder Anhydramnion. Zudem wurden ein reduziertes fetales Wachstum beobachtet, sowie eine Schädelkalottenhypoplasie, Lungenhypoplasie, Kontrakturen der großen Gelenke und neonatale Anurie (28). Eine vena cava Thrombose wurde in einer Studie durch Oppermann et al. als weitere mögliche Nebenwirkung beschrieben (29). Des Weiteren wurden letale Ausgänge postpartum oder bereits intrauterin berichtet (30). In einigen Fällen mit intrauteriner ACE-Hemmer-Exposition im zweiten und dritten Trimenon kam es trotz einer postnatalen Stabilisierung der Nierenfunktion im Verlauf in der Kindheit oder im Jugendalter zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einer Nierendysplasie oder einer arteriellen Hypertonie (31). Langzeitauswirkungen nach mehreren Jahren infolge einer pränatalen Exposition von Sartanen wurden bislang nicht beschrieben, sind jedoch aufgrund des vergleichbaren Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zu den ACE-Hemmern nicht auszuschließen (28). Die Studienlage lässt derzeit keinen Rückschlüsse auf eine Fetotoxizität der ACE-Inhibitoren und Sartanen bei Einnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu (32, 33). In Fallberichten von z.B. Bar et al., Chung et al. und Yip et al. konnten beschriebene Malformationen wie Enzephalocelen, Kardiomyopathien oder Spontanaborte nicht auf die Einnahme von RAAS-Inhibitoren im ersten Trimenon zurückgeführt werden (34-36). Eine Metaanalyse zeigte einen leichten Anstieg von Fehlbildungen nach RAAS-Inhibitoreinnahme im ersten Trimenon, jedoch konnte ein vergleichbarer Anstieg bei jeder anderen Medikamentengruppe der Antihypertensiva, welche in der Schwangerschaft eingenommen wurden, festgestellt werden (37). Somit zeigte sich kein Unterschied zu anderen Antihypertensiva in Bezug auf die Fetotoxizität bei Einnahme im ersten Trimenon. Die Fehlbildungen werden auf die Hemmung der RAAS-Aktivität im fetalen Kreislaufsystem bei mütterlicher Therapie im zweiten und dritten Trimenon zurückgeführt (38). Dass das RAAS eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Niere innehält, zeigt der Zusammenhang von Mutationen von Komponenten des RAAS bei autosomal rezessiven Nierendysplasien, welche zu einem Fehlen oder einer Minderentwicklung des proximalen Tubulus und damit einhergehendem Oligohydramnion führen, welche histologisch ähnlich den Defekten bei einer Fetopathie durch RAAS-Inhibitoren erscheint (39). Am Ende des ersten Trimenons beginnen die fetale Nierenfunktion und Urinproduktion (39). Verschiedene Schädigungsmuster unter der Medikation mit ACE-Inhibitoren oder Sartanen führen zu einer intrauterinen Funktionsminderung der Nieren durch Fehlbildung des proximalen Tubulus (39). Diese führen beim Fetus zu einem Oligohydramnion (40). Konsekutiv kann es aufgrund der fehlenden Fruchtwassermenge zu einer Lungenhypoplasie und auch zu Knochendeformitäten kommen. Im Rahmen einer maternalen RASS-Inhibitor-Therapie wird eine Reduktion des fetalen Blutdrucks mit einer reduzierten renalen Perfusion induziert, welche unmittelbar zu einer Oligurie

mit einhergehendem Oligohydramnion führt (39). Zudem wird eine Störung der Vaskularisation und damit verbundener Entwicklung der Nieren und Ossifikation der Knochen diskutiert. In der Endphase der Nierenentwicklung erfolgen Interaktionen zwischen dem Metanephros und der Ureterknospe, Angiotensin II stimuliert die Verzweigung der Ureterknospe und damit die Differenzierung des Metanephros in Glomeruli und proximalen und distalen Tubuli (41). Im Mausmodell konnten Nagata et. al bei AT1- Knock-Out-Mäusen durch eine Inaktivierung des RAAS bei neonatalen Tieren eine papilläre Hypoplasie, eine Hydronephrose und Harnkonzentrationsstörungen feststellen (42). Ein weiteres Tiermodell zeigte, dass die perinatale Hemmung von Angiotensin II bei Ratten zu einer verringerten Anzahl von Glomeruli, zeitgleich einer Vergrößerung der Glomeruli, einer Reduktion der Nierenfunktion und zudem bei erwachsenen Tieren zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führte (43). Plazanet et al. untersuchten 14 Feten auf renale Fehlbildungen, die kurz nach der Exposition von RAAS-Inhibitoren verstarben (44). Die renale Reninexpression wurde von ihnen als indirekter Effekt der Medikation untersucht, welche durch eine gehemmte Freisetzung von Angiotensin II und damit einhergehenden fehlenden negativen Feedbacks erhöht auftreten würde (44). Die Reninexpression war bei 10 von 14 Fällen erhöht. Außerdem konnten in allen Fällen Gefäßveränderungen mit einer Verdickung und Desorganisation der muskulären Schicht der Arteriolen nachgewiesen werden. Eine tubuläre Dysgenese mit Minderentwicklung oder fehlender Entwicklung des proximalen Tubulus wurde mikroskopisch bei 12 Feten beschrieben. Weiterhin wurde bei fünf Feten eine interstitielle Fibrosierung nachgewiesen. Sechs Feten wiesen mikroskopisch zudem eine tubuläre Dilatation auf. Venöse Thrombosierungen konnten bei fünf Feten zusätzlich mikroskopisch objektiviert werden. Makroskopisch erschienen die Nieren von vier Feten unauffällig, sieben Feten wiesen eine renale Hypertrophie auf und bei drei Feten gab es keine Informationen bezüglich des makroskopischen Erscheinungsbildes.

Je nach Schweregrad der Ausprägung können atubuläre Glomeruli, tubuläre Dilatation, interstitielle Fibrosierung und die beschriebenen Veränderungen der Arteriolen eine mögliche Erklärung für persistierende oder im Verlauf auftretende renale Fehlbildungen oder arterielle Hypertension darstellen (44).

1.9.NSAID

1.9.1. Wirkmechanismen

Die nichtsteroidalen Antiphlogistika sind eine heterogene Gruppe von Arzneimitteln, die durch Hemmung von Cyclooxygenasen (COX) die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxan hemmen (45). Aufgrund dieses gemeinsamen Wirkprinzips besitzen sie sehr ähnliche, erwünschte und unerwünschte Wirkungen. Die Zellmembran stellt die Substrate Thromboxan und Leukotriene zur Prostaglandinsynthese bereit. Zunächst wird Arachidonsäure durch Phospholipasen freigesetzt und dann durch Cyclooxygenasen oder Lipoxygenasen metabolisiert (46). Cyclooxygenasen existieren in zwei Formen, Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und -2). COX-1 wird in den meisten Zellen und Geweben konstitutiv exprimiert, in der Regel erfolgt die Expression kontinuierlich und stabil, eine Hochregulierung auf das zwei- bis dreifache ist jedoch möglich (47). Das Enzym COX-2 wird von einigen Geweben wie dem Gehirn, den Nieren und dem Endothel der Blutgefäße ebenfalls konstitutiv exprimiert (45). Die COX-1 regelt physiologische Funktionen wie Magenschleimhautprotektion, Trombozytenaggregation, Nierendurchblutung und Elektrolythaushalt (48). Die COX-2 wird durch Zytokine und Endotoxin induziert und vermittelt vor allem Schmerz und Entzündungsprozesse (49). Sie wird im Rahmen von Entzündungsreaktionen und Gewebeschäden stark hochreguliert und ihre Expression kann in diesen Fällen auf das über 20-fache ansteigen (48). Nichtsteroidale Antiphlogistika führen zu einer reversiblen Hemmung von Cyclooxygenasen. Die meisten nichtsteroidalen Antiphlogistika inhibieren in therapeutischer Dosierung beide Isoenzyme. Die Selektivität der nichtsteroidalen Antiphlogistika für die Isoenzyme variiert zwischen den Substanzen (48). Eine Ausnahme bilden die sogenannten Coxibe, welche eine relative hohe Selektivität für das Isoenzym COX-2 zeigen. Die Pharmakologischen Effekte der nichtsteroidalen Antiphlogistika entsteht durch die Inhibition der Cyclooxygenasen und damit verbundener Reduktion von Inflammationen, Fieber und Schmerzen (49). Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese, z.B. PGE2 und PGI2 als Mediatoren von Entzündungsreaktionen entsteht die antiphlogistische Wirkung der Arzneimittelgruppe, welche meist im oberen Dosisbereich zum Tragen kommt (45). Die analgetische Wirkung der nichtsteroidalen Antiphlogistika entsteht durch die Hemmung der durch Prostanoid induzierte Sensibilisierung von Nervenendigungen gegenüber schmerzauslösenden Mediatoren wie Bradykinin (46). PGE2 ist ein Mediator der Fieberreaktion. Es wird in Makrophagen und im Thalamus gebildet und moduliert die Sollwerterhöhung der Körpertemperatur im anterioren Hypothalamus (45, 50). Durch die Hemmung der PGE2 Bildung

inhibieren nichtsteroidale Antiphlogistika die Fieberreaktion und entfalten ihre antipyretische Wirkung (46). Metamizol und Paracetamol, welche auch zur Gruppe der NSAID gezählt werden, wirken nur bedingt über eine Inhibition der Cyclooxygenasen. Als Wirkmechanismus von Metamizol werden zentrale Wirkungen an Nozizeptoren und Kaliumkanälen diskutiert, ebenso wie die Wirkung an serotonergen und opioidergen Synapsen (51). Paracetamol wirkt ebenfalls nicht über die Hemmung der Cyclooxygenasen, auch hier wird eine zentrale Wirkung diskutiert, vornehmlich durch Modulation von CB1R und Vanilloidrezeptoren, serotonerge Mechanismen scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen (51). In dieser Arbeit werden vornehmlich NSAID betrachtet, welche ihre Wirkung durch Hemmung der Cyclooxygenasen entfalten.

1.9.2. Anwendungshäufigkeiten

NSAID sind im Rahmen der Anwendung als Analgetika niedrig dosiert frei verkäuflich, sodass eine Abschätzung der Anwendungshäufigkeiten anhand der Verschreibungszahlen deutlich erschwert ist. Durch die Anwendungen als Schmerzmittel und als Antiphlogistikum bei rheumatischen Erkrankungen gehören sie zu den meist verordneten Arzneimittelgruppen in Deutschland. Ibuprofen war im Jahr 2018 mit 26,2 Millionen Verordnungen das meist verordnete Arzneimittel, gleich gefolgt von Metamizol mit 25,6 Millionen Verordnungen (52). Unter den 100 verordnungstärksten Arzneimitteln in Deutschland im Jahr 2018 sind zudem Azetylsalizylsäure, Diclofenac, Paracetamol und Etoricoxib vertreten. Die Anwendungsverteilung nach Altersgruppen bei Analgetika und Antiphlogistika zeigt Tabelle 1.2.

Tabelle 1.2 Arzneiverbrauch in definierten Tagesdosen (DDD) je Versicherter in der GKV im Jahr 2018 nach Arzneimittelgruppen (Analgetika, Antiphlogistika/Antirheumatika) und Altersgruppen (18)

| Alter | Analgetika | Antiphlogistika/ Antirheumatika |
|-------|------------|---------------------------------|
| 0-4 | 2,8 | 7,9 |
| 05-09 | 0,6 | 7,2 |
| 10-14 | 0,3 | 3,2 |
| 15-19 | 2,5 | 4,9 |
| 20-24 | 1,0 | 4,2 |
| 25-29 | 1,5 | 5,2 |
| 30-34 | 2,2 | 6,5 |
| 35-39 | 3,2 | 8,8 |
| 40-44 | 4,6 | 11,7 |
| 45-49 | 6,4 | 15,7 |
| 50-54 | 8,2 | 18,9 |
| 55-59 | 10,4 | 21,9 |

| | | |
|-------|------|------|
| 60-64 | 12,6 | 24,2 |
| 65-69 | 13,5 | 23,6 |
| 70-74 | 17,0 | 24,7 |
| 75-79 | 22,9 | 24,7 |
| 80-84 | 31,0 | 22,4 |
| 85-89 | 44,9 | 20,2 |
| ≥90 | 53,4 | 15,3 |

1.9.3. Indikationen

Ihren Einsatz finden die nichtsteroidalen Antiphlogistika insbesondere in der Schmerztherapie. Die analgetische Wirkung ist besonders stark bei Schmerzen, die im Rahmen von entzündlichen Prozessen hervorgerufen werden (45). Außerdem finden sie weitere Anwendung durch ihre antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinbildung in der Behandlung von orthopädischen und rheumatischen Erkrankungen. Ihre antiphlogistische Wirkung entfalten sie meist im oberen Dosisbereich (45). Ein weiteres Anwendungsgebiet findet sich durch die antipyretische Wirkung der nichtsteroidalen Antiphlogistika durch Hemmung der Fieberreaktion. Azetylsalizylsäure wird außerdem durch die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen als Primär- und Sekundärprophylaxe genutzt.

1.9.4. Nebenwirkungen

Ihrem weiten gemeinsamen Anwendungsspektrum gemein, haben die nichtsteroidalen Antiphlogistika ebenso ein breites gemeinsames Nebenwirkungsprofil, zudem bestehen substanzspezifische Nebenwirkungen. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese, welche eine zytoprotektive Wirkung im Rahmen der Magenschleimhautproduktion innehaben, wird das Risiko für Erosionen und Ulzera der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts bis hin zu gastrointestinalen Blutungen erhöht (53). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Durchblutung der Niere stark abhängig von der Vasodilatation des Vas afferens und Vasokonstriktion des Vas efferens des Nephrons, welche durch Prostaglandine induziert werden (55). Nichtsteroidale Antiphlogistika führen durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese zu einer schädigenden Minderdurchblutung der Nieren mit vermehrter Wasser- und Natriumretention, Ödemen, Hyperkaliämie und in seltenen Fällen bis hin zum akuten Nierenversagen. Die verstärkte Natrium- und Wasserretention kann zur Entwicklung peripherer Ödeme und einem Blutdruckanstieg führen (54, 55). Darüber hinaus kann es zu allergischen Reaktionen mit Asthma-Anfällen, vasomotorischer Rhinitis, Urtikaria und

Angioödemem durch einen Überschuss an Leukotrienen kommen (45). Ferner besteht eine hohe kardiovaskuläre Toxizität aller nichtsteroidaler Antiphlogistika, mit Ausnahme von Azetylsalizylsäure (46). Durch die langfristige Einnahme von COX-2-Hemmern steigt die Inzidenz von Myokardinfarkten und geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher (45). Ein beschriebenes erhöhtes Thromboserisiko ist abhängig von der Ausprägung der COX-2-Inhibition, da die Bildung des proaggregatorischen und vasokonstriktiven Thromboxan A₂ in den Thrombozyten durch COX-1 induziert wird, das Thromboserisiko ist somit höher, je ausgeprägter die COX-2 Inhibition und niedriger die COX-1 Inhibition ist (56, 57).

Azetylsalizylsäure führt als einziges nichtsteroidales Antiphlogistikum zu einer irreversiblen Thrombozytenaggregationshemmung, was sich in der klinischen Anwendung zu Nutze gemacht wird. Jedoch führen auch alle anderen nichtselektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika reversibel durch Bindung an COX-1 zu einer transienten Thrombozytenaggregationshemmung, dies kann insbesondere in der Kombinationstherapie von Azetylsalizylsäure mit einem weiteren nichtselektiven COX-1-Inhibitor zu einer verminderten Wirkung der Azetylsalizylsäure führen (58). Unter der Medikation mit Azetylsalizylsäure ist zudem die Entwicklung eines Reye-Syndroms mit akuter Enzephalopathie und Leberfunktionsstörungen möglich (59). Paracetamol zeigt allgemein eine gute Verträglichkeit, bei Überdosierung ab 6 g wirkt es jedoch hepatotoxisch und ab Dosierungen von 12-20 g letal (60). Metamizol birgt als substanzspezifische Nebenwirkung das Risiko einer Agranulozytose, zudem führt es insbesondere bei parenteraler Anwendung zu einer Hypotension (61).

1.9.5. Fetotoxizität und Nephropathien im Kindesalter

NSAID, insbesondere Ibuprofen, werden neben Paracetamol als Schmerzmedikation oft in der Schwangerschaft zur Behandlung von Fieber, Schmerzen und Entzündungen eingesetzt (48). Prostaglandine spielen eine entscheidende Rolle bei der Entbindung durch Stimulation der Uteruskontraktion und Induktion der Zervixreifung (62). Die Expression von COX-2 wird durch die Wehentätigkeit in fetalen Membranen und im Myometrium gesteigert (63, 64). Dies erklärt die tokolytische Wirkung von NSAID durch die Inhibition der COX (48). Aufgrund einer zunehmenden Sensibilität des Ductus arteriosus Botalli auf die Prostaglandin-Inhibitoren im dritten Trimenon mit dem Risiko der vorzeitigen Verengung bzw. des vorzeitigen Verschlusses desselbigen, besteht ein allgemeiner Konsens, dass NSAID, welche auf dem Wirkprinzip einer COX-Hemmung beruhen, im 3. Trimenon fetotoxisch wirken können und nach der 28.

Schwangerschaftswoche (SSW) nicht mehr eingenommen werden sollen (65). Nach der 28. SSW soll die Sensibilität gegenüber Prostaglandin-Inhibitoren zunächst bei etwa 5-10% liegen, in der 32. SSW bei 50% und ab der 34. SSW deutlich über 60% (66). Das Risiko eines Verschlusses bzw. einer Verengung ist abhängig von der Dosierung und der Länge der Einnahme, außerdem konnte im Tierexperiment an Ratten eine Wiedereröffnung des Ductus arteriosus Botalli 24 Stunden nach Absetzen der Medikation mit NSAIDs nachgewiesen werden (67). In mehreren Fallbeobachtungen wurde eine reversible Konstriktion des Ductus arteriosus Botalli bei Diclofenac, Naproxen, und Indometacin beschrieben (68-70). Bei einem kompletten Verschluss ist ein intrauteriner Fruchttod möglich. Ein frühzeitiger Verschluss kann zu schweren Komplikationen mit Oligohydramnion, Hyperbilirubinämie, pulmonaler Hypertension, nekrotisierender Enterokolitis oder einer intraventrikulären Hämorrhagie beim Feten oder Neugeborenen führen (66, 71). Während im 3. Trimenon die potenzielle Fetotoxizität von NSAID allgemein anerkannt ist, ist die Datenlage zur Therapie im 2. Trimenon (SSW 13 bis 28) unzureichend. In einigen Untersuchungen konnte ein Ansprechen des Ductus arteriosus Botalli bereits vor der 28. SSW auf NSAID gezeigt werden. Bei Frühgeborenen in der 23.- 27. SSW mit persistierendem Ductus arteriosus wurde z.B. Ibuprofen zu dessen Verschluss eingesetzt, worauf 17 von 34 Kindern ansprachen (72). Unter Indometacin wurde auch in utero eine Konstriktion des Ductus bereits vor der 28. SSW beschrieben (73). Ein frühzeitiger Verschluss des Ductus führt außerdem zur Entwicklung einer primären pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen als weitere Komplikation nach pränataler NSAID Exposition (75). Die primäre pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch einen erhöhten pulmonalen Widerstand und eine vermehrte pulmonale Vasokonstriktion, welche zu einer Anpassungsstörung des pulmonalen Kreislaufes postnatal mit einem Rechts-Links-Shunt und konsekutiver Hypoxämie führen (74).

Des Weiteren wurde in einigen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Gastroschisis nach Einnahme von NSAIDs im ersten Trimenon der Schwangerschaft beschrieben (75-78), eine Fall-Kontroll-Studie zur Gastroschisis konnte einen signifikanten Zusammenhang zur Einnahme von Aspirin oder Ibuprofen in der Schwangerschaft aufzeigen (75). Neben den zuvor beschriebenen Fetopathien werden auch kardiale Fehlbildungen in Zusammenhang mit einer pränatalen NSAID Exposition in Utero diskutiert (80). Die kritische Phase zur Entwicklung eines Ventrikel-Septum-Defekts liegt zwischen dem achten und sechzehnten Gestationstag (80). Während der Embryonalphase ist lediglich die COX-1 zur Regulation der Prostaglandin-, Thromboxan- und Prostacyclinsynthese nachweisbar, die COX-2 Isoform ist erst ab einem Gestationsalter nach dem 16. Gestationstag nachweisbar, also nach Abschluss der interventrikulären Septumausbildung (79). Eine tierexperimentelle Studie konnte eine höhere

Inzidenz von Ventrikel-Septum-Defekten bei Ratten feststellen, welche pränatal verschiedenen COX-Inhibitoren exponiert wurden, insbesondere bei Ibuprofen und Aspirin, die Ausprägung des Ventrikel-Septum-Defektes war signifikant höher in der High-Dose Gruppe im Vergleich zur Low-Dose-Gruppe (80). Auch beim Menschen wurde in einigen Studien eine erhöhte Prävalenz von Ventrikel-Septum-Defekten bei Kindern festgestellt, deren Mütter in der Frühschwangerschaft NSAID eingenommen haben (77, 80-82). Diese Ergebnisse werden jedoch kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse in anderen Studien nicht bestätigt werden konnten (83-85). Eine mögliche Erklärung der Diskrepanz ist, dass die Indikation zur Verschreibung der NSAID oftmals erhöhte Temperaturen bei den Müttern waren, eine Hyperthermie selbst jedoch schon ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Ventrikel-Septum-Defektes darstellt (86, 87). Insbesondere hervorzuheben sind in dieser Arbeit jedoch die möglichen resultierenden Nephropathien nach pränataler NSAID Exposition. Die nephrotoxischen Effekte beeinflussen die Nierenperfusion und erhöhen die systemische Vasopressinkonzentration (88). Die COX-Isoformen sind bereits in der fetalen Niere nachweisbar, dies zeigt, dass Prostaglandine Einfluss auf die fetale Entwicklung einschließlich der Nephrogenese nehmen (88). Die COX-1 findet sich in den Glomeruli, in den Zellen des Sammelrohrs, in interstitiellen Zellen, den Endothelzellen und in den Muskelzellen der prä- und postganglionären Gefäße (89). Die COX-2 erfüllt ihre Funktion im Endothel und den Muskelzellen der Arterien und Venen sowie in den intraglomerulären Podozyten (89). Die Inhibition der Enzyme durch NSAID beeinflusst die Entwicklung der fetalen Niere und kann zu irreversiblen strukturellen Schäden führen. Außerdem wird durch den reduzierten Blutfluss und die Hemmung der tubulären Funktionen eine Reduktion der fetalen Urinproduktion induziert, welche sich durch ein Oligohydramnion in der Pränataldiagnostik nachweisen lässt (90, 91). Im Tierexperiment wurde unter der Einnahme von selektiven COX-2 Inhibitoren ein signifikanter, dosisabhängiger Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes und ein reduzierter renaler Blutfluss bei den Neugeborenen nachgewiesen (92). Durch eine vermehrte Ausbildung der COX-Enzyme im dritten Trimenon, insbesondere der COX-2, ist dieser Zeitraum besonders kritisch in Bezug auf die Einnahme von NSAIDs anzusehen (88), Fallberichte deuten jedoch auch auf ein erhöhtes Risiko bereits vor dem dritten Trimenon hin.

1.10. Fallberichte zu postpartalen Nephropathien, Hypertonie und Langzeitfolgen nach pränataler Exposition

In der Literatur finden sich Fallberichte, in denen es nach Einnahme von NSAID oder RAAS-Inhibitoren in der Schwangerschaft zu charakteristischen Nierenschädigungen beim Fetus oder Neugeborenen gekommen ist. Zudem werden Langzeitfolgen wie z.B. die Entwicklung eines Hypertonus beim Kind beschrieben, welche auf die pränatale Arzneimittelexposition zurückgeführt werden. Im Folgenden werden einige dieser Symptomatiken exemplarisch, geordnet nach den Arzneimittelgruppen, dargestellt.

1.10.1. ACE Hemmer

Nach der Einnahme von ACE-Hemmern konnten sowohl schwere neonatale Nierenschäden beschrieben werden, als auch Langzeitfolgen mit Hypertonie, Nierendysplasie oder Nierenhypoplasie. Im Jahr 2003 wurde von Filler et al. der Fall einer 31 jährigen Mutter (4 Gravida, 1 Para) veröffentlicht, die aufgrund eines essentiellen Hypertonus bereits seit 17 Jahren Lisinopril einnahm (93). Die Medikation wurde während der Schwangerschaft fortgeführt und ab dem siebten Schwangerschaftsmonat von 5 auf 10 mg erhöht. Bei der berichteten Schwangerschaft handelte es sich initial um eine Zwillingsschwangerschaft, bei dem ersten Zwilling kam es jedoch in der 14. SSW zu einem intrauterinen Fruchttod. Bei dem zweiten Zwilling wurde in der 29. SSW erstmalig ein Oligohydramnion festgestellt. Aufgrund einer Fußlage erfolgte in der 38. SSW eine geplante Sectio Cesare. Bis auf eine leichte Hypotonie ergaben sich postnatal zunächst keine Auffälligkeiten bei dem Neugeborenen. Nach 72 Stunden entwickelte das Kind eine respiratorische Insuffizienz und wurde zur weiteren Behandlung auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. Hier erfolgte eine erneute Examination des Säuglings, in welcher multiple kongenitale Anomalien festgestellt und im Rahmen des Oligohydramnions und der damit einhergehenden Fehlhaltungen gewertet wurden. Dazu gehörten ein Mikrocephalus, eine Retrognathie, ein Glockenthorax sowie fixierte Flexionsstellungen der Extremitäten und verkürzte Finger. Das Neugeborene war anhaltend hypoton und tachykard und bot eine Anurie über 24 Stunden. Aufgrund der respiratorischen Insuffizienz wurde die Indikation zur invasiven Beatmung gestellt. Laborchemisch konnten eine Hyponatriämie, eine Erhöhung des Serumkreatinins sowie ein erhöhter Lisinoprilspiegel im Blut festgestellt werden. Eine umgehende Peritonealdialyse wurde veranlasst. 24 Stunden nach Beginn der Dialyse konnte eine Verminderung des

Lisinoprilspiegels nachgewiesen werden und es begann die Eigenausscheidung des Urins. Insgesamt wurde die Dialyse für 72 Stunden fortgeführt, bei steter Verbesserung der Nierenretentionsparameter und Eigenausscheidung. Die invasive Beatmung konnte nach vier Tagen beendet werden. Die zwischenzeitlich getestete pulmonale Compliance erbrachte den Nachweis einer leichten pulmonalen Hypoplasie. Eine abdominelle Ultraschalluntersuchung am fünften Lebenstag zeigte eine normale Größenentwicklung beider Nieren mit schlechter Gewebedifferenzierung und diffusen hyperechogenen Arealen. Im Anschluss an die Dialyse entwickelte das Neugeborene eine schwere Hypertonie, welche mit Clonidin behandelt wurde. In der Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr konnte anhaltend eine sonologisch nachweisbare kortikomedulläre Differenzierungsstörung bei normalen Größenverhältnissen der Niere festgestellt werden. Die laborchemisch erhobene glomeruläre Filtrationsrate war normwertig. Es bestand allerdings anhaltend eine Hypertonie, welche fortlaufend mit Clonidin behandelt und nach einem Jahr auf Fosinopril umgestellt wurde. Die weitere körperliche und geistige Entwicklung des Kindes verlief unauffällig.

In einem weiteren publizierten Fall aus dem Jahr 2006 wurde durch Guron et al. von einem 14 Jährigen Mädchen berichtet, welches sich aufgrund einer anhaltenden Proteinurie nephrologisch vorstellte (94). Erstmals wurde die Proteinurie sieben Jahre zuvor im Anschluss an eine Zystitis festgestellt. Diese hielt jedoch auch im Anschluss an die Infektion an. Neben der Proteinurie konnte im Alter von 14 Jahren eine Erhöhung des Serumkreatinins festgestellt werden. Die körperliche Untersuchung des Mädchens war unauffällig. Bei der Mutter des Mädchens bestand eine schwere Niereninsuffizienz aufgrund einer Nephrosklerose, welche bioptisch im 24. Lebensjahr gesichert wurde. Zum Zeitpunkt der Biopsie lag eine deutlich reduzierte glomeruläre Filtrationsrate vor, jedoch konnte keine Proteinurie festgestellt werden. Seit dem Jugendalter bestand bei der Mutter eine Hypertonie. Im Alter von 27 Jahren wurde die Schwangerschaft mit dem zum Zeitpunkt der Publikation 14-jährigen Mädchen festgestellt. Zu Beginn der Schwangerschaft bestand eine Kombinationstherapie aus 400 mg Labetalol zweimal täglich, 5 mg Amilorid einmal täglich und 50 mg Hydrochlorthiazid einmal täglich. Im zweiten Trimenon wurde die Medikation um 2 mg Prazosin zweimal täglich ergänzt. Aufgrund des im Verlauf der Schwangerschaft schwer einstellbaren Hypertonus wurde die Medikation ab der 28. SSW um 5 mg Enalapril einmal täglich ergänzt, welches ab der 32. SSW auf 10 mg erhöht wurde. In der 36. SSW wurde die Geburt aufgrund kardiotocographischer Auffälligkeiten eingeleitet. Die Geburt verlief reibungslos und das Neugeborene präsentierte sich postnatal unauffällig. Lediglich ein leichtes Oligohydramnion konnte festgestellt werden. Auf der Frühgeborenenstation entwickelte das Mädchen jedoch eine akute Niereninsuffizienz mit Anurie und einer Serumkreatininerhöhung,

welche am achten postnatalen Tag ihren Spitzenwert erreichte. Urinuntersuchungen und eine Ultraschalluntersuchung der Nieren verblieben unauffällig. Bei spontaner klinischer Besserung konnte auf eine Dialyse verzichtet werden und das Serumkreatinin normalisierte sich innerhalb von acht Wochen. Bis zur Detektion der Proteinurie im siebten Lebensjahr ergaben sich keine weiteren Ereignisse in der Anamnese. Bei der Vorstellung im 14. Lebensjahr konnte in der Eiweißelektrophorese im Urin ein spezifisches Muster einer selektiven glomerulären Proteinurie ohne Nachweis von Bence-Jones-Proteinen objektiviert werden. Des Weiteren zeigte sich eine moderate Verminderung der glomerulären Filtrationsrate im Serum mit starker Beeinträchtigung der Urinkonzentration. Die Urinanalyse erbrachte einen Befund passend zu einer renalen tubulären Azidose Typ 1. In der Ultraschalluntersuchung stellten sich die Nieren normal groß dar, mit leichter diffuser Hyperechogenität ohne Nachweis anderer Pathologien. Eine ergänzende Nierenzintigraphie zeigte keine Auffälligkeiten. Ebenso verblieb die differentialdiagnostische Abklärung inklusive eines großen Blutbildes, Serumprotein, Elektrolyten, Glukose, Eiweißelektrophorese, Blutsenkungsreaktion, Phosphat, C-reaktivem Protein, Komplement und antinukleären Antikörpern unauffällig. Es erfolgte daher eine perkutane Nierenbiopsie in welcher hypertrophierte Glomeruli und fokale tubuläre Dilatationen ohne Sklerosierung oder vermehrte Proliferationen mikroskopisch nachgewiesen werden konnten. Die Immunfluoreszenzanalyse verblieb negativ. Es konnte keine intestinale Fibrosierung oder Inflammation nachvollzogen werden. Die führenden pathologischen Befunde der Beeinträchtigung der Urinkonzentration, die moderate Reduktion der glomerulären Filtrationsrate sowie der Proteinurie und der renalen tubulären Azidose Typ 1 ließen sich auch im Tiermodell, nach pränataler Enalaprilgabe während der Nephrogenese bei Ratten, nachweisen (95). Zu diskutieren war in diesem Fall die familiäre Vorbelastung durch die Vorerkrankung der Mutter, jedoch wurde bei der Mutter keine Proteinurie nachgewiesen und die bioptischen Ergebnisse der Tochter waren keiner hereditären Nierenerkrankung zuordbar. Auch die andere Medikation, welche die Mutter während der Schwangerschaft einnahm, ist bislang nicht als nephrotoxisch bekannt.

1.10.2. AT1 Antagonisten

Auch nach intrauteriner Exposition mit AT1-Antagonisten, die über einen prinzipiell ähnlichen Mechanismus wie die ACE-Hemmer wirken, wurde eine AT1-Antagonisten-induzierte Fetopathie beobachtet. Im Jahr 2001 wurde von Saji et al. der erste Fall einer durch Losartan verursachten Fetopathie beschrieben (96). Die Mutter wurde ab der 20. SSW aufgrund eines in der 17. SSW

diagnostizierten Hypertonus mit 50 mg Losartan täglich behandelt. Eine Ultraschalluntersuchung zu Beginn der medikamentösen Behandlung zeigte einen normal entwickelten Fetus mit normwertiger Fruchtwassermenge. Bei der folgenden Ultraschalluntersuchung in der 31. SSW wurde ein Oligohydramnion festgestellt und die Patientin wurde für weitere Untersuchungen im Krankenhaus vorstellig. Dort wurde die Medikation auf 750 mg Methyldopa umgestellt. Eine erneute Ultraschalldiagnostik zeigte ein Anhydramnion mit morphologisch unauffälligen fetalen Nieren. Die fetale Blase war nicht darstellbar und sonographisch wurde der Verdacht auf eine pulmonale Hypoplasie gestellt. Zwei Tage später wurde keine Kindsbewegung mehr von der Mutter bemerkt. Sonographisch wurde der intrauterine Fruchttod bestätigt. Postnatal zeigten sich Deformitäten der Extremitäten und des Gesichts, welche im Rahmen des Oligohydramnions gewertet wurden. In der Obduktion konnte der Verdacht der pulmonalen Hypoplasie bestätigt werden. Die Nieren erschienen makroskopisch unauffällig, aufgrund schwerer Mazerationen konnte eine mikroskopische Untersuchung jedoch nicht erfolgen. Die Schädelknochen des Kindes waren hypoplastisch und es konnten weite Schädelnähte nachgewiesen werden.

Ein Fall aus dem Jahr 2012 von Markfeld-Erol et al. zeigt zudem mögliche Langzeitfolgen einer pränatalen Exposition von AT1-Antagonisten (97). Eine 36-jährige Patientin (1 Gravida, 0 Para) wurde aufgrund eines Anhydramnions in SSW 25+3 in der geburtshilflichen Klinik in Freiburg vorstellig. An Vorerkrankungen bestand ein Diabetes mellitus Typ 1, welcher komplizierend mit einer diabetischen Nephropathie und renalen Hypertonie sowie einer Retinopathie einherging. Bei der Erstvorstellung konnten bis auf leichte Ödeme der Extremitäten keine Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung festgestellt werden. Unter der Vormedikation mit 50 mg/12,5 mg Valsartan/Hydrochlorthiazid einmal täglich und 5 mg Nebivolol einmal täglich lagen die systolischen Blutdruckwerte zwischen 140-160 mmHg. Durch einen Amnisure-Test konnte ein vorzeitiger Blasensprung ausgeschlossen werden. Die Medikation wurde auf 250 mg Methyldopa dreimal täglich umgestellt. In der Ultraschalldiagnostik konnten ein schweres Oligohydramnion sowie echogene fetale Nieren beidseitig nachgewiesen werden. Die fetale Niereninsuffizienz mit einhergehendem Oligohydramnion wurde als Folge der Exposition durch Valsartan interpretiert. Nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion wurde aufgrund hypertensiver Beschwerden der Mutter und einer Kreislaufzentralisation des Feten eine primäre Sectio in SSW 31+3 durchgeführt. Postnatal konnte die Niereninsuffizienz des männlichen Neugeborenen bei ausgeprägter Proteinurie und erhöhten Nierenretentionsparametern (Kreatinin und Harnstoff) bestätigt werden. Sonographisch waren beide kindlichen Nieren vergrößert und stark echogen. Während des ersten Lebensjahres entwickelte sich eine arterielle Hypertonie bei dem Jungen sowie eine Anämie, welche mit ACE-Hemmern und Eisentropfen behandelt wurden. Auch in den Follow-Up-

Untersuchungen nach über zwei Jahren zeigte sich eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium 2 mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate von 65-73ml/min/1,73 m². Zusätzlich bestand ein anhaltender Hypertonus, welcher mit 0,4 mg Ramipril zweimal täglich gut eingestellt war.

Auch ein weiterer Fall, welcher von Bos-Thompson et al. veröffentlicht wurde, zeigt längerfristige renale Einschränkungen bei einem Kind nach pränataler Exposition mit einem AT1-Antagonisten (98). Eine Patientin wurde aufgrund einer arteriellen Hypertonie mit 10 mg Prazosin einmal täglich, 80/12,5 mg Valsartan/Hydrochlorthiazid einmal täglich und bei vorbekannter Hypothyreose mit 250 µg L-Thyroxin täglich behandelt. Diese Medikation wurde in der Schwangerschaft fortgeführt und ab der 5. SSW um 100 mg Azetylsalizylsäure täglich ergänzt. Aufgrund einer Zunahme der Hypertonie wurde in der 11. SSW zudem 750 mg Methyldopa zur Medikation ergänzt. Die Vormedikation wurde weiter verschrieben. Die serologischen Untersuchungen zu Beginn der Schwangerschaft waren alle unauffällig (HIV, Syphilis, Hepatitis B und C) und es bestand eine Immunisierung gegen Toxoplasmose und Röteln. In der 24. SSW wurde die Patientin im Krankenhaus aufgrund eines Anhydramnions vorstellig. Sonographisch stellten sich die fetalen Nieren beidseits hyperechogen dar. Valsartan und Hydrochlorthiazid wurden ab der 25. SSW abgesetzt. Azetylsalizylsäure wurde ab der 30. SSW nicht mehr eingenommen. In der 27. SSW wurde nach einer Amnioninfusion die Bestimmung des β₂ Mikroglobulins aus dem Nabelschnurblut durchgeführt. Dieses war als Indikator einer geringen fetalen glomerulären Filtrationsrate und damit schwerer fetaler Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Sonographisch konnte in der 31. SSW eine Normalisierung der Fruchtwassermenge nachgewiesen werden, auch das β₂ Mikroglobulin sank signifikant ab, lag jedoch weiterhin über dem Grenzwert. Aufgrund kardiocographischer Auffälligkeiten erfolgte in der 38. SSW eine Sectio Cesare mit Geburt eines eutrophen Jungen mit Hinweisen auf eine leichte Hypoplasie der Schädelknochen und einer Varusfehlstellung des rechten Fußes. Die Nieren stellten sich sonographisch vergrößert mit einer diffusen Hyperechogenität des Parenchyms dar, dopplersonographisch konnte außerdem eine verringerte renale Perfusion nachgewiesen werden. Postnatal wurde ein spontaner Urinabgang 6h nach der Geburt beobachtet. Das Serumkreatinin zeigte einen leichten Anstieg mit einem Maximum von 2,5 mg/dl am vierten Lebenstag und stabilisierte sich im Verlauf bei 1,4 mg/dl im fünften Lebensmonat. In einer Follow-Up- Untersuchung im 30. Lebensmonat konnte neben einer leichten chronischen Niereninsuffizienz eine normale Entwicklung des Kindes objektiviert werden. Die Niereninsuffizienz wurde im Rahmen der pränatalen Exposition von Valsartan gewertet.

Eine Langzeitbeobachtung nach pränataler Exposition von AT1-Antagonisten über mehrere Jahre ist derzeit in der Literatur nicht beschrieben.

1.10.3. NSAID

Im Jahr 2015 wurden durch das PVZ Embryonaltoxikologie zwei Fälle eines reversiblen Oligohydramnions nach längerer Einnahme von Diclofenac im zweiten Trimenon berichtet (99). Im ersten Fall handelte es sich um eine 36jährige Patientin (3 Gravida, 1 Para). Nach einer komplikationslosen ersten Schwangerschaft mit Geburt eines gesunden Kindes kam es in der zweiten Schwangerschaft in der 15. SSW zu einem Spontanabort. Ein Routineultraschall der dritten hier berichteten Schwangerschaft verblieb in SSW 13+1 ohne Nachweis von Pathologien. Ab SSW 18+6 wurde die Patientin aufgrund von Lumboischialgien mit einer täglichen Dosis von 150 mg Diclofenac und zusätzlichen 150 mg bei Bedarf behandelt. In SSW 21+3 wurde sonologisch ein neu aufgetretenes Oligohydramnion mit insuffizienter fetaler Blasenfüllung festgestellt bei sonst morphologisch unauffälliger Darstellung der Nieren und ohne Nachweis weiterer Fehlbildungen. Des Weiteren konnten weder eine Plazentainsuffizienz noch eine vorzeitige Membranruptur festgestellt werden. Die Fruchtwassermenge wurde daraufhin von zwei Spezialisten unabhängig voneinander überprüft und das Oligohydramnion bestätigt. Daraufhin wurde die Behandlung mit Diclofenac auf Tramadol umgestellt. In SSW 24+1 konnte eine Normalisierung der Fruchtwassermenge sonologisch nachgewiesen werden. In SSW 33+0 wurde eine grenzwertig niedrige Fruchtwassermenge detektiert. In SSW 36+2 erfolgte aufgrund der körperlichen Beschwerden der Mutter eine Entbindung per Kaiserschnitt. Ein gesundes Mädchen wurde mit einem Apgar Score 9/10/10 ohne nachweisbare Fehlbildungen und Auffälligkeiten entbunden und konnte sechs Tage nach der Geburt in gutem Allgemeinzustand aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Im zweiten Fall (99) wurde die vorbestehende Medikation bei einer 29jährigen Patientin (1 Gravida, 0 Para), welche aufgrund einer rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat behandelt wurde, 17 Monate vor der Konzeption im Zuge der Schwangerschaftsplanung umgestellt. Sie erhielt nun Diclofenac 75 mg zweimal täglich, 6 mg Prednisolon einmal pro Tag und 500 mg Sulfosalazin täglich. Außerdem erhielt die Patientin 20 mg Omeprazol täglich zu Ulcusprophylaxe und aufgrund einer bestehenden chronischen Bronchitis inhalativ Beclomethason und Formoterol. Nach einer in vitro Fertilisation mit intracytoplasmatischer Spermieninjektion kam es zu einer dichorialen und diamniotischen Zwillingschwangerschaft. In der 9. SSW wurde bei der Mutter eine schmerzlose Tenosynovitis beidseits diagnostiziert. Fünf Wochen später wurde eine Verschlechterung der rheumatoiden Arthritis beobachtet, jedoch ohne Anpassung der antiinflammatorischen Medikation. In SSW 22+5 wurde bei beiden Feten ein Oligohydramnion festgestellt einhergehend mit einem Minderwuchs. Das Körpergewicht beider Feten lag auf der

zweiten Perzentile. Ein Situs inversus konnte bei beiden ausgeschlossen werden, ebenso Auffälligkeiten der Nieren. Bei dem ersten Fetus wurde eine Klumpfußstellung rechts festgestellt, welche differentialdiagnostisch im Rahmen des Oligohydramnions oder der Zwillingsschwangerschaft an sich gewertet wurde. Die Patientin wurde zur weiteren Untersuchung im Krankenhaus vorgestellt, wo das Oligohydramnion bestätigt wurde. Eine schwere fetale Hypotrophie konnte jedoch ausgeschlossen werden. Diclofenac wurde abgesetzt und nach drei Tagen zeigte sich bereits ein Anstieg der Fruchtwassermenge, welche sich nach sechs Tagen normalisierte. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf konnten keine weiteren Auffälligkeiten in Bezug auf die Fruchtwassermenge mehr detektiert werden. Im Verlauf wurde die bestehende Medikation mit Sulfosalazin bei ansteigenden Leberenzymen in der 26. SSW ebenfalls beendet. In SSW 36+3 wurden beide Kinder nach einem frühzeitigen Riss der Fruchtwasserhöhle spontan mit einem Apgar Score 9/10/10 entbunden. Ein postnataler Ultraschall zeigte bei beiden eine unauffällige Darstellung der Nieren und am neunten Tag nach der Entbindung konnten beide Kinder aus dem Krankenhaus entlassen werden. In beiden beschriebenen Fällen konnte ein Oligohydramnion bereits im zweiten Trimenon nachgewiesen werden. Die Normalisierung der Fruchtwassermenge nach Beendigung der vorbestehenden Diclofenactherapie lässt auf einen kausalen Zusammenhang schließen.

In einem weiteren Fall aus dem Jahr 2006 wurden von Koklu et al. nach der Einnahme von Naproxen im zweiten Trimenon ein Oligohydramnion und eine renale tubuläre Dysgenese beschrieben (100). Dabei handelte es sich um eine 27jährige Patientin die in der 34. SSW aufgrund unzureichenden fetalen Wachstums im Krankenhaus vorstellig wurde. Eine vorherige Schwangerschaft verlief unkompliziert mit der Geburt einer gesunden Tochter. In den zwei Wochen vor der Vorstellung im Krankenhaus wurde weniger fetale Bewegung seitens der Mutter wahrgenommen. In der Vorgeschichte gab es keinen Anhalt für Infektionen, Konsanguinität oder die Einnahme von ACE-Hemmern während der Schwangerschaft. Aufgrund nicht näher bezeichneter Myalgien wurde während des zweiten Trimenons Naproxen Natrium in einer Dosierung von 1100 mg pro Tag eingenommen, eine nähere Eingrenzung zur Dauer der Einnahme wurde nicht beschrieben. Bis zur 27. SSW konnte eine normwertige Fruchtwassermenge detektiert werden, im Anschluss war diese jedoch deutlich rückläufig. Sonologisch wurde ein schweres Oligohydramnion mit normwertigem umbilicalem arteriellem Flow und regelrechter Darstellung der Nieren nachgewiesen. Es erfolgte eine Sectio Caesare, in welcher eine Verdickung der Fruchtblase mit Adhäsion an das neugeborene Mädchen zum Vorschein kam, als Zeichen eines bereits länger bestehenden Oligohydramnions. Es bestand keine postnatale Asphyxie, lediglich Kontrakturen der Knie beidseits konnten festgestellt werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf

eine klinisch signifikante pulmonale Hypoplasie. Ein ergänzender Röntgen-Thorax verblieb ebenfalls unauffällig, ebenso wie ein postnataler Ultraschall der Nieren. In Letzterem konnte eine leichte Erhöhung der kortikalen Echotextur ohne Abflussbehinderung nachgewiesen werden. Laborchemisch wurde jedoch eine Erhöhung des Kreatinins einhergehend mit einer Hyperkaliämie und Hyponatriämie mit zunehmender Steigerung in den Verlaufsuntersuchungen gezeigt. Am zweiten Lebenstag kam es zu einer generalisierten Ödembildung, gefolgt von einer Anurie am dritten Tag, sodass eine Peritonealdialyse begonnen wurde. Am 22. Lebenstag entwickelte das Mädchen eine Sepsis, in den Blutkulturen wuchs *Candida albicans* welcher sensibel auf Fluconazol reagierte. Eine klinische Besserung der Patientin trat jedoch unter der Therapie nicht ein. Komplizierend entwickelte sie am 26. Lebenstag eine abdominelle Distension mit intestinaler Perforation des proximalen Ileums, es erfolgte daher eine Resektion mit primärer Anastomoisierung und Anlage eines protektiven Ileostomas. Am 30. Lebenstag verstarb das Mädchen im Rahmen der Sepsis und einhergehender disseminierter intravasaler Koagulopathie. In der Obduktion konnte ein mikroskopischer Befund charakteristisch für eine renale tubuläre Dysgenese gefunden werden, lediglich die Glomeruli erschienen mikroskopisch nahezu unauffällig (100).

Auch im Jahr 2012 wurden drei Fälle pränataler Diclofenacexposition mit späterer neonataler Niereninsuffizienz durch Phadke et al. beschrieben (88).

Zwei der Fälle waren Folge einer dizygoten Zwillingschwangerschaft. Die 35-jährige Mutter berichtete aufgrund von nicht näher bezeichneten Rückenschmerzen im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons mehrfach 50 mg Diclofenac eingenommen zu haben, die genaue Anzahl der Einnahmen konnte nicht mehr ermittelt werden. Weitere Medikamente wurden nicht eingenommen. Die Patientin stellte sich in SSW 35+3 mit einem leichten Oligohydramnion in beiden Fruchthöhlen vor. Es erfolgte eine zunächst unkomplizierte vaginale Entbindung zweier Jungen. Postnatal zeigten beide Kinder Anzeichen renaler Dysfunktion. Bei dem ersten Jungen konnte während und kurz nach der Geburt eine leichte respiratorische Insuffizienz festgestellt werden, welche sich im Verlauf bis zum vierten Lebenstag rückläufig zeigte. Ein spontaner Urinabgang wurde am ersten Lebenstag dokumentiert, jedoch stieg das Serumkreatinin bis zum neunten Lebenstag kontinuierlich an. Des Weiteren bestand einer Hyperkaliämie sowie eine metabolische Azidose. In der Ultraschalldiagnostik konnten keine Auffälligkeiten an beiden Nieren festgestellt werden. Unter konservativer Therapie normalisierten sich die laborchemischen Parameter bis zum 17. Lebenstag. Es erfolgte die Entlassung aus dem Krankenhaus. Beim zweiten Zwillings konnte am ersten Lebenstag zweimal spontaner Urinabgang aufgezeichnet werden. Er wurde jedoch im Verlauf des Tages anurämisch mit einer laborchemischen Erhöhung des

Serumkreatinins, einer leichten Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Eine Therapie mit Furosemid erbrachte keine Besserung der Urinausscheidung. Am zweiten Tag wurde ein deutlicher Anstieg des Serumkreatinins mit weiterer Elektrolytentgleisung festgestellt. Der Patient verblieb anhaltend anurämisch und entwickelte generalisierte Ödeme mit einer starken Gewichtszunahme, sodass am dritten Tag eine Peritonealdialyse begonnen wurde. Hierunter konnte eine Senkung des Kaliums erreicht werden, das Serumkreatinin verblieb jedoch unverändert und es kam anhaltend zu keiner Urinausscheidung. Das Neugeborenen war hämodynamisch stabil und eine orale Nahrungsaufnahme war uneingeschränkt möglich. Am 13. Lebenstag kam es zu kleinen Mengen einer Eigenausscheidung. Die Peritonealdialyse wurde weiter fortgeführt ohne signifikante Verbesserung der Nierenfunktion. Am 20. Lebenstag entwickelte das Neugeborene eine Peritonitis und verstarb an der Infektion. Im Ultraschall zeigten sich die Nieren morphologisch anhaltend unauffällig. Eine Autopsie wurde nicht gewünscht. Auch ein Follow-Up des ersten Zwillings war im Verlauf bei fehlender erneuter Vorstellung nicht möglich.

Bei dem dritten berichteten Fall aus dem Jahr 2012 wurde von der 20jährigen Mutter aufgrund einer Tibiafraktur ab der 22. SSW eine analgetische Therapie mit Diclofenac für 20 Tage in einer Dosierung von 50 mg zweimal täglich eingenommen. In der 31. SSW entwickelte sich ein Ulcus über dem Malleolus medialis, welcher chirurgisch behandelt werden musste. Im Anschluss erhielt die Patientin intravenös Amoxicillin/Clavulansäure, Metronidazol und oral Ranitidin in konventioneller Dosierung sowie Paracetamol 500 mg und Diclofenac 50 mg zweimal täglich für weitere sieben Tage. Die pränatale Ultraschalldiagnostik war bis zur 33. SSW unauffällig. In SSW 36+5 wurde die Patientin aufgrund eines schweren Oligohydramnions und einer Plazentainsuffizienz hospitalisiert und es erfolgte eine Notsectio. Die klinische Untersuchung sowie der Apgar Score postnatal waren unauffällig bei dem neugeborenen Mädchen. Das Kind setzte 12h nach der Geburt zum ersten Mal Urin ab und zeigte anhaltend eine Oligurie. Laborchemisch konnte 48 Stunden nach der Geburt eine Hyperkaliämie, eine metabolische Azidose sowie ein Anstieg des Serumkreatinins nachvollzogen werden. Das Kind wurde konservativ mit Diuretika, Bicarbonaten und Dopamin behandelt. Die Urinausscheidung stieg langsam an und normalisierte sich an Tag 7. Laborchemisch normalisierte sich das Serumkreatinin an Tag 15. Sonographisch ergaben sich keine renalen Auffälligkeiten. Auch die Follow-Up-Untersuchungen nach einem Monat und einem Jahr zeigten laborchemisch und sonographisch einen Normalbefund (88).

Anders als bei den RAAS-Inhibitoren wurden Spätfolgen einer pränatalen Nierenschädigung wie z.B. ein Hypertonus durch NSAID bisher nicht beschrieben, können aber aufgrund der pathophysiologischen Einwirkung auf die Nephrogenese und der beobachteten intrauterinen

Effekte wie Oligohydramnion nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der ungenügenden Datenlage bedarf es hier weiterer Untersuchungen.

1.11. Zielsetzung

Die dargestellten pathophysiologischen Mechanismen, mit welchen die in dieser Studie ausgewählten Arzneimittel auf die fetale Nephrogenese einwirken, sowie publizierte Fallberichte deuten auf ein mögliches Risiko von Langzeitauswirkungen pränataler Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren und NSAIDs durch eine renale Schädigung hin. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung basierend auf einer differenzierten Beschreibung des entwicklungsstoxischen Risikos ist sowohl für die behandelnden Ärzte als auch die Schwangeren selbst essentiell. Außerdem kommt es immer wieder zur unbeabsichtigten Exposition während einer noch nicht festgestellten Schwangerschaft.

In Zusammenarbeit mit dem Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche an der Charité Universitätsmedizin Berlin analysiert das PVZ Embryonaltoxikologie in der vorliegenden Studie die Daten zur pränatale Nephrotoxizität von RAAS-Inhibitoren und NSAID. Das Ergebnis soll dazu beitragen, die individuelle Risikoabschätzung und Risikokommunikation im Zusammenhang mit den genannten Arzneimittelgruppen in der Schwangerschaft zu verbessern und die Anwendungssicherheit von RAAS-Inhibitoren und NSAIDs hinsichtlich neonatal noch nicht erkennbarer und erst im weiteren Verlauf auftretender Auswirkungen einschätzen zu können. Ergänzend soll das Forschungsprojekt darüber Aufschluss geben, ob sich Langzeitauswirkungen in der Kindheit nach pränataler Arzneimittelexposition mit Hilfe von Daten aus pädiatrischen Spezialambulanzen durch retrospektive Befragungen untersuchen lassen.

1.12. Fragestellungen

1.12.1. Hauptfragestellungen

- Treten Nierenhypoplasie bzw. Nierendysplasie oder ein Hypertonus im Kindes- und Jugendalter häufiger auf, wenn die Mutter in der 2. Schwangerschaftshälfte RAAS-Inhibitoren oder NSAID eingenommen hat?

- Wann in der 2. Schwangerschaftshälfte beginnt der für eine fetotoxische Schädigung sensible Expositions-Zeitraum für RAAS-Inhibitoren und wann für NSAID?

1.12.2. Nebenfragestellungen

- Gibt es Hinweise auf eine Mindestexpositionszeit und/oder eine Mindestdosis?
- Ist das Antwortverhalten (Response-Rate und Präzision) bei retrospektiver Befragung der Patienten aus großen klinisch-pädiatrischen Spezialambulanzen ausreichend zur Bewertung von pränatal angelegten Erkrankungen (im Kindesalter) bzw. bietet eine retrospektive Befragung von Müttern zur Arzneimitteleinnahme in einer zurückliegenden Schwangerschaft eine sinnvolle Grundlage zur Ursachenforschung im Kindesalter auftretender Erkrankungen?

2. Methodik

2.1. Hilfsmittel und Informationsgewinnung

Zur Informationsgewinnung und Literaturrecherche dienten PubMed (101), sowie die kommerzielle Datenbank Reprotox® (102), welche zahlreiche Einträge und Literaturbewertungen zur Risikobeurteilung von Substanzen in der Schwangerschaft zur Verfügung stellt.

Darüber hinaus wurde die Institutsbibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie, die aus einem fortlaufend aktualisierten Bestand von Fachzeitschriften, Publikationen, Fallberichten, Monographien und Artikeln zu Arzneimitteln und anderen Noxen in Schwangerschaft und Stillzeit besteht, genutzt und spezifisch in Bezug auf die zu untersuchenden Arzneimittelgruppen durchsucht.

Die Dokumentation und Klassifizierung der Falldaten sowie ihre statistische Auswertung erfolgten in Microsoft-Excel. Zur Textbearbeitung der Dissertationsschrift wurde Microsoft Word genutzt. Für das Erstellen des Literaturverzeichnisses wurde EndNote (EndNoteWeb, Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) verwendet.

2.2. Studiendesign und Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit ist eine explorative Studie unter Einbeziehung kindernephrologischer Patientendaten der Charité Universitätsmedizin Berlin in Zusammenarbeit von Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie und der kindernephrologischen Ambulanz des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Zur Untersuchung der unter 1.12 aufgeführten Fragestellungen wurden Patientinnen und Patienten des Kuratoriums und Ihre Familien kontaktiert, und Daten zur Arzneimittelleinnahme während der Schwangerschaft des betreffenden Kindes mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Eine Einflussnahme auf die Arzneimittelexposition fand in diesem retrospektiven Ansatz nicht statt. Die Auswertung der Daten erfolgte als deskriptive Fallserie.

Der Ethikkommission der Charité wurde das Studienkonzept vorgelegt und von dieser am 11.08.2016 ein positives Votum erteilt (Antragsnummer EA2/116/16). Die Studienregistrierung erfolgte im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00011861).

2.3. Faldefinition

Als Einschlusskriterien galten die Anbindung in der Ambulanz des KfH und ein Alter bis zu 16 Jahren bei Studienbeginn. Die Indikator Diagnosen für die spätere Auswertung waren Nierendysplasie, Nierenhypoplasie und/oder Hypertonus. Bei der maternalen Medikamentenanamnese lag der Fokus auf der Einnahme von Angiotensin-1 Antagonisten (Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Olmesartan, Losartan, Temisartan, Valsartan), Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril, Zofenopril) und nicht steroidal Antiphlogistika (Nicht-selektive Cyclooxygenase-Inhibitoren, selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren). Insbesondere sollte hierbei die Expositionszeit nach dem ersten Trimenon betrachtet werden, unabhängig davon, ob die Einnahme des Medikaments erst im zweiten oder dritten Trimenon begann oder aus dem ersten Trimenon fortgesetzt wurde.

2.4. Datenerhebung und Fallrekrutierung

Für den Erstkontakt wurde vom KfH eine Liste mit Kontaktdaten der Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt, die ab Januar 2015 mindestens einmal in der kindernephrologischen Ambulanz in Behandlung waren. Am 18.01.2017 wurden, nach Ausschluss der über 16jährigen und derer ohne Adressangabe, 1878 Patienten postalisch angeschrieben. Der Brief beinhaltete eine Einverständniserklärung zur Teilnahme sowie zur Datenspeicherung und -verarbeitung, einen einführenden Begleitbrief für die Familie mit allgemeinen Informationen zur Studie und zum weiteren Ablauf und Kontaktinformationen bei möglichen Nachfragen. Außerdem wurden eine altersgerechte Patienteninformation zur Erklärung der Studie, ein frankierter Rückumschlag sowie der kindernephrologische Fragebogen beigelegt. Mit Hilfe eines Serienbriefverfahrens wurden die Patientinnen und Patienten und Ihre Familien sowohl im Begleitbrief als auch in der Patienteninformation personalisiert angesprochen. Die Studienteilnahme konnte durch das Rücksenden der unausgefüllten Einverständniserklärung aktiv abgelehnt werden. Um eine altersentsprechende Erklärung der Studie zu gewährleisten, wurden zwei verschiedene Versionen der Patienteninformation erstellt, eine Version für die Altersgruppe von 6-12 Jahren und eine Version für die Altersgruppe von 13-16 Jahren. Kinder im Alter von 0-5 Jahren erhielten keine gesonderte Patienteninformation. Sie wurden nur mit dem einführenden Begleitbrief gemeinsam mit Ihrer Familie angeschrieben. Der Fragebogen war in allen Altersgruppen gleich aufgebaut und in die vier folgenden Abschnitte unterteilt:

- Angaben zum Kind
- Befunde in der Schwangerschaft
- Arzneimittel in der Schwangerschaft
- Kontaktaufnahme durch die Embryonaltoxikologie

Exemplarisch ist der Fragebogen in Abbildung 2.1 aufgeführt.

Fragebogen Embryonaltoxikologie und kindernephrologische Ambulanz

» ANGABEN ZUM KIND

Name: Vorname: männlich weiblich

Diagnose(n) beim Kind:

Geburtsdatum: Schwangerschaftswoche bei Entbindung:

Geburtsgewicht: Länge: Kopfumfang:

Auffälligkeiten beim Kind bei/nach der Geburt: nein ja

Falls ja, welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

.....

.....

.....

» BEFUNDE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Name der Mutter: Vorname: Geburtsdatum:

Ultraschallbefunde beim ungeborenen Kind unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge vermindert normal erhöht

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

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

Weitere mütterliche Erkrankungen oder Diagnosen, sofern nicht oben angegeben nein ja

Falls ja, Details zu auffälligen Ultraschall-Befunden (bitte ggf. Befunde beilegen):

.....

.....

.....

» MEDIKAMENTE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Haben Sie während der Schwangerschaft Ihres Kindes Medikamente eingenommen? nein ja

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

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

» **KONTAKTAUFNAHME durch die Embryonaltoxikologie**

Dürfen wir Sie bei eventuellen Rückfragen kontaktieren? nein ja

Wenn ja, E-Mail Adresse: Telefonnummer:

Adresse:

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

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

Name des Kinderarztes: Telefonnummer:

Adresse:

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

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

Name des Frauenarztes: Telefonnummer:

Adresse:

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

Ort/Datum: Unterschrift der Mutter/des Vaters:

Abbildung 2.1 Fragebogen zur Datenerhebung

Nach Erhalt der Zusagen wurden die zugehörigen Patientenakten in der kindernephrologischen Ambulanz gesichtet. Bei den Indikatorindikationen Hypertonus, Nierendysplasie und- hypoplasie, sowie unklaren Fällen wurden genauere Informationen zum Krankheitsverlauf entnommen und zusammen mit den Informationen aus den Fragebögen in einer zur Dokumentation angelegten Exceltabelle gespeichert.

Um ggf. weitere Fälle aufnehmen zu können, wurden den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in der Ambulanz Blankfragebögen zur Ausgabe an die Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt.

2.5. Dokumentation

Die Speicherung und Dokumentation, der mit Hilfe des Fragebogens erhobenen Daten, erfolgte in einer Excel-Tabelle. Um einen Rückschluss auf die Patienten zu vermeiden, fand eine Pseudonymisierung durch Generierung einer spezifischen Fallnummer statt. Insgesamt wurden sechs Tabellenblätter angelegt. Ein Tabellenblatt dient der Dokumentation der anzukreuzenden oder numerisch auszufüllenden Angaben auf dem Fragebogen, dafür wurde zu jeder Angabe eine Spalte in der Tabelle generiert (z.B. Geschlecht, Geburtsgewicht, Angabe zum Gestationsdiabetes). Die Diagnosen der Kinder wurden in einem weiteren Tabellenblatt aufgeführt und nach der Akteneinsicht im KfH durch weitere Informationen ergänzt. Seitens des KfH wurden zudem bei einzelnen Patienten Informationen zu den Indikatorkrankheiten tabellarisch zur Verfügung gestellt, diese wurden mittels einer S-Verweis-Funktion mit den Informationen des zugehörigen Kindes in diesem Tabellenblatt verknüpft. Die von den Müttern dokumentierten Diagnosen, die zu einer Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft führten, wurden in einem separaten Tabellenblatt aufgelistet. Gleichermaßen erfolgte die Dokumentation der berichteten Arzneimitteleinnahmen. Ein weiteres Tabellenblatt wurde zur Organisation des Posteingangs genutzt, hier wurden der Eingang der Studienteilnahme und die unter der Kategorie „Kontaktaufnahme durch die Embryonaltoxikologie“ im Fragebogen erhobenen Angaben festgehalten. Um eine spätere Nachvollziehbarkeit der Dokumentation zu gewährleisten wurde zusätzlich ein Tabellenblatt als Legende angelegt, welches Informationen zur Bedeutung der einzelnen Spalten und farblichen Markierungen in den Tabellenblättern enthält.

2.6. Auswertung

2.6.1. Auswertung des Fragebogens

Für die im Fragebogen erhobenen Angaben zu Auffälligkeiten bei der Geburt, der pränatalen Ultraschalldiagnostik, Fruchtwassermenge, Präeklampsie und Gestationsdiabetes wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten in Bezug auf die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer erhoben. Die Anzahl der zur Berechnung verwendeten Fälle wird jeweils angegeben.

2.6.2. Pädiatrische Diagnosen

Die bei den Kindern erhobenen Diagnosen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten in Bezug auf die Gesamtteilnehmerzahl angegeben. Der Fokus lag auf den Diagnosen Nierendysplasie, Nierenhypoplasie und Hypertonus. In jedem dieser Fälle wurden die Einträge in der Patientenakte auf Hinweise auf eine bekannte genetische Komponente der Erkrankung untersucht.

2.6.3. Weitere Charakteristika der einbezogenen Kinder

Für die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Kinder (Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, Kopfumfang und Länge) wurden Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum bestimmt. Für die Merkmale Geschlecht und Frühgeburtlichkeit werden absolute und relative Häufigkeiten in Bezug auf die Gesamtteilnehmerzahl angegeben. Zudem wurden Mittelwert und Standardabweichung des Alters bei Studienbeginn bestimmt. Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt. Die Anzahl der zur Berechnung verwendeten Fälle wird jeweils angegeben. Als Frühgeborene werden Kinder bezeichnet, die vor Schwangerschaftswoche 37+0 entbunden wurden.

2.6.4. Mütterliche Charakteristika

Zu den erfassten mütterlichen Charakteristika gehören das Alter der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft sowie die berichteten Arzneimittel. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung der Altersverteilung nicht berücksichtigt. Die Anzahl der Fälle, welche zur Berechnung genutzt wurden, wird jeweils angegeben. Für das maternale Charakteristikum Alter wurden Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum bestimmt. Die Angaben zur Arzneimitteleinnahme wurden deskriptiv ausgewertet.

2.6.5. Antwortverhalten

Die Auswertung des Antwortverhaltens erfolgte deskriptiv mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten. Die Häufigkeiten bezogen sich sowohl auf die Anzahl der kontaktierten Personen insgesamt als auch auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen.

Der Einfluss des Alters auf die Response-Rate wurde mittels logistischer Regression analysiert. Zudem wurde mittels Chi-Quadrat-Test eine Hypothesentestung im Hinblick auf das Antwortverhalten der Mütter in Abhängigkeit von einer auffälligen Eigenanamnese bezüglich Nierenerkrankung oder Hypertonus ergänzt.

3. Ergebnisse

3.1. Umfang der Studienkohorte

Am Stichtag 18.01.2017 wurden insgesamt 1878 Patienten postalisch kontaktiert. Aus dem ursprünglichen vom KfH zur Verfügung gestellten Datensatz wurden zuvor 342 Patienten aufgrund eines Geburtstages vor dem 18.01.2000 und damit einem Alter über 16 Jahren ausgeschlossen. Bis zum Cut-Off der Studie am 16.10.2017 wurden 218 Briefe aufgrund einer fehlerhaften Adresse zurückgesandt. 1660 Fragebögen sind somit vermutlich beim Empfänger angekommen. In 60 Fällen wurde die Studienteilnahme aktiv abgelehnt. Eine Studienteilnahme wurde von 287 Patienten zugesagt, unter diesen befand sich eine Zwillingschwangerschaft.

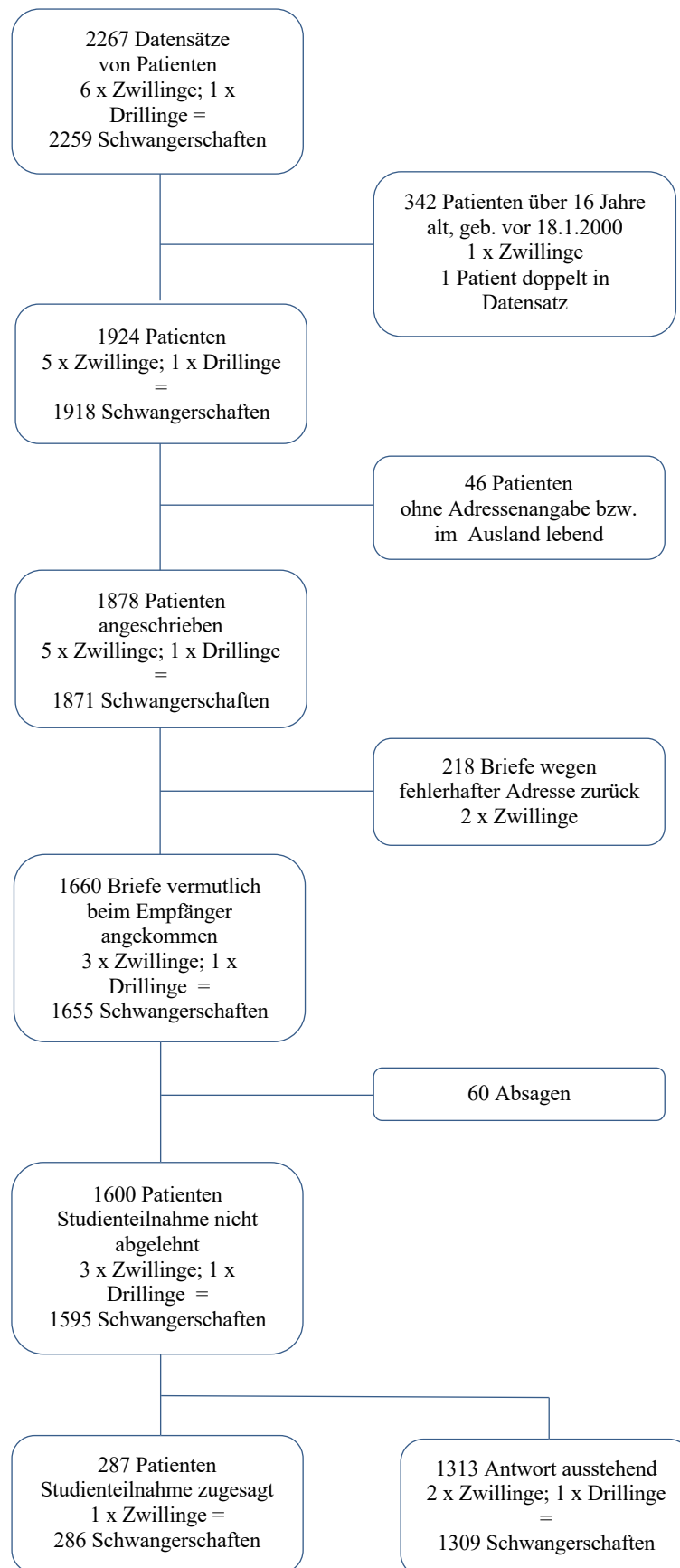


Abbildung 3.1 Übersicht über Anzahl der kontaktierten Patienten und Antworten

3.2. Angaben im Fragebogen

Bis zum Cut-Off des Posteingangs gingen 287 Zusagen ein, den Zusagen folgten 286 ausgefüllte Fragebögen. In einem Fall wurde trotz Studienzusage kein Fragebogen zurückgeschickt. Aufgrund der Zusage erfolgten dennoch ein Aktenabgleich in der Kinderneurologie und ein Einschluss in die Studie. Das zugehörige Kind war aufgrund einer Mikrohämaturie im KfH angebunden, sonographisch ergaben sich keine Auffälligkeiten. Unter den Zusagen befanden sich 17 Antworten ohne formelle Einverständniserklärung, aber mit ausgefülltem Fragebogen, diese wurden zu den Zusagen gezählt und gleichermaßen ausgewertet.

Die im folgenden Abschnitt errechneten relativen Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (n=287).

Die Frage nach Auffälligkeiten bei der Geburt wurde in 79 (27,5%) Fällen mit Ja beantwortet und in 192 (67%) Fällen mit Nein. In einem Fall wurde handschriftlich „Unklar“ vermerkt, da das Kind bei Geburt Fieber hatte und dies von der Mutter nicht klar zuzuordnen war. In 15 (5,2%) Fällen wurden keine Angaben gemacht. Bei der allgemeinen Frage zur pränatalen Ultraschalldiagnostik wurden in 72 (25,1%) Fällen Auffälligkeiten angegeben, in 202 (70,4%) Fällen war das Ergebnis unauffällig und in 13 (4,5%) Fällen wurden keine Angaben gemacht. Die Fruchtwassermenge war in 9 (3,1%) Fällen erhöht, 236 (82,2%) mal wurde eine normale Fruchtwassermenge angegeben. Eine Verminderung wurde in 19 (6,6%) Fällen berichtet und 23 (8%) mal wurden keine Angaben gemacht. Eine Präeklampsie wurde 6 (2,1%) mal angegeben, in 266 (92,7%) Fällen wurde eine Präeklampsie verneint und 15 (17,2%) mal erfolgte keine Angabe hierzu. Ein Gestationsdiabetes bestand in 15 (5,2%) Fällen, in 260 (90,6%) Fragebögen wurde dies verneint und 12 (4,2%) Fällen erfolgten keine Angabe. Zu der Frage, ob weitere mütterliche Diagnosen bestehen, wurde 64 (22,3%) mal Ja zurückgemeldet. Ein Nein wurde 202 (70,4%) mal angegeben und in 21 (7,3%) Fällen wurden keine Angaben gemacht. Zur Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft gaben 124 (43,2%) Teilnehmer und Teilnehmerinnen eine Einnahme an, 151 (52,6%) verneinten diese und in 12 (4,2%) Fällen erfolgten keine Angabe.

Durch das Hinterlegen weiterer Blankofragebögen in der kindernephrologischen Ambulanz ließen sich keine weiteren Studienteilnehmer akquirieren.

3.3. Auswertung der pädiatrischen Diagnosen

Insgesamt konnten auf der Grundlage der zurückgesandten Fragebögen und einer anschließenden Akteneinsicht im KfH 822 Diagnosen bei den 287 Studienteilnehmern eruiert werden. Einen Überblick über die zehn häufigsten Diagnosen bei den in die Studie eingeschlossenen Kindern gibt Tabelle 3.1. Die angegebenen relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtteilnehmerzahl und geben den Anteil an betroffenen Patientinnen und Patienten im Studienkollektiv wieder. Bei 121 Kindern und Jugendlichen wurde eine einzelne Diagnose dokumentiert, bei den übrigen konnten zwei oder mehr festgehalten werden.

Tabelle 3.1 Übersicht über die zehn häufigsten Diagnosen und deren Anteil in Prozent an der Gesamtteilnehmerzahl

| Diagnosen | Anzahl (Anteil an Teilnehmern insgesamt n=287)³ | Gesichert genetischen Ursprungs |
|----------------------------------|---|--|
| Nierendysplasie | 52 (18,1%) | 3 |
| Nephrotisches Syndrom | 44 (15,3%) | |
| Hypertonus | 35 (12,2%) | |
| Vesikoureteraler Reflux | 34 (11,8%) | |
| chronische Niereninsuffizienz | 33 (11,5%) | |
| Nierenhypoplasie | 32 (11,1%) | |
| Hydronephrose | 29 (10,1%) | |
| Hämaturie | 28 (9,8%) | |
| Harnwegsinfektion | 26 (9,1%) | |
| Glomerulonephritis | 18 (6,3%) | |

Acht Kinder ohne eigene Pathologie stellten sich zur Kontrolle im KfH vor, weil eine familiäre Belastung i.S. einschlägig erkrankter Familienangehöriger wie Geschwisterkindern oder der Eltern vorlag.

Im Folgenden werden die Diagnosen Nierendysplasie, Nierenhypoplasie und Hypertonus bezogen auf ihr Auftreten im untersuchten Patientenkollektiv näher beschrieben.

Die Diagnose Nierendysplasie stellte mit einer relativen Häufigkeit von 18,1% die meistdiagnostizierte Erkrankung unter den Studienteilnehmern dar. Die Akteneinsicht im KfH ergab, dass in zwei Fällen bei Patienten mit Nierendysplasie eine autosomale polyzystische Nierenerkrankung festgestellt wurde, welche in einem Fall rezessiv und im anderen dominant vererbt wurde. Des Weiteren konnte durch die Akteneinsicht bei einem Patienten festgestellt

³ Da bei einem Kind oder Jugendlichen mehr als eine Diagnose bestehen kann, summiert sich die Gesamtzahl über 100%.

werden, dass eine genetische Testung den Nachweis einer Spontanmutation erbrachte. Bei zwei Patienten mit Nierendysplasie wurde in der Akte des KfH dokumentiert, dass die genetische Analyse keine Auffälligkeiten in den analysierten Genen ergab. In einem weiteren Fall bestand ebenfalls der Verdacht auf eine autosomal vererbte polyzystische Nierenerkrankung bei familiärer Vorbelastung, eine genetische Testung wurde laut Akte des KfH jedoch abgelehnt. Ein Hypertonus wurde bei 12,5% der Studienteilnehmer beschrieben und eine Nierenhypoplasie bei 11,1%. Zu den selteneren, nicht in Tabelle 3.1 genannten Diagnosen gehört mit 11 (4,1%) Patienten eine (einseitige) Nierenagenesie und mit 14 (4,8%) Patienten die Doppelniere. Deutlich seltener wurden weitere Fehlbildungen der Niere bei den Studienteilnehmern diagnostiziert. So wurden eine Hufeisenniere, eine Beckenniere und eine Nierenhyperplasie bei je 2 (0,6%) Patienten festgestellt. Eine Malrotation wurde bei einem Patienten (0,3%) diagnostiziert.

3.4. Charakteristika der Kinder

Im Mittel betrug das Alter der eingeschlossenen Kinder bei Studienbeginn 8,24 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,01. Abbildung 3.2 zeigt die Verteilung der Studienteilnehmer nach Alter bei Einschluss in die Studie in absoluten Häufigkeiten.

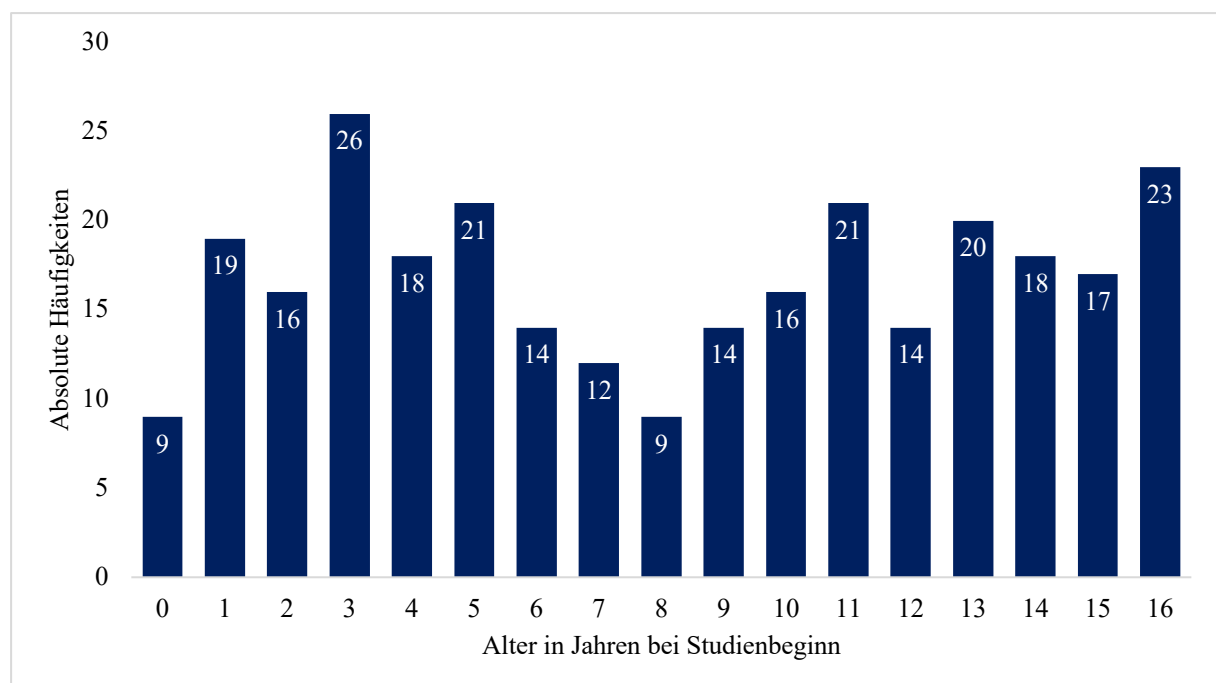


Abbildung 3.2 Übersicht über die Verteilung nach Alter des Kindes bei Einschluss in die Studie

49 (17,1%) der Kinder waren Frühgeborene mit Geburt vor der abgeschlossenen SSW 37. Eine Übersicht über die Verteilung der Geburten nach SSW gibt Abbildung 3.3.

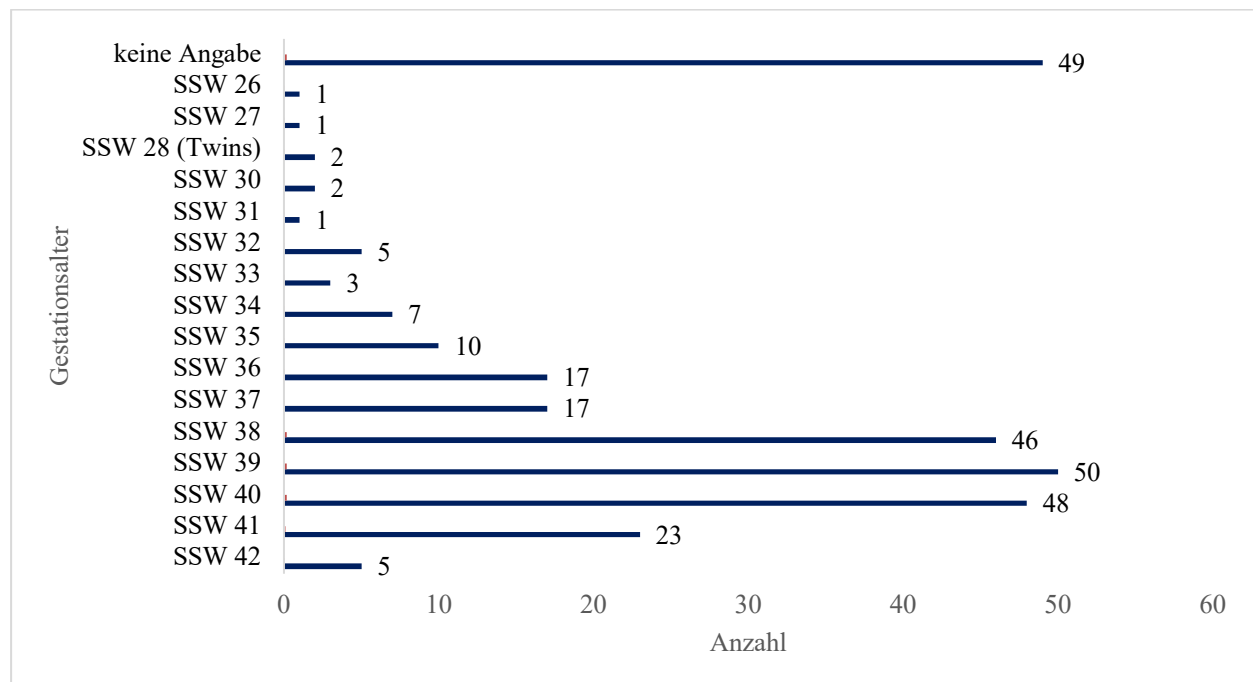


Abbildung 3.3 Gestationsalter der in die Studie eingeschlossenen Kinder bei Geburt, n=287

Die weiteren Charakteristika der eingeschlossenen Kinder sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2 Kindliche Charakteristika bei der Geburt (a Median; b Interquartilsabstand; c Minimum und Maximum)

| Kindliche Charakteristika | |
|----------------------------------|---|
| Geschlecht | n=287 |
| Weiblich | 127 (44,3%) |
| Männlich | 160 (55,7%) |
| Alter | n=287 8 ^a (4-13) ^b (0-16) ^c |
| Geburtsgewicht | n=274 3282,5 ^a (2942,5-3710) ^b (590-5500) ^c |
| Länge | n=268 51 ^a (49-53) ^b (29-58) ^c |
| Kopfumfang | n=230 35 ^a (34-36) ^b (23,0-39) ^c |
| SSW bei Geburt | n=238 39 ^a (37,1-40) ^b (26+5-42+1) ^c |

3.5. Altersverteilung der Mütter

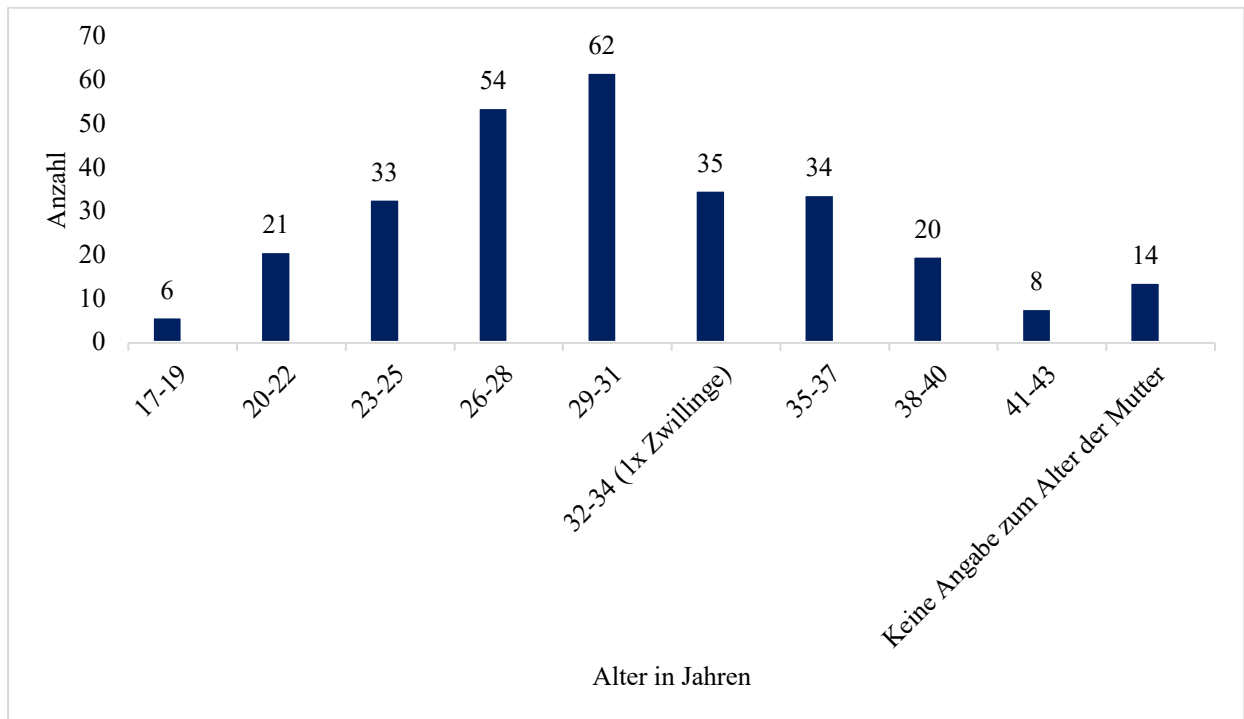


Abbildung 3.4 Alter der Mutter bei Geburt des in die Studie eingeschlossenen Kindes

Das Durchschnittsalter der Mütter lag zu Beginn der Schwangerschaft bei 29,83 Jahren. Der Interquartilsabstand als Streuungsmaß der Daten ist 7 (33-26), der Median liegt bei 30 Jahren. Es zeigt sich somit eine homogene Altersverteilung um den Median.

3.6. Arzneimittelannahme in der Schwangerschaft

Auf 124 der 287 zurückgeschickten Fragebögen wurde eine Arzneimittelannahme dokumentiert, darunter befanden sich zwei Fragebögen aus einer Zwillingschwangerschaft. Auf 151 Fragebögen wurde explizit angegeben, dass keine Arzneimittel eingenommen wurden und auf 12 Fragebögen wurde keine Angabe zur Arzneimittelanamnese gemacht. Wie in Abbildung 3.5 dargestellt, wurden in 53 Fällen keine Angaben zum Einnahmezeitraum gemacht. Bei 34 Teilnehmern wurde angegeben, dass sie sich nicht an den Zeitraum erinnern konnten. Eine Dauermedikation wurde von 59 Müttern eingenommen. Im ersten Trimenon erfolgte in 32 Schwangerschaften eine Arzneimittelannahme. Eine übergreifende Einnahme im ersten und zweiten Trimenon wurde in 7 Fällen berichtet. Im zweiten Trimenon wurde von 22 Müttern eine Arzneimittelannahme angegeben und übergreifend im zweiten und dritten Trimenon bei 17 Schwangerschaften. Im dritten Trimenon wurden 39 Arzneimittelannahmen berichtet.

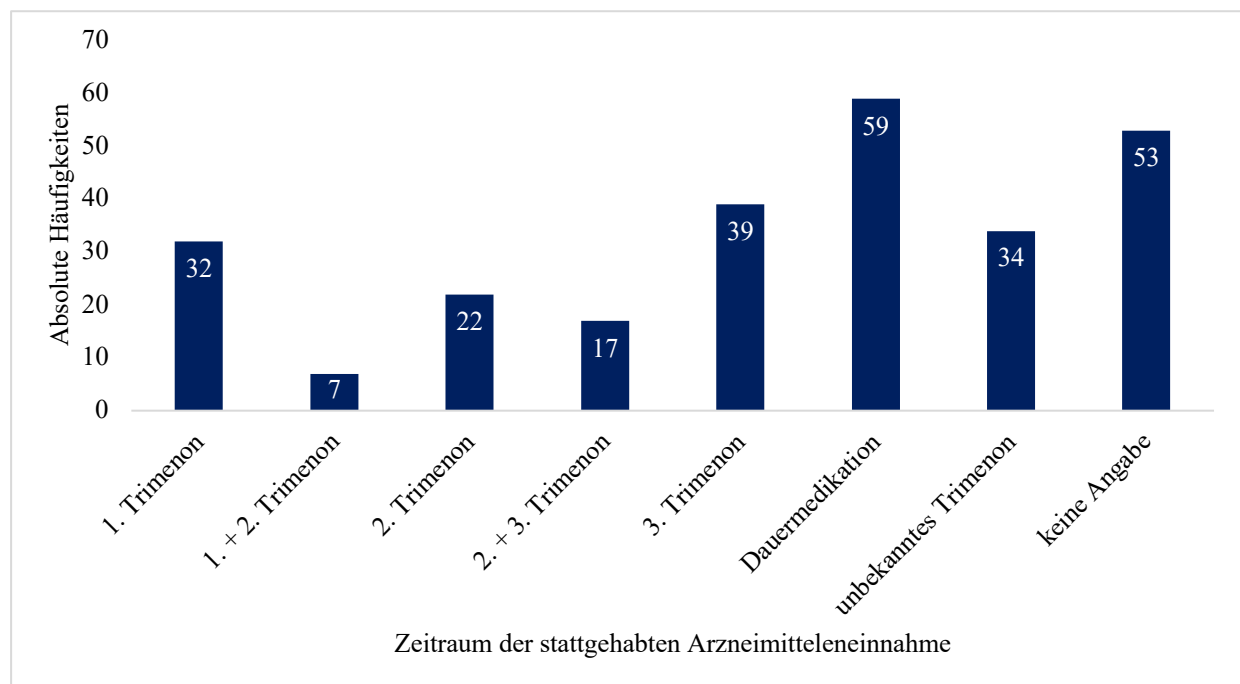


Abbildung 3.5 Überblick über die Anzahl der angegebenen Arzneimittel in Bezug auf den Einnahmezeitraum während der Schwangerschaft

Insgesamt wurden auf dem Fragebogen 264 Arzneimittelannahmen angegeben. Eine Mutter berichtete von einer präkonzeptionellen Methotrexateinnahme. Einen Überblick über die einzelnen Arzneimittelgruppen und Wirkstoffe, welche in der Erhebung angegeben wurden, gibt Abbildung 3.6.

In 18 Fällen wurde eine der jeweiligen Mutter unbekannte Arzneimittelannahme in der

Schwangerschaft angegeben, dies entspricht 6,8% aller in der Schwangerschaft eingenommenen Arzneimittel.

Die drei häufigsten eingenommenen Substanzen, welche auf den Fragebögen dokumentiert wurden, waren Magnesium (9,1%), Vitaminpräparate (8,7%) und L-Thyroxin (8,3%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der in der Schwangerschaft eingenommenen Arzneimittel (n=263). Bei 63 von 124 Fragebögen mit einer dokumentierten Arzneimittelaufnahme wurde eine Monotherapie berichtet. 61 Studienteilnehmer gaben mehrere Arzneimittel an, welche in der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Die Gruppe der Antibiotika betrifft in jeweils drei Schwangerschaften eine Behandlung mit Amoxicillin, Fosfomycin und Cefuroxim. Zwei Schwangere gaben Erythromycin an und eine Ampicillin/Sulbactam. In 8 Fällen wurden keine näheren Angaben zum eingenommenen Präparat gemacht.

Hinsichtlich Folsäureaufnahme in der Schwangerschaft gaben 18 Mütter ein entsprechendes Monopräparat an und 23 Mütter berichteten über Kombinationspräparate mit weiteren Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln.

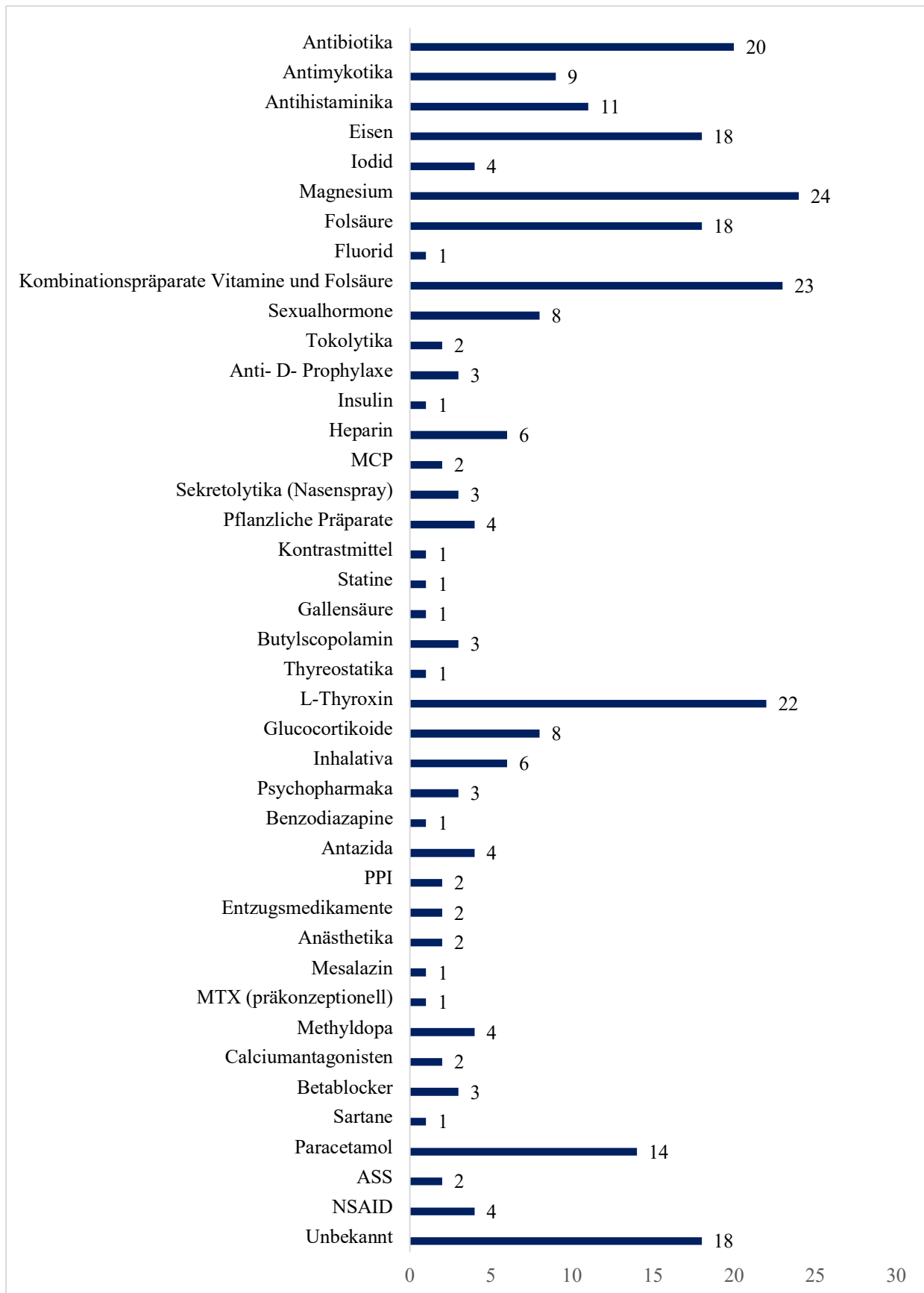


Abbildung 3.6 Übersicht der angegebenen Medikamentengruppen mit Angabe der absoluten Häufigkeiten

Die bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit einer arteriellen Hypertonie, Nierendysplasie oder Nierenhypoplasie berichteten Arzneimittel werden in Tabelle 3.3 näher aufgeführt.

Tabelle 3.3 Berichtete pränatale Arzneimittelexposition bei Kindern und Jugendlichen mit einer der Indikatordiagnosen

| Diagnostizierter Hypertonus | Pränatale Arzneimittelexposition | Dosierung und Einnahmezeitraum |
|--|---|---|
| N1618 | Antibiotikum (nicht näher definiert, bei Chlamydieninfektion) | SSW 12+2 bis 13+2 |
| N1178 | Fosfomycin trometamol | Einmalgabe in der SSW 16+0, 3g |
| N1178 | Magnesium | unklar |
| N1178 | Folsäure | Beginn SSW 8+2 |
| N0307 | Fosfomycin trometamol | Einmalgabe, unklarer Einnahmezeitraum |
| N0307 | Folsäure | unklar |
| N0214 | Dimenhydrinat | 1 Trimenon insgesamt 7x je 1 Zäpfchen nach Bedarf |
| N0214 | Paracetamol | Gelegentlich, kein genauer Zeitraum |
| N1505 | Dimenhydrinat | 1 Trimenon |
| N1505 | Cetirizin | 2 Trimenon |
| N1505 | Metoclopramid | 1 Trimenon |
| N1505 | Loratadin | 2 Trimenon |
| N1505 | Magnesium | 3 Trimenon |
| N1618 | Eisenpräparat | SSW 16+4 bis 20+4 |
| N1063 | Eisenpräparat | Longterm exposure |
| N1063 | Vitaminpräparat | Longterm exposure |
| N1178 | Eisenpräparat | unklar |
| N1457 | Iodid | 3 Trimenon |
| N1457 | Vitaminpräparat | unklar |
| N1618 | Magnesium | 300mg, 2 + 3 Trimenon |
| N1465 | Folsäure | unklar |
| N1677 | Folsäure | unklar |
| N1430 | Progesteron | 1 Trimenon |
| N1804 | Anti-D-Immunglobulin | 28. SSW |
| N1618 | Insulin | 3 Trimenon |
| N0825 | L-Thyroxin | 0,1mg, Zeitraum unklar |
| N0538 | Betamethason | unklar |
| N1368 | Hydrotalcid | unklar |
| N0871 | Paracetamol | 2x in Schwangerschaft, unklarer Zeitraum |
| N0043 | Paracetamol | SSW 33+3 – 35+2 |
| Diagnostizierte Nierendysplasie | Pränatale Arzneimittelexposition | Dosierung und Einnahmezeitraum |
| N0007 | Cefuroxim | SSW 24+3 bis 25+4 |
| N0007 | Paracetamol | SSW 24 – 33 |
| N1060 | Cotrimazol | unklar |

| | | |
|---|---|---|
| N1060 | Magnesium | unklar |
| N1505 | Dimenhydrinat | 1 Trimenon |
| N1505 | Cetirizin | 2 Trimenon |
| N1505 | Loratadin | 2 Trimenon |
| N1505 | Metoclopramid | 1 Trimenon |
| N1505 | Magnesium | 3 Trimenon |
| N0780 | Eisenpräparat | unklar |
| N0780 | Iodid | unklar |
| N0080 | Eisenpräparat | SSW 25 bis 29+4 |
| N0080 | Magnesium | 100mg, ab der 25. SSW |
| N0080 | Vitaminpräparat | Longterm exposure |
| N0080 | Progesteron | SSW 1-12 |
| N0080 | L-Thyroxin | Longterm exposure, 0,1mg |
| N0388 | Eisenpräparat | unklar |
| N0388 | Magnesium | unklar |
| N0388 | L-Thyroxin | 0,15mg, Zeitraum unklar |
| N1142 | Magnesium | unklar |
| N1465 | Folsäure | unklar |
| N1552 | Folsäure | unklar |
| N0162 | Vitaminpräparat | Ab SSW 8-9 bis zum Ende |
| N0162 | L-Thyroxin | SSW 1 – 38, 0,025mg |
| N1234 | Progesteron | 1 Trimenon |
| N0229 | Paracetamol | 500mg, unklarer Zeitraum |
| N0071 | Certoparin natrium | 5+6 bis 40. SSW |
| N1325 | Butylscopolamin | unklar |
| N1325 | Progesteron | unklar |
| N1325 | Fenoterol | unklar |
| N1325 | Diazepam | unklar |
| N1325 | Methyldopa | unklar |
| N1325 | Verapamil | unklar |
| N0347 | L-Thyroxin | longterm exposure, 0,15mg |
| N0291 | L-Thyroxin | SSW 13 – 39+1, 0,05mg |
| N0194 | L-Thyroxin | SSW 1 - 40, 0,05mg |
| N0194 | Methyldopa | SSW 1 – 40, 250mg |
| N0825 | L-Thyroxin | 0,1mg, Zeitraum unklar |
| N0169 | L-Thyroxin | SSW 1 – 37+3, 0,1mg |
| N0169 | Bisoprolol | SSW 1 – 37+3, 5mg |
| N0596 | L-Thyroxin | SSW 1 – 36+5, 0,075mg |
| N0507 | Betamethason s.c. | 32. SSW |
| N1032 | Methyldopa | SSW 1 – 40, 250mg |
| N0071 | Acetylsalicylsäure | SSW 8+5 – 35+6 |
| Diagnostizierte Nierenhypoplasie | Pränatale Arzneimittelexposition | Dosierung und Einnahmezeitraum |
| N0173 | Antibiotikum (nicht näher definiert) | Im dritten Trimenon, nach diagnostizierter Nierenagenesie |
| N0094 | Cefuroxim | 1 Trimenon, 250mg |
| N0094 | Erythromycin | 2 Trimenon, 500mg |
| N0094 | Metoclopramid | 1 Trimenon |
| N0094 | Pantozol | 1 + 2 Trimenon |
| N0094 | Vitaminpräparat (Nausema) | 1 Trimenon |

| | | |
|-------|----------------------|----------------------------|
| N0204 | Erythromycinsalbe | 2 Trimenon für 4Wochen |
| N0668 | Cetirizin | longterm exposure |
| N0006 | Eisenpräparat | unklar |
| N0006 | Iodid | Longterm exposure |
| N0006 | Vitamin B12 s.c. | 80mg, longterm exposure |
| N0006 | Vitaminpräparat | Longterm exposure |
| N0006 | L-Thyroxin | Longterm exposure, 0,075mg |
| N1722 | Eisenpräparat | unklar |
| N1178 | Eisenpräparat | unklar |
| N1178 | Magnesium | unklar |
| N1178 | Folsäure | Beginn SSW 8+2 |
| N1722 | Magnesium | unklar |
| N1722 | Paracetamol | 1 Trimenon, 500mg |
| N0016 | Folsäure | unklar |
| N1552 | Folsäure | unklar |
| N1722 | Folsäure | unklar |
| N1291 | Vitaminpräparat | Longterm exposure |
| N1291 | Tiotropiumbromid | Longterm exposure |
| N1291 | Budesonid;Formoterol | Longterm exposure |
| N0166 | Vitaminpräparat | Longterm exposure |
| N0204 | Anti-D-Immunglobulin | unklar |
| N0166 | Kontrastmittel (CT) | 3 SSW |
| N0173 | Butylscopolamin | 3 Trimenon |
| N0173 | Paracetamol | 3 Trimenon |
| N0094 | Prednisolon | SSW 1 – 34, 10-20mg |
| N1368 | Hydrotalcid | unklar |
| N0204 | Paracetamol | 2 Trimenon |
| N0094 | Benzydamin | 1 Trimenon |

3.7. Pränatale Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren und NSAID

Eine der Schwangeren hatte 50 mg Losartan als Dauermedikation aufgrund einer vorbekannten arteriellen Hypertonie eingenommen. Im Rahmen der U8 Untersuchung wurde bei dem damals 4-jährigen Kind eine Hämaturie diagnostiziert und es erfolgte die Vorstellung in der kindernephrologischen Sprechstunde zur weiteren Abklärung bei persistierender Mikrohämaturie. Sonographisch ergab sich der Verdacht auf eine Doppelniere links und eine Nierendysplasie. Bei bekannter Glomerulonephritis der Mutter erfolgte eine genetische Untersuchung des Kindes mit Nachweis einer heterozygoten pathogenen Variante im COL4A5-Gen, sodass ein Alport-Syndrom diagnostiziert wurde.

Die Einnahme von ACE-Hemmern wurde in keinem Fall berichtet.

Die Einnahme von Ibuprofen wurde in drei Schwangerschaften angegeben. In einem der Fälle konnten keine näheren Angaben zum Zeitpunkt der Einnahme gemacht werden, es wurde jedoch beschrieben, dass einmalig 400 mg Ibuprofen eingenommen wurden. Bei dem zugehörigen Kind wurde im KfH eine Hufeisenniere diagnostiziert. Bei einer zweiten Mutter erfolgte die Ibuprofen-Einnahme im zweiten Trimenon. Insgesamt habe die Schwangere 3-4 mal 300 mg Ibuprofen eingenommen. Die Behandlung des Kindes im KfH erfolgte aufgrund einer stattgehabten Nephrolithiasis. Zum Untersuchungszeitpunkt stellten sich die Nieren unauffällig dar ohne Nachweis einer Nephrolithiasis oder anderweitiger Pathologien. Bei einer dritten Mutter konnten ebenfalls keine Angaben zum Einnahmezeitraum gemacht werden, insgesamt seien während der gesamten Schwangerschaft drei mal 400 mg Ibuprofen eingenommen worden. Beim Kind ist eine Innenohrschwerhörigkeit bekannt, daher erfolgte die Vorstellung im KfH zum Ausschluss einer Nephropathie bei möglicher syndromaler Erkrankung (z.B. Alport-Syndrom), die Nieren stellten sich unauffällig dar.

Das bei Halsbeschwerden lokal angewandte Benzydamin aus der Klasse der NSAID wurde in einer Schwangerschaft im ersten Trimenon eingenommen, Anwendungsdauer und Häufigkeit wurden nicht näher beschrieben. Bei dem zugehörigen Kind wurden eine Schrumpfniere sowie ein congenitaler vesikoureteraler Reflux diagnostiziert. Benzydamin hemmt weder die Cyclooxygenasen noch die Lipoxygenasen sondern wirkt unter anderem über eine Hemmung der Phospholipase A2. Durch eine gezielte lokale Therapie der Entzündungssymptome hat Benzydamin kaum systemische Effekte (103, 104), sodass nicht von einer Fetotoxizität auszugehen ist.

3.7.1. Einnahme weiterer Nicht-Opioid-Analgetika

Zwei Mütter berichteten über subanalgetische (low-dose) Einnahmen von Azetylsalizylsäure. In einem Fall betraf es 100 mg ASS im zweiten und dritten Trimenon aufgrund einer Präeklampsie und Plazentainsuffizienz in einer vorherigen Schwangerschaft. Beim Kind wurden eine Doppelniere sowie ein vesikoureteraler Reflux und eine ektope Ureterozele links diagnostiziert. Im zweiten Fall wurde Azetylsalizylsäure 100 mg aufgrund einer Thrombophilie der Mutter als Dauermedikation zweimal täglich während der gesamten Schwangerschaft eingenommen. Das Kind wies eine beidseitige Nierendysplasie mit zystischer Degeneration rechts auf.

14 Schwangere berichteten über die Einnahme von Paracetamol. In sieben Fällen konnten keine näheren Angaben zum Expositionszeitraum gemacht werden, in zwei dieser Schwangerschaften wurde eine längere Einnahme von einer und zwei Wochen beschrieben. Bei den Kindern wurden zum einen eine Innenohrschwerhörigkeit und zum anderen eine Nephritis diagnostiziert. Die übrigen Patientinnen gaben eine gelegentliche Einnahme an, bei den zugehörigen Kindern wurden in zwei Fällen Fehlbildungen der Niere diagnostiziert. Ein Kind wies eine autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung auf, das andere Kind eine Nierendysplasie.

In sieben Fällen wurden Angaben zum Expositionszeitraum gemacht. In drei Schwangerschaften erfolgte die Einnahme von Paracetamol im dritten Trimenon. Bei einem Kind wurde eine Nierenagenesie festgestellt, ein zweites Kind wies eine beidseitige Nierendysplasie auf und bei dem dritten Kind bestand eine arterielle Hypertonie sowie ein stattgehabtes Hämolytisch-Urämisches-Syndrom. Zwei Mütter berichteten eine Paracetamoleinnahme im zweiten Trimenon, die zugehörigen Kinder waren zur Kontrolle bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen und zum Ausschluss eines Alport-Syndroms im KfH vorstellig. Eine Exposition sowohl im ersten als auch im zweiten Trimenon wurde durch eine Mutter berichtet, bei deren Kind eine Hämaturie diagnostiziert wurde. Im ersten Trimenon wurde eine gelegentliche Einnahme von Paracetamol dokumentiert. Das Kind wies eine einseitige Nierenagenesie auf.

3.8. Antwortverhalten

3.8.1. Response-Rate

Insgesamt betrug die positive Response-Rate mit 287 Zusagen von 1660 mutmaßlich beim Empfänger angekommenen Fragebögen 17,3%, die negative Response-Rate mit 60 proaktiven Absagen betrug 3,6%. Von 79,1% der kontaktierten Patienten ging keine Antwort ein.

Die Response-Rate innerhalb der Altersgruppen war bei den jüngsten Teilnehmern mit 25% am höchsten, siehe Tabelle 3.4. Die mit 7,5% niedrigste Response-Rate fand sich bei den Kindern im Alter von 8 Jahren, sodass kein durchgehender Abfall der Response-Rate mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Schwangerschaft zu beobachten ist. Auch in den Altersgruppen, nach welchen der Versand der Anschreiben erfolgte, ist die Response-Rate in der mittleren Altersgruppe (6-12 Jahre) am geringsten. Bezogen auf die Gesamtzahl der angeschriebenen Patienten konnte mit 1,2% die höchste Response-Rate in der ältesten Altersgruppe (13-16 Jahre) nachgewiesen werden.

Tabelle 3.4 Antwortverhalten nach Alter des Kindes bei Studienbeginn

| Alter des Kindes in Jahren bei Beginn der Studie in Jahren | Response Rate der Teilnehmer der Altersgruppe in Bezug auf die Gesamtzahl der kontaktierten Patienten, % | Anzahl der angeschriebenen Patienten pro Altersgruppe | Response Rate bzgl. Teilnahme innerhalb der Altersgruppe, % (n=) | Response Rate bzgl. proaktiver Absage innerhalb der Altersgruppe, % (n=) |
|--|--|---|--|--|
| 0 | 0,50 | 36 | 25,0 (9) | 2,8 (1) |
| 1 | 1,20 | 83 | 22,9 (19) | 4,8 (4) |
| 2 | 1,00 | 79 | 20,3 (16) | 5,0 (4) |
| 3 | 1,60 | 107 | 24,3 (26) | 4,7 (5) |
| 4 | 1,10 | 99 | 18,2 (18) | 1,0 (1) |
| 5 | 1,30 | 90 | 23,3 (21) | 0,0 |
| 6 | 0,80 | 112 | 12,5 (14) | 5,4 (6) |
| 7 | 0,70 | 109 | 11,0 (12) | 0,0 |
| 8 | 0,50 | 120 | 7,5 (9) | 4,2 (5) |
| 9 | 0,80 | 97 | 14,4 (14) | 4,1 (4) |
| 10 | 1,00 | 80 | 20,0 (16) | 1,3 (1) |
| 11 | 1,30 | 100 | 21,0 (21) | 2,0 (2) |
| 12 | 0,80 | 91 | 15,4 (14) | 2,2 (2) |
| 13 | 1,20 | 99 | 20,2 (20) | 7,1 (7) |
| 14 | 1,10 | 122 | 14,8 (18) | 4,1 (5) |
| 15 | 1,10 | 111 | 15,3 (17) | 5,4 (6) |
| 16 | 1,40 | 125 | 18,4 (23) | 5,6 (7) |

Betrachtet man die Response-Rate innerhalb der einzelnen Altersgruppen, so zeigt sich die höchste Teilnehmerate mit 22,3% in der jüngsten Altersgruppe (0-5 Jahre), siehe Tabelle 3.5.

Tabelle 3.5 Response-Rate der Teilnehmer nach angeschriebenen Altersgruppen

| | Altersgruppe 0-5 | Altersgruppe 6-12 | Altersgruppe 13-16 |
|--|------------------|-------------------|--------------------|
| Response Rate der Teilnehmer in Bezug auf die Gesamtzahl der kontaktierten Patienten | 1,12% | 0,80% | 1,20% |
| Response Rate Bezug auf die Teilnehmer innerhalb der Altersgruppen | 22,30% | 14,50% | 17,20% |

Mittels logistischer Regression wurde der Einfluss des Alters (0-16 Jahre) auf die Response-Rate der Studienteilnehmer analysiert. Ein signifikanter Effekt konnte nicht nachgewiesen werden, siehe Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Einfluss des Alters bei Studienbeginn auf die Response-Rate

| | OR (KI 95%) | Koeffizienten | p-Wert | Koeffizienten Intercept | OR Intercept (KI 95% Intercept) |
|-------|---------------------|---------------|--------|-------------------------|----------------------------------|
| Alter | 0,979 (0,953-1,006) | -0,021 | 0,128 | -1,388 | 0,2 (0,192- 0,322) |

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Die Response-Rate der Teilnehmer mit einer der Indikatordiagnosen in Bezug auf die Gesamtzahl der angeschriebenen Patientinnen und Patienten (n=1660) lag bei der Nierendysplasie bei 3,1%. Die Response-Rate bei Teilnehmern mit Nierenhypoplasie lag bei 1,9% und die der Teilnehmer mit einem diagnostizierten Hypertonus bei 2,1%.

3.8.2. Arzneimittelanamnese und Detailangaben

Bei 193 (73,1%) von insgesamt 264 eingenommenen Arzneimitteln wurden nähere Angaben gemacht, wie das Datum der Einnahme, die Häufigkeit, Indikation oder andere Umstände im Zusammenhang mit der Anwendung. Diese näheren Angaben zeigten eine deutliche Variabilität in der Detailgenauigkeit.

Lediglich bei 46 Arzneimittelanwendungen aus 32 Fragebögen waren die Angaben zu Dosierung und Einnahmeintervall vollständig. Abbildung 3.7. gibt einen Überblick zur Vollständigkeit der Arzneimittelanamnesen nach Alter des Kindes sowie zu Detailangaben zum Schwangerschaftsverlauf oder zu pränatalen Ultraschalluntersuchungen.

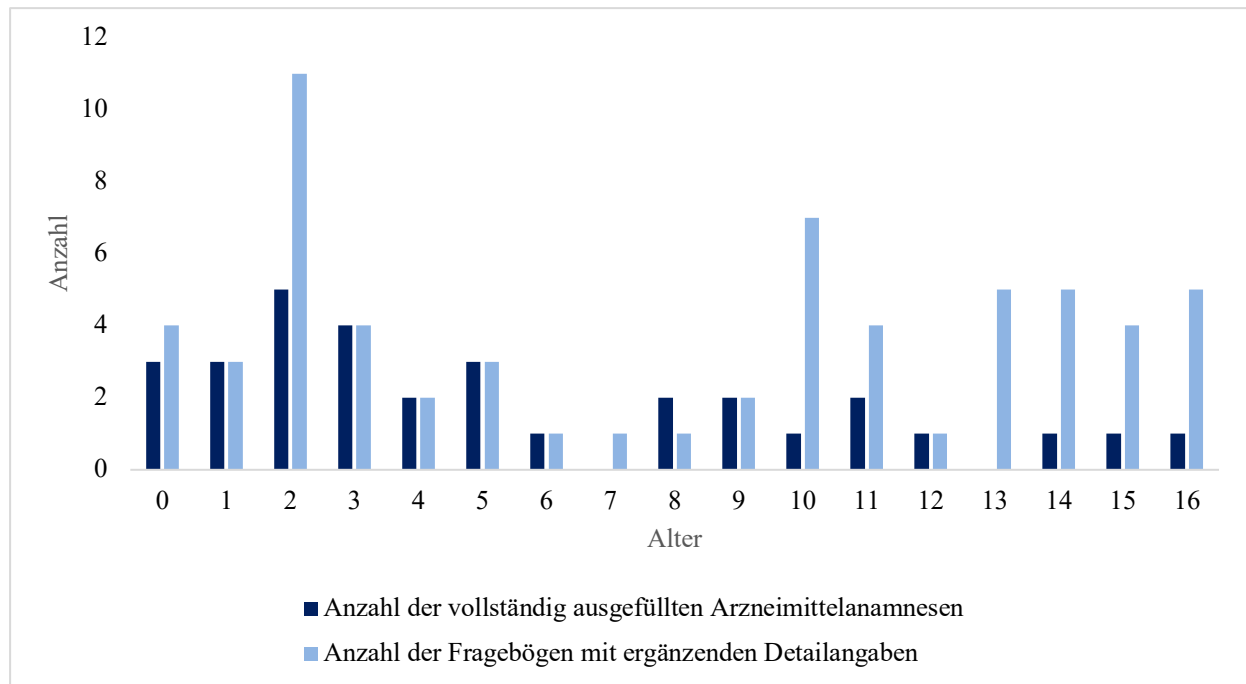


Abbildung 3.7 Anzahl der vollständig Ausgefüllten Arzneimittelanamnesen sowie die Anzahl der Fragebögen mit ergänzenden Detailangaben nach Alter des Kindes in Jahren bei Studienbeginn

Von den 287 zurückgesandten Fragebögen wurden in 168 Fällen die Angaben zum Kind und zur Mutter, sowie die durch Ankreuzen zu beantwortenden Fragen zu Befunden in der Schwangerschaft vollständig ausgefüllt. Auf 60 Fragebögen wurden bei der Abfrage nach Details zu auffälligen Ultraschallbefunden weitere Einzelheiten dokumentiert. In 119 der 287 zurückgesandten Fragebögen fehlten verschiedene Angaben zu den Befunden in der Schwangerschaft oder zu den Teilnehmern selbst mit ausgeprägter Varianz der nicht ausgefüllten Felder. Insgesamt fehlten bei 41,4% der Fragebögen eine oder mehrere Angaben. Bezogen auf die Altersgruppen zeigte sich allenfalls ein leichter Anstieg von fehlenden Angaben mit zunehmendem Abstand zur Schwangerschaft, wie Abbildung 3.8. veranschaulicht.

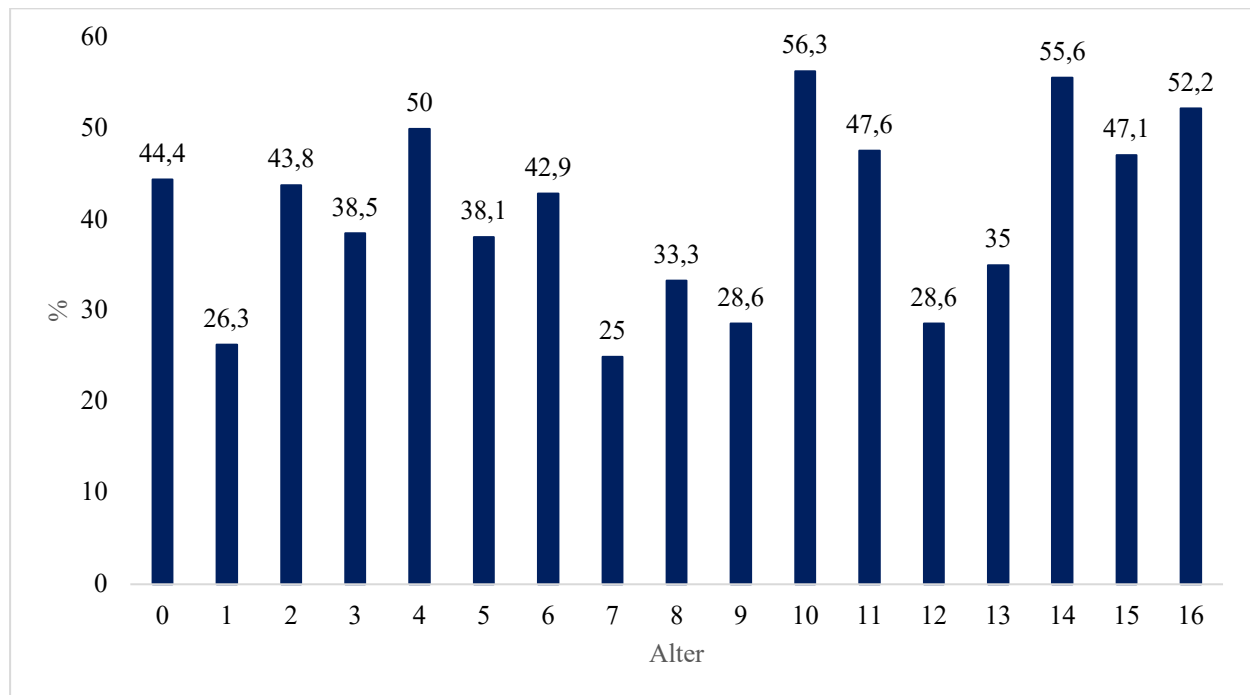


Abbildung 3.8 Prozentualer Anteil der Fragebögen mit fehlenden Angaben an Gesamtzahl der Antworten in der Altersgruppe

Zusätzlich erfolgte eine Betrachtung des Antwortverhaltens hinsichtlich der Grunderkrankung der Mutter. Insgesamt dokumentierten 50 Mütter eine sie betreffende Diagnose. Neun von ihnen litten selbst unter einem Hypertonus oder einer chronischen Nierenerkrankung. Eine signifikant höhere Anzahl vollständig ausgefüllter Fragebögen bei Müttern, die selbst an einer Nierenerkrankung oder einem Hypertonus litten, konnte durch einen Chi-Quadrat-Test nicht festgestellt werden ($p=0,679$).

4. Diskussion

4.1. Zu den Ergebnissen

Diese Studie soll dazu beitragen, die Risiken einer pränatalen Exposition von RAAS-Inhibitoren und NSAIDs in Hinblick auf Langzeitauswirkungen, die neonatal gegebenenfalls noch nicht erkennbar sind und erst im weiteren Verlauf auftreten, genauer einschätzen zu können. Außerdem soll die Aussagekraft retrospektiver Befragungen zur pränatalen Arzneimittelexposition als potenzielle Krankheitsursache bei Patienten großer pädiatrischer Spezialambulanzen bewertet werden.

4.1.1. Hauptfragestellungen

Aufgrund der im Folgenden in Abschnitt 4.2 dargelegten Einschränkungen haben die Ergebnisse der vorliegenden explorativen Studie unsere Erwartungen hinsichtlich Beantwortung der Hauptfragestellungen nicht erfüllt.

Zum einen sollte das Risiko möglicher nephrologischer Langzeitfolgen einer pränatalen Exposition von RAAS-Inhibitoren oder NSAID in der zweiten Schwangerschaftshälfte quantifiziert werden. Zum anderen war es ein Anliegen dieser Studie, den sensiblen pränatalen Expositionszeitraum für die die Entwicklung einer Nierendysplasie, einer Nierenhypoplasie oder eines Hypertonus im Kindes- und Jugendalter zu präzisieren.

Die fetotoxische Wirkung von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten wird auf die Hemmung der RAAS-Aktivität im fetalen Kreislaufsystem bei mütterlicher Therapie im 2. oder 3. Trimenon zurückgeführt (105). Der dadurch verminderte renale vaskuläre Tonus beim Feten führt zu einer Hemmung der Urinbildung, infolgedessen ein Oligo- oder Anhydramnion als indirektes Frühzeichen einer fetalen Nierenschädigung auftreten kann. Die unter 1.10. näher dargestellten Fallberichte zeigen postpartale Schädigungen der Nieren mit einer reversiblen Anurie nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern im 3. Trimenon und Entwicklung einer Niereninsuffizienz mit Proteinurie oder eines Hypertonus im Kindes- oder Jugendalter. Auch nach intrauteriner Exposition mit AT1-Antagonisten, die über einen prinzipiell ähnlichen Mechanismus wirken, wurden ähnliche Effekte beobachtet.

Von einer Mutter wurde eine (Dauer-)Therapie mit einem Sartan während der Schwangerschaft

berichtet. Da bei dem betroffenen Kind ein genetisch gesichertes Alport-Syndrom besteht, ist in diesem Fall nicht von einer toxisch bedingten Nephropathie auszugehen. Weitere Einnahmen von RAAS-Inhibitoren in der Schwangerschaft im Zusammenhang mit den Studiendiagnosen bei den Kindern wurden nicht berichtet, vergleiche Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1 Gegenüberstellung der Indikator diagnosen und der zu untersuchenden Medikamentengruppen

| Diagnose | Absolute Anzahl der Diagnose unter den Teilnehmern | Absolute Anzahl der Einnahme von RAAS-I unter den Teilnehmern mit der Indikator diagnose | Absolute Anzahl der Einnahme von NSAID unter den Studienteilnehmern mit der Indikator diagnose |
|------------------|---|---|---|
| Nierendysplasie | 52 | 0 | 0 |
| Nierenhypoplasie | 32 | 0 | 0 |
| Hypertonus | 35 | 0 | 0 |

Aus dem untersuchten Patientenkollektiv ergibt sich also kein Hinweis auf ein gehäuftes Vorkommen einer pränatalen Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Nierendysplasie, Nierenhypoplasie oder einem Hypertonus im Kindes- und Jugendalter.

Auch in Bezug auf die Gruppe der untersuchten NSAID (selektive und nicht-selektive COX-Inhibitoren) lassen sich die ursprünglichen Hauptfragestellungen dieser Arbeit nicht beantworten. Tabelle 4.1 zeigt auch in dieser Arzneimittelgruppe, dass sich kein Hinweis auf ein gehäuftes Vorkommen im Zusammenhang mit den Indikatorpathologien im untersuchten Patientenkollektiv ergibt. Langzeitfolgen nach pränataler NSAID Exposition sind im Kindes- und Jugendalter anhand der vorliegenden Daten in Bezug auf eine renale Schädigung nicht quantifizierbar.

Auch ein sensibler Expositionszeitraum lässt sich anhand der erhobenen Daten nicht eruieren. Eine Studie des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin analysierte 190 prospektive und retrospektive Schwangerschaftsberichte, in welchen eine Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren vorlag (106), bei 59 dieser Schwangerschaften lag eine renale Fetopathie vor, welche durch die Einnahme eines RAAS-Inhibitors induziert war. Der Zeitpunkt der Exposition lag bei allen Schwangerschaften, in denen es zu einer Schädigung des Fetus kam, nach der 20. SSW. Des Weiteren konnte eine deutliche Erhöhung des Risikos einer Fetopathie durch Einnahme von AT1-Antagonisten (29,2%) im Vergleich zu den ACE-Inhibitoren (3,2%) gezeigt werden (106).

Ein sensibler Zeitraum der Entwicklung einer Nephropathie unter der Einnahme von NSAID kann ebenfalls nicht näher beschrieben werden, da unter den vier berichteten Fällen lediglich zwei Mütter eine grobe Angabe des Trimenons machten, in welchem die Medikation erfolgte. In dem einen Fall erfolgte die Einnahme im ersten Trimenon, in welchem bekanntermaßen kein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer toxisch induzierten Nephropathie besteht. Im zweiten Fall war das Kind aufgrund einer Nephrolithiasis im KfH in Behandlung, sodass sich klinisch kein Verdacht auf eine NSAID induzierte nephrotoxische Schädigung ergibt.

Eine fetotoxische Wirkung der NSAID ist im 3. Trimenon allgemein anerkannt. NSAID können über die COX-2 Hemmung zu einer fetalen Nierenstörung führen. Diagnostisch hinweisend ist ein Oligohydramnion. Fallberichte beschreiben Effekte auf die fetalen Nieren nach Exposition mit NSAID im 2. Trimenon (89, 100). Während im 3. Trimenon die potenzielle Fetotoxizität von NSAID allgemein anerkannt ist, ist die Datenlage zur Therapie im 2. Trimenon unzureichend. Etwa ab Beginn des 3. Trimenon sind diese Arzneimittel zu meiden (1).

Bisherige Studien und Fallberichte (93, 96, 99) haben gezeigt, dass die zu untersuchenden Arzneimittelgruppen ein eindeutiges fetotoxisches Potenzial aufweisen. Mit unserer Studie konnten wir aber dennoch keine auffällige Häufung pränataler Exposition gegenüber den Studien-Arzneimitteln bei den Kindern und Jugendlichen mit den Indikatordiagnosen feststellen. Dies kann auf den seit Jahren kommunizierten vorsichtigen Umgang mit diesen Arzneimittelgruppen in der zweiten Schwangerschaftshälfte zurückgeführt werden, welcher sich auch in den niedrigen Beratungszahlen des PVZ Embryonaltoxikologie zu einer diesbezüglichen Exposition widerspiegelt. Bei den RAAS-Inhibitoren besteht zwar im Vergleich zu anderen Antihypertensiva eine deutliche Mehrverordnung im reproduktionsfähigen Alter (15-49 Jahre), wie in Kapitel 1.8.2. näher aufgeführt. Die Beratungszahlen des PVZ Embryonaltoxikologie zeigen jedoch, dass gemessen an der Gesamtzahl aller Beratungen (z.B. im Jahr 2018, n=13.926, nur wenige Anfragen zu dieser Arzneimittelgruppe gestellt wurden, siehe auch Abbildung 4.1. Die Verordnungszahlen der NSAID sind hinsichtlich Anwendungshäufigkeit (im reproduktionsfähigen Alter) nur begrenzt informativ, da viele Arzneimittel dieser Gruppe frei verkäuflich sind. Allerdings war Ibuprofen im Jahr 2018 das meist verordnete Arzneimittel und auch weitere NSAID wie Diclofenac und Etoricoxib gehörten zu den 100 verordnungsstärksten Arzneimitteln in Deutschland (52). Auch zu dieser viel verordneten Arzneimittelgruppe erfolgten im PVZ Embryonaltoxikologie vergleichsweise wenige Anfragen, auch wenn bei Embryotox-Anfragen keine Rolle spielt, ob ein Arzneimittel frei verkäuflich oder rezeptpflichtig ist.

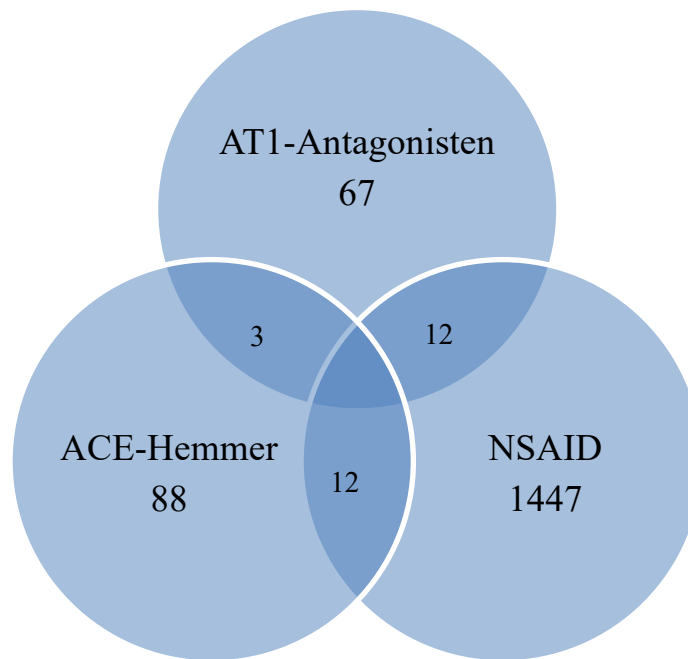


Abbildung 4.1 Anzahl der Beratungen im PVZ Embryonaltoxikologie im Jahr 2018 in Bezug auf die zu untersuchenden Arzneimittelgruppen ohne Einschränkung auf den Einnahmezeitraum in der Schwangerschaft. ⁴

4.1.2. Nebenfragestellungen

In Bezug auf einen Teil der Nebenfragestellungen lässt sich anhand der erhobenen Daten ebenfalls keine ausreichende Aussage treffen. So ist eine nähere Eingrenzung einer Mindestexpositionszeit oder einer Mindestdosis aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Außerdem wurden die Angaben zur Dosierung oder dem Expositionszeitraum nicht von allen Müttern vollständig angegeben, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten nicht gegeben war.

Generell stellt sich die Frage der Machbarkeit einer Studie, die auf der retrospektiven Datenerhebung von Müttern eines Patientenkollektivs einer großen pädiatrischen Spezialambulanz beruht.

Die Response-Rate der Studienteilnehmer lag mit 287 von 1660 mutmaßlich bei den Patientinnen und Patienten angekommen Briefen bei 17,3%. Von 79,1% der kontaktierten Patientinnen und Patienten erfolgte keine Rückmeldung und 3,6% lehnten eine Studienteilnahme explizit ab. Ein proportionaler Abfall der Response-Rate mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Schwangerschaft wurde nicht beobachtet. Das Alter der Studienteilnehmer hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Response-Rate (OR 0,979; 95% KI 0,953-1,006).

⁴ Die Zahlen aus den überlappenden Bereichen geben die Anzahl der Anfragen an, in denen eine Komedikation aus den betreffenden Arzneimittelgruppen eingenommen wurde.

Die Aussagekraft der Studie wird durch die geringe Fallzahl eingeschränkt, hinzu kommt eine weitere Verzerrung der Ergebnisse durch eine uneinheitliche Detailgenauigkeit und fehlende Angaben auf den Fragebögen.

41,4% der Fragebögen wurden unvollständig ausgefüllt. Die naheliegende Annahme abnehmender Detailgenauigkeit mit zunehmendem Abstand zur zurückliegenden Schwangerschaft konnte nicht bestätigt werden. Zwar zeigt Abbildung 3.7. eine erhöhte Anzahl vollständig erhobener Medikamentenanamnesen bei geringerem Abstand zur zurückliegenden Schwangerschaft, jedoch ist die Anzahl der Fragebögen mit Detailangaben zum Schwangerschaftsverlauf oder pränatalen Ultraschalluntersuchungen auch bei den länger zurückliegenden Schwangerschaftsanamnese vergleichbar hoch. Eine generelle Aussage darüber, dass eine lang zurückliegende Schwangerschaft bezüglich einer erfolgten Medikamentenanamnese schlechter erinnert wird als eine näher zurückliegende, ist anhand der Daten nicht möglich, dies verdeutlicht Tabelle 4.2, welche eine Übersicht der Fragebögen nach Altersgruppen der Kinder in Bezug auf fehlende Angaben, Detailangaben und die Anzahl der vollständigen Medikamentenanamnesen darstellt.

Tabelle 4.2 Übersicht der Fragebögen mit fehlenden Angaben, Detailangaben und genauer Medikamentenanamnese nach Alter des Kindes bei Studienbeginn

| Alter des Kindes | Anzahl der Fragebögen mit fehlenden Angaben in dieser Altersgruppe | Prozentualer Anteil der Fragebögen mit fehlenden Angaben an Gesamtzahl der Antworten der Altersgruppe | Anzahl der Fragebögen mit fehlender Angaben zur Arzneimittel-einnahme | Anzahl der Fragebögen mit Detailangaben | Anzahl der Fragebögen mit genauer Angabe der Dauer und Häufigkeit der Medikation |
|-------------------------|---|--|--|--|---|
| 0 | 4 | 44,40% | 1 | 4 | 3 |
| 1 | 5 | 26,30% | 1 | 3 | 3 |
| 2 | 7 | 43,80% | 0 | 11 | 5 |
| 3 | 10 | 38,50% | 1 | 4 | 4 |
| 4 | 9 | 50,00% | 1 | 2 | 2 |
| 5 | 8 | 38,10% | 1 | 3 | 3 |
| 6 | 6 | 42,90% | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 3 | 25,00% | 0 | 1 | 0 |
| 8 | 3 | 33,30% | 1 | 1 | 2 |
| 9 | 4 | 28,60% | 0 | 2 | 2 |
| 10 | 9 | 56,30% | 0 | 7 | 1 |
| 11 | 10 | 47,60% | 2 | 4 | 2 |
| 12 | 4 | 28,60% | 1 | 1 | 1 |

| | | | | | |
|----|----|--------|---|---|---|
| 13 | 7 | 35,00% | 1 | 5 | 0 |
| 14 | 10 | 55,60% | 1 | 5 | 1 |
| 15 | 8 | 47,10% | 0 | 4 | 1 |
| 16 | 12 | 52,20% | 0 | 5 | 1 |

Des Weiteren konnte keine wesentlich höhere Anzahl von Fragebögen mit fehlenden Angaben bei größerem Abstand zur befragten Schwangerschaft nachgewiesen werden. Auch die Anzahl der Fragebögen, in welchen keine Angabe zu einer Arzneimitteleinnahme gemacht wurde, unabhängig davon, ob diese erfolgt ist oder nicht, war mit wachsendem Abstand zur befragten Schwangerschaft nicht erhöht. Hieraus folgt, dass primär nicht der zeitliche Abstand zur Schwangerschaft als der limitierende Faktor einer unzureichenden Berichterstattung anzunehmen ist, sondern die individuell unterschiedliche Erinnerungsfähigkeit bzw. Erinnerungsbereitschaft der einzelnen Mütter. Eine signifikant bessere Erinnerungsbereitschaft konnte auch bei jenen Müttern nicht festgestellt werden, die selbst an einer der Indikatorerkrankungen litten ($p=0,679$). Ein weiterer Aspekt ist, dass die Erhebung der Daten mittels standardisiertem Fragebogen durch die Patientinnen und Patienten oder ihre Eltern erfolgte. Eine Erhebung durch geschultes Personal z.B. im Rahmen von „face to face“ oder telefonischer Befragung würde möglicherweise zu vollständigeren Datensätzen führen.

Zusammenfassend ist die Frage kritisch zu beantworten, ob eine retrospektive Befragung von Patienten aus großen klinisch-pädiatrischen Spezialambulanzen geeignet ist, pränatale Ursachen von Erkrankungen im Kindesalter zu erforschen.

Trotz Einbezug der kindernephrologischen Spezialambulanz einer der größten Universitätskliniken Europas mit überregionalem Einzugsgebiet und großem Patientenaufkommen ist eine Beantwortung der Hauptfragestellungen zur Quantifizierung und Spezifizierung des pränatalen Arzneimittelrisikos aufgrund einer zu geringen Fallzahl bei geringer Response-Rate und stark variierender Detailgenauigkeit der Antworten nicht möglich. Somit ist festzustellen, dass retrospektive Befragungen von Kindern und Eltern auch bei großen pädiatrischen Spezialambulanzen nicht unbedingt zielführend sind, um pädiatrische Erkrankungen und ihre mögliche Verursachung durch eine pränatale Arzneimittelexposition näher zu untersuchen.

4.2.Zur Methodik

4.2.1. Studiendesign

Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft beruhen weitgehend auf Beobachtungsdaten, welche entweder retrospektiv oder prospektiv erfasst werden. Prospektive Langzeitstudien bedürfen einer Beobachtungszeit von vielen Jahren und bergen das Risiko abnehmender Response-Raten mit Zunahme des Follow-Up-Zeitraums. Dies schränkt ihre Aussagefähigkeit zumal bei selten auftretenden Nebenwirkungen ein. Durch die in dieser Studie praktizierte Kombination von Behandlungsprotokollen einer großen kindernephrologischen Spezialambulanz mit Patienten-Interviews zu einer zurückliegenden Schwangerschaft sollte in einem gegenüber einem prospektiven Ansatz kürzeren Studienzeitraum Langzeitfolgen einer pränatalen Arzneimittelexposition beurteilt werden. Außer der geringen Rücklaufquote müssen verschiedene Aspekte der Datenqualität bei der Bewertung der Daten und der Angemessenheit der gewählten Methodik berücksichtigt werden.

4.2.2. Systematische Fehler (Bias)

Es gibt eine Vielzahl systematischer Fehler, die Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben können. Systematische Fehler sind eine besondere und ernstzunehmende Herausforderung für die Qualität der klinischen Forschung und können dazu führen, dass auch methodisch anspruchsvolle Untersuchungen zu Ergebnissen führen, die von den wahren Werten abweichen. Dies wird ausführlich in der internationalen und deutschen epidemiologischen Fachliteratur erörtert und ist allgemein bekannt (107). Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Bias näher dargestellt.

Datenerhebung

Die Datenerhebung in Bezug auf die Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft erfolgte durch einen einheitlichen Fragebogen, der durch die Mutter des betroffenen Kindes oder nach Angaben von dieser durch das Kind selbst ausgefüllt werden sollte. Genaue Angaben, durch wen der Fragebogen ausgefüllt wurde, liegen nicht vor. Es kann des Weiteren nicht beurteilt werden, ob die im Fragebogen gemachten Angaben seinerzeit protokolliert worden waren, d.h. dass die betroffene Mutter ihre Arzneimitteleinnahmen während der Schwangerschaft festgehalten hat, oder ob es sich um ein Gedächtnisprotokoll handelte. Retrospektive Studien sind für einen Messungsbias besonders anfällig, da dieser Bias stark abhängig vom Verfahren der Informationsbeschaffung ist. In der vorliegenden Studie erfolgte die Informationsgewinnung durch Laienangaben und eine Vordokumentation war nicht überprüfbar.

Teilnahmeverhalten

Eine hohe Teilnahmerate mindert das Risiko eines Selektionsbias. Das Teilnahmeverhalten im Vorhinein zu beeinflussen, ist jedoch schwierig und trotz guter Vorausplanung kann nicht gewährleistet werden, dass alle Probanden an der Studie teilnehmen. Eine Selbstselektion kann sich auch in dieser Studie ergeben haben. Unterschiedliche Beweggründe können dazu geführt haben, dass Personen an der Studie nicht teilnahmen. Ein Grund wäre zum Beispiel Schuldgefühl. Durch die indirekte Implikation einer möglichen Schuld, durch Einnahme eines Arzneimittels Folgeschäden bei dem eigenen Kind ausgelöst zu haben, wäre es möglich, dass Mütter eine Studienteilnahme ablehnten oder nicht antworteten. Um diesem Bias entgegenzuwirken wurde in den Anschreiben, welche dem Fragebogen beilagen, auf eine explizite Nennung der zu untersuchenden Arzneimittelgruppen verzichtet. Außerdem wurde eine Formulierung gewählt, die

die unverschuldete und behandlungsbedürftige Vorerkrankung der Mutter und nicht die Einnahme einer Medikation durch die Mutter im möglichen Zusammenhang mit kindlichen Nierenschäden oder einem Hypertonus beschreibt. Trotz der vorsichtigen Formulierung kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Annahme eines schuldhaften Verhaltens zur Nichtteilnahme an der Studie geführt hat.

Die generelle Erfahrung des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie spricht allerdings eher dafür, dass das Antwortverhalten von Studienteilnehmern eher in Richtung einer vermehrten Assoziation mit erinnerten Arzneimitteln durch die Eltern tendiert, da diese nach einer Ursache für die Erkrankung ihres Kindes suchen.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass in dem zur Erfassung der Daten genutzten Fragebogen keine Möglichkeit bestand anzugeben, ob sich an eine Medikamenteneinnahme oder einen Wirkstoff nicht erinnert werden konnte. Vereinzelt wurde auf den Fragebögen eine diesbezüglich unzureichende Erinnerung dokumentiert. Jedoch ist anzunehmen, dass einige Befragte die Studienteilnahme absagten oder nicht antworteten, da sie sich ihrer Meinung nach nicht ausreichend erinnerten.

Erinnerungsfähigkeit und Erinnerungsbereitschaft

Die Erinnerungsfähigkeit und Erinnerungsbereitschaft sind bei Studienteilnehmern unterschiedlich ausgeprägt. Erstere hat einen großen Einfluss in Bezug auf diese Studie. Da die mögliche Exposition bei der Befragung bis zu 16 Jahre zurücklag, scheint es fraglich, ob sich die Mütter noch im vollen Umfang und detailgenau an die Einnahme aller Arzneimittel und insbesondere an eine Bedarfsmedikation erinnerten. Auf der anderen Seite suchen die Menschen oftmals nach Kausalität, sodass eine Erinnerungsbereitschaft, insbesondere bei einem erkrankten Kind, als erhöht anzunehmen ist.

Da die zu untersuchenden Arzneimittelgruppen in der Befragung der Studienteilnehmer nicht explizit abgefragt wurden und auch unter den Antworten nicht übermäßig berichtet wurden, ist nicht von einer Verzerrung der Fall-Kohorte durch eine selektive Erinnerung auszugehen.

4.2.3. Fehlende und ungenügende Angaben

In 41,4% der Fälle wurden die Fragebögen unvollständig ausgefüllt und es fehlten z.B. Angaben zu kindlichen Charakteristika, wie Größe und Gewicht bei der Geburt. Dies kann zum einen auf eine unzureichende Dokumentation in den heimischen Unterlagen zurückgeführt werden, oder

zum anderen auf eine geringe Erinnerungsbereitschaft. Auf der anderen Seite wurden von einigen Teilnehmern ausführliche Krankenberichte und eigene Dokumente zum Schwangerschaftsverlauf dem Fragebogen beigelegt, die von einer hohen intrinsischen Motivation und der Suche nach Kausalität in Bezug auf die Erkrankung des Kindes zeugten. Eine Vergleichbarkeit der Daten ist durch den unterschiedlichen Grad der Vollständigkeit erschwert und lässt nur eine deskriptive Auswertung zu. Die im Fragebogen angegebenen Diagnosen der Kinder wurden durch eine Akteneinsicht im KfH genauer spezifiziert. Außerdem konnten die Krankheitsverläufe nachvollzogen und in einigen Fällen der Nachweis einer hereditären Genese der Erkrankung dokumentiert werden. Eine Verifizierung und exakte Beschreibung der Erkrankungen wurde so gewährleistet.

Die Unvollständigkeit und damit einhergehende Heterogenität der Datensätze kann auch durch die Ausführlichkeit des Fragebogens bedingt sein. Die Verwendung eines kürzeren Fragebogens hätte auf Kosten der Details möglicherweise zu einer höheren Response-Rate geführt.

Weitere Einflussfaktoren, wie z.B. mütterliches Rauchen oder familiäre Erkrankungen hätten durch Interviews gegebenenfalls ergänzt werden können. Eine Verifizierung viele Jahre zurückliegender Expositionen hätte dies jedoch auch nicht ermöglicht.

4.3. Abschließende Beurteilung

Die vorliegende Arbeit geht zum einen der Frage nach, ob es nach pränataler Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren oder NSAID vermehrt zu Langzeitfolgen mit Auftreten von Nierendysplasien, Nierenhypoplasien oder einem Hypertonus kommt. Zum anderen widmet sich die Studie der Machbarkeit bzw. der Aussagekraft von retrospektiven Befragungen der Familien von Patienten großer pädiatrischer Spezialambulanzen. Analysiert wurden zu diesem Zweck retrospektiv erhobene Angaben zu Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-16 Jahre, die im KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche angebunden sind. Von insgesamt 1660 mutmaßlich bei den Empfängern angekommenen Fragebögen wurden 287 an das PVZ Embryonaltoxikologie zurückgeschickt.

Einzelfallberichte und tierexperimentelle Studien weisen auf ein fetotoxisches Potenzial von RAAS-Inhibitoren und NSAID durch pränatale Exposition in der zweiten Schwangerschaftshälfte hin mit der Entwicklung von Nierendysplasien, Nierenhypoplasien oder einem Hypertonus im Kindes- und Jugendalter als Spätfolge.

Eine vermehrte pränatale Exposition von RAAS-Inhibitoren und NSAID bei Kindern und

Jugendlichen mit einer Nierendysplasie, Nierenhypoplasie oder einem Hypertonus konnte anhand der von uns erhobenen Daten nicht gezeigt werden. Die pränatale Einnahme der zu untersuchenden Arzneimittelgruppen wurde bei keinem Kind berichtet, welches an einer nicht genetischen Nierendysplasie, einer Nierenhypoplasie oder einem Hypertonus erkrankt ist. Das Risiko für Langzeitfolgen im Sinne der Entwicklung von Nierendysplasien, Nierenhypoplasien oder eines Hypertonus nach pränataler Exposition gegenüber RAAS-Inhibitoren oder NSAID ist anhand unserer Studienergebnisse nicht quantifizierbar.

Auch wenn anzunehmen ist, dass eine Exposition mit den Studien-Arzneimitteln im kritischen Schwangerschaftszeitraum in der Praxis vorkommt, zeigen die Beratungszahlen im PVZ für Embryonaltoxikologie und dessen Erfahrungen als bundesweites Referenzzentrum für Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft, dass eine solche Anwendung eher eine Ausnahme darstellt. Dies ist wahrscheinlich auf den vorsichtigen Umgang mit diesen Arzneimittelgruppen zurückzuführen, da seit Jahren auf das fetotoxische Potenzial mit Warnhinweisen aufmerksam gemacht wird und infolgedessen eine Sensibilität im Umgang mit RAAS-Inhibitoren und NSAID insbesondere in der zweiten Schwangerschaftshälfte entstanden ist. Eine ungenügende Wirksamkeit der Warnhinweise lässt sich anhand unserer Ergebnisse nicht feststellen.

Nach den Erfahrungen im PVZ Embryonaltoxikologie neigen Eltern erkrankter Kinder aufgrund ihrer Ursachensuche dazu, die Auswirkungen von Arzneimitteln in der Schwangerschaft tendenziell überzubewerten. Das Antwortverhalten bei retrospektiven Erhebungen tendiert daher eher zu einer „besseren“ Arzneimittelerinnerung als bei unauffälligem Schwangerschaftsausgang. Insofern ist anzunehmen, dass erfolgte Arzneimittelexpositionen mit RAAS-Inhibitoren oder NSAID nicht unterschlagen wurden. Auch wenn wir in unserer Studie die postulierten Assoziationen nicht nachweisen konnten, sollte weiterhin der vorsichtige Umgang mit diesen Arzneimittelgruppen in der Schwangerschaft praktiziert werden.

Die Erhebung zu Schwangerschaftsverläufen und Arzneimittelanamnesen erfolgte innerhalb des Studienkollektivs mit einem unterschiedlich großen Abstand zur zurückliegenden Schwangerschaft. Ein signifikanter Einfluss auf die Response-Rate durch das Alter der Studienteilnehmer ließ sich nicht nachweisen. Die erhaltenen Antworten zeigen auch in den höheren Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen keine geringere Response-Rate, die Anzahl vollständig ausgefüllter Arzneimittelanamnesen war jedoch in den jüngeren Altersgruppen größer. Die Detailangaben zur Schwangerschaft waren in den Altersgruppen ähnlich verteilt.

Insgesamt zeigte sich das Antwortverhalten lückenhaft hinsichtlich der Angaben zum Kind,

Befunden in der Schwangerschaft und erhobenen Arzneimittelanamnesen und erlaubt zusammen mit der geringen Fallzahl keine Beantwortung der Hauptfragestellungen. Daher ist festzustellen, dass selbst unter Einbeziehung einer großen pädiatrischen Spezialambulanz mit bundesweiter Inanspruchnahme der von uns gewählte Studienansatz kritisch zu bewerten ist.

Prospektive Langzeit-Follow-Up-Studien könnten eine Alternative darstellen. Diese sind aber weitaus aufwendiger, zumal, wenn sowohl die im Fokus stehende Medikation als auch die postulierte „Nebenwirkung“ sehr selten sind und der Studienzeitraum mindestens 10 Jahre betragen sollte.

Zusammengefasst geben die vorliegenden Daten keine Hinweise auf ein erhebliches Risiko einer intrauterinen RAAS- oder NSAID-Exposition im Sinne einer im Kindes- und Jugendalter diagnostizierten Nierendysplasie, Nierenhypoplasie oder eines Hypertonus. Aufgrund der eingehend diskutierten unzureichenden Fallzahlen und möglichen Verzerrungen können diese Falldaten aber keineswegs die Unbedenklichkeit von RAAS-Inhibitoren oder NSAID untermauern, zumal unmittelbar neonatal imponierende ausgeprägte Auswirkungen wie z.B. persistierende Anurie und Lungenhypoplasie bei RAAS-Inhibitoren belegt sind. Vor dem Hintergrund andernorts veröffentlichter und in der vorliegenden Arbeit diskutierter Studiendaten ist unzweifelhaft von einem fetotoxischen Effekt der beiden Arzneimittelgruppen auszugehen. Zumal in der zweiten Schwangerschaftshälfte sollte ihre Anwendung äußerst kritisch betrachtet werden. Methodisch erscheinen retrospektive Befragungen zur Erforschung von Langzeitauswirkungen nach pränataler Arzneimittelexposition auch unter Einbezug großer Spezialambulanzen nur eingeschränkt zielführend, da der lange zeitliche Abstand zur Schwangerschaft Umfang und Qualität des Antwortverhaltens erheblich schmälern kann.

5. Literaturverzeichnis

1. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. München: Urban Fischer Verlag, 2012.
2. Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. Internist. 2009;50:455-66.
3. ENTIS Network of Teratology Information Services. About ENTIS Network of Teratology Information Services n.d. (Accessed February 2, 2021 at: <https://www.entis-org.eu/about>.)
4. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services (Artikel bei Christof). Congenit Anom (Kyoto). 2011;51(1):6-11.
5. Leen-Mitchell M, Martinez L, Gallegos S, Robertson J, Carey JC. Mini-review: history of organized teratology information services in North America. Teratology 2000;61:314-7.
6. 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.
7. Elefant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. Teratology 1992;46:35-44.
8. Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind. Dtsch Arztebl International. 2013;110:1048.
9. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(46):783-90.
10. Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft – das Embryotox-Projekt. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2012;106(10):723-8.
11. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. Dtsch Arztebl 2006;103:2464-71
12. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. Fehlbildungsmonitoring 2020 (Accessed November 15, 2020, at: <http://angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html>.)
13. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol. 2010;686:349-64.

14. Bermejo-Sánchez E, Botto LD, Feldkamp ML, Groisman B, Mastroiacovo P. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. *J Community Genet.* 2018;9(4):411-5.
15. KfH, Unser KfH-Zentrum in Berlin-Wedding (Accessed February 13, 2020, at: <https://www.kfh.de/nierenzentrum/kinderdialyse-berlin/startseite/>.)
16. Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité und KfH kooperieren bei der Kinderdialyse, Kontinuität und Qualität bei der Nierenersatztherapie 2012 (Accessed February 13, 2020 at: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/charite_und_kfh_kooperieren_bei_der_kinderdialyse/)
17. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem.* 1997;176(1-2):61-71.
18. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):363-82.
19. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. *Arzneiverordnungs-Report 2019.* DE: Springer; 2019.
20. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, DDD (Tagesdosen) 2020 (Accessed April 20, 2020, at: http://www.gbe-bund.de/glossar/DDD_Tagesdosen.html.)
21. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
22. Koszegi S, Molnar A, Lenart L, Hodrea J, Balogh DB, Lakat T, Szkibinszkij E, Hosszu A, Sparding N, Genovese F, Wagner L, Vannay A, Szabo AJ, Fekete A. RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *J Physiol.* 2019;597(1):193-209.
23. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res.* 2019;186:107680.
24. K. Aktories UF, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 9 ed: Elsevier; 2005.
25. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996;15(1):72-8.
26. Thalanayar PM, Ghobrial I, Lubin F, Karnik R, Bhasin R. Drug-induced visceral angioedema. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4(4).

27. Partosch F, Stahlmann R. [Hypertension in pregnancy. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists are contraindicated because of their potential fetotoxicity]. *Med Monatsschr Pharm.* 2011;34(10):358-62.
28. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123-30.
29. 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.
30. Barr M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994(50):399-409.
31. Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T. Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1235-8.
32. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors - Treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:65-71.
33. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, Fischer MA, Friedman AM, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):174-84.
34. Bar J, Hod M, Merlob P. Angiotensin converting enzyme inhibitors use in the first trimester of pregnancy. *Int J Risk Saf Med.* 1997;10(1):23-6.
35. Chung NA, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy. *Lancet.* 2001 May 19;357(9268):1620-1.
36. Yip SK, Leung TN, Fung HY. Exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors during first trimester: is it safe to fetus? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(5):570-1.
37. Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *J Hypertens.* 2011;29(2):396-9.
38. 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 Mar;75(3):822-30.
39. Lacoste M, Cai Y, Guicharnaud L, Mounier F, Dumez Y, Bouvier R, Dijoud F, Gonzales M, Chatten J, Delezoide AL, Daniel L, Joubert M, Laurent N, Aziza J, Sellami T, Amar

- HB, Jarnet C, Frances AM, Daïkha-Dahmane F, Coulomb A, Neuhaus TJ, Foliguet B, Chenal P, Marcorelles P, Gasc JM, Corvol P, Gubler MC. Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the Renin-Angiotensin system. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2253-63.
40. Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, Lindner U, Oberthuer A, Körber F, Schmitt K, Welzing L, Müller A, Herkenrath P, Hoppe B, Gortner L, Roth B, Kattner E, Schaible T. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Padiatr*. 2011 Jan;223(1):10-4.
41. Iosipiv IV, Schroeder M. A role for angiotensin II AT1 receptors in ureteric bud cell branching. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(2):F199-207.
42. Nagata M, Tanimoto K, Fukamizu A, Kon Y, Sugiyama F, Yagami K, Murakami K, Watanabe T. Nephrogenesis and renovascular development in angiotensinogen-deficient mice. *Lab Invest*. 1996 Nov;75(5):745-53.
43. Woods LL, Rasch R. Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am J Physiol*. 1998;275(5):R1593-9.
44. Plazanet C, Arrondel C, Chavant F, Gubler MC. Fetal renin-angiotensin-system blockade syndrome: renal lesions. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1221-30.
45. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 3rd ed. Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2020.
46. Oliw EH. Oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450 monooxygenases. *Prog Lipid Res*. 1994;33(3):329-54.
47. Yoshida S, Amano H, Hayashi I, Kitasato H, Kamata M, Inukai M, Yoshimura H, Majima M. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest*. 2003 Oct;83(10):1385-94.
48. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):571-80.
49. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387-437.
50. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64.
51. Seifert R. *Basiswissen Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.

52. Schwabe U, Klauber J, Ludwig W-D, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-report 2019*: Springer; 2019.
53. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
54. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
55. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, Lüscher TF, Solomon DH, Husni ME, Graham DY, Davey DA, Wisniewski LM, Menon V, Fayyad R, Beckerman B, Iorga D, Lincoff AM, Nissen SE. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017 Nov 21;38(44):3282-92.
56. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, Rosano G, Agewall S, Kaski JC, Kjeldsen K, Lewis BS, Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Apr 1;37(13):1015-23.
57. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173-82.
58. Schneider J, Kreutz R, Bolbrinker J. *Pharmakologie der Nichtopioidanalgetika*. *Der Schmerz*. 2019;33(2):165-79.
59. Lemmer Br, Brune K, Fülgraff G, Palm D. *Pharmakotherapie : klinische Pharmakologie*. 14. überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg : Springer; 2010.
60. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201-32.
61. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-77.
62. Skinner KA, Challis JR. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(4):519-23.

63. Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(9):880-4.
64. Slater D, Dennes W, Sawdy R, Allport V, Bennett P. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J Mol Endocrinol.* 1999;22(2):125-30.
65. Embryotox. Berlin, Deutschland: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité Universitätsmedizin, Ibuprofen (Accessed January 5, 2020, at: [https://www.embryotox.de/arsneimittel/details/ibuprofen/.](https://www.embryotox.de/arsneimittel/details/ibuprofen/))
66. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988 Aug 11;319(6):327-31.
67. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins.* 1984;28(4):527-36.
68. Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LM, Santana RM, Moron AF. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Feb;27(2):227-9.
69. Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol.* 2000;17(2):69-71.
70. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(2):256-9; discussion 9-61.
71. Ostesen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27(6):486-503.
72. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, Rubaltelli FF. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr.* 2008 Sep;97(9):1176-80.
73. Bivins HA, Jr., Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1065-70.
74. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab.* 2012 May 1;13(4):474-90.

75. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1996 Aug;54(2):84-92.
76. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology*. 1997;56:241-3.
77. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006 Aug;77(4):268-79.
78. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Piloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012 May 1;13(4):474-90.
79. Stanfield KM, Bell RR, Lisowski AR, English ML, Saldeen SS, Khan KN. Expression of cyclooxygenase-2 in embryonic and fetal tissues during organogenesis and late pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(1):54-8.
80. Burdan F, Szumilo J, Dudka J, Korobowicz A, Klepacz R. Congenital ventricular septal defects and prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(7):925-34.
81. Ericson A, Bengt AJ, Källén B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2001;15(4):371-5.
82. Källén AJB, Otterblad OP. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology*. 2003;17(3):255-61.
83. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
84. Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, Hobbs CA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Mar;70(3):107-13.
85. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med*. 1989;321(24):1639-42.
86. Mirkes PE, Cornel LM, Park HW, Cunningham ML. Induction of thermotolerance in early postimplantation rat embryos is associated with increased resistance to hyperthermia-induced apoptosis. *Teratology*. 1997;56(3):210-9.

87. Watanabe M, Jafri A, Fisher SA. Apoptosis is required for the proper formation of the ventriculo-arterial connections. *Dev Biol.* 2001;240(1):274-88.
88. Phadke V, Bhardwaj S, Sahoo B, Kanhere S. Maternal ingestion of diclofenac leading to renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):1033-6.
89. Kömhoff M, Grone HJ, Klein T, Seyberth HW, Nüsing RM. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 2):F460-8.
90. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol.* 2012;29(3):175-86.
91. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf.* 2006;29(5):397-419.
92. Prévot A, Mosig D, Martini S, Guignard JP. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor, impairs renal function in the newborn rabbit. *Pediatr Res.* 2004;55(2):254-60.
93. Filler G, Wong H, Condello AS, Charbonneau C, Sinclair B, Kovesi T, Hutchison J. Early dialysis in a neonate with intrauterine lisinopril exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Mar;88(2):F154-6.
94. Guron G, Mölne J, Swerkersson S, Friberg P, Hansson S. A 14-year-old girl with renal abnormalities after brief intrauterine exposure to enalapril during late gestation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Feb;21(2):522-5.
95. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens.* 2000;18(2):123-37.
96. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet.* 2001 Feb 3;357(9253):363.
97. Markfeld-Erol F, Farthmann J, Prompeler H, Kunze M. [Fetal renal failure after intrauterine exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(24):1297-300.
98. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, Morin D. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):157-61.
99. Scherneck S, Schopa FL, Entezami M, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Reversible oligohydramnios in the second trimester of pregnancy in two patients with long-term diclofenac exposure. *Reprod Toxicol.* 2015;58:61-4.

100. Koklu E, Gurgoze M, Akgun H, Ozturk MA, Poyrazoglu MH. Renal tubular dysgenesis with atypical histology and in-utero exposure to naproxen sodium. *Ann Trop Paediatr.* 2006 Sep;26(3):241-5.
101. PubMed - US National Library of Medicine. USA: National Institutes of Health, 2021. (Accessed April 20, 2021, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.)
102. REPROTOX®. An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Washington D.C., USA: Reproductive Toxicology Center, 2021 (Accessed October 5, 2020, at: <https://reprotox.org/member.>)
103. Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. *Pharmaceutical substances : syntheses, patents, applications.* 3. ed. Stuttgart ; New York : Thieme; 1999.
104. Turnbull RS. Benzydamine Hydrochloride (Tantum) in the management of oral inflammatory conditions. *J Can Dent Assoc.* 1995;61(2):127-34.
105. Oppermann M, Padberg S, Schaefer C. Angiotensin II-receptor 1-antagonists during 2nd or 3rd trimester: Evaluation of a case series from the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy (Abstract). *Reproductive Toxicology.* 2011;31(2):264.
106. Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, Diav-Citrin O, Greenall A, Hoeltzenbein M, Schaefer C. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens.* 2020 Jan;38(1):133-141.
107. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Einführung in die Epidemiologie.* 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2008.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svenja Juren Börning, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Pränatale Nephrotoxizität von RAAS-Inhibitoren und NSAID. Eine explorative Studie unter Einbeziehung kindernephrologischer Patientendaten der Charité Universitätsmedizin Berlin/ Prenatal renal toxicity of RAAS-Inhibitors and NSAID. An explorative study including nephrologic patients of the paediatric ambulance of Charité Universitätsmedizin Berlin 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Mannheim, den 24.04.2021

Unterschrift

7. Anteilserklärungen an erfolgten Publikationen

Svenja Juren Börning hatte folgenden Anteil an den folgender Publikation:

Stephanie Padberg, Julia Thumfart, Svenja J Börning, Dominik Müller, Katarina Dathe, Christof Schaefer. Are patients of a large paediatric nephrology department an appropriate population to investigate long-term effects of prenatal drug exposure in a retrospective approach? (Abstract). Reproductive Toxicology 2020; 97:3-4

Beitrag im Einzelnen: Durch Svenja Juren Börning erfolgte der Versand von Fragebögen zur Arzneimitteleinnahme in der Schwangerschaft und die systematische Dokumentation der Antworten in einer Exceltabelle. Dadurch konnte in dem Abstract eine Bewertung des Antwortverhaltens durch Angabe der Response-Rate und eine Beschreibung der am häufigsten eingenommenen Arzneimittel sowie der zu untersuchenden Arzneimittelgruppen im Studienkollektiv erfolgen.

Mannheim, den 24.04.2021

Unterschrift

8. Publikationsliste

Stephanie Padberg, Julia Thumfart, Svenja J Börning, Dominik Müller, Katarina Dathe, Christof Schaefer. Are patients of a large paediatric nephrology department an appropriate population to investigate long-term effects of prenatal drug exposure in a retrospective approach? (Abstract). *Reproductive Toxicology* 2020; 97:3-4

Svenja Juren Börning: Pränatale Nephrotoxizität von RAAS-Inhibitoren und NSAID. Eine explorative Studie unter Einbeziehung kindernephrologischer Patientendaten der Charité-Universitätsmedizin Berlin

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

Undenkbar wäre diese Arbeit ohne all die Frauen, Kinder und Jugendlichen, die akribisch und engagiert über die Schwangerschaft und ihre Verläufe berichteten – dafür danke ich ihnen herzlich!

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christof Schaefer danke ich für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und seine stete Unterstützung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pharmakovigilanz und Embryonaltoxikologie in Berlin sei Dank für ihre freundschaftliche Hilfe sowie für die Anregungen durch ihre Erfahrungen in der Beratungs- und Dokumentationstätigkeit, die diese Arbeit ermöglicht haben. Insbesondere gilt mein Dank Frau Dr. Stephanie Padberg für ihre konstruktive Kritik und die Unterstützung bei der Erstellung der Datenbank.

Frau Dr. Julia Thumfart und dem Team des KfH-Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche in Zusammenarbeit mit der Charité Universitätsmedizin Klinik für Pädiatrie danke ich für die Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Hanns-Jürgen Papendick möchte ich für den Ansporn und seinen unermüdlichen Zuspruch danken.