

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

DISSERTATION

Zur Sicherheit einer antihypertensiven Therapie mit
Methyldopa im ersten Trimenon einer Schwangerschaft unter
besonderer Berücksichtigung des Fehlbildungs- und
Fehlgeburtsrisiko

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Wernicke
aus Berlin

Datum der Promotion: 02. März 2018

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Einleitung	5
1.1 Problemfeld Arzneimittel in der Schwangerschaft	5
1.2 Informations- und Beratungszentren	6
1.2.1 Teratologische Beratungszentren	6
1.2.1.1 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie.....	7
1.3 Arterielle Hypertonie.....	9
1.4 Hypertonie in der Schwangerschaft	11
1.5 Antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft.....	12
1.5.1 Methyldopa in der Schwangerschaft	12
1.5.2 Weitere Antihypertensiva.....	14
1.5.2.1 β -Blocker.....	14
1.5.2.2 Calciumantagonisten	15
1.5.2.3 Dihydralazin und peripher wirksame Antiadrenergika	15
1.5.2.4 ACE-Hemmer.....	15
1.5.2.5 Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten.....	16
1.5.2.6 Diuretika	16
1.6 Hypertonie-assoziierte mütterliche Erkrankungen.....	17
1.7 Zielsetzung	19
1.8 Fragestellung	20
1.8.1 Hauptfragestellungen.....	20
1.8.2 Nebenfragestellungen.....	20
2 Methodik	21
2.1 Studienbeschreibung	21
2.2 Ethikvotum und Studienregistrierung	21
2.3 Datenerhebung anlässlich Beratung im PVZ für Embryonaltoxikologie.....	21
2.3.1 Das Follow-Up	25
2.4 Studienkohorten.....	28
2.4.1 Methyldopa-Kohorte	28
2.4.2 Vergleichskohorte	28
2.4.3 Retrospektiv erfasste Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition.....	29
2.5 Dokumentation	29

2.6	Klassifikation der Fehlbildungen	30
2.7	Statistische Auswertung	31
2.7.1	Mütterliche Charakteristika	32
2.7.2	Schwangerschaftsausgänge	33
2.7.3	Charakteristika des Neugeborenen	34
2.8	Werkzeuge	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Kohortengröße	35
3.2	Mütterliche Charakteristika	38
3.2.1	Mütterliche Begleiterkrankungen	41
3.3	Expositionszeitraum, Dosis und Behandlungsindikation von Methyldopa.....	43
3.4	Schwangerschaftsausgänge	44
3.4.1	Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche	47
3.4.2	Totgeburten	51
3.5	Fehlbildungen	52
3.6	Weitere Charakteristika des Neugeborenen	57
3.7Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa- Exposition.....	62
4	Diskussion	64
4.1	Das Fehlbildungsrisiko.....	64
4.2	Schwangerschaftsverluste	66
4.2.1	Mütterliche Begleiterkrankungen.....	67
4.3	Weitere Charakteristika des Neugeborenen	68
4.4Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa- Exposition.....	71
4.5	Kritische Betrachtung der Methodik	71
4.5.1	Studiendesign und -zeitraum	71
4.5.2	Confounder	72
4.5.3	Vollständigkeit der Daten.....	72
4.5.4	Qualität der Daten	73
4.5.5	Klassifikation der Fehlbildungen	74
4.6	Schlussfolgerung	75
5	Literaturverzeichnis	76
6	Anhang	85
	Abkürzungsverzeichnis	85

Abbildungsverzeichnis	86
Tabellenverzeichnis	87
7 Eidesstattliche Versicherung	96
8 Lebenslauf	97
9 Publikationen	97
10 Danksagung	99

Zusammenfassung

Einleitung:

Die arterielle Hypertonie zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den Industrieländern. Sie betrifft das Gefäßsystem und gilt als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Zunehmend leiden auch Frauen im gebärfähigen Alter an Bluthochdruck. Um Risiken, wie zerebrovaskuläre Folgeschäden, zu vermeiden, müssen auch Schwangere gegebenenfalls mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden. Für das ungeborene Kind hat die medikamentöse Blutdrucksenkung keinen nennenswerten Vorteil. Mittel der Wahl zur medikamentösen Behandlung des arteriellen Hypertonus in der Schwangerschaft ist Methyldopa. Zahlreiche Studien belegen die Sicherheit der Methyldopatherapie im 2. und 3. Trimenon. Allerdings gibt es kaum publizierte Daten zur Einnahme von Methyldopa im 1. Trimenon.

Diese Studie soll zur Therapiesicherheit von Methyldopa im 1. Trimenon beitragen.

Methodik:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit Schwangeren, die im 1. Trimenon aufgrund einer arteriellen Hypertonie mit Methyldopa therapiert wurden. Die Vergleichskohorte bestand aus zeitgleich erfassten Schwangeren, die weder eine antihypertensive Therapie erhielten, noch an präexistenter Hypertonie litten. Ausschlusskriterien beider Kohorten waren eine Exposition mit nachweislich teratogenen Medikamenten, den fetotoxischen ACE-Hemmern und Sartanen oder eine maligne Erkrankung. Der Zeitpunkt der Ersterfassung der Schwangeren beim Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité lag zwischen 01.01.2000 und 31.12.2014. Die Hauptfragestellung war die Frage nach einem erhöhten Fehlbildungsrisiko und einer erhöhten Fehlgeburtsrate nach einer Methyldopatherapie im 1. Trimenon der Schwangerschaft.

Zusätzlich wurden Auswirkungen auf Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht und Kopfumfang analysiert.

Ergebnisse:

261 Schwangerschaften mit einer Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon wurden mit 526 Schwangerschaften einer nicht mit Antihypertensiva behandelten Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnte kein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen festgestellt werden (3,7% vs. 2,5%; OR adj. 1,24; 95% KI 0,4 – 4,0). Ebenso gab es keine Hinweise auf eine Häufung von spezifischen Fehlbildungen oder Fehlbildungsmustern. Das gegenüber der Vergleichsgruppe erhöhte Fehlgeburtsrisiko war nach Adjustierung nicht signifikant (16,8% vs. 12,6%; HR adj. 1,44; 95% KI 0,8 – 2,8).

Allerdings war die Rate der Schwangerschaftsabbrüche in der Vergleichsgruppe wesentlich höher (0,8% vs. 3,8%; HR adj. 0,26; 95% KI 0,1 – 1,2).

In der Methyldopa-Kohorte wurden Frühgeburten (OR adj. 4,11; 95% KI 2,4 – 7,2) und vermindertes Geburtsgewicht (OR adj. -0,34; 95% KI -0,54 - -0,14) signifikant häufiger festgestellt.

Schlussfolgerung:

Wir konnten keine Hinweise darauf finden, dass eine Methyldopa-Therapie im 1. Trimenon ein nennenswertes teratogenes oder embryotoxisches Risiko darstellt. Ob das gegenüber der Vergleichsgruppe höhere Risiko für Frühgeburtslichkeit und vermindertes Geburtsgewicht Folge der Grunderkrankung der Mutter ist oder auf die antihypertensive Therapie zurückgeführt werden kann, kann nicht endgültig entschieden werden. Auch wenn unsere Kohortenstudie die bisher umfangreichste zur Sicherheit von Methyldopa im 1. Trimenon ist, kann sie ein entwicklungstoxisches Risiko nicht ausschließen. Unsere Ergebnisse bestätigen die bisherigen Empfehlungen, Methyldopa als Mittel der Wahl bei einer arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft einzusetzen.

Abstract

Objectives:

Hypertension belongs to the most frequent diseases in industrial countries. Chronic hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases like heart attack and stroke. Furthermore and more pregnant women already have or develop hypertension during pregnancy. To avoid possible complications and risks for the pregnant women and the unborn child, caused by untreated hypertension, therapy with antihypertensive medication is necessary. Methyldopa is recommended as the first line medication for treatment of hypertension during pregnancy. Whereas several studies have confirmed methyldopa's safety for the 2nd and 3rd trimester, data on its use in the 1st trimester are scarce.

This study should contribute to the safety of antihypertensive treatment during the 1st trimester of pregnancy.

Methods:

This study is a prospective cohort study on methyldopa therapy during the 1st trimester of pregnancy. The observed pregnant women had to be treated for chronic hypertension and were neither exposed to established teratogens or fetotoxicants nor suffering from malignancies. The initial contact to the Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie at the Charité Berlin, was between 01.01.2000 and 31.12.2014. Exposed pregnancies were compared to a control cohort of pregnant women who were not exposed to antihypertensives and, in addition, had the same exclusion criteria as the methyldopa cohort. All patient data were retrieved from the archive of the Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie at the Charité. The primary aim of this study was to estimate the rate of major birth defects and the risk of spontaneous abortion after exposure to methyldopa during the first trimester. Additionally, we analyzed the risk for premature birth, lower birth weight and reduced head circumference.

Results:

261 pregnancies exposed to methyldopa during the 1st trimester of pregnancy were compared to 526 comparison pregnancies without exposure to antihypertensive drugs. The rate of major birth defects was not increased (3,7% vs. 2,5%; OR adj. 1,24; 95% KI 0,4 – 4,0). In addition, there was also no evidence of a pattern of specific malformations after treatment with methyldopa during the first trimester. Spontaneous abortion rate was not significantly increased (16,8% vs. 12,6%; HR adj. 1,44; 95% KI 0,8 – 2,8). However, we found a higher rate of elective terminations of pregnancy in the group of non-exposed pregnancies in comparison to the exposed study group (0,8% vs. 3,8%; HR adj. 0,26; 95% KI 0,1 – 1,2). There is no evidence for an accumulation of malformations in a specific time window within the first trimester.

Furthermore, we detected a higher premature birth rate (OR adj. 4,11; 95% KI 2,4 – 7,2) and a reduced birth weight (OR adj. -0,34; 95% KI -0,54 - -0,14) in the methyldopa group.

Conclusion:

Our study does not indicate a teratogenic risk of methyldopa. However, we observed a higher risk for premature birth and a reduced birth weight in association with methyldopa. It remains unclear, whether this is related to chronic hypertension or the antihypertensive medication.

Our results support the recommendation of methyldopa as first-line therapy for arterial hypertension during early pregnancy.

1 Einleitung

1.1 Problemfeld Arzneimittel in der Schwangerschaft

Viele Schwangere sind verunsichert, wenn es um die Einnahme von Arzneimitteln in der Schwangerschaft geht. Schnell stellt sich die Frage, ob und wenn ja, welche Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden dürfen, ohne damit ein Risiko für die gesunde Entwicklung des Ungeborenen oder Säuglings einzugehen. Das 1. Trimenon stellt den sensiblen Zeitraum für Fehlbildungen dar.

In Abbildung 1-1 werden diese kritischen Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen grafisch dargestellt.

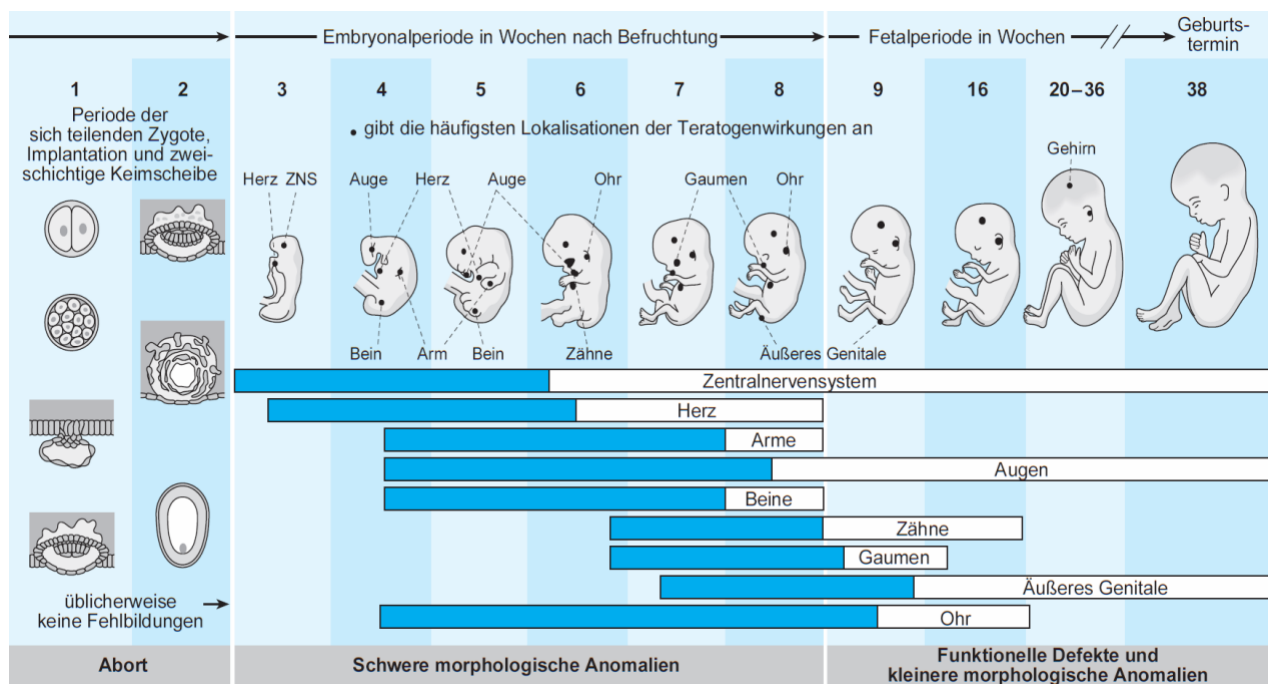


Abbildung 1-1 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungsstechnischer Einflüssen [1]

Zwischen der 2. und 8. vollendeten Schwangerschaftswoche (SSW) nach der Konzeption spricht man von der Embryonalentwicklungsphase. Während dieser Phase kommt es am häufigsten zu schweren morphologischen Fehlbildungen. Häufig sind Schwangere aber zwingend auf ein bestimmtes Arzneimittel angewiesen, um negative Auswirkungen für ihre eigene Gesundheit und auch für das ungeborene Kind zu verhindern. Aus diesem Grund ist es wichtig, Frauen und auch

behandelnden Ärzten Informationen zur Risikobeurteilung zur Verfügung zu stellen. Denn auch bei den behandelnden Ärzten besteht oft Verunsicherung, da viele Arzneimittel laut Fachinformationen kontraindiziert sind.

1.2 Informations- und Beratungszentren

Für gewöhnlich werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen in langjährigen Zulassungsverfahren durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft. In diesem Verfahren wird analysiert, ob ein Arzneimittel wirksam und unbedenklich ist. Dazu werden analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen vollzogen. Eine Schwangerschaft stellt in der Regel ein Ausschlusskriterium für eine klinische Studie dar, so dass bei der Zulassung eines Arzneimittels keine Daten zur Schwangerschaft vorliegen und zur Bewertung die Daten aus einem Tierversuch zugrunde gelegt werden.

Ebenso werden Studien aus ethischen Gründen nicht an Schwangeren durchgeführt.

Um aber Rückschlüsse auf die Therapiesicherheit eines Arzneimittels ziehen zu können, werden exponierte Schwangerschaften ausgewertet, welche unter anderem in speziellen teratologischen Informations- und Beratungszentren gesammelt und ausgewertet werden.

Zusätzlich gibt es aktive und passive Fehlbildungsregister, welche der systematischen Erfassung von Neugeborenen mit Fehlbildungen dienen. Auch kann durch Fehlbildungsregister am ehesten ein Basisrisiko für Fehlbildungen erfasst werden. Bei passiven Registern, werden die Fehlbildungen aus Krankenakten oder Archiven entnommen und gemeldet. Europaweit steht zum Beispiel das passive European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) zur Verfügung. Bei aktiven Registern werden alle Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche von einem speziell geschulten Kinderarzt hinsichtlich eventueller Fehlbildungen untersucht. Alle Untersuchungsbefunde werden streng anonym verschlüsselt und dokumentiert [2].

1.2.1 Teratologische Beratungszentren

Teratologische Beratungszentren (TIS, engl. Teratology Information Services) stehen bei Fragen zur Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit zur Verfügung. Das Konzept der teratologischen Beratungszentren wurde in den 1970er Jahren entwickelt, da die Nachfrage nach Informationsstellen in Bezug auf mögliche kongenitale Fehlbildungen infolge einer Arzneimitteltherapie stetig wuchs [3].

Um eine größtmögliche Erfahrungsspannbreite zu haben, haben sich die europäischen teratologischen Beratungszentren zusammengeschlossen und daraus in den 1990er Jahren das

European Network of Teratology Information Services (ENTIS) gebildet. Auch in anderen Ländern und Kontinenten, wie den USA gibt es vergleichbare Teratologische Beratungszentren. Seit dem Beginn von ENTIS steigen die Anfragen zu den unterschiedlichsten Arzneimittel und ihrer Risikobewertung [4].

1.2.1.1 Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie ist eines dieser teratologischen Beratungszentren in Deutschland. Es gehört zur Charité Universitätsmedizin Berlin und ist angegliedert an das Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie, welches sich mit verschiedenen Aspekten der Arzneimitteltherapie und Toxikologie beschäftigt. Das PVZ für Embryonaltoxikologie ist ein eigenständiger Bereich und beschäftigt sich mit der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit. 1988 wurde das PVZ für Embryonaltoxikologie als Einrichtung des Bezirksamtes von Berlin-Charlottenburg gestartet und arbeitet unabhängig von der pharmazeutischen Industrie. Finanziert wird es gemeinsam vom Land Berlin und vom Bund (BfArM).

Im PVZ für Embryonaltoxikologie werden täglich bis zu 80 Anfragen zur Sicherheit von Arzneimitteln aus ganz Deutschland entgegengenommen. Diese Anfragen kommen von Frauen, deren Angehörige, Hebammen, Kliniken und auch Praxen [5].

Die ankommenden Anfragen werden dokumentiert und anschließend in einer Datenbank gespeichert. Wenn die betroffenen Patientinnen damit einverstanden sind, wird die Frau ungefähr 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin durch das PVZ für Embryonaltoxikologie kontaktiert und darum gebeten, anhand standardisierter Fragebögen den Verlauf und den Ausgang der Schwangerschaft mitzuteilen. Kommen im Laufe der Zeit ausreichend Erfahrungsberichte zusammen, kann man anhand dieser prospektiv erhobenen Daten eine Auswertung der Risikoabschätzung vornehmen.

In Abbildung 1-2 sieht man, wie sich die Anzahl der eingehenden Beratungsanfragen im Zeitraum vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2015 mehr als verdoppelt haben.

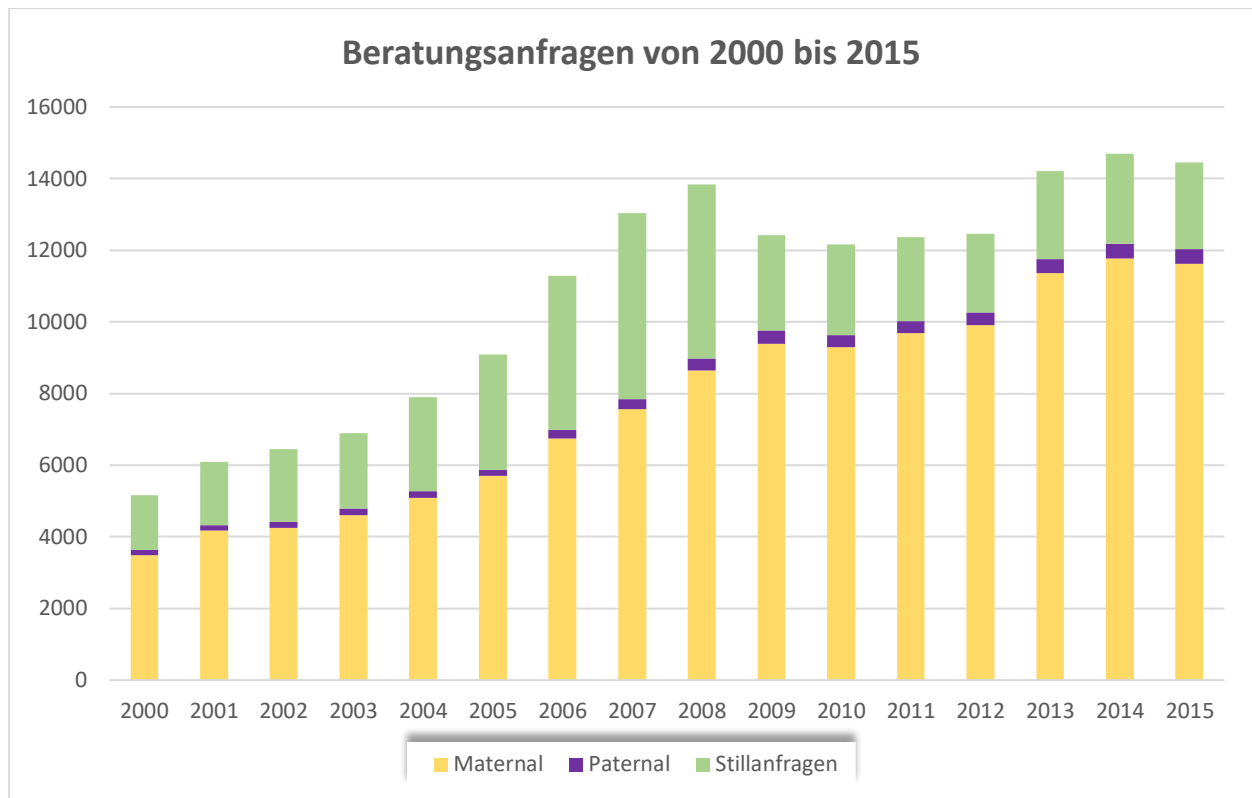


Abbildung 1-2 Beratungsanfragen an das PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité in Berlin im Zeitraum von 2000 bis 2015

Im Jahr 2000 gab es insgesamt 5.158 Anfragen, von denen 3.484 (67,5%) Anfragen zu einer Exposition in der Schwangerschaft waren, 1.527 (29,6%) Anfragen betrafen die Stillzeit und 147 (2,8%) Anfragen bezogen sich auf eine väterliche Exposition. Im Jahr 2015 hat sich die Anzahl der Beratungsanfragen mit 14.448 schon fast verdreifacht. Von diesen Anfragen, waren 11.616 (80,4%) auf eine Exposition in der Schwangerschaft, 2.408 (16,7%) auf eine Exposition in der Stillzeit und 424 (2,9%) Anfragen auf eine väterliche Exposition bezogen.

Die Indikationen für die Anfragen waren weitgefächert und umfassten jedes Organsystem des menschlichen Körpers. In Abbildung 1-3 ist exemplarisch dargestellt, wie sich die Anzahl der Anfragen zu einer antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon in den Jahren 2000 bis 2015 entwickelt hat.

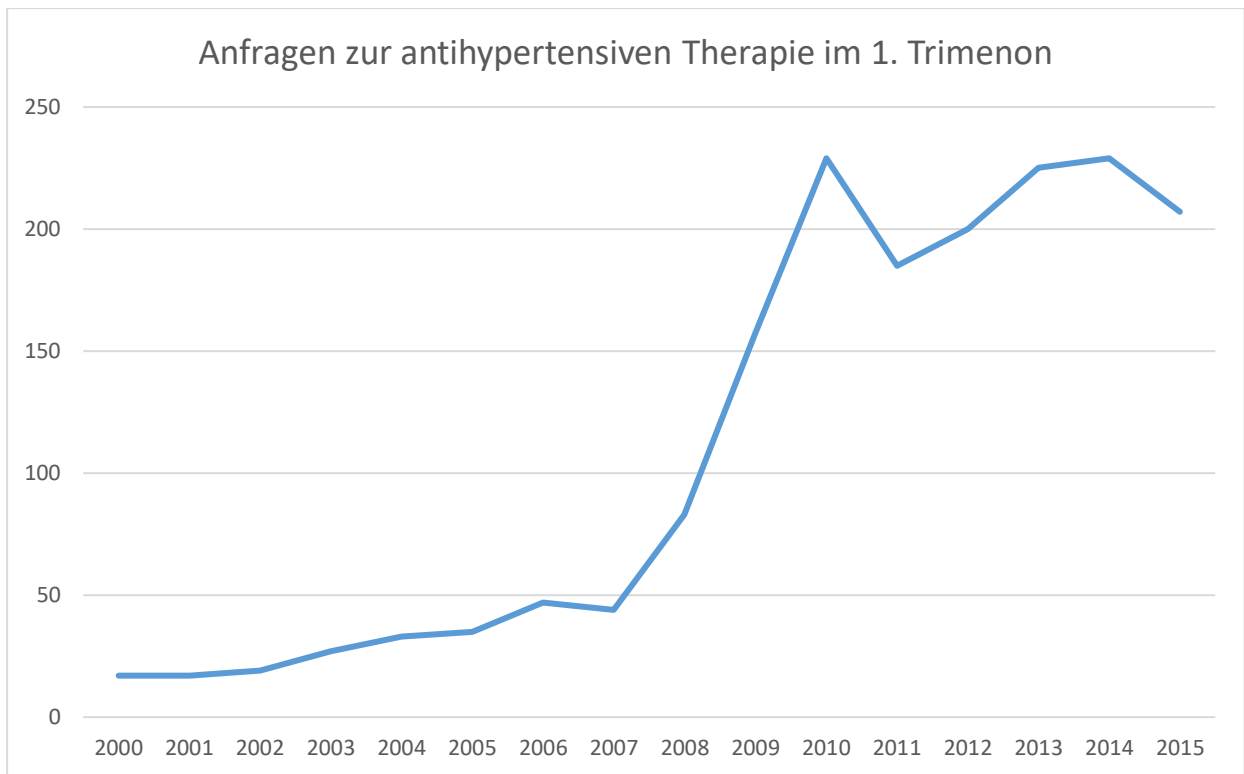


Abbildung 1-3 Anfragen zur antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon von 2000 bis 2015 an das PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité

2000 gab es lediglich 17 Anfragen zu einer antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon. Im Jahr 2008 waren es dann schon 83 Anfragen und 2015 hat sich die Zahl der Anfragen auf 207 erhöht. Durch die Abbildung 1-2 und Abbildung 1-3 wird deutlich, wie hoch der Bedarf an teratologischen Beratungszentren mittlerweile geworden ist.

1.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt eine der häufigsten Erkrankungen in den Industrieländern dar. Liegen die Blutdruckwerte bei wiederholten Messungen bei 140/90 mmHg oder höher spricht man von einer Hypertonie. Durch die arterielle Hypertonie steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Wie Abbildung 1-4 zeigt, liegt die Prävalenz des arteriellen Hypertonus bei Frauen und Männern ab 60 Jahren bei über 50% und steigt in der Altersgruppe 70 – 79 sogar auf fast 70% [6].

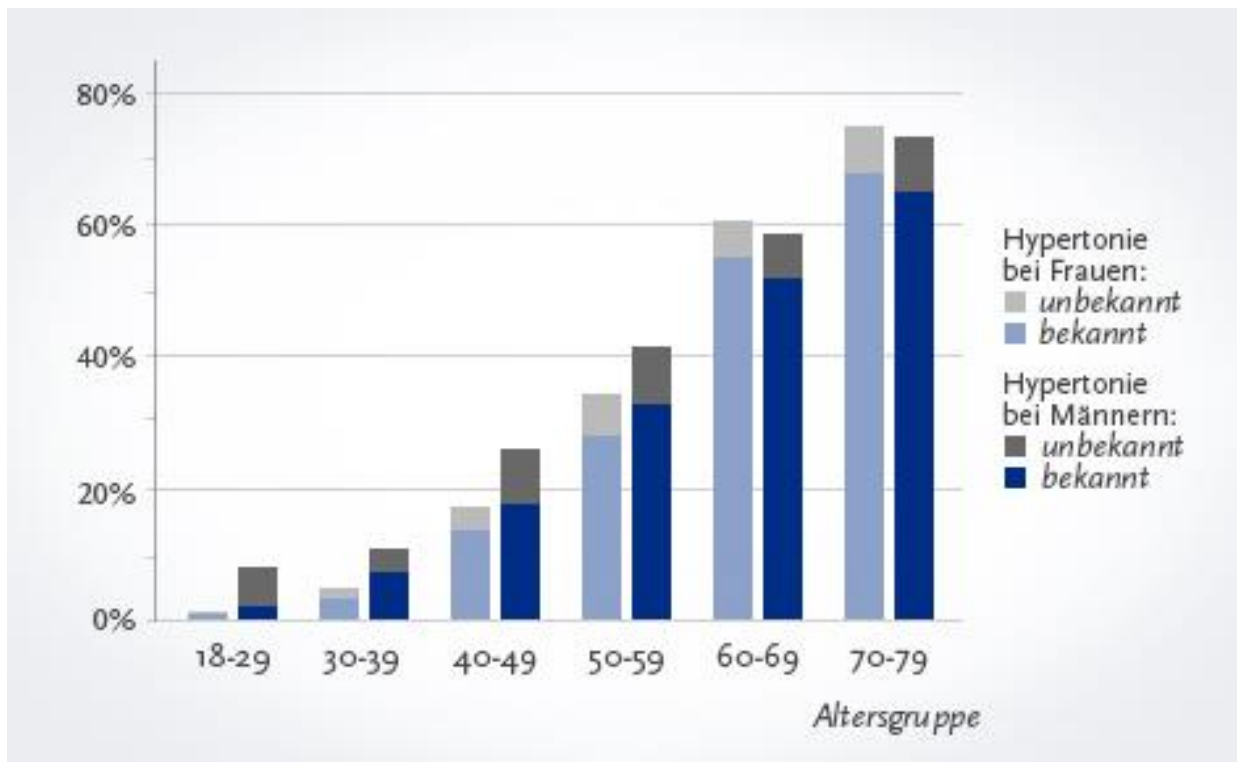


Abbildung 1-4 Verbreitung bekannter und unbekannter Hypertonie, Anteile an der gleichaltrigen Bevölkerung, differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht, „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ 2008-2009, Robert Koch-Institut [6]

In Abbildung 1-4 wird zwischen bekannter und unbekannter Hypertonie unterschieden. Eine bekannte Hypertonie ist eine ärztlich diagnostizierte Hypertonie, bei der entweder hypertone Messwerte bestehen oder Antihypertensiva eingenommen werden. Liegt keine ärztlich diagnostizierte Hypertonie vor, aber hypertone Messwerte, welche aber nicht mit Antihypertensiva behandelt werden, spricht man von einer unbekannter Hypertonie.

Die arterielle Hypertonie ist somit einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Schlaganfall oder einer koronaren Herzerkrankung. Wie in Abbildung 1-4 deutlich wird, ist die Prävalenz der Hypertonie nicht nur im höheren Alter, sondern auch schon im jüngeren Erwachsenenalter relativ hoch. Bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt die Prävalenz der Hypertonie bei den 18 bis 29 Jahre alten Frauen bei 1,3%, im Alter von 30 bis 39 schon bei 4,8% [6]. Durch die Zunahme des mütterlichen Alters bei Schwangerschaft und lebensstilassoziierte Faktoren, wie ungesunde Ernährung, weniger körperliche Bewegung und Zunahme des Körpergewichts steigt auch die Prävalenz der Hypertonie im gebärfähigen Alter [7].

1.4 Hypertonie in der Schwangerschaft

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES) treten immer häufiger auf. Betroffen sind 6 - 8% aller Schwangerschaften [8].

Die hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft werden in folgende Untergruppen gegliedert:

Chronische Hypertonie:

- Eine Hypertonie, die präkonzeptionell oder in der ersten Schwangerschaftshälfte (vor der 20. SSW) diagnostiziert wird.

Präeklampsie, Eklampsie:

- Definiert durch eine Proteinurie von mehr als 300 mg innerhalb von 24 Stunden, nachgewiesen im 24-h-Sammelurin, oder einer Protein-Kreatinin-Ratio > 30 mg/mmol im Spontanurin.
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer neu aufgetretenen Hypertonie (nach der 20. SSW).
- Fakultativ können Ödeme auftreten.

Pfropfgestose = Pfropfeklampsie:

- Man spricht von einer Propfgestose, wenn es unter einer chronischen Hypertonie zu einer Präeklampsie kommt.

Schwangerschaftshochdruck:

- Tritt der Bluthochdruck ohne Proteinausscheidung das erste Mal nach der 20. SSW auf und wurde 2 Mal in Folge ein Wert von über 140/90 mmHg im Abstand von mindestens 6 Stunden gemessen, spricht man von einem Schwangerschaftshochdruck [1, 9].

Während der Schwangerschaft entwickeln 6 – 8% Frauen eine Hypertonie. Bei bis zu 5% aller Schwangeren handelt es sich dabei um eine chronische Hypertonie [8, 10].

Insgesamt tragen die HES zu 20 – 25% der perinatalen Mortalität bei und stehen bei der mütterlichen Letalität in Europa an 1. bis 2. Stelle [9]. In der Schwangerschaft geht es aber nicht nur darum, das mütterliche Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, sondern auch das Risiko für das Ungeborene zu senken, und ihm somit eine ungestörte Entwicklung zu ermöglichen. Eine Hypertonie in der Schwangerschaft sollte entweder konservativ, beispielsweise in Form von Ernährungsumstellung und Lifestyle-Änderung, oder medikamentös behandelt werden. Immerhin liegt das Risiko, dass eine chronische Hypertonie in eine Pfropfgestose übergehen kann bei 17 – 25% [11]. 50% der Präeklampsien treten bei chronischer Hypertonie vor der 34. SSW auf [12, 13].

1.5 Antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft

Die Therapie der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft unterscheidet sich grundsätzlich von der von nicht-schwangeren Frauen. In der Literatur wird diese Therapie auch kontrovers diskutiert. Dabei geht es vor allem um den Nutzen und die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie [14-16]. Vor allem wird dabei oft die Frage gestellt, ab welchem Wert man medikamentös behandeln sollte. Grundsätzlich sollte die Einleitung einer medikamentösen Therapie in der Klinik erfolgen [9]. Laut Leitlinie sollte die Therapie mit oralen Antihypertensiva in der Schwangerschaft erst bei anhaltenden Blutdruckwerten ≥ 170 mmHg systolisch und/oder ≥ 110 mmHg diastolisch begonnen werden [9]. Bei der Blutdrucksenkung geht es in erster Linie darum zerebrovaskuläre Folgeschäden bei der Mutter zu verhindern [17]. Das ungeborene Kind hat von der medikamentösen Blutdrucksenkung keinen nennenswerten Vorteil. Metaanalysen haben gezeigt, dass auch bei einer milden Hypertonie orale Antihypertensiva, wie zum Beispiel Betablocker dazu führen können, dass es zu einer erhöhten Rate an intrauterinen Wachstumsverzögerungen (IUGR) und niedrigeren Geburtsgewichten kommen kann [14]. Bei der Wahl des geeigneten Antihypertensivums hingegen herrscht im Allgemeinen Einigkeit. Als Mittel der ersten Wahl wird international und auch in Deutschland Methyldopa empfohlen [18, 19]. Weiterhin gut erprobt zur medikamentösen Behandlung sind β -Rezeptoren-Blocker (z.B. Metoprolol und das in Deutschland nicht zugelassene Labetalol), Calciumantagonisten (z.B. Nifedipin), Dihydralazin und peripher wirksame Antiadrenergika (z.B. Urapidil). ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (ARB, Sartane) sind vor allem im 2. und 3. Trimenon kontraindiziert [1].

1.5.1 Methyldopa in der Schwangerschaft

Wie bereits erwähnt, wird Methyldopa als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft eingesetzt. Das liegt zum einen daran, dass dieses Antihypertensivum schon seit Jahrzehnten bei Hypertonie in der Schwangerschaft verordnet wird und zum anderen, dass es bisher keine nennenswerten negativen Erfahrungen mit Methyldopa in der Schwangerschaft gibt, welche eine Einnahme in Frage stellen würden. Methyldopa ist ein zentralwirksames Medikament, welches den sympathischen Tonus und somit auch den Blutdruck senkt, aber die Herzfunktion, vor allem das Herzminutenvolumen, nicht verändert. Die Halbwertszeit von Methyldopa liegt bei 2 h und es verfügt über eine gute orale Bioverfügbarkeit. Methyldopa ist plazentagängig und erreicht im fetalen Serum eine Konzentration die ähnlich der Serumkonzentration der Mutter ist [20]. Allerdings hat Methyldopa auch Nebenwirkungen,

welche zu einer schlechten Compliance von seitens der Patientinnen führt. Als unerwünschte Nebenwirkungen treten zum Beispiel häufig Schläfrigkeit, Benommenheit und Kopfschmerzen auf [21]. Durch die Einnahme von Methyldopa kann es auch zu einer milden Erhöhung der Leberwerte kommen. Dies kann in Zusammenhang mit einer Hypertonie zu einem falsch diagnostizierten HELLP-Syndrom¹ führen.

Auch die Tatsache, dass Methyldopa bis zu 4 Mal täglich eingenommen werden muss, um die gewünschte Blutdrucksenkung zu erreichen, kann zu einer erniedrigten Compliance führen.

Mehrere Autoren berichteten zudem über eine hepatotoxische Nebenwirkung von Methyldopa in der Schwangerschaft [22-25]. Weiterhin gibt es einen Fallbericht von Cizmeci et al. aus dem Jahr 2014, in dem über eine Entzündung der Speicheldrüsen im Zusammenhang mit einer pränatalen Methyldopaexposition berichtet wird [26].

In der Behandlung der Hypertonie außerhalb der Schwangerschaft findet Methyldopa, aufgrund der erwähnten Nebenwirkungen, der kurzen Halbwertszeit und der fehlenden nachgewiesenen Reduktion von vaskulären Komplikationen, keine Anwendung mehr [27].

Wie bereits erwähnt, wird Methyldopa schon seit Jahrzehnten zur antihypertensiven Behandlung Schwangerer eingesetzt und gehört dadurch auch zu den im 2. und 3. Trimenon gut untersuchten Antihypertensiva. Allerdings gibt es kaum prospektive Studien über die Einnahme von Methyldopa im 1. Trimenon.

In einer von Briggs et al. zitierten Studie von F. Rosa, in der 242 Mütter im 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert waren, wurde keine erhöhte Fehlbildungsrate bei deren Neugeborenen nachgewiesen [28].

Eine der wenigen Arbeiten, die sich außerdem mit der Einnahme von Methyldopa im 1. Trimenon beschäftigen, ist eine Studie von Sibai et al. aus dem Jahr 1990. In dieser Arbeit mit 87 Frauen, die Methyldopa zwischen der 6. und der 13. SSW als medikamentöse Therapie bekamen, wurde keine höhere Fehlgeburts- oder Frühgeburtsrate festgestellt [29].

Weitaus mehr Arbeiten beschäftigen sich mit der Einnahme von Methyldopa im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft. Eine Vielzahl von publizierten Studien, vergleicht dabei die Therapiesicherheit von Methyldopa mit Labetalol. So berichten zum Beispiel Magee et al. [30], dass das Risiko für Neugeborene zu klein für das Reifealter zu sein (SGA – Small for Gestational Age; englisch für ‚klein bezogen auf das Reifealter‘) bei der Einnahme von Methyldopa nicht höher ist als bei Labetalol.

¹ HELLP – Abkürzung für Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count

In einer Studie von Redman et al. aus dem Jahr 1976 wird von 242 hypertensiven Frauen berichtet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses befanden sich diese schwangeren Frauen zu Beginn der Studie unterhalb der 36. SSW. Im Verlauf des ersten Studienjahres wurde das maternale Gestationsalter bei Studieneinschluss auf die 32. SSW gesenkt. Ein diagnostizierter Bluthochdruck galt aber durchgängig als Einschlusskriterium. Ergebnis dieser Studie war, dass Methyldopa in der Schwangerschaft als unbedenklich einzustufen ist und als Mittel der ersten Wahl bei Hypertonie eingesetzt werden kann [31].

6 Jahre später, im Jahr 1982, untersuchte Cockburn et al. die Kinder aus der Studie von Redman et al. [31] im Alter von 7,5 Jahren in einer eigenen Studie im Hinblick auf ihre physische und psychische Entwicklung nach [32]. Ergebnis der Studie war, dass es keinerlei Unterschiede zu anderen altersentsprechend entwickelten Kindern gab. Somit wurde Methyldopa auch in dieser Studie als unbedenklich für die kindliche Entwicklung eingestuft.

1.5.2 Weitere Antihypertensiva

1.5.2.1 β -Blocker

Als weiteres Mittel der Wahl gilt Metoprolol. Metoprolol ist ein β_1 -Adrenorezeptorenblocker, der die Wirkung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin hemmt, und somit die Herzfrequenz und infolgedessen auch das Schlagvolumen reduziert. Ein erhöhtes teratogenes Risiko wird allgemein nicht angenommen [33]. Yakoob et al. konnten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 nach der Einnahme von β -Blockern im 1. Trimenon der Schwangerschaft keinen Anstieg der Gesamtfehlbildungsrate nachweisen, fanden jedoch bei der Auswertung organspezifischer Fehlbildungen ein erhöhtes Risiko für Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Neuralrohrdefekten [34]. Da man aber in Zusammenhang mit Metoprolol ein erhöhtes Wachstumsrestriktionsrisiko diskutiert [33], bleibt Methyldopa das Antihypertensivum der 1. Wahl. In einer Studie von Xie et al. aus dem Jahr 2014 wurde das kindliche Outcome von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft entweder mit Labetalol oder Methyldopa behandelt wurden, verglichen. Ergebnis war, dass die Rate der Krankenhausaufenthalten bei den Neugeborenen der Mütter, welche nur mit Labetalol therapiert wurden, höher war, als bei den Neugeborenen, deren Mütter nur mit Methyldopa behandelt wurden [35]. In anderen Ländern, zum Beispiel den Vereinigten Staaten von Amerika, werden allerdings β -Blocker, vor allem der gut untersuchte β -Blocker Labetalol, als Mittel der ersten Wahl bei einer Hypertonie in der Schwangerschaft eingesetzt. Labetalol blockiert zusätzlich die α -Rezeptoren. In Deutschland ist

Labetalol allerdings nicht zugelassen und entfällt dadurch als Möglichkeit zur medikamentösen Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft.

1.5.2.2 Calciumantagonisten

Als Mittel der 2. Wahl wird Nifedipin im 1. Trimenon eingesetzt. Nifedipin ist ein Calciumantagonist, welcher die Calciumkanäle vom L-Typ blockiert und somit den Calciumeinstrom in die Zelle blockiert. In bisherigen Studien konnte keine erhöhte Fehlbildungsrate festgestellt werden [36]. Allerdings ist die Fallzahl in diesen Studien relativ gering, was die Aussagekraft limitiert.

Nifedipin sollte nicht zusammen mit Magnesium i.v. gegeben werden, weil es dadurch zu einem mütterlichen Blutdruckabfall kommen kann, der wiederum zu einer fetalen Hypoxie oder Bradykardie führen kann [37]. Eine weitere Verwendung findet Nifedipin als Off-Label in der Geburtsmedizin. Dort wird es als wehenhemmendes Mittel (Tokolytikum) eingesetzt. Dies erklärt auch, warum es für das 2. und 3. Trimenon mehr Erfahrung bei der Therapie mit Nifedipin gibt.

1.5.2.3 Dihydralazin und peripher wirksame Antiadrenergika

Weiterhin eingesetzt wird Dihydralazin. Ein Vasodilatator, der aber aufgrund seiner kaum untersuchten und dokumentierten Risikoeinschätzung zurückhaltend eingesetzt wird. Auch wenn es bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gibt, existieren kaum Daten zur Therapiesicherheit von Dihydralazin im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Lediglich für das 2. und 3. Trimenon gibt es verwertbare Daten, die aber auch darauf hinweisen, dass Dihydralazin aufgrund der mütterlichen Nebenwirkungen nicht mehr als Mittel der ersten Wahl empfohlen wird [9].

Als Alternative zu Dihydralazin kann Urapidil eingesetzt werden. Urapidil ist allerdings eher in Deutschland bekannt und wird hier häufig bei hypertensiven Notfällen eingesetzt. Urapidil ist ein selektiver Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonist, welcher zusätzlich den Blutdruck senkt. Urapidil und Dihydralazin werden vor allem bei der Behandlung der Präeklampsie eingesetzt.

1.5.2.4 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer hemmen, wie der Name bereits vermuten lässt, das Angiotensin-konvertierende Enzym (Angiotensin Converting Enzyme). Durch diese Hemmung kann Angiotensin-II nicht gebildet werden und die Angiotensinrezeptoren (AT1 und AT2) werden nicht blockiert. Werden diese Rezeptoren nicht besetzt, senkt sich der Gefäßtonus und der Blutdruck nimmt ab. Für das 1.

Trimenon wird das teratogene Risiko sehr kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen [38], welches allerdings durch andere Studien nicht bestätigt werden konnte [39, 40]. In der Empfehlung für das 2. und 3. Trimenon herrscht allerdings Einigkeit. In dieser Zeit ist die Anwendung von ACE-Hemmern aufgrund ihres fetotoxischen Effektes kontraindiziert [41]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass es bei Einnahme von ACE-Hemmern im 2. und 3. Trimenon beispielsweise zu einer Minderdurchblutung der Plazenta [42], zu fetaler Hypotonie und aufgrund von Nierenfunktionsstörungen zu einem Oligohydramnion kommen kann [43, 44].

ACE-Hemmer sollten aufgrund der fetotoxischen Wirkung ab der 20. SSW nicht mehr eingesetzt werden.

1.5.2.5 Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten

Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören Arzneimittel, wie Candesartan und Irbesartan. Diese beeinflussen, wie ACE-Hemmer, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Ihr Wirkmechanismus beruht darauf, dass sie die Rezeptoren, an denen das Angiotensin-II binden möchte, blockieren. Durch diese Blockade kommt es zu einer Senkung des Blutgefäßtonus und infolgedessen zu einem Absinken des Blutdruckes. So wie die ACE-Hemmer sind Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten nach jetzigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht teratogen, aber fetotoxisch. Es wird sogar ein höheres Risiko für Komplikationen bei der Einnahme von Sartanen als bei der Einnahme von ACE-Hemmern diskutiert. So erhöht sich bei einer Exposition mit Sartanen das Risiko eines Oligohydramnion und anderer Komplikationen [41].

Daher sind sie auch vor allem ab der 20. SSW kontraindiziert.

1.5.2.6 Diuretika

Diuretika sind normalerweise bei Herzinsuffizienz und Ödemen sehr beliebte Medikamente, da sie durch ihre entwässernde Wirkung das Herz entlasten und die Ödeme verringern.

In der Schwangerschaft sollten Diuretika aber eher vermieden werden und durch andere Medikamente ersetzt werden, da sie die uteroplazentare Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion reduzieren können [1]. Bei dringender Indikation ist die Gabe allerdings möglich.

1.6 Hypertonie-assoziierte mütterliche Erkrankungen

Zu den Erkrankungen, die mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert sind, gehören unter anderem der Diabetes mellitus, Adipositas und Nierenerkrankungen.

Diabetes mellitus

Unter anderem wurde analysiert, ob es zu einer Häufung von präexistenten Diabetes mellitus kam. Ursächlich für einen Diabetes mellitus kann entweder eine Störung der Insulinsekretion, eine Insulinresistenz oder auch eine Kombination dieser beiden sein. Der Diabetes mellitus unterscheidet sich in seinen Formen hinsichtlich Ätiologie, Pathophysiologie, Erstmanifestation und Verlauf. In Tabelle 1-1 sind der Diabetes mellitus Typ I, der Diabetes mellitus Typ II und der Gestationsdiabetes übersichtlich dargestellt. Auf weitere Formen des Diabetes mellitus wird hier nicht weiter eingegangen.

Tabelle 1-1 Merkmale unterschiedlicher Diabetes mellitus-Typen

	Typ I	Typ II	Gestationsdiabetes
Ätiologie	Autoimmunkrankheit (Abstoßungsreaktion des Körpers)	Veranlagung mit Übergewicht und Bewegungsmangel	Geänderter Insulinbedarf während der Schwangerschaft
Pathophysiologie	Absoluter Insulinmangel	Periphere Insulinresistenz	Gestörte Glukosetoleranz
Erstmanifestation	Häufig Beginn im Kindes- und Jugendalter	Häufig im mittleren und späteren Erwachsenenalter	Während der Schwangerschaft
Verlauf	Rascher Beginn	schleichend	Während der Schwangerschaft; danach meist progredient
Therapie	Sofort Insulin notwendig	Beginn mit Life-Style- Änderung, dann ggf. Antidiabetika oral; bis hin zu Insulin s.c.	Insulin s.c.

s.c. = subcutan

Gemeinsames Merkmal aller Diabetes mellitus-Typen ist eine chronische Hyperglykämie. Eine Hyperglykämie in der Schwangerschaft hat direkte Folgen für das Ungeborene und auch die Schwangerschaft. So ist zum Beispiel die Rate der Frühgeburtlichkeit und auch die Gefahr eines intrauterinen Fruchttods deutlich höher als bei Frauen ohne Diabetes mellitus [45, 46].

Im Rahmen des Diabetes mellitus kann es zu einer diabetischen Fetopathie kommen, welche sich durch Hypoglykämie, Polyglobulie, Hypocalciämie, Atemstörungen und erhöhtem Geburtsgewicht äußern kann [45]. Weiterhin kann es durch einen Diabetes mellitus, welcher vor der Schwangerschaft nicht optimal eingestellt ist, zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko kommen. Die Nierenvenenthrombose stellt ebenfalls eine seltene, aber akute Komplikation der diabetischen Fetopathie dar [47].

Adipositas

Adipositas, auch Fettleibigkeit genannt, ist eine chronische Erkrankung, die durch eine enorme Erhöhung des Körperfettes charakterisiert ist. Die Einteilung der Adipositas erfolgt mit Hilfe des Body Mass Index (BMI). Zur Berechnung des BMI wird das Körpergewicht (in Kilogramm) durch die Körpergröße (in Metern zum Quadrat) geteilt. Ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Adipositas Grad I [48]. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass es zwischen chronisch arterieller Hypertonie und Adipositas einen Zusammenhang gibt [49]. Es gibt sogar Hinweise, dass Fettleibigkeit an sich eine Hauptursache für chronisch arterielle Hypertonie darstellt [50, 51].

Weiterhin stellt Adipositas für die Schwangerschaft einen großen Risikofaktor dar, sowohl für die Frau als auch für den Ausgang der Schwangerschaft. Zum einen erhöht sich zum Beispiel die Auftretswahrscheinlichkeit für Präeklampsie und Gestationsdiabetes, und zum anderen steigt das Risiko einer Makrosomie des Neugeborenen, einer Schulterdystokie, einer Totgeburt, einer Frühgeburt aber auch das Risiko für Fehlbildungen [52, 53].

Durch Reduktion des Körpergewichts können diese Risiken minimiert werden.

Nierenerkrankungen und -transplantation

Eine Beteiligung der Niere gehört bei chronischen arterieller Hypertonie zu den häufigsten Komplikationen. Dabei beginnt die hypertensive Nephropathie mit einer Mikroalbuminurie, welche dann in eine Nephrosklerose mit Makroalbuminurie und zunehmenden Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz übergehen kann. Bei unzureichender Behandlung der arteriellen Hypertonie kann es letztendlich zu einer Schrumpfniere und terminalen Niereninsuffizienz kommen. Letzteres kann effektiv meist nur durch eine Nierentransplantation behandelt werden.

Grundsätzlich sind komplikationsarme Schwangerschaften nach einer Nierentransplantation möglich, wenn die Transplantation der Niere mehr als ein Jahr zurückliegt und die transplantierte Niere ohne Abstoßungsreaktion ihre Funktion voll aufgenommen hat [54]. Zu den Komplikationen, die während der Schwangerschaft oder nach der Geburt auftreten können, zählen intrauterine Wachstumsverzögerungen, Präeklampsie, Frühgeburten, aber auch eine höhere Rate an Spontanaborten und Totgeburten [55-57]. Das Fehlbildungsrisiko nach Nierentransplantationen wird mit 4 - 5% angegeben [58].

1.7 Zielsetzung

Da, wie bereits erwähnt, immer häufiger Frauen in der Schwangerschaft an Hypertonie leiden, ist es wichtig, dass diese betroffenen Schwangeren gut einschätzen können, ob sie ein erhöhtes Risiko für eine Fehlbildung bei ihrem ungeborenen Kind eingehen, wenn sie Methyldopa als Mittel der ersten Wahl bei Hypertonie einnehmen. Damit soll unter anderem verhindert werden, dass es aus Angst vor einer Fehlbildung zu einem unbegründeten Schwangerschaftsabbruch kommt. Auch die Abschätzung für eine mögliche Fehl- oder Frühgeburt sollte den schwangeren Frauen und den behandelnden Ärzten möglich sein. Insgesamt soll die vorliegende Arbeit bei der Nutzen-Risikoabschätzung für eine Therapie mit Methyldopa beitragen.

Denn obwohl Methyldopa als alt bewährt und als gut erprobtes Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft gilt, gibt es doch erstaunlicherweise sehr wenig publizierte Daten, die eine Aussage zur Therapiesicherheit von Methyldopa im 1. Trimenon der Schwangerschaft zulassen. Die meisten Studien beschäftigen sich vor allem mit der Methyldopatherapie im 2. und 3. Trimenon. Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Auswertung der Schwangerschaften von Frauen mit chronischer Hypertonie und einer Therapie mit Methyldopa.

Die gesammelten Daten des PVZ für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin zu Methyldopa in der Frühschwangerschaft werden daher in dieser Studie ausgewertet und sollen zur Therapiesicherheit von Methyldopa beitragen.

1.8 Fragestellung

1.8.1 Hauptfragestellungen

- Ist die Rate an Fehlbildungen nach Anwendung von Methyldopa im 1. Trimenon größer als in einer Vergleichsgruppe, die nicht mit Methyldopa oder anderen Antihypertensiva exponiert war?
- Gibt es Fehlbildungen in bestimmten Organsystemen, die unter Therapie mit Methyldopa im 1. Trimenon häufiger auftreten als in einer nicht exponierten Gruppe?
- Ist die Rate an Spontanaborten größer als in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe?
- Ist die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen höher als in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe?

1.8.2 Nebenfragestellungen

- Wie hoch ist die Rate der Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu einer nicht exponierten Vergleichsgruppe?
- Ist das Geburtsgewicht, nach Einnahme von Methyldopa im 1. Trimenon geringer oder höher als in einer nicht exponierten Gruppe?
- Gibt es einen Unterschied bei den Kopfumfängen, je nach SSW bei Geburt und Geschlecht des Kindes korrigiert, im Vergleich zu einer nicht exponierten Vergleichsgruppe?

2 Methodik

2.1 Studienbeschreibung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie. Dabei wurden Schwangerschaften von Frauen, die im 1. Trimenon Methyldopa eingenommen haben, einer nicht exponierten Vergleichsgruppe gegenübergestellt.

Die Schwangerschaftsverläufe, auf welchen diese Studie beruht, wurden im Rahmen einer Risikoberatung durch das PVZ für Embryonaltoxikologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin erfasst und archiviert.

2.2 Ethikvotum und Studienregistrierung

Das Studienkonzept wurde der Ethikkommission der Charité zur Prüfung vorgelegt und von dieser am 03.05.2016 mit einem positiven Votum versehen (Antragsnummer EA1/107/16). Die Registrierung der Studie erfolgte im Deutschen Register für klinische Studien in Freiburg am 20.05.2016 mit der Studien-ID: DRKS00010502.

2.3 Datenerhebung anlässlich Beratung im PVZ für Embryonaltoxikologie

Die Schwangerschaften, welche in dieser Studie untersucht werden, wurden im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2014 erfasst. Einschlusskriterium war dabei der Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie während der Schwangerschaft. Die Erfassung der Daten erfolgte im Rahmen einer Beratung zur Therapiesicherheit von Arzneimitteln oder potenziell toxischen Substanzen.

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste es sich um eine prospektiv erfasste Schwangerschaft handeln. Dies bedeutet, dass zum Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie die Schwangerschaft bereits bestand, aber noch keine Informationen zum Schwangerschaftsausgang vorlagen. Erfolgte der Erstkontakt erst nach der Geburt, handelt es sich um eine retrospektiv erfasste Schwangerschaft. Diese retrospektiven Schwangerschaften wurden gesondert betrachtet.

Beraten wurden die Anfragenden durch ein interdisziplinäres Team, welches sich aus Kinderärzten, Gynäkologen, Internisten, Apothekern, Humangenetikern, Psychiatern, Medizinpädagogen und Anästhesisten zusammensetzt.

Ärzte, Pharmazeuten und ratsuchende Schwangere konnten per Telefon, Fax, Email oder einem Internetfragebogen über die Internetseite www.embryotox.de Kontakt aufnehmen [59].

Die Anfragen zu Arzneimittelrisiken und Therapieoptionen kamen dabei nicht nur von Schwangeren bzw. Stillenden, sondern seltener auch von Bekannten und Angehörigen der Schwangeren bzw. Stillenden. Auch medizinisches Fachpersonal, wie Hebammen, nutzten das Beratungsangebot. Die Beratung erfolgte im Sinne einer Therapieoptimierung und Risikominimierung [60].

Zum Zeitpunkt der Anfrage wurden die benötigten Angaben zur Anamnese und der Schwangerschaft mithilfe eines strukturierten Anamnese-Fragebogens erfasst (Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2).

Die Vorderseite des Fragebogens (Abbildung 2-1) beinhaltet Fragen zum Anrufer und der Patientin, falls diese nicht identisch sind. Bei der Patientin wurde sowohl die aktuelle Anamnese, andere Erkrankungen und auch die Familienanamnese abgefragt. Die Familienanamnese beinhaltete vor allem Fragen zu angeborenen Fehlbildungen. Ein weiterer wichtiger Punkt war die aktuelle Schwangerschaft mit Angabe der aktuellen SSW und wenn bekannt, den ersten Tag der letzten Regel, da sich die genaue Angabe der SSW auf diesen bezieht. Zusätzlich wurde nach dem errechneten Entbindungstermin gefragt.

Weitere mütterliche Charakteristika, die erfasst wurden, sind Alter, Größe, Gewicht am Schwangerschaftsbeginn, Ausbildung und Beruf.

Auf der Rückseite des Fragebogens (Abbildung 2-2) wurde die Arzneimitteleinnahme, sowie der Genuss von Nikotin, Alkohol und auch Drogen dokumentiert.

Am nächsten Werktag erfolgte dann die Eingabe der in Papierform festgehaltenen Daten in eine spezielle Datenbank durch medizinische Dokumentare und Dokumentationsassistenten.

Schwanger Anamnese

E 2016 /

Datum: F (maternal) M (paternal) Pro Retro GI**> ANRUFER** Frau Herr

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

> PATIENTIN

Name: Vorname:

Geb.:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

> ARZT Frau Herr Gynäkologie Neuro/Psych Pädiatrie

Name: Vorname:

Straße:

PLZ: Ort: Bundesland:

Telefon:

> AKTUELLE ANAMNESE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

> PATERNALE ANGABEN (Geb., Rauchen, BMI,...)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Beruf: Ausbildung:

Größe: Gewicht: (am Schwangerschaftsbeginn)

Siehe auch Fallnummer:

 Patientin Angehörige Praxis Allgemein Klinik Gynäkol. andere Genetik Pädiatrie AOK Neuro/Psy Internet E-Mail Apotheke Brief/Fax Hebamme**Schwangerschaft**

LR/KT/ET:

SSW:

Schwangerschaft festgestellt am

(Datum):

Kontrazeption nein ja**Sterilitätsbehandlung** nein ja**Kinderwunsch** ja/geplant ja/akzeptiert indifferent nein**Frühere Schwangerschaften** nein ja

1. Geburten:

2. Gesunde Kinder:

3. Aborte:

4. Extrauterin gravid.:

5. Totgeburten:

6. Abbrüche:

7. Kranke Kinder:

Details:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Abbildung 2-1 Schwanger Anamnesebogen Vorderseite

MEDIKAMENTE

PRÄPARAT	INDIKATION	SUBSTANZ	APPLIK.	VON-BIS (Datum)	DAUER	DOSIS	MODUS	R	T	M/P
	Prophylaxis of NTD	Folsäure	o				T			

Nikotin nein ≤5 >5 wann zuletzt, wie viel:
 Alkohol nein ≤1 >1 wann zuletzt, wie viel:
 Drogen nein ja welche, wann, wie viel:
 Fieber (> 38,5°C) nein ja wann, wie lange, wie hoch, Therapie:
 Impfung nein ja Chargen-Nr.: Serostatus:

BERATUNG

erfolgt
 Basisrisiko
 US-Fein
 teratogenes / fetotoxisches Risiko
 Klinikentbindung / Neonatologie
 Rückruf Arzt
 Verweis auf embryotox.de
 Datenschutzhinweis

Berater/in: **2/2** 01|16

Abbildung 2-2 Schwanger Anamnesebogen Rückseite

2.3.1 Das Follow-Up

Wenn die Patientin damit einverstanden war, wurde versucht weitere Informationen über den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft zu erhalten. Dazu wurde die Patientin etwa 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin angeschrieben. Das Follow-Up erfolgte in Form eines standardisierten Fragebogens (Abbildung 2-3 und Abbildung 2-4), der der Patientin zusammen mit einem frankierten Rückumschlag zugeschickt wurde. Wenn die Patientin es wünschte, konnte sie diesen Fragebogen auch per Email erhalten und zurücksenden.

Im Follow-Up-Fragebogen wurde neben Schwangerschaftsausgang nach dem weiteren Verlauf der Schwangerschaft und Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen gefragt. Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Angabe zur weiteren Medikation.

Bei den kindlichen Daten interessierte vor allem das Geburtsdatum, das Gewicht, die Länge, der Kopfumfang, die APGAR²-Werte und ob es irgendwelche Auffälligkeiten beim Kind gab. Auch von Interesse ist, wann die U3 (Vorsorgeuntersuchung eines Säuglings im Alter von 4-6 Wochen) stattgefunden hat und ob es Auffälligkeiten gab.

Erfolgte nach dreimaliger telefonischer und schriftlicher Anfrage keine Reaktion seitens der Patientin, wurde ein Fall als verloren (Lost to Follow-Up) gewertet.

Beinhaltete die Rückantwort widersprüchliche oder unvollständige Angaben, wurde die Patientin erneut kontaktiert. Falls erforderlich, wurde, mit Einverständnis der Patientin, auch bei den behandelnden Gynäkologen oder anderen mitbehandelnden Ärzten nach den fehlenden oder widersprüchlichen Angaben gefragt.

Schwangerschaftsverlauf, Schwangerschaftsausgang und eventuelle postnatale Auffälligkeiten oder Fehlbildungen beim Kind wurden durch geschulte Ärzte (u.a. Pädiater und Gynäkologen) abschließend beurteilt und gemäß ICD³, und seit 2009 auch entsprechend MedDRA⁴ codiert.

Die Erhebung, Archivierung und Auswertung der Daten unterlag strengen Richtlinien und erfolgten in Abstimmung mit den Datenschutzbeauftragten der Charité Universitätsmedizin Berlin und des Landes Berlin.

² APGAR-Score – Schema zur Beurteilung von Neugeborenen; entwickelt von Virginia Apgar

³ ICD - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

⁴ MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Fragebogen C

Geschäftszeichen:

Follow-Up-Angaben von: Fachrichtung:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geburtsdatum:

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

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft nein ja welche:

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

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

Details:

» **Schwangerschaftsverlauf**

Folsäure nein ja Handelsname: von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann:

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann:

Ultraschall unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge normal vermindert erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut nein ja

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie nein ja

Details/Ergebnisse:

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

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

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

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

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

.....

Abbildung 2-3 Follow-Up Fragebogen Seite 1 von 2

Geschäftszeichen:

» **SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG**

Errechneter Geburtstermin:

- Lebendgeburt
- Fehlgeburt/Totgeburt Datum: Schwangerschaftswoche:
- Schwangerschaftsabbruch Datum: Schwangerschaftswoche:
- Grund für Schwangerschaftsabbruch mütterliche Erkrankung kindliche Auffälligkeiten persönliche Gründe
- Details und ggf. Befunde:

» **GEBURT**

- spontan Kaiserschnitt assistiert/eingeleitet mit:
- in Vollnarkose mit Regionalanästhesie (z.B. PDA)
- Komplikationen bzw. Gründe für geburtshilfliche Eingriffe:

» **KIND**

- männlich weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung:
- Name: Vorname: Geburtsdatum:
- Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:
- Apgar-Zahl (1'/5'/10'): pH-Wert (Nabelarterie):
- Auffälligkeiten beim Kind nein ja
- Welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

- Datum der Krankenhausentlassung des Kindes:
- U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): Datum: steht noch aus unauffällig auffällig
- Körpermaße bei der U3: Gewicht: Länge: Kopfumfang:
- Details zur U3 (bitte ggf. Befunde beilegen):

- Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:
- Voll gestillt nein ja bis wann:
- Teil gestillt nein ja von: bis:

» **KINDERARZT / ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

» **DATENSCHUTZ**

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei. Für Fachkreise: Bitte reichen Sie diesen an Ihre Patientin weiter.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Abbildung 2-4 Follow-Up Fragebogen Seite 2 von 2

2.4 Studienkohorten

2.4.1 Methyldopa-Kohorte

Bei der Methyldopa-Kohorte handelt es sich um prospektiv erfasste Schwangerschaften, bei denen der Zeitpunkt des Erstkontaktes zum PVZ für Embryonaltoxikologie im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2014 lag und bei denen im 1. Trimenon aufgrund einer chronischen arteriellen Hypertonie Methyldopa eingenommen wurden. Eine Co-Medikation mit anderen Antihypertensiva, wie zum Beispiel Metoprolol war zulässig, eine Therapie mit ACE-Hemmern und Sartanen jedoch nicht. Nachfolgend werden die Ausschlusskriterien aufgezählt.

Ausschlusskriterien für die Methyldopa- und Vergleichskohorte:

- **Teratogene und fetotoxische Substanzen:** Retinoide (Acitretin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin), Carbamazepin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Thalidomid, Topiramid, Valproat, Warfarin, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-1-Blocker
- Maligne oder unspezifizierte Tumoren oder malignitätsbedingte Erkrankungen

Neben den prospektiv erfassten Fällen wurden auch retrospektiv erfasste Fälle betrachtet. Bei retrospektiven Fällen mit Methyldopa-Exposition erfolgte der Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie erst nachdem der Ausgang der Schwangerschaft bekannt war. Auch bei diesen Fällen musste die Exposition mit Methyldopa im 1. Trimenon und die Behandlung aufgrund einer Hypertonie erfolgt sein. Auch der Studienzeitraum erstreckte sich vom 01.01.2000 bis 31.12.2014. Das heißt, dass der Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie in diesem Zeitraum stattgefunden haben muss.

2.4.2 Vergleichskohorte

Bei der Vergleichskohorte handelt es sich um ebenfalls prospektiv erfasste Schwangerschaften. So wie bei der Methyldopa-Kohorte lag der Zeitpunkt des Erstkontaktes zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2014. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, welche sowohl für die Methyldopa-Kohorte als auch die Vergleichskohorte gelten, gibt es für die Vergleichskohorte noch weitere Ausschlusskriterien.

Zusätzliche Ausschlusskriterien der Vergleichskohorte:

- Präexistente chronische Hypertonie
- Antihypertensive Medikation aufgrund einer chronischen Hypertonie
- Antihypertensive Medikation von Gestationshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie

Die Vergleichskohorte wurde aus Schwangerschaften, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen, wurde ein Verhältnis von 1:2 (Methyldopa-Fälle: Vergleichsfälle) gewählt. Weiterhin wurden die Methyldopa-Kohorte und die Vergleichskohorte nach Jahrgängen „gematcht“. Dies bedeutet, dass das Verhältnis von 1:2 für jedes einzelne Jahr beibehalten wurde. Damit konnten Veränderungen während des Beobachtungszeitraumes, die die pränatale und postnatale Diagnostik betreffen, berücksichtigt werden.

2.4.3 Retrospektiv erfasste Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition

Neben den prospektiv erfassten Fällen wurden auch retrospektiv erfasste Fälle betrachtet. Bei retrospektiven Fällen mit Methyldopa-Exposition erfolgte der Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie erst, nachdem der Ausgang der Schwangerschaft bekannt war. Auch bei diesen Fällen musste die Exposition mit Methyldopa im 1. Trimenon und die Behandlung aufgrund einer Hypertonie erfolgt sein. Auch der Studienzeitraum erstreckte sich vom 01.01.2000 bis 31.12.2014. Das heißt, dass der Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie in diesem Zeitraum stattgefunden haben muss.

Bei retrospektiv erfassten Fällen handelt es sich häufig um Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Das PVZ für Embryonaltoxikologie erhält von Ärzten und Behörden, einschließlich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Meldung über UAWs und Verdachtsfälle und bewertet diese.

2.5 Dokumentation

Seit April 2009 werden die Daten in die Pharmakovigilanz-Software VigilanceONE™ der Firma Pharma App Solutions GmbH eingegeben, die entsprechend für die Dokumentation von Schwangerschaften angepasst wurde. Dabei handelt es sich um eine Software mit integrierter Datenbank. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die Daten in der Access-Datenbank FETIS verwaltet, welche speziell für das PVZ für Embryonaltoxikologie entwickelt wurde. Im Zuge der Umstellung im Frühjahr 2009 wurden alle bis dahin mit FETIS verwalteten und archivierten Daten in die

Datenbank von VigilanceONE™ eingepflegt. Neben der Erfassung und Verwaltung der Daten ist es mit VigilanceONE™ auch möglich unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die Bundesoberbehörden zu melden. Damit alle Fälle in der gleichen Form in die Datenbank eingegeben werden, wurde ein hausinterner Standard zur Dokumentation entwickelt.

Die für diese Studie relevanten Fälle wurden mithilfe der Recherchefunktion von VigilanceONE™ ermittelt und auf eventuelle Dokumentationsfehler hin untersucht. So wurde zum Beispiel vor 2004 der BMI nicht routinemäßig erfasst, welcher aber mittlerweile dokumentiert werden kann. Fragliche Daten wurden dann mit den archivierten Beratungs- und Follow-Up-Bögen überprüft und bei Bedarf bereinigt. Waren die Daten nicht vollständig, wurden diese Fälle nur berücksichtigt, wenn sie alle relevanten Informationen für diese Studie enthielten. Entsprachen die vorliegenden Schwangerschaftsverlaufsdaten nicht den geforderten Mindestkriterien, wurden sie für diese Studie nicht berücksichtigt. Nach Überprüfung aller in Frage kommenden Fälle, wurden die Daten in einen endgültigen Datensatz für die Auswertung exportiert.

2.6 Klassifikation der Fehlbildungen

Die Klassifikation der angeborenen Fehlbildungen erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Experten des PVZ für Embryonaltoxikologie. Diese beiden Experten waren Ärzte, die sich mit Fehlbildungen sehr gut auskennen und eine langjährige Erfahrung im Bereich der Embryonaltoxikologie aufweisen. Die Fehlbildungen wurden dabei in große, kleine oder genetische Fehlbildungen gegliedert. Unter großen Fehlbildungen versteht man strukturelle Defekte des Körpers, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und behandlungsbedürftig sind [2]. Die Klassifikation der Fehlbildung richtet sich nach der Einteilung nach EUROCAT [61].

Für die Klassifikation der Fehlbildungen wurden die Datensätze der Methyldopa-Kohorte, sowie die Datensätze der Vergleichskohorte ‚verblindet‘. Das bedeutet, dass den beiden Experten zur Klassifikation zwar ICD- bzw. MedDRA-Codierung, sowie der weitere Schwangerschaftsverlauf bekannt war, aber es keine Angaben zur Medikamentenexposition und Kohortenzugehörigkeit gab. Damit wurde eine unbeeinflusste Einteilung der Fehlbildungen ermöglicht.

Bei einigen Fehlbildungen gab es unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Einteilung, ob es sich um eine große oder kleine Fehlbildung handelt. Bei Unstimmigkeiten in der Zuordnung wurden die entsprechenden Fälle diskutiert und ein Konsens gesucht.

Zur Berechnung der Fehlbildungsrate wurden alle Fehlbildungen in der Studienkohorte, sowie zusätzlich vergleichend in der Kontrollkohorte, berücksichtigt. Neben den Kindern mit Fehlbildungen, die lebend geboren wurden, wurden auch Fehlbildungen bei den Spontanaborten,

Schwangerschaftsabbrüchen und Totgeburten mit in die Analyse einbezogen. Bei Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen ist es in Deutschland so, dass es keine routinemäßige Untersuchung auf pathologische Veränderungen des Embryos gibt, sodass meist keine Aussage zu eventuellen Fehlbildungen gemacht werden kann. Daher wurden nur Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche mit bekannten Fehlbildungen in Zähler und Nenner zu den lebendgeborenen Kindern hinzugezählt. Diese Herangehensweise hat sich bei Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsausgang bewährt.

Der Vergleich der Methyldopa-Kohorte mit der Vergleichskohorte wurde anhand logistischer Regression durchgeführt. Auch bei den Fehlbildungen wurde nach dem Propensity Score adjustiert. Zusätzlich wurden die Raten für große, kleine und genetische Fehlbildungen berechnet. Die großen Fehlbildungen wurden analog zu EUROCAT den verschiedenen Organsystemen zugeordnet. Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen isolierten und multiplen Fehlbildungen. Eine isolierte Fehlbildung ist eine Fehlbildung, die nur ein Organsystem betrifft. Dahingegen versteht man unter multiplen Fehlbildungen, Fehlbildungen bei denen mindestens zwei große Fehlbildungen in verschiedenen Organsystemen vorliegen und nicht durch ein Syndrom oder eine genetische Sequenz zu erklären sind. Die Zuteilung der Fehlbildungen erfolgte entsprechend der Klassifikation von EUROCAT [61].

In der Tabelle zu den betroffenen Organsystemen wurden jeweils die relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben.

2.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung im Rahmen von Schwangerschaftsverlaufsstudien gibt es seit 2007 eine Arbeitsgruppe im PVZ für Embryonaltoxikologie.

Für diese Studie wurde die Methyldopa-Kohorte mit der Vergleichskohorte verglichen. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte für binäre Endpunkte (z.B. Fehlbildungen) mittels logistischer Regression und für Ereigniszeiten (z.B. Spontanaborten) mittels Cox-Regression.

Um Verzerrungen zu vermeiden, wurde mithilfe des Propensity Scores adjustiert. Der Propensity Score ist ein Merkmal für die Chance einer Patientin, einer bestimmten Behandlungsgruppe anzugehören. Dabei wird analysiert, wie groß ein Einfluss potentieller Confounder auf die Zielgröße ist. Ein Beispiel wäre, ob eine Frau, die Alkohol trinkt, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweist ein bestimmtes Medikament in der Schwangerschaft zu nehmen. Somit ist der Propensity Score die Darstellung der „Neigung zu einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit“ unter Berücksichtigung der möglichen Confounder.

Folgende Confounder wurden bei der Adjustierung mittels Propensity Score berücksichtigt:

- Alter der Mutter
- BMI
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Vorangegangene Fehlgeburten
- Vorangegangene Geburten
- Bisherige Kinder mit angeborenen Fehlbildungen

Fehlten Werte bei den Kovariablen, weil sie nicht angegeben oder abgefragt worden sind, wurden diese mittels multipler Imputation geschätzt.

Für sämtliche Berechnungen wurden Odds Ratio (OR) bzw. Hazard Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) bestimmt und in Tabellen dargestellt. Damit Odds/Hazard Ratios als statistisch signifikant galten, dürften deren 95%-Konfidenzintervalle den Wert „1“ nicht beinhalten.

2.7.1 Mütterliche Charakteristika

Für die mütterlichen Charakteristika wurden das mütterliche Alter, der BMI und die SSW bei Erstkontakt berücksichtigt. Dazu wurden Median, Interquartilsabstand, Maximum und Minimum errechnet. Weitere Merkmale, die ausgewertet wurden, waren Bildungsabschluss, Schwangerschaftswunsch, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Drogenkonsum, vorangegangene Schwangerschaften, vorangegangene Geburten, frühere Aborte, frühere Abbrüche und Kinder mit Fehlbildungen. Zu diesen Merkmalen werden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Fehlende Werte werden bei der Berechnung nicht herangezogen und nur die Zahl der Schwangerschaften (n=) mit vorhandenen Angaben zu einer Variablen analysiert.

Zusätzlich wurde in den beiden Kohorten geprüft, ob es noch weitere begleitende Erkrankungen gibt, die den Schwangerschaftsausgang, die kindlichen Charakteristika oder die Fehlbildungen beeinflussen könnten. Hauptaugenmerk wurde dabei auf Adipositas, Diabetes mellitus Typ I und Typ II und eventuelle Nierenerkrankungen gelegt, da diese häufig mit einer Hypertonie schwangerer Frauen vergesellschaftet sind.

Bei der Auswertung der begleitenden Erkrankungen wurden relative und absolute Werte angegeben.

2.7.2 Schwangerschaftsausgänge

Eine Schwangerschaft endet normalerweise mit der Geburt eines lebenden Neugeborenen. Dabei spricht man entweder von einem reifen Neugeborenen, wenn es zwischen der vollendeten 37. und der vollendeten 42. SSW geboren wird. Neugeborene, die bereits vor der vollendeten 37. SSW geboren werden, sind Frühgeborene. Eine Extrem-Frühgeburt liegt vor, wenn das Kind vor vollendeter 28. SSW entbunden wird. Dauert die Schwangerschaft länger als 42 vollendete SSW, spricht man von einem übertragenen Neugeborenen [62]. Aber nicht alle Schwangerschaften werden erfolgreich beendet. Zum einen kann es zu einer Totgeburt, einer Fehlgeburt oder auch zu einem geplanten vorzeitigen Abbruch der Schwangerschaft kommen.

Bei einer Fehlgeburt, auch Spontanabort genannt, kommt es zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft mit oder ohne Abstoßung der kindlichen Frucht vor der 24. SSW. Als Abgrenzung zur Totgeburt ist hierbei ein Gewicht von unter 500 g definiert [62]. Meist erfolgt ein Spontanabort in der Frühschwangerschaft, das heißt vor der vollendeten 12. SSW. Erfolgt der Spontanabort nach der 12. SSW spricht man von einem Spätabort.

Ein Schwangerschaftsabbruch, auch Abortio genannt, erfolgt elektiv. Die Gründe dafür sind allerdings ganz unterschiedlich. Meist erfolgt ein Abbruch aus sozialen und/oder psychologischen Gründen. Aber auch eine mütterliche Erkrankung kann ein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch sein. Die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln, die vielleicht eingenommen wurden, als die Schwangerschaft in einem frühen Stadium und noch nicht bekannt war, kann zu Unsicherheit und Angst vor einer Fehlbildung, und in Folge dessen zu einem Schwangerschaftsabbruch führen.

Lebende Neugeborene sind alle Neugeborenen, die unabhängig von der SSW nach der Geburt Lebenszeichen gezeigt haben. Als Totgeburten werden in Deutschland alle Kinder bezeichnet, die ohne Lebenszeichen und mit einem Mindestgewicht von 500 g zur Welt gekommen sind.

Bei der Analyse der Fehlbildungsraten wurden alle Lebendgeburten, sowie alle Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und auch Totgeburten, die eine angeborene Fehlbildung aufwiesen, berücksichtigt. Mit Hilfe des Propensity Scores wurde adjustiert und mittels logistischer Regression erfolgte der Vergleich zwischen der Methylidopa-Kohorte und der Vergleichskohorte. Im Falle von Mehrlingsschwangerschaften wurden die einzelnen Neugeborenen bei den Schwangerschaftsausgängen mitgezählt. Dadurch ist die Zahl der Schwangerschaftsergebnisse höher als die der Schwangerschaften, die in diese Studie eingeschlossen sind (Tabelle 3-6).

Kam es zu unterschiedlichen Schwangerschaftsausgängen bei einer Mehrlingsschwangerschaft, wie zum Beispiel einem Abort in der Frühschwangerschaft und einem lebendgeborenem Kind, wurden ebenfalls zwei Outcomes berücksichtigt.

2.7.3 Charakteristika des Neugeborenen

Bei den kindlichen Charakteristika wurden die SSW bei Geburt, das Geschlecht, sowie Länge, Gewicht und Kopfumfang der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte bestimmt und vergleichend dargestellt. Ebenso wie bei den mütterlichen Charakteristika wurden auch bei der SSW bei Geburt, dem Geburtsgewicht, der Länge und dem Kopfumfang Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum bestimmt.

Beim Geschlecht und des Geburtszeitpunktes wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Um die Geburtsgewichte miteinander vergleichen zu können, mussten Geschlecht und Gestationsalter berücksichtigt werden. Dazu wurden die Perzentilenangaben des deutschen Neugeborenenkollektivs zugrunde gelegt [63].

2.8 Werkzeuge

Zur Erstellung der vorliegenden Arbeit zur Therapiesicherheit von Methyldopa im 1. Trimenon der Schwangerschaft wurden mehrere Hilfsmittel verwendet. Zu Beginn wurde eine ausgiebige Literaturrecherche mit Hilfe von PubMed [64] und The Cochrane Library [65] durchgeführt. Zusätzlich zu den Möglichkeiten im Internet zu recherchieren, gab es auch die Möglichkeit sich in der institutseigenen Bibliothek des PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité Informationen zu beschaffen, da sie mit zahlreichen Veröffentlichungen, Studien und auch Monografien zu den unterschiedlichsten Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit bestückt ist. Für die Dokumentation, den Export und die Korrektur der Falldaten stand VigilanceONE™ der Firma PharmApp Solutions GmbH (Erkrath, Deutschland) zur Verfügung. Die Kontrolle der exportierten Daten, sowie die Verblindung der Daten zur Klassifikation und die Aufbereitung für die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel. Für die statistischen Auswertungen wurde die General-Public-License Software „R“ [66] verwendet.

Der Text wurde mit Microsoft Word geschrieben und für die Verwaltung der Literatur und das Erstellen eines Literaturverzeichnisses stand EndNote von Thomson Reuters (New York, USA) zur Verfügung.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortengröße

Im PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité wurden im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2014 insgesamt 158.078 Anfragen zu unterschiedlichen Arzneimitteln und deren Einnahme entgegengenommen. Von diesen 158.078 Anfragen betrafen 1.784 unter anderem die Exposition mit Methyldopa (Abbildung 3-1). 706 Anfragen wurden ausgeschlossen, da es sich entweder um Anfragen zur Stillzeit (n=505) oder allgemeine Anfragen (n=201) handelte, die somit nicht studienrelevant waren. Zu den allgemeinen Anfragen zählen zum Beispiel Anfragen bei Kinderwunsch oder auch wiederholte Anfragen zu derselben Schwangerschaft. Weitere 525 Anfragen wurden nicht berücksichtigt, da Methyldopa nur außerhalb des 1. Trimenon eingenommen wurde. Von den noch übriggebliebenen 553 Anfragen entsprachen weitere 77 Anfragen nicht den Einschlusskriterien. So wurden zum Beispiel weitere 55 Anfragen ausgeschlossen, da bei ihnen von vornherein kein Follow-Up geplant oder möglich war. Bei 22 Fällen handelte es sich um retrospektive Fälle.

Von 476 prospektiv aufgenommenen Schwangerschaften, die im 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert waren, konnte in 36 Fällen keine genauen Informationen zum Schwangerschaftsausgang erfragt werden (Tabelle 3-1). Gründe hierfür waren, dass die Frauen oder auch gegebenenfalls die behandelnden Frauenärzte nach der Geburt nicht auf die Anfrage des PVZ für Embryonaltoxikologie reagiert haben, explizit keine Auskunft geben wollten oder aber unbekannt verzogen waren. Zusätzlich wurden alle Anfragen zu einer Schwangerschaft, bei denen es zu einer Exposition mit Teratogenen (n=13) oder den als erwiesenermaßen fetotoxisch geltenden Sartanen (n=60) und ACE-Hemmern (n=106) kam, von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt konnten 261 prospektiv erfasste Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon in die Studiengruppe eingeschlossen werden.

Mittels Zufallsverfahren wurden 526 Schwangerschaften für die Vergleichsgruppe ausgewählt. Damit wurde das im Studienprotokoll geforderte Verhältnis von 1:2 (Methyldopa-Kohorte : Vergleichskohorte) eingehalten. Wie bereits in Kapitel 2.4.2 erwähnt, wurde nach Jahren des Erstkontaktes „gematcht“.

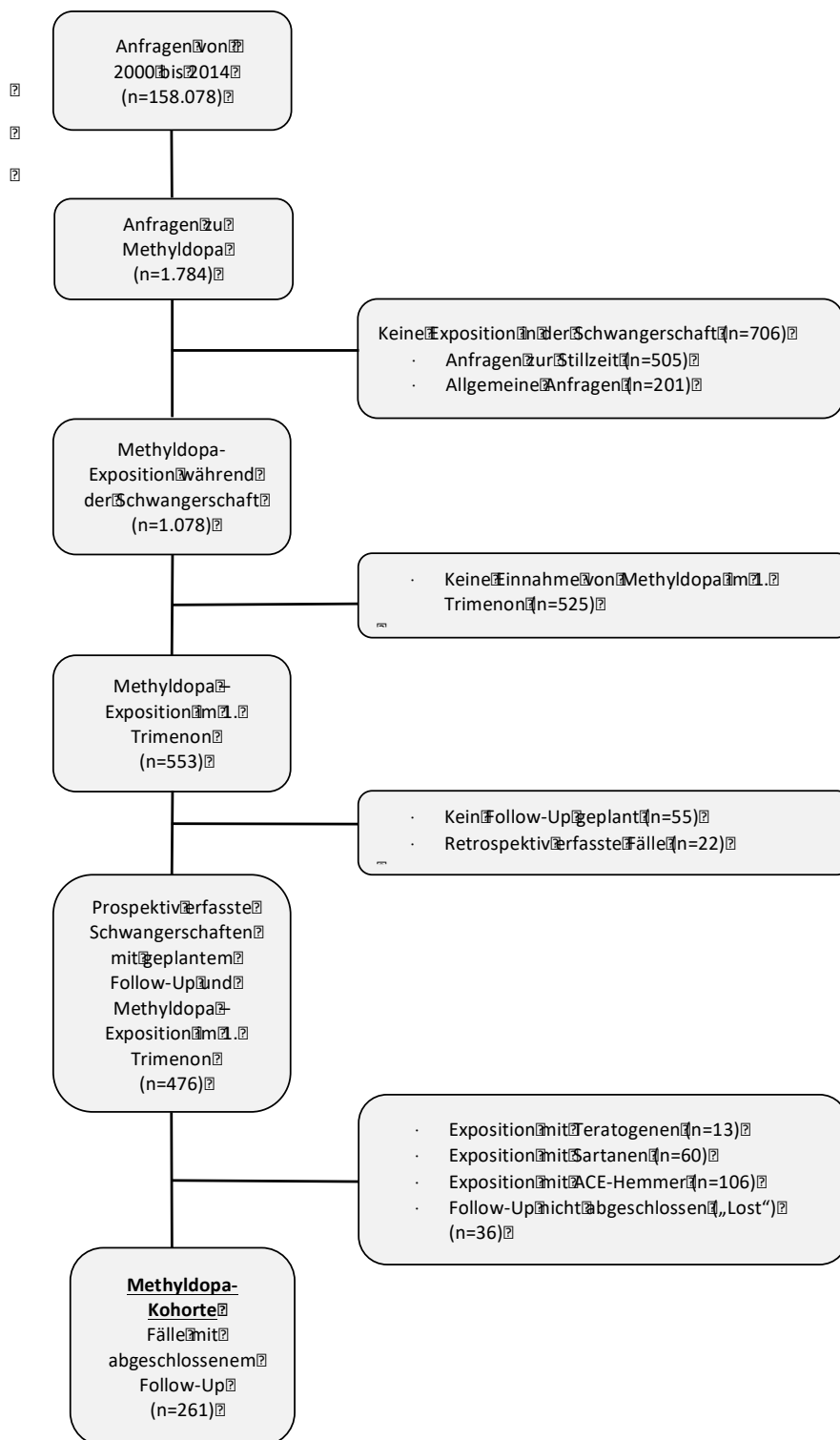


Abbildung 3-1 Überblick über die Anzahl der Anfragen im PVZ für Embryonaltoxikologie im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2014 und der daraus identifizierten Methylodopa-Kohorte.

In Tabelle 3-1 sind die Gründe angegeben, weshalb in 36 Fällen keine weiteren Informationen gesammelt werden konnten.

Tabelle 3-1 Gründe für Follow-Up-Verluste

	Initiierte Follow-Ups bei Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon
Initiierte Follow-Ups	n = 297
Follow-Up = „Lost“	n = 36 (12,1%)
Gründe für Follow-Up = „Lost“	
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Antwort • Arzt hat Kontakt zur Patientin verloren • Patientin verweigert die Auskunft • Patientin ist unbekannt verzogen 	<p>26 (72,2%)</p> <p>7 (19,4%)</p> <p>2 (5,6%)</p> <p>1 (2,8%)</p>

In Tabelle 3-1 wird deutlich, dass der häufigste Grund für fehlende Informationen zum Ausgang einer Schwangerschaft die fehlende Mitwirkung ist. In 26 Fällen (72,2%) bekam das PVZ für Embryonaltoxikologie keine Antwort auf den verschickten Fragebogen. Häufig verlor aber auch der Arzt nach der Schwangerschaft den Kontakt zur Patientin. Im Studienzeitraum war dies bei 7 (19,4%) Fällen der Grund. 2 (5,6%) Patienten verweigerten nach Beendigung der Schwangerschaft die Auskunft und eine (2,8%) Patientin war unbekannt verzogen.

3.2 Mütterliche Charakteristika

Bei den mütterlichen Charakteristika wurden das Alter, der BMI, der Bildungsstand, die Einstellung zur Schwangerschaft, der Konsum von Zigaretten, Alkohol und Drogen, sowie vorangegangene Schwangerschaften und deren Ausgänge, einschließlich Kinder mit Fehlbildungen, miteinander verglichen.

In Tabelle 3-2 werden diese mütterlichen Charakteristika der Methyldopa-Kohorte den Charakteristika der Vergleichsgruppe gegenübergestellt.

Das durchschnittliche Alter der Schwangeren war zum Zeitpunkt der Beratung bei beiden Gruppen in etwa gleich.

Einen relevanten Unterschied kann man im BMI der beiden Kohorten erkennen. Der durchschnittliche BMI der Methyldopa-Kohorte lag mit 27,8 kg/m² deutlich höher als bei der Vergleichsgruppe mit 22,5 kg/m².

Im Gegensatz dazu war der Konsum von Alkohol, Zigaretten und Drogen in der Vergleichskohorte ein wenig höher als in der Methyldopa-Kohorte. So rauchten zum Beispiel in der Vergleichskohorte 61 (11,8%) Frauen während der Schwangerschaft mehr als 5 Zigaretten pro Tag. In der Methyldopa-Kohorte waren es im Vergleich dazu nur 15 (5,8%) Frauen. Auch bei der Einnahme von Drogen gaben 9 (1,8%) Frauen in der Vergleichskohorte an, während der Schwangerschaft Drogen genommen zu haben. Innerhalb der Methyldopa-Kohorte konsumierte keine der Frauen Drogen. Bei dem Genuss von Alkohol sah die Verteilung ähnlich aus. In der Vergleichskohorte haben 6,5% (n=34) der Frauen in der Schwangerschaft Alkohol getrunken. Vergleichend dazu waren es in der Methyldopa-Kohorte nur 3,9% (n=10).

Bei den anderen Charakteristika waren keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte erkennbar.

Bei allen Variablen waren ausreichend Angaben vorhanden, sodass sie zur Adjustierung benutzt werden konnten.

Tabelle 3-2 Mütterliche Charakteristika

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Fallzahl	n = 261	n = 526
Alter	n = 261	n = 525
Alter	33 ^a (30-37) ^b (18-49) ^c	32 ^a (28-35) ^b (16-44) ^c
BMI	n = 238	n = 458
BMI	27,8 ^a (23,5-34,8) ^b (18,4-58,8) ^c	22,5 ^a (20,6-25,7) ^b (16,8-51,6) ^c
Bildungsstand	n = 151	n = 273
Kein Abschluss	4 (2,6%)	1 (0,4%)
Hauptschulabschluss	9 (6,0%)	14 (5,1%)
Mittlere Reife	55 (36,4%)	78 (28,6%)
Abitur	33 (21,9%)	64 (23,4%)
Studium	50 (33,1%)	116 (42,5%)
Rauchen	n = 258	n = 519
Nein	238 (92,0%)	431 (83,0%)
1-5 Zigaretten/d	5 (1,9%)	27 (5,2%)
>5 Zigaretten/d	15 (5,8%)	59 (11,8%)
Alkohol	n = 259	n = 519
Nein	249 (96,1%)	485 (93,4%)
≤1 Getränk/d	7 (2,7%)	22 (4,2%)
>1 Getränk/d	3 (1,2%)	12 (2,3%)
Drogen	n = 244	n = 505
Nein	244 (100%)	496 (98,2%)
Ja	0 (0%)	9 (1,8%)
Schwangerschaftswunsch	n = 219	n = 429
Ja	210 (95,9%)	393 (91,6%)
Nein	1 (0,5%)	8 (1,9%)
Indifferent	8 (3,6%)	28 (6,5%)

Fortsetzung Tabelle 3-2 Mütterliche Charakteristika

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Vorherige Schwangerschaften	n = 260	n = 521
0	98 (37,7%)	211 (40,5%)
1	84 (31,9%)	174 (33,4%)
2	40 (15,2%)	81 (15,5%)
3 oder mehr	38 (14,4%)	55 (10,6%)
Vorherige Geburten	n = 260	n = 522
0	131 (50,4%)	268 (51,3%)
1	90 (34,6%)	177 (33,9%)
2	26 (10,0%)	57 (10,9%)
3 oder mehr	13 (5,0%)	20 (3,8%)
Vorherige Fehlgeburten	n = 260	n = 519
0	197 (75,8%)	427 (82,3%)
1	43 (16,5%)	66 (12,7%)
2	14 (5,4%)	17 (3,3%)
3 oder mehr	6 (2,3%)	9 (1,7%)
Vorherige Schwangerschaftsabbrüche	n = 260	n = 519
0	240 (92,3%)	490 (94,4%)
1	18 (6,9%)	24 (4,6%)
2 oder mehr	2 (0,8%)	5 (1,0%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildung	n = 259	n = 518
0	250 (96,5%)	505 (97,5%)
1	7 (2,7%)	13 (2,5%)
2 oder mehr	2 (0,8%)	0 (0%)
SSW bei Erstkontakt	n = 261	n = 526
SSW bei Erstkontakt	9,4 ^a (6,6-15,1) ^b (0-39,1) ^c	9,0 ^a (6,4-14,9) ^b (0-40,0) ^c

^aMedian ^bInterquartilsabstand ^cMinimum und Maximum

3.2.1 Mütterliche Begleiterkrankungen

Diabetes mellitus Typ I und Typ II

Tabelle 3-3 zeigt, wie viele Frauen in beiden Kohorten bereits vor der Schwangerschaft an einem Diabetes mellitus Typ I oder Typ II erkrankt waren. Dabei wurden die absoluten und relativen Zahlen in Bezug auf die vorhandenen Informationen angegeben.

Tabelle 3-3 Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I und Typ II

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl Schwangerschaften	n = 261	n = 526
Diabetes mellitus Typ I	1 (0,4%) ^a	1 = (0,2%) ^a
Diabetes mellitus Typ II	14 (5,4%) ^a	2 = (0,4%) ^a

^a Bezugsgröße: Anzahl der Schwangerschaften

Die Methyldopa-Kohorte wies mit 14 Frauen (5,4%) ein höheres Vorkommen eines Diabetes mellitus Typ II auf, als die Vergleichskohorte mit 2 Frauen (0,4%).

Sowohl in der Methyldopa-Kohorte, als auch in der Vergleichskohorte gab es jeweils eine schwangere Frau mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ I.

Adipositas

Die Verteilung des BMI innerhalb der beiden Studienkohorten wird in Tabelle 3-4 vergleichend dargestellt. Sowohl in der Methyldopa-Kohorte als auch in der Vergleichskohorte gab es ausreichend Angaben (91,2% vs. 87,1%).

Einen BMI von unter 25 kg/m² wiesen 84 Frauen der Methyldopa-Kohorte und 323 Frauen der Vergleichskohorte auf (35,3% vs. 70,5%). Bei den höheren BMI-Werten, war der prozentuale Anteil innerhalb der Methyldopa-Kohorte stets höher als in der Vergleichskohorte. So lag bei 33 Frauen der Methyldopa-Kohorte und 9 Frauen der Vergleichskohorte der BMI im Bereich zwischen 35,0 und 39,9 kg/m² (13,9% vs. 2,0%).

Tabelle 3-4 Verteilung des BMI-Index innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl Schwangerschaften	n = 261	n = 526
Informative Fälle	n = 238 (91,2%) ^a	n = 458 (87,1%) ^a
BMI (kg/m ²):		
< 25,0 (Normalgewicht)	84 (35,3%) ^b	323 (70,5%) ^b
25,0 ≤ 29,9 (Übergewicht)	59 (27,8%) ^b	92 (20,1%) ^b
30,0 ≤ 34,9 (Adipositas Grad I)	37 (15,5%) ^b	27 (5,9%) ^b
35,0 ≤ 39,9 (Adipositas Grad II)	33 (13,9%) ^b	9 (2,0%) ^b
≥ 40,0 (Adipositas Grad III)	25 (10,5%) ^b	7 (1,5%) ^b

a bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften

b bezogen auf die Anzahl der informativen Fälle

Nierenerkrankungen

In Tabelle 3-5 wird vergleichend dargestellt, wie viele Schwangere in der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte eine Nierenerkrankung aufwiesen. Zusätzlich wird aufgezeigt, wie hoch die Anzahl der nierentransplantierten Frauen innerhalb der beiden Kohorten war.

Tabelle 3-5 Häufigkeiten von Nierenerkrankungen

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl Schwangerschaften	n = 261	n = 526
Anzahl Schwangerschaftsausgänge	n = 270	n = 535
Schwangere mit Nierenerkrankungen	n = 17 (6,3%) ^a	n = 1 (0,2%) ^a
• Zustand nach Nierentransplantation	n = 10 (58,8%) ^b	n = 1 (100%) ^b
• Systemischer Lupus erythematodes	n = 5 (29,4%) ^b	-
• Niereninsuffizienz	n = 1 (5,9%) ^b	-
• Hydronephrotische Sackniere	n = 1 (5,9%) ^b	-

^a bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaftsausgänge

^b bezogen auf die Anzahl der Schwangeren mit Nierenerkrankungen

Innerhalb der Methyldopa-Kohorte wiesen 17 von 261 (6,3%) Schwangeren eine Nierenerkrankung auf. Von diesen 18 Frauen erfolgte bereits bei 10 Frauen eine Nierentransplantation. 11 von 19 Neugeborenen wiesen eine Fehlbildung auf, unabhängig davon ob sie bereits transplantiert wurden oder nicht. 10 dieser 17 Neugeborenen (58,8%) haben Mütter mit Zustand nach Nierentransplantation. Bei einer Frau mit Zwillingsschwangerschaft wiesen jeweils beide Zwillinge eine Anomalie auf. Bei dem ersten Zwilling (E0221a, siehe Anhang Tabelle 6-1) handelt es sich mit einer zystisch adenomatoiden Malformation der Lunge um eine große Fehlbildung. Der zweite Zwilling (E0221b) wies mit einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) definitionsgemäß nach EUROCAT eine kleine Fehlbildung auf. 9 weitere Neugeborene der Frauen mit Methyldopa-Therapie und Nierenerkrankungen wiesen ebenfalls kleine Fehlbildungen auf.

In der Kontrollkohorte gab es nur eine Schwangere mit einer Nierentransplantation. Das Neugeborene dieser Schwangeren wies keine Fehlbildung auf.

3.3 Expositionszeitraum, Dosis und Behandlungsindikation von Methyldopa

Bei allen exponierten Schwangeren war die Indikation für die medikamentöse Therapie mit Methyldopa eine chronische Hypertonie. Bei 232 Angaben zur täglichen Dosierung lag die mediane mittlere Dosis bei 500 mg (IQR⁵: 250 – 1000 mg, Spannweite 125 -3000 mg). Bei 258 Frauen lagen konkrete Angaben zu den Expositionszeiträumen vor. 139 Frauen (54%) wurden bereits vor der Konzeption mit Methyldopa behandelt. Bei den anderen 119 Schwangeren wurde erst während des 1. Trimenon mit der Methyldopa-Therapie begonnen.

Neben Methyldopa haben einige Schwangere auch Metoprolol während der Schwangerschaft eingenommen. Von 261 Frauen nahmen 89 während der Schwangerschaft Metoprolol ein. 71 Schwangere (27,2%) der Methyldopakohorte waren während des 1. Trimenon mit Metoprolol exponiert.

⁵ IQR - Interquartilrange

3.4 Schwangerschaftsausgänge

Wie auch bei den mütterlichen Charakteristika wurde die Methyldopa-Kohorte der Vergleichskohorte bei den Schwangerschaftsausgängen gegenübergestellt (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6 Vergleich der Schwangerschaftsausgänge

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl Schwangerschaften	n = 261 ¹	n = 526 ²
Schwangerschaftsausgänge	n = 271	n = 535
➤ Zwillinge	8	9
➤ Drillinge	1	0
Spontanaborte	21/261 (8,0%)	31/526 (5,9%)
Schwangerschaftsabbrüche	2 (0,8%)	20 (3,8%)
Totgeburten	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Totgeborene	1	1
Lebendgeburten	238 (91,2%)	475 (90,3%)
Lebendgeborene	246	482

1 Inklusiv einer Drillingschwangerschaft mit einer Lebendgeburt und einem Abort mit 2 Feten

2 Inklusiv einer Zwillingsschwangerschaft mit einer Lebendgeburt und einem Fetozyd eines Fetus

Innerhalb der 261 Schwangerschaften in der Methyldopa-Kohorte gab es 9 Mehrlingsschwangerschaften (3,4%, 8 Zwillingsschwangerschaften und 1 Drillingschwangerschaft). Alle 8 Zwillingsschwangerschaften endeten mit jeweils 2 Lebendgeborenen. Wobei es bei einer Zwillingsschwangerschaft 30 Minuten nach der Geburt zum Tod eines der beiden Kinder kam. Die Drillingschwangerschaft endet mit zwei Aborten in der Frühschwangerschaft und einem eutrophen Neugeborenen. Somit kam es in der Methyldopa-Kohorte mit 261 Schwangerschaften zu 271 Schwangerschaftsausgängen.

Innerhalb der Vergleichsgruppe gab es 526 Schwangerschaften mit 9 Zwillingsschwangerschaften (1,7%). 7 der 9 Zwillingsschwangerschaften endeten mit jeweils 2 Lebendgeborenen. Eine Zwillingsschwangerschaft endete in der 10. SSW in einem Frühabort beider Feten. Eine weitere Zwillingsschwangerschaft endete mit einem Fetozyd eines Zwillinges in der 14. SSW aufgrund einer nicht näher erläuterten fetalen Fehlbildung und einem Frühgeborenen in der 28. SSW. Somit ergeben sich für die Vergleichsgruppe 482 Schwangerschaftsausgänge.

Insgesamt kam es innerhalb der Methyldopa-Kohorte zu einer höheren Rate an Mehrlingsschwangerschaften als in der Vergleichskohorte (3,4% vs. 1,7%).

Tabelle 3-7 zeigt auf, bei wie vielen Schwangerschaften es zu einer natürlichen oder assistierten Reproduktion gekommen ist. Zu den assistierten Reproduktionen gehören die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), bei der das Spermium direkt in die Eizelle eingespritzt wird, oder aber auch die In-vitro-Fertilisation (IvF), bei der die aufbereiteten Spermien in einem Reagenzglas mit den Eizellen zusammengebracht werden und nach gelungener Befruchtung in die Gebärmutter gebracht werden.

Tabelle 3-7 Aufschlüsselung der Entstehung der Mehrlingsschwangerschaften

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl Schwangerschaften	n = 261	n = 526
davon Mehrlingsschwangerschaften	9 (3,4%)	9 (1,7%)
Art der Reproduktion		
- spontan	2	7
- ICSI	7	-
- IvF	-	2

In Tabelle 3-7 wird deutlich, dass wesentlich mehr Mehrlingsschwangerschaften innerhalb der Methyldopa-Kohorte im Vergleich zur Vergleichskohorte durch eine assistierte Reproduktion entstanden (7 vs. 2).

Abbildung 3-2 zeigt die Schwangerschaftsverläufe innerhalb der Methyldopa-Kohorte.

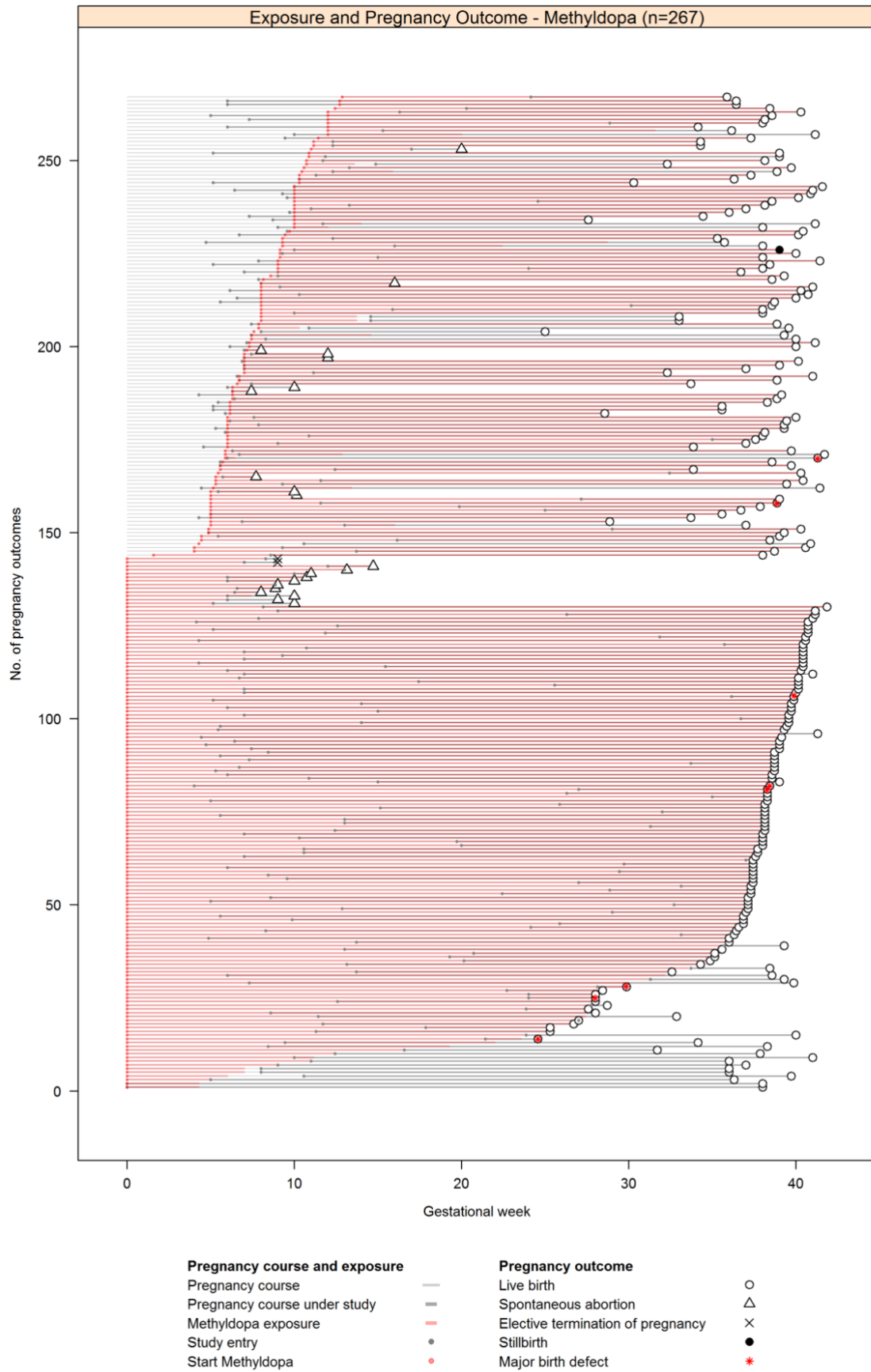


Abbildung 3-2 Schwangerschaftsverläufe in der Methyldopa-Kohorte

Bei 4 Schwangerschaften gab es keine konkreten Angaben zum Expositionszeitraum von Methyldopa, sodass diese Schwangerschaften nicht dargestellt wurden. Jede Linie repräsentiert dabei jeweils einen Schwangerschaftsverlauf mit Ausgang (n=267). Handelte es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft, wurden identische Schwangerschaftsausgänge in einer Linie dargestellt.

Die Grafik stellt zusätzlich Beginn und Ende der Methyldopa-Exposition, Zeitpunkt des Studieneintritts und Schwangerschaftsausgänge mit Fehlbildungen dar.

3.4.1 Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche

Damit Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche der beiden Kohorten vergleichbar sind, wurden die kumulativen Inzidenzen berechnet (Tabelle 3-8). Dabei wurden nur die Schwangerschaften der Methyldopa-Kohorte mit der Vergleichskohorte dargestellt, bei denen Methyldopa seit Beginn der Schwangerschaft eingenommen wurde. Dies liegt daran, dass bei den kumulativen Inzidenzen die verschiedenen Zeitpunkte des Erstkontaktes mit dem PVZ für Embryonaltoxikologie berücksichtigt wurden. Befand sich die Frau beim ersten Kontakt bereits in der 11. SSW, war das Risiko, das Kind durch eine Fehlgeburt zu verlieren, sehr viel geringer, als wenn sie in der 5. SSW angerufen hätte. Kam es bei einer Mehrlingsschwangerschaft zu unterschiedlichen Schwangerschaftsausgängen, wie zum Beispiel einer Lebendgeburt und einem Abort in der Frühschwangerschaft, wurden diese unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge berücksichtigt. Bei identischem Schwangerschaftsausgang wurde nur ein Ausgang in die Berechnung genommen.

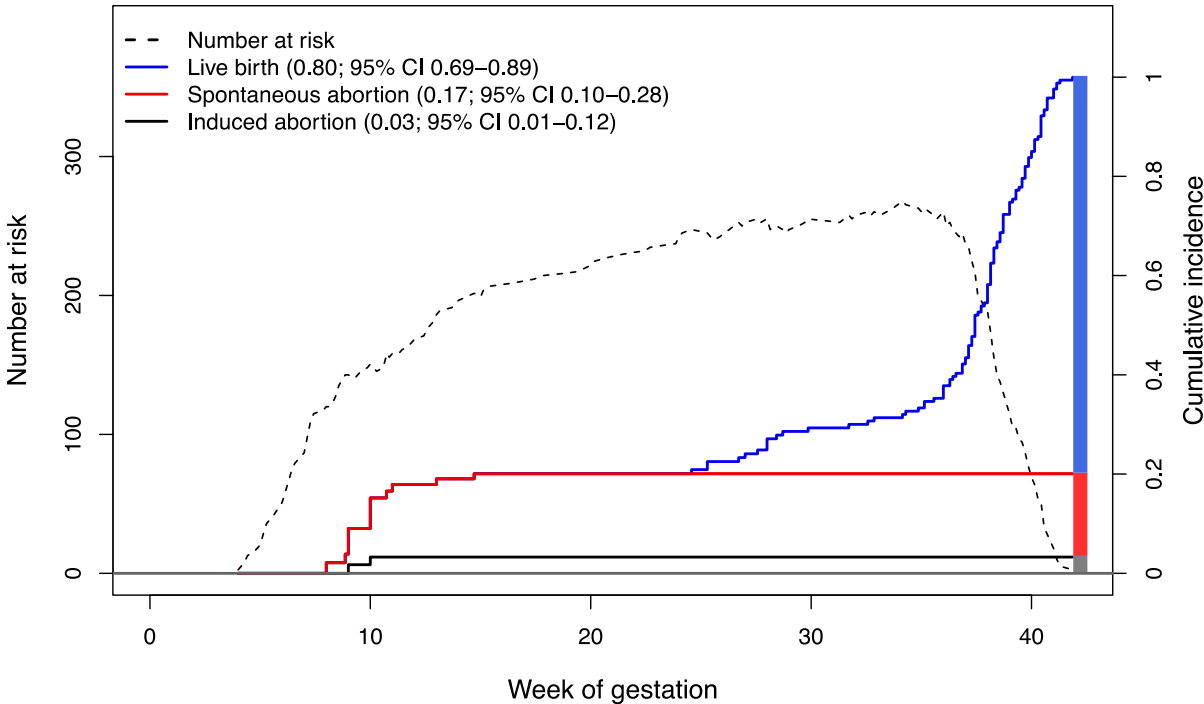
Tabelle 3-8 Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge

	Methyldopa-Kohorte (Langzeiteinnahme) n = 139	Vergleichskohorte n = 526
	% (95% KI)	% (95% KI)
Lebendgeburten ¹	79,9 (69,4-88,7)	79 (74,1-84,6)
Spontanaborte ¹	16,8 (9,6-28,4)	12,6 (8,8-17,9)
Schwangerschaftsabbrüche ¹	3,3 (0,8-12,4)	7,8 (4,9-12,1)

¹ Bei Mehrlingsschwangerschaften mit identischem Schwangerschaftsausgang wurde nur ein Ausgang berücksichtigt. Bei Mehrlingsschwangerschaften mit unterschiedlichem Schwangerschaftsausgang wurden mehrere „Ausgänge“ berücksichtigt.

In Abbildung 3-3 sind diese kumulativen Inzidenzen noch einmal grafisch dargestellt.

Methyldopa (n = 139)



Comparison (n = 526)

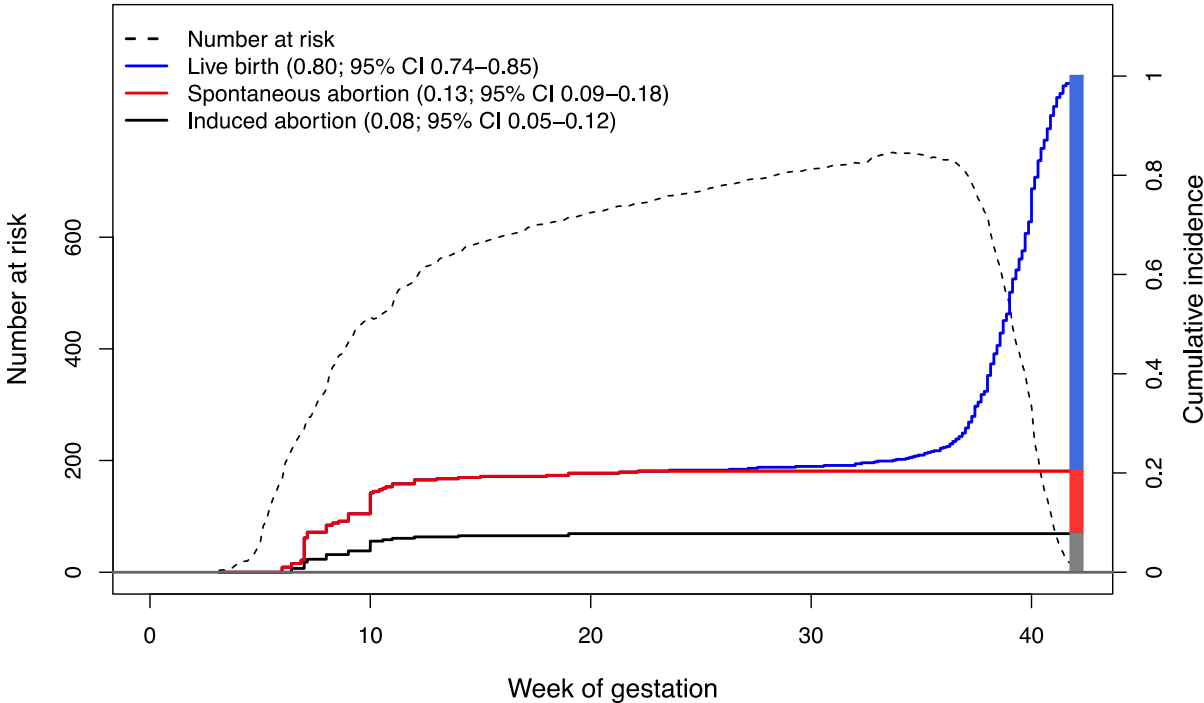


Abbildung 3-3 Vergleich der kumulativen Inzidenzen für die Methyldopa-Kohorte und die Vergleichskohorte. Für die Methyldopa-Kohorte wurden nur die Schwangerschaften berücksichtigt, die bereits vor der Schwangerschaft mit Methyldopa eingestellt waren.

Abbildung 3-3 macht deutlich, dass das Risiko für Frühgeburtlichkeit (blaue Linie) in der Methyldopa-Kohorte früher ansteigt als in der Vergleichskohorte.

Spontanaborte

In der Tabelle 3-9 sind die Spontanaborte der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte jeweils vergleichend dargestellt. Unterschieden wurde dabei, ob es sich um einen Spontanabort vor der vollendeten 12. SSW handelt, oder ob der Abort erst später erfolgte. Unter einem Abort versteht man den Verlust des Embryos bzw. Fetus vor der vollendeten 24. SSW und einem Gewicht unter 500 g [62].

Tabelle 3-9 Spontanaborte

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl der Aborte	21	31
Schwangerschaftswoche bei Abort	n = 19	n = 29
➤ Frühaborte (SSW ≤ 12)	16 (84,2%)	25 (86,2%)
➤ Spätabort (SSW 12<24)	3 (15,8%)	4 (13,8%)

Innerhalb der Methyldopa-Kohorte kam es zu 21 Aborten. In 19 Fällen lag die Angabe der Woche des Abortes vor. 16 (84,2%) der Aborte ereigneten sich in der Frühschwangerschaft, also vor der vollendeten 12. SSW. Die anderen 3 (15,8%) berichteten Aborte traten später ein. Ein Abort erfolgte in der 15. SSW ohne weitere Angaben (#E0003, siehe Tabelle 6-1). In einem weiteren Fall (#E0025, siehe Tabelle 6-1) kam es in der 16. SSW nach einem vorzeitigen Blasensprung zu einer Fehlgeburt. Es gab keine sichtbaren Anzeichen für eine fetale Fehlbildung. Eine weitere histologische bzw. pathologische Untersuchung wurde durch die Mutter allerdings abgelehnt. Bei dem dritten Spätabort (#E0074, siehe Tabelle 6-1) in der Methyldopa-Kohorte litt die Schwangere in der 19. SSW an einer Bronchitis mit leichtem Fieber. Etwa eine Woche später kam es dann zu einem vorzeitigen Blasensprung infolgedessen es zu einem Abort des Ungeborenen kam. Laut der Beschreibung war das Kind unauffällig. Allerdings handelte es sich bei der Schwangeren um eine multimorbide Patientin, die an Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, massiven Ödemen an Beinen und Bauch und einem exazerbierten Bluthochdruck litt.

In der Kontrollgruppe kam es zu 31 Aborten, von denen bei 29 nähere Angaben zur SSW und Verläufen gemacht wurden.

25 Aborte (86,2%) ereigneten sich vor der vollendeten 12. SSW. Die anderen 4 (13,8%) Aborte erfolgten erst im späteren Verlauf der Schwangerschaft. Ein Abort erfolgte in der 13. SSW. Zu diesem Fall lagen keine weiteren Angaben vor. In der 15. SSW wurde eine missed abortion diagnostiziert. Vermutlich war es bereits in der 12. SSW zu einem intrauterinen Fruchttod gekommen. Zu einem weiteren Abort in der Spätschwangerschaft kam es in der 18. SSW bei Zervixinsuffizienz und vorzeitigem Blasensprung, der den Verlust des Kindes zur Folge hatte. In einem weiteren Fall kam es in der 22. SSW zu einem IUFT (intrauterine Fruchttod). Daraufhin erfolgte die Ausstoßung des abgestorbenen Fetus nach medikamentöser Einleitung. Eine danach durchgeführte Infektionsserologie war unauffällig. Über weitere Untersuchungen zur Ursachenklärung liegen keine Informationen vor.

Schwangerschaftsabbrüche

Tabelle 3-10 zeigt auf, wie viele Schwangerschaftsabbrüche es innerhalb beider Kohorten gab und weshalb es zu diesen Abbrüchen kam.

Tabelle 3-10 Gründe für Schwangerschaftsausgänge

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl der Abbrüche	n = 2	n = 20
Grund für Abbruch		
Soziale Indikation	2	16
Mütterliche Indikation	-	2
Kindliche Fehlbildung	-	1
Keine Angabe	-	1

In der Gruppe mit den Schwangeren, die im 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert waren, kam es zu 2 (0,8 %, siehe Tabelle 3-5) Schwangerschaftsabbrüchen aus sozialer Indikation.

Innerhalb der Vergleichsgruppe wurden 20 Abbrüche durchgeführt (3,8%, siehe Tabelle 3-5), von denen 2 aus mütterlicher Indikation erfolgten. Eine Schwangerschaft wurde aufgrund einer schweren komplexen Fehlbildung des Fetus abgebrochen (#K0213a). Bei dieser Schwangerschaft handelt es sich um eine Zwillingsschwangerschaft in der im Rahmen der pränatalen Diagnostik in der 14. SSW bei einem der beiden Feten schwere Fehlbildungen diagnostiziert wurden. Neben der Feststellung einer doppelseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und einer auffälligen Wirbelsäule mit Verkürzung der Lumbal- und Sakralwirbelsäule, wurde auch der Verdacht auf Spina bifida

und einer Fußfehlbildung geäußert. Eine Spina bifida ist eine Fehlbildung des Neuralrohres. Nach Feststellung der genannten Fehlbildungen erfolgte 2 Tage später der geplante Fetozyd des einen Zwillings.

16 weitere Schwangere beendeten die Schwangerschaft aus sozialen bzw. persönlichen Gründen. Bei 2 Schwangerschaften wurden keine weiteren Angaben gemacht.

3.4.2 Totgeburten

Sowohl in der Methyldopa-Kohorte als auch in der Vergleichskohorte kam es jeweils zu einer Totgeburt. Bei dem Fall in der Methyldopa-Kohorte kam es in der 39. SSW zu einer Totgeburt (#E0028, siehe Tabelle 6-1). Weitere Angaben zu den Gründen wurden nicht gemacht. In der Schwangerschaft wurde mittels Ultraschall der Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsretardierung geäußert, die bei der Geburt nicht bestätigt werden konnte. Das Kind wog zum Zeitpunkt der Totgeburt 2790 g und war 50 cm lang. Somit wäre es bei einer regelrechten Geburt ein eutrophes Neugeborenes gewesen.

Auch in der Vergleichskohorte kam es ungefähr zum gleichen Schwangerschaftszeitpunkt zu einer Totgeburt (#K0383). Das Kind wurde in der SSW 39+1 tot zur Welt gebracht. Intrauterin hatte sich die Nabelschnur 3mal um den Kopf des Kindes gewickelt und somit zu dessen Tod geführt. Das Kind wäre mit einer Länge von 51 cm, einem Gewicht von 2895 g und einem Kopfumfang von 34 cm ein eutrophes Neugeborenes gewesen.

3.5 Fehlbildungen

Innerhalb der Methyldopa-Kohorte gab es 48 Kinder bzw. Feten mit Fehlbildungen. Im Anhang sind diese Fehlbildungen in Tabelle 6-1 detailliert mit SSW bei Erstkontakt, Expositionszeitraum von Methyldopa, Co-Medikation (mit Indikation und Expositionszeitraum), SSW bei Geburt bzw. Abort, Gewicht und Geschlecht des Kindes bzw. Fetus, Fehlbildung (ggfs. mit Details) und maternalem Alter aufgelistet. In der Vergleichskohorte wurden 46 Fälle mit Fehlbildungen identifiziert. Alle Fehlbildungen wurden den in Kapitel 2.6 erwähnten Kategorien zugeordnet. Die Ergebnisse der Klassifikation sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11 Fehlbildungsraten nach Klassifikation

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Schwangerschaften	n = 261	n = 526
Lebendgeborene	246	482
Fehlbildungsrate gesamt	48/246 (19,5%)	67/483 (13,9%) ¹
Große Fehlbildungen	9/246 (3,7%)	12/483 (2,5%) ¹
Kleine Fehlbildungen	38/246 (15,4%)	54/482 (11,2%)
Genetisch bedingte Erkrankungen	1/246 (0,4%)	1/482 (0,2%)

¹inklusive 1 Fetus mit großer Fehlbildung

Die Gesamtfehlbildungsrate ist in der Methyldopa-Kohorte mit 19,5% höher als in der Vergleichskohorte mit 13,9%. Dies gilt auch für die kleinen Fehlbildungen (15,4% vs. 11,2%). Genetisch bedingte Fehlbildungen kamen in beiden Kohorten nur jeweils einmal vor. Innerhalb der Methyldopa-Kohorte wurden 9 (3,7%) große Fehlbildungen diagnostiziert. In der Vergleichskohorte waren es 12 (2,5%).

Tabelle 3-12 zeigt die Odds Ratios und Konfidenzintervalle zu den Fehlbildungshäufigkeiten. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist nach Adjustierung nicht erkennbar.

Tabelle 3-12 Odds Ratio und Konfidenzintervalle der Fehlbildungen

	Odds Ratio adj. (95% KI)	Odds Ratio nicht-adj. (KI 95%)
Gesamte Fehlbildungen	1.51 (1.0 – 2.3)	1.36 (0.8 – 2.3)
Große Fehlbildungen	1.49 (0.6 – 3.6)	1.24 (0.4 – 4.0)
Kleine Fehlbildungen	1.45 (0.9 – 2.3)	1.30 (0.7 – 2.3)

Die großen Fehlbildungen wurden zusätzlich noch den entsprechenden Organsystemen zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte nach der Klassifikation von EUROCAT und ist vergleichend in Tabelle 3-13 dargestellt. In dieser Tabelle sind die Prävalenzen großer Fehlbildungen der Methyldopa-Kohorte, der Vergleichskohorte und den von EUROCAT angegebenen Häufigkeiten dargestellt.

Betrachtet man die Ergebnisse, werden keine relevanten Unterschiede deutlich.

Tabelle 3-13 Vergleich der Prävalenzen großer Fehlbildungen zwischen EUROCAT, Methyldopa-Kohorte und Vergleichskohorte - unterteilt nach Organsystemen [67]

	EUROCAT 2000 - 2014	Methyldopa-Kohorte 2000 - 2014	Vergleichskohorte 2000 - 2014
Anzahl Lebendgeborene	n = 302028	n = 246	n = 482
Gesamtanzahl großer Fehlbildungen	9.228 (3,1%)	9 (3,7%)	12 (2,5%) ¹
Angeborene Herzfehler	3.818 (1,1%)	4 (1,6%)	3 (0,6%)
Fehlbildungen der Augen	119 (0,04%)	-	-
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	176 (0,06%)	-	-
Fehlbildungen der Nieren und der Harnwege	1.845 (0,6%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)
Fehlbildungen des Nervensystems	1.100 (0,4%)	-	2 (0,4%)
Orofaziale Spalten	567 (0,2%)	-	3 (0,6%)
Fehlbildungen der Extremitäten	1.782 (0,6%)	2 (0,7%)	-
Fehlbildungen der Genitalien	720 (0,2%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Fehlbildungen des Respirationstraktes	122 (0,04%)	1 (0,4%)	-
Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes	585 (0,2%)	-	-
Bauchwanddefekte	208 (0,07%)	-	-
Multiple Fehlbildungen	n.a.	-	1 (0,2%)

¹ inkl. 1 Fetus mit großer Fehlbildung

Mehrere Fehlbildungen in einem Organsystem wurden als eine Fehlbildung in dem entsprechenden Organsystem angegeben. Wenn mehrere Organsysteme betroffen waren, wurden diese als multiple Fehlbildungen zusammengefasst.

Sowohl in der Methyldopa-Kohorte als auch in der Vergleichskohorte stellten angeborene Herzfehler die häufigsten Fehlbildungen dar.

Innerhalb der Methyldopa-Kohorte betrafen 4 der 9 Fehlbildungen das Herz. Die Fehlbildungen des Herzens umfassten zwei Vorhofseptumdefekte (#E0011, #E0250), einen Ventrikelseptumdefekt (#E0200) und einen Neugeborenen mit Pulmonalklappenatresie, einem Vorhofseptumdefekt (Ostium-secundum-Typ) und einem Ventrikelseptumdefekt (#E0243).

Bei 2 Neugeborenen wurde eine Fehlbildung der Extremität diagnostiziert. In beiden Fällen handelte es sich dabei um einen Klumpfuß (#E0095, #E0198). Ein weiteres Neugeborenes fiel durch eine Hypospadie mit Verkrümmung des Penis auf (#E0217) und ein weiteres mit einer Hydronephrose (#E0229).

Ein Neugeborenes mit Fehlbildungen ist kurz nach der Geburt gestorben (#E0221b). Bei dem Kind handelt es sich um einen Zwilling. Schon während der Schwangerschaft wurde in der Pränataldiagnostik eine zystische Nierenveränderung, ein Hydrops fetalis und eine kongenitale zystische adenomatoide Malformation der Lunge diagnostiziert. Der 2. Zwilling war unauffällig. Kurz nach der Geburt kam es dann zu einem respiratorischen Versagen des 1. Zwillinges und infolge dessen zum Tod des Neugeborenen. Als Todesursache wurde respiratorische Versagen bei Hydrops fetalis und zystische adenomatoide Malformation der Lunge angegeben.

In Tabelle 3-14 sind die großen Fehlbildungen mit der SSW bei Geburt, dem Einnahmezeitraum von Methyldopa (mit Dosierung) und vorhandene Co-Medikation aufgelistet. Die Angabe des Expositionszeitraumes und der SSW bei Geburt erfolgte in vollendeten SSW. Soweit die Dosierung der einzelnen Arzneimittel bekannt war, wurde sie angegeben.

Tabelle 3-14 Große Fehlbildungen in der Methyldopa-Kohorte

Studien-Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Methyldopa (Dosis) Co-Medikation	SSW bei Exposition
E0011	37	Vorhofseptumdefekt	Methyldopa (n.a.) Metformin Insulin Rosiglitazon Antibiotika	n.a. 0-9 9-37 9-37 n.a
E0095	39	Klumpfuß links	Methyldopa (750 mg) Prednisolon Cefuroxim Grippeimpfstoff Fusidinsäure Salbutamol Acetylsalicylsäure Metoprolol Dihydralazin	0-39 0-13 5-6 n.a. 13-14 5-15 0-8 0-39 0-4
E0198	40	Klumpfuß links	Methyldopa (2 x 500 mg) Nystatin	0 – 40 n.a.
E0200	39	Ventrikelseptumdefekt	Methyldopa (250 mg) Omeprazol Estradiol Progesteron Penicillin Insulin	5-39 5-39 0-12 0-12 20-24 5-39
E0217	39	Hypospadie	Methyldopa (375 mg) Hydrocortison Desmopressin Colecalciferol Progesteron Estradiol Levothyroxin	0-39 0-39 0-39 0-39 0-24 0-24 0-39
E0221a	28	Hydrops fetalis Zystische adenomatoide Malformation der Lunge	Methyldopa (2 x 250 mg) Tacrolimus Levothyroxin Amlodipin Metoprolol Fenoterol Ampicillin Nifedipin Betamethason Colecalciferol Azathioprin	0-28 0-28 0-28 11-28 0-28 28 28 26-28 26-28 0-24 0-28
E0229	42	Hydronephrose	Methyldopa (2 x 125 mg) Metoprolol Enoxaparin Erythromycin Prostaglandin Acetylsalicylsäure Ofloxacin	6-7 0-6 5-21 6-7 41-42 21-37 6-7

Studien-Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Methyldopa (Dosis) Co-Medikation	SSW bei Exposition
E0243	25	Pulmonalklappenatresie Ostium-secundum-Defekt Ventrikelseptumdefekt	Methyldopa (4 x 500 mg) Nifedipin Sertralin Quetiapin Betamethason Lorazepam Diazepam	0-24 n.a. 0-25 0-25 n.a. n.a. 21-22
E0250	30	Vorhofseptumdefekt	Methyldopa (750 mg) Metoprolol Nifedipin Pantoprazol Paracetamol Menaminsäure	0-30 0-30 0-28 0-30 30 0-29

n.a. nicht angegeben

3.6 Weitere Charakteristika des Neugeborenen

In Tabelle 3-15 sind die kindlichen Charakteristika der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte dargestellt.

Sowohl in der Methyldopakohorte als auch in der Vergleichskohorte ist der Anteil der männlichen Neugeborenen höher als der Anteil der weiblichen Neugeborenen. Dies entspricht auch dem Verhältnis in der Normalbevölkerung [63].

Betrachtet man die Ergebnisse der SSW bei Entbindung, und die kindlichen Werte, wie Gewicht, Länge und Kopfumfang, werden kleine Unterschiede deutlich.

Tabelle 3-15 Charakteristika des Neugeborenen

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Lebendgeborene	n = 246	n = 482
Geschlecht	n = 246	n = 482
weiblich	112 (45,5%)	237 (49,2%)
männlich	134 (54,5%)	245 (50,8%)
SSW bei Geburt	n = 246	n = 482
SSW bei Geburt	38+2 ^a (36+5-39+5) ^b (24+4-41+6) ^c	39+2 ^a (38+1-40+2) ^b (23+4-42+2) ^c
Frühgeborene	66 (26,8%)	46 (9,5%)
- < 28. SSW	8 (12,1%) ^d	4 (8,7%) ^d
- < 34. SSW	22 (32,4%) ^d	9 (19,6%) ^d
- < 37. SSW	36 (54,5%) ^d	33 (71,7%) ^d
Reifgeborene	182 (73,1%)	436 (90,5%)
Gewicht	n = 245	n = 481
Gewicht [g]	3100 ^a (2636-3500) ^b (450-4850) ^c	3380 ^a (3020-3680) ^b (440-4600) ^c
Länge	n = 239	n = 474
Länge [cm]	50 ^a (48-52) ^b (27,5-59) ^c	51 ^a (49-53) ^b (26-59) ^c
Kopfumfang	n = 227	n = 451
Kopfumfang [cm]	34 ^a (33-35,5) ^b (19,5-38) ^c	35 ^a (34-36) ^b (22,5-41) ^c

^aMedian; ^bInterquartilsabstand; ^cMinimum und Maximum; ^d Bezugsgröße sind die Frühgeborenen

Frühgeburlichkeit

In der Methyldopa-Kohorte ist die Rate der Frühgeburten (26,8%) deutlich höher als in der Vergleichskohorte (9,5%). In beiden Kohorten kam es auch zu mehreren Extrem-Frühgeburten. In der Methyldopa-Kohorte kam es zu 8 Extrem-Frühgeborenen und in der Vergleichskohorte waren es 4. Damit lag der Anteil der Extrem-Frühgeborenen in der Methyldopa-Kohorte mit 12,1% höher als bei der Vergleichskohorte mit 8,7%.

In beiden Gruppen hatten die Hälfte der Extrem-Frühgeborenen eine oder mehrere Fehlbildungen. Zu Todesfällen kam es in keiner der beiden Gruppen.

Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht war in der Methyldopa-Kohorte signifikant geringer als in der Vergleichskohorte. Dieser Unterschied wird in Tabelle 3-16 deutlich, in der die Standardabweichung mit 95%-Konfidenzintervall angegeben ist. Die Berechnung ohne Berücksichtigung der Zwillingschwangerschaften zeigte, dass die Abweichung nicht durch den hohen Anteil der Zwillingschwangerschaften bedingt ist. Die statistische Analyse erfolgte mittels linearer Regression und wurde mit Hilfe des Propensity-Scores adjustiert.

Tabelle 3-16 Nicht-adjustierte und adjustierte standardisierte Geburtsgewichte mit 95%-Konfidenzintervall

	Standardabweichung Geburtsgewichte (95% KI)	Adj. Standardabweichung Geburtsgewichte (95%-KI)
Inklusive Zwillinge	-0,16 (-0,31 bis -0,001)	-0,34 (-0,54 bis -0,14)
Exklusive Zwillinge	-0,19 (-0,35 bis -0,03)	-0,37 (-0,57 bis -0,17)

Abbildung 3-4 zeigt die Geburtsgewichte der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dabei wurde das Geburtsgewicht immer in Bezug auf die Perzentilenzugehörigkeit dargestellt.

Auffällig war, dass der Anteil der Jungen bei den Geburtsgewichten unterhalb der 25.-Perzentile höher ist als in der Vergleichsgruppe und der Normalbevölkerung.

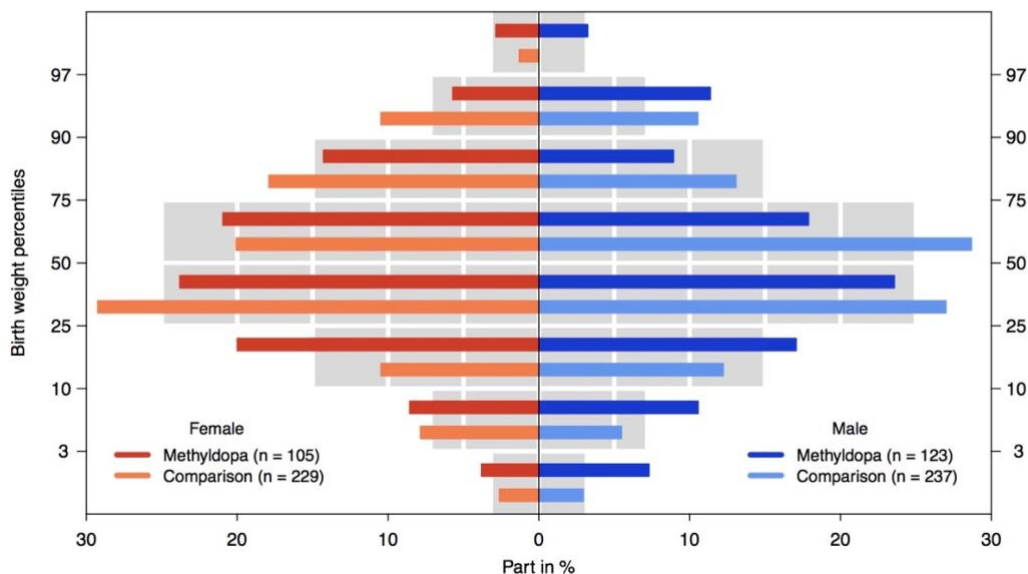


Abbildung 3-4 Verteilung der Geburtsgewichte in Perzentilen. Grau hinterlegte Balken stellen die Verteilung der Geburtsgewichte in der Normalbevölkerung dar [63]. Die Verhältnisse der Geburtsgewichte innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte werden in den farbigen Balken dargestellt.

Länge und Kopfumfang

In Tabelle 3-17 werden die nicht-adjustierten und adjustierten Standardabweichungen der Kopfumfänge mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Kopfumfänge der Methyldopa-exponierten Schwangeren waren nach Adjustierung signifikant geringer. Sowie bei den Geburtsgewichten zeigt die Berechnung ohne Berücksichtigung der Zwillingsschwangerschaften, dass die Abweichung nicht durch den hohen Anteil der Zwillingsschwangerschaften bedingt ist. Die statistische Analyse erfolgte mittels linearer Regression und wurde mit Hilfe des Propensity-Scores adjustiert.

Tabelle 3-17 Nicht-adjustierte und adjustierte standardisierte Kopfumfänge mit 95% Konfidenzintervall

	Standardabweichung Kopfumfänge (95% KI)	Adj. Standardabweichung Kopfumfänge (95%-KI)
Inklusive Zwillinge	-0,15 (-0,31 bis 0,01)	-0,24 (-0,46 bis -0,03)
Exklusive Zwillinge	-0,16 (-0,33 bis 0,01)	-0,25 (-0,47 bis -0,03)

Abbildung 3-5 zeigt die Kopfumfänge der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dabei wird der Kopfumfang immer in Bezug auf die Perzentilenzugehörigkeit dargestellt.

Die Kopfumfänge waren bei den Methyldopa-Exponierten sowohl im Median, als auch beim Minimum, Maximum und den Interquartilsabständen kleiner als in der Vergleichsgruppe, die nicht mit Methyldopa exponiert war.

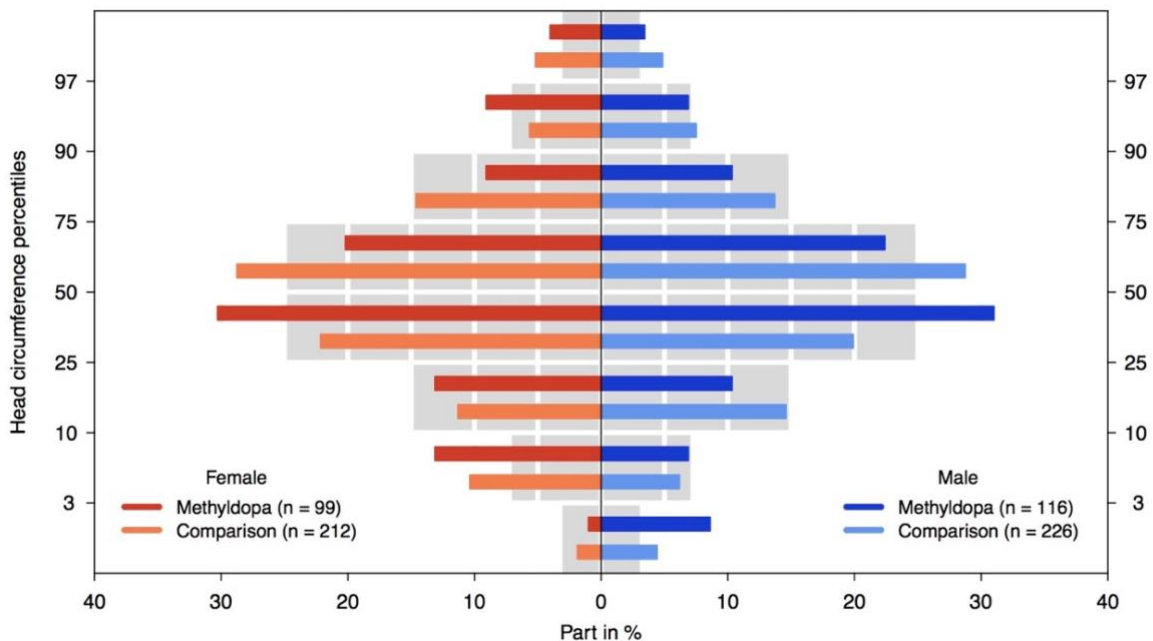


Abbildung 3-5 Verteilung der Kopfumfänge in Perzentilen. Grau hinterlegte Balken stellen die Verteilung der Kopfumfänge in der Normalbevölkerung dar [63]. Die Verhältnisse der Kopfumfänge innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte werden in den farbigen Balken dargestellt.

In dieser Grafik zeigt sich, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung und zu den Kontrollen bei männlichen Neugeborenen der Methyldopa-Kohorte häufiger ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile auftrat. Bei den weiblichen Neugeborenen kam es im Vergleich mit der Normalbevölkerung sogar zu weniger Neugeborenen mit einem Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile. Demgegenüber wiesen mehr weibliche Neugeborene der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte im Vergleich mit der Normalbevölkerung einen Kopfumfang zwischen der 3. Perzentile und der 10. Perzentile auf. Bei den männlichen Neugeborenen der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte konnte dies nicht festgestellt werden. Die Körperlänge zum Zeitpunkt der Geburt war in der Methyldopa-Kohorte im Vergleich zur Vergleichskohorte etwas geringer.

Charakteristika der Übermittlung des pädiatrischen Follow-Up

Tabelle 3-18 stellt das Alter des Kindes bei der abschließenden Informationsübermittlung, zusammen mit der Angabe, durch wen diese erfolgte, dar.

In beiden Kohorten wurden die abschließenden Informationen überwiegend im Zeitfenster von der 12. bis 21. Lebenswoche mitgeteilt. In der Methyldopa-Kohorte war die Spannweite des Zeitpunktes zur Mitteilung der abschließenden Befunde höher als in der Vergleichskohorte.

In der Methyldopa-Kohorte wurden die abschließenden Informationen mit 60,9% überwiegend von den Eltern übermittelt. Auch in der Vergleichskohorte erfolgte die abschließende Übermittlung der Informationen ebenfalls überwiegend durch die Eltern (58,4%).

Tabelle 3-18 Charakteristika der Übermittlung des pädiatrischen Follow-Up

	Methyldopa-Kohorte	Vergleichskohorte
Lebendgeborene	n = 246	n = 482
Alter des Kindes bei abschließender Information	n = 234	n = 478
Alter in Wochen	16 ^a (12-24) ^b (1-165) ^c	10 ^a (11-21) ^b (1-102) ^c
Abschließende Informationen übermittelt durch:	n = 238	n = 473
Arzt	89 (37,4%)	182 (38,5%)
Eltern	145 (60,9%)	276 (58,4%)
Hebamme	3 (1,3%)	10 (2,1%)
Andere	1 (0,4%)	5 (1,1%)

^aMedian; ^bInterquartilsabstand; ^cMinimum und Maximum;

3.7 Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 22 retrospektive Fälle erfasst, bei denen die Schwangere im 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert war. In einem dieser Fälle kam es zu einem Spätabort in der 24. SSW (#R03) nachdem im Rahmen der Pränataldiagnostik in der 22. SSW eine Wachstumsretardierung und eine venöse Blutgefäßanomalie festgestellt worden waren. Durch die direkte Mündung der Vena umbilicalis in die Vena cava inferior kam es zu einer fetalen Rechtsherzbelastung. Kurz darauf verstarb der Fetus im Mutterleib. Daraufhin wurde die Geburt eingeleitet und das Kind tot geboren. Die Mutter lehnte eine Autopsie ab.

In den 21 weiteren retrospektiven Fällen wurden alle Kinder lebend geboren. Davon wiesen 11 Kinder Auffälligkeiten auf, 2 davon waren genetisch bedingte Fehlbildungen (Hexadaktylie und CHARGE-Syndrom). Zusammen mit dem späten Abort ergaben sich somit 12 retrospektiv erfasste Fälle mit einer oder mehrerer Fehlbildungen. Große Fehlbildungen wurden in 5 Schwangerschaften beobachtet. Diese großen Fehlbildungen sind eingeteilt in das betroffene Organsystem in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19 Einteilung der großen Fehlbildungen in Organsysteme bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon

	Retrospektiv erfasste Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon 2000 - 2014
Gesamtanzahl großer Fehlbildungen	n = 5
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	1
Fehlbildungen des Urogenitalsystems	2
Multiple Fehlbildungen	2

In Tabelle 3-20 sind diese großen Fehlbildungen innerhalb der retrospektiv erfassten Schwangerschaften detailliert aufgelistet.

Tabelle 3-20 Große Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition

Studien-Nr.	SSW bei Geburt / Abort	Fehlbildung	Methyldopa (Dosis) Co-Medikation	SSW bei Exposition
R01	37	<ul style="list-style-type: none"> • Analatresie/-stenose • Ösophagusatresie • Hydronephrose • Fallot-Tetralogie 	Methyldopa (n.a.) Candesartan	8-37 0-7
R03	24 Abort	<ul style="list-style-type: none"> • Venöse Missbildung 	Methyldopa (125 mg) Verapamil Isoniazid Ciclesonid Diclofenac Acemetacin Sulfasalazin Prednison Colecalciferol Salbutamol Pyridoxin	8-22 0-8 0-22 0-22 n.a. n.a 0-22 0-22. 0-22 0-22 0-22 0-22
R06	41	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene zystische Nierenerkrankung 	Methyldopa (n.a.) Candesartan Diclofenac Budesonid Formoterol Flupirtinmaleat Enoxaparin Omeprazol	5-41 0-5 n.a. 0-21 0-21 0-5 18-20 n.a
R07	40	<ul style="list-style-type: none"> • Hypospadie 	Methyldopa (n.a.) Venlafaxin Insulin Levothyroxin	0-40 0-40 n.a.-40 0-40
R11	38	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierendes Foramen ovale • Ventrikelseptumdefekt • Zyste des Plexus choroideus • Iguinalhernie 	Methyldopa (2000 mg) Nifedipin Bisoprolol Paracetamol Tramadol Insulin Sultamicillin Dinoproston	n.a. n.a. n.a. 35-36 35-36 36-38 35-36 38

4 Diskussion

Unsere prospektive Beobachtungsstudie ist die bisher umfangreichste Studie zur Sicherheit der Therapie der chronischen Hypertonie mit Methyldopa im 1. Trimenon. Methyldopa wird in den meisten Ländern als Mittel der Wahl bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft eingesetzt [19]. Publierte Erfahrungen liegen vorwiegend zum 2. und 3. Trimenon vor. Obwohl es in der gesamten Schwangerschaft zugelassen ist, ist die Datenlage für das 1. Trimenon erstaunlich gering.

Explizit zu etwaiger Embryotoxizität bzw. Teratogenität nimmt nur Rosa in seiner Beobachtungsstudie von 1993, zitiert in Briggs et al. [28], Stellung und stellt fest, dass unter Neugeborenen, die während des 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert waren, mit 4,5% keine erhöhte Fehlbildungsrate beobachtet werden konnte.

4.1 Das Fehlbildungsrisiko

In unserer Studie mit 261 Schwangeren, die im 1. Trimenon Methyldopa eingenommen hatten, konnten wir im Vergleich zu einer Gruppe Schwangerer ohne antihypertensive Therapie kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachweisen.

Die Prävalenz großer Fehlbildungen liegt in der Methyldopa-Kohorte bei 3,7% und in der Kontrollkohorte bei 2,5%. Dieses Ergebnis entspricht auch der Prävalenz großer Fehlbildungen bei Neugeborenen in der Normalbevölkerung [2].

In Tabelle 3-13 sind die Prävalenzen großer Fehlbildungen der Methyldopa-Kohorte, der Vergleichskohorte mit den von EUROCAT angegebenen Häufigkeiten dargestellt. Diese Tabelle ist hinsichtlich der Organsystem-bezogenen Häufigkeitsverteilung vorsichtig zu interpretieren, da die Fallzahlen in unserer Studie gering sind. Dennoch wird deutlich, dass sich die Prävalenzen der einzelnen betroffenen Organsysteme kaum unterscheiden. Geringfügige Unterschiede gibt es bei angeborenen Herzfehlern und Fehlbildungen der Genitalien.

Herzfehler gehören sowohl in der Methyldopa-Kohorte (1,5%) als auch in der Vergleichskohorte (0,6%) und bei EUROCAT (1,1%) zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Dies entspricht auch in etwa der Prävalenz an angeborenen kardialen Fehlbildungen in Deutschland, welche in etwa mit 1% angegeben wird [68]. Innerhalb der Methyldopa-Kohorte lag die Prävalenz für kardiale Fehlbildungen etwas höher als in der Vergleichskohorte und der Prävalenz in Deutschland. Studien von Bateman et al. und van Gelder et al. aus dem Jahr 2015 kommen zu dem Ergebnis, dass eine chronische Hypertonie, behandelt oder unbehandelt, zu einem erhöhten

kardialen Fehlbildungsrisiko führen kann [69, 70]. Bateman et al. untersuchte in einer Kohortenstudie mit 878.126 Schwangerschaften das Fehlbildungsrisiko bei Frauen ohne Hypertonie, mit behandelter Hypertonie und unbehandelter Hypertonie. Das Fehlbildungsrisiko war sowohl bei medikamentös behandelten hypertensiven Frauen, als auch bei unbehandelten hypertensiven Frauen signifikant höher als bei normotensiven Frauen. Insbesondere das Risiko für kardiale Fehlbildungen ist bei hypertensiven Schwangeren, unabhängig von einer antihypertensiven Therapie, signifikant erhöht. Auch Caton et al. diskutieren, dass eine Hypertonie, mit oder ohne antihypertensive Therapie, zu Obstruktionen der Herzklappen, aber auch Defekten der Herzscheidewand führen kann [71].

Bei der Diskussion des Hypertonus als „teratogener“ Faktor muss aber unbedingt der Einfluss von erhöhtem BMI, Diabetes mellitus, anderen Begleiterkrankungen und entsprechender Co-Medikation betrachtet werden.

Auch in unserer Studie traten bei 4 Neugeborenen der Methyldopa-exponierten Studiengruppe Fehlbildungen auf, die das kardiovaskuläre System betreffen. Diese 4 Neugeborenen waren neben Methyldopa auch mit Antihypertensiva, wie Metoprolol, und anderen Medikamenten exponiert. Ebenso wiesen 2 der 4 Mütter einen BMI über 35 kg/m². Der BMI der anderen beiden Frauen war nicht bekannt. Ein Neugeborenes mit einem Vorhofseptumdefekt (#E0011) war aufgrund eines Diabetes mellitus II der Mutter mit Metformin und Insulin exponiert. Ein weiteres Neugeborenes mit Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt und Atresie der Pulmonalklappe (#E0243) war während der gesamten Schwangerschaft mit Antidepressiva exponiert. Zu einem Vorhofseptumdefekt kam es ebenfalls bei einem Neugeborenen, welches die gesamte Schwangerschaft einer medikamentösen Migränetherapie ausgesetzt war (#E0250).

Andererseits kann diese höhere Rate an kardialen Fehlbildungen auch darin liegen, dass Frauen mit chronischen Erkrankungen und zusätzlicher Medikamenteneinnahme häufiger eine erweiterte Diagnostik während der Schwangerschaft erhalten. Im Rahmen der Fehlbildungsdiagnostik werden auch kleinere kardiale Fehlbildungen, die normalerweise klinisch nicht diagnostiziert werden, häufiger erfasst. Dadurch kann es, im Vergleich zu einer Gruppe, die in der Schwangerschaft nicht Methyldopa-exponiert war, durch ein sogenanntes Detektionsbias zu einer höheren Rate an Fehlbildungen kommen [61].

In einer aktuellen Fallkontrollstudie von de Jonge et al. wird über einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Methyldopa während der Schwangerschaft und Fehlbildungen, die das Verdauungssystem und den Urogenitaltrakt betreffen, berichtet [72]. Auch Caton et al. diskutieren in einer Arbeit aus dem Jahr 2008 einen Zusammenhang zwischen Hypertonie, antihypertensive Therapie und Hypospadien, vor allem, wenn die antihypertensiven Medikamente

erst spät in der Schwangerschaft eingenommen wurden [73]. Da die Hypospadie aber eine Fehlbildung der frühen Schwangerschaft ist, wird eher ein Zusammenhang zwischen der Hypertonie und der dadurch verminderten utero-plazentaren Durchblutung vermutet. Auch Brouwers et al. und Huisma et al. vermuten einen Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko einer Hypospadie und chronischer Hypertonie [74, 75]. Auch in unserer Studie kam es bei einer Methyldopa-exponierten Schwangerschaft zu einem Neugeborenen mit einer Hypospadie (#E0217) und anderen Fehlbildungen des Urogenitaltraktes. Allerdings traten diese Fehlbildungen in der Methyldopa-Kohorte genauso häufig auf wie in der Vergleichskohorte und sind somit kein Hinweis für eine erhöhte Fehlbildungsrate in diesen Organsystemen.

Letztendlich lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob die etwas erhöhte Fehlbildungsrate mit der Therapie mit Methyldopa oder anderen Co-Medikamenten, der chronischen Hypertonie, dem erhöhten BMI oder einer weiteren Begleiterkrankung zu erklären ist.

4.2 Schwangerschaftsverluste

Spontanaborte

Die kumulative Inzidenz der Spontanaborte liegt in der Methyldopa-Kohorte mit 16,8% über der in der Vergleichskohorte (12,6%) (HR adj. 1,44; 95% KI 0,8 – 2,8). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Die höhere Abortrate könnte durch den höheren BMI und den zugrundeliegenden Hypertonus bedingt sein [76]. Die Prävalenz von Spontanaborten bei bestätigten Schwangerschaften wird in anderen Erhebungen mit etwa 15% angegeben [77]. Für Frauen mit einer chronischen Hypertonie wurde das Risiko für Fehlgeburten mit und ohne antihypertensive Therapie noch nicht eingehend untersucht.

Schwangerschaftsabbrüche

Die kumulativen Inzidenzen der elektiven Schwangerschaftsabbrüche sind in der Kontrollkohorte mit 7,8% höher als in der Methyldopa-exponierten Studiengruppe mit 3,3%. Innerhalb der Studiengruppe kam es nur zu 2 Schwangerschaftsabbrüchen. Methyldopa ist ein Medikament, welches fast ausschließlich zur Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft eingesetzt wird. Daher vermuten wir, dass die meisten Frauen, welche im 1. Trimenon der Schwangerschaft Methyldopa eingenommen haben, geplant schwanger geworden sind. Dies lässt sich auch mit der Tabelle der mütterlichen Charakteristika belegen. Mehr Frauen der Studiengruppe gaben an, dass sie sich die Schwangerschaft gewünscht haben (95,9% vs. 91,6%).

Totgeburten

Sowohl in der Methyldopa-Kohorte als auch in der Vergleichskohorte kam es zu jeweils einer Totgeburt. Bei der Totgeburt nach Methyldopa-Exposition (#E0028) handelte es sich um ein eutrophes Kind, ohne Fehlbildungen, in der 39. SSSW, zu dem keine weiteren Details zu möglichen Ursachen vorliegen.

4.2.1 Mütterliche Begleiterkrankungen

Wenn man sich die Frauen der Studiengruppe insgesamt anschaut, fällt auf, dass es sich häufig um Patientinnen mit weiteren chronischen Erkrankungen handelt. Neben den Antihypertensiva werden meist noch andere Medikamente dauerhaft genommen.

Diabetes mellitus

Nicht wenige Frauen der Studienkohorte waren bereits vor Eintritt der Schwangerschaft an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt (5,4% vs. 0,4%).

Durch diese Grunderkrankung steigt, je nach Qualität der Stoffwechseleinstellung, das Risiko für frühe Spontanaborte [78] und für Fehlbildungen [79]. Dies gilt sowohl für den Diabetes mellitus Typ I, als auch für den Diabetes mellitus Typ II.

Adipositas

Die Frauen in der Studiengruppe wiesen im Vergleich zur Vergleichsgruppe ein deutlich höheres Körpergewicht auf (BMI: 27,8 kg/m² vs. 22,1 kg/m²). Dies lässt sich allerdings gut mit der Grunderkrankung der Frauen innerhalb der Methyldopakohorte erklären. Ein hoher BMI ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Bei einem normalem BMI zwischen 19 und 25 ist das Risiko an einem Bluthochdruck zu erkranken sehr viel geringer [80].

Daher wurde der BMI als möglicher Confounder bei der Adjustierung berücksichtigt.

Stothard et al. berichtet in einer Arbeit aus dem Jahr 2009, dass ein BMI von mehr als 30 kg/m² (Adipositas Grad I) auch mit einem erhöhten Risiko für kardiale Fehlbildungen, orofaziale Spalten, Hydrocephalus und Fehlbildungen im Bereich der Gliedmaßen verbunden ist [81].

Erkrankungen der Nieren

Im Vergleich zur Vergleichsgruppe ist die Anzahl der nierenkranken Frauen in der Studiengruppe bedeutend höher (18 vs. 1). Dies kann allerdings, wie der erhöhte BMI, ursächlich mit der Grunderkrankung der Methyldopa-exponierten Frauen assoziiert sein. Eine bekannte Ursache,

aber auch Komplikation, der chronischen arteriellen Hypertonie ist die strukturelle und funktionelle Schädigung der Niere. Von den 18 nierenkranken Schwangeren hatten 10 eine Niere transplantiert bekommen. In der Vergleichskohorte gab es nur eine Nierentransplantation. Bei den Fehlbildungen, die bei den Kindern dieser nierenerkrankten Frauen der Methyldopa-Kohorte auftraten, handelte es sich in 10 von 11 Fällen um kleine Anomalien. Die meisten dieser kleinen Anomalien sind eher auf die Frühgeburtlichkeit dieser Kinder zurückzuführen. Sifontis et al. geben an, dass das Risiko für ein Neugeborenes mit einer großen Fehlbildung nach einer Nierentransplantation der Mutter bei ungefähr 4 - 5% liegt [58].

Insgesamt wurde nur bei einem Neugeborenen eine große Fehlbildung beobachtet (#E0221a). Dieses Kind wies neben einem Hydrops fetalis auch eine angeborene zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge auf. Kurz nach der Geburt verstarb das Neugeborene an einem respiratorischen Versagen. Ein konkreter Zusammenhang der Fehlbildung mit der Nierentransplantation der Mutter war nicht nachweisbar.

Ein direkter Vergleich der Fehlbildungsraten unserer Studie mit denen von Sifontis ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

4.3 Weitere Charakteristika des Neugeborenen

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt die höhere Rate an Mehrlingsschwangerschaften in der Studienkohorte auf (3,4% versus 1,7%).

In der Methyldopakohorte kam es wesentlich häufiger zu einer assistierten Konzeption. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass diese Frauen im Vergleich zur Kontrollkohorte ein höheres Gewicht und höheres Alter aufwiesen. Es ist bekannt, dass höheres Körpergewicht und fortgeschrittenes Alter mit Problemen der Fertilität einhergehen [82]. Viele übergewichtige Frauen haben das Problem, dass trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt [83]. Um den Kinderwunsch trotzdem zu ermöglichen, werden assistierte Reproduktionen, wie IvF oder ICSI in Anspruch genommen. Bei ICSI oder IvF werden meist mehrere Embryonen transferiert, um die Erfolgchancen zu steigern. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft [84]. In Deutschland dürfen pro Zyklus maximal 3 Embryonen übertragen werden.

Frühgeburlichkeit

Die Rate der Frühgeborenen war in der Studienkohorte mit 26,8% signifikant höher als in der Kontrollgruppe (9,5%; OR adj. 4,11; 95% KI 2,4 - 7,2). Die durchschnittliche Rate für Frühgeburten liegt bei gesunden Frauen bei etwa 11% [85]. Anders stellt sich die Situation dar, wenn die Schwangere zusätzliche Risikofaktoren, wie eine chronische Hypertonie und/oder Gestationsdiabetes aufweist. So wurde bei chronischer Hypertonie eine Frühgeburlichkeit von 25,5% beobachtet [86]. In unserer Studie ist die erhöhte Rate an Frühgeburten vor allem in der Studienkohorte durch einen hohen Anteil an Extrem-Frühgeborenen gekennzeichnet. Einen Zusammenhang mit der Methyldopa-Therapie lässt sich nicht gänzlich ausschließen, allerdings ist die höhere Rate an Frühgeburten innerhalb der Methyldopa-Kohorte wahrscheinlich eher durch die Grunderkrankungen zu erklären. Mehrere aktuelle Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die chronische Hypertonie, mit oder ohne antihypertensiver Therapie, einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für Frühgeburten darstellt [87, 88].

Weitz et al. führte 1987 eine randomisierte Doppelblindstudie mit 25 Frauen durch, die eine chronische Hypertonie hatten [89]. 13 dieser Frauen wurden mit Methyldopa behandelt und die anderen 12 Frauen mit Placebo. Alle Frauen wurden im 1. Trimenon in die Studie aufgenommen. Resultat der Studie war, dass der mittlere arterielle Druck gesenkt werden konnte. Gleichzeitig wurde das mögliche Auftreten einer Präeklampsie zeitlich verzögert und die Schwangerschaftsdauer verlängert.

Geburtsgewicht

Der Vergleich der Gestationsalter- und Geschlechts-adjustierten Geburtsgewichte der Studien- und Vergleichsgruppe ergab einen signifikanten Unterschied. So waren Geburtsgewichte der Methyldopa-exponierten Neugeborenen niedriger als die der Vergleichskohorte (OR adj. -0,34; 95% KI -0,54 - -0,14).

Wie auch bei der Frühgeburlichkeit lässt sich dieses Ergebnis durch die chronische Erkrankung der Frauen erklären, da diese ebenfalls einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für geringere Geburtsgewichte darstellt [87].

Kopfumfang und Körperlänge

Die Kopfumfänge und auch die Körperlänge waren bei den Methyldopa-Exponierten sowohl im Median, als auch beim Minimum, Maximum und den Interquartilsabständen geringer als in der Vergleichsgruppe. Dies trifft allerdings nur auf die männlichen Neugeborenen zu. Bei den weiblichen Neugeborenen kam es im Vergleich mit der Normalbevölkerung sogar zu weniger Neugeborenen mit einem Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile. Bei den weiblichen Neugeborenen der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte wurde im Vergleich mit der Normalbevölkerung vermehrt ein Kopfumfang zwischen der 3. Perzentile und der 10. Perzentile beobachtet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Moar und Jeffries 1978, als sie die Ergebnisse der Redman-Studie nachuntersuchten [90]. Neugeborene, deren Methyldopa-exponierten Mütter zwischen der 16. und 20. SSW in die Studie aufgenommen wurden, wiesen zur Geburt einen um 1,3 cm geringeren Kopfumfang auf. Die Ursachen des geringeren Kopfumfanges konnten durch ihre Studie nicht geklärt werden. In anderen Studien konnte kein geringerer Kopfumfang nach Methyldopa-Exposition festgestellt werden [91]. 1982 wurden die Kinder der Redman-Studie durch Cockburn et al. hinsichtlich ihrer weiteren Entwicklung nachuntersucht [32]. Alle Kinder hatten sich altersentsprechend normal entwickelt.

1989 führte Sibai et al. eine Studie mit 263 Frauen mit milder chronischer Hypertonie durch [29]. Einschlusszeitraum in die Studie war zwischen der 6. und 13. SSW, Mittelwert $11,3 \pm 0,2$ (Standardfehler, „SEM“). Alle Frauen wurden zufällig auf 3 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe (90 Frauen) erhielt keine Medikation während des Beobachtungszeitraumes. Gruppe 2 (87 Frauen) wurde mit Methyldopa behandelt und Gruppe 3 mit Labetalol. Bei Studieneinschluss gab es zwischen den drei Gruppen keine Unterschiede bei mittlerem systolischen und diastolischen Blutdruck und mittlerem Gestationsalter. Wie zu erwarten, kamen Sibai et al. in dieser Studie zu dem Ergebnis, dass Schwangere mit einer antihypertensiven Behandlung im Verlauf der Schwangerschaft einen signifikant niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck aufwiesen als unbehandelte Schwangere. Eine signifikante Verringerung von Schwangerschaftskomplikationen, wie Präeklampsie oder Frühgeburtlichkeit, konnte allerdings nicht beobachtet werden. Weiterhin wurde kein Unterschied in Bezug auf Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen festgestellt. Fazit dieser Studie war, dass eine medikamentöse Therapie einer milden chronischen Hypertonie während der Schwangerschaft die Entwicklung und das perinatale Outcome nicht beeinflusst.

4.4 Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition

Im PVZ für Embryonaltoxikologie werden neben den prospektiven Schwangerschaftsverläufen auch UAW zur Schwangerschaft erfasst, die bundesweit von Ärzten, Schwangeren und Institutionen im Gesundheitswesen gemeldet werden. Diese Falldatensammlung erlaubt die Aufdeckung von Signalen, z.B. anhand eines spezifischen Phänotyps nach Exposition in der Schwangerschaft. Liegen trotz langer Markteinführung und anzunehmender breiter Anwendung auch bei Schwangeren keine quantitativ und qualitativ auffälligen Berichtsammlungen vor, spricht dies gegen ein erhebliches teratogenes bzw. entwicklungstoxisches Risiko in der Schwangerschaft. Im Studienzeitraum wurden insgesamt 22 retrospektive Fälle erfasst, bei denen die Schwangere im 1. Trimenon mit Methyldopa exponiert war. In 5 von 22 retrospektiv erfassten Fällen handelte es sich um eine oder mehrere große Fehlbildungen. Eine Häufung von speziellen Fehlbildungen ist nicht erkennbar.

Betrachtet man den langen Zeitraum von 15 Jahren, kann davon ausgegangen werden, dass bei einem etablierten Medikament, wie Methyldopa, kein nennenswerter Verdacht auf eine embryotoxische und fetotoxische Wirkung besteht.

4.5 Kritische Betrachtung der Methodik

4.5.1 Studiendesign und -zeitraum

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der eine Methyldopa-exponierte Studiengruppe mit einer im selben Zeitraum erfassten Vergleichsgruppe verglichen wird.

Ein Vorteil der prospektiven Datenerhebung in der hier vorliegenden Arbeit ist, dass sie eine relativ genaue Dokumentation der Expositionsdaten erlaubt. Verschreibungs- oder auch Rezepteinlösestudien sind mit Zurückhaltung zu betrachten, da nicht sicher ist, ob und wann die verschriebenen Medikamente eingenommen wurden.

Die in unserer Studie ausgewertete Anzahl von Schwangerschaften mit Exposition im 1. Trimenon erlaubt es, ein erhebliches Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisiko auszuschließen. Allerdings ist diese Fallzahl nicht ausreichend um eine Risikoerhöhung generell auszuschließen.

Der Studienzeitraum erstreckt sich in der vorliegenden Arbeit von 2000 bis 2014. Dies bedeutet, dass der Erstkontakt zum PVZ für Embryonaltoxikologie in diesem Zeitraum lag. Das sind 15 Jahre, in denen es nicht nur in der medizinischen Versorgung, sondern auch im PVZ für

Embryonaltoxikologie Veränderungen und Entwicklungen gab. Beispielsweise wurden die eingesetzten Fragebögen stets weiterentwickelt und um bestimmte Angaben ergänzt. 2004 wurde die Angabe des BMI in die Fragebögen aufgenommen. Weiterhin wurde 2009 ein Standard entwickelt, der die Konsistenz der Daten gewährleisten soll. Zu diesem Zweck wurde weiteres Personal eingestellt, welches sich auf die Dokumentation der Fälle konzentriert und dafür Sorge trägt, dass die Daten korrekt und einheitlich in die Datenbank übertragen werden. Dies betrifft auch die bis dahin archivierten Daten, welche noch einmal auf ihre Angaben überprüft und dann gegebenenfalls nach dem neuen Standard in der Datenbank korrigiert werden. In diesen 15 Jahren hat sich auch das Vorgehen bei der pränatalen Diagnostik weiterentwickelt. So können zum Beispiel Organanomalien viel früher in der Schwangerschaft entdeckt werden. Diesem Aspekt wurde in der vorliegenden Studie insofern Rechnung getragen, indem Studiengruppe und Vergleichsgruppe nach Jahrgängen „gematcht“ wurden.

4.5.2 Confounder

Als potentielle Störfaktoren wurden Alter der Mutter, BMI, Bildungsabschluss der Mutter, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, vorangegangene Fehlgeburten und Kinder mit Fehlbildungen berücksichtigt. Bei allen Faktoren waren ausreichend Angaben vorhanden, so dass eine Verzerrung durch fehlende Werte nicht anzunehmen ist. Allerdings kann es durch Komedikation oder Komorbiditäten zu einer Verzerrung kommen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass unerkannte Confounder das Ergebnis beeinflussen.

4.5.3 Vollständigkeit der Daten

Sowohl in der Studienkohorte als auch in der Vergleichskohorte war der Anteil der fehlenden mütterlichen Charakteristika in etwa gleich. Die Angabe der SSW bei Erstkontakt, welche als wichtiges Einschlusskriterium zählt, war in beiden Gruppen vollständig. Auch das Alter der Frauen der Methyl dopa-Kohorte war bei allen bekannt. Nur bei einer Frau aus der Vergleichskohorte fehlte die Angabe zum Alter. Am häufigsten fehlten Angaben zum Bildungsstatus der Frauen. Dies liegt unter anderem daran, dass diese Information im Online-Fragebogen nicht abgefragt wird oder diese Information dem anfragenden Arzt nicht vorliegt. In allen weiteren Bereichen der mütterlichen Charakteristika war die Vollständigkeit der Daten ausreichend.

Bei den kindlichen Charakteristika waren die Angaben nahezu vollständig. Sowohl die Daten zur SSW bei Geburt, zum Geburtsdatum, als auch die Daten zum Geschlecht der Neugeborenen waren

komplett. Das Gewicht des Neugeborenen wurde nur jeweils einmal in beiden Kohorten nicht angegeben. Bei der Angabe der Länge fehlten in der Methyldopkohorte 7 Angaben und in der Vergleichskohorte 8 Angaben. Etwas mehr Daten fehlten bei der Angabe des Kopfumfanges. So fanden sich in der Studienkohorte nur 227 (92,3%) Informationen zum Kopfumfang. In der Vergleichskohorte waren es mit 451 (93,6%) geringfügig mehr.

4.5.4 Qualität der Daten

Da die Daten bei Erstkontakt telefonisch oder mittels eines Online-Fragebogens erhoben werden, können sie nicht auf ihre Richtigkeit überprüft werden. So kann es natürlich sein, dass es zu einigen unkorrekten Angaben kommt. Es ist durchaus möglich, dass zum Beispiel die SSW zum Zeitpunkt des Erstkontaktes nicht stimmt beziehungsweise noch nicht bekannt ist. In diesem Fall erfolgt die Korrektur der SSW des Anrufs anhand der Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung des errechneten Geburtstermins. Es kann aber auch vorkommen, dass Daten wissentlich falsch übermittelt werden, oder auch verheimlicht werden. So kann angenommen werden, dass gerade der Konsum von Zigaretten und Alkohol in der Schwangerschaft verschwiegen wird, da es für das Kind schädlich - und gesellschaftlich verpönt ist. Die Schwangeren wissen das und verheimlichen ihre Sucht bzw. ihr Handeln zum Teil aus Scham, aber auch unbewusst.

Wie bereits erwähnt, wird den Eltern 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin ein standardisierter Fragebogen zugeschickt. Zu diesem Zeitpunkt wurde bereits die U3 durchgeführt. Bei unklaren Befunden oder stationärer Aufnahme des Kindes nach der Geburt, wurden die Angaben durch Rückfragen bei den behandelnden Ärzten bzw. Zusendung der Epikrisen überprüft und ergänzt. In einer australischen Studie wurde ermittelt, dass manche Fehlbildungen erst später diagnostiziert werden. Nach Auswertung des australischen Geburtenregisters kam man zu dem Ergebnis, dass 12,5% der Fehlbildungen erst nach dem 1. Lebensjahr diagnostiziert wurden [92]. Weiterhin kann es beim Ausfüllen des Fragebogens zu Fehlern kommen. So kann es sein, dass der Kopfumfang mit der Körperlänge vertauscht wurde und es somit zu Werten kommt, die nicht plausibel sind. Bei diesen unplausiblen bzw. fragwürdigen Angaben, wurden gezielte Nachfragen bei den Eltern oder den behandelnden Ärzten vorgenommen um die Werte zu verifizieren. Auch kamen die Rückmeldungen zum Schwangerschaftsverlauf und zum Kind aus unterschiedlichen Quellen. In beiden Kohorten wurden die abschließenden Informationen mit 60,9% bzw. 58,4% am häufigsten durch die Eltern übermittelt. In 37,4% bzw. 38,5% der Fälle erfolgte die Übermittlung durch medizinisches Fachpersonal. Man kann annehmen, dass es Qualitätsunterschiede bei den übermittelten Daten gibt. Ärzte und auch medizinischen Fachpersonal können erhobene Befunde

wahrscheinlich detaillierter wiedergeben als medizinische Laien. Andererseits liegen nach unserer Erfahrung nicht selten den Eltern aktuellere und umfassendere Befunde vor als der betreuenden Gynäkologin oder einem anderen ärztlichen Fachkollegen, der nur die Befunde seines Fachgebiets überblickt. Letztlich wird vom PVZ für Embryonaltoxikologie versucht, einen vollständigen und plausiblen Befund zu erhalten, ggf. durch Nachfragen bei den Eltern und – mit deren Einverständnis – den jeweils beteiligten Fachdisziplinen.

4.5.5 Klassifikation der Fehlbildungen

Alle dokumentierten Fehlbildungen wurden von zwei Experten unabhängig voneinander als große, kleine oder genetisch bedingte Fehlbildungen klassifiziert. Die Klassifikation erfolgte nach EUROCAT-Richtlinien – und zwar verblindet, so dass die Experten den Expositionsstatus nicht kannten. Die EUROCAT-Richtlinien, die große („major anomalies“) von kleinen („minor for exclusion“) unterscheiden, wurden gewählt, um mit dieser anerkannten Klassifikation mit den von EUROCAT ermittelten populationsbezogenen Prävalenzen vergleichen zu können. Da bei Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsausgang zum Teil auch andere Klassifikationskriterien verwendet werden, muss ein Ergebnisvergleich verschiedener Studien mit Vorsicht betrachtet werden. So gibt es zum Beispiel unterschiedliche Herangehensweisen bei der Klassifikation einer Mikrozephalie. Merks et al. klassifizieren einen Mikrozephalus als kleine Fehlbildung, wenn der Kopfumfang des Neugeborenen kleiner als 2 Standardabweichungen von den für das Gestationsalter entsprechenden Werten ist [93].

Bei EUROCAT wird ein Mikrozephalus als große Fehlbildung eingeordnet, wenn der Kopfumfang bezogen auf Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft um mehr als 3 Standardabweichungen vom Durchschnitt abweicht. Liegt der Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile und erfüllt aber nicht die Kriterien für eine große Fehlbildung, wurde die Mikrozephalie als kleine Fehlbildung klassifiziert. Aufgrund der unterschiedlichen Klassifikationssysteme können sich Unterschiede bei der Fehlbildungsrate ergeben. Um die Vergleichbarkeit zu erleichtern, werden häufig nur große Fehlbildungen zur Auswertung von Studien benutzt. Bei EUROCAT werden kleine Fehlbildungen als „minor for exclusion“ bei der Berechnung der Prävalenzen nicht berücksichtigt [94].

Durch diese Abgrenzung zu den großen Fehlbildungen werden viele kleine Fehlbildungen oder Anomalien erfasst, die eventuell gar keine Fehlbildungen sind, sondern nur etwas kleinere Kopfumfänge, welche sich während des Wachstum des Kindes normalisiert haben. Zusätzlich kann es bei der Messung des Kopfumfanges auch zu Ungenauigkeiten gekommen sein.

Weiterhin wurde ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) nur dann als kleine Fehlbildung gewertet, wenn es sich um ein Reifgeborenes handelte. Reifgeborene sind alle Neugeborenen, die nach der vollendeten 37. SSW zur Welt kommen. Bei Frühgeborenen ist ein persistierender Ductus arteriosus durchaus noch als physiologisch zu betrachten. Gleiches gilt auch für ein persistierendes Foramen ovale (PFO).

4.6 Schlussfolgerung

Unsere Kohortenstudie ist die bisher umfangreichste Studie zur Sicherheit einer antihypertensiven Therapie mit Methyldopa im 1. Trimenon.

Die Ergebnisse sprechen gegen ein nennenswertes teratogenes oder embryotoxisches Risiko und bestätigen die bisherigen Empfehlungen, Methyldopa als Mittel der Wahl bei einer arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft einzusetzen.

Die im Rahmen dieser Untersuchung ermittelte höhere Rate an Frühgeburtlichkeit, vermindertem Geburtsgewicht und vermindertem Kopfumfang, vor allem bei männlichen Neugeborenen, sollte in weiteren Studien unter Berücksichtigung des Hypertonus und seiner Behandlung jenseits des 1. Trimenon untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Schaefer, Christof, Horst Spielmann, Klaus Vetter, and Corinna Weber-Schöndorfer, Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Vol. 8. 2012, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer.
2. Queißer-Luft A., Spranger J., Fehlbildungen bei Neugeborenen. Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**: p. A 2464-2471.
3. Chambers, C., The role of teratology information services in screening for teratogenic exposures: challenges and opportunities. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011. **157C(3)**: p. 195-200.
4. Schaefer, C., D. Hannemann, and R. Meister, Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. Reprod Toxicol, 2005. **20(3)**: p. 331-343.
5. Schaefer, C, Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind. Deutsches Ärzteblatt, 2013: p. 1048.
6. Neuhauser H., Thamm M., Ellert U., Blutdruck in Deutschland 2008-2011. Bundesgesundheitsblatt, 2013: p. 795-801.
7. Stamler, J., R. Stamler, J. D. Neaton, D. Wentworth, M. L. Daviglius, D. Garside, A. R. Dyer, K. Liu, and P. Greenland, Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA, 1999. **282(21)**: p. 2012-2018.
8. Cea Soriano, L., B. T. Bateman, L. A. Garcia Rodriguez, and S. Hernandez-Diaz, Prescription of antihypertensive medications during pregnancy in the UK. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014. **23(10)**: p. 1051-1058.
9. Kuse-Föhl S., Klockenbusch W., Rath W., Schauf B., Schlembach D., Stepan H., Walther T. AWMF Leitlinie 015/018 - Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2013 (Accessed May 10, 2016, at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf.)
10. Redman, C. W., Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. Heart, 2011. **97(23)**: p. 1967-1969.

11. Chappell, L. C., S. Enye, P. Seed, A. L. Briley, L. Poston, and A. H. Shennan, Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*, 2008. **51**(4): p. 1002-1009.
12. Chandiramani, M. and A. Shennan, Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. **20**(2): p. 96-101.
13. Mol, B. W., C. T. Roberts, S. Thangaratnam, L. A. Magee, C. J. de Groot, and G. J. Hofmeyr, Pre-eclampsia. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 999-1011.
14. Abalos, E., L. Duley, D. W. Steyn, and D. J. Henderson-Smart, Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD002252.
15. Committee, Smfm Publications, SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **213**(1): p. 3-4.
16. Solomon, C. G. and M. F. Greene, Control of hypertension in pregnancy--if some is good, is more worse? *N Engl J Med*, 2015. **372**(5): p. 475-476.
17. Magee, L. A., Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Saf*, 2001. **24**(6): p. 457-474.
18. Sibai, B. M., Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*, 1996. **335**(4): p. 257-265.
19. Al Khaja, K. A., R. P. Sequeira, A. K. Alkhaja, and A. H. Damanhori, Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens*, 2014. **32**(3): p. 454-463.
20. Jones, H. M. and A. J. Cummings, A study of the transfer of alpha-methyldopa to the human foetus and newborn infant. *Br J Clin Pharmacol*, 1978. **6**(5): p. 432-434.
21. el-Qarmalawi, A. M., A. H. Morsy, A. al-Fadly, A. Obeid, and M. Hashem, Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995. **49**(2): p. 125-130.
22. Ali, T., N. Srinivasan, V. Le, and S. Rizvi, Alpha-methyldopa hepatotoxicity in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009. **19**(2): p. 125-126.
23. Kashkooli, S., B. Baraty, and J. Kalantar, alpha-Methyldopa-induced hepatitis during the postpartum period. *BMJ Case Rep*, 2014. **2014**.
24. Phadnis, S. V., M. R. Sangay, and F. A. Sanusi, Alpha-methyldopa-induced acute hepatitis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006. **46**(3): p. 256-257.

25. Slim, R., C. Ben Salem, H. Hmouda, and K. Bouraoui, Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*, 2010. **35**(3): p. 361-363.
26. Cizmeci, M. N., M. K. Kanburoglu, A. Z. Akelma, D. D. Malli, K. Akin, and M. M. Tatli, Neonatal inflammatory submandibular sialadenitis associated with prenatal methyldopa exposure. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2014. **19**(2): p. 132-134.
27. Seely, E. W. and J. Ecker, Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 2011. **365**(5): p. 439-446.
28. Briggs G.G., Freeman R.K., *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 10th ed. 2014, Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
29. Sibai, B. M., W. C. Mabie, F. Shamsa, M. A. Villar, and G. D. Anderson, A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **162**(4): p. 960-966; discussion 966-967.
30. Magee, L. A., Chips Study Group, P. von Dadelszen, J. Singer, T. Lee, E. Rey, S. Ross, E. Asztalos, K. E. Murphy, J. Menzies, J. Sanchez, A. Gafni, A. Gruslin, M. Helewa, E. Hutton, G. Koren, S. K. Lee, A. G. Logan, J. W. Ganzevoort, R. Welch, J. G. Thornton, and J. M. Moutquin, Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG*, 2016. **123**(7): p. 1143-1151.
31. Redman, C. W., Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*, 1976. **2**(7989): p. 753-756.
32. Cockburn, J., V. A. Moar, M. Ounsted, and C. W. Redman, Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*, 1982. **1**(8273): p. 647-649.
33. Nakhai-Pour, H. R., E. Rey, and A. Berard, Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2010. **89**(2): p. 147-154.
34. Yakoob, M. Y., B. T. Bateman, E. Ho, S. Hernandez-Diaz, J. M. Franklin, J. E. Goodman, and R. A. Hoban, The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*, 2013. **62**(2): p. 375-381.
35. Xie, R. H., Y. Guo, D. Krewski, D. Mattison, M. C. Walker, K. Nerenberg, and S. W. Wen, Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014. **175**: p. 124-128.

36. Weber-Schoendorfer, C., D. Hannemann, R. Meister, E. Elefant, B. Cuppers-Maarschalkerweerd, J. Arnon, T. Vial, E. Rodriguez-Pinilla, M. Clementi, E. Robert-Gnansia, M. De Santis, H. Malm, A. Dolivo, and C. Schaefer, The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*, 2008. **26**(1): p. 24-30.
37. Vetter, K, *Dopplersonografie in der Schwangerschaft*. 1991, Weinheim: VCH Edition Medizin 1991.
38. Cooper, W. O., S. Hernandez-Diaz, P. G. Arbogast, J. A. Dudley, S. Dyer, P. S. Gideon, K. Hall, and W. A. Ray, Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006. **354**(23): p. 2443-2451.
39. Bateman, B. T., E. Patorno, R. J. Desai, E. W. Seely, H. Mogun, S. Z. Dejene, M. A. Fischer, A. M. Friedman, S. Hernandez-Diaz, and K. F. Huybrechts, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*, 2017. **129**(1): p. 174-184.
40. Polifka, J. E., Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. **94**(8): p. 576-598.
41. Oppermann, M., S. Padberg, A. Kayser, C. Weber-Schoendorfer, and C. Schaefer, 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): p. 822-830.
42. de Moura, R. and M. A. Lopes, Effects of captopril on the human foetal placental circulation: an interaction with bradykinin and angiotensin I. *Br J Clin Pharmacol*, 1995. **39**(5): p. 497-501.
43. Murki, S., P. Kumar, S. Dutta, and A. Narang, Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005. **17**(3): p. 235-237.
44. Filler, G., H. Wong, A. S. Condello, C. Charbonneau, B. Sinclair, T. Kovesi, and J. Hutchison, Early dialysis in a neonate with intrauterine lisinopril exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. **88**(2): p. F154-156.
45. Cordero, L., S. H. Treuer, M. B. Landon, and S. G. Gabbe, Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998. **152**(3): p. 249-254.
46. Lepercq, J., J. Coste, A. Theau, D. Dubois-Laforgue, and J. Timsit, Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*, 2004. **27**(12): p. 2824-2828.

47. Kuhle, S., P. Massicotte, A. Chan, and L. Mitchell, A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost*, 2004. **92**(4): p. 729-733.
48. Yumuk, V., C. Tsigos, M. Fried, K. Schindler, L. Busetto, D. Micic, H. Toplak, and Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of, European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*, 2015. **8**(6): p. 402-424.
49. Scholze, J. and A. M. Sharma, [Treatment of hypertension in obesity]. *Herz*, 2001. **26**(3): p. 209-221.
50. Sharma, A. M., T. Pischon, S. Engeli, and J. Scholze, Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens*, 2001. **19**(4): p. 667-674.
51. Mark, A. L., M. Correia, D. A. Morgan, R. A. Shaffer, and W. G. Haynes, State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*, 1999. **33**(1 Pt 2): p. 537-541.
52. Schummers, L., J. A. Hutcheon, L. M. Bodnar, E. Lieberman, and K. P. Himes, Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol*, 2015. **125**(1): p. 133-143.
53. Ruager-Martin, R., M. J. Hyde, and N. Modi, Maternal obesity and infant outcomes. *Early Hum Dev*, 2010. **86**(11): p. 715-722.
54. Kim, H. W., H. J. Seok, T. H. Kim, D. J. Han, W. S. Yang, and S. K. Park, The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation*, 2008. **85**(10): p. 1412-1419.
55. Areia, A., A. Galvao, M. S. Pais, L. Freitas, and P. Moura, Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. **279**(3): p. 273-277.
56. Sibanda, N., J. D. Briggs, J. M. Davison, R. J. Johnson, and C. J. Rudge, Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*, 2007. **83**(10): p. 1301-1307.
57. Di Loreto, P., F. Martino, S. Chiaramonte, D. Dissegna, C. Ronco, D. Marchesoni, P. Catapano, G. Romano, and D. Montanaro, Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers--Vicenza-Udine experience. *Transplant Proc*, 2010. **42**(4): p. 1158-1161.

58. Sifontis, N. M., L. A. Coscia, S. Constantinescu, A. F. Lavelanet, M. J. Moritz, and V. T. Armenti, Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*, 2006. **82**(12): p. 1698-1702.
59. Embryotox. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. Berlin, Deutschland 2016 (Accessed June 06, 2016, at www.embryotox.de.)
60. Schaefer, C., A. Ornoy, M. Clementi, R. Meister, and C. Weber-Schoendorfer, Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome-- methodological considerations. *Reprod Toxicol*, 2008. **26**(1): p. 36-41.
61. EUROCAT. Guide 1.3 and reference documents - Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Ulster, UK 2005 (Accessed 09.06.2016, at <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>.)
62. WHO, WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1977. **56**(3): p. 247-253.
63. Voigt, M., N. Rochow, K. T. Schneider, H. P. Hagenah, R. Scholz, V. Hesse, U. Wittwer-Backofen, S. Straube, and D. Olbertz, [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2014. **218**(5): p. 210-217.
64. Medicine, U.S. National Library of. USA 2016 (Accessed 04.07.2016, 2016, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.)
65. Collaboration, The Cochrane. The Cochrane Library. England 2016 (Accessed 04.07.2016, 2016, at <http://www.cochrane.org>.)
66. Computing, The R Foundation for Statistical. The R Project for Statistical Computing. Vienna, Austria 2016 (Accessed July 04, 2016, at <http://www.r-project.org>.)
67. EUROCAT. Prevalence Data Tables. Ulster, UK 2016 (Accessed January 15, 2017, at <http://www.eurocat-network.eu/AccessPrevalenceData/PrevalenceTables>.)
68. Niggemeyer, E., [Competence Network for Congenital Heart Defects: innovative research for a young patient group]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2016. **59**(4): p. 497-505.
69. Bateman, B. T., K. F. Huybrechts, M. A. Fischer, E. W. Seely, J. L. Ecker, A. S. Oberg, J. M. Franklin, H. Mogun, and S. Hernandez-Diaz, Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **212**(3): p. 337 e331-314.

70. van Gelder, M. M., C. M. Van Bennekom, C. Louik, M. M. Werler, N. Roeleveld, and A. A. Mitchell, Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG*, 2015. **122**(7): p. 1002-1009.
71. Caton, A. R., E. M. Bell, C. M. Druschel, M. M. Werler, A. E. Lin, M. L. Browne, L. A. McNutt, P. A. Romitti, A. A. Mitchell, R. S. Olney, A. Correa, and Study National Birth Defects Prevention, Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*, 2009. **54**(1): p. 63-70.
72. de Jonge, L., P. A. Zetstra-van der Woude, H. J. Bos, L. T. de Jong-van den Berg, and M. K. Bakker, Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection. *Drug Saf*, 2013. **36**(11): p. 1069-1078.
73. Caton, A. R., E. M. Bell, C. M. Druschel, M. M. Werler, A. A. Mitchell, M. L. Browne, L. A. McNutt, P. A. Romitti, R. S. Olney, A. Correa, and Study National Birth Defects Prevention, Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008. **82**(1): p. 34-40.
74. Brouwers, M. M., L. F. van der Zanden, R. P. de Gier, E. J. Barten, G. A. Zielhuis, W. F. Feitz, and N. Roeleveld, Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int*, 2010. **105**(2): p. 254-262.
75. Huisma, F., M. Thomas, and L. Armstrong, Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors. *Am J Med Genet A*, 2013. **161A**(9): p. 2183-2187.
76. Zhou, H., Y. Liu, L. Liu, M. Zhang, X. Chen, and Y. Qi, Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. **206**: p. 57-63.
77. Rai, R. and L. Regan, Recurrent miscarriage. *Lancet*, 2006. **368**(9535): p. 601-611.
78. Lorenzen, T., F. Pociot, J. Johannesen, O. P. Kristiansen, and J. Nerup, A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabet Med*, 1999. **16**(6): p. 472-476.
79. Evers, I. M., H. W. de Valk, and G. H. Visser, Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*, 2004. **328**(7445): p. 915.
80. Dyer, A. R. and P. Elliott, The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*, 1989. **3**(5): p. 299-308.

81. Stothard, K. J., P. W. Tennant, R. Bell, and J. Rankin, Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009. **301**(6): p. 636-650.
82. Boots, C. and M. D. Stephenson, Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*, 2011. **29**(6): p. 507-513.
83. Metwally, M., T. C. Li, and W. L. Ledger, The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*, 2007. **8**(6): p. 515-523.
84. Practice Committee of American Society for Reproductive, Medicine, Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*, 2012. **97**(4): p. 825-834.
85. Torchin, H., P. Y. Ancel, P. H. Jarreau, and F. Goffinet, [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015. **44**(8): p. 723-731.
86. Yanit, K. E., J. M. Snowden, Y. W. Cheng, and A. B. Caughey, The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. **207**(4): p. 333 e331-336.
87. Orbach, H., I. Matok, R. Gorodischer, E. Sheiner, S. Daniel, A. Wiznitzer, G. Koren, and A. Levy, Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. **208**(4): p. 301 e301-306.
88. Ramakrishnan, A., L. J. Lee, L. E. Mitchell, and A. J. Agopian, Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*, 2015. **36**(7): p. 1442-1451.
89. Weitz, C., V. Khouzami, K. Maxwell, and J. W. Johnson, Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*, 1987. **25**(1): p. 35-40.
90. Moar, V. A., M. A. Jefferies, L. M. Mutch, M. K. Ounsted, and C. W. Redman, Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*, 1978. **85**(12): p. 933-937.
91. Fidler, J., V. Smith, P. Fayers, and M. De Swiet, Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. **286**(6382): p. 1927-1930.
92. Bower, C., E. Rudy, A. Callaghan, J. Quick, and N. Nassar, Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010. **88**(4): p. 251-255.

93. Merks, J. H., C. D. van Karnebeek, H. N. Caron, and R. C. Hennekam, Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A*, 2003. **123A**(3): p. 211-230.
94. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4 Section 3.2 Minor Anomalies for Exclusion. Ulster, United Kingdom 2005 (Accessed November 11, 2016, at http://www.eurocat-network.eu/content/Section%203.2-%2027_Oct2016.pdf.)

6 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
adj.	Adjustiert
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASD	Atrium Septum Defekt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
HES	Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
HR	Hazard Ratio
HUS	Hämolytisches urämisches Syndrom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IQR	interquartile range
IUFT	intrauterine Fruchttod
i.v.	intravenös
IvF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
KU	Kopfumfang
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n.a.	nicht angegeben
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
prec.	Präkonzeptionell
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
TIS	Teratology Information Services
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstechnischer Einflüssen [1]	5
Abbildung 1-2 Beratungsanfragen an das PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité in Berlin im Zeitraum von 2000 bis 2015	8
Abbildung 1-3 Anfragen zur antihypertensiven Therapie im 1. Trimenon von 2000 bis 2015 an das PVZ für Embryonaltoxikologie der Charité	9
Abbildung 1-4 Verbreitung bekannter und unbekannter Hypertonie, Anteile an der gleichaltrigen Bevölkerung, differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht, „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ 2008-2009, Robert Koch-Institut [6]	10
Abbildung 2-1 Schwanger Anamnesebogen Vorderseite	23
Abbildung 2-2 Schwanger Anamnesebogen Rückseite	24
Abbildung 2-3 Follow-Up Fragebogen Seite 1 von 2	26
Abbildung 2-4 Follow-Up Fragebogen Seite 2 von 2	27
Abbildung 3-1 Überblick über die Anzahl der Anfragen im PVZ für Embryonaltoxikologie im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2014 und der daraus identifizierten Methyldopa-Kohorte	36
Abbildung 3-2 Schwangerschaftsverläufe in der Methyldopa-Kohorte	46
Abbildung 3-3 Vergleich der kumulativen Inzidenzen für die Methyldopa-Kohorte und die Vergleichskohorte. Für die Methyldopa-Kohorte wurden nur die Schwangerschaften berücksichtigt, die bereits vor der Schwangerschaft mit Methyldopa eingestellt waren.	48
Abbildung 3-4 Verteilung der Geburtsgewichte in Perzentilen. Grau hinterlegte Balken stellen die Verteilung der Geburtsgewichte in der Normalbevölkerung dar [63]. Die Verhältnisse der Geburtsgewichte innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte werden in den farbigen Balken dargestellt.	59
Abbildung 3-5 Verteilung der Kopfumfänge in Perzentilen. Grau hinterlegte Balken stellen die Verteilung der Kopfumfänge in der Normalbevölkerung dar [63]. Die Verhältnisse der Kopfumfänge innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte werden in den farbigen Balken dargestellt.	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Merkmale unterschiedlicher Diabetes mellitus-Typen	17
Tabelle 3-1 Gründe für Follow-Up-Verluste.....	37
Tabelle 3-2 Mütterliche Charakteristika.....	39
Tabelle 3-3 Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I und Typ II.....	41
Tabelle 3-4 Verteilung des BMI-Index innerhalb der Methyldopa-Kohorte und der Vergleichskohorte	42
Tabelle 3-5 Häufigkeiten von Nierenerkrankungen	42
Tabelle 3-6 Vergleich der Schwangerschaftsausgänge	44
Tabelle 3-7 Aufschlüsselung der Entstehung der Mehrlingsschwangerschaften	45
Tabelle 3-8 Kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge.....	47
Tabelle 3-9 Spontanaborte	49
Tabelle 3-10 Gründe für Schwangerschaftsausgänge	50
Tabelle 3-11 Fehlbildungsraten nach Klassifikation	52
Tabelle 3-12 Odds Ratio und Konfidenzintervalle der Fehlbildungen.....	52
Tabelle 3-13 Vergleich der Prävalenzen großer Fehlbildungen zwischen EUROCAT, Methyldopa-Kohorte und Vergleichskohorte - unterteilt nach Organsystemen	53
Tabelle 3-14 Große Fehlbildungen in der Methyldopa-Kohorte.....	55
Tabelle 3-15 Charakteristika des Neugeborenen.....	57
Tabelle 3-16 Nicht-adjustierte und adjustierte standardisierte Geburtsgewichte mit 95%-Konfidenzintervall.....	58
Tabelle 3-17 Nicht-adjustierte und adjustierte standardisierte Kopfumfänge mit 95% Konfidenzintervall.....	59
Tabelle 3-18 Charakteristika der Übermittlung des pädiatrischen Follow-Up.....	61
Tabelle 3-19 Einteilung der großen Fehlbildungen in Organsysteme bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon	62
Tabelle 3-20 Große Fehlbildungen bei retrospektiv erfassten Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition.....	63
Tabelle 6-1 Tabellarische Darstellung der prospektiven Fälle mit Fehlbildungen, Totgeburten und Spätaborten.....	88

Tabelle 6-1 Tabellarische Darstellung der prospektiven Fälle mit Fehlbildungen, Totgeburten und Spätaborten

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/ Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
Prospektive Fälle mit Fehlbildungen n= 48											
E0007	19+2	prec.	35+1	1.-3.	n.a.	Insulin (Diabetes mellitus II) 0-36	35+1	M / 2090	Kleine FB	Mikrozephalus	36
E0010	6+6	5+0	28+6	1.-3.	750	Metoprolol (Hypertonie) 5-29 Verapamil (Hypertonie) 0-5 Atenolol (Hypertonie) 0-6 ASS (Thromboseprophylaxe) 0-29 Epoetin (Anämie) 0-29 Diazepam (Angststörung) 27-28 Azathioprin (Nierentransplantation) 0-29 Furosemid (Nierentransplantation) 0-29 Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-29	28+6	W / 1345	Kleine FB	PDA Trikuspidalinsuffizienz PFO	35
E0011	14+3	n.a.	n.a.	1.-3.	n.a.	Antibiotika (bakterielle Infektion) n.a. Metformin (Diabetes mellitus II) 0-9 Insulin (Diabetes mellitus II) 9-37 Rosiglitazon (Diabetes mellitus II) 0-9	36+6	M / 2770	Große FB	Vorhofseptumdefekt	39
E0014	7+3	prec.	39+0	1.-3.	1000	Flunisolid (allergische Rhinitis) 2-3 Desloratadin (allergische Rhinitis) 1-2 Cromoglicinsäure (allergische Rhinitis) 2-4 Paracetamol (Migräne) n.a. Clotrimazol (Kolpitis) 2 Phytopharmaka (Sinusitis) 2-4	39+0	W / 2500	Kleine FB	gespaltene Uvula	33
E0017	11+0	prec.	11+0	1.		Metoprolol (Hypertonie) n.a. Dihydralazin (Hypertonie) n.a.	36+0	W / 1790	Kleine FB	Mikrozephalus	40
E0021	17+0	prec.	n.a.	1.-3.	500	Erythropoetin (Nierentransplantation) n.a. Calcium (Nierentransplantation) n.a. Calecalciferol (Nierentransplantation) n.a. Prednison (Nierentransplantation) n.a. Ciclosporin (Nierentransplantation) n.a. Probenecid (Hyperurikämie) n.a. Metoprolol (Hypertonie) 0-17	32+0	M / 1460	Kleine FB	Hämangiom - sternal (0,8cm x 1,1cm)	36
E0029	23+6	prec.	27+4	1.-3.	250	Ciclosporin (Nierentransplantation) 0-28 Prednison (Nierentransplantation) 0-28 Erythropoetin (Nierentransplantation) 0-24 Betamethason (fetale Lungenreifung) 24 Cefotaxim (Fieber) 28 Metoprolol (Hypertonie) 0-28 Calcitriol (Hyperparathyreoidismus) 0-28	27+4	M / 940	Kleine FB	Hydrozele - beidseits Leistenbruch	31

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/ Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0042	9+0	6+0	37+0	1.-3.	500	Thyroxin (Hashimoto-Thyreoiditis) 0-37 Bisoprolol (Hypertonie) 0-7	37+0	W / 2810	Kleine FB	Makrozephalie - KU=37cm (>97. Perzentile)	42
E0063	10+0	8+0	38+0	1.-3.	250	Xylometazol (Rhinitis) 0-10	38+0	M / 3540	Kleine FB	Mikrozephalie - KU=31cm (<3. Perzentile)	31
E0064	11+3	prec.	13+0	1.-2.	2000	Heparin (Hirnfarkt) 8-13 ASS (Hirnfarkt) 13-15 Ranitidin Hydrochlorid (Gastritis) 8-13 Lorazepam (Operation) 10 Atracurium (Operation) 10 Enoxaparin (Thromboseprophylaxe) 8-11 Sufentanil (Schmerzen) 8-11 Remifentanil (Schmerzen) 8-11 Metamizol (Schmerzen) 8-11 Paracetamol (Schmerzen) 8-11 Piritramid (Schmerzen) 8-11 Trimethoprim (bakterielle Infektion) n.a. Desmopressin (zur Diagnostik) 10 Esomeprazol (Gastritisprophylaxe) 8-11 Iohexol (zur Diagnostik) 8 Midazolam (Operation) 10 Metoclopramid (Übelkeit) 10 Sulfamethoxazol (bakterielle Infektion) 8-11 Cefuroxim (bakterielle Infektion) 8-11 Ceftazidim (bakterielle Infektion) 8-11 Cefotaxim (bakterielle Infektion) 8-11 Clonidin (Hypertonie) 8-11 Urapidil (Hypertonie) 8-11 Nimodipin (Hypertonie) 8-11 Metoprolol (Hypertonie) 8-11 Dihydralazin (Hypertonie) 8-11 Nifedipin (Hypertonie) 8-11 Simvastatin (Hypercholesterinämie) 8-11 Betamethason (fetale Lungenreifung) 27	32+6	W / 1400	Kleine FB	PDA kongenitale Zyste des plexus choroideus Leistenbruch Ovarialprolaps	34
E0072	6+3	10+0	41+0	1.-3.	n.a.	Bisoprolol (Hypertonie) 0-10 Paroxetin (Depression) 0-7	41+0	M / 3730	Kleine FB	Mikrozephalus - KU=33cm (<3. Perzentile)	37

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0079	12+3	5+4	33+6	1.-3.	375	Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-34 Natriumhydrogencarbonat (Nierentransplantation) 0-34 Alfacalcidol (Nierentransplantation) 0-34 Prednisolon (Nierentransplantation) 0-34 Torasemid (Hypertonie) 0-6 Amlodipin (Hypertonie) 0-6 Bisoprolol (Hypertonie) 0-6 Propranolol (Hypertonie) n.a. Corticoid (fetale Lungenreifung) n.a. Fenoterol (Wehenhemmung) 32 Ciprofloxacin (bakterielle Infektion) 0-6 Omeprazol (Gastritisprophylaxe) 0-6	33+6	M / 1640	Kleine FB	Hämangiom - rechter Oberbauch (3mm x 5mm)	38
E0082	13+1	0+1	34+2	1.-3.	2000	Betamethason (fetale Lungenreifung) 35 Colecalciferol (Niereninsuffizienz) 1-35 Tokolytika (Wehenhemmung) 35	34+2	M / 1995	Kleine FB	Pulmonalarterienstenose	29
E0095	4+0	prec.	38+3	1.-3.	750	Prednisolon (Infertilität) 0-13 ASS (Infertilität) 0-8 Cefuroxim (Bronchopneumonie) 5-6 Fusidinsäure (bakterielle Infektion) 13-14 Salbutamol (Allergie) 5-15 Metoprolol (Hypertonie) 0-39 Dihydralazinsulfat (Hypertonie) 0-4	38+3	M / 2910	Große FB	Klumpfuß - links	42
E0101	9+2	5+2	39+3	1.-3.	375	Chloramphenicol (bakterielle Infektion) 8-10 Ampicillin (bakterielle Infektion) 16 Clotrimazol (Pilzinfektion) 9	39+3	W / 3700	Kleine FB	Makrozephalus - KU=38cm (>97. Perzentile)	30
E0107	31+2	prec.	38+1	1.-3.	2000	Cefaclor (bakterielle Infektion) 27 Insulin (Gestationsdiabetes) 27-32 Amitriptylin (Depression) 31-38	38+1	M / 2170	Kleine FB	Nierenbeckenspreizung - beidseits	32
E0109	5+4	prec.	12+0	1.	n.a.	Propylthiouracil (Hyperthyreose) 0-16	39+3	M / 2920	Kleine FB	Megaureter - beidseits	36
E0111	26+2	prec.	38+2	1.-3.	750	Xylometazol (Rhinitis) 28-39 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-39	38+2	M / 3480	Kleine FB	Makrozephalus - KU=37,5cm (>97. Perzentile)	41
E0128	5+4	prec.	38+1	1.-3.	1000	Levothyroxin (Hypothyreose) 0-39 Metformin (Diabetes mellitus II) 0-12	38+1	M / 2865	Kleine FB	Mikrozephalus - KU=32cm (<3. Perzentile)	34

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/ Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0134	12+4	prec.	22+5	1.-2.	1000	Allopurinol (HUS) 0-23 Metoprolol (HUS) 0-23 Darbepoetin (HUS) 0-23 Moxonidin (HUS) 0-23 Danaparoid (HUS) 16-28 Colecalciferol (HUS) 0-23 Clonidin (HUS) 0-23 Alfacalcidol (HUS) 0-23 Furosemid (HUS) 0-23 Corticoid (fetale Lungenreifung) 28 Enoxaparin (Plasmapherese) 13-16	28+0	W / 990	Kleine FB	Nabelbruch PDA PFO	23
E0138b	14+4	8+0	13+5	1.-2.	375	Metoprolol (Präeklampsie) 30-33 Dihydralazinsulfat (Präeklampsie) 32-33 Nifedipin (Präeklampsie) 32 Progesteron (Abortprophylaxe) 3-12 Estradiol Valerate (Abortprophylaxe) 3-12	33+0	W / 2160	Kleine FB	PFO	37
E0141	5+0	prec.	5+0	1.	750	Prednison (Rheumatoide Arthritis) 0-36 Triamcinolon (Rheumatoide Arthritis) 19-35 Ciclosporin (Rheumatoide Arthritis) 6-37 Infliximab (Rheumatoide Arthritis) n.a.	36+2	M / 2530	Kleine FB	Erweitertes Nierenbecken - beidseits	27
E0145	11+2	prec.	25+1	1.-2.	1000	Levothyroxin (Hypothyreose) 0-26 Paracetamol (Fieber) 24-25 Amoxicillin (Harnwegsinfekt) 15-16 Nifedipin (Hypertonie) 11-25 Metoprolol (Hypertonie) 0-26	25+2	M / 450	Kleine FB	kongenitale Hernie kongenitale Hörstörung - Neugeborenen-Hörscreening 2x beidseits pathologisch PDA	27
E0156	12+4	prec.	40+5	1.-3.	500	Aciclovir (Herpes) 12-13 Thyroxin (Hypothyreose) 0-41	40+5	M / 3710	Genetische FB	XYY-Syndrom	39
E0162	8+4	prec.	27+3	1.-3.	750	Retuximab (Lupus erythematodes) 10-13 Prednisolon (Lupus erythematodes) 9-28 Azathioprin (Lupus erythematodes) n.a. Bikarbonat (terminales Nierenversagen) 0-9 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-28 Penicillin (Harnwegsinfekt) n.a. Cephalosporin (Pneumonie) n.a.	28+0	M / 840	Kleine FB	Aplasia cutis congenita - auf dem Kopf Leistenbruch	29
E0181	9+4	prec.	37+3	1.-3.	500	Amitriptylin (Depression) 0-38	37+3	M / 4010	Kleine FB	Makrozephalus - KU=38cm (>97. Perzentile)	33

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0182	22+5	prec.	28+3	1.-3.	1500	Azathioprin (Lupus erythematoses) 0-29 Ciclosporin (Lupus erythematoses) 0-29 Prednisolon (Lupus erythematoses) 0-29 Metoprolol (Hypertonie) 0-23 ASS (Prophylaxe) 0-29 Hydroxychloroquinsulfat (Lupus erythematoses) 0-29	28+3	M / 700	Kleine FB	PDA PFO	34
E0186	5+4	prec.	38+5	1.-3.	250	Citalopram (Depression) 0-39 ASS (Abortprophylaxe) 7-34 Antibiotika (Sepsis) 16-17 Enoxaparin (Abortprophylaxe) 34-39	38+5	M / 3070	Kleine FB	Singuläre Nabelschnurarterie	33
E0189	5+6	6+1	28+4	1.-3.	n.a.	Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-29 Amlodipin (Hypertonie) 0-6 Colecalciferol (Vitamin-D-Mangel) 0-29 Budesonid (Asthma bronchiale) 0-7 Salbutamol (Asthma bronchiale) 0-7 Cetirizin (Allergie) 0-7 Bikarbonat (metabolische Azidose) 0-29 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-29	28+4	M / 940	Kleine FB	Pulmonalstenose - links	37
E0198	36+1	prec.	39+6	1.-3.	1000	Nystatin (Vaginalmykose) n.b.	39+6	M / 2760	Große FB	Klumpfuß - links Naevus - linker Unterschenkel	36
E0199a	12+2	11+1	34+2	1.-3.	2000	Nebivolol Hydrochlorid (Hypertonie) 0-35 Nifedipin (Hypertonie) 19-20 Dihydralazin (Hypertonie) 24-28 ASS (Gerinnungsstörung) 0-32 Enoxaparin (Gerinnungsstörung) 0-35 Quetiapin (Stresssyndrom) 0-13 Insulin (Gestationsdiabetes) 6-35 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-35	34+2	M / 2350	Kleine FB	PFO	34
E0199b	12+2	11+1	34+2	1.-3.	2000	Nebivolol Hydrochlorid (Hypertonie) 0-35 Nifedipin (Hypertonie) 19-20 Dihydralazin (Hypertonie) 24-28 ASS (Gerinnungsstörung) 0-32 Enoxaparin (Gerinnungsstörung) 0-35 Quetiapin (Stresssyndrom) 0-13 Insulin (Gestationsdiabetes) 6-35 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-35	34+2	W / 1580	Kleine FB	PFO	34

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0200	11+4	5+0	38+6	1.-3.	250	Omeprazol (gastroösophagealer Reflux) 5-39 Estradiol (Abortprophylaxe) 0-12 Progesteron (Abortprophylaxe) 0-12 Penicillin (bakterielle Infektion) 20-24 Insulin (Diabetes mellitus II) 5-39	38+6	M / 3900	Große FB	VSD Makrozephalus - KU=38cm (>97. Perzentile)	41
E0215	33+1	prec.	37+2	1.-3.	500	Prednisolon (Rheumatoide Arthritis) 0-38	37+2	M / 2636	Kleine FB	Pilonidalgrübchen	31
E0216	17+6	prec.	25+2	1.-2.	1000	Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-18 Methylprednisolon (Nierentransplantation) 0-18 Erythropoetin (Anämie) n.a. Betamethason (fetale Lungenreifung) 25 Metoprolol (Hypertonie) 0-26	25+2	W / 600	Kleine FB	Offener Ductus arteriosus Leistenbruch	36
E0217	27+0	prec.	38+2	1.-3.	375	Hydrocortison (Syndrom der leeren Sella) 0-39 Estradiol (Abortprophylaxe) 0-24 Progesteron (Abortprophylaxe) 0-24 Desmopressin (Syndrom der leeren Sella) 0-39 Levothyroxin (Syndrom der leeren Sella) 0-39	38+2	M / 3340	Große FB	Hypospadie - Grad II Krümmung des Penis	32
E0221a	24+0	prec.	28+0	1.-3.	500	Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-28 Azathioprin (Nierentransplantation) 0-28 Betamethason (fetale Lungenreifung) 25-28 Ampicillin (bakterielle Infektion) 28 Nifedipin (Wehenhemmung) 25-28 Fenoterol (Wehenhemmung) 28 Metoprolol (Hypertonie) 0-28 Amlodipin (Hypertonie) 10-28 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-28	28+0	M / 2340	Große FB	Hydrops fetalis kongenitale zystische adenomatoide Malformation der Lunge Todesursache: respiratorisches Versagen, Hydrops fetalis	33
E0221b	24+0	prec.	28+0	1.-3.	500	Tacrolimus (Nierentransplantation) 0-28 Azathioprin (Nierentransplantation) 0-28 Betamethason (fetale Lungenreifung) 25-28 Ampicillin (bakterielle Infektion) 28 Nifedipin (Wehenhemmung) 25-28 Fenoterol (Wehenhemmung) 28 Metoprolol (Hypertonie) 0-28 Amlodipin (Hypertonie) 10-28 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-28	28+0	M / 965	Kleine FB	PDA Hodenhochstand - links Hypoplasie der Arteria umbilicalis PFO	33
E0227	5+4	prec.	36+6	1.-3.	750	Levothyroxin (Hypothyreose) 0-37 Salmeterol (Asthma bronchiale) 0-37 Montelukast (Asthma bronchiale) 0-37 Fluticason (Asthma bronchiale) 0-37	36+6	M / 2860	Kleine FB	Nabelbruch	39

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
E0229	6+0	5+6	6+3	1.	250	Enoxaparin (Gerinnungsstörung) 5-21 ASS (Gerinnungsstörung) 21-37 Ofloxacin (Dakryozystitis) 6-7 Erythromycin (Dakryozystitis) 6-7 Metoprolol (Hypertonie) 0-6	41+2	M / 3995	Große FB	Hydronephrose -linkes Nierenbecken auf 1,03 cm erweitert	33
E0231	24+1	12+6	35+6	1.-3.	750	Dihydralazin (Hypertonie) 0-36	35+6	M / 2380	Kleine FB	Mikrozephalus - KU=30cm (<3. Perzentile)	28
E0236	9+2	4+0	40+4	1.-3.	250	Venlafaxin (Depression) 0-40 Levothyroxin (Hypothyreose) 0-41	40+4	W / 3810	Kleine FB	Erweitertes Nierenbecken - links (2,9mm)	24
E0238	10+4	4+2	4+2	1.	n.a.	-	40+6	M / 2700	Kleine FB	Mikrozephalus - KU=33cm (<3. Perzentile)	28
E0243	21+3	prec.	23+4	1.-2.	2000	Sertralin (Depression) 0-25 Quetiapin (Depression) 0-25 Lorazepam (Depression) n.a. Diazepam (Depression) 21-n.a. Nifedipin (Hypertonie) n.a.	24+4	M / 450	Große FB	Pulmonalklappenatresie PDA VSD ASD	36
E0247	27+5	prec.	27+5	1.-3.	250	Tacrolimus (Lebertransplantation) 0-29 Levothyroxin (Hypothyreose) 5-29 Glukokortikoid (fetale Lungenreifung) n.a.	28+5	W / 1360	Kleine FB	Akzessorischer Sehnenfaden	38
E0250	28+1	prec.	29+6	1.-3.	750	Nifedipin (Hypertonie) 0-28 Mefenamimsäure (Migräne) 0-29 Pantoprazol (Prophylaxe) 0-30 Paracetamol (Migräne) 30 Metoprolol (Hypertonie) 0-30	29+6	M / 1680	Große FB	ASD	32
E0252	33+1	prec.	36+2	1.-3.	250	Quetiapin (Depression) 0-37 Insulin (Diabetes Mellitus) 0-37	36+2	M / 4500	Kleine FB	Ankyloglosson	35
E0254	35+5	prec.	40+3	1.-3.	250	Venlafaxin (Depression) 0-41	40+3	M / 3430	Kleine FB	Mikrozephalus - KU=32cm (<3. Perzentile)	36

Studien-Nr.	SSW bei Anfrage	Methyldopa				Co-Medikation (Indikation) SSW bei Exposition	SSW bei Geburt/Abort	Geschlecht / Gewicht [g]	Klassifikation	Fehlbildung und Details	Maternales Alter [Jahre]
		Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Zeitraum [Trimenon]	Dosis [mg/d]						
Prospektive Fälle mit Totgeburt n=1											
E0028	10+0	9+1	38+5	1.-3.	2000	Lercanidipin (Hypertonie) 5-9 Bisoprolol (Hypertonie) 0-39 Insulin Human (Gestationsdiabetes) 25-39 ASS (Hypertonie) 23-34	38+5	M / 2790	-	Keine Fehlbildung	32
Prospektive Fälle mit Spätaborten n= 3											
E0003	12+0	prec.	14+5	1.-2.	500	Nifedipin (Hypertonie) 0-15 Metoprolol (Hypertonie) 0-15 Dihydralazin (Hypertonie) 0-15	14+5	-	-	-	23
E0025	8+0	8	16	1.-2.	250	Nebivolol (Hypertonie) 0-8	16+0	-	-	-	40
E0074	17+0	11	17	1.-2.	1500	ASS (Herzinsuffizienz) 11-17 Amoxicillin (Harnwegsinfekt) 11-15 Furosemid (Herzinsuffizienz) 17 Insulin (Diabetes mellitus) 0-17 Metoprolol (Hypertonie) 11-17 Dihydralazin (Hypertonie) 11-17 Hydrochlorothiazide (Hypertonie) 11-17	20+0	-	-	Vorzeitiger Blasensprung	42

SSW = Schwangerschaftswoche

prec.= präkonzeptionell

n.a.= nicht angegeben

W = weiblich

M = männlich

ASD = Atrium Septum Defekt

VSD = Ventrikelseptumdefekt

PFO = Persistierendes Foramen ovale

PDA = Persistierender Ductus arteriosus

KU = Kopfumfang

HUS = Hämolytisches urämisches Syndrom

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Wernicke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zur Sicherheit einer antihypertensiven Therapie mit Methyldopa im ersten Trimenon einer Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung des Fehlbildungs- und Fehlgeburtsrisiko“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum:

Unterschrift:

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Juliane Wernicke hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz A-K, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schöndorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: An observational cohort study. Hypertension, 2017

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten entsprechend Ein- und Ausschlusskriterien auf Grundlage des Studienprotokolls, Aufbereitung der Daten, Prüfung der Daten auf Plausibilität, Literaturrecherche

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

9 Publikationen

Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz A-K, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schöndorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: An observational cohort study. *Hypertension*. 2017;70:201-208;

10 Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Christof Schaefer, der mir dieses Thema überlassen und mich bei Fragen immer hilfreich unterstützt hat.

Besonders dankbar bin ich meiner Betreuerin Maria Hoeltzenbein, die mich immer unterstützt hat und bei Fragen und Problemen jederzeit für mich da war. Durch ihre wertvollen Anregungen und ihrer intensiven Betreuung konnte diese Arbeit entstehen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité in Berlin gilt mein tiefster Dank. Erst durch ihre Beratungs- und Dokumentationstätigkeit wurde der Grundstein für diese Arbeit gelegt. Dabei möchte ich mich vor allem bei Sandra Zinke und Evelin Beck bedanken

Weiterhin danke ich meiner Tochter Laura Arlt und meinem Lebensgefährten Danny Härtig, die mich immer unterstützt haben und auch in anstrengenden Zeiten für mich da waren.

Nicht zuletzt danke ich natürlich auch allen schwangeren Frauen, die dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité über ihre Schwangerschaft und Kinder berichtet haben. Ohne diese Mitwirkung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen herzlichen Dank!