

Aus dem CharitéCentrum für Therapieforschung
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum Embryonaltoxikologie
Direktor: Prof. Dr. med Reinhold Kreutz

Habilitationsschrift

Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter immunmodulatorischer Arzneimittel in der Schwangerschaft

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Klinische Pharmakologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer

Eingereicht: Januar 2016
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	4
1. Einleitung	5
1.1. Pränatale Toxizität.....	6
1.2. Studien zum Arzneimittelrisiko in der Schwangerschaft	6
1.3. Schwangerschaft und chronisch-entzündliche Erkrankungen.....	7
1.4. Ausgewählte immunmodulatorische Arzneistoffe	8
1.5. Risiken differenziert kommunizieren	10
1.6. Ziel dieser Arbeit.....	11
1.7. Methodik	11
2. Originalarbeiten	15
2.1 Auswirkungen einer antirheumatischen Methotrexat Therapie auf den Schwangerschaftsausgang	15
2.2 Kein Hinweis für negative Auswirkungen einer väterlicher low-dose Methotrexat-Therapie auf den Schwangerschaftsausgang	28
2.3 Auswirkungen einer TNF-alpha Inhibitoren Therapie im 1. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang	42
2.4 Teratogenität von Mycophenolat in einer prospektiven Studie des europäischen Netzwerks ENTIS bestätigt.....	58
2.5 Multiple Sklerose, immunmodulatorische Therapie und Schwangerschaftsoutcome	69
3. Diskussion	77

3.1. Fehlbildungsrate	77
3.2 Spontanabortrate	80
3.3 Vergleichskohorten	80
3.4. Krankheitsaktivität	82
3.5 Möglichkeiten und Grenzen von Beobachtungsstudien zum Arzneimittelrisiko in der Schwangerschaft	82
4. Zusammenfassung.....	85
5. Literaturverzeichnis aus dem freien Text.....	88
Danksagung	93
Erklärung gemäß der Habilitationsordnung der Charité	94

Abkürzungen

ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
BMI	Body-Mass-Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
DMARD	Disease modifying antirheumatic drugs
Embryotox	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EUROCAT	European concerted action of Congenital Anomalies and Twins (European surveillance of congenital anomalies)
Fc	crystallisable fragment (engl.); kristallisierbares Fragment eines Antikörpers
FDA	US Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
IgG1	Immunglobulin der Gruppe G
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
La-Autoantikörper	Antinukleärer Antikörper (ANA-AK), Synonym SS-B-AK: soluble substance B oder Sjögren Syndrom B oder Lane-Antigen Antikörper
LR	Letzte Regelblutung (erster Tag der letzten Regelblutung)
MAB	Monoclonal antibody; monoklonaler Antikörper
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists (USA und Kanada)
PS	Propensity Score
RA	Rheumatoide Arthritis
Ro-Autoantikörper	Antinukleärer Antikörper (ANA-AK), Synonym SS-A-Ak: soluble substance A oder Sjögren Syndrom A oder Robert-Antigen Antikörper
SAB	Spontanabort
Sartan	Arzneimittel, die zu den AT1 Rezeptor Antagonisten gehören
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha

1. Einleitung

Viele Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis manifestieren sich erstmalig im reproduktionsfähigen Alter und betreffen das weibliche Geschlecht weitaus häufiger. Die rheumatoide Arthritis (RA) tritt beispielsweise bei Frauen dreimal häufiger auf und ihr Krankheitsbeginn fällt meist mit dem reproduktionsfähigen Alter zusammen [1]. Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) ist die Geschlechterdominanz noch ausgeprägter: 90% der Betroffenen sind Frauen, von denen die Mehrheit sich im gebärfähigen Alter befindet [2]. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa haben ihren ersten Altersgipfel schon zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr [3]. Auch andere Autoimmunerkrankungen wie die multiple Sklerose (MS) manifestieren sich mehrheitlich vor dem 40. Lebensjahr [4].

Erkrankung und Familienplanung fallen zeitlich demnach oft zusammen. Aufgrund verbesserter therapeutischer Möglichkeiten und dadurch bedingter höherer Lebensqualität hat heute eine größere Zahl erkrankter Frauen den Wunsch schwanger zu werden oder wird ungeplant schwanger. Letzteres trifft heutzutage weltweit auf mehr als 40% aller Schwangerschaften zu [5].

Von daher stellt die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit von Antirheumatika in der Schwangerschaft eine Notwendigkeit dar, für die eine möglichst präzise Einschätzung etwaiger Risiken pränataler Toxizität bei den infrage kommenden immunmodulatorischen Arzneistoffen Voraussetzung ist.

Die vorliegende Arbeit untersucht Auswirkungen einer mütterlichen Therapie mit Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) Inhibitoren während der Schwangerschaft auf das Ungeborene, analysiert Risiken einer versehentlich in die Schwangerschaft hinein erfolgten mütterlichen oder väterlichen low-dose Methotrexat (MTX) Behandlung und versucht, die Häufigkeit von Fehlbildungen nach pränatal erfolgter Mycophenolat (MMF) -Exposition abzuschätzen . Zudem wird die Verträglichkeit von Interferon-beta und Glatirameracetat bei multipler Sklerose in der Schwangerschaft untersucht.

1.1. Pränatale Toxizität

Ausdruck pränataler Toxizität eines Arzneistoffs sind in erster Linie ein über dem Basisrisiko liegendes Fehlbildungs- oder auch Fehlgeburtswahrscheinlichkeit sowie ein charakteristisches Fehlbildungsmuster. Das Hintergrundrisiko für sog. grobstrukturelle Fehlbildungen ist von einer Reihe Faktoren abhängig, wird jedoch im Allgemeinen bei passiver Erfassung kurz nach der Geburt mit 2% und 4% angegeben. EUROCAT ermittelte beispielsweise aus den ihnen für die Jahre 2008 bis 2012 vorliegenden Daten eine Fehlbildungsrate von 2,61% [6]. Zu den großen Fehlbildungen zählen beispielsweise eine Lippenpalte, eine Dysmelie ebenso wie eine Fallot'sche Tetralogie. Das Basisrisiko für Spontanaborte (SAB) nach Feststellung der Schwangerschaft liegt zwischen 15% und 17% [7-10].

Doch auch eine intrauterine Wachstumsverzögerung, die sich als niedrigeres Geburtsgewicht postpartal manifestieren kann, sowie Frühgeburtlichkeit können Folgen einer mütterlichen Arzneitherapie während der Schwangerschaft sein, um weitere mögliche zu untersuchende Endpunkte zu nennen.

1.2. Studien zum Arzneimittelrisiko in der Schwangerschaft

Aus ethischen Gründen kommen in der Regel randomisierte klinische Studien zur Untersuchung der pränatalen Toxizität von Arzneistoffen nicht infrage. (Retrospektive) Fall-Kontroll-Studien und prospektive Kohortenstudien stellen dagegen etablierte Studienmodelle für diese Fragestellung dar [11;12]. Weitere Möglichkeiten ergeben sich aus der Auswertung von Krankenkassendaten oder von Registerdaten, wie beispielsweise dem Epilepsieregister [13].

Jedes der Modelle hat seine Stärken und Schwächen. Fall-Kontroll-Studien basieren in der Regel auf nationalen Geburten- und Fehlbildungsregistern. Kinder mit einer spezifischen Fehlbildung werden gesunden Kindern gegenübergestellt, und es wird verglichen, wie viele ihrer Mütter jeweils das Studienmedikament in der Schwangerschaft eingenommen haben. Dieser retrospektive Ansatz eignet sich besonders, um die Assoziation zwischen einer seltenen Fehlbildung und einem Arzneistoff zu untersuchen. Allerdings werden andere Schwangerschaftsausgänge, wie zum Beispiel Spontanaborte, nicht erfasst.

Der größte Nachteil von auf Krankenkassendaten beruhenden Studien ist, dass sie auf ärztlichen Verordnungen beruhen; denn ein eingelöstes Rezept bedeutet nicht, dass die Patientin das Medikament auch tatsächlich eingenommen hat. Ferner ist das Zeitfenster der Arzneitherapie nur mit großer Unsicherheit festzustellen, und frei verkäufliche Arzneimittel werden gar nicht erfasst. Positiv ist die

große Anzahl eingeschlossener exponierter Schwangerer. Registerstudien unterscheiden sich sehr voneinander, erfassen teilweise nicht alle Arten eines Schwangerschaftsausgangs, und viele können keine Vergleichsgruppe bereitstellen. Schon die verschiedenen Epilepsieregister haben unterschiedliche Erfassungs- und Nachverfolgungsmethoden und sind in ihren Ergebnissen nur bedingt vergleichbar [13].

Prospektive Kohortenstudien erlauben es, alle Arten eines Schwangerschaftsausgangs zu erfassen und können die Medikamenteneinnahme in Echtzeit ermitteln. Durch die strukturierte anamnestische Erfassung von möglichen Störgrößen wie mütterliches Alter, Rauchen, Body-Mass-Index (BMI) usw. ist es möglich, Unterschiede in mütterlichen Charakteristika zwischen den Kohorten statistisch zu berücksichtigen und einer dadurch bedingten Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen zu wirken. Da grobstrukturelle Fehlbildungen insgesamt nicht häufig auftreten, kann aufgrund der begrenzten Zahl eingeschlossener Schwangerer in ENTIS-Studien in der Regel nur eine circa dreifache Fehlbildungserhöhung des Studienmedikaments ausgeschlossen werden. Zudem lässt sich ein erhöhtes Risiko für seltene spezifische Fehlbildungen kaum feststellen.

Aufgrund der Arbeitsweise von Embryotox bieten sich prospektive Beobachtungsstudien an. Embryotox berät Schwangere bzw. ihre Ärzte/Ärztinnen zumeist in der Frühschwangerschaft zum Arzneimittelrisiko und kombiniert dies bei Einverständnis der Patientin mit der Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs unter Einschluss der Ergebnisse der kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U3. Zu Einzelheiten der Methodik siehe unter 1.7.

1.3. Schwangerschaft und chronisch-entzündliche Erkrankungen

Schwangerschaft und Krankheit beeinflussen sich in unterschiedlichem Ausmaß oft gegenseitig. Dies soll schlaglichtartig anhand der Beispiele RA, SLE, CED und MS aufgezeigt werden.

SLE erkrankte Schwangere mit Antiphospholipid-Antikörpern haben ein erhöhtes Spontanabortrisiko; mütterliche La- und Ro- Antikörper können bei reiferer Plazenta jenseits der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) zum Feten übergehen und zum fetalen Herzblock führen. Ferner kann sich bei einer an SLE erkrankten Patientin mit Nierenbeteiligung letztere in der Schwangerschaft verschlechtern [14];[15].

Schwangere mit CED, die sich zur Konzeption in Remission befanden, haben in der Regel einen günstigen Schwangerschaftsverlauf, während eine Krankheitsexazerbation mit Durchfällen nicht nur zu einer unzureichenden mütterlichen Gewichtszunahme, sondern auch vermehrt zu leichteren Kindern, erhöhter Frühgeborenenrate und anderen Komplikationen führt [16;17].

Die RA per se hat keinen nennenswert ungünstigen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf; eine Exazerbation mit hohen Entzündungswerten ist dagegen mit einem Risiko für Frühgeburtlichkeit und „small for gestational age“ assoziiert [18;19]. Studien zeigten, dass sich bei einem größeren Teil der an RA erkrankten Schwangeren die Krankheit während der Schwangerschaft bessert [20]. Die Studienergebnisse hierzu sind jedoch nicht einheitlich und der Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft unter anderem abhängig vom Vorhandensein des Autoantikörpers gegen anticitrullinierte Peptidantigene (ACPA) und des Rheumafaktors [20].

Die multiple Sklerose hat verschiedene Verlaufsformen und ist ein durch vielfältige Symptome gekennzeichnetes Krankheitsbild. Sie verbessert sich oft im Verlauf der Schwangerschaft, besonders im 2. und 3. Trimenon, während es in den ersten ca. 9 Monaten postpartal vermehrt zu Schüben und zu Verschlechterungen kommt [21].

Sowohl autoimmune Erkrankungen als auch deren medikamentöse Therapie können den Schwangerschaftsverlauf und –ausgang beeinflussen. Die Schwierigkeit von Beobachtungsstudien liegt darin, beides voneinander abzugrenzen.

1.4. Ausgewählte immunmodulatorische Arzneistoffe

Für die Behandlung der RA liegen deutsche [22], europäische [23] und amerikanische [24] Therapieleitlinien vor. Allen gemein ist, dass low-dose MTX das klassische Basistherapeutikum Nummer eins für die Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis darstellt und ein wichtiger Bestandteil von Kombinationstherapien ist – allerdings nur außerhalb einer Schwangerschaft. Die Einführung von MTX in wöchentlich niedriger Dosierung in die Therapie der RA in den 80er Jahren war ein deutlicher Fortschritt, führt low-dose MTX doch zu einer Verlangsamung von Gelenkdestruktionen und somit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenssituation rheumatisch Erkrankter [25].

MTX ist ein Folsäureanalogon und Antimetabolit und hemmt kompetitiv die Dihydrofolatreduktase. Die Wirkungsweise legt nahe, dass es ein Teratogen ist. Schon bei Aminopterin, eine dem MTX verwandten Substanz, wurden in den 50er Jahren nach misslungenem Abortversuch Fehlbildungen bei den pränatal exponierten Kindern beschrieben [26-28]. Nach der Markteinführung von MTX wurde es zunächst als Zytostatikum, dann aber auch bei ektopen oder unerwünschten Schwangerschaften zur Abortinduktion eingesetzt. Milunsky veröffentlichte 1968 den ersten Fallbericht über ein Kind mit Aminopterin-ähnlichen Fehlbildungen, dessen Mutter versucht hatte, die Schwangerschaft mit MTX zu beenden [29]. Es folgten weitere ähnliche Beschreibungen, meistens nach missglücktem Abortversuch. Das Fehlbildungsmuster ist charakterisiert durch ZNS-Anomalien,

Ossifikationsdefekte, Schädelanomalien, Gesichtsdysmorphien, Extremitätendefekte sowie prä- und postnatale Wachstumsretardierung [30]. Da sich die empfohlenen MTX Dosierungen indikationsbezogen sehr voneinander unterscheiden, stellt sich die Frage nach der Dosis-Abhängigkeit der Fehlbildungen.

Eine kritische Durchsicht der bisher publizierten etwa 40 Fallberichte zu Kindern/Feten mit einer MTX-Embryopathie zeigt, dass es nach wie vor nicht eindeutig geklärt ist, ob auch eine low-dose MTX-Therapie zur charakteristischen Embryopathie führt. In den Fallbeschreibungen lag häufig keine einmalige wöchentliche niedrige Dosierung vor [31;32] oder/und ein genetisches Syndrom war nicht sorgfältig ausgeschlossen worden [33], bzw. dieses war zur Zeit der jeweiligen Publikation noch nicht möglich. Letzteres gilt wahrscheinlich auch für die oben erwähnte Veröffentlichung von Milunsky [29]; denn aus heutiger Sicht erscheint hier ein Yunis-Varon Syndrom, eine autosomale Erkrankung aus der Gruppe der Osteochondrodysplasien, wahrscheinlicher als eine MTX-Embryopathie¹.

Unser Ziel war es zu untersuchen, inwiefern das erhöhte Fehlbildungs- und Embryopathie-Risiko auch Feten betrifft, deren Mütter versehentlich low-dose MTX in die Schwangerschaft hineingenommen haben. Da dies mit der Anzahl bei Embryotox erfasster exponierter Schwangerschaften nicht zu leisten war, wurde die Studie als multizentrische Kohortenstudie geplant.

Biologika revolutionierten die Arzneitherapie in vielen Bereichen der Medizin. Als Immunsuppressiva haben sie gezieltere Angriffspunkte als herkömmliche klassische, sog. disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). TNF- α Inhibitoren kamen Ende der 90er Jahre auf den Markt. Infliximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper und TNF- α Inhibitor, wurde 1998 von der US Food and Drug Administration (FDA) für CED zugelassen. Die Zulassung für die RA erfolgte in Deutschland im Jahr 2000 zeitgleich mit dem Fusionsprotein Etanercept, das aus einem humanen TNF- α Rezeptor und der Fc Domäne des humanen IgG1 besteht. 2003 folgte der humane monoklonale Antikörper Adalimumab. Inwiefern und in welchem Umfang diese TNF- α Inhibitoren einer low-dose MTX Therapie überlegen sind, ist noch Gegenstand von Untersuchungen und Diskussionen. Gesichert ist, dass sie im Gegensatz zu MTX einen deutlich schnelleren Wirkungseintritt haben, - ein Effekt, der bei dringendem Behandlungsbedarf in der Schwangerschaft durchaus interessant sein kann -, ein anderes Nebenwirkungsprofil aufweisen und erheblich teurer sind. Ihr Marktanteil nimmt beständig zu. Da TNF- α Inhibitoren aufgrund ihrer Molekülgröße als nicht teratogen gelten, wurden und werden immer mehr Frauen auch in der Schwangerschaft mit einem ihrer Vertreter therapiert, obwohl Studien hinreichender Größe zur Sicherheit dieser Arzneistoffe in der Schwangerschaft nicht vorliegen. Um diese Lücke zu verringern, führten wir eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie durch.

¹ Nach Einschätzung von Frau PD Dr. Katarina Dathe (Fachärztin für Humangenetik; Charité), die mir freundlicherweise in dieser Frage beratend zur Seite stand.

Das selektive Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil wurde von der FDA im Jahr 1995 zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation zugelassen und ist damit nur von einer kleinen Anzahl Frauen im reproduktionsfähigen Alter eingenommen worden. Auch wenn MMF im Tierversuch schon bei humantherapeutischen Dosierungen zu Fehlbildungen geführt hatte [34], dauerte es bis 2006 [35], als erstmalig ein ernsthafter Verdacht auf pränatale Toxizität beim Menschen geäußert wurde. 2007 veranlasste die FDA die Aufnahme einer Warnung in die Packungsbeilage, doch bis zur Anerkennung als humanes Teratogen sollten circa weitere 2 Jahre vergehen [36]. Als effektives Immunsuppressivum wird MMF auch off-label beim SLE und einigen anderen Autoimmunkrankheiten eingesetzt. Etwa jede/r zehnte Patient/in mit SLE wird schätzungsweise in Deutschland derzeit mit MMF therapiert [37]. Auch bei weiteren Erkrankungen wie beispielsweise der Myasthenia gravis wird der off-Label Einsatz von MMF diskutiert [38]. Damit stellt sich auch hier die Frage, wie hoch die Risiken für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang bei einer versehentlichen MMF Einnahme sind.

Interferon- β 1a und Interferon- β 1b sowie Glatirameracetat werden als verlaufsmodifizierende Arzneistoffe auch für die Frühtherapie der schubförmigen MS empfohlen [39]. Interferone sind natürlich vorkommende Protein-ähnliche Makromoleküle, die in allen Geweben, auch im Embryo und Fetus, vorkommen. Ein diaplazentarer Transfer während der Embryogenese wird nicht angenommen. Glatirameracetat besteht aus synthetischen Polypeptiden, von denen ein großer Teil nach subkutaner Injektion rasch in kleinere Fragmente gespalten wird. Auch wenn es nie ernsthafte Bedenken bezüglich der Anwendung dieser Medikamente in der Schwangerschaft gegeben hat, sind sie für die Schwangerschaft offiziell nicht zugelassen, da hinreichende Belege für ihre Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft fehlen. Unsere Kohortenstudie wollte die Erfahrungen von Embryotox zu diesen Substanzen auswerten.

1.5. Risiken differenziert kommunizieren

Im klinischen Alltag müssen zwei Situationen voneinander unterschieden werden: □ die Therapieplanung bei Kinderwunsch und die Beratung bei einer ungeplant eingetretenen Schwangerschaft, in der versehentlich ein für die Schwangerschaft nicht empfohlenes Medikament eingenommen wurde. In der ersten Situation wird es in aller Regel vermieden, ein Arzneimittel mit einem erwiesenermaßen erhöhten Fehlbildungsrisiko zu empfehlen. Einer Schwangeren, die sich in der zweiten Situation befindet, hilft die Information, ein suspektes Medikament eingenommen zu haben, wenig weiter. Vielmehr möchte sie erfahren, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, ein behindertes Kind zu bekommen. Dabei spielen Häufigkeit des Auftretens und Art der möglichen Behinderung bzw. Fehlbildung die entscheidende Rolle – gerade auch für die eventuelle Überlegung, eine solche Schwangerschaft abubrechen. Starke Teratogene wie Thalidomid oder Isotretinoin führen zu einer Verzehnfachung des Basisrisikos für grobstrukturelle Fehlbildungen, während Valproat oder

Phenprocoumon das Hintergrundrisiko „nur“ um das Zwei- bis Dreifache erhöhen, das heißt andererseits, dass bei letzteren ca. 90% der pränatal exponierten Kinder keine sog. großen Fehlbildungen aufweisen [40].

Die Angaben auf dem Beipackzettel oder in der Roten Liste bzw. der Fachinformation werden den beiden geschilderten Situationen nicht gerecht, noch erlauben sie eine Risikoquantifizierung bei suspekten oder teratogenen Arzneistoffen. Auch werden bei „unverdächtigen“ Medikamenten keine differenzierten Informationen zum Umfang der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft gegeben.

Die hier vorgelegten prospektiven Beobachtungsstudien sollen zur Risikoquantifizierung beitragen und stellen eine wichtige Grundlage zur Abschätzung individueller Risiken dar.

1.6. Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Risiken von ausgewählten Antirheumatika² und verlaufsmodifizierenden MS-Arzneimitteln in der Schwangerschaft zu präzisieren bzw. den Umfang der Therapiesicherheit zu erhöhen. Dazu wurden prospektiv erfasste Schwangerschaftsverlaufsdaten zu ausgewählten immunmodulierenden Arzneimitteln aus dem Datenpool von Embryotox und ggf. auch von anderen teratologischen Beratungsstellen exportiert und aus diesen Datensätzen Beobachtungsstudien generiert. Die Ergebnisse dieser Studien sollen Schwangeren mit chronisch entzündlichen Erkrankungen im Sinne einer differenzierten Risiko-Nutzen Abwägung dienen und eine bessere Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Auswahl geeigneter immunmodulatorischer Arzneimittel schaffen. Nicht zuletzt ist eine verbesserte Datenlage auch für solche Patientinnen wichtig, die ungeplant unter einer nicht empfohlenen Therapie schwanger geworden sind.

1.7. Methodik

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Anschluss an eine Beratung durch geschulte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Embryotox. Die Zustimmung zum Follow-up erfolgte freiwillig, konnte jederzeit widerrufen werden und war keine Vorbedingung für eine Beratung. In ähnlicher

² Die Studien zu MTX, MMF und TNF- α Inhibitoren wurden im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projekts durchgeführt. Der Sachbericht ist unter [41] zu finden.

Weise wurde von anderen Zentren des europäischen (ENTIS) oder nordamerikanischen Netzwerks (OTIS) teratologischer Beratungsstellen Verfahren.

Die Beratung ist kostenlos, erfolgt hauptsächlich telefonisch, aber auch via Internetportal, Fax, Brief oder E-Mail und wurde deutschlandweit beispielsweise in den Jahren 2013 und 2014 jeweils mehr als 14.000-mal in Anspruch genommen. Die Embryotox Kontaktdaten sind leicht via Internet (www.embryotox.de) zu finden. Laien dürfen zu allen Arzneimitteln und anderen Expositionen in Bezug auf eine Schwangerschaft Fragen stellen, Gesundheitspersonal auch zur Stillzeit. Beispielsweise bestand bei 7413 Kontakten im Jahr 2013 eine aktuelle unauffällige (Früh-) Schwangerschaft. In 4613 von diesen Fällen wurde ein Follow-up initiiert, das in 3773 Fällen erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Gründe für die Nicht-Beantwortung unseres Fragebogens reichen von Umzug nach Familiengründung, Arztwechsel bis hin zu Zeitmangel. Die meisten Patientinnen sind hoch motiviert, unseren schriftlichen Fragebogen zu beantworten, was sich an der Rücklaufquote von gut 80% ablesen lässt.

Kriterien für eine Nachverfolgung sind sämtliche Schwangerschaften mit Arzneimittelanwendung im 1. Trimenon und darüber hinaus, auch wenn der Kontakt erst nach der 12. SSW erstmals zustande kam, sowie Arzneimittelanwendungen im 2. oder 3. Trimenon bei suspekten oder entwicklungstoxischen Arzneistoffen oder wenn postnatale Auffälligkeiten beim Neugeborenen denkbar erscheinen. Darüber hinaus gilt unser Interesse allen neu zugelassenen und unzureichend untersuchten Arzneimitteln sowie seltenen Erkrankungen.

Die meisten Schwangerschaften werden prospektiv erfasst, das heißt, dass zum Zeitpunkt des Erstkontakts der Schwangerschaftsausgang nicht bekannt ist und auch keine (pathologischen) Ergebnisse pränataler Untersuchungen vorliegen dürfen.

Beim Erstkontakt wird anhand eines standardisierten Protokolls eine strukturierte Anamnese erhoben, die neben den Daten zur Arzneimittelexposition mit Indikation, Einnahmezeitpunkt/-zeitraum und Dosis, die gynäkologische und allgemeinärztliche Anamnese inklusive Vor- und Begleiterkrankungen, Familienanamnese, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI und den höchsten Schul-/ Ausbildungsabschluss umfasst. Im Nachverfolgungsfragebogen, der 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin verschickt wird, wird die Medikamentenanamnese aktualisiert bzw. vervollständigt und Fragen zum Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft gestellt. Dies schließt im Falle eines SABs oder Schwangerschaftsabbruchs den Zeitpunkt und etwaige fetale Auffälligkeiten ein. Bei einer Lebendgeburt werden das Gestationsalter bei Entbindung und Geschlecht des Kindes erfasst sowie Daten wie Geburtsgewicht, Kopfumfang, Apgar-Werte und angeborene sowie postnatale Auffälligkeiten. Der Follow-up Zeitpunkt wurde mit 8 Wochen postpartum festgesetzt, um die Ergebnisse der umfassenden kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U3 mit einschließen zu können, an der die überwiegende Mehrheit der Kinder in Deutschland teilnimmt.

Alle beim Erstkontakt und im Follow-up Prozess erhobenen Daten werden durch geschulte medizinische Dokumentationsassistentinnen in das Fallbearbeitungssystem VigilanceOne® (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath; Deutschland)³ nach einem hausinternen, schriftlich fixierten Standard eingegeben. Bei fehlenden oder unplausiblen Angaben wird eine telefonische Vervollständigung bzw. Klärung angestrebt. Die Eingaben bei auffälligem Schwangerschaftsausgang werden ärztlicherseits nochmals begutachtet. Zur Reduzierung von Fehlern erfolgen darüber hinaus regelmäßig Plausibilitätskontrollen durch standardisierte Abfragen in unserem Datenerfassungssystem VigilanceOne®.

Die Software VigilanceOne® ermöglicht den Export anonymisierter Datensätze in eine Excel-Datei nach im jeweiligen Studienprotokoll definierten Kriterien. Dieser stellt die Grundlage für die Auswertung der Daten dar. Die Vergleichskohorten werden auf dieselbe Art und Weise generiert, nach dem Jahr des Erstkontaktes „gematcht“ und zufällig aus dem Embryotox-Datenpool gezogen.

Da es sich um nicht randomisierte Studien handelt, müssen bei der Auswertung Unterschiede zwischen den Kohorten berücksichtigt und ausgeglichen werden. Seit einigen Jahren werden die Ergebnisse unserer Beobachtungsstudien mittels Propensity-Score (PS) [42;43] adjustiert, der anhand verschiedener Kovariablen, wie vorangegangene Schwangerschaften/Spontanaborte, Rauchen, Alkoholkonsum, mütterliches Alter und BMI, berechnet wird. Fehlende Werte in den Kovariablen werden durch Mehrfachimputation ersetzt [44]. Bei der väterlichen MTX-Studie wurde anders verfahren. Die Vergleichsgruppe wurde anhand ihres PS „gematcht“ [45] zufällig aus unserem Datenpool gezogen, so dass eine Adjustierung der Resultate entfallen konnte. Zur Berechnung des PS wurden hier das mütterliche Alter, vorangegangene Geburten und Spontanaborte, Rauchen sowie Alkoholkonsum herangezogen (siehe auch 2.2).

Da der Erstkontakt mit Embryotox, also quasi der Studieneintritt, zu unterschiedlichen Zeiten in der Frühschwangerschaft erfolgt, ist insbesondere bei der Berechnung der SAB-Rate eine Korrektur für den verspäteten Studieneintritt notwendig; denn die Aborthäufigkeit nimmt mit Fortschreiten der Schwangerschaft ab und ist zu Beginn des 1. Trimenons am höchsten. Dies geschieht mit Hilfe kumulativer Inzidenzen, indem die sog. Überlebenszeitanalyse angewendet wird, die der Linkstrunkierung und konkurrierenden Risiken wie Schwangerschaftsabbruch und Lebendgeburt Rechnung trägt [46].

³ VigilanceOne® wurde an die besonderen Erfordernisse einer Schwangerschaftsverlaufsdokumentation angepasst. Diese Software stellt ein System zur Datenerfassung und -verwaltung auf Einzelfallbasis unter Verwendung standardisierter Eingabeprozesse dar, darunter die Kodierung von Diagnosen und Indikationen mit Hilfe des international verwendeten MedDRA (**M**edical **D**ictionary for **R**egulatory **A**ctivities) Katalogs.

Der Ausgang der Schwangerschaft, also Lebendgeburt, SAB oder Schwangerschaftsabbruch sowie das Gestationsalter bei Geburt werden mittels Hazard-Ratios (HR) bzw. Cox-Proportional-Hazard-Modellierung berechnet. Die Auswertung sämtlicher Daten der vorgelegten Studien erfolgte durch Embryotox und wurde mit R Version 2.15 durchgeführt.

Für die Studie zu MS-Medikamenten erfolgte die Rekrutierung exponierter und Kontrollschwangerschaften sowie der Datenexport auch auf die oben beschriebene Weise. Allerdings war die Auswertungsmethodik noch nicht so weit entwickelt, so dass keine Adjustierung der Ergebnisse erfolgte und für die Spontanabortrate nur Crude Rates berechnet wurden.

2. Originalarbeiten

2.1 Auswirkungen einer antirheumatischen Methotrexat Therapie auf den Schwangerschaftsausgang

Das Teratogen Methotrexat kann nach Anwendung in der Schwangerschaft zu einer spezifischen Embryopathie führen, eine Erfahrung, die vor allem durch retrospektive Fallberichte über missglückte Abortversuche bekannt wurde. Da die Risiken nach einer antirheumatischen Dosierung unzureichend untersucht waren, sollte die Studie klären, wie hoch das Fehlbildungsrisiko nach einer versehentlichen in die Schwangerschaft hinein erfolgten low-dose MTX-Therapie ist, ob die Embryopathie auch nach wöchentlicher antirheumatischer Dosierung auftritt und wie hoch das Abortrisiko ist. Sekundäre zu untersuchende Endpunkte waren die Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen, das Gestationsalter bei der Entbindung und das kindliche Geburtsgewicht. In der Regel wird ein Mindestabstand von 3 Monaten zwischen Therapieende und Konzeption empfohlen [47]. Daher sollte die Studie auch klären, ob ein Unterschreiten dieses Zeitabstandes sich negativ auf den Schwangerschaftsausgang auswirkt.

In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie [48] mit Daten von Embryotox und anderen teratologischen Beratungszentren aus dem europäischen Netzwerk ENTIS sowie unserer nordamerikanischen Partnerorganisation OTIS haben wir die Verläufe von insgesamt 1890 Schwangeren ausgewertet. Von diesen gehörten 188 Schwangere der postkonzeptionellen MTX Kohorte an, das heißt, sie hatten MTX mindestens bis zur Konzeption, meistens jedoch in die Frühschwangerschaft hineingenommen. 136 bildeten die präkonzeptionelle Kohorte, die ihre Therapie in dem Zeitfenster von 12 Wochen bis 1 Tag vor Konzeption beendet hatte. Ihnen wurden zwei Vergleichsgruppen gegenübergestellt: eine mit ähnlichen Erkrankungen, aber ohne MTX-Medikation, möglicherweise jedoch mit einer alternativen antirheumatischen Therapie (n=459; im Folgenden: erkrankte Vergleichsgruppe) und eine weitere, die weder mit MTX noch mit anderen immunmodulatorischen Medikamenten behandelt worden war und keine chronisch inflammatorischen bzw. Autoimmunkrankheiten aufwies (n=1107; im Folgenden: gesunde Vergleichsgruppe). Schwangere mit bösartigen Erkrankungen und solche, die starke Teratogene (Acitretin, Isotretinoin, MMF, Thalidomid, Valproat) oder fetotoxische Arzneistoffe (Angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEI] oder AT1 Rezeptor Antagonisten [Sartane] im 2./3. Trimenon) eingenommen hatten, wurden aus allen Kohorten ausgeschlossen. Der Studienzeitraum umfasste die Jahre 1994 bis 2011, und die Erfassung musste prospektiv erfolgt sein.

Die mediane wöchentliche MTX Dosis lag in der postkonzeptionellen Kohorte bei 10 mg/Woche (Spanne 1,9 bis 30 mg; interquartil range [IQR] 8,8; 15,0) und in der präkonzeptionellen bei 15 mg/Woche (Spanne 2,5; 30 mg; IQR 10,0; 17,5). Die maximale Dosis von 30 mg wöchentlich wurde in jeder der beiden Kohorten nur einmal angewandt. In der postkonzeptionellen Gruppe betrug die

mediane Dauer der MTX-Exposition 4,3 Wochen nach letzter Regel (LR). In der präkonzeptionellen Gruppe beendeten 50% der Patientinnen ihre MTX Therapie in dem Zeitfenster von zwei Wochen vor bis einen Tag vor Konzeption. Die meisten Schwangeren in den MTX Kohorten (62,3%) und der erkrankten Vergleichsgruppe (57,7%) litten an RA, gefolgt von Psoriasis/Arthritis (10,8%; 9,2%), SLE (5,9%; 9,8%), CED (4,6%; 7,8%), M. Bechterew (4,0%; 7,2%) und anderen Erkrankungen. Da mehr als die Hälfte der Frauen mit MTX-Therapie mit weiteren DMARDs oder /und Glukokortikoiden während der Schwangerschaft behandelt worden war, wurde dies bei der Berechnung aller Endpunkte mitberücksichtigt. Mittels PS-Stratifizierung konnten Unterschiede bei mütterlichen Charakteristika zwischen den Kohorten in der statistischen Analyse berücksichtigt werden, so dass einer Verzerrung der Ergebnisse entgegengesteuert wurde.

Das bemerkenswerteste Ergebnis der Studie ist das hohe Spontanabortrisiko von 42,5% (kumulierte Inzidenzberechnung; 95% Konfidenzintervall [KI] 29,2-58,7) in der postkonzeptionellen Kohorte, ein im Vergleich zu allen anderen Kohorten statistisch deutlich signifikantes Ergebnis. Demgegenüber betrug dies Risiko in der präkonzeptionellen MTX Gruppe 14,4%, in der erkrankten Vergleichsgruppe 22,5% und in der gesunden Vergleichsgruppe 17,3%.

Große Fehlbildungen traten in der postkonzeptionellen MTX-Gruppe (7 von 106 [6,6%]) signifikant häufiger auf als in der gesunden Vergleichsgruppe (29 von 1001 [2,9%]) (adjustiertes OR 3,1 [95% KI 1,03 – 9,5]). Zwar bestand auch ein deutlicher Unterschied zur erkrankten Vergleichsgruppe (14 von 393 [3,6%]), dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (adjustiertes OR 1,8 [95% KI 0,6-5,7]). Ganz anders die Fehlbildungshäufigkeit in der präkonzeptionellen MTX Gruppe (4 von 114 [3,5%]), die sich nicht nennenswert von den beiden Vergleichsgruppen unterschied. Es ist bemerkenswert, dass es in keiner der MTX-Kohorten ein Kind oder einen Feten mit Fehlbildungen im Sinne einer charakteristischen MTX-Embryopathie gab.

Auffallend war der hohe Anteil abgebrochener Schwangerschaften (n=49) in der postkonzeptionellen MTX-Gruppe von 33,1% (nach kumulierter Inzidenzberechnung). Die Mehrzahl wurde aus Furcht vor einem behinderten Kind oder aus sozialen bzw. wegen anderer mütterlicher Gründe abgebrochen; vier Schwangerschaften wurden jedoch wegen fetaler Fehlbildungen beendet. Diese sind in der Berechnung der Fehlbildungsrate eingeschlossen. Auch in der präkonzeptionellen MTX-Kohorte war der Anteil abgebrochener Schwangerschaften mit 14,1% (nach kumulativer Inzidenzberechnung) höher als in der gesunden Vergleichsgruppe (adj. HR 2,4% [95% KI 1,1-5,6]). Bei der Analyse der anderen Endpunkte, des Gestationsalters bei der Entbindung und dem Geburtsgewicht, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der präkonzeptionellen MTX-Gruppe und den anderen Kohorten.

Zusammenfassend, eine präkonzeptionell beendete mütterliche low-dose MTX Therapie führte zu keinem Anstieg pathologischer Schwangerschaftsausgänge. Wurde die Therapie dagegen über die

Konzeption hinaus fortgesetzt, kam es zu einem deutlichen Anstieg der Spontanabortrate und zu - im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe - signifikanten Erhöhung der Rate großer Fehlbildungen. Eine charakteristische MTX-Embryopathie wurde nicht beobachtet.

Mit diesen Ergebnissen kann die Empfehlung, die Therapie drei Monate vor der Konzeption zu beenden, nicht gestützt werden. Im Falle einer postkonzeptionell erfolgten low-dose MTX Therapie sollte diese jedoch sofort beendet und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.** *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.38368>

2.2 Kein Hinweis für negative Auswirkungen einer väterlicher low-dose Methotrexat-Therapie auf den Schwangerschaftsausgang

Die Sorge, dass möglicherweise auch vom Vater eingenommene Arzneimittel eine schädigende Wirkung auf den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang haben könnten, ist gewachsen. Im Fokus stehen besonders immunsuppressive bzw. zytotoxische Substanzen. In der Regel wird daher nach väterlicher low-dose MTX Therapie - wie nach mütterlicher auch - ein Abstand von mindestens drei Monaten bis zur Empfängnis empfohlen. In der Fachinformation zu Lantarel® heißt es: „Es ist zu berücksichtigen, dass die optimale Zeitspanne zwischen Beendigung der Methotrexat-Behandlung eines Partners und einer Schwangerschaft nicht genau bekannt ist. Veröffentlichte Literaturempfehlungen zu den Zeitabständen variieren zwischen 3 Monaten und 1 Jahr.“ Die vorliegenden veröffentlichten Erfahrungen, die sich auf Fallberichte und Fallserien erstreckten, stützen mehrheitlich diese mehr auf theoretischen Erwägungen beruhende Empfehlung einer mindestens dreimonatigen Therapiepause nicht [49;50].

Das Ziel unserer prospektiven Kohortenstudie [51] war es zu untersuchen, ob eine väterliche low-dose MTX Therapie vermehrt zu ungünstigen Schwangerschaftsausgängen führt.

Zwischen 1995 und Anfang 2012 konnten 113 Schwangerschaftsverläufe, die im Anschluss an eine Beratung durch Embryotox zum möglichen Risiko einer väterlichen low-dose MTX-Therapie rekrutiert worden waren, prospektiv erfasst und erfolgreich nachverfolgt werden. Als exponiert galt, wer im Zeitfenster von drei Monaten vor (n=19) oder bis zur Empfängnis und darüber hinaus (n=94) therapiert worden war. Die Vergleichsgruppe bestand aus 412 nicht-exponierten Vätern. Jedem exponierten Fall waren mittels PS circa 600 passende Kontrollen aus dem Embryotox Datenpool zugeordnet worden, aus denen dann bis zu vier Vergleichsfälle zufällig gezogen wurden. Ausschlusskriterien für beide Kohorten waren eine mütterliche rheumatische Erkrankung bzw. Autoimmunkrankheit, eine mütterliche antiepileptische Therapie, sowie eine mütterliche Behandlung mit starken teratogenen Arzneistoffen oder fetotoxischen Substanzen, ferner eine maligne Erkrankung eines der beiden Elternteile.

Die Hälfte der Väter aus der MTX Kohorte wurde wegen RA behandelt und fast 30% wegen Psoriasis bzw. psoriatischer Arthritis, gefolgt von ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn und anderen Erkrankungen. Die mediane Dosis betrug 15 mg/Woche (IQR 10-20). Weitere von den Vätern eingenommene Arzneistoffe waren Glukokortikoide (n=20), Biologika (n=15), nicht-steroidale Antirheumatika bzw. Cox2-Inhibitoren (n=12), Leflunomid (n=11) und anderes mehr wie Antihypertensiva (n=2), Phenprocoumon (n=1) oder Atorvastatin (n=1). Eine Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie erfolgte bei den paternal exponierten Schwangerschaften mit 10,6% nur geringfügig häufiger als in der Vergleichsgruppe (8,7%).

Es fanden sich bei keinem der untersuchten Endpunkte signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten: In der väterlichen MTX Kohorte betrug das OR für grobstrukturelle Fehlbildungen 1,02 (95% KI 0,16-6,57) und das für de novo entstandene Chromosomenstörungen 2,06 (95% KI; 0,27-15,8). Die kumulative Inzidenz für Spontanaborte lag bei 21,4% im Vergleich zu 22,4% in der Kontrollgruppe. Auch die Resultate bezüglich des Schwangerschaftsalters bei Entbindung (HR 0,94; 95% KI 0.74-1.19) sowie des Geburtsgewichts differierten nicht wesentlich. Aus Furcht vor einer möglicherweise schädigenden Arzneiwirkung wurden in der väterlichen MTX Gruppe mit 13,4% kumulativer Inzidenz mehr Schwangerschaften abgebrochen als in der Vergleichskohorte (8,5%), ein Unterschied, der statistisch jedoch nicht signifikant war (HR 1,69; 95% KI 0,81-3,51).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in unserer Studie eine um die Konzeption herum erfolgte väterliche low-dose MTX Therapie weder zu einem deutlichen Anstieg des Fehlbildungs- oder Fehlgeburtsrisikos führte noch mit einem signifikant höheren Risiko für de novo entstandene chromosomale Störungen assoziiert war.

Die Empfehlung an werdende Väter, low-dose MTX vor der Konzeption abzusetzen, wird mit den Ergebnissen unserer Studie nicht gestützt.

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390. Supplementary Table S1 <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390. Supplementary Table S2 and Figure S2 <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390. Supplementary Table S3
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390. Supplementary Table S4 <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/53/4/757>

2.3 Auswirkungen einer TNF-alpha Inhibitoren Therapie im 1. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang

TNF- α Inhibitoren sind für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Formen von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie RA oder M. Crohn zugelassen. Die fünf TNF- α Blocker Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab sind besonders bei schweren Krankheitsverläufen indiziert oder nach Versagen konventioneller DMARDs. Aufgrund ihrer hohen Molekülmasse, die einen relevanten plazentaren Übergang in der ersten Schwangerschaftshälfte unwahrscheinlich erscheinen lässt, wurden sie schon mit Markteinführung als relativ sicher in der Frühschwangerschaft angesehen. Anders stellt sich dagegen die Situation in der späteren Schwangerschaft dar, die nicht Gegenstand dieser Studie war. Nach der 20. SSW kommt es – insbesondere bei den „full antibodies“ – über den Fc Rezeptor zu einem zunehmenden aktiven transplazentaren Transport, der zu therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen beim Neugeborenen führen kann.

Inzwischen liegen zumindest zu Adalimumab, Infliximab, eingeschränkter zu Etanercept (z.B. [52]) und jüngst auch zu Certolizumab [53] Fallserien und Studien zur Verträglichkeit im 1. Trimenon vor. Auch wenn in einer kleinen Zahl von Publikationen über Fehlbildungen berichtet wurde, so waren diese heterogen und wiesen kein spezielles Muster auf. Anzahl eingeschlossener Schwangerschaften und Qualität dieser Daten reichen jedoch nicht aus, um die Sicherheit dieser Arzneistoffgruppe zu belegen.

Das Ziel unserer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie [54] war es, die Risiken für Fehlbildungen und Fehlgeburten nach mütterlicher TNF- α Inhibitor Therapie im 1. Trimenon zu analysieren. Nachrangige Fragestellungen waren die Risiken für Frühgeburtlichkeit, reduziertem Geburtsgewicht und die Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften. Unsere Hypothese war, dass TNF- α Inhibitoren im 1. Trimenon keinen negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang haben, so dass wir hofften, einen weiteren Beleg für die Sicherheit ihrer Anwendung während der embryonalen Organogenese erbringen zu können.

Elf Zentren aus neun Ländern, die im europäischen Netzwerk ENTIS organisiert sind und ähnliche Arbeitsweisen und Erhebungsmethoden wie Embryotox haben, beteiligten sich an der Studie. Eine Schwangerschaft galt als exponiert, wenn mindestens eine Injektion im 1. Trimenon stattgefunden hatte, definiert als der Zeitraum zwischen erstem Tag der LR und Woche 12 (nach LR). Die Vergleichsgruppe bestand aus nicht-exponierten Schwangeren, die sich wegen anderer Fragestellungen an ein teratologisches Beratungszentrum gewandt hatten. Das Spektrum dieser Anfragen reichte von Haare färben, akuten Infektionen bis hin zu Asthma und Depression. Schwangere mit malignen Erkrankungen und solche, die mit starken Teratogenen (Acitretin,

Isotretinoin, MMF, Thalidomid, Valproat) oder fetotoxischen Substanzen (ACEI und Sartane im 2./3. Trimenon) behandelt worden waren, waren aus beiden Kohorten ausgeschlossen. Low-dose MTX als Begleitmedikation führte nicht zum Ausschluss.

Es konnten 495 abgeschlossene exponierte Schwangerschaftsverläufe aus den Jahren 1998 bis 2013 identifiziert werden, darunter 172 mit Adalimumab, 168 mit Infliximab, 140 mit Etanercept, 7 mit Certolizumab und 3 mit Golimumab Exposition sowie fünf Schwangerschaften mit Doppelexpositionen (3x Adalimumab plus Etanercept und 2x Adalimumab plus Infliximab). Ihnen wurde eine Vergleichsgruppe von 1532 Schwangeren aus dem gleichen Zeitraum und den jeweiligen Zentren gegenübergestellt.

Fast die Hälfte der Exponierten wurde wegen CED (48,1%) und ein knappes Drittel wegen RA (26,9%) behandelt, wobei es große Unterschiede zwischen den fünf Substanzen gab. Etanercept war beispielsweise entsprechend der zugelassenen Indikation zu 70% wegen RA verschrieben worden, während Infliximab hauptsächlich wegen CED (86%) verordnet worden war. Auch die Therapiedauer während der Schwangerschaft unterschied sich: Der Median für die letzte Applikation betrug bei Infliximab 22,6 SSW (IQR 5,0 – 32,0), bei Adalimumab 7,4 SSW (IQR 4,0 – 24,0) und 5,0 Wochen bei Etanercept (4,0 – 7,4).

Für alle Analysen wurde berücksichtigt, dass fast die Hälfte der exponierten Schwangerschaften mit weiteren DMARDs behandelt worden war, darunter auch low-dose MTX, das bei 7,5% der Exponierten vertreten war.

In der TNF- α Inhibitor Gruppe wurden signifikant mehr große Fehlbildungen (21/421 [5%]) als in der Vergleichsgruppe (21/1385 [1,5%]) (adjustiertes OR 2,20 [95% KI 1,01 – 4,8]) gefunden, ein Ergebnis für das die Komedikation mit low-dose MTX und anderen DMARDs nicht verantwortlich war. Die Aufteilung nach Substanzen ergab 6,0% grobstrukturelle Fehlbildungen nach intrauteriner Adalimumab Exposition, 4,5% nach Infliximab und 5,4% nach Etanercept Exposition. Es zeigte sich allerdings kein Fehlbildungsmuster. Das Risiko für SAB unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Kohorten, dafür war die Wahrscheinlichkeit für einen Schwangerschaftsabbruch in der Exponiertengruppe höher. Auch ein Anstieg der Frühgeborenenrate und ein zwar normales, aber im Gegensatz zur Vergleichsgruppe signifikant geringeres Geburtsgewicht wurden beobachtet.

Aufgrund dieser Studienergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden, dass TNF- α Inhibitoren das Risiko für ungünstige Schwangerschaftsverläufe moderat erhöhen. Vor dem Hintergrund bisheriger Veröffentlichungen und den Ergebnissen unserer Studie ist Infliximab derzeit der TNF- α Inhibitor mit den meisten Erfahrungen in der Schwangerschaft. Die negativen Auswirkungen einer unzureichend therapierten Autoimmunerkrankung für die Mutter, den Schwangerschaftsverlauf und das Ungeborene bedenkend, muss eine gut eingestellte chronisch inflammatorische Erkrankung mit niedrigen

Entzündungsparametern oberstes Ziel sein. Bei Fehlen von verträglicheren Alternativen erscheint uns eine Therapie mit TNF- α Inhibitoren in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung im Einzelfall akzeptabel.

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres., Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. **Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.** Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>

2.4 Teratogenität von Mycophenolat in einer prospektiven Studie des europäischen Netzwerks ENTIS bestätigt

Mycophenolatmofetil (MMF) und sein aktiver Metabolit Mycophenolsäure (MPA) hatten sich bereits in experimentellen Studien an Ratten und Kaninchen in Dosierungen als teratogen erwiesen, die den therapeutischen beim Menschen glichen. Auch wenn bis heute die Erfahrungen beim Menschen gering sind, legten nicht nur Fallberichte, sondern auch sog. post-Marketing Surveillance Daten des Herstellers Roche, sowie Auswertungen von Transplantationsregistern teratogene Effekte von MMF nahe. Vor allem wurden Mikrotie, eine Atresie des äußeren Gehörgangs, Lippen-/Kiefer-/Gaumenspalten, Herzfehler, Koloboma, weitere Anomalien des Auges und seltener andere Fehlbildungen beschrieben. Die bisher publizierten Fallberichte und -serien erlaubten jedoch noch keine Aussage zur Häufigkeit der (spezifischen) Fehlbildungen nach MMF/MPA-Anwendung in der Schwangerschaft.

Unser Ziel war es, prospektiv erfasste Schwangerschaften aus dem europäischen Netzwerk ENTIS auszuwerten und die Häufigkeit von Fehlbildungen, insbesondere die der MMF/MPA Embryopathie, und das Spontanabortrisiko abzuschätzen. An unserer Studie [55] beteiligten sich 11 Zentren, die Datensätze von Schwangerschaftsverläufen aus den Jahren von 1998 bis Juni 2011 bereitstellten. Eine Schwangerschaft galt als exponiert, wenn MMF/MPA zu irgendeinem Zeitpunkt nach dem 1. Tag der LR eingenommen worden war – unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung.

Insgesamt konnten 57 abgeschlossene, prospektiv erfasste Schwangerschaften in die Studie eingeschlossen werden, von denen 22 MMF/MPA wegen erfolgter Organtransplantation einnahmen, 23 wegen SLE und 12 wegen anderer Autoimmunerkrankungen. Die meisten waren mit MMF behandelt worden, nur 5 Patientinnen hatten MPA erhalten. Die Therapie wurde in mehr als 75% der Fälle vor der 8. SSW (nach LR) beendet. Eine Behandlung mit anderen Teratogenen – jeweils einmal Valproinsäure und Phenobarbital – fand nur bei zwei Frauen statt. Allerdings erhielten 43 Patientinnen ein oder mehrere weitere immunsuppressive Arzneistoffe; dies war Prednison in niedriger Dosierung von 5-10 mg/d bei 37 Frauen. Glukokortikoide stellten somit die häufigste Begleitmedikation dar.

Von den 57 Schwangerschaften endeten 16 als SAB, 12 wurden abgebrochen, und 29 Kinder wurden lebend geboren. Eine Berechnung kumulativer Inzidenzen ergab ein Spontanabortrisiko von 45%. Nur 3 der 16 Frauen mit SAB hatten zuvor schon einen solchen erlitten und 6 von ihnen waren wegen SLE therapiert worden. Von den 12 Schwangerschaftsabbrüchen wurden zwei wegen fetaler Auffälligkeiten durchgeführt, der Rest aus persönlichen Gründen (n=8) oder wegen der Schwere der mütterlichen Erkrankung (n=2). Bei 6 der 29 lebendgeborenen Kinder konnten grobstrukturelle Fehlbildungen festgestellt werden. Zusammen mit den beiden auffälligen Feten aus den abgebrochenen Schwangerschaften ergibt sich daraus eine Fehlbildungsrate von 26% (8/31).

Wenigstens vier der Kinder/Feten zeigten Auffälligkeiten, die konsistent mit einer MMF-Embryopathie sind.

Die Risiken nach MMF/MPA-Therapie in der Schwangerschaft konnten in dieser kleinen prospektiven Studie erstmalig quantifiziert werden. Es zeigte sich ein hohes Spontanabortrisiko mit einer kumulativen Inzidenz von 45%, was mindestens einer Verdoppelung des Basisrisikos entspricht. Die erhöhte Rate für grobstrukturelle Fehlbildungen von 26% entspricht in etwa der des „National Transplantation Pregnancy Registry“ nach MMF Exposition (23%), obwohl in letzterem auch retrospektive Daten eingeschlossen waren [56]. Dies könnte eine Überrepräsentation von auffälligen Schwangerschaftsverläufen bedeuten.

MMF und MPA sollten vor einer Schwangerschaft ab – bzw. umgesetzt werden. Wird dennoch in eine Schwangerschaft hinein behandelt, so ist die Therapie möglichst auf ein besser erprobtes verträglicheres Immunsuppressivum umzustellen. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte angeboten werden.

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, **Weber-Schoendorfer C**, Schaefer C. **Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services**. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

2.5 Multiple Sklerose, immunmodulatorische Therapie und Schwangerschaftsoutcome

In einer prospektiven Kohortenstudie [57] wurde die Verträglichkeit von Glatirameracetat und Interferon- β in der Schwangerschaft untersucht. Aus dem Datenpool von Embryotox konnten 69 Interferon- β und 31 Glatirameracetat exponierte abgeschlossene Schwangerschaftsverläufe aus den Jahren 1996 bis 2007 identifiziert werden und mit einer nicht-exponierten Krankheitsgruppe (n=64) sowie einer nicht an MS erkrankten Kohorte Schwangerer (n=1556) verglichen werden. Voraussetzung für den Studieneinschluss in die Exponiertengruppe war eine Glatirameracetat oder Interferon- β Therapie nach LR. Alle Schwangeren, die eindeutig teratogene Arzneistoffe eingenommen hatten, waren aus den Kontrollkohorten ausgeschlossen. Hauptfragestellung war die Rate grobstruktureller Fehlbildungen. Verglichen wurden auch das Spontanabortrisiko, das Risiko für Frühgeburtlichkeit und das Geburtsgewicht.

Im Median wurde Glatirameracetat bis zur SSW 6,9 injiziert und Interferon- β bis Woche 8,8. Interessanterweise bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines mit Glukokortikoiden behandelten MS-Schubs während der Schwangerschaft: Ein solcher trat bei 9,7% der Glatirameracetat therapierten, bei 11,6% der Interferon- β therapierten Schwangeren auf und war mit 31% am höchsten in der Krankheitsvergleichsgruppe. Auch Immunglobuline wurden deutlich häufiger (14%) in der erkrankten Kontrollkohorte verabreicht als bei Glatirameracetat (0%) oder Interferon- β (1,5%) therapierten Schwangeren.

Dagegen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit grobstruktureller Fehlbildungen zwischen den Kohorten analysiert werden.

Die SAB-Rate unterschied sich ebenfalls nicht wesentlich; lediglich in der Subgruppe der Interferon- β 1b exponierten Schwangerschaften ereignete sich mit 27,8% häufiger eine Fehlgeburt. Allerdings wurde der Erstkontakt mit Embryotox zu unterschiedlichen SSW – gleichbedeutend mit dem Studieneintritt der Patientinnen – bei der Berechnung der Spontanabortrate noch nicht berücksichtigt, und es wurden nur „crude rates“ berechnet, keine kumulativen Inzidenzen. Da die Spontanabortrate jedoch zu Beginn einer Schwangerschaft am höchsten ist und mit ihrem Fortschreiten abnimmt, sollte dies, wie es inzwischen bei Embryotox Standard ist, auch statistisch berücksichtigt werden.

Die reif-geborenen „Interferon-Babys“ waren signifikant leichter als die reifgeborenen Neugeborenen beider Kontrollgruppen, auch wenn das durchschnittliche Geburtsgewicht der Interferon-Kinder mit 3233 g im normalen Bereich lag. Ein geringeres Geburtsgewicht wurde auch bei den Neugeborenen analysiert, deren Mütter einen Schub während der Schwangerschaft erlitten hatten. Dies könnte als Folge der Glukokortikoid-Medikation interpretiert werden. Da diese jedoch nur über 3-5 Tage appliziert wird, erscheint es wahrscheinlicher, einen Einfluss der exazerbierten Erkrankung auf die fetale Gewichtsentwicklung anzunehmen.

In unserer Studie konnten wir keine bedeutsamen negativen Auswirkungen einer intrauterinen Interferon- β oder Glatirameracetat Therapie auf das Ungeborene bzw. den Schwangerschaftsausgang ermitteln. Allerdings war die Fallzahl exponierter Schwangerschaften relativ gering. Spätere Studien fanden jedoch ähnlich ermutigende Ergebnisse (Überblick in [58]).

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. Mult Scler. 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. Mult Scler. 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler.* 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler.* 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler.* 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. Mult Scler. 2009

Sep;15(9):1037-42.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106543>

3. Diskussion

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, das Risiko ausgewählter immunmodulatorischer Arzneimittel in der Schwangerschaft zu präzisieren. Untersucht wurden die Auswirkungen einer antirheumatischen Therapie mit MTX, MMF oder TNF- α -Inhibitoren sowie einer Therapie von Interferon- β und Glatirameracetat bei MS auf das Ungeborene und den Schwangerschaftsverlauf.

Nach einer low-dose MTX Therapie des Vaters kurz vor Konzeption oder zum Zeitpunkt der Empfängnis und darüber hinaus wurden keine erhöhten Risiken für auffällige Schwangerschaftsverläufe beobachtet. Dies traf auch auf eine ausschließliche präkonzeptionelle MTX-Therapie der Mutter zu. Eine mütterliche MTX- oder MMF-Therapie ins 1. Trimenon hinein führte zu erhöhten Spontanabort- und Fehlbildungsraten, während die Anwendung der TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab oder Etanercept im 1. Trimenon keine Hinweise auf erhebliche embryotoxische Effekte erbrachte. Dies trifft auch auf die zur Behandlung der MS eingesetzten Wirkstoffe Interferon- β und Glatirameracetat zu. Die Ergebnisse dieser Studien sollen im Folgenden unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte kritisch erörtert werden.

3.1. Fehlbildungsrate

Bei der Abschätzung des Fehlbildungsrisikos in Beobachtungsstudien muss bedacht werden, dass unzureichend untersuchte oder verdächtige Arzneistoffe meist nach Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt werden. Die mütterliche low-dose MTX Therapie wurde von daher nur in wenigen Ausnahmen während des gesamten 1. Trimenons durchgeführt, und auch MMF sowie die MS-Arzneimittel wurden lediglich von einer Minderheit während der gesamten Organogenese eingenommen. Allein bei Infliximab erfolgte die Arzneitherapie mehrheitlich während des gesamten 1. Trimenons. Bei Adalimumab lagen bei 50% der Schwangerschaften relevante Wirkstoffkonzentrationen im ganzen 1. Trimenon vor, bei Etanercept handelte es sich lediglich um eine Minderheit von 23%. Wenn nur ein Teil der exponierten Schwangerschaften während der gesamten Embryogenese exponiert ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das „wahre“ Fehlbildungsrisiko höher liegt; denn verlässliche Aussagen sind nur für das jeweilige exponierte Zeitfenster möglich.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus der Klassifizierung der angeborenen Auffälligkeiten in sog. „minor“ oder „major birth defects“. Kleine Anomalien werden inkonsistent berichtet, weswegen diese üblicherweise aus der Berechnung der Fehlbildungsrate ausgeschlossen werden. Da genetisch verursachte Störungen nicht Folge einer mütterlichen medikamentösen Therapie sind, fließen sie ebenfalls nicht in diese Analyse ein. Der besseren Transparenz und Nachvollziehbarkeit wegen

erfolgte die Einteilung der Fehlbildungen zuletzt entsprechend der Kodierungstabellen von EUROCAT – wohl wissend, dass diese für die epidemiologische Erfassung angeborener Auffälligkeiten in verschiedenen Regionen über die Zeit angelegt sind und nicht in Gänze den Anforderungen prospektiver Beobachtungsstudien von teratologischen Beratungszentren entsprechen. Eine Differenzierung zwischen kleiner und großer Fehlbildung kann trotz bestehender Richtlinien im Einzelfall schwierig sein; denn diese bilden nicht jede klinische Situation ausreichend ab. In unseren Studien wurden angeborene Auffälligkeiten von zwei unabhängigen Wissenschaftlern, die der Exposition gegenüber geblendet waren, nach vorher vereinbarten Kriterien (z.B. EUROCAT) klassifiziert. Bei Nicht-Übereinstimmung wurde zwischen ihnen ein Konsens nach Diskussion hergestellt.

Methotrexat: Eine weitere Überlegung im Hinblick auf eine möglicherweise über den von uns ermittelten 6,5% liegende „wahre“ Fehlbildungsrate ist, dass sich unter den 49 Schwangerschaftsabbrüchen auch Embryonen mit Fehlbildungen verborgen haben könnten. Vier Schwangerschaften wurden wegen fetaler Fehlbildungen abgebrochen, die in die Berechnung der Fehlbildungsrate einfließen. Die Mehrzahl der Abbrüche erfolgte aus psychosozialen /persönlichen Gründen, ein nicht unerheblicher Teil aus Furcht vor schädigenden Auswirkungen von MTX. Zwar werden Embryonen ohne einen entsprechenden Verdacht in der Regel nicht obduziert, doch andererseits gibt es keinen hinreichenden Grund, warum die pränatale Ultraschalldiagnostik weniger sorgfältig bei MTX exponierten Embryonen durchgeführt worden sein soll als bei denen der Vergleichsgruppe. Diese Unsicherheit ergibt sich auch für unsere 57 MMF/MPA exponierten Schwangerschaften mit 12 Abbrüchen, darunter zwei wegen fetaler Pathologien.

TNF- α Inhibitoren: Obwohl nur in der Subgruppe des TNF- α Inhibitor Infliximab die Exposition mehrheitlich während des gesamten 1. Trimenons stattfand, ergaben sich hinsichtlich der Fehlbildungsrate zwischen den drei Hauptvertretern kaum Unterschiede. Diese betrug 4,5% nach Infliximab, 6,0% nach Adalimumab und 5,4% nach Etanercept Behandlung. Aufgrund ihres Molekulargewichts von mehr als 140 KDa wird nur ein äußerst geringer passiver plazentarer Transfer im 1. Trimenon angenommen, so dass eine direkte Schädigung des Embryos unwahrscheinlich erscheint.

Allerdings sind indirekte Einflüsse, zum Beispiel über Einwirkungen auf die Plazenta denkbar. Darüber hinaus scheint TNF- α eine duale Rolle während der Embryogenese zu spielen, wie durch tierexperimentelle Forschung aufgezeigt werden konnte [59]. Auf der einen Seite führt TNF- α zur Aktivierung von Abwehrmechanismen, andererseits zum embryonalen Zelltod [59]. Es ist demnach nicht gänzlich auszuschließen, dass eine Hemmung von TNF- α zur Weiterentwicklung von Feten mit großen Fehlbildungen und so zu einer erhöhten Fehlbildungsrate führt. Ein weiterer denkbarer Schädigungsmechanismus wird von Gulbis et al.[60] diskutiert: Die Flüssigkeit in der Chorionhöhle

stellt ein Transsudat des mütterlichen Serums dar und weist eine ähnliche Proteinverteilung wie dieses auf. Damit finden sich auch Immunglobuline in der Flüssigkeit, und es ist zu vermuten, dass monoklonale IgG Antikörper auf demselben Weg in die Chorionflüssigkeit gelangen können.

Ein Detektionsbias kann als mögliche Erklärung für die nicht erwartete erhöhte Fehlbildungsrate durch TNF- α Inhibitoren diskutiert werden. Da sie jedoch als wenig suspekt eingeschätzt werden, erscheint es eher unwahrscheinlich, dass intrauterin exponierte Kinder sorgfältiger prä- und/oder postnatal untersucht wurden und deshalb die erhöhte Fehlbildungsrate beobachtet wurde.

In der Vergleichskohorte wurde eine Rate von 1,5% für grobstrukturelle Fehlbildungen ermittelt, ein überraschend niedriger Wert, der unter dem von EUROCAT publizierten für nicht-chromosomale Fehlbildungen (2,2%) liegt [6]. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,01 liegt, ist zu diskutieren, ob das signifikante Ergebnis der niedrigen Fehlbildungsrate unserer Vergleichskohorte geschuldet ist. Dem kann entgegenggehalten werden, dass die Vergleichsschwangerschaften zufällig aus einem großen Datenpool gezogen wurden und auf Unterschiede bei mütterlichen Charakteristika adjustiert wurde, so dass zumindest ein Teil der Verzerrungen ausgeglichen wurde. Das adjustierte OR beträgt 2,2, während das nicht adjustierte (crude OR) bei 3,5 liegt.

Eine gerade erschienene Register-basierte Studie aus Dänemark und Schweden bestätigt in gewisser Weise unser Ergebnis von 5% für grobstrukturelle Fehlbildungen nach TNF- α Inhibitor Therapie. Einschlusskriterium war eine Rezepteinlösung für Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Golimumab innerhalb von 90 Tagen vor und 90 Tagen nach LR. In dieser Studie wurden 683 anti-TNF- α exponierte Schwangerschaften, unter ihnen 435 Verläufe mit Exposition im 1. Trimenon, mit einer erkrankten Vergleichsgruppe verglichen. Die Rate großer Fehlbildungen betrug 6,3% in der Gesamtkohorte exponierter Kinder, 5,7% nach Exposition im 1. Trimenon und 4,7% in der erkrankten Vergleichsgruppe ohne TNF- α Inhibitor Therapie, sowie 4,2% in der Allgemeinbevölkerung. Der statistische Vergleich zwischen der Gesamtkohorte Exponierter und der erkrankten Vergleichsgruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [61]. Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist insofern eingeschränkt als in der skandinavischen Studie die Klassifizierung einer Auffälligkeit als grobstrukturelle Fehlbildung ausgewählten „Q“-Ziffern des ICD-10 Codes folgte, in denen chromosomale Auffälligkeiten ausdrücklich eingeschlossen sind. Allerdings befand sich kein Kind mit einer Chromosomenstörung in der skandinavischen anti-TNF Gruppe.

3.2 Spontanabortrate

SAB können vielerlei Ursachen haben. Ein häufiger Grund sind geschädigte Embryonen, die nicht überlebensfähig sind, doch auch mütterliche Ursachen kommen infrage. In diesem Zusammenhang ist insbesondere der SLE zu nennen, der vermehrt zu Fehlgeburten führt [14].

Die in der MMF-Studie ermittelte kumulative Inzidenz für SAB von 45% könnte beispielsweise durch die Indikation SLE, die in einem Drittel der Schwangerschaften vorlag, wesentlich mit beeinflusst worden sein. Für die maternale MTX-Studie dürfte die Indikation SLE keine Rolle gespielt haben, denn 5,9% SLE erkrankten Frauen in der Studiengruppe standen 9,8% in der gematchten Krankheitsvergleichsgruppe gegenüber.

Die meisten SAB ereignen sich am Anfang der Schwangerschaft, das bedeutet, je weiter eine Schwangerschaft fortschreitet desto mehr nimmt die Wahrscheinlichkeit für einen SAB ab. Embryotox erfasst die Schwangerschaften anlässlich einer Beratung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Ausbleiben der Regelblutung, in der Regel während der Frühschwangerschaft. Dieser „verspätete“ Studieneintritt wird mit Hilfe der modifizierten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier durch die Berechnung kumulativer Inzidenzen berücksichtigt [46]. Allerdings kann diese Methode nicht für SAB korrigieren, die sich vor der Erfassung des frühesten Falls – also meist in der 5. SSW – ereigneten. Dies gilt jedoch gleichermaßen für alle Kohorten.

3.3 Vergleichskohorten

Vergleichskohorten sollten sich von einer Studienkohorte nur im Hinblick auf das Studienmedikament unterscheiden. Diese Anforderung kann in Observationsstudien nicht erfüllt werden. Die Schwangeren der Kohorten können sich in vielen Charakteristika voneinander unterscheiden; deshalb versuchen wir, für Unterschiede bei mütterlichen Charakteristika, die einen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang haben können, durch PS basierte Adjustierung zu korrigieren.

Idealerweise werden eine Vergleichsgruppe mit ähnlichen Krankheiten aber ohne das Studienmedikament (im Folgenden: erkrankte Vergleichsgruppe) und eine gesunde Vergleichsgruppe generiert. Allerdings nimmt die Mehrheit der Schwangeren einer erkrankten Vergleichsgruppe andere Arzneistoffe ein, die unter Umständen auch einen Effekt auf die Schwangerschaft haben. Es ist zudem zu vermuten, dass eine Minderheit, die zwar an einer chronisch entzündlichen Krankheit leidet, aber nicht medikamentös therapiert ist, einen wesentlich leichteren Krankheitsverlauf hat. Auch in dieser Hinsicht entspricht eine erkrankte Vergleichsgruppe in unseren Beobachtungsstudien nicht den Kriterien randomisierter klinischer Studien.

Eine im engen Sinne gesunde Vergleichsgruppe kann durch Embryotox nicht bereitgestellt werden; denn der Kontakt kommt in der Regel wegen einer akuten oder chronischen Krankheit bzw. Befindlichkeitsstörung zustande. Andererseits haben wir auch Anfragen zu Lappalien, wie z.B. zu Haare färben oder zu „Schnupfenmedikamenten“. Würden alle nicht mit dem Studienmedikament exponierte und nicht an beispielsweise Autoimmunkrankheiten leidende Schwangere als „gesunde“ Vergleichsgruppe infrage kommen, könnten für diese Vergleichsgruppe evtl. zu hohe Risiken ermittelt werden, so dass etwaige Risiken des Studienmedikaments unentdeckt blieben.

Innerhalb unserer europäischen Fachgesellschaft ENTIS wurden die Vor- und Nachteile verschiedener Definitionen einer geeigneten Vergleichsgruppe intensiv diskutiert; denn die Auswahl der Kontrollgruppe kann entscheidenden Einfluss für die Signifikanz errechneter Risiken haben. In diesem Zusammenhang verglich Embryotox zwei unterschiedliche Ansätze von Kontrollkohorten hinsichtlich der Risiken SAB, angeborene Fehlbildungen, Schwangerschaftsabbrüche, Frühgeburtslichkeit und des Geburtsgewichts miteinander. In die Kohorte A wurden Schwangere eingeschlossen, die beispielsweise wegen eines „Schnupfenmedikaments“, Haare färben oder wegen einer Penicillintherapie mit Embryotox in Kontakt getreten waren. Ausschlusskriterien für die größere Kontrollkohorte B waren lediglich eine Behandlung mit bekannten teratogenen oder fetotoxischen Arzneistoffen, eine bösartige Erkrankung während der Schwangerschaft und Schwangere der Gruppe A. Abgesehen von der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden [62].

Embryotox folgt seit längerem dem Ansatz, die Kontrollkohorten A und B zusammen als Vergleichsgruppe zu nehmen. Dennoch ist davon auszugehen, dass unsere „gesunde“ Vergleichsgruppe vermutlich nicht die normale schwangere Bevölkerung repräsentiert, deren Eigenschaften allerdings nicht ausreichend definiert sind. Tendenziell werden zum Beispiel teratologische Beratungsstellen eher von gesundheitsbewussten Frauen mit höherem Bildungsabschluss kontaktiert, die ein geringeres Risiko für pathologische Schwangerschaftsausgänge haben [63]. Andererseits dürften Anzahl und Art eingenommener Arzneimittel höher bzw. anders sein als in der allgemeinen schwangeren Bevölkerung (vergleiche [64] mit [65]). Eine kleine ältere Studie hingegen fand kein unterschiedliches Risikoprofil zwischen zwei Gruppen von Frauen mit Epilepsie, von denen ein Teil ein teratologisches Beratungszentrum kontaktiert hatte, der andere Teil jedoch nicht [66].

Der Vorteil der von Embryotox generierten Vergleichsgruppen liegt darin, dass sie auf dieselbe Weise und zeitgleich mit der Studiengruppe prospektiv erfasst werden. Der Datenpool von Embryotox ist so umfangreich, dass auch nach der Definition von Bedingungen, wie beispielsweise Ausschluss teratogener Arzneimittel, eine große Anzahl Vergleichsschwangerschaften bereitsteht, aus denen die im Studienprotokoll festgelegte Zahl von Datensätzen zufällig ausgewählt werden kann.

3.4. Krankheitsaktivität

Mögliche Auswirkungen chronisch entzündlicher Krankheiten auf den Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft wurden bereits unter 1.3 umrissen. Dies betrifft, wie beschrieben, unter Umständen die SAB-Rate, ferner das Geburtsgewicht und das Risiko für Frühgeburtlichkeit. Eine Erhöhung der Fehlbildungsrate wurde jedoch weder bei den Kindern von Müttern mit RA oder CED bzw. MS beobachtet [67-69].

Schweregrad einer Erkrankung oder Krankheitsaktivität werden weder von Embryotox noch von anderen teratologischen Zentren aus dem europäischen Netzwerk routinemäßig erfasst. Auswahl, Dosis und Kombination der mütterlichen immunsuppressiven Medikation können indirekt Hinweise auf die Schwere der mütterlichen Erkrankung liefern. Da das Beratungsspektrum von Embryotox alle akuten und chronischen Krankheiten des reproduktiven Alters der Frau umfasst, müsste aus unterschiedlichen „disease activity scores“ für chronische Krankheiten jeweils einer ausgewählt, aktuell gehalten und in den Routinebetrieb implementiert werden. Zudem müsste die Krankheitsaktivität zu mehreren Zeitpunkten während der Schwangerschaft erhoben werden. Dies ist mit den vorhandenen Ressourcen nicht zu leisten.

In der TNF- α Studie wurde mehr Frühgeburten und Kinder mit einem zwar normalen, aber vergleichsweise geringerem Geburtsgewicht festgestellt. So muss es Gegenstand der Diskussion bleiben, ob diese Ergebnisse Folge der Medikation oder der Erkrankung sind bzw. einer höheren Krankheitsaktivität geschuldet sind; denn mehrheitlich wurde die anti-TNF- α Therapie pausiert. Erschwerend kam hinzu, dass eine erkrankte, jedoch nicht-exponierte Vergleichsgruppe für die TNF- α Inhibitoren – im Gegensatz zu der maternalen MTX-Studie – nicht generiert werden konnte; denn ab 2008 kam es zu einem rasanten kontinuierlichen Anstieg der Beratungen zu dieser Biologikagruppe, der sich bei Embryotox seit 2012 auf ca. 90 abgeschlossene jährliche Schwangerschaftsverläufe einpendelte. Angesichts dessen erschien es schwierig, eine ausreichende Zahl erkrankter nicht-exponierter Vergleichsfälle zu erreichen.

3.5 Möglichkeiten und Grenzen von Beobachtungsstudien zum Arzneimittelrisiko in der Schwangerschaft

Ein teratologisches Zentrum wie Embryotox arbeitet in einem sehr spezialisierten Gebiet der Medizin, kombiniert dabei Beratung und Forschung und profitiert von seinem multidisziplinären Team. Die Nachverfolgung von Schwangerschaften erfolgt im Anschluss an eine individuelle Beratung zum Arzneimittelrisiko und stellt die Basis für spätere Beobachtungsstudien dar. Diese dienen dem

übergeordneten Ziel, neue Teratogene rechtzeitig zu entdecken, deren Risiken zu spezifizieren und die Therapiesicherheit für nicht-verdächtige Arzneistoffe zu erhöhen [11].

Teratologische Beratungsstellen bieten die einmalige Möglichkeit, prospektive Observationsstudien auch zu relativ selten verordneten oder recht neuen Arzneistoffen zu generieren und mit einer Gruppe von Schwangeren, die das Studienmedikament nicht eingenommen haben, aber auf die gleiche Art und Weise „rekrutiert“ wurden, zu vergleichen. Der Vorteil besteht auch aus einer zeitnahen Erfragung der Arzneimittel inklusive der entsprechenden Therapiedaten, so dass validere Daten diesbezüglich vorhanden sind, als wenn Wochen oder auch Monate nach der Entbindung versucht wird, diese Angaben zu ermitteln wie es in einigen Registerstudien der Fall ist.

In prospektiven Beobachtungsstudien können alle Arten eines Schwangerschaftsverlaufs und –ausgangs analysiert und quantifiziert werden. Das strukturierte Interview und der Nachverfolgungsfragebogen erlauben es, eine Vielzahl von möglichen Konfoundern zu erfassen. Damit kann entweder a priori die Auswahl der Vergleichsgruppe in Bezug auf wichtige Kriterien „gematcht“ erfolgen - wie bei unserer väterlichen MTX-Studie – oder die Ergebnisse werden durch die Berücksichtigung potentieller Konfounder adjustiert – wie bei der maternalen MTX und der TNF- α Inhibitor Studie. Aufgrund hochmotivierter Mütter, die in aller Regel dankbar für die qualifizierte, prompte und kostenlose Beratung sind, ist die Zahl nicht beantworteter Fragebögen gering. Die Non-Responder Rate liegt um die 20%. Da teratologische Beratungsstellen weltweit nach einem ähnlichen Konzept arbeiten, ist es möglich, die Daten zu kombinieren, um so zu einer größeren und damit aussagekräftigen Studienkohorte zu kommen. Innerhalb von ENTIS wurde lange über die zu erfassenden anamnestischen Angaben diskutiert, über die inzwischen weitgehende Einigkeit erzielt wurde.

Die Grenzen von Observationsstudien wurden bereits teilweise beschrieben. Die Schwangeren-Population eines teratologischen Beratungszentrums bildet nicht die Gesamtheit der Schwangeren eines Landes ab. Nur für erhobene bzw. bekannte Konfounder kann adjustiert werden. Embryotox verschickt seine Nachverfolgungsfragebögen 8 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin; Fehlbildungen, die erst später diagnostiziert werden, können so nicht erfasst werden. Vor allem aber ist die Anzahl exponierter Schwangerschaften limitiert, die abhängig von der Substanz und Länge des erfassten Zeitraums in der Regel zwischen 100 und 1000 liegt. Ausgehend von einem Basisrisiko von 3% für grobstrukturelle Fehlbildungen und einer Power von circa 80% lässt sich mit solchen Fallzahlen lediglich eine zwei- bis dreifach erhöhte Fehlbildungsrate detektieren. Eine Risikoerhöhung für seltene spezielle Fehlbildungen, die wie beispielsweise die Ebstein Anomalie nur zu 0,0046% spontan auftreten [6], kann in prospektiven Observationsstudien dieser Art nicht entdeckt werden. Diese Grenzen zeigten sich auch bei unseren Studien zu MTX und MMF, wo es wünschenswert

gewesen wäre, eine kritische Dosis und ein sensibles Zeitfenster für Fehlbildungen innerhalb des 1. Trimenons zu definieren.

4. Zusammenfassung

Die medikamentöse Behandlung Schwangerer ist nach wie vor mit großen Unsicherheiten behaftet. Da sich RA, SLE, MS oder auch CED häufig im reproduktionsfähigen Alter manifestieren, stellt sich für erkrankte Frauen mit Kinderwunsch beziehungsweise für ihre Ärztinnen und Ärzte konkret die Frage, welche medikamentöse Therapie für eine Schwangerschaft am ehesten infrage kommt. Dies erfordert eine vergleichende Risikoabschätzung der infrage kommenden Arzneistoffe unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte. Im nicht seltenen aber ungünstigeren Fall einer ungeplant eingetretenen Schwangerschaft möchte die Patientin eine differenzierte Einschätzung möglicher Risiken erhalten.

Die vorliegende Arbeit trägt zur Risikopräzisierung und -quantifizierung ausgewählter immunmodulatorischer Medikamente bei, indem sie Auswirkungen von low-dose MTX, MMF/MPA, einer anti-TNF- α Behandlung sowie von Interferon- β und Glatirameracetat auf den Schwangerschaftsausgang untersuchte.

Die Grundlage für die in dieser Arbeit analysierten prospektiven Beobachtungsstudien wurde durch die im Anschluss an eine individuelle Beratung zum Arzneimittelrisiko in der Schwangerschaft vereinbarte Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs gelegt. Aus dem in dieser Weise geschaffenen Datenpool von Embryotox wurden dann entsprechend des jeweiligen Studienprotokolls die definierten exponierten und Vergleichskohorten generiert. Im Falle von multizentrischen Studien erfolgte die Datenerhebung und Speicherung in ähnlicher Weise von den anderen teilnehmenden Zentren.

Die Studie zur low-dose MTX Therapie des werdenden Vaters (n=113) zeigte im Vergleich zu einer nicht exponierten Gruppe (n=412) weder ein erhöhtes Spontanabortrisiko noch eine höhere Fehlbildungsrate oder vermehrt de novo chromosomale Störungen. Die anderweitig geäußerte Empfehlung zu einer mindestens dreimonatigen Therapiepause vor Konzeption konnte mit unseren Ergebnissen nicht nachvollzogen werden.

Dies trifft auch auf eine vor Konzeption beendete mütterliche antirheumatische MTX Behandlung (n=136) zu, die in keiner der untersuchten Endpunkte zu einer Risikoerhöhung führte. Wenn allerdings low-dose MTX versehentlich über die Konzeption hinaus ins 1. Trimenon hinein eingenommen wurde (n=188), liegt die Wahrscheinlichkeit für einen SAB mit 42,5 % deutlich über der unserer gesunden Vergleichskohorte von 17,3%. Das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen nach postkonzeptioneller MTX Behandlung war mit 6,6% im Vergleich zur gesunden Kohorte (2,9%) signifikant erhöht. Auch im Vergleich zur nicht exponierten erkrankten Gruppe (3,6%) bestand ein deutlicher Unterschied; dieser erreichte jedoch keine Signifikanz. In keiner der beiden MTX-Kohorten gab es ein Kind oder einen Feten mit einer charakteristischen MTX-Embryopathie. Bei versehentlicher

Therapiefortsetzung in die Schwangerschaft hinein sollte MTX sofort abgesetzt und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

In einer multizentrischen prospektiven Fallserie mit 57 MMF/MPA exponierten Schwangeren konnten wir das schon zuvor bekannte teratogene Risiko erstmalig quantifizieren. Bei 8 von 31 Kindern/Feten lagen grobstrukturelle Fehlbildungen (26%) vor, von denen vier dem Phänotyp einer MMF-Embryopathie entsprachen. Die Spontanabortrate war mit 45% (kumulative Inzidenzen) deutlich erhöht. Damit gehört MMF zu den starken Teratogenen, die in der Schwangerschaft, wenn irgend möglich, gemieden werden sollten. Das Vorgehen bei einer ungeplanten Schwangerschaft unter MMF entspricht dem unter MTX.

Die Auswirkungen von TNF- α Inhibitoren (n=495) auf die Schwangerschaft wurden in einer multizentrischen Kohortenstudie untersucht. Entgegen unserer Annahme, einen weiteren Beleg für die Sicherheit dieser Biologika-Gruppe zu erbringen, fanden wir in der exponierten Gruppe eine signifikante Erhöhung des Fehlbildungsrisikos (5%) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (1,5%). Einschränkend muss jedoch hervorgehoben werden, dass die Generierung und somit der Vergleich mit einer erkrankten, nicht-exponierten Gruppe Schwangerer nicht möglich gewesen war. Dennoch sollte in der Schwangerschaft eine anti-TNF- α Therapie Patientinnen mit schwerem Krankheitsverlauf vorbehalten sein, die mit besser erprobten Antirheumatika nicht ausreichend therapiert sind.

Interferon- β (n=69) und Glatirameracetat (n=31) bei multipler Sklerose erwiesen sich in der Schwangerschaft als gut verträglich und zeigten weder im Vergleich zu einer erkrankten nicht-exponierten (n=64) noch im Vergleich zu einer Kohorte gesunder Schwangerer (n=1556) erhöhte Risiken. Erwähnenswert ist, dass es bei den exponierten Schwangeren seltener zu einem Schub während der Schwangerschaft kam, obwohl die Therapie größtenteils im 1. Trimenon beendet worden war. Wenn Basistherapeutika bei MS während der Schwangerschaft nötig sind, sollten als erstes Interferon- β oder Glatirameracetat in Erwägung gezogen werden.

Trotz der Nachteile von Beobachtungsstudien, insbesondere der Heterogenität der Schwangeren, stellen prospektive Kohortenstudien ein wichtiges Instrument für die Risikoabschätzung und Quantifizierung von Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft dar. Geeignete statistische Methoden können, wie geschehen, den Einfluss unterschiedlicher mütterlicher Charakteristika auf die Resultate verringern.

Die Studie zur paternalen MTX Behandlung ist zwei Jahre nach ihrem Erscheinen noch die einzige dieser Art. Auch zur vorgelegten multizentrischen Studie über die Risiken einer mütterlichen antirheumatischen MTX Therapie gibt es bisher keine vergleichbaren Studien. Die anti-TNF Studie war bis vor kurzem die umfangreichste zu diesem Thema. Die Risiken des Teratogens MMF konnten

erstmalig quantifiziert werden, und die Ergebnisse unserer Untersuchung von MS-Medikamenten wurden durch nachfolgende Studien bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Studien tragen zu einer besseren Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Auswahl geeigneter immunmodulatorischer Arzneistoffe bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bei.

Mit den vorgelegten Publikationen wurde ein Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft geleistet und eine präzisere Risikoevaluation ausgewählter immunmodulatorischer Arzneistoffe erreicht, auch wenn es aufgrund der Fallzahlen nicht gelungen war, alle Fragestellungen zu beantworten. So bleibt die Definition sensibler Zeitfenster und kritischer Dosen der beiden Teratogene MTX und MMF zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

5. Literaturverzeichnis aus dem freien Text

- [1] Shah A, St.Clair EW. Rheumatoid Arthritis. In: Longo DL, Fauci SF, Kaspar DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012. p. 2738-52.
- [2] Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Longo DL, Fauci SF, Kaspar DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012. p. 2724-35.
- [3] Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Longo DL, Fauci SF, Kaspar DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012. p. 2477-95.
- [4] Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Multiple Sklerose - In welchem Alter erkrankt man? <http://www.dmsg.de/> 2012 [cited 2015]; Available from: URL: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-sport/index.php?w3pid=ms&kategorie=faq&anr=1739>
- [5] Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010 Dec;41(4):241-50.
- [6] EUROCAT. Prevalence Tables. EUROCAT 2014 [cited 2014 Aug 14]; Available from: URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- [7] Wilcox AJ, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am J Epidemiol* 1981 Oct;114(4):548-53.
- [8] Goldhaber MK, Fireman BH. The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology* 1991 Jan;2(1):33-9.
- [9] Goldhaber MK, Fireman BH. Re: "Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991". *Am J Epidemiol* 2000 Aug 1;152(3):287-9.
- [10] Rempen A. [The incidence of abortions of viable pregnancies in the first trimester]. *Zentralbl Gynakol* 1993;115(6):249-57.
- [11] 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 Aug 15;157C(3):195-200.
- [12] Alwan S, Chambers CD. Findings from the National Birth Defects Prevention Study: Interpretation and translation for the clinician. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015 Aug;103(8):721-8.
- [13] Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, et al. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010 May;51(5):909-15.
- [14] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Nov;5(11):2060-8.

- [15] Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, et al. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. *Mod Rheumatol* 2015 Nov 20;1-7.
- [16] Getahun D, Fassett MJ, Longstreth GF, Koebnick C, Langer-Gould AM, Strickland D, et al. Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *J Perinatol* 2014 Jun;34(6):435-40.
- [17] Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Jun;20(6):1091-8.
- [18] Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* 2015 Aug;42(8):1376-82.
- [19] de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009 Nov;60(11):3196-206.
- [20] Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012 May;11(6-7):A437-A446.
- [21] Pozzilli C, Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015 Oct;22 Suppl 2:34-9.
- [22] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. <http://www.awmf.org/> 2011 [cited 2015]; Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf
- [23] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014 Mar;73(3):492-509.
- [24] Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 Nov 6.
- [25] Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005 Jun;57(2):163-72.
- [26] WARKANY J, BEAUDRY PH, HORNSTEIN S. Attempted abortion with aminopterin (4-amino-pteroylglutamic acid); malformations of the child. *AMA J Dis Child* 1959 Mar;97(3):274-81.
- [27] MELTZER HJ. Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-aminopteroylglutamic acid. *J Am Med Assoc* 1956 Jul 28;161(13):1253.
- [28] THIERSCH JB. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 1952 Jun;63(6):1298-304.

- [29] Milunsky A, Graef JW, Gaynor jr MF. Methotrexate-induced abnormalities. *J Pediatr* 1968;72(6):790-5.
- [30] Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993 Jun;47(6):533-9.
- [31] Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971;2:1076-7.
- [32] Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999 Jul;60(1):10-2.
- [33] Martin MC, Barbero P, Groisman B, Aguirre MA, Koren G. Methotrexate Embryopathy After Exposure to Low Weekly Doses in Early Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2013 Oct 26.
- [34] U.S.Food and Drug Administration. CellCept - Product Labeling. <http://www.fda.gov/Drugs/2015> [cited 2015]; Available from: URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050722s030s031,050723s029s030,050758s028s029,.pdf
- [35] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006 Dec 27;82(12):1698-702.
- [36] Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol* 2009 Jul;28(1):105-8.
- [37] Aringer M F-BRHFudKPD. Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil bei SLE. <http://dgrh.de/> 2013 [cited 2015]; Available from: URL: http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis__Klinik/Therapie-Empfehlungen/mmf_bei_sle_maerz_2013.pdf
- [38] Expertengruppe Off Label im Bereich Neurologie und Psychiatrie. Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis. www.bfarm.de 2012 [cited 2015]; Available from: URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of-flabel/Bewertungen/Neuro/MMF_bei_MG.pdf?__blob=publicationFile&v=3
- [39] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Multiple Sklerose - Diagnostik und Therapie. <http://www.awmf.org/> 2014 [cited 2015]; Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf
- [40] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K., Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 2012.
- [41] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft (Juni 2015). Hochgeladen 2016 Jan 7. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Forschungsberichte/2015-06-29_Abschlussbericht_AntirheumatikaEmbryotox.pdf
- [42] D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998 Oct 15;17(19):2265-81.

- [43] McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies. *Psychol Methods* 2004 Dec;9(4):403-25.
- [44] Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley; 1987.
- [45] Mitra R, Reiter JP. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. *Stat Methods Med Res* 2012 Jun 11.
- [46] 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 Sep;26(1):31-5.
- [47] Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul;68(7):1086-93.
- [48] Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014 May;66(5):1101-10.
- [49] Lee CY, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einarson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: the Motherisk experience. *Reprod Toxicol* 2010 Jun;29(3):353-60.
- [50] Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2011 Apr;38(4):628-32.
- [51] Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Apr;53(4):757-63.
- [52] Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: A prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014 Jan;43:78-84.
- [53] Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol* 2015 Nov 1.
- [54] Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Oct;80(4):727-39.
- [55] Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012 Mar;158A(3):588-96.
- [56] Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2009;103-22.

- [57] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009 Sep;15(9):1037-42.
- [58] Alwan S, Chambers CD, Armenti VT, Sadovnick AD. The need for a disease-specific prospective pregnancy registry for multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord* 2015 Jan;4(1):6-17.
- [59] Toder V, Fein A, Carp H, Torchinsky A. TNF-alpha in pregnancy loss and embryo maldevelopment: a mediator of detrimental stimuli or a protector of the fetoplacental unit? *J Assist Reprod Genet* 2003 Feb;20(2):73-81.
- [60] Gulbis B, Jauniaux E, Jurkovic D, Thiry P, Campbell S, Ooms HA. Determination of protein pattern in embryonic cavities of human early pregnancies: a means to understand materno-embryonic exchanges. *Hum Reprod* 1992 Jul;7(6):886-9.
- [61] Broms G, Granath F, Ekblom A, Hellgren K, Pedersen L, Sorensen HT, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers are Treated with Anti-tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Sep 12.
- [62] Wacker E, Navarro A, Meister R, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Does the average drug exposure in pregnant women affect pregnancy outcome? A comparison of two approaches to estimate the baseline risks of adverse pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015 Feb 2.
- [63] Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005 Sep;20(3):331-43.
- [64] Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. [Drug safety in pregnancy - the Embryotox project]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012;106(10):723-8.
- [65] Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4(2):e004365.
- [66] Johnson KA, Weber PA, Jones KL, Chambers CD. Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies. *Teratology* 2001 Aug;64(2):79-82.
- [67] Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014 Mar;93(3):302-7.
- [68] Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014 Jan;146(1):76-84.
- [69] Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014 Dec;124(6):1157-68.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Reinhold Kreutz möchte ich vielmals für seine Unterstützung bei meiner Habilitation danken.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christof Schaefer bedanken, der mich bei meinen wissenschaftlichen Interessen stets unterstützt hat.

Einen herzlichen Dank richte ich auch an Herrn Prof. Dr. Reinhard Meister, ohne dessen Input und Unterstützung in statistischen Fragen die Studienmethodik nicht ständig weiterentwickelt worden wäre.

Von Herzen danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen von Embryotox. Ohne die engagierte Beratung und Dokumentation wäre keine der Studien möglich gewesen.

Meinem Mann Thomas danke ich, dass er mich stets ideell unterstützt hat und mir den Rücken freigehalten hat.

Erklärung gemäß der Habilitationsordnung der Charité

§ 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.

12.01.2016

Corinna Weber-Schöndorfer