

Aus dem  
CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz

Habilitationsschrift

**Arzneimitteltherapie chronischer Erkrankungen im 1. Trimenon unter  
besonderer Berücksichtigung des Spontanabort- und Fehlbildungsrisikos**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Klinische Pharmakologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Maria Hoeltzenbein

Eingereicht: Juni 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Peter Wieacker, Münster



# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis .....</b>  | <b>i</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>ii</b> |
| <b>1 Einleitung.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft .....  | 1         |
| 1.2 Methoden zur Identifikation von Teratogenen und Studien zu<br>Arzneimitteln in der Schwangerschaft .....                     | 2         |
| 1.3 Das Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie .....   | 4         |
| 1.4 Bewertung von Schwangerschaftsausgängen .....  | 5         |
| 1.5 Chronische Erkrankungen in der Schwangerschaft .....   | 10        |
| 1.6 Ziel der Arbeit.....   | 10        |
| <b>2 Eigene Originalarbeiten.....</b>  | <b>12</b> |
| 2.1 Analyse von Schwangerschaftsausgängen nach antihypertensiver<br>Therapie im 1. Trimenon .....                                | 12        |
| 2.2 Neue orale Antikoagulantien zur Therapie von thromboembolischen<br>Erkrankungen in der Schwangerschaft? .....                | 33        |
| 2.3 Mycophenolat und Allopurinol als neue Teratogene? .....  | 45        |
| <b>3 Diskussion .....</b>  | <b>65</b> |
| 3.1 Antihypertensive Therapie mit Methyldopa oder AT1-Antagonisten<br>bei chronischer Hypertonie .....                           | 66        |
| 3.2 Rivaroxaban und andere direkte orale Antikoagulantien - eine<br>Alternative zu den teratogenen Vitamin-K-Antagonisten? ..... | 68        |
| 3.3 Mycophenolat und Allopurinol als neue Teratogene? .....  | 69        |
| 3.4 Kritische Erörterung der Methoden .....  | 72        |
| 3.5 Überlegungen zur praktischen Umsetzung der<br>Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft.....                     | 77        |
| <b>4 Zusammenfassung .....</b>   | <b>78</b> |
| <b>5 Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>80</b> |
| <b>Danksagung.....</b>   | <b>90</b> |
| <b>Erklärung gemäß der Habilitationsordnung der Charité.....</b>   | <b>91</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                |   |
|----------------|---|
| ACE            | Angiotensin-converting-enzyme   |
| AT1-Antagonist | Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist („Sartan“)  |
| BfArM          | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte   |
| BMI            | Body-mass-index   |
| CI             | Konfidenzintervall  |
| DOACs          | Direkte orale Antikoagulantien  |
| ENTIS          | European Network of Teratology Information Services   |
| EMA            | European Medicines Agency   |
| ETOP           | Elective Termination of Pregnancy   |
| EURAP          | European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy  |
| EUROCAT        | European concerted action on Congenital Anomalies and Twins (European surveillance of congenital anomalies) |
| EUROmediCAT    | Medication Safety in Pregnancy  |
| FDA            | US Food and Drug Administration   |
| FUP            | Follow-up   |
| HR             | Hazard Ratio  |
| IQR            | Interquartile range (Interquartilsabstand)  |
| LR             | Erster Tag der letzten Regel  |
| MMF            | Mycophenolat  |
| NBDPS          | National Birth Defect Prevention Study  |
| NTPR           | National Transplantation Pregnancy Registry   |
| OR             | Odds Ratio  |
| PVZ Embryotox  | Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie   |
| RAS            | Renin-Angiotensin-System  |
| SNiP           | Survey of Neonates in Pomerania   |
| UAW            | Unerwünschte Arzneimittelwirkung  |

# 1 Einleitung

Die vorgeburtliche Entwicklung ist ein komplexer und störanfälliger Prozess. Spätestens seit dem Contergan- bzw. Thalidomid-Skandal in den 60er-Jahren ist allgemein bekannt, dass die Plazenta keine Barriere ist, die vor exogenen Noxen wie Arzneimitteln schützt und somit die Möglichkeit einer Schädigung des Embryos oder Feten durch Arzneimittel besteht. Auch heute herrscht bezüglich einer medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft teilweise noch eine große Verunsicherung sowohl bei Ärzten und Apothekern als auch bei den Schwangeren selbst. Nicht selten wird das Risiko von Arzneimitteln falsch eingeschätzt. Eine Therapie mit embryo- oder fetotoxischen Wirkstoffen kann zu Fehlbildungen oder funktionellen Störungen bei dem erwarteten Kind führen. Allerdings kann auch eine nicht adäquat durchgeführte Therapie während der Schwangerschaft negative Auswirkungen haben, wenn eine notwendige Behandlung aus Sorge vor einer schädigenden Wirkung des Arzneimittels unterbleibt. Eine medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft ist unter anderem bei arterieller Hypertonie [1], kardiovaskulären, thromboembolischen Erkrankungen [2,3], chronischen Nierenerkrankungen [4], Autoimmunerkrankungen [5] und nach Organtransplantationen [6,7] erforderlich.

## 1.1 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Bis zu 80% oder 90% aller Schwangeren benötigen eine verschreibungspflichtige medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft oder nehmen freiverkäufliche Arzneimittel ein [8-10]. Im 1. Trimenon, einer aus embryologischer Sicht besonders kritischen Phase der Schwangerschaft, erhalten laut Studien aus verschiedenen Ländern immerhin etwa 70% der Schwangeren eine medikamentöse Therapie [11,12].

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Zunahme bei den Verordnungen verschreibungspflichtiger Arzneimittel beobachtet, insbesondere stieg der Anteil von Frauen, die mehr als 4 Arzneimittel in der Schwangerschaft eingenommen haben, von etwa 6% auf 16% an [11,13]. Nur etwa 50% der Arzneimittelverordnungen für chronische Erkrankungen im 1. Trimenon wurden in einer niederländischen Studie als sicher beurteilt und 2% betrafen Arzneimittel, die als schädlich für die Schwangerschaft eingestuft wurden [14].

## 1.2 Methoden zur Identifikation von Teratogenen und Studien zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft

Für viele Arzneimittel ist die Datenlage zum Einsatz in der Schwangerschaft unzureichend. Thorpe et al. haben die häufigsten Arzneimittel, die in den USA zu Beginn einer Schwangerschaft eingenommen wurden, in Bezug auf vorhandene Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft untersucht. Nur bei 4% dieser häufig verwendeten Arzneimittel war die Datenlage gut bis hervorragend und bei 63% der Arzneimittel wurde der Erfahrungsumfang zum teratogenen Risiko als ausreichend bis eingeschränkt beurteilt [15]. Der Mangel an aussagekräftigen und verlässlichen Informationen war für Frauenärzte das größte Problem bei der Beratung von schwangeren Frauen zur Arzneimitteltherapie [16].

Praktisch alle neuen Wirkstoffe werden zugelassen, ohne dass es genaue Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen gibt, da Schwangere in der Regel von Zulassungsstudien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln ausgeschlossen werden [17]. Beispielsweise konnte zu 98% der von der US Food and Drug Administration (FDA) in den USA zwischen 2000 und 2010 zugelassenen Arzneimittel keine Aussage zum teratogenen Risiko beim Menschen gemacht werden [18]. Bis zum Erkennen einer teratogenen Wirkung dauerte es etwa 6 Jahre und wesentlich länger bis genügend Daten vorlagen, um ein Risiko weitgehend ausschließen zu können [18].

Der Einfluss eines Arzneimittels auf die Fertilität bzw. Feto- oder Embryotoxizität wird in präklinischen Studien durch aufwendige reproduktionstoxikologische Untersuchungen geprüft. Im Tierversuch können dosisabhängige Effekte oder die Bestimmung einer Schwellendosis und speziesspezifische Unterschiede untersucht werden. Daraus können sich Warnhinweise für eine schädigende Wirkung beim Menschen ergeben, aber kein Beleg für Teratogenität beim Menschen. Eine Übertragung experimenteller Ergebnisse auf den Menschen wird durch die im Tierversuch verwendeten hohen Dosen, die bereits zu maternal toxischen Effekten führen können, sowie die unterschiedliche Suszeptibilität verschiedener Spezies für exogene Noxen erschwert [19].

Die ersten Informationen zu Schwangerschaftsverläufen nach einer Arzneimittelexposition beim Menschen liegen oft als Fallberichte oder kleinere Fallserien von Frauen vor, die in Unkenntnis der Schwangerschaft therapiert wurden. Verdachtsmomente hinsichtlich teratogener Effekte werden häufig nach ähnlichen Einzelfallbeobachtungen geäußert. Dies war zunächst bei der Rötelnembryopathie [20] so, dann bei Thalidomid [19], später bei Warfarin bzw. den Vitamin-K-Antagonisten [21,22], Valproinsäure [23] und anderen

Antiepileptika [24] und schließlich bei Mycophenolat [25]. Auf Kasuistiken beruhende Hypothesen müssen dann durch weiterführende Studien bestätigt werden [26].

Der epidemiologische Studienansatz kann populationsbezogen sein wie die Auswertung von Versorgungsdatenbanken, bei denen Kindsdaten mit mütterlichen Daten einschließlich Verschreibungs- oder Rezepteinlösedaten verknüpft werden. Diese Studien haben den Vorteil großer Patientenzahlen [27]. Jedoch ist die Korrelation der tatsächlichen Exposition mit dem Gestationsalter der Schwangerschaft häufig schwierig und die codierten Diagnosen aus großen Gesundheitsdatenbanken bilden nicht zwangsläufig die Erkrankung von Mutter und Kind differenziert ab. Gelegentlich können nur bestimmte Subgruppen der Bevölkerung wie Versicherte einer bestimmten Krankenversicherung eingeschlossen werden.

Assoziationen einer medikamentösen Therapie mit spezifischen oder seltenen Fehlbildungen können im Rahmen von (retrospektiven) Fall-Kontroll-Studien untersucht werden. Viele Studien wurden zum Beispiel im Rahmen der National Birth Defect Prevention Study (NBDPS) [28] und einige auch von EUROCAT (European concerted action on Congenital Anomalies and Twins) bzw. EUROmediCAT [29,30] durchgeführt.

Häufig werden produktbezogene Schwangerschaftsregister aufgrund der Vorgaben des Arzneimittelgesetzes durch die jeweiligen Hersteller eingerichtet. Die Daten solcher Register werden leider nicht immer veröffentlicht. Bei neu zugelassenen Arzneimitteln werden exponierte Schwangerschaften durch den Hersteller im Rahmen des Postmarketing Surveillance in den sogenannten „Global safety databases“ erfasst [31-33]. Die Qualität dieser Register sowie deren Auswertung sind sehr heterogen. Darüber hinaus dokumentieren nationale oder europäische Pharmakovigilanz-Behörden wie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder die European Medicines Agency (EMA) oder in den USA die FDA im Rahmen des Spontanmeldesystems auffällige Schwangerschaftsverläufe als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW).

Zunehmend werden auch krankheitsbezogene Register aufgebaut. Seit vielen Jahren werden verschiedene Epilepsieregister in den USA (North American AED Pregnancy Registry, NAAPR) oder Europa (European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy, EURAP) erfolgreich geführt [34-36]. Relativ neu ist das deutsche Register für rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft (Rhekiss, <https://rhekiss.de/>, letzter Zugriff 4.6.2018).

Prospektive Kohortenstudien werden beispielsweise von teratologischen Beratungszentren durchgeführt. Die europäischen Beratungszentren haben sich im European Network of Teratology Information Services (ENTIS) organisiert [37,38]. Die entsprechende nordamerikanische Organisation (OTIS) führt - teilweise unterstützt durch die pharmazeutische Industrie - ebenfalls prospektive Studien mit dem Schwerpunkt auf Autoimmunerkrankungen und Impfungen durch [39-41]. Eine Erfassung von prospektiven Schwangerschaften muss über viele Jahre, häufig über einen Zeitraum von 10 Jahren, erfolgen, damit eine ausreichende Fallzahl für eine Auswertung erreicht wird.

Um eine Risikoquantifizierung zu ermöglichen, ist eine prospektive Erfassung von Schwangerschaften wichtig, d.h. der Schwangerschaftsausgang ist beim ersten Kontakt zum Beratungszentrum noch nicht bekannt. Diese Schwangerschaftsverläufe werden bei der Auswertung strikt getrennt von retrospektiv erfassten Schwangerschaften (meist UAW-Berichte), bei denen eine Fehlbildung vor dem Erstkontakt diagnostiziert oder andere Auffälligkeiten des Schwangerschaftsverlaufs bemerkt wurden. Auch Meldungen von unauffälligen normalen Schwangerschaften nach der Geburt gesunder Kinder werden als retrospektive Schwangerschaften bezeichnet und müssen separat ausgewertet werden.

### **1.3 Das Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie**

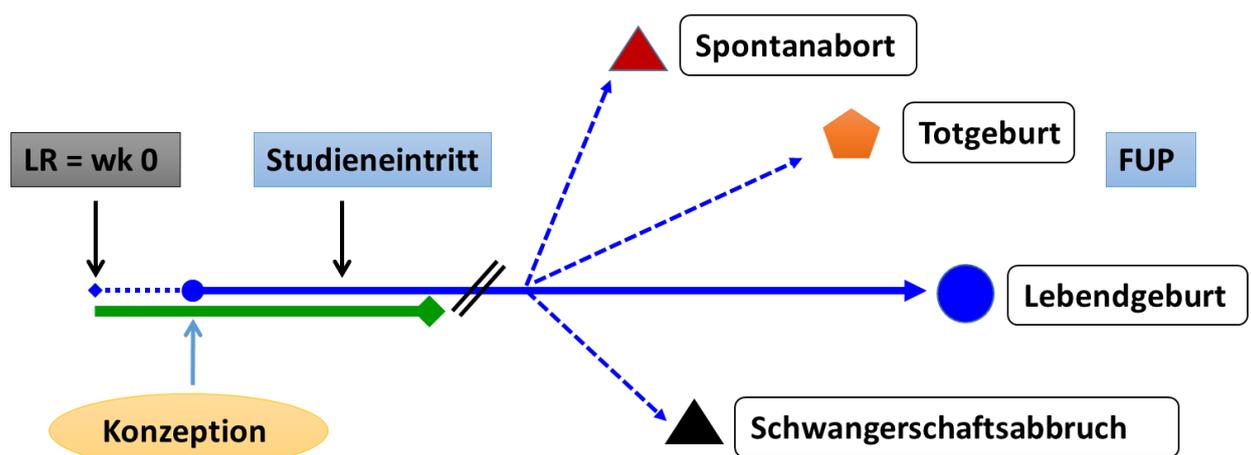
Seit 1988 berät das öffentlich geförderte und unabhängige Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryotox) zur Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft. Für Ärzte, Apotheker sowie Patienten wird eine telefonische Beratung angeboten. Seit 2008 steht zusätzlich das Internetportal [embryotox.de](http://embryotox.de) zur Verfügung, das Informationen zu über 430 Arzneimitteln enthält, täglich bis zu 12.000 Besucher zählt und die Möglichkeit einer Online-Anfrage bietet. Jährlich werden etwa 13.000-14.000 individuelle Beratungen durchgeführt. Im Rahmen des Pharmakovigilanz-Projekts des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird der Verlauf von etwa 4.000 kritisch exponierten Schwangerschaften pro Jahr dokumentiert [42].

Während des Erstkontaktes erfolgt eine ausführliche Datenerfassung der mütterlichen Charakteristika einschließlich der aktuellen Medikation mit Therapieindikation sowie Dokumentation mittels standardisierter Fragebögen. Etwa 6 bis 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin erfolgt ein schriftliches Follow-up, bei dem Angaben zum Schwangerschaftsverlauf erfragt werden. Insbesondere werden die in der Schwangerschaft eingenommenen

Arzneimittel (mit Expositionszeitraum, Dosis und Indikation) sowie Schwangerschaftskomplikationen und kindliche Daten wie Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht erfragt und ggf. die entsprechenden Epikrisen bei Auffälligkeiten angefordert. Die Dokumentation erfolgt seit 2009 mittels der Pharmakovigilanz-Software VigilanceOne® (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland).

#### 1.4 Bewertung von Schwangerschaftsausgängen

Eine Schwangerschaft kann verschiedene Ausgänge haben. Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt und Lebendgeburt müssen bei der Beurteilung von Schwangerschaftsverläufen als sogenannte konkurrierende Ereignisse betrachtet werden (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Mittels Follow-up (FUP) erhobene Schwangerschaftsverläufe im Zusammenhang mit einer Arzneimittelexposition (grünes Intervall) nach letzter Regel (LR), mit Zeitpunkt des Studieneintritts.

Zur Beurteilung eines möglicherweise durch eine mütterliche Arzneimitteleinnahme verursachten Risikos ist es wichtig, alle möglichen Schwangerschaftsausgänge einschließlich der Schwangerschaftsabbrüche zu berücksichtigen. Eine ausschließliche Auswertung der Lebendgeburten, könnte zu einer Unterschätzung des Risikos führen [43]. Der Studieneintritt bei Auswertung von Beobachtungsdaten erfolgt nicht mit dem Beginn der Schwangerschaft, der Konzeption, sondern erst dann, wenn die Schwangerschaft vermutet oder vom Frauenarzt bestätigt wurde, meist zwischen

der 6. und 8. Schwangerschaftswoche. Dieser verspätete Studieneintritt wird auch als Linkstrunkierung bezeichnet. Das Risiko für Spontanaborte ist in den ersten Schwangerschaftswochen am größten (siehe 1.4.1.). Erfolgt die Aufnahme in eine Studie beispielsweise erst nach der 12. Schwangerschaftswoche, ist die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanaborte sehr viel geringer als in der 5. oder 6. Schwangerschaftswoche, so dass das Risiko für Spontanaborte unterschätzt werden würde. Ähnliches gilt für die Berechnung des Fehlbildungsrisikos, falls die Schwangerschaften erst nach einer unauffälligen sonographischen Feindiagnostik um die 22. Schwangerschaftswoche eingeschlossen würden, da Schwangerschaften mit schweren Fehlbildungen nicht mehr berücksichtigt werden, wenn es vorher zu einem Spontanaborte gekommen ist oder ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund der Fehlbildungen durchgeführt wurde.

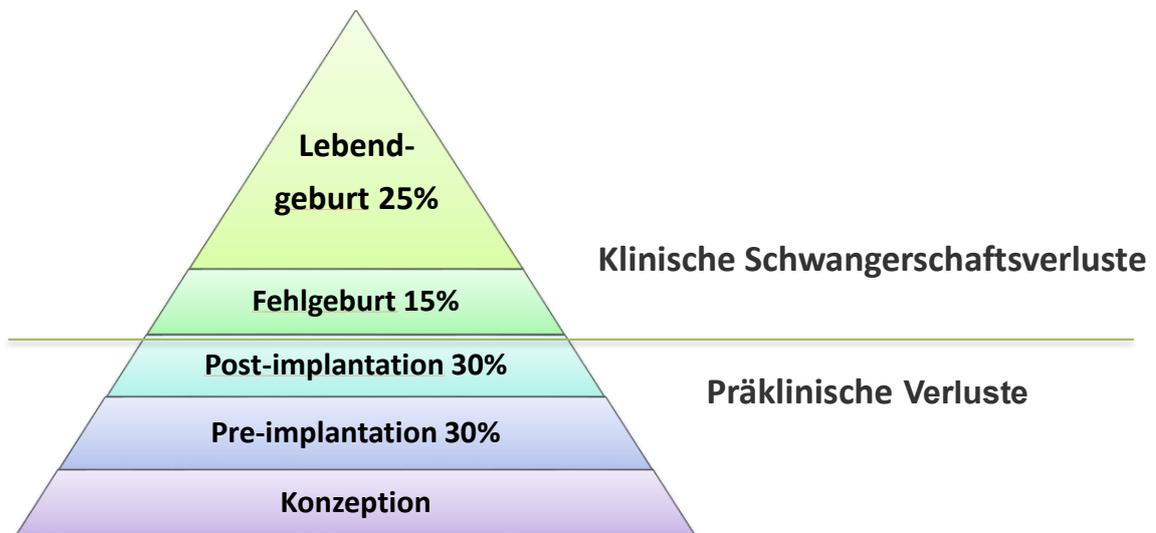
Konkurrierende Ereignisse und Linkstrunkierung sollten daher durch eine Ereignis-Zeit-Analyse bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden [44].

#### 1.4.1 Spontanaborte

Fehlgeburten sind ein häufiges Ereignis und treten bei schätzungsweise 15% der klinisch diagnostizierten Schwangerschaften auf [45-50]. In der Literatur variieren die Zahlen jedoch erheblich je nach Schwangerschaftszeitpunkt bei der Erfassung und untersuchter Population.

In einer aktuellen US-amerikanischen Studie wird die Zahl der von Frauen berichteten frühen Fehlgeburten vor der 12. Schwangerschaftswoche mit 13,5% und die Zahl der Schwangerschaftsverluste insgesamt mit 19,7% angegeben [51].

Schätzungsweise 60% der befruchteten Eizellen entwickeln sich bis zum Ausbleiben der letzten Regel nicht weiter (Abbildung 2). Diese sogenannten prä-klinischen Verluste werden meist nicht erfasst [52]. 80% aller Fehlgeburten finden vor der 12. Schwangerschaftswoche mit Häufung bis zur 8. Schwangerschaftswoche statt [53,54]. Schwangerschaftsverluste nach der 12. Schwangerschaftswoche sind eher selten und liegen in der Größenordnung von 2-4%. Um Verzerrungen bei der Berechnung der Spontanabortrate durch einen späten Studieneintritt beispielsweise erst nach Woche 10-12, bei dem die meisten Spontanaborte bereits stattgefunden haben, zu vermeiden, muss wie oben dargestellt das unterschiedliche Schwangerschaftsalter zu Studienbeginn entsprechend berücksichtigt werden [44].



**Abbildung 2:** Schätzung der präklinischen und klinischen Schwangerschaftsverluste (modifiziert nach Larsen et al. [49]).

Die Ursachen für Fehlgeburten können oft nicht geklärt werden. Mütterliches Alter und vorangegangene Schwangerschaftsverluste sind die größten Risikofaktoren für Spontanaborte. Beispielsweise beträgt die Häufigkeit für Spontanaborte für Frauen im Alter von 20-24 Jahren etwa 10%, aber für Frauen zwischen 40 und 44 Jahren bereits 51% [55]. Nach 2-3 Aborten spricht man von rezidivierenden oder habituellen Aborten [49,56]. Mütterliche Erkrankungen wie ein aktiver systemischer Lupus erythematosus oder ein Antiphospholipid-syndrom sind ebenfalls mit einer erhöhten Abortrate assoziiert [57,58].

Bei der Auswertung der Spontanabortrate muss daher zusätzlich zum Gestationsalter bei Studieneintritt das mütterliche Alter sowie weitere Risikofaktoren wie die Anzahl vorangegangener Lebend- und Fehlgeburten berücksichtigt werden. Eine im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöhte Rate an Spontanaborten wie nach Phenprocoumon-Exposition [59] kann ein Hinweis auf eine mögliche teratogene Wirkung eines Arzneimittels sein.

#### 1.4.2 Ätiologie und Klassifikation von Fehlbildungen

Das Basisrisiko für Fehlbildungen wird in Deutschland im Rahmen einer genetischen Beratung meistens mit etwa 3-5% angegeben. Die Ursachen von Fehlbildungen bleiben häufig ungeklärt oder haben eine multifaktorielle Genese wie bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder Neuralrohrdefekten, bei denen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren als Ursachen diskutiert werden.

Nur etwa 3-6% aller Fehlbildungen lassen sich auf teratogene Einflüsse zurückführen. Die wichtigsten exogenen Noxen mit teratogener Wirkung sind

Alkohol, spezielle Arzneimittel, Chemikalien oder physikalische Einflüsse (z.B. ionisierende Strahlung). Auch mütterliche Erkrankungen wie eine Zika- [60] oder Röteln-Virusinfektion [20] und ein präkonzeptionell schlecht eingestellter Diabetes mellitus [61] können zu einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen führen.

Zunehmend werden jedoch genetische Ursachen wie monogenetische Erkrankungen oder Chromosomenaberrationen einschließlich kleiner Deletionen oder Duplikationen (Mikrodeletionssyndrome) für angeborene Fehlbildungen nachgewiesen [62]. Durch den Einsatz des Next-Generation Sequencing werden immer mehr sehr seltene Mutationen identifiziert. Schätzungsweise 20% aller Fehlbildungen sind genetisch bedingt [63]. Bei der Beurteilung einer teratogenen Wirkung nach mütterlicher Arzneimittelexposition sollten genetisch bedingte Erkrankungen getrennt ausgewertet oder bei der Beurteilung des Fehlbildungsrisikos ausgeschlossen werden.

Sogenannte große Fehlbildungen sind strukturelle Veränderungen, die medizinische, chirurgische und/oder kosmetische Konsequenzen haben [64,65]. Diese werden von sogenannten kleinen Fehlbildungen abgegrenzt, deren Häufigkeitsangaben aufgrund der unterschiedlichen Erfassungsmethoden sehr variieren und zwischen 8 und 20% liegen können. Kleine Fehlbildungen können zwar Hinweise auf teratogene Effekte geben [66], erfordern jedoch dann eine standardisierte Erfassung mit klinischer Untersuchung durch entsprechend geschulte Ärzte. Eine systematische Untersuchung aller pränatal exponierten Neugeborenen durch einen klinischen Genetiker kann jedoch aufgrund des großen Aufwandes in der Regel nicht durchgeführt werden. Ein Zentrum in den USA, das seit Jahren die Möglichkeit hat, alle Neugeborenen aus prospektiven Studien zu untersuchen, berichtet über positive Erfahrungen bei dieser routinemäßigen klinisch-genetischen Untersuchung [67].

Häufige Diskrepanzen bei der Klassifikation sollen am Beispiel von Nierenfehlbildungen erläutert werden. Im nordamerikanischen Antiepileptika Schwangerschafts-Register werden nur Fehlbildungen, die bei der klinischen Untersuchung festgestellt werden können, als große Fehlbildungen gewertet. Hydronephrosen und einseitige Nierenagenesien, die nur im Ultraschall nachgewiesen werden können, werden von der Erfassung ausgeschlossen [68]. Das auf diese Weise ermittelte Fehlbildungsrisiko auf der Basis der amerikanischen Daten würde in der Größenordnung von 2% liegen [69]. Im Gegensatz dazu werden im Mainzer Fehlbildungsregister alle Kinder nach der Geburt auch sonographisch untersucht, so dass sich bei dieser proaktiven Erfassung eine deutlich höhere Fehlbildungsrate von 6,9% ergibt [70]. Die Unterschiede bei der Erfassung von renalen Anomalien in Europa wurden

anhand von EUROCAT-Daten ausgewertet und zeigten teilweise erhebliche regionale Unterschiede [71,72].

Problematisch ist die Definition der Mikrozephalie, die international ebenfalls unterschiedlich gehandhabt wird [73-76]. Für die im PVZ Embryotox durchgeführten Studien wurde ein Kopfumfang unterhalb der 3. Standardabweichung basierend auf an Geschlecht und Gestationsalter angepassten Referenzwerten der deutschen Perinatalerhebung als große Fehlbildung gewertet [77].

Unterschiede ergeben sich auch in Abhängigkeit vom Alter des untersuchten Kindes. Angeborene Fehlbildungen werden im Neugeborenenalter nicht vollständig erfasst. Bis zum Alter von einem Jahr kommen weitere Diagnosen hinzu [78]. Nach dem ersten Lebensjahr werden noch etwa eine von 8 angeborenen Fehlbildungen diagnostiziert [79].

Vor Studienbeginn müssen Ein- und Ausschlusskriterien für Fehlbildungen für Exponierte und „Kontrollschwangerschaften“ festgelegt und für beide Gruppen gleichermaßen angewendet werden [80]. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Fehlbildungsraten zu ermöglichen, haben wir uns im PVZ Embryotox für die Klassifikation der Fehlbildungen entsprechend der nach EUROCAT festgelegten Kriterien entschieden [81] und berücksichtigen bei der statistischen Auswertung von Studien in erster Linie die großen Fehlbildungen. Bei der deskriptiven Auswertung der Fehlbildungen können alle berichteten Auffälligkeiten oder bestimmte Muster analysiert werden.

## 1.5 Chronische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Der Anteil an Schwangeren mit chronischen Erkrankungen, die eine medikamentöse Therapie benötigen, hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen [14,15].

Zum einen werden Frauen mit chronischen Erkrankungen wie Nierenerkrankungen oder angeborenen Herzfehlern aufgrund der verbesserten medikamentösen Therapiemöglichkeiten häufiger schwanger als früher [2,4]. Andererseits wird die steigende Prävalenz von chronischen Erkrankungen auf die in den letzten Jahrzehnten beobachtete Zunahme des mütterlichen Alters bei der ersten Schwangerschaft zurückgeführt [82,83]. Das Risiko für hypertensive Erkrankungen beispielsweise steigt ab einem mütterlichen Alter von 35 Jahren bei der ersten Geburt stärker an [84].

In einer bevölkerungsbezogenen deutschen Studie (SNIIP) im Zeitraum von 2002-2008 lag bei jeder 5. Schwangeren mindestens eine chronische Erkrankung vor. Am häufigsten wurden Asthma, Allergien und Schilddrüsenerkrankungen diagnostiziert [85]. In den USA lag diese Rate mit etwa 27% noch etwas höher [86] und in einer australischen Umfrage berichteten sogar 40% der Schwangeren über eine chronische Erkrankung (am häufigsten ebenfalls Asthma und Allergien) [87].

## 1.6 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse von möglichen embryotoxischen Effekten einer Arzneimitteltherapie im 1. Trimenon bei ausgewählten chronischen Erkrankungen. Im Fokus stehen Arzneimittel, zu denen der Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft entweder formal unzureichend oder widersprüchlich ist. Primäre Studienziele sind Spontanaborte und Fehlbildungen als Indikatoren des embryotoxischen Potentials des jeweiligen Arzneimittels. Weitere bei chronischen Erkrankungen und deren Therapie relevante Risiken wie Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion werden als sekundäre Endpunkte betrachtet.

Folgende Hauptfragestellungen sollen untersucht werden:

1. Ist Methyldopa als international empfohlenes Antihypertensivum für die Schwangerschaft sicher, d.h. lässt sich kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte oder angeborene Fehlbildungen unter Therapie im 1. Trimenon nachweisen?

2. Sind die für Schwangere nicht empfohlenen kardiovaskulären Arzneimittel AT1-Antagonisten und Rivaroxaban bei ungeplant entstehender Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte oder angeborene Fehlbildungen assoziiert? Gibt es Hinweise auf ein spezifisches Fehlbildungsmuster?
3. Ist das tierexperimentell als Teratogen identifizierte Mycophenolat auch beim Menschen mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte und Fehlbildungen nach Exposition im 1. Trimenon assoziiert? Kann ein spezifisches Fehlbildungsmuster nach einer Mycophenolat-Exposition bestätigt werden?
4. Verursacht das für Schwangere nicht empfohlene Allopurinol bei dennoch erfolgter Exposition im 1. Trimenon ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko? Gibt es Hinweise auf ein spezifisches Fehlbildungsmuster?

## 2 Eigene Originalarbeiten

### 2.1 Analyse von Schwangerschaftsausgängen nach antihypertensiver Therapie im 1. Trimenon

Hypertensive Erkrankungen gehören in den Industriestaaten zu den häufigsten Todesursachen in der Schwangerschaft [88] und eine chronische Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie [89]. In der deutschen SNIIP-Studie hatte etwa 1% der Schwangeren eine chronische Hypertonie und 0,1% gaben an, unter einer chronischen Herzerkrankung zu leiden [85]. In einer amerikanischen Studie betrug der Anteil an Schwangeren mit einer antihypertensiven Therapie etwa 3% [90]. Die Therapie der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft unterscheidet sich wesentlich von der Therapie bei Nichtschwangeren. Es gibt nach wie vor keine einheitlichen Empfehlungen zur Therapie in der Schwangerschaft.

#### 2.1.1 Methyldopa, ein Medikament der Wahl für die Schwangerschaft

Zu Methyldopa, das allgemein als Medikament der Wahl in der Schwangerschaft angesehen wird [91], liegen erstaunlicherweise kaum Daten zur Anwendung im 1. Trimenon vor. In der folgenden Arbeit werden daher Schwangerschaftsverläufe nach Methyldopa-Therapie im 1. Trimenon ausgewertet.

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. Hypertension. 2017; 70(1): 201-8.

---

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Hoeltzenbein et al. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110>

*„Veröffentliche Daten zu Schwangerschaftsverläufen nach Anwendung von Methyldopa im 1. Trimenon sind begrenzt, obwohl Methyldopa in den meisten Ländern als Erstlinienpräparat bei der Behandlung von hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft empfohlen wird. Das Hauptziel dieser prospektiven Observationsstudie bestand darin, die Raten für Fehlbildungen und Spontanaborte bei Frauen mit einer Methyldopa-Therapie zur Behandlung einer chronischen Hypertonie zu analysieren. Hierzu wurden 261*

*Schwangerschaften mit Methyldopa-Exposition im 1. Trimenon und 526 Kontrollschwangerschaften ohne chronische Hypertonie, die im Deutschen Pharmakovigilanzzentrum Embryotox erfasst wurden, ausgewertet. Das Risiko für große Fehlbildungen in der exponierten Gruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (3,7% versus 2,5%;  $OR_{ad}$  1,24, 95% CI 0,4-4,0). Wir sahen eine Tendenz zu einer höheren Rate an Spontanaborten bei exponierten Frauen. Das Risiko für eine Frühgeburtlichkeit war signifikant erhöht und adjustierte Geburtsgewichtsscores waren in der Methyldopa-Gruppe signifikant vermindert. Kopfumfänge waren nur bei exponierten Jungen signifikant reduziert. Es gab weder Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder frühe Schwangerschaftsverluste noch auf eine Wachstumsrestriktion oder einen reduzierten Kopfumfang in einer Sensitivitätsanalyse, bei der Monotherapien von Methyldopa mit Metoprolol verglichen wurden. Allerdings konnte das signifikant erhöhte Risiko für Frühgeburtlichkeit in Methyldopa exponierten Schwangerschaften bestätigt werden. Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko durch eine Einnahme von Methyldopa finden. Weitere Studien, die die Sicherheit einer Exposition im 1. Trimenon bestätigen und den Einfluss der Hypertonie und Methyldopa-Therapie auf Frühgeburtlichkeit und intrauterines Wachstum untersuchen, sind notwendig.“ (Übersetzung durch den Autor)*

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. Hypertension. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, A.K. Fietz, J. Wernicke, S. Zinke, A. Kayser, S. Padberg, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201-8.

---

### 2.1.2 **AT1-Antagonisten, nicht zur Therapie in der Schwangerschaft empfohlene Antihypertensiva**

Zu den als fetotoxisch bekannten RAS-Inhibitoren [92] wird die Datenlage zur möglichen Teratogenität im 1. Trimenon nach einer Publikation über ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko von 2006 [93], kontrovers beurteilt [94-96]. Während es zu den ACE-Hemmern bereits Studien gibt, die ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht bestätigen konnten [97], gibt es kaum Daten zu AT1-Antagonisten. Die folgende Studie untersucht Schwangerschaftsverläufe nach einer Therapie mit AT1-Antagonisten im 1. Trimenon.

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Hoeltzenbein et al.  
<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1234-2>

**„Hintergrund:** Diskussion über den Einsatz von Renin-Angiotensin-Aldosteron Inhibitoren im 1. Trimenon und begrenzte Datenlage zu Schwangerschaftsausgängen nach Exposition mit Angiotensin AT1-Rezeptor-Antagonisten.

**Methoden:** Beobachtungsstudie mit Vergleich des Ausgangs von 215 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit AT1-Antagonisten-Exposition im 1. Trimenon mit 643 nicht hypertensiven Schwangerschaften.

**Ergebnisse:** Die Rate von großen Fehlbildungen in der AT1-Antagonisten Kohorte (9/168, 5,4%) war zwar höher als in der Vergleichsgruppe (17/570, 3%), aber nicht signifikant erhöht ( $OR_{adj}$  1,9; 95% CI 0,7-4,9). Hinweise auf das Vorliegen eines bestimmten Fehlbildungsmusters bei Kindern mit Fehlbildungen lagen nicht vor. Das Risiko für Spontanaborte war nicht erhöht ( $HR_{adj}$  0,9; 95% CI 0,5-1,6), obwohl die kumulativen Inzidenzen im oberen Normbereich lagen (0,22, 95% CI 0,15-0,32). Wir konnten eine erhöhte Rate an Frühgeburten ( $OR_{adj}$  3,0; 95% CI 1,7-5,1) und ein vermindertes Geburtsgewicht nach Adjustierung auf Geschlecht und Gestationsalter beobachten. Zusätzlich ergaben sich in einer Sensitivitätsanalyse keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen, Spontanaborte oder Frühgeburlichkeit im Vergleich von AT1-Antagonisten exponierten Schwangerschaften mit hypertensiven Frauen ohne AT1-Antagonisten-Exposition.

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie unterstützt die Hypothese, dass AT1-Antagonisten keine starken Teratogene sind. Patienten, die versehentlich

*AT1-Antagonisten in der frühen Schwangerschaft eingenommen haben, können beruhigt werden. Trotzdem sollten Frauen mit Kinderwunsch eine Therapie mit AT1-Antagonisten vermeiden. In ausgewählten Fällen können AT1-Antagonisten unter sorgfältiger Zyklusüberwachung weitergegeben werden, sollten jedoch abgesetzt werden, sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird.“ (Übersetzung durch den Autor)*

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

---

M. Hoeltzenbein, T. Tissen-Diabaté, A.-K. Fietz, S. Zinke, A. Kayser, R. Meister, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. Clin Res Cardiol. 2018; 24 March 2018 [Epub ahead of print].

---

## 2.2 Neue orale Antikoagulantien zur Therapie von thromboembolischen Erkrankungen in der Schwangerschaft?

Die Schwangerschaft führt zu einem 4-5fach erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse [98], so dass der Einsatz von Antikoagulantien zur Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen aufgrund der beschränkten Anwendungsmöglichkeit von Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls relevant für die Schwangerschaft ist. Die neuen direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten werden zunehmend auch Frauen im gebärfähigen Alter verschrieben [99], obwohl es kaum Daten zur Verträglichkeit in der Schwangerschaft gibt [100]. Die Analyse der beim PVZ Embryotox erfassten Rivaroxaban exponierten Schwangerschaften ist daher für die Beratung von exponierten Frauen bei ungeplanten Schwangerschaften sehr wichtig.

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Hoeltzenbein et al. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0893-5>

**„Hintergrund:** Neue orale Antikoagulantien werden zunehmend auch Frauen im gebärfähigen Alter verschrieben, aber bisher gibt es - abgesehen von einem Fallbericht - noch keine publizierten Erfahrungen zu Rivaroxaban in der Schwangerschaft.

**Methoden:** Im Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum Embryonaltoxikologie wurden von Oktober 2008 bis Dezember 2014 insgesamt 63 exponierte Schwangerschaften bei 94 Anfragen zu Rivaroxaban-Therapie identifiziert. Diese Schwangerschaften wurden bis 6 Wochen nach der Geburt nachverfolgt und umfassen die bis dahin erfolgten pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen.

**Ergebnisse:** Alle Schwangerschaften mit abgeschlossenem Follow-up waren mindestens im 1. Trimenon exponiert. Die Behandlungsindikationen waren venöse Thromboembolien, Knie-Operationen und Vorhofflimmern. 37 Schwangerschaften wurden prospektiv erfasst und endeten in 6 Spontanaborten, 8 Schwangerschaftsabbrüchen und 23 Lebendgeburten. Alle Frauen hatten Rivaroxaban nach Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt, meistens noch im 1. Trimenon, eine Frau wurde bis zur 26. Schwangerschaftswoche behandelt. Unter den 37 prospektiv erfassten

*Schwangerschaften wurde eine große Fehlbildung bei dem Feten einer Frau diagnostiziert, die zahlreiche weitere Arzneimittel eingenommen hatte und bei der bereits in einer früheren Schwangerschaft eine kardiale Fehlbildung eines Feten diagnostiziert worden war. Über Blutungskomplikationen wurde nur in einer retrospektiv erfassten Schwangerschaft berichtet.*

**Schlussfolgerung:** *Unsere Ergebnisse können dazu dienen, Frauen nach versehentlicher Einnahme von Rivaroxaban zu beruhigen. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausgeschlossen werden und unterstützt nicht die Verordnung von Rivaroxaban in der Schwangerschaft. Falls Rivaroxaban (versehentlich) in der frühen Schwangerschaft eingenommen wurde, sollte die weitere Antikoagulation erneut diskutiert und eine sorgfältige Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um eine normale kindliche Entwicklung zu bestätigen.“ (Übersetzung durch den Autor)*

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res.Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res. Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Beck, K. Meixner, C. Schaefer, R. Kreutz: Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin. Res.Cardiol. 2016; 105(2): 117-26.

---

## 2.3 Mycophenolat und Allopurinol als neue Teratogene?

Frauen im gebärfähigen Alter haben ein hohes Risiko für Autoimmunerkrankungen [101], so dass bei der Therapieplanung ein eventuell bestehender Kinderwunsch berücksichtigt werden muss [102,103]. Mycophenolat bzw. das Prodrug Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein relativ neues Immunsuppressivum, das bei schwer verlaufenden und anders nicht therapierbaren Autoimmunerkrankungen oder auch nach Organtransplantation [104] eingesetzt wird. Mittlerweise wissen wir, dass das Fehlbildungsrisiko bei Frauen nach Organtransplantation bei Einnahme der klassischen Immunsuppressiva mit 4-5% nicht wesentlich erhöht ist [105]. Allerdings wurden in mehreren Fallberichten schwere Fehlbildungen nach einer Therapie mit MMF in der Schwangerschaft beschrieben und ein möglicher Zusammenhang mit der mütterlichen Medikation diskutiert [106], aber prospektive Daten fehlten bisher. In der folgenden Publikation werden daher prospektiv erfasste Schwangerschaften mit einer MMF-Therapie ausgewertet (siehe 2.3.1.).

### 2.3.1 Teratogene Wirkung von Mycophenolat

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am. J. Med. Genet. Part A. 2012; 158A(3): 588-96.

---

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Hoeltzenbein et al. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

*„Nach mütterlicher Exposition mit Mycophenolat in der Schwangerschaft wurden eine hohe Rate an Schwangerschaftsverlusten und ein spezifisches Fehlbildungsmuster mit Mikrotie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und anderen Auffälligkeiten beobachtet. Allerdings wurden bisher nur Fallberichte und keine prospektiven Daten zum Schwangerschaftsverlauf publiziert, die eine quantitative Auswertung der eventuell bestehenden Risiken ermöglichen. Wir berichten über 57 prospektiv erfasste Schwangerschaften nach mütterlicher Therapie mit Mycophenolat (Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure), die von Europäischen Teratologischen Informationszentren im Rahmen der Risikoberatung erfasst wurden. Folgende Schwangerschaftsverläufe konnten dokumentiert werden: 16 Spontanaborte, 12 Schwangerschaftsabbrüche (einschließlich 2 späte Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von multiplen*

*fetalen Fehlbildungen, die einer Mycophenolat-Embryopathie entsprechen) sowie 29 Lebendgeburten. Die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanabort nach Schätzung mittels Überlebenszeitanalyse lag bei etwa 0,45 (95% CI 0,29-0,66). Sechs von 29 Lebendgeborenen hatten große Fehlbildungen, davon 2 mit Gehörgangsatresie (mit und ohne Mikrotie), ein Kind mit tracheo-esophagealer Atresie, ein Kind mit schwerer Hydronephrose, eines mit Vorhofseptumdefekt und eines mit einer Meningomyelozele. Zusammenfassend zeigten mindestens vier Feten/Neugeborene in unserer prospektiven Fallserie einen der Mycophenolat-Embryopathie entsprechenden Phänotyp. Unsere Ergebnisse bestätigen das hohe Risiko für große Fehlbildungen (26%) nach Exposition mit Mycophenolat im 1. Trimenon. Zusätzlich zur Exposition mit Mycophenolat könnten auch die zugrundeliegende mütterliche Erkrankung oder weitere Begleitmedikationen zu den weiteren Schwangerschaftskomplikationen wie die hohe Abortrate, Frühgeburtlichkeit (62%) und das verminderte Geburtsgewicht (31%) beigetragen haben.“ (Übersetzung durch den Autor)*

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

---

M. Hoeltzenbein, E. Elefant, T. Vial, V. Finkel-Pekarsky, S. Stephens, M. Clementi, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A(3): 588-96.

---

### 2.3.2 Hinweise auf mögliche teratogene Effekte nach Anwendung von Allopurinol?

Nachdem sich die Hinweise auf eine Mycophenolatembryopathie erhärtet hatten, wurde in einem Fallbericht ein ähnliches Fehlbildungsmuster bei einem Neugeborenen nach mütterlicher Einnahme von Allopurinol beschrieben [107]. Die fehlende Datenlage zur Risikoeinschätzung von Allopurinol in der Schwangerschaft zusammen mit dem Verdacht auf eine mögliche Teratogenität, gab Anlass zur Auswertung der beim PVZ Embryotox erfassten Allopurinol exponierten Schwangerschaften.

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Hoeltzenbein et al. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066637>

*„Allopurinol ist ein Purinanalogen, das die Xanthinoxidase inhibiert. Es wird hauptsächlich zur Therapie der Hyperurikämie bei Patienten mit Gicht oder Tumorlyse-Syndrom eingesetzt. Zur Anwendung von Allopurinol in der Schwangerschaft liegen kaum dokumentierte Erfahrungen vor. 2011 beschrieben Kozenko et al. ein Kind mit multiplen Fehlbildungen nach mütterlicher Allopurinol-Therapie in der gesamten Schwangerschaft. Aufgrund der Ähnlichkeit der Fehlbildungen mit den Fehlbildungen der Mycophenolatembryopathie haben die Autoren eine mögliche teratogene Wirkung von Allopurinol vermutet und als möglichen gemeinsamen Mechanismus eine Disruption der Purinsynthese diskutiert. Wir berichten über 31 prospektiv erfasste Schwangerschaften mit einer mütterlichen Allopurinol-Exposition mindestens im 1. Trimenon. Schwangerschaftsausgänge waren wie folgt: 2 Spontanaborte, 2 Schwangerschaftsabbrüche, 27 Lebendgeborene. Die Gesamtrate der Fehlbildungen (3,7%) und die Rate der Spontanaborte (kumulative Inzidenz 11%, 95% CI 3-40) lagen im erwarteten Bereich. Jedoch wurden bei einem Kind folgende schwere Fehlbildungen wie Mikrophthalmie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, renale Hypoplasie, tiefsitzende Ohren, Hörstörungen, bilateraler Kryptorchismus und Mikropenis beschrieben. Das vergleichbare Fehlbildungsmuster bei diesem Kind und dem Kind, über das Kozenko et al. berichtet haben, könnten als mögliches Signal für eine Teratogenität gewertet werden. Daher würden wir eine Therapie mit Allopurinol im 1. Trimenon zunächst kritisch bewerten, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.“ (Übersetzung durch den Autor)*

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

---

M. Hoeltzenbein, K. Stieler, M. Panse, E. Wacker, C. Schaefer. Allopurinol use during pregnancy - outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. PLoS One. 2013; 8(6): e66637.

---

### 3 Diskussion

Frauen mit chronischen Erkrankungen benötigen häufig auch in der Schwangerschaft eine kontinuierliche Arzneimitteltherapie, teilweise auch mit Arzneimitteln, für die unzureichende Erfahrungen in der Schwangerschaft bestehen. Erstaunlicherweise sind sogar für einige Arzneimittel der Wahl, wie Methyldopa zur Behandlung der chronischen Hypertonie, die publizierten Erfahrungen für das 1. Trimenon sehr begrenzt oder die angenommene Verträglichkeit wird aufgrund eines neuen Fallberichtes wie bei Allopurinol auf einmal infrage gestellt.

Bei einigen chronischen Erkrankungen bessert sich das Krankheitsbild in der Schwangerschaft. Bei der Multiplen Sklerose ist ein Absetzen der Therapie in der Schwangerschaft oft möglich, aber postpartal sollte aufgrund der hohen Rezidivrate wieder mit einer Schubprophylaxe begonnen werden [108]. Jedoch kann bei vielen Erkrankungen nicht auf eine Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft verzichtet werden, wie bei thromboembolischen Erkrankungen [3], schweren Autoimmunerkrankungen (z.B. Systemischer Lupus erythemathodes [5,109]) sowie bei Zustand nach einer Organtransplantation [7,110].

Jede medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung. Die Informationen in der Roten Liste, den Packungsbeilagen oder Fachinformationen sind hierzu oft wenig hilfreich. Für eine fundierte Risikoabschätzung sind neben aktuellen Veröffentlichungen andere Informationsquellen wie das Informationsportal [embryotox.de](http://embryotox.de), teratologische Beratungszentren (ENTIS/OTIS), spezielle Datenbanken (Reprotox®) oder andere Internetseiten teratologischer Beratungszentren ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr), letzter Zugriff am 4.6.2018) oft besser geeignet. Die Therapieentscheidung hängt ebenfalls von dem erwarteten Nutzen der Arzneimitteltherapie bzw. dem Risiko der unbehandelten Erkrankung für die Schwangerschaft ab. Hierbei sind Art und Schwere der mütterlichen Erkrankung zu berücksichtigen. Die Entscheidung sollte unter Berücksichtigung und Bewertung aller zur Verfügung stehenden aktuellen Informationen zur Erkrankung und des Arzneimittels getroffen werden und erfordert eine adäquate Risikokommunikation zwischen den behandelnden Ärzten und der Patientin. Leider unterbleibt teilweise aus Sorge vor eventuellen Risiken eine notwendige Therapie mit negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf [111,112]. Andererseits erhalten etwa 1-5% der schwangeren Frauen eine

Therapie mit Arzneimitteln, die als nicht für eine Schwangerschaft geeignet angesehen werden [12,113,114]. Dass eine Risikoeinschätzung oft falsch ist, wurde in einer dänischen Untersuchung mit Befragung von Allgemeinärzten und Gynäkologen gezeigt. Während das Risiko für bekannte Teratogene wie Warfarin und Retinoide von beiden Gruppen unterschätzt wurde, wurde das Risiko für eine Therapie mit Antidepressiva wie Citalopram und Sertralin vor allem von Allgemeinärzten überschätzt [115].

### **3.1 Antihypertensive Therapie mit Methyldopa oder AT1-Antagonisten bei chronischer Hypertonie**

Anders als bei vielen chronischen Erkrankungen erfordert die Behandlung der arteriellen Hypertonie häufig eine Änderung der Therapie mit Planung oder spätestens bei Feststellung einer Schwangerschaft. Die heutzutage außerhalb der Schwangerschaft bevorzugt verwendeten RAS-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten) sollten schon bei Kinderwunsch abgesetzt werden, obwohl eine teratogene Wirkung nach Exposition im 1. Trimenon im Gegensatz zur Fetopathie nach Exposition im 2./3. Trimenon bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [95,97]. Methyldopa, außerhalb der Schwangerschaft aufgrund von Nebenwirkungen und geringer Wirksamkeit nur noch selten verschrieben, wird während der Schwangerschaft weltweit als Mittel der Wahl angesehen [91], obwohl es formal im 1. Trimenon unzureichend untersucht ist. Daher besteht eine dringende Notwendigkeit, diese üblichen Empfehlungen hinsichtlich der unterstellten Sicherheit genauer zu betrachten [116].

Die bisherige Haltung zu Methyldopa in der Schwangerschaft beruht vor allem auf den Ergebnissen einer älteren Studie [117] mit einer Nachuntersuchung von intrauterin exponierten Kinder bis zum 8. Lebensjahr [118]. Speziell zu Methyldopa im 1. Trimenon gibt es nur 2 kleinere Studien [119,120]. Daher werden im ersten Teil der hier vorgelegten Arbeit (2.1.1.) prospektiv erfasste Schwangerschaftsverläufe nach Methyldopa-Therapie im 1. Trimenon analysiert. Methyldopa exponierte Schwangere wurden mit Schwangeren ohne hypertensive Erkrankungen verglichen. Um den Einfluss durch die mütterliche Grunderkrankung zu berücksichtigen, wurde in einer Sensitivitätsanalyse die Subgruppe der Schwangeren, die eine antihypertensive Monotherapie mit Methyldopa erhalten hatte, einer Gruppe von hypertensiven Frauen mit Metoprolol-Monotherapie gegenübergestellt. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des Risikos für Spontanaborte oder Fehlbildungen.

Für RAS-Inhibitoren wird ein mögliches Fehlbildungsrisiko kontrovers diskutiert [96]. Während zu ACE-Inhibitoren bereits einige Studien durchgeführt wurden [97], ist die Datenlage zu den AT1-Antagonisten weiterhin begrenzt. Die zweite in der vorgelegten Arbeit diskutierte Untersuchung (2.1.2.) ist die bisher umfangreichste prospektive Studie zu AT1-Antagonisten in der Schwangerschaft. Nach Exposition mit AT1-Antagonisten im 1. Trimenon fanden wir zwar ein höheres, allerdings nicht signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im Vergleich zu einer Gruppe Frauen ohne Hypertonie. Auch hier ergab eine Sensitivitätsanalyse zwischen hypertensiven Frauen mit und ohne AT1-Antagonisten keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine erhöhte Spontanabortrate. Bei der Interpretation sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die AT1-Antagonisten bereits früh, d.h. nach Bekanntwerden der Schwangerschaft, abgesetzt wurde und die Daten daher keine Aussage für den gesamten Zeitraum der sensiblen Embryogenese erlauben.

Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Frauen mit einer vorbestehenden Hypertonie wurde auch in anderen Studien immer wieder diskutiert [121-123]. Auch wir konnten bei Schwangeren mit einer chronischen Hypertonie, sowohl nach Therapie mit Methyldopa als auch mit AT1-Antagonisten ein höheres, jedoch nicht signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven Kontrollgruppe zeigen. Dies hat uns dazu veranlasst, die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchzuführen, in denen wir hypertensive Frauen mit und ohne Studienmedikament verglichen haben.

Obwohl die primären Endpunkte der beiden Studien zur Exposition im 1. Trimenon Fehlbildungen und Spontanaborte betrafen, wurden zusätzlich weitere für die Schwangerschaft relevante Endpunkte ausgewertet. Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion traten wie erwartet häufiger bei Frauen mit chronischer Hypertonie auf als bei Frauen ohne Hypertonie. Auffällig war jedoch die von uns nicht erwartete höhere Rate an Frühgeburten unter Methyldopa im Vergleich zu Metoprolol. Ob diese mit einer unzureichenden Blutdrucksenkung durch Methyldopa oder anderen Risikofaktoren assoziiert ist, muss in weiteren Studien untersucht werden. In den Sensitivitätsanalysen ergaben sich keine Hinweise auf weitere Risiken der Studienmedikamente im 1. Trimenon für die genannten sekundären Endpunkte.

### **3.2 Rivaroxaban und andere direkte orale Antikoagulantien - eine Alternative zu den teratogenen Vitamin-K-Antagonisten?**

Mit dem Titel eines Editorials „Die neuen oralen Antikoagulantien sind gelandet“ wurde bereits 2014 auf die zunehmende Bedeutung dieser neuen Arzneimittelgruppe hingewiesen [124]. Es war abzusehen, dass bei zunehmendem Einsatz in der klinischen Routine auch eine versehentliche bzw. ungeplante Einnahme in der Schwangerschaft erfolgen würde. Der erste publizierte Fallbericht folgte noch im gleichen Jahr [125]. Unsere Studie zu Rivaroxaban (2.2.) lieferte 2016 die erste umfangreichere Datensammlung zu in der Frühschwangerschaft exponierten Frauen und ist auch heute noch die einzige prospektive Studie zu den direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) in der Schwangerschaft. Zu dem 2015 in Deutschland bzw. Europa zugelassenen DOAC Edoxaban werden in der Fachinformation 10 Schwangerschaften aus einer Zulassungsstudie aufgeführt, jedoch ohne genaue Details bzw. Informationen über Fehlbildungen [126]. In einer neueren Arbeit [127] werden verschiedenste Datenquellen zu Schwangerschaften unter DOACs, einschließlich Pharmakovigilanzeinrichtungen (BfArMs, EMA, FDA) und der Global Drug Safety Databases der Hersteller, sowie 15 neuen von den Autoren berichteten Schwangerschaften, einem Fallbericht aus der Literatur [125] und unserer prospektiven Studie (2.2) ausgewertet. Die Autoren versuchen, die bereits bekannten bzw. publizierten und bisher unveröffentlichten Schwangerschaften unter Therapie mit Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban zu analysieren. Für Edoxaban konnten allerdings keine weiteren Schwangerschaften zusätzlich zu den bereits aus der Fachinformation [126] bekannten berichtet werden. Aufgrund der eingeschränkten Datenqualität war die Auswertung der letztendlich nach Ausschluss von Duplikaten noch verbleibenden 233 exponierten Schwangerschaften jedoch schwierig und eine Interpretation des Fehlbildungsrisikos der zusammen ausgewerteten Schwangerschaften problematisch. Für etwa 40% der Schwangerschaften lagen keine Informationen zum Schwangerschaftsausgang vor und es wurde nicht zwischen prospektiv und retrospektiv erfassten Verläufen unterschieden. Die Berechnung der sogenannten „Embryopathieraten“ basierte auf nicht eindeutig definierten „anatomischen“ Fehlbildungen. Aufgrund der weiterhin geringen bzw. unbefriedigenden Datenlage wurde bereits 2015 ein Schwangerschaftsregister für DOACs der International Society of Thrombosis and Hemostasis initiiert, für das jedoch noch keine Ergebnisse publiziert wurden.

DOACs werden mittlerweile bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zur Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen routinemäßig eingesetzt und häufiger verschrieben als Warfarin [128]. Für andere Erkrankungen wie Herzklappenfehler, Antiphospholipidsyndrom sowie bei Niereninsuffizienz wird die Anwendung nicht empfohlen [129,130].

Da Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin [131,132] oder das in Deutschland häufiger verwendete Phenprocoumon [22,59] für eine Therapie in der Schwangerschaft in der Regel nicht geeignet sind, wird zunehmend erörtert, ob hier alternativ DOACs eingesetzt werden könnten. Obwohl bisher kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Exposition mit Rivaroxaban (oder anderen DOACs) nachgewiesen wurde, wird aufgrund der erwarteten Plazentagängigkeit und der begrenzten Datenlage zur Schwangerschaft derzeit weiterhin eine Therapie mit besser erprobten Antikoagulantien, beispielsweise mit niedermolekularen Heparinen, empfohlen [129,133].

Aufgrund des häufigen Einsatzes der DOACs stellt sich jedoch zunehmend die Frage, ob eine Therapie bereits bei bestehendem Kinderwunsch auf die subkutan zu verabreichenden niedermolekularen Heparine umgestellt werden muss oder es unter Umständen vertretbar sein könnte, eine Therapie mit DOACs bei sorgfältiger Beobachtung des Zyklus bis zur Feststellung der Schwangerschaft fortzusetzen. Diese Frage muss derzeit individuell unter Berücksichtigung der Gesamtsituation entschieden werden, sollte jedoch in weiteren prospektiven Studien genauer untersucht werden.

### **3.3 Mycophenolat und Allopurinol als neue Teratogene?**

Unsere multizentrische Studie (2.3.1.) ist die erste prospektive Untersuchung zur maternalen Exposition mit Mycophenolat (MMF) und konnte den bisher nur aufgrund von Fallberichten geäußerten Verdacht der Teratogenität bestätigen. Erstmals konnte auch das hohe Risiko für Spontanaborte und Fehlbildungen quantifiziert werden.

Derzeit werden die meisten ungeplanten oder versehentlich unter MMF eingetretenen Schwangerschaften abgebrochen. Dies erklärt, dass es bisher nur eine weitere Veröffentlichung zum Phänotyp der MMF-Embryopathie gibt, in der auf der Grundlage von 4 betroffenen Feten die Ösophagusatresie als weitere typische Fehlbildung einer MMF-Embryopathie gewertet wird [134]. In einem weiteren Fallbericht wird die schwierige differentialdiagnostische Einordnung von isolierten Fehlbildungen am Beispiel einer kardialen Fehlbildung nach MMF-Exposition thematisiert [135].

Wie wichtig das genaue Verständnis von Exposition im Verhältnis zur Embryonalentwicklung ist, zeigt eine Analyse einer Subgruppe der Daten des US-Transplantationsregisters (NTPR) [136]. Die Autoren vermuteten ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte und Fehlbildungen lediglich nach Absetzen von MMF im 2. Trimenon oder kontinuierlicher Therapie in der Schwangerschaft, jedoch nicht, wenn die MMF-Therapie bereits im 1. Trimenon beendet wird. Die Studie hat einige methodische Schwächen. Beispielsweise ist die Gruppenbildung zu kritisieren. Spontanaborte, bei denen MMF vor dem Abort nicht abgesetzt worden war, wurden zu der Gruppe der Schwangerschaften gezählt, bei denen MMF nicht im 1. Trimenon abgesetzt wurde. Auch wenn es plausibel scheint, dass ein sehr frühes Absetzen von MMF im 1. Trimenon nicht zu einem erhöhten Risiko führt, ist die Schlussfolgerung der Autoren, dass kein erhöhtes Spontanabort- oder Fehlbildungsrisiko nach MMF-Exposition im 1. Trimenon besteht, missverständlich formuliert. Diese Interpretation konnte zeitnah von anderen Autoren des NTPR in einem Kommentar zur Veröffentlichung wieder in den richtigen Zusammenhang gestellt werden [137], wurde allerdings von den ursprünglichen Autoren erneut kritisch kommentiert [138]. Eine Auswertung unter Berücksichtigung des genauen Absetzungszeitpunktes von Mycophenolat sowie die Beschränkung auf prospektiv berichtete Schwangerschaften wäre hier sicherlich zielführender gewesen und hätte weitere, dringend benötigte Hinweise auf das sensible Zeitfenster für die Entstehung der MMF-Embryopathie geben können.

Eine vorläufige Auswertung der Global Drug Safety Database des Herstellers ergab ebenfalls keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, vermutlich aufgrund des frühen Absetzens von MMF bzw. den ungenauen Angaben zur Exposition sowie der geringen Follow-up Rate (bislang nicht publizierte eigene Daten). Die Sichtung von Fällen aus anderen Quellen - z.B. der an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldeten Fälle -, war aufgrund der ungenauen Angaben bezüglich Exposition und Entwicklungsanomalien sowie der hohen Anzahl an Duplikaten nicht zielführend. Beispielsweise wurde ein von Schoner et al. [139] publizierter Fall mehrfach, jedoch mit unterschiedlicher Beschreibung bzw. Klassifikation der Fehlbildungen, erfasst. Ähnliche Probleme bei der Auswertung von Pharmakovigilanzdaten von Herstellern und Behörden wurden, wie bereits unter 3.2. ausgeführt, für die neuen oralen Antikoagulantien beschrieben [127]. Mit dem amerikanischen Mycophenolat-Register wurde ein firmenübergreifendes Register der Hersteller etabliert, für das 500 exponierte Schwangerschaften angestrebt werden. Auswertungen dieses Registers liegen derzeit noch nicht vor. Es bleibt zu hoffen, dass das mittlerweile initiierte US-

Schwangerschaftsverhütungsprogramm [140] besser als bei den teratogenen Retinoiden [141] angenommen und in der Praxis umgesetzt wird. In Deutschland gibt es entsprechende Warnhinweise und Informationsmaterialien des BfArM, in denen auf eine sichere Verhütung mit zwei Methoden und ggf. regelmäßige Schwangerschaftstests hingewiesen wird [142].

Auswertungen zur weiteren psychomotorischen Entwicklung pränatal MMF exponierter Kinder fehlen bisher. Bei anderen bekannten starken Teratogenen wie z.B. Valproinsäure und Retinoiden wird zusätzlich zum Fehlbildungsrisiko über mögliche kognitive Defizite berichtet. Für Valproinsäure wurde der dosisabhängige Einfluss einer mütterlichen Therapie auf die mentale Entwicklung der Kinder [143,144] erst rund 20 Jahre nach der ersten Beschreibung grobstruktureller Fehlbildungen, hier speziell das hohe Risiko für Neuralrohrdefekte [145], bestätigt. Kognitive Entwicklungsauffälligkeiten nach Isotretinoin-Einnahme in der Schwangerschaft wurden auch bei Kindern ohne Fehlbildungen beschrieben [146]. Unter den wenigen nach MMF-Exposition geborenen Kindern, die nicht aufgrund von schweren Fehlbildungen verstorben sind und zu denen Informationen in den ersten Lebensjahren vorliegen, wurden bei 2 Kindern [147,148] neurologische Auffälligkeiten diagnostiziert. Sonst lagen meist keine Hinweise auf ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen vor, die über die mit den Fehlbildungen assoziierten Probleme hinausgehen [135,147,149]. Zur fundierten Beurteilung möglicher Langzeitwirkungen sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Die Hauptindikation für eine Behandlung mit Allopurinol ist eine Hyperurikämie bei Gicht oder einem Tumorlyse-Syndrom. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen wurde auch für die Gicht in einer populationsbezogenen Untersuchung aus den USA in den letzten 20 Jahren steigende Inzidenzen sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Frauen im gebärfähigen Alter beschrieben [150]. Zusätzlich wurden mehr Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und Nierenerkrankungen bei neu diagnostizierten Patienten mit Gicht festgestellt als vor einigen Jahrzehnten [150]. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die Diagnose einer Gichterkrankung allerdings immer noch sehr selten, vermutlich aufgrund des urikosurischen Effektes der Östrogene, so dass es kaum Erfahrungen zur Therapie der Gicht in der Schwangerschaft gibt [151]. Aufgrund der nicht sicher auszuschließenden teratogenen Wirkung würden wir derzeit eine Therapie mit Allopurinol im 1. Trimenon möglichst vermeiden. Alternativen sind nicht-steroidale Antiphlogistika bis zur 28. Schwangerschaftswoche oder ggf. auch Colchizin im akuten Anfall. In einer Studie aus Taiwan, wo eine Gicht bei jüngeren Frauen anscheinend häufiger diagnostiziert wird, wurden erhöhte Risiken für Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion bei

Frauen mit Gicht gezeigt [152]. Eine Untersuchung des Fehlbildungsrisikos erfolgte jedoch nicht.

Im 2./3. Trimenon wäre eine Therapie mit Allopurinol bei entsprechender Indikation gegebenenfalls vertretbar, da hier bereits Erfahrungen aus einer prospektiven Studie zu Allopurinol als Neuroprotektivum für Frühgeborene entweder postpartal oder präpartal durch Gabe an die Schwangere vorliegen [153,154]. Sollte im Rahmen einer ebenfalls eher seltenen Chemotherapie im 2./3. Trimenon Allopurinol zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms erforderlich sein, sprechen die vorliegenden Daten nicht gegen ein solches Vorgehen.

In den letzten Jahren wird Allopurinol zusätzlich zu Thiopurinen wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei einigen Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung eingesetzt, um die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu mildern [155]. Nach Veröffentlichung unserer Studienergebnisse haben andere Autorengruppen insgesamt 17 weitere retrospektiv identifizierte Schwangerschaften unter Kombinationstherapie von Thiopurinen und Allopurinol bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung berichtet. Unter diesen fanden sich keine Fehlbildungen [156-158]. Falls Allopurinol in der Kombination mit Thiopurinen zur Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt wird, sollte bei Planung einer Schwangerschaft überlegt werden, ob gegebenenfalls auf Allopurinol im 1. Trimenon verzichtet werden kann.

Weitere Daten zu Schwangerschaftsausgängen unter mütterlicher Allopurinol-Therapie wären dringend erforderlich, um eine Risikoquantifizierung einer Therapie im 1. Trimenon zu ermöglichen.

### **3.4 Kritische Erörterung der Methoden**

#### **3.4.1 Vor- und Nachteile von Observationsstudien**

Beobachtungsstudien, wie sie im PVZ Embryotox durchgeführt werden, beruhen auf Daten, die in identischer Weise prospektiv erhoben werden - unabhängig vom Expositionsstatus. Dies betrifft sowohl alle mütterlichen Charakteristika als auch den Schwangerschaftsverlauf [42,159]. Im Vergleich zu den meisten produkt- bzw. krankheitsbezogenen Schwangerschaftsregistern oder Fall-Kontroll-Studien, die eine mütterliche Therapie über Abrechnungsdaten, andere Versorgungsdatenbanken oder erst nach der Schwangerschaft erfassen, kann bei der beratungsassoziierten, prospektiven Vorgehensweise - wie sie im PVZ Embryotox üblich ist - die Arzneimittelexposition während oder kurz nach der tatsächlichen Exposition exakt erhoben und den entsprechenden

Schwangerschaftswochen zugeordnet werden. Alle Schwangerschaftsausgänge (einschließlich Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche) können bei der Auswertung berücksichtigt werden. Durch Einschluss der Schwangerschaften, die nach Pränataldiagnostik von Fehlbildungen abgebrochen werden, wird eine Verzerrung vermieden, die bei ausschließlicher Auswertung von Lebendgeburten in vielen Rezepteinlöse- oder Verschreibungsstudien entsteht [43,160-163].

Nach der individuellen Beratung durch das PVZ Embryotox während der Schwangerschaft besteht in der Regel eine hohe Bereitschaft, an einem Follow-up teilzunehmen. Dies ermöglicht im Vergleich zu anderen Schwangerschaftsregistern, z.B. solcher der Hersteller, eine geringere Non-Responder-Rate von etwa 20%. Im Rahmen von umfangreichen Plausibilitätskontrollen werden eventuelle Unstimmigkeiten bei den Angaben zur Exposition oder des Schwangerschaftsausgangs durch Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und/oder der Patientin geklärt.

Es gibt jedoch auch Schwächen dieses Studiendesigns: Die beim PVZ Embryotox erfassten Schwangerschaften sind möglicherweise nicht repräsentativ für alle schwangeren Frauen in Deutschland. Frauen mit höherem sozio-ökonomischen Status sind beispielsweise überrepräsentiert [164]. Dies ist auch aus anderen Beratungszentren bekannt [165].

Die Fallzahlen der prospektiven Kohorten, die selten mehr als 200-300 Schwangerschaften erfassen, sind häufig zu gering, um eine genaue Aussage bezüglich seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf zu treffen. Selbst bei multizentrischen Studien mit Beteiligung anderer teratologischer Beratungszentren, steigt die Anzahl der exponierten Schwangerschaften nicht um ein Mehrfaches, da das PVZ Embryotox als größtes einschlägiges Fachzentrum in Europa mit Abstand die höchsten Fallzahlen beiträgt. Die vorgestellten Studien zu Rivaroxaban (2.2), MMF (2.3.1.) und Allopurinol (2.3.2.) sind die bisher größten publizierten prospektiven Studien und tragen daher in relevantem Maße zur Risikoabschätzung im Falle einer ungeplant exponierten Schwangerschaft bei. Aufgrund der begrenzten Fallzahl könnte eine statistische Auswertung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko jedoch nicht ausschließen [166]. Auch reichen die Fallzahlen nicht aus, um eine Assoziation mit speziellen seltenen Fehlbildungen nachzuweisen oder eine Embryopathie zu definieren [59,167]. Hier könnten umfangreiche retrospektive Fallsammlungen bzw. Fall-Kontroll-Studien zusammen mit validen Angaben zur vorgeburtlichen Exposition weiterhelfen [21,168,169].

Verschiedene Studiendesigns mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen ergänzen sich gegenseitig. Hypothesen, die durch prospektive Beobachtungsstudien generiert werden, können durch Registerstudien oder Auswertung von Versorgungsdatenbanken mit großen Fallzahlen überprüft werden und umgekehrt [170,171]. Bei der Beurteilung des möglichen Risikos nach einer Arzneimittelexposition müssen alle vorliegenden Studien mit entsprechendem Sachverstand unter Berücksichtigung der Studienmethodik zusammenfassend ausgewertet und hinsichtlich einer möglichen Kausalität beurteilt werden.

Randomisierte Studien an Schwangeren könnten unter bestimmten Voraussetzungen möglich sein [172] und wären beispielsweise zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit bereits etablierter Therapien denkbar, beispielsweise bei antiemetischer oder antihypertensiver Therapie [173]. Es ist jedoch ethisch kaum zu vertreten, ein Arzneimittel, zu dem bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft bestehen, im Rahmen einer randomisierten Studie auf seine Sicherheit bzw. mögliche teratogene Effekte zu untersuchen. Daher sind Observationsstudien auch bei geringen Fallzahlen weiterhin ein wichtiger Bestandteil zur Beurteilung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Selbst unter Berücksichtigung der Heterogenität des Studiendesigns erhöht eine wachsende Zahl kleiner Studien zu einem gegebenen Arzneimittel die Solidität einer Risikoabschätzung, sei es durch Metaanalyse oder kritische Zusammenschau der einzelnen Ergebnisse. Erst bei Studien mit höheren Fallzahlen besteht die Möglichkeit einer nach Organsystemen differenzierenden Beurteilung [174] und eine Analyse spezifischer sensibler Zeitfenster [175].

Voraussetzung für die quantitative Abschätzung und Spezifizierung von Fehlbildungsrisiken ist eine einheitliche Klassifikation von Fehlbildungen. Die derzeit von uns aufgrund der Vergleichbarkeit mit Populationsrisiken verwendete Klassifikation von EUROCAT wurde für die bevölkerungsbezogene Erfassung von Fehlbildungen entworfen und ist nicht immer für die Auswertung von teratogenen Effekten geeignet. Beispielsweise wird die Mikrotie nicht als grobstrukturelle oder sogenannte „major“ Fehlbildung gewertet. Dies ist problematisch, da eine Mikrotie bei vielen Embryopathien nach teratogenen Substanzen wie Mycophenolat, Retinoiden oder Thalidomid zu den diagnostisch hinweisenden Fehlbildungen gehört. Tritt die Mikrotie jedoch als isolierte Fehlbildung nach einer entsprechenden Exposition auf, würde dieser Fall bei einer Auswertung der großen Fehlbildungen nach EUROCAT nicht erfasst werden. Denkbar wäre hier in Zukunft eine entsprechende Modifikation einiger unklar definierter Ein- und Ausschlusskriterien und Anpassung an die spezifischen Anforderungen der beim PVZ Embryotox durchgeführten Studien.

### 3.4.2 Wahl der Kontrollgruppe und Confounding

Da in der Schwangerschaft keine randomisierten Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit durchgeführt werden, sondern Observationsstudien, sind die Wahl einer geeigneten Kontrollgruppe und die Berücksichtigung von Störfaktoren (Confounder) von entscheidender Bedeutung. Üblicherweise werden exponierte Schwangere mit gesunden Schwangeren verglichen, die das zu untersuchende Arzneimittel nicht eingenommen haben. Dabei werden meistens aus beiden Gruppen jene Schwangere mit bekannten Teratogenen ausgeschlossen. Allerdings gibt es bisher keine allgemein akzeptierte Definition für eine „normale, bevölkerungstypische“ Kontrollgruppe bei Observationsstudien zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft. Vor dem Hintergrund, dass nur wenige Schwangere keine Arzneimittel in der Schwangerschaft einnehmen [9], ist es möglicherweise problematisch, die Kontrollgruppe nur aus komplett nicht-exponierten Schwangeren zu rekrutieren, da diese eine Selektion „untypischer Schwangerer“ darstellt. Eine Auswertung der Daten des PVZ Embryotox zeigte, dass sich die Raten an Spontanaborten und Fehlbildungen sowie häufigen Schwangerschaftskomplikationen nicht signifikant unterscheiden zwischen „gar nicht“ exponierten Frauen und jenen, die eine „durchschnittliche“ Arzneimittelexposition (Ausschluss lediglich etablierter Teratogene) aufwiesen [176]. Die Kontrollgruppe für viele Studien können wir daher aus der wesentlich größeren Anzahl der Schwangeren mit einer durchschnittlichen Arzneimittelexposition ohne Teratogene rekrutieren.

Bei randomisierten Studien sind in der Regel die Unterschiede bei den maternalen Charakteristika zwischen Exponierten und Kontrollen gering bzw. zu vernachlässigen. Dies ist jedoch bei Observationsstudien oft nicht der Fall. So wird z.B. bei Frauen mit einer chronischen Hypertonie - auch unabhängig von der Einnahme einer blutdrucksenkenden Therapie - ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko diskutiert [121-123]. Daher müssen der Einfluss der Grunderkrankung bzw. mit der Grunderkrankung assoziierte Risiken bei der Auswertung berücksichtigt werden. Unbehandelte Frauen mit Hypertonie standen nicht in ausreichender Anzahl als Kontrollgruppe zur Verfügung und diese haben wahrscheinlich eine mildere Ausprägung des Bluthochdrucks. Wir haben daher zunächst untersucht, ob wir ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei den Exponierten im Vergleich zu einer nicht-hypertensiven Kontrollgruppe nachweisen konnten. In einem zweiten Schritt haben wir in Sensitivitätsanalysen mit dem Studienmedikament behandelte hypertensive Frauen mit anders antihypertensiv behandelten Frauen verglichen.

Bei den mütterlichen Charakteristika konnten wir teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Exponierten und den Kontrollen feststellen, die beim

mütterlichen Alter und BMI besonders ausgeprägt waren und im Rahmen der Adjustierung entsprechend berücksichtigt werden mussten. Auch die Methyldopa exponierten Schwangeren unterschieden sich von den mit AT1-Antagonisten behandelten Frauen. Dies könnte auf einen höheren Anteil sowohl ungeplanter Schwangerschaften als auch von Hochrisikoschwangerschaften in der Gruppe der AT1-Antagonisten zurückzuführen sein.

Frauen mit chronischen Erkrankungen haben häufig weitere Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die zusätzlich den Schwangerschaftsausgang beeinflussen. Beispielsweise wird bei Frauen mit psychiatrischen Erkrankungen häufiger auch eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Bei weiteren Studien mit größeren Fallzahlen sollten daher Schwere der mütterlichen Grunderkrankung bzw. die maternalen Komorbiditäten und Begleittherapien bei der Auswertung von Schwangerschaftsausgängen berücksichtigt werden.

### 3.4.3 Genetische Prädisposition

Um zwischen einem teratogenen Effekt eines Arzneimittels und einer genetisch bedingten Ursache zu unterscheiden, ist bei unklaren und komplexen Fehlbildungen eine weitergehende genetische Diagnostik (einschließlich Exomdiagnostik bei ausgewählten Fällen) essentiell. Im vorliegenden Allopurinol-Kontext konnten leider weder bei dem anderweitig publizierten Fall [107] noch bei dem Kind aus unserer Fallserie mit dem komplexen Phänotyp nach Allopurinol-Therapie der Mutter eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden, so dass hier differentialdiagnostisch weiterhin eine genetische Ursache in Betracht gezogen werden muss.

Eine genetische Prädisposition für embryotoxische Effekte wird diskutiert. Diese könnte die Erklärung dafür sein, dass bei keinem Teratogen - Thalidomid inbegriffen - 100% aller im sensiblen Zeitfenster exponierter Embryonen geschädigt werden, sondern maximal etwa 30%-50% [19,177]. Vor allem im Zusammenhang mit der Antiepileptika-Embryopathie wurde hierzu umfangreich geforscht. Beispielsweise wurde ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für eine Antiepileptika-Embryopathie oder spezielle Fehlbildungen nach Geburt eines betroffenen Kindes beschrieben [178,179]. Ferner gibt es Hinweise auf genetisch determinierte Enzymdefekte mit Auswirkungen auf die Teratogenese, die z.B. die Epoxidhydroxylase oder den Folatstoffwechsel betreffen [180,181].

Mit Verbesserung der molekulargenetischen Methoden und den Fortschritten im Bereich der Bioinformatik werden Studien, die Wechselwirkungen zwischen Genen und Umweltfaktoren analysieren, auch in Bezug auf die Schwangerschaft realisierbarer.

### **3.5 Überlegungen zur praktischen Umsetzung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft**

Chronische Erkrankungen bedeuten oft ein erhöhtes Risiko in einer Schwangerschaft. Dennoch muss nur selten generell von einer Schwangerschaft abgeraten werden, wenn sich mit adäquater Therapie eine stabile Situation herstellen lässt. Im Idealfall sollte diese bereits präkonzeptionell mit einem interdisziplinären Team geplant werden. Für viele chronische Erkrankungen gibt es entsprechende Empfehlungen, insbesondere dann, wenn eine medikamentöse Therapie speziell für die Schwangerschaft angepasst werden muss. Eine gute interdisziplinäre vorgeburtliche Betreuung ist zur Vermeidung von schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen entscheidend [182]. So konnten beispielsweise durch eine verbesserte Erfassung bzw. Diagnostik und Therapie von hypertensiven Erkrankungen die Anzahl maternaler Todesfälle gesenkt werden, wie in einer englischen Studie bestätigt wurde [183].

Zu den wichtigen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Beratung bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft gehört außerdem eine Risikokommunikation, die die individuelle Situation und den Verständnishorizont der Ratsuchenden berücksichtigt [184,185]. Dies trägt entscheidend zur Compliance bei.

Nicht nur Schwangere, sondern alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten möglichst keine teratogenen Arzneimittel erhalten. Falls dies bei zwingender Indikation und Fehlen von Alternativen doch notwendig sein sollte, sollte eine Beratung zu einer geeigneten Verhütung angeboten werden. Da etwa 40% aller Schwangerschaften ungeplant entstehen [186,187], sollten bei Therapie mit embryo- oder fetotoxischen Arzneimitteln immer wieder ein möglicher Kinderwunsch und die Möglichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft thematisiert werden. Dies trifft insbesondere auf Arzneimittel mit nachgewiesener Teratogenität wie Mycophenolat zu.

## 4 Zusammenfassung

Die Zahl der Frauen mit Kinderwunsch bei chronischen Erkrankungen hat in den letzten Jahren zugenommen. Damit steigt der Informationsbedarf bezüglich einer sicheren und wirksamen Arzneimitteltherapie während einer Schwangerschaft. Leider sind die Erfahrungen zu vielen Arzneimitteln in der Schwangerschaft noch immer begrenzt, so dass teilweise notwendige Therapien aufgrund einer falschen Risikoeinschätzung unterbleiben. Bei ungeplanten Schwangerschaften kann eine Exposition mit einem nicht für die Schwangerschaft geeigneten Arzneimittel resultieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass etwa 40% aller Schwangerschaften ungeplant entstehen, bedeutsam.

Ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte oder Fehlbildungen nach Methyldopa- oder AT1-Antagonisten-Exposition im 1. Trimenon konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurden AT1-Antagonisten häufig relativ früh in der Schwangerschaft abgesetzt, so dass ein höheres Risiko bei längerer Therapie im 1. Trimenon letztendlich nicht ausgeschlossen werden kann. Das in unserer Studie aufgefallene erhöhte Risiko für Frühgeburtlichkeit nach einer Monotherapie der chronischen Hypertonie mit Methyldopa im Vergleich zu Metoprolol sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Die neuen bzw. direkten oralen Antikoagulantien werden außerhalb der Schwangerschaft zunehmend zur Therapie von thromboembolischen Erkrankungen oder bei Vorhofflimmern eingesetzt. Es ist daher zu erwarten, dass auch vermehrt eine Exposition mit direkten oralen Antikoagulantien in der Frühschwangerschaft erfolgt und sich die Frage nach dem Risiko bzw. der Option einer Fortführung der Therapie in der Schwangerschaft stellt. In unserer Auswertung Rivaroxaban exponierter Schwangerschaften fanden wir keine Hinweise auf ein deutlich erhöhtes Fehlbildungs- oder Spontanabortrisiko. Die Ergebnisse unserer Studie können helfen, mit Rivaroxaban behandelten Frauen, die aufgrund der unklaren Datenlage zunächst verunsichert sind und einen Schwangerschaftsabbruch erwägen, eine bessere Entscheidungsgrundlage zu geben. Aufgrund der derzeit noch unzureichenden Erfahrungen und des auch bei diesem Arzneimittel erwiesenen plazentaren Übergangs sollten niedermolekulare Heparine dem Rivaroxaban gegenüber bevorzugt werden.

In einer prospektiven multizentrischen Studie mit Beteiligung verschiedener europäischer teratologischer Beratungszentren konnten wir für Mycophenolat das bisher nur aufgrund von Fallberichten und kleinen Fallserien geäußerte Risiko für Fehlbildungen bestätigen. Auch die Spontanabortrate war deutlich

erhöht. Der Phänotyp der Mycophenolat-Embryopathie konnte weiter präzisiert werden, jedoch war die Einordnung von isolierten Fehlbildungen nach Mycophenolat-Exposition schwierig. Ein ähnliches Fehlbildungsmuster wie bei der Mycophenolat-Embryopathie wurde auch in einem Fallbericht nach einer mütterlichen Allopurinol-Exposition beschrieben. Die darauffolgende Auswertung der im PVZ Embryotox erfassten Schwangerschaften ergab weitere Hinweise auf ein teratogenes Risiko durch Allopurinol. Allerdings scheint das teratogene Potential von Allopurinol, das nur selten in der Schwangerschaft eingesetzt wird, gering zu sein und ein genetischer Einfluss spielt bei den beobachteten komplexen Fehlbildungen möglicherweise eine Rolle. Trotzdem leistet die Studie einen wichtigen Beitrag zur Risikoeinschätzung von Frauen, die aufgrund einer nicht-intendierten Exposition in der Schwangerschaft verunsichert sind. Die beiden Studien zu MMF und Allopurinol unterstreichen die Notwendigkeit einer guten klinischen und differentialdiagnostischen Abklärung ungeklärter Fehlbildungen. Insbesondere bei allen komplexen Fehlbildungen nach seltenen Expositionen sollte möglichst eine umfangreiche genetische Ausschlussdiagnostik erfolgen, bevor die teratogene Wirkung eines Arzneimittels angenommen wird.

Bei allen Frauen mit chronischen Erkrankungen ist eine präkonzeptionelle Beratung bereits bei Kinderwunsch wichtig. Erwiesenermaßen teratogene Arzneimittel wie Mycophenolat müssen auf jeden Fall bereits vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden, RAS-Inhibitoren und neue orale Antikoagulantien je nach Risikosituation und Therapiealternativen spätestens bei Feststellung der Schwangerschaft, was eine zuverlässige Zyklusbeobachtung voraussetzt. Risikoschwangerschaften von Frauen mit chronischen Erkrankungen erfordern eine gute interdisziplinäre Betreuung einschließlich regelmäßiger Ultraschall- und Wachstumskontrollen.

Obwohl die meisten Observationsstudien in der Schwangerschaft keine ausreichende „Power“ zur Beurteilung seltener Endpunkte wie spezieller Fehlbildungen haben, sind diese oft die einzige Grundlage für eine Risikoeinschätzung.

**“Experiments on human teratogens are going on all the time, but the results are not being studied.”** nach Smithells und Sheppard [188]

## 5 Literaturverzeichnis

1. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, et al. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(5).
2. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J.* 2011; 32(24):3147-3197.
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S.
4. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(3):165-184.
5. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol.* 2017; 37(4):347-353.
6. Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59(3):214-222.
7. Sarkar M, Bramham K, Moritz MJ, et al. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant.* 2018; 18(5):1068-1076.
8. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(8):839-846.
9. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014; 4(2):e004365.
10. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(5):789-798.
11. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(1):51.e51-58.
12. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, et al. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(9):895-902.
13. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, et al. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002-2011: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0128312.
14. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG.* 2006; 113(5):559-568.
15. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(9):1013-1018.
16. Morgan MA, Cragan JD, Goldenberg RL, et al. Obstetrician-gynaecologist knowledge of and access to information about the risks of medication use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(10):1143-1150.
17. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL, et al. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6):810-815.

18. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(3):175-182.
19. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015; 105(2):140-156.
20. Gregg NM. Congenital Cataract following German Measles in the Mother. *Epidemiol Infect.* 1991; 107(1):iii-xiv.
21. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980; 68(1):122-140.
22. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* 2006; 95(6):949-957.
23. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet.* 1982; 2(8304):937.
24. Dieterich E, Steveling A, Lukas A, et al. Congenital anomalies in children of epileptic mothers and fathers. *Neuropediatrics.* 1980; 11(3):274-283.
25. Carey JC. "Where observation is concerned, chance favors only the prepared mind". *Obstet Gynecol.* 2008; 111(2):479-480.
26. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85(1):63-68.
27. Berard A, Wisner KL, Hultzsch S, et al. Field studies versus database studies on the risks and benefits of medication use during pregnancy: Distinct pieces of the same puzzle. *Reprod Toxicol.* 2016; 60:123-128.
28. Tassinari MS, Sahin L, Yao LP. Assessing congenital malformation risk from medications used in pregnancy: The contribution of NBDPS in pregnancy labeling of prescription drug products. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103(8):718-720.
29. de Jonge L, Garne E, Gini R, et al. Improving Information on Maternal Medication Use by Linking Prescription Data to Congenital Anomaly Registers: A EUROMediCAT Study. *Drug Saf.* 2015; 38(11):1083-1093.
30. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(6):586-594.
31. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117(5):1499-1506.
32. Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45(3):351-356.
33. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(2):238-245.
34. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012; 78(21):1692-1699.
35. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7):609-617.
36. Tomson T, Battino D, Craig J, et al. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia.* 2010; 51(5):909-915.
37. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol.* 2005; 20(3):331-343.
38. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al. Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77(9):1176-1181.

39. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Safety of the 2010-11, 2011-12, 2012-13, and 2013-14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: Birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS. *Vaccine*. 2016; 34(37):4443-4449.
40. Chambers CD, Braddock SR, Briggs GG, et al. Postmarketing surveillance for human teratogenicity: a model approach. *Teratology*. 2001; 64(5):252-261.
41. Chambers C. The role of teratology information services in screening for teratogenic exposures: challenges and opportunities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157C(3):195-200.
42. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(2):171-179.
43. Suarez EA, Landi SN, Conover MM, et al. Bias from restricting to live births when estimating effects of prescription drug use on pregnancy complications: A simulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27(3):307-314.
44. Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol*. 2008; 26(1):31-35.
45. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988; 319(4):189-194.
46. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous Abortion Risks in Man: Data from Reproductive Histories Collected in a Medical Genetics Unit. *Am J Hum Genet*. 1964; 16:1-25.
47. Borrell A, Stergiotou I. Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: targeting clinical dilemmas. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(5):491-497.
48. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17(6):591-597.
49. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013; 11:154.
50. Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, et al. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990-2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2008; 56(15):1-25, 28.
51. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32(1):19-29.
52. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002; 8(4):333-343.
53. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(2):294-297.
54. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, et al. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(6):1402-1408.
55. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320(7251):1708-1712.
56. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006; 368(9535):601-611.
57. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*. 2012; 21(12):1271-1283.
58. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7):780-788.
59. Hüttel E, Padberg S, Meister R, et al. Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment. *Thromb Haemost*. 2017.
60. Britt WJ. Adverse outcomes of pregnancy-associated Zika virus infection. *Semin Perinatol*. 2018; 42(3):155-167.

61. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3):237 e231-239.
62. Toufaily MH, Westgate MN, Lin AE, et al. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res.* 2018; 110(2):87-91.
63. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017; 357:j2249.
64. Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, et al. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A.* 2003; 123A(3):211-230.
65. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(3):193-201.
66. Holmes LB, Kleiner BC, Leppig KA, et al. Predictive value of minor anomalies: II. Use in cohort studies to identify teratogens. *Teratology.* 1987; 36(3):291-297.
67. Chambers CD. Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenit Anom (Kyoto).* 2011; 51(1):16-20.
68. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol.* 2011; 68(10):1275-1281.
69. Holmes LB. Setting Standards for Pregnancy Registries. *Drug Saf.* 2018; 41(1):7-9.
70. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, et al. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266(3):163-167.
71. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, et al. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005; 48(2):131-144.
72. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0194986.
73. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016; 106(11):972-982.
74. Morris JK, Rankin J, Garne E, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ.* 2016; 354:i4721.
75. Hoyt AT, Canfield MA, Langlois PH, et al. Pre-Zika descriptive epidemiology of microcephaly in Texas, 2008-2012. *Birth Defects Res.* 2018; 110(5):395-405.
76. Steele A, Johnson J, Nance A, et al. A quality assessment of reporting sources for microcephaly in Utah, 2003 to 2013. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016; 106(11):983-988.
77. Voigt M, Rochow N, Hesse V, et al. Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2010; 214(1):24-29.
78. Thomas EG, Higgins C, Westgate MN, et al. Malformations Surveillance: Comparison between Findings at Birth and Age 1 Year. *Birth Defects Res.* 2018; 110(2):142-147.
79. Bower C, Rudy E, Callaghan A, et al. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(4):251-255.
80. Holmes LB, Westgate MN. Inclusion and exclusion criteria for malformations in newborn infants exposed to potential teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(9):807-812.
81. EUROCAT. European surveillance of congenital anomalies: Malformation Coding Guides. 2017; <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/malformationcodingguides>. Accessed 2017/11/24.

82. Ahluwalia IB, Mack KA, Mokdad A. Report from the CDC. Changes in selected chronic disease-related risks and health conditions for nonpregnant women 18-44 years old BRFSS. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(5):382-386.
83. Wysowski DK, Governale LA, Swann J. Trends in outpatient prescription drug use and related costs in the US: 1998-2003. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(3):233-236.
84. Schummers L, Hutcheon JA, Hacker MR, et al. Absolute Risks of Obstetric Outcomes Risks by Maternal Age at First Birth: A Population-based Cohort. *Epidemiology*. 2018; 29(3):379-387.
85. Kersten I, Lange AE, Haas JP, et al. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:75.
86. Chatterjee S, Kotelchuck M, Sambamoorthi U. Prevalence of chronic illness in pregnancy, access to care, and health care costs: implications for interconception care. *Womens Health Issues*. 2008; 18(6 Suppl):S107-116.
87. Sawicki E, Stewart K, Wong S, et al. Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51(4):333-338.
88. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al. *Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-12*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014.
89. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:i1753.
90. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(3):240-247.
91. Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, et al. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens*. 2014; 32(3):454-463.
92. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, et al. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy-risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(3):822-830.
93. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354(23):2443-2451.
94. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67(8):591-594.
95. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(8):576-598.
96. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. *J Hypertens*. 2017; 35(11):2123-2137.
97. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(1):174-184.
98. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:203-207.
99. Turpie AG. Advances in oral anticoagulation treatment: the safety and efficacy of rivaroxaban in the prevention and treatment of thromboembolism. *Ther Adv Hematol*. 2012; 3(5):309-323.
100. Myers B, Neal R, Myers O, et al. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (Rivaroxaban): A warning. *Obstet Med*. 2016; 9(1):40-42.
101. Howley MM, Browne ML, Van Zutphen AR, et al. Maternal autoimmune disease and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016; 106(11):950-962.

102. Ostensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(4):657-664.
103. Kim SC, Hernandez-Diaz S. Editorial: Safety of immunosuppressive drugs in pregnant women with systemic inflammatory diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(2):246-249.
104. Lopez LF, Martinez CJ, Castaneda DA, et al. Pregnancy and kidney transplantation, triple hazard? Current concepts and algorithm for approach of preconception and perinatal care of the patient with kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014; 46(9):3027-3031.
105. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2004:103-114.
106. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: A review. *ReprodToxicol*. 2009; 28(1):105-108.
107. Kozenko M, Grynspan D, Oluyomi-Obi T, et al. Potential Teratogenic Effects of Allopurinol: A Case Report. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011; 155A(9):2247-2252.
108. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):285-291.
109. Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29(5):473-479.
110. Casale JP, Doligalski CT. Pharmacologic Considerations for Solid Organ Transplant Recipients Who Become Pregnant. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(9):971-982.
111. Widnes SF, Schjott J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(4):375-378.
112. Twigg MJ, Lupattelli A, Nordeng H. Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *Int J Clin Pharm*. 2016; 38(4):968-976.
113. Caspers KM, Romitti PA, Lin S, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27(6):509-520.
114. Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2015; 122(8):1119-1129.
115. Gils C, Pottgard A, Ennis ZN, et al. Perception of drug teratogenicity among general practitioners and specialists in obstetrics/gynecology: a regional and national questionnaire-based survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16:226.
116. Cifkova R. Why is the treatment of hypertension in pregnancy still so difficult? *Expert RevCardiovascTher*. 2011; 9(6):647-649.
117. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976; 2(7989):753-756.
118. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, et al. 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):647-649.
119. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162(4):960-966.
120. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987; 25(1):35-40.
121. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al. Antihypertensive Medication Use During Pregnancy and the Risk of Cardiovascular Malformations. *Hypertension*. 2009; 54(1):63-70.
122. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(3):337 e331-314.

123. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, et al. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36(7):1442-1451.
124. Alpert JS. The NOACs (Novel Oral Anticoagulants) Have Landed! *Am J Med.* 2014; 127(11):1027-1028.
125. Konigsbrugge O, Langer M, Hayde M, et al. Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report. *Thromb Haemost.* 2014; 112(6):1323-1324.
126. FDA. Highlights of prescribing information. 2015; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf). Accessed 21.05.2018.
127. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4):651-658.
128. Eek AK, Oie E, Granas AG. Prescribing of NOACs has outnumbered warfarin: exploring how physicians choose anticoagulant treatments. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(3):323-330.
129. Aronis KN, Hylek EM. Evidence Gaps in the Era of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(3).
130. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(3):476-485.
131. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, et al. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016; 106(2):142-147.
132. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1):35-40.
133. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(8):1673-1676.
134. Martin MC, Cristiano E, Villanueva M, et al. Esophageal atresia and prenatal exposure to mycophenolate. *Reprod Toxicol.* 2014; 50:117-121.
135. Kylat RI. What Is the Teratogenic Risk of Mycophenolate? *J Pediatr Genet.* 2017; 6(2):111-114.
136. King RW, Baca MJ, Armenti VT, et al. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17(1):151-160.
137. Moritz MJ, Constantinescu S, Coscia LA, et al. Mycophenolate and Pregnancy: Teratology Principles and National Transplantation Pregnancy Registry Experience. *Am J Transplant.* 2017; 17(2):581-582.
138. King RW, Kaplan B. Discontinuing Mycophenolate With Respect to Pregnancy and the Interpretation of Voluntary Registry Results. *Am J Transplant.* 2017; 17(2):583-584.
139. Schoner K, Steinhard J, Figiel J, et al. Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolate mofetil? *Obstet Gynecol.* 2008; 111(2 Pt 2):483-486.
140. Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant.* 2013; 13(6):1383-1389.
141. Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281(2):221-227.
142. Mycophenolat-haltige Arzneimittel: Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe. 2016; [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff\\_functions/M\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff_functions/M_node.html). Accessed 21.05.2018.

143. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3):244-252.
144. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (10):CD010236.
145. Robert E, Lofkvist E, Mauguier F. Valproate and spina bifida. *Lancet.* 1984; 2(8416):1392.
146. Adams J. The neurobehavioral teratology of retinoids: a 50-year history. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(10):895-905.
147. Velinov M, Zellers N. The fetal mycophenolate mofetil syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008; 17(1):77-78.
148. Lin AE, Singh KE, Strauss A, et al. An Additional Patient with Mycophenolate Mofetil Embryopathy: Cardiac and Facial Analyses. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2011; 155A(4):748-756.
149. Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(15):1963-1966.
150. Kuo CF. A Changing Landscape of Gout: Comorbidity Matters. *J Rheumatol.* 2018; 45(4):454-455.
151. van Veen TR, Haeri S. Gout in pregnancy: a case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2015; 79(4):217-221.
152. Chen YK, Wu FJ, Lin HC. Maternal gout associated with increased risk of low birth weight and preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 109(2):157-158.
153. Juul SE, Ferriero DM. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1):119-131.
154. Kaandorp JJ, Benders MJ, Schuit E, et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(3):F216-223.
155. Meijer B, Seinen ML, van Egmond R, et al. Optimizing Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease Among 2 Real-life Intercept Cohorts: Effect of Allopurinol Comedication? *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(11):2011-2017.
156. Fazal MW, Doogue MP, Leong RW, et al. Allopurinol use in pregnancy in three women with inflammatory bowel disease: safety and outcomes: a case series. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:172.
157. Seinen ML, de Boer NK, van Hoorn ME, et al. Safe use of allopurinol and low-dose mercaptopurine therapy during pregnancy in an ulcerative colitis patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(3):E37.
158. Sheikh M, Nelson-Piercy C, Duley J, et al. Successful Pregnancies with Thiopurine-Allopurinol Co-Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(8):680-684.
159. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, et al. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome - Methodological considerations. *Reprod Toxicol.* 2008; 26(1):36-41.
160. Cragan JD, Khoury MJ. Effect of prenatal diagnosis on epidemiologic studies of birth defects. *Epidemiology.* 2000; 11(6):695-699.
161. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, et al. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(11):857-863.
162. Parks SE, Canfield MA, Ramadhani TA. Importance of including all pregnancy outcomes to reduce bias in epidemiologic studies of neural tube defects--Texas, 1999 to 2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(3):185-191.

163. Charlton RA, Bettoli V, Bos HJ, et al. The limitations of some European healthcare databases for monitoring the effectiveness of pregnancy prevention programmes as risk minimisation measures. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(4):513-520.
164. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2017; 67:79-84.
165. Johnson KA, Weber PA, Jones KL, et al. Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies. *Teratology*. 2001; 64(2):79-82.
166. Covington DL, Tilson H, Elder J, et al. Assessing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13(8):537-545.
167. Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. *Reprod Toxicol*. 2016; 65:39-45.
168. Harpey JP, Jaudon MC, Clavel JP, et al. Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. *Lancet*. 1983; 2(8354):858.
169. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002; 66(3):127-140.
170. Luteijn JM, Morris JK, Garne E, et al. EUROmediCAT signal detection: a systematic method for identifying potential teratogenic medication. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(4):1110-1122.
171. de Jonge L, Zetstra-van der Woude PA, Bos HJ, et al. 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):1069-1078.
172. Illamola SM, Bucci-Rechtweg C, Costantine MM, et al. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research - efforts and initiatives. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(2):215-222.
173. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372(5):407-417.
174. Scheuerle A, Tilson H. Birth defect classification by organ system: a novel approach to heighten teratogenic signalling in a pregnancy registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11(6):465-475.
175. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008; 48(3):103-109.
176. Wacker E, Navarro A, Meister R, et al. Does the average drug exposure in pregnant women affect pregnancy outcome? A comparison of two approaches to estimate the baseline risks of adverse pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(4):353-360.
177. Gomes JDA, Kowalski TW, Fraga LR, et al. Genetic susceptibility to thalidomide embryopathy in humans: Study of candidate development genes. *Birth Defects Res*. 2018; 110(5):456-461.
178. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000; 37(7):489-497.
179. Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia*. 2013; 54(1):165-171.
180. Azzato EM, Chen RA, Wacholder S, et al. Maternal EPHX1 polymorphisms and risk of phenytoin-induced congenital malformations. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(1):58-63.
181. Kini U, Lee R, Jones A, et al. Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero. *Eur J Med Genet*. 2007; 50(6):411-420.
182. Nair M, Knight M, Kurinczuk JJ. Risk factors and newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. *BJOG*. 2016; 123(10):1654-1662.

183. Knight M, Tuffnell D. A View From the UK: The UK and Ireland Confidential Enquiry into Maternal Deaths and Morbidity. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(2):347-358.
184. Conover EA, Polifka JE. The art and science of teratogen risk communication. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(3):227-233.
185. Lynch MM, Squiers LB, Kosa KM, et al. Making Decisions About Medication Use During Pregnancy: Implications for Communication Strategies. *Matern Child Health J.* 2018; 22(1):92-100.
186. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med.* 2016; 374(9):843-852.
187. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann.* 2010; 41(4):241-250.
188. Smithells RW, Sheppard S. Teratogenicity testing in humans: a method demonstrating safety of bendectin. *Teratology.* 1978; 17(1):31-35.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Christof Schaefer, der mich mit dem Themenbereich der Embryonaltoxikologie vertraut gemacht und mich immer unterstützt, wissenschaftlich gefördert und zur Habilitation ermutigt hat.

Ohne Prof. Dr. Reinhard Meister und seine Supervision der statistischen Analysen und sonstige Unterstützung wären viele Publikationen nicht möglich gewesen.

Prof. Dr. Reinhold Kreutz möchte ich für seine Bereitschaft danken, meine Habilitation an seinem Institut zu ermöglichen.

Ein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Monika Østensen, die mich mit wertvollen Diskussionen und einer guten Zusammenarbeit bei unseren gemeinsamen Projekten zu meiner wissenschaftlichen Arbeit motiviert hat.

Allen Kollegen am Institut für Pharmakogilanz- und Embryonaltoxikologie ein herzliches Dankeschön für die nette, unkomplizierte und kollegiale Zusammenarbeit.

Meinem Mann und meinen Eltern möchte ich für die Unterstützung in allen persönlichen und beruflichen Belangen danken.

## **Erklärung gemäß der Habilitationsordnung der Charité**

### **Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité**

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 4.6.2018

---

Ort, Datum

---

Unterschrift