

Sachbericht

für das

Bundesministerium für Gesundheit

zum Projekt: IIA5-2512FSB053

„Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter
Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen in
der Schwangerschaft“.

PVZ Embryonaltoxikologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

29.06.2015

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft
Förderkennzeichen	IIA5-2512FSB053
Projektleitung	Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Projektmitarbeiter/innen	Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer, Dr. rer. nat. Marc Oppermann, Dr. rer. nat. Evelin Beck (ehemals Wacker), Katja Stieler, Katja Meixner, Mary Panse, Sandra Zinke
AutorInnen (Bericht)	Dr. med. Corinna Weber-Schöndorfer, Dr. rer. nat. Evelin Beck, Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Kontaktdaten	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel. : 0049-30-450525702 Fax : 0049-30-450525902 christof.schaefer@charite.de ; corinna.weber-schoendorfer@charite.de
Laufzeit	01.01.2012 – 31.12.2014
Fördersumme	297.367 €
Datum der Erstellung des Abschlussberichtes	03.06.2015

2. Inhaltsverzeichnis

1. Titel und Verantwortliche	2
2. Inhaltsverzeichnis	3
3. Zusammenfassung.....	4
4. Einleitung.....	6
5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	8
6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan.....	12
7. Ergebnisse.....	13
Low-Dose Methotrexat (MTX).....	13
Mycophenolat (MMF)	21
TNF- α Inhibitoren	24
Tocilizumab.....	30
8. Diskussion der Ergebnisse	34
Fehlbildungsrate	34
Spontanabortrate	36
Vergleichskohorten	36
Krankheitsaktivität	37
Besonderheiten und Grenzen der Auswertung von Beobachtungsdaten zum Schwangerschaftsverlauf unter Medikation	39
9. Gender Mainstreaming Aspekte	40
10. Gesamtbeurteilung.....	41
11. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	42
12. Verwertung der Projektergebnisse	43
13. Publikationsverzeichnis	44
14. Abkürzungsverzeichnis	45
15. Anhang.....	46

3. Zusammenfassung

Eine Arzneimitteltherapie chronisch entzündlicher Erkrankungen in der Schwangerschaft ist mit Unsicherheiten behaftet. Dies liegt vor allem am unzureichenden Kenntnisstand zur Verträglichkeit der infrage kommenden Medikamente für das ungeborene Kind. Im Rahmen des vorliegenden Projekts wurden die im PVZ Embryonaltoxikologie dokumentierten Schwangerschaftsverlaufsdaten im Zusammenhang mit der Anwendung ausgewählter antirheumatischer Arzneimittel ausgewertet, um das Risiko dieser Medikamente besser einschätzen zu können. Für den klinischen Alltag bedeutet das mehr Sicherheit bei der Auswahl einer antirheumatischen Medikation und ein rationaleres Risikomanagement im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft¹ unter antirheumatischer Medikation.

Das vorliegende Antirheumatika-Projekt umfasst Methotrexat (MTX), Mycophenolat (MMF) und ausgewählte Biologika. Die Auswertung der Daten erfolgte im Rahmen prospektiver Kohortenstudien oder bei geringeren Fallzahlen (MMF und Tocilizumab) als Fallserien.

Bei antirheumatischer MTX-Behandlung wurde unterschieden nach postkonzeptioneller und ausschließlich präkonzeptioneller Exposition. Bei ausschließlich präkonzeptioneller MTX-Therapie (n=135) wurden keine erhöhten Risiken für einen auffälligen Schwangerschaftsausgang beobachtet. Erfolgte die Therapie jedoch über die Konzeption hinaus (n=188), so wurde ein deutlich erhöhtes Spontanabortrisiko von 42,5% (kumulative Inzidenz) und ein moderat höheres Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen (6,6%) beobachtet gegenüber einer nicht-exponierten und nicht spezifisch erkrankten Vergleichsgruppe mit 17,3% Spontanaborten und 2,9% Fehlbildungen. Keine der Fehlbildungen unter MTX entsprach dem Phänotyp einer typischen MTX-Embryopathie. Nach antirheumatischer MTX Therapie des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption (n=113) wurde kein erhöhtes Risiko für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang beobachtet.

Bei einer Therapie der Mutter mit MMF (n=57) lag die im Rahmen einer Vorstudie ermittelte kumulative Inzidenz für Spontanaborte mit 45% deutlich über dem üblichen Hintergrundrisiko von 15-17%. Sechs von 29 lebend geborenen Kindern und zwei Feten nach Schwangerschaftsabbruch zeigten grobstrukturelle Fehlbildungen. Hieraus ergibt sich eine Fehlbildungsrate von 26%. Vier dieser Fehlbildungen wiesen ein charakteristisches Muster auf.

Nach Anwendung der TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab oder Etanercept im 1. Trimenon (n=495) wurde mit 5% ein im Vergleich zu einer nicht-exponierten und nicht spezifisch erkrankten

¹ Etwa die Hälfte aller Schwangerschaften entsteht ungeplant.

Kontrollgruppe ein höheres Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen errechnet (adjOR 2,2; 95% CI 1,0-4,8). Die Spontanabortrate war nicht erhöht.

Bei den bisher dokumentierten Verläufen zu Tocilizumab (n=17) wurden keine grobstrukturellen Fehlbildungen beobachtet.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der durchgeführten Antirheumatika-Studien gegen ein erhebliches embryotoxisches oder teratogenes Risiko bei ausschließlich präkonzeptioneller MTX-Therapie oder bei einer Behandlung mit Adalimumab, Infliximab und Etanercept im 1. Trimenon. Dies gilt auch für eine Therapie des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption. Eine Therapie mit den genannten TNF- α -Inhibitoren in der Schwangerschaft sollte dennoch anderweitig therapierefraktären Patientinnen vorbehalten bleiben. Im Falle einer Anwendung in der Frühschwangerschaft mit MTX und in besonderem Maße mit MMF sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung empfohlen werden, um Fehlbildungen beim Feten auszuschließen. Zu Tocilizumab reichen die vorliegenden Daten für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus, geben aber keine Hinweise auf ein hohes Risiko im Falle versehentlicher Exposition in der Frühschwangerschaft.

4. Einleitung

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis betreffen nicht selten Frauen im gebärfähigen Alter, die dann langfristig mit sogenannten Basistherapeutika behandelt werden. Sowohl im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft unter einer für Schwangere riskanten oder unzureichend untersuchten Therapie als auch bei Planung einer Therapie im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft stellt sich die Frage nach dem Umfang eines Risikos oder der Evidenz für die Sicherheit des Arzneimittels.

Das Ziel des vorliegenden Projekts war es, das Risiko bzw. den Umfang der Sicherheit von ausgewählten antirheumatischen Arzneimitteln in der Schwangerschaft zu präzisieren, um die klinische Entscheidungssicherheit zu erhöhen.

Im Rahmen des Projekts wurden Mycophenolat/-mofetil (MMF), Low-dose-Methotrexat (MTX) sowie ausgesuchte Biologika hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und das Neugeborene untersucht. Darüber hinaus wurden Auswirkungen einer Therapie des Vaters mit Low-dose-MTX analysiert.

MMF wurde ursprünglich zur Prophylaxe von Organtransplantatabstoßungen zugelassen, dann aber zunehmend auch für Autoimmunerkrankungen wie den systemischen Lupus erythematoses (SLE) eingesetzt. Retrospektive Fallberichte hatten bereits auf teratogene Effekte hingewiesen. Unklar war jedoch, wie hoch das teratogene Risiko bei MMF ist bzw. wie häufig Fehlbildungen auftreten und ob weitere Risiken wie etwa ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko vorliegen.

Das teratogene Potential von MTX war schon lange bekannt. Zunächst wurde es als Zytostatikum eingesetzt, dann aber auch bei ektopen oder unerwünschten Schwangerschaften, um einen Abbruch zu induzieren. Insbesondere nach missglückten Abortversuchen wurde ein typisches Fehlbildungsmuster bei den Kindern /Feten beobachtet und in Kasuistiken beschrieben. Erst in den 90er Jahren wurde MTX in niedriger Dosis bis zu 25 mg einmal wöchentlich in der Therapie rheumatischer und chronisch entzündlicher Erkrankungen eingesetzt. Unklar war, ob diese sog. Low-Dose Therapie vermehrt zu Fehlgeburten führt, ob Fehlbildungen häufiger auftreten und wie oft die charakteristische MTX-Embryopathie nach antirheumatischer Dosis vorkommt. Überwiegend wird von Rheumatologen ein dreimonatiger Abstand zwischen dem Ende einer MTX-Therapie und der (geplanten) Schwangerschaft sowohl für Frauen als auch für Männer empfohlen. Wir wollten untersuchen, ob bei Unterschreiten dieses Zeitfensters Risiken erkennbar sind.

Die derzeit zugelassenen fünf TNF- α Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab sind besonders bei schweren oder anderweitig therapierefraktären

Verläufen von chronisch entzündlichen Erkrankungen indiziert. Ein therapeutischer Vorteil gegenüber den herkömmlichen Immunsuppressiva besteht in dem schnelleren Wirkungseintritt – ein Effekt, der bei dringendem Behandlungsbedarf in der Schwangerschaft durchaus interessant sein kann. Ihre Anwendung in der Frühschwangerschaft gilt als relativ sicher, obwohl dies durch keine größeren Studien belegt ist. Bekannt ist, dass insbesondere die monoklonalen Antikörper Adalimumab und Infliximab (und vermutlich auch der neu eingeführte Wirkstoff Golimumab) bei reifer Plazenta, das heißt ab ca. der 20. Schwangerschaftswoche, zunehmend durch einen aktiven Transportmechanismus zum Kind übergehen. Ob der plazentare Transfer dieser Immunsuppressiva einen Einfluss auf die Immunfunktion des Kindes im 1. Lebensjahr hat, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Von daher wollten wir in einem zweiten zum jetzigen Berichtszeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Studienteil prüfen, ob eine mütterliche Therapie mit TNF-alpha Inhibitoren einen Einfluss auf die Immunfunktion des Kindes im 1. Lebensjahr hat und bedeutsame Störungen verursachen kann.

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

MTX und die TNF- α Inhibitoren wurden in sog. Kohortenstudien ausgewertet, MMF und Tocilizumab aufgrund der geringen Fallzahl als Fallserien. Die Verantwortung für die Datenauswertung und Projektdurchführung lag bei allen Teilprojekten im PVZ Embryonaltoxikologie, auch wenn die MMF-, die maternale MTX- und der erste Teil der TNF- α Studie mit Beteiligung anderer teratologischer Beratungszentren als multizentrische Studien durchgeführt wurden.

Erhebungsmethodik: Die Rekrutierung der Schwangeren erfolgte im Zusammenhang mit einer Beratung im PVZ Embryonaltoxikologie oder – im Fall von multizentrischen Studien – in anderen teratologischen Zentren aus dem europäischen Netzwerk ENTIS (European Network of Teratology Information Services) und dem nordamerikanischen OTIS (Organisation of Teratogen Information Specialists). Anamnese- und Datenerhebung sowie das Follow-up zum Schwangerschaftsverlauf erfolgt in allen Zentren in vergleichbarer Weise (siehe weiter unten).

Die deutschlandweit in Anspruch genommene Beratung des PVZ Embryonaltoxikologie wird von einem geschulten interdisziplinären Team aus Ärzten/Ärztinnen, Apothekern/Apothekerinnen sowie Krankenschwestern durchgeführt. Abgesehen von der Erfassung und Beratung Schwangerer mit antirheumatischer Medikation werden im PVZ Embryonaltoxikologie auch andere Arzneistoffexpositionen in Schwangerschaft und Stillzeit beraten, dokumentiert und ausgewertet. Aus diesen Fällen rekrutiert sich bei Erfüllung der Einschlusskriterien die Vergleichskohorte.

Die Kontaktmöglichkeiten zum PVZ Embryonaltoxikologie umfassen Telefon, Fax, E-Mail und Internetportal (Online-Fragebogen). Die Datenerhebung erfolgt anhand von zwei strukturierten Erhebungsbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Fragebogen A bei Erstkontakt, meistens in der Frühschwangerschaft; Fragebogen C zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin, so dass die Ergebnisse der kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U3 miteingeschlossen sind. (Faksimile beider Fragebögen befinden sich im Anhang.)

Erfragt werden die Medikamentenanamnese mit Einnahmezeitpunkt/-zeitraum und Dosis, die gynäkologische und allgemeinärztliche Anamnese inklusive Vor- und Begleiterkrankungen, Familienanamnese, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI und der höchste Schul-/ Ausbildungsabschluss. Im Erhebungsbogen C wird die Medikamentenanamnese aktualisiert bzw. vervollständigt und Fragen zum Schwangerschaftsverlauf und –ausgang erhoben. Dies schließt im Falle eines Aborts oder Schwangerschaftsabbruchs den Zeitpunkt und etwaige fetale Auffälligkeiten ein. Nach der Geburt eines Kindes werden Daten wie Geburtsgewicht, Kopfumfang und Apgar-Werte erhoben sowie Fragen nach angeborenen Fehlbildungen und postnatalen Auffälligkeiten gestellt.

Die Erhebung C richtet sich i.A. an dieselbe Person wie die Erhebung A, wird aber ggf. durch (andere) involvierte Fachärztinnen vervollständigt. Wird der Erhebungsbogen C innerhalb von 8 Wochen nicht an das PVZ Embryonaltoxikologie zurückgesendet, wird er ein weiteres Mal verschickt. Erfolgt auch hierauf keine (vollständige) Antwort, nimmt das PVZ Embryonaltoxikologie telefonisch Kontakt zum Anfragenden auf.

Die überwiegende Mehrheit der Anfragen erfolgt in der Frühschwangerschaft, zu einem Zeitpunkt, an dem Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft nicht bekannt sind. Diese Rekrutierung wird als prospektiv betrachtet. Eine Risikoquantifizierung für Auffälligkeiten beim Schwangerschaftsausgang (siehe Haupt- und Nebenfragestellungen der einzelnen Teilprojekte) kann nur aus prospektiv erhobenen Verlaufsdaten bestimmt werden. Viel seltener erfolgt der Erstkontakt erst nach Geburt des Kindes oder nach pathologischen Ultraschallbefunden mit der Frage nach einem möglichen Zusammenhang mit der mütterlichen Arzneitherapie. Diese retrospektiven Fallberichte machen ca. 8% unserer abgeschlossenen Schwangerschaftsverläufe aus, werden gesondert ausgewertet und gehen nicht in die prospektiven Observationsstudien ein.

Am auf die Beratung folgenden Werktag werden die mittels Fragebogen A erhobenen Daten durch medizinische Dokumentationsassistentinnen in das Fallbearbeitungssystem VigilanceOne® (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath; Deutschland) eingegeben. 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 Katalogs.

Während der Beratung wird das Einverständnis der Schwangeren für ein späteres Follow-up erbeten und ggf. eingeholt. Dem nach dem errechneten Geburtstermin (ET) versendeten Fragebogen C wird ein "Informationsblatt zur Datenerhebung und zum Datenschutz" beigelegt. Für die Studien im Zusammenhang mit dem vorliegenden Projekt wurde das Votum der Ethikkommission der Charité eingeholt.

Nach Rücklauf des jeweiligen Nachverfolgungsbogens (Erhebungsbogen C) werden die Daten im ursprünglich angelegten Fall um die neuen Informationen ergänzt. Um eine einheitliche Dokumentation auch komplexer Fälle zu gewährleisten, wurde ein hausinterner Standard für die Eingabe von Erstdokumentation und Follow-up etabliert. Zur Reduzierung von Fehlern erfolgen außerdem regelmäßig Plausibilitätskontrollen.

Auswertungsmethodik: Die Software VigilanceOne® erlaubt einen anonymisierten Datenexport nach selbst definierten Auswahlkriterien in eine Excel-Datei, die die Grundlage für die Auswertung der Studiendaten darstellt. Gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll werden die in Frage kommenden Fälle anhand der Medikation und des Einnahmezeitraums definiert und identifiziert.

Die Hauptfragestellung ist in der Regel die nach der Häufigkeit von grobstrukturellen Fehlbildungen nicht chromosomalen/genetischen Ursprungs. Grobstrukturelle Fehlbildungen haben ihren Ursprung in der Embryogenese und haben eine chirurgische und/oder eine erhebliche funktionelle oder kosmetische Relevanz. Da singulär auftretende kleinere Fehlbildungen unzuverlässiger berichtet werden, wird diesen in der Regel eine geringere oder keine Bedeutung beigemessen. Die Zuordnung zu grobstrukturellen Fehlbildungen erfolgt von zwei Experten, die der Exposition gegenüber verblindet sind. Im Falle einer unterschiedlichen Bewertung wird ein Konsensus durch Diskussion gesucht. Zur Berechnung der Fehlbildungsrate wird die Anzahl der Kinder und Feten mit Fehlbildungen durch die Anzahl aller lebend geborenen Kinder plus Anzahl der Totgeburten/Abbrüche/Fehlgeburten mit Fehlbildungen geteilt.

Bei allen Kohortenstudien werden für die Vergleichskohorten Schwangerschaften zufällig und entsprechend dem jeweiligen Studienprotokoll gezogen und nach dem Kalenderjahr der Beratung „gematcht“. Ausschlusskriterien für Vergleichskohorten sind eine Exposition mit erwiesenen Teratogenen, eine maligne Erkrankung während der Schwangerschaft und eine Anwendung der fetotoxischen ACE-Hemmer und Sartane. Um eine höhere statistische Aussagekraft zu erzielen, wird ein Verhältnis von 1:3 (Studiengruppe zu Vergleichsgruppe) angestrebt. (Zu weiteren Details siehe die jeweiligen Veröffentlichungen.)

Da es sich, wie üblich bei Medikamentenstudien mit Schwangeren, nicht um ein randomisiertes Vorgehen handelt, müssen Unterschiede zwischen den Gruppen korrigiert werden. Eine bewährte Methode ist die Adjustierung der Ergebnisse mittels Propensity-Score² (PS), der anhand verschiedener Kovariablen, wie beispielsweise vorangehende Schwangerschaften/Spontanaborte, Rauchen, Alkoholkonsum, mütterliches Alter und BMI, berechnet wird. Fehlende Werte in den Kovariablen werden durch Mehrfachimputation ersetzt³. Bei der väterlichen MTX-Studie wurde etwas anders verfahren: die Vergleichsgruppe wurde zufällig aus unserem Datenpool gezogen und

² D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine* 1998; 17: 2265-81.

- McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies. *Psychol Methods* 2004;9: 403_25.

³ Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley, 1987.

anhand ihres PS „gematcht“⁴, so dass eine spätere Adjustierung nicht nötig war. Zur Berechnung des PS wurden das mütterliche Alter, vorangegangene Geburten und Spontanaborte, Rauchen sowie Alkoholkonsum herangezogen.

Die Raten von Spontanaborten und Schwangerschaftsabbrüchen wurden mit Hilfe kumulativer Inzidenzen geschätzt, indem die sog. Überlebenszeitanalyse angewendet wird, die der Linkstrunkierung und konkurrierenden Risiken Rechnung trägt. Die Linkstrunkierung ist durch den Studieneintritt zu unterschiedlichen Gestationszeiten bedingt, nämlich dem Zeitpunkt des Erstkontakts anlässlich der Beratung im PVZ Embryonaltoxikologie. Der Ausgang der Schwangerschaft, also Spontanabort/Fruchttod, Schwangerschaftsabbruch oder Lebendgeburt sowie das Gestationsalter bei Geburt werden mittels Hazard-Ratios (HR) bzw. Cox-Proportional-Hazard-Modellierung berechnet. Dieses Vorgehen erlaubt dann einen Vergleich zwischen den Kohorten, vermeidet dabei Fehler, die durch einen verspäteten Studieneintritt entstehen und berücksichtigt die sogenannten konkurrierenden Ereignisse bzw. Risiken eines Schwangerschaftsausgangs. Die Auswertung sämtlicher Daten oblag dem PVZ Embryonaltoxikologie und wurde mit R Version 2.15 durchgeführt.

⁴ Mitra R, Reiter JP. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. Stat Methods Med Res. 2012 Jun 11.

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

- Der Arbeits- und Zeitplan⁵ für das Teilprojekt „Low-dose MTX in der Schwangerschaft“ wurde vorfristig erreicht und um eine zweite Kohortenstudie zu den Auswirkungen einer paternalen perikonzeptionellen Therapie erweitert. Beide Studien wurden publiziert.
- Teil 1 des MMF-Projekts, die Auswertung bereits archivierter prospektiv erfasster Schwangerschaften wurde als Vorstudie unmittelbar vor Projektbeginn abgeschlossen und veröffentlicht. Der zweite Teil, der ein Update unter Berücksichtigung neu erfasster Schwangerschaften sowie die Prüfung spezifischer Anomaliepattern beinhalten sollte, konnte aufgrund der deutlich unter den Erwartungen gebliebenen Fallzahlen während des Projektzeitraums nicht abgeschlossen werden.
- Das TNF- α -Inhibitor-Projekt war als Fallserie geplant, konnte jedoch durch die Gewinnung weiterer Studienzentren aus der klinisch-teratologischen Fachgesellschaft ENTIS als Kohortenstudie durchgeführt werden, deren Ergebnisse inzwischen publiziert wurden. Die Rekrutierung für den Teil 2 überschreitet den ursprünglich vorgeschlagenen Zeitplan und ist noch nicht abgeschlossen. Dieser Studienteil wurde um die 2014 geborenen Kinder erweitert, so dass vor Frühjahr 2016 nicht mit Ergebnissen zu rechnen ist. Die Ausdehnung des Studienzeitraums wirkt sich aufgrund der überproportional zunehmenden Anwendung von TNF- α -Inhibitoren günstig auf die statistische Aussagekraft der Studie aus. Außerdem sind die Responserate beim Langzeit-Follow-up und die Qualität der dabei erhobenen Angaben besser, wenn das Kind erst vor einem Jahr und nicht, wie bei archivierten Fällen, bereits vor mehreren Jahren geboren wurde.
- Die Tocilizumab-exponierten Schwangerschaften wurden ausgewertet. Ein Manuskript zu dieser Fallserie soll in Kürze eingereicht werden.

Zusammengefasst wurden alle Vorhabenziele mit Ausnahme des Langzeit-Follow-ups bei TNF- α -Inhibitoren innerhalb des vorgegeben Zeitplans erreicht und einige Teilprojekte um zusätzliche Fragestellungen erweitert (siehe auch Arbeits- und Zeitplan in der Anlage).

⁵ Ursprünglicher Arbeits- und Zeitplan des Projektantrags siehe Anhang

7. Ergebnisse

Low-Dose Methotrexat (MTX)

Das Teratogen Methotrexat kann nach Anwendung in der Schwangerschaft zu einer spezifischen Embryopathie führen. Diese Erfahrungen wurden hauptsächlich nach missglückten Abortversuchen beobachtet und als retrospektive Fallberichte veröffentlicht. Die Anwendung von MTX in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Allerdings sind die Risiken nach einer antirheumatischen Dosierung bisher unzureichend einschätzbar. Sowohl Frauen als auch Männern wird bisher überwiegend eine dreimonatiges Aussetzen der MTX-Therapie vor einer geplanten Schwangerschaft empfohlen.

MTX Teil 1: Die Studie „Auswirkungen einer antirheumatischen MTX Therapie auf den Schwangerschaftsausgang. Ergebnisse einer multizentrischen Kohortenstudie“, wurde unter Federführung unseres Instituts durchgeführt und in „*Arthritis & Rheumatology*“⁶ publiziert. An der Studie beteiligten sich zusammen mit uns 12 teratologische Institute aus 9 Ländern, die im europäischen Netzwerk ENTIS oder in der nordamerikanischen *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) zusammengeschlossen sind.

Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie war es, das Risiko einer Low-dose MTX Behandlung in die Frühschwangerschaft hinein (post-konzeptionelle MTX Kohorte) und das Risiko einer ausschließlich präkonzeptionellen Exposition zu untersuchen (präkonzeptionelle Kohorte). Präkonzeptionell war als Therapiestopp im Zeitfenster von 12 Wochen vor Konzeption bis spätestens Woche 1+6 Tage nach erstem Tag der letzten Regel definiert. Beide Gruppen wurden mit einer nicht exponierten Kohorte, bestehend aus Schwangeren mit ähnlicher Grunderkrankung, und mit einer Kohorte gesunder Schwangerer verglichen. Die Fragestellungen umfassten die Häufigkeit von Spontanaborten, grobstrukturellen Fehlbildungen, das Auftreten einer MTX-Embryopathie sowie das Schwangerschaftsalter bei Entbindung, das Geburtsgewicht des Kindes und die Rate der Schwangerschaftsabbrüche.

⁶ Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerveerd 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.

Es konnten 188 Schwangere in die Post-Konzeptions- und 136 in die Prä-Konzeptionskohorte eingeschlossen werden sowie 459 nicht-exponierte Erkrankte und 1107 gesunde Schwangere. Der Median der wöchentlichen MTX-Dosis lag bei 10 mg in der postkonzeptionellen und bei 15 mg in der präkonzeptionellen Kohorte. 50% der Schwangeren der post-konzeptionellen Kohorte nahmen MTX bis zur 5. Woche ein und 14,4% (27/188) wurden noch bis zur 8. - 10. Woche behandelt. Die Dauer der Therapie in die Schwangerschaft hinein erklärt sich aus dem unterschiedlich späten Zeitpunkt der Feststellung der meist ungeplanten Schwangerschaft, die dann zur Kontaktaufnahme mit unserem Institut und zur Unterbrechung der MTX-Therapie führte. 62,3% aller MTX-Therapierten litten an rheumatoider Arthritis und 10,8% an Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis, während es in der Krankheitsvergleichsgruppe 57,7% bzw. 9,2% waren. Mehr als die Hälfte der exponierten Schwangeren wurde mit weiteren immunmodulatorischen Arzneistoffen und/oder Glukokortikoiden behandelt. Diese Ko-Medikation wurde bei der Berechnung der Endpunkte berücksichtigt. Unterschiede bei den mütterlichen Charakteristika bestanden beim Rauchen ($p=0,003$), bei der Anzahl vorangegangener Geburten ($p<0,001$), dem Schulabschluss ($p<0,001$), sowie dem Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem PVZ Embryonaltoxikologie, also dem Studieneintritt ($p<0,001$). Siehe auch Tab. 1.

Tabelle 1: Mütterliche Charakteristika

	MTX Prä-Konzeption N=136	MTX Post-Konzeption N=188	Erkrankte Vergleichsgruppe N=459	Vergleichsgruppe ohne Autoimmun-Erkrankungen N=1107
Mütterliches Alter N [#] (%)	131 (96,3)	186 (98,9)	446 (97,2)	1051 (94,9)
Alter – Jahren – median (IQR)	30 (27-35)	32 (28-36)	32 (28-35)	31 (28-35)
BMI N [#] (%)	54 (39,7)	55 (29,3)	201 (43,8)	432 (39,0)
BMI – median (IQR)	25,2 (20,6-27,4)	23,9 (21,7-29,5)	23,0 (20,5-25,2)	22,6 (20,6-25,1)
Rauchen N [#] (%)	96 (70,6)	127 (67,6)	338 (73,6)	900 (81,3)
<= 5 Zig/day – n (%)	7 (7,3)	10 (7,9)	14 (4,1)	41 (4,6)
> 5 Zig/day – n (%)	13 (13,5)	19 (15,0)	20 (5,9)	56 (6,2)
Alkohol N [#] (%)	96 (70,6)	128 (68,1)	335 (73)	909 (82,1)
<= 1 Drink/d – n (%)	10 (10,4)	12 (9,4)	32 (9,6)	72 (7,9)
> 1 Drink/d – n (%)	0 (0)	1 (0,8)	2 (0,6)	9 (1,0)
Vorangegangene Geburten N [#] (%)	122 (89,7)	179 (95,2)	426 (92,8)	966 (87,3)

1 – n (%)	41 (33,6)	41 (22,9)	116 (27,2)	300 (31,1)
2 – n (%)	27 (22,1)	39 (21,8)	52 (12,2)	155 (16,1)
3 or more – n (%)	15 (12,3)	30 (16,8)	27 (6,3)	62 (6,4)
Frühere Spontanaborte N [#] (%)	120 (88,2)	170 (90,4)	422 (91,9)	926 (83,6)
1 – n (%)	19 (15,8)	20 (11,8)	49 (11,6)	128 (13,8)
2 or more – n (%)	7 (5,8)	12 (7,1)	19 (4,5)	40 (4,3)
Eigene Kinder mit Fehlbildungen N [#] (%)	88 (64,7)	157 (83,5)	346 (75,4)	616 (55,6)
1 – n (%)	4 (4,6)	3 (1,9)	3 (0,9)	15 (2,4)
2 or more – n (%)	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0)
Mütterlicher Bildungsabschluss N [#] (%)	48 (35,3)	54 (28,7)	187 (40,7)	418 (37,8)
≤9 Jahre – n (%)	5 (10,4)	12 (22,2)	12 (6,4)	34 (8,1)
>9 and ≤13.5 Jahre – n (%)	29 (60,4%)	32 (59,3%)	90 (48,1%)	188 (45,0%)
Akademischer Abschluss – n (%)	14 (29,2)	10 (18,5)	85 (45,5)	196 (46,9)
Systemische Steroid-Therapie – n (%)†	54 (39,7)	77 (40,6)	242 (52,7)	15 (1,4)
Systemische Therapie mit anderen Basistherapeutika - n (%)†	52 (38,2)	60 (31,9)	270 (58,8)	0
SSW beim Erstkontakt mit einem TIS N (%)	136 (100)	188 (100)	459 (100)	1,107 (100)
SSW – Median (IQR)	8,2 (6,1-11,1)	7,4 (5,9-10,3)	9,0 (6,1-15,0)	9,0 (6,6-13,6)

[#] Anzahl und Prozentsatz der Schwangerschaften, für die Angaben zur jeweiligen Variable vorlagen.

† Anzahl der exponierten Schwangerschaften. Wurden zwei Basistherapeutika in einer Schwangerschaft angewendet, wird dies als eine exponierte Schwangerschaft gezählt.

Mittels PS-Stratifizierung konnten diese Unterschiede bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden, so dass es dadurch zu keiner wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse kam.

In der post-konzeptionellen Gruppe ereigneten sich mit 42,5% häufiger Spontanaborte als in allen anderen Gruppen (siehe Abb. 1) – ein Ergebnis, das gegenüber der Krankheitsvergleichsgruppe (adjHR 2,1; 95% CI 1,3-3,2) und der gesunden Vergleichsgruppe (adjHR 2,5; 95% CI 1,4-4,3) signifikant war.

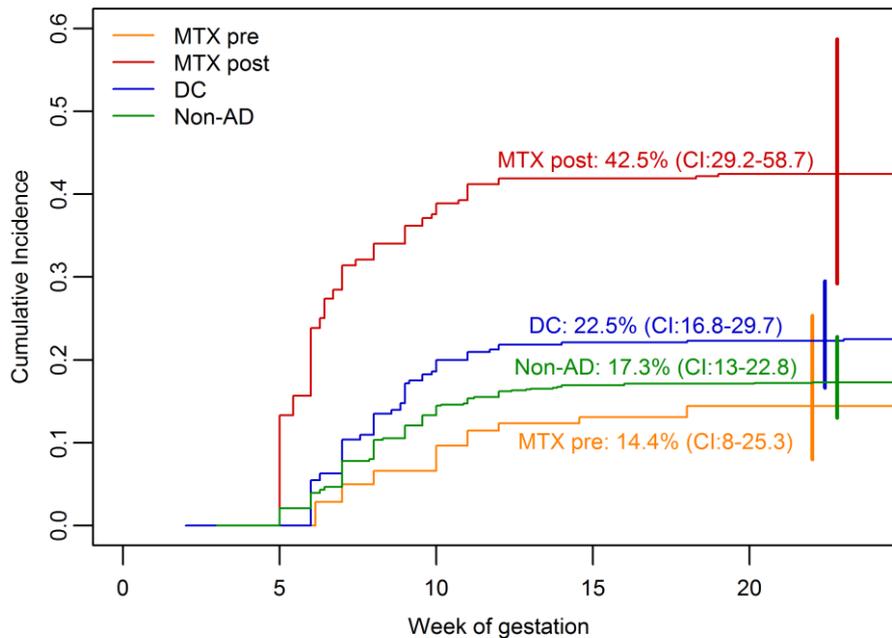


Abbildung 1: Kumulative Inzidenzraten für Spontanaborte (MTX maternal) aufgeteilt nach Kohorten. Gelb: präkonzeptionell MTX- exponiert; Rot: post-konzeptionell MTX- exponiert; Blau: Krankheitsvergleichsgruppe (Diseased comparison cohort: DC); Grün: gesunde Vergleichsgruppe (Non-autoimmune diseased comparison cohort).

Das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen ($n=7/106$; 6,6%) war verglichen mit der Kohorte Gesunder signifikant erhöht ($n=29/1001$; 2,9%; adjOR 3,3; 95% CI 1,1-9,5) und lag auch höher als das der Krankheitsvergleichsgruppe ($n=14/393$; 3,6%; adjOR 1,8; 95% CI 0,6-5,7). Jedoch war keine der Fehlbildungen typisch für eine MTX-Embryopathie. Eine Ko-Medikation mit anderen Immunsuppressiva beeinflusste das Risiko nicht wesentlich.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von denen der prä-konzeptionell MTX-exponierten Schwangeren: Weder die kumulativen Inzidenzen für Spontanaborte (siehe Abb. 1) noch das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen ($n=4/114$; 3,5%) waren gegenüber den Vergleichsgruppen erhöht. Die kumulative Inzidenz für Schwangerschaftsabbrüche lag mit 14,1% im Bereich der Krankheitsvergleichsgruppe (13,6%), jedoch über der der gesunden Kohorte (8,3%)

In der post-konzeptionellen Gruppe wurden deutlich mehr Schwangerschaften abgebrochen, die kumulative Inzidenz betrug 33,1%. Jedoch erfolgten nur vier der 49 Abbrüche aufgrund fetaler Auffälligkeiten; bei den anderen waren es die Sorge vor einer Medikamentenschädigung oder andere persönliche Gründe.

Bei keinem der anderen untersuchten Parameter gab es nach der Adjustierung mittels PS signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten.

Zusammenfassung: Eine typische MTX-Embryopathie konnte nach mütterlicher MTX Therapie in antirheumatischer Dosis nicht beobachtet werden. Low-dose MTX nach der Konzeption war jedoch mit einem erhöhten Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen und Spontanaborte assoziiert. Dies trifft nicht auf eine präkonzeptionell beendete Behandlung zu, so dass die Empfehlung zu einer dreimonatigen Therapiepause vor Konzeption mit diesen Ergebnissen nicht untermauert werden kann.

MTX Teil 2: Anhand der Daten aus unserem Institut (siehe Abb. 2) wurde eine Studie zu den Auswirkungen einer antirheumatischen MTX-Therapie beim Vater auf das Schwangerschafts-Outcome durchgeführt („No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate (MTX): an observational cohort study“) und publiziert⁷.

Die Sorge um eine Schädigung durch Medikamente des Vaters, insbesondere bei immunsuppressiven und zytotoxischen Substanzen, ist immer wieder Gegenstand von Anfragen. Diese nehmen parallel zur Gesamtzahl aller Schwangerschaftsanfragen zu (siehe Abb. 2).

Generell wird auch bei paternaler MTX-Therapie ein Abstand von mindestens drei Monaten bis zur Konzeption empfohlen. Dies stützt sich jedoch auf theoretische Erwägungen; denn bisher liegen nur wenige publizierte Daten vor. Im Wesentlichen erstrecken sich die Erfahrungen auf einige Fallberichte und eine Fallserie aus Frankreich mit 42 Schwangerschaftsverläufen.⁸

⁷ 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; 53: 757-63

⁸ Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2011;38:628-32.

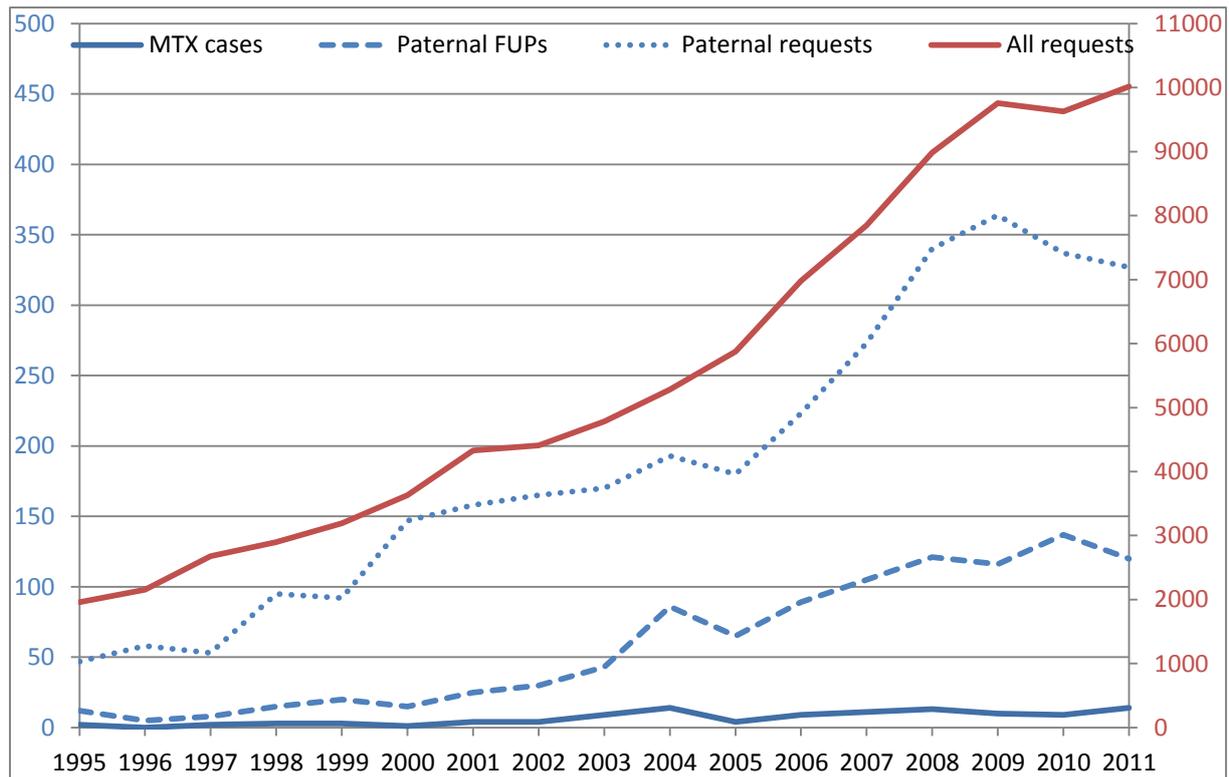


Abbildung 2: Anfragen zu paternaler Exposition mit MTX, allen paternalen Expositionen, allen paternalen Expositionen mit initiiertem Follow-up (FUP) im Vergleich zur Gesamtzahl aller Anfragen zu Medikamenten in der Schwangerschaft. Die linke X-Achse in Blau zeigt die Referenzwerte für die blau markierten Linien an; die Referenzskala für die rote Linie („alle Schwangerschaftsanfragen“) ist die rote Skala rechts im Bild.

Ergebnisse: Wir konnten 113 prospektiv erfasste Schwangerschaften mit väterlicher perikonzeptioneller Low-dose MTX-Therapie in die Studie einschließen und mit 412 mittels Propensity-Score zugeordneten Kontrollfällen vergleichen. Eine Exposition wurde definiert als eine Behandlung im Zeitfenster von drei Monaten vor Konzeption (n=19) oder bis zur Konzeption und darüber hinaus (n=94). Die Hälfte der Männer litt an rheumatoider Arthritis, fast 30% an Psoriasis bzw. psoriatischer Arthritis, der Rest an ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn oder anderen Erkrankungen. Der Median der Dosis betrug 15 mg/Woche (Interquartilabstand (IQR) 10-20). Ein Teil der werdenden Väter nahm weitere Arzneistoffe ein wie Glukokortikoide (n=20), Biologika (n=15), nicht-steroidale Antirheumatika bzw. Cox2-Inhibitoren (n=12), Leflunomid (n=11) und andere. Bei 10,6% der paternal exponierten Schwangerschaften und bei 8,7% der Vergleichsfälle war eine Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie erfolgt.

Zum Schwangerschaftsausgang siehe Tab. 2 und Abb. 3. Das OR für große Fehlbildungen betrug 1,02 (95% CI 0,16-6,57) und das für *de novo* entstandene Chromosomenstörungen 2,06 (95% CI; 0,27-15,8). Damit unterschieden sich die untersuchten Endpunkte grobstrukturelle Fehlbildungen, Spontanabortrate (Kumulative Inzidenz von 21,4% im Vergleich zu 22,4%), Schwangerschaftsalter bei

Entbindung (HR 0,94; 95% CI 0.74-1.19) sowie Geburtsgewicht der Neugeborenen zwischen den Kohorten nicht signifikant. Die kumulative Inzidenz abgebrochener Schwangerschaften war mit 13,4% höher als in der Vergleichsgruppe (8,5%), ein Unterschied, der jedoch keine Signifikanz erreichte (HR 1,69; 95% CI 0,81-3,51).

Tabelle 2: MTX paternal – Schwangerschaftsausgang nach Kohorten^a

	MTX, n (%)	Vergleichsgruppe, n (%)
Schwangerschaften	113	412
Schwangerschaftsabbrüche	11 (9,7)	21 ^b (5,1)
- Persönliche Gründe	8	17
- Mütterliche Erkrankung	1	1
- Fetale Komplikationen	2	2
Spontanaborte (% nach Ausschluss der Abbrüche)	15 (14,7)	40 (10,2) ^c
Totgeburten	0	3
Lebendgeburt	87 (77,0)	349 (84,7)
Lebend geborene Kinder	87	359 ^d

^a Prozente entsprechen „crude rates“ und nicht kumulativen Inzidenzen; ^b ein Abbruch erfolgte aus uns nicht mitgeteilten Gründen; ^c eingeschlossen ist eine Zwillingsschwangerschaft mit einer Fehlgeburt und einem lebendgeborenen Kind; ^d 10 Zwillinge

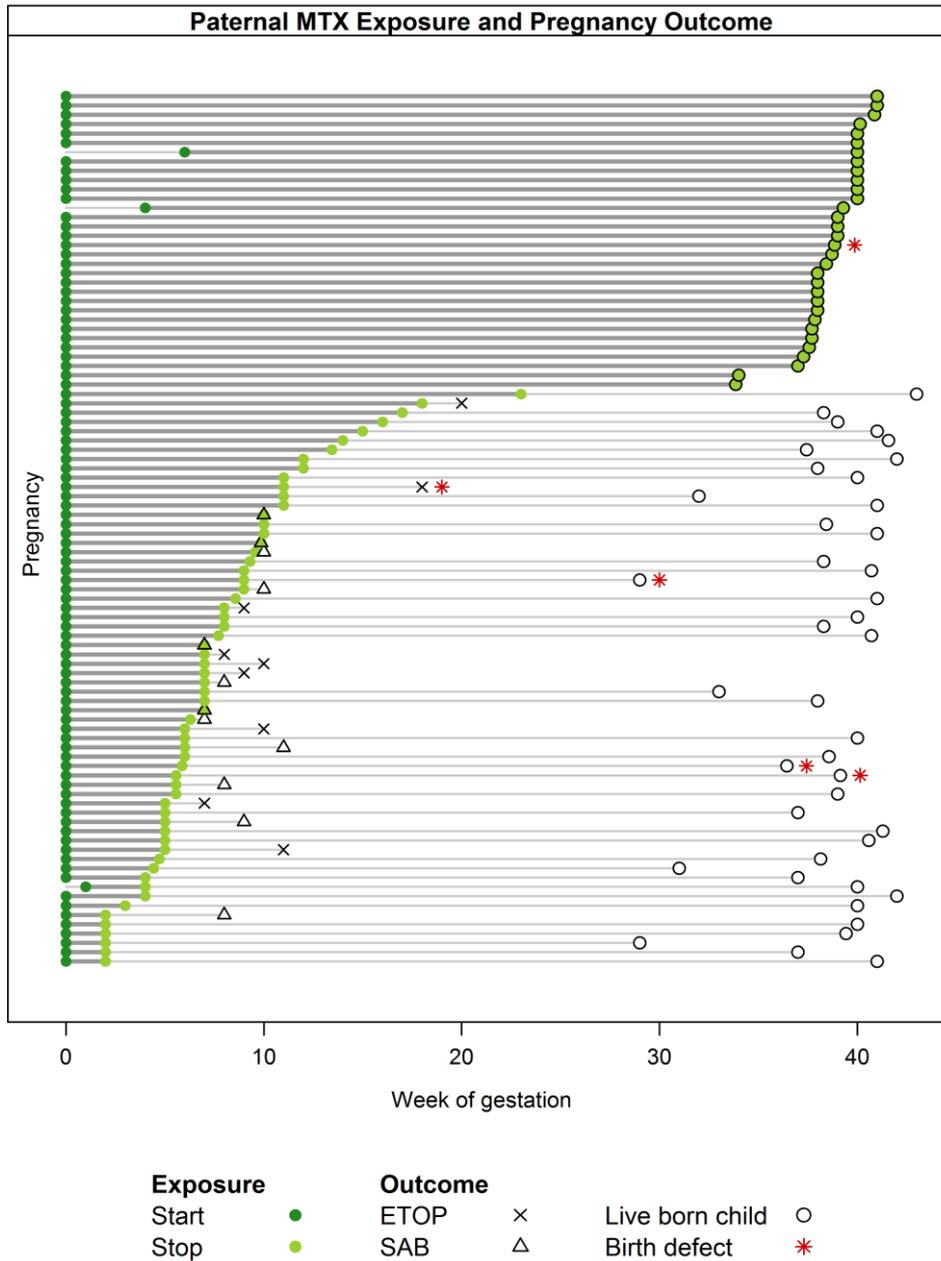


Abbildung 3: Dauer der väterlichen MTX-Therapie nach Konzeption (n=94) und Schwangerschafts-outcome. Jede Linie steht für eine Schwangerschaft. Falls der Beginn mit Woche 0 gekennzeichnet ist, hatte die Therapie bereits vor der Schwangerschaft begonnen. X: ETOP (elective termination of pregnancy) steht für Schwangerschaftsabbruch; Δ: SAB (spontaneous abortion) für Spontanabort

Mycophenolat (MMF)

Mycophenolat ist das „jüngste“ Teratogen, dessen typisches Fehlbildungssyndrom anhand von retrospektiven Fallbeschreibungen definiert wurde. Zur den charakteristischen Anomalien einer MMF-Embryopathie gehören eine Mikrotie und Mundspaltbildungen. Häufig wurden auch Fehlgeburten beschrieben. Bis dato gab es jedoch keine Analyse prospektiver Daten, die Abschätzungen zur Häufigkeit von Fehlbildungen allgemein oder speziell der MMF-Embryopathie sowie der Spontanabortrate erlauben.

MMF Teil 1: Die Auswertung einer Fallserie bereits archivierter prospektiv erfasster Schwangerschaften, die im 1. Trimenon mit MMF exponiert waren, wurde als Vorstudie vor Projektbeginn abgeschlossen und zu Beginn der Projektlaufzeit veröffentlicht.⁹ Auch hier handelte es sich um eine multizentrische Arbeit unter Federführung des PVZ Embryonaltoxikologie und Beteiligung des europäischen Netzwerks ENTIS.

57 exponierte Schwangerschaften konnten eingeschlossen werden, von denen 16 mit einem Spontanabort endeten und 12 abgebrochen wurden, darunter zwei späte Abbrüche wegen multipler Fehlbildungen, die typisch für eine MMF-Embryopathie waren. Siehe auch Abb. 4.

⁹ 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.

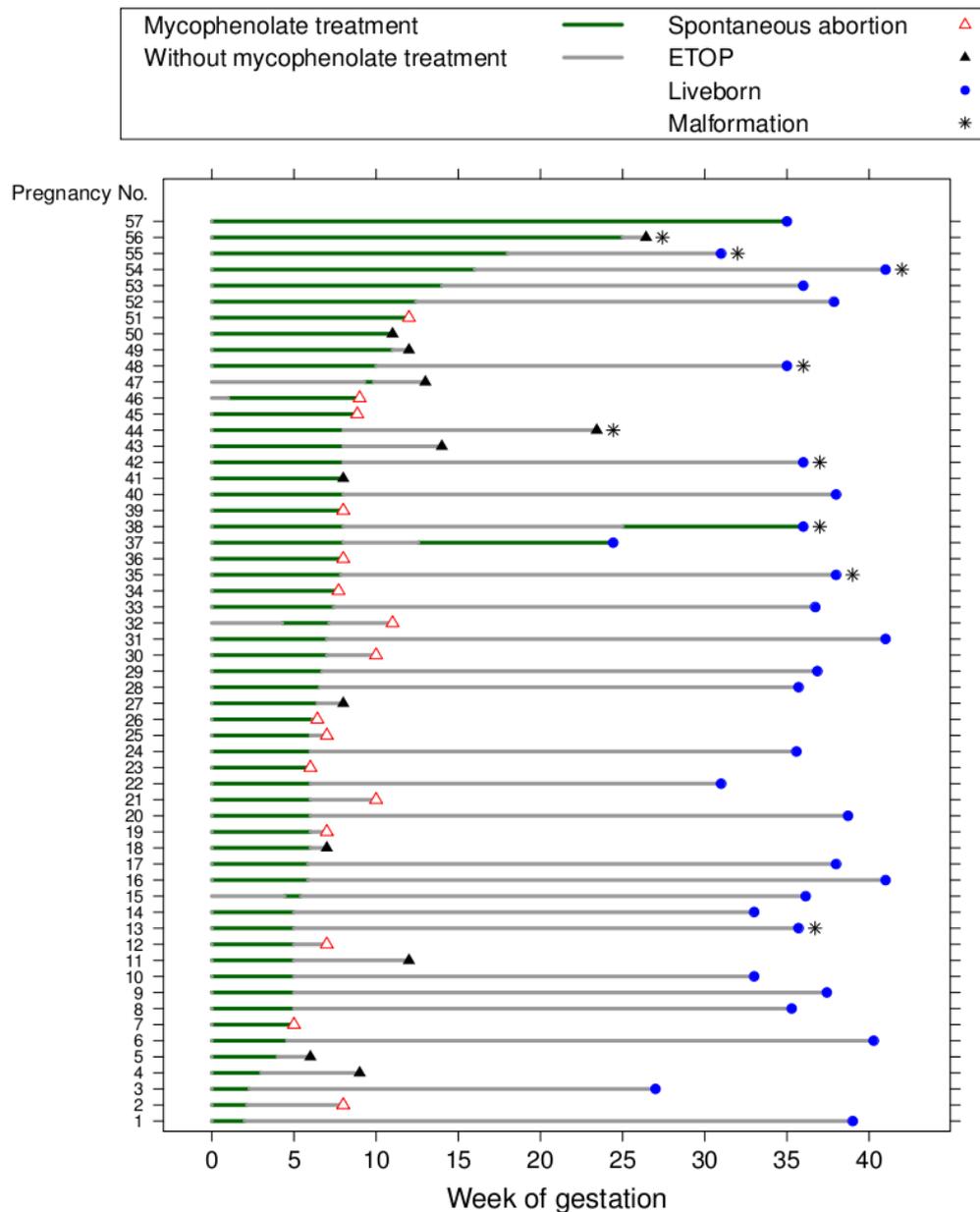


Abbildung 4: Dauer der MMF-Therapie und Schwangerschafts-Outcome. Jede Linie steht für eine Schwangerschaft. Ist der Beginn mit Woche 0 gekennzeichnet, hatte die Therapie bereits vor der Schwangerschaft begonnen. Δ ETOP (elective termination of pregnancy) steht für Schwangerschaftsabbruch; Δ : Spontaneous abortion für Spontanabort und * Malformation für angeborene Fehlbildung

Die kumulative Inzidenz der Spontanaborte lag mit 45% (95% CI 29 - 66%) deutlich über dem erwarteten Hintergrundrisiko (Abb. 5). Sechs von 29 lebend geborenen Kindern zeigten grobstrukturelle Fehlbildungen: Zwei wiesen eine Atresie des externen Gehörgangs auf (mit bzw. ohne Mikrotie), eines litt an einer tracheo-ösophagealen Atresie, ein anderes an einer schweren Hydronephrose, das fünfte hatte einen Vorhofseptumdefekt und das sechste eine Myelomeningozele. Der Anteil Frühgeborener (62%) und Kinder mit für ihr Gestationsalter zu

niedrigem Geburtsgewicht (31%) war ebenfalls höher als allgemein erwartet; allerdings muss auch die Schwere der mütterlichen Erkrankung als einflussnehmender Faktor bedacht werden.

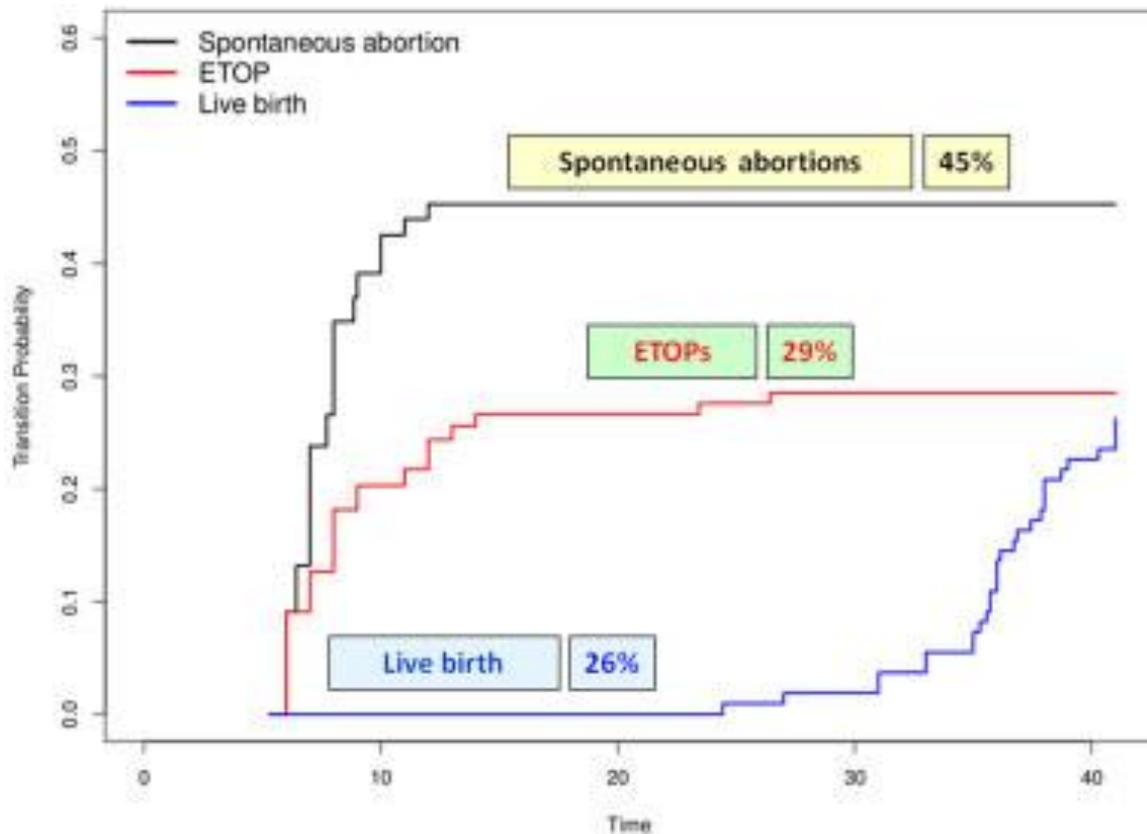


Abbildung 5: Kumulative Inzidenzen nach MMF-Exposition. Die Wahrscheinlichkeit für Spontanaborte betrug 45% (SE 10%; 95% CI 29-66%), für Abbrüche (ETOP) 29% (SE 9%; 95%CI 15-51%) und für Lebendgeburten 26% (SE 7%; 95% CI 15-43%).

Zusammengefasst zeigten mindestens 4 Feten/Kinder einen Phänotyp, der zu einer MMF-Embryopathie passt. Die Ergebnisse dieser Fallserie bestätigen ein mit 26% hohes Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen und ein erhöhtes Abortrisiko von 45%.

Zusätzlich zu den prospektiv dokumentierten Schwangerschaftsverläufen wurden uns fünf retrospektiv erfasste Kinder mit Auffälligkeiten nach MMF berichtet.

MMF Teil 2: Teil 1 des MMF-Projekts sollte als Ausgangspunkt dazu dienen, die während des Projektzeitraums bei uns und den anderen Zentren erwarteten zunehmenden Fallzahlen exponierter Schwangerschaften sowie die auch schon vorher registrierten retrospektiven „Adverse drug events“ einer weitergehenden Analyse zu unterziehen. Daher wurde der 2012 publizierte Studienteil im Antrag auch ausdrücklich als Mycophenolat I bezeichnet. Im Gegensatz zur Gruppe der TNF- α -

Inhibitoren blieb die Zahl exponierter Schwangerer aber im eigentlichen Projektzeitraum niedrig und damit deutlich unter unseren Erwartungen. Daher haben wir von einer Auswertung der 7 bis 2012 registrierten retrospektiven und der im Studienzeitraum ab 2012 zusätzlich erfassten 10 prospektiven und 3 retrospektiven Schwangerschaften mit abgeschlossenem Follow-up bisher abgesehen.

Im Zwischenbericht 2014 fassen wir hierzu, den damaligen Zahlen entsprechend, zusammen: „**Teil 2:** Nach der Veröffentlichung [Anmerkung: Hoeltzenbein et al. 2012; siehe oben] konnten in unserem Institut 9 neue prospektive Fälle abgeschlossen werden; der errechnete Geburtstermin für vier weitere Schwangerschaften liegt zwischen Januar und Juni 2014. Eine erneute Auswertung wurde wegen der geringen Anzahl neu erfasster Schwangerschaften noch nicht in Angriff genommen. Außer 5 in Berlin retrospektiv erfassten Kindern mit Auffälligkeiten sind 4 weitere aus anderen ENTIS Zentren angekündigt.“

Die meisten Mycophenolat-Beratungen in 2014 wurden im Zusammenhang mit Kinderwunsch durchgeführt und Mycophenolat dann vor einer Schwangerschaft abgesetzt (was natürlich unserem Wunsch nach optimaler Einstellung einer Frau VOR Beginn einer Schwangerschaft entspricht). Insofern bleibt die vor Projektbeginn abgeschlossene Vorstudie MMF Teil 1 entgegen unseren ursprünglichen Planungen das einzige unmittelbare Ergebnis zum Projekt Mycophenolat.

TNF- α Inhibitoren

In diesem Teilprojekt wurde der Einfluss der fünf TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab auf den Schwangerschaftsausgang untersucht. Die inzwischen publizierte¹⁰ multizentrische Studie umfasste eine Auswertung von Schwangerschaftsverläufen, bei denen die Schwangere im ersten Trimenon (oder darüber hinaus) mit einem der genannten TNF- α -Inhibitoren behandelt worden war. Ein zweiter Studienteil dieses Teilprojektes, der etwaige Auswirkungen einer intrauterinen TNF- α -Inhibitor Exposition auf die Kindsentwicklung im 1. Lebensjahr untersucht, ist noch nicht abgeschlossen.

TNF- α Inhibitoren Teil 1 untersuchte die Rate grobstruktureller Fehlbildungen und das Risiko für Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche, sowie Auswirkungen auf Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit nach Exposition im 1. Trimenon. Bisherige Beobachtungen konnten überwiegend

¹⁰ 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 Mar 25.

keine erhöhten Risiken feststellen, waren jedoch durch geringe Fallzahlen in ihrer Aussagekraft limitiert. Wir erwarteten, mit dieser Studie einen weiteren Sicherheitsbeleg für die Anwendung dieser Arzneimittelgruppe in der Schwangerschaft erbringen zu können.

Unser Projekt wurde gemeinsam mit 10 ENTIS-Zentren in 9 Ländern durchgeführt. Die Studienperiode umfasste den Zeitraum 1998 bis zum Beginn des Jahres 2013 (siehe Abbildung 10 im Anhang).

Insgesamt konnten 495 exponierte Schwangerschaftsverläufe eingeschlossen und mit 1532 nicht exponierten verglichen werden. Fast die Hälfte der mit einem TNF- α -Inhibitor behandelten Schwangeren litt an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, 27% an einer rheumatoiden Arthritis, 13% an einem M. Bechterew und 12% an anderen rheumatischen Erkrankungen. Die TNF- α -Inhibitor-Expositionen teilten sich wie folgt auf: 172 Fälle mit ADA, 168 mit IFX, 140 ETA, 7 CZP und 3 GOL exponierte Schwangerschaften plus fünf mit einer zweifachen Exposition (dreimal ADA+ETA; zweimal ADA+IFX). Der Median der letzten Injektion / Infusion während der Schwangerschaft lag für ADA bei 6,9 SSW (IQR 4,0-25,0), für ETA bei 5,0 (IQR 4,0-7,4) und für IFX bei 22,6 SSW (IQR 5,0-32,0). MTX wurde begleitend von 7,5% der Exponierten und bei 0,1% der Vergleichsgruppe eingenommen. Fast die Hälfte der mit einem TNF- α -Inhibitor behandelten Schwangeren wurde mit weiteren Basistherapeutika behandelt, während es in der Vergleichsgruppe nur 5,7% waren.

Abb. 6 stellt eine zeigt eine Zusammenstellung aller Schwangerschaftsverläufe mit den Expositionszeitfenstern für die drei TNF- α -Inhibitoren.

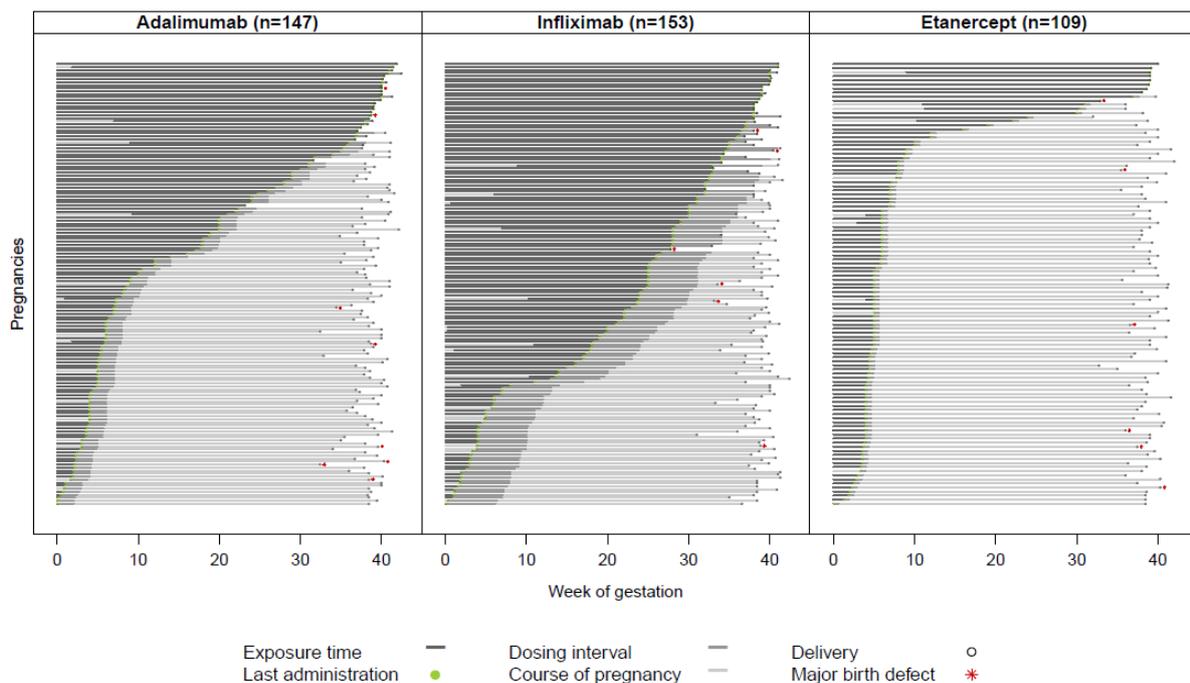


Abbildung 6: Dauer der pränatalen TNF- α -Inhibitor-Exposition bei den lebend geborenen Kindern. Jede Linie steht für eine Schwangerschaft. Ist der Beginn mit Woche 0 gekennzeichnet ist, hatte die Therapie bereits vor der Schwangerschaft begonnen. Der grüne Punkt steht für die letzte Injektion/Infusion, der rote Stern für grobstrukturelle Fehlbildung, der graue Kreis für den Zeitpunkt der Geburt. „Dosing interval“, die mittelgraue Färbung, zeigt die angenommene fetale Expositionsdauer an. Die Unterschiede zwischen den drei Arzneimitteln sind dabei offensichtlich. (Diese Abbildung findet sich vergrößert im Anhang.)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,5%) fand sich ein mit 5% erhöhtes Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen (adjOR 2,2; 95% CI 1,0-4,8). Die in einigen Fällen relevante Begleittherapie mit Low-dose MTX oder einem anderen Basistherapeutikum war berücksichtigt worden und beeinflusste diese Ergebnisse nicht.

Das Risiko für Spontanaborte war nicht erhöht (16,2%; adjHR 1,06; 95% CI 0,7-1,7), jedoch das für Frühgeburtlichkeit (17,6%; adjOR 1,69; 95% CI 1,1-2,5) und geringeres Geburtsgewicht. Auch nach Adjustierung auf Geschlecht und Gestationswoche bei Entbindung blieben die Unterschiede beim Geburtsgewicht signifikant ($p=0,02$), auch wenn das mediane Geburtsgewicht im normalen Bereich lag (siehe auch Tab. 3 und Abb. 7).

Tabelle 3: TNF- α -Inhibitoren und einige Charakteristika der exponierten und nicht-exponierten Kinder

	TNF- α -Inhibitoren (n=419)	Vergleichsgruppe (n=1383)
SSW bei Geburt, n	403	1373
- Mit Zwillingen (IQR)	38,71 (37,4-40)	39,43 (38,3-40,3)
- Ohne Zwillinge (IQR)	38,86 (36,6-40)	39,57 (38,4-40,4)
Frühgeburten (<37 SSW), n	403	1373
- Mit Zwillingen, n (%)	71 (17,6)	123 (9,0)
- Ohne Zwillinge, n (%)	63 (16,1)	93 (7,1)
Geburtsgewicht, n	409	1351
- Mit Zwillingen	3125 g (2745-3450)	3350 g (3020-3660)
- Ohne Zwillinge	3130 g (2797-3460)	3374 g (3080-3680)
- Kind mit LBW* (ohne Zwillinge), n (%)	51 (12,8)	14 (1,1)

*LBW: low birth weight (<2500 g)

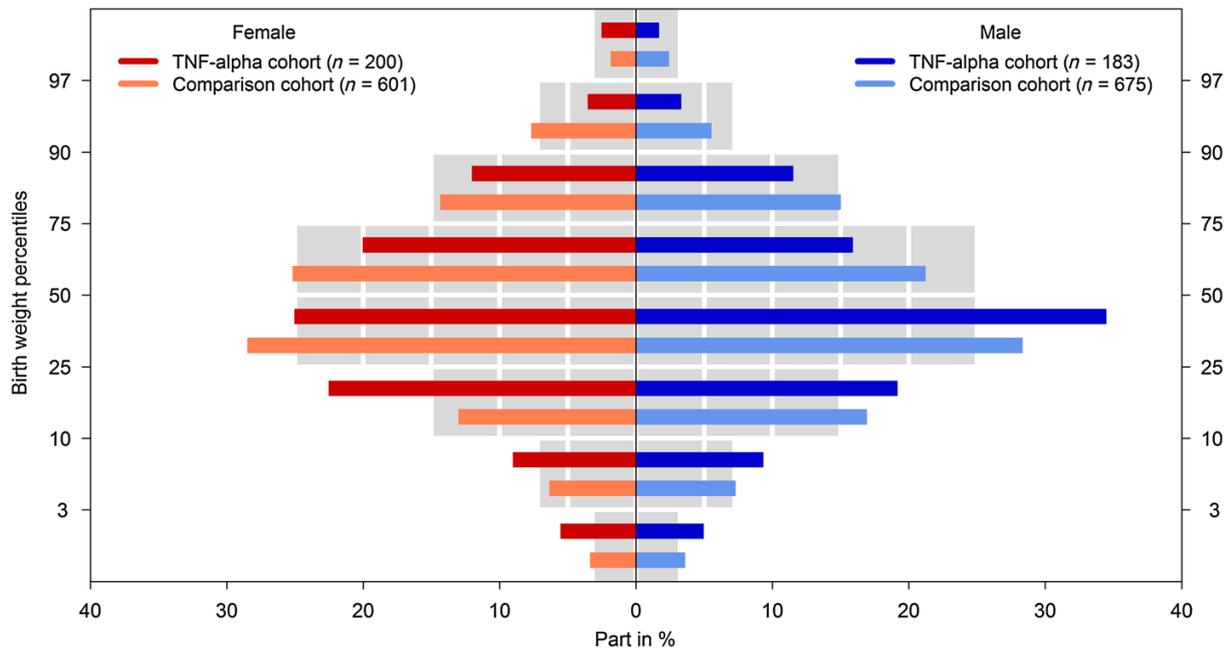


Abbildung 7: Geburtsgewichte TNF- α -Inhibitoren exponierter und nicht-exponierter Kinder nach Perzentilen und Geschlecht. Die farbigen Balken zeigen die Geburtsgewichte (ohne Zwillinge) beider Kohorten aufgeschlüsselt nach Perzentilen und Geschlecht des Kindes an, die grau hinterlegten Balken die Geburtsgewichte aus einer deutschen Erhebung¹¹.

Der Einfluss der Krankheitsaktivität auf diese Ergebnisse konnte leider nicht bestimmt werden, denn diesbezügliche Informationen werden im europäischen Netzwerk ENTIS nicht erfasst. Auch konnte eine Vergleichsgruppe mit erkrankten, aber nicht TNF- α -Inhibitor exponierten Schwangerschaften nicht bereitgestellt werden. Von daher kann die vorliegende Studie nicht dazu beitragen, die Anteile von Medikation und mütterlicher Erkrankung bei der Ursache von Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht zu präzisieren.

Zusammenfassend ist nicht auszuschließen, dass eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren während des 1. Trimenon zu einem moderat erhöhten Risiko für einen ungünstigeren Schwangerschaftsausgang führt. Da jedoch unzureichend therapierte Autoimmunerkrankungen ebenfalls einen negativen Einfluss auf Mutter und Kind haben können, bleiben TNF- α -Inhibitoren für jene Schwangere eine Therapieoption, die auf etablierte Immunsuppressiva nicht ansprechen.

TNF- α Inhibitoren Teil 2 untersucht den Einfluss einer intrauterinen TNF- α -Inhibitor-Exposition auf die Entwicklung des Kindes bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Da TNF- α -Inhibitoren auf das

¹¹ Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, JorchvG. Short communication about percentile values of body measures of newborn babies. Z Geburtshilfe Neonatol 2010;214: 24–9.

Immunsystem einwirken (erwünschte Wirkung) und bei reifer Plazenta zunehmend zum Feten übergehen, liegt der Fokus hier auf möglichen negativen Auswirkungen auf das Immunsystem des Kindes. Ausgewertet werden Art, Schwere und Häufigkeit von Infektionen, von Impfreaktionen und Allergien. Ferner werden Fragen zur Kindsentwicklung gestellt. Hierfür wurde ein vierseitiger Fragebogen entwickelt, der auf Deutsch, Englisch und Französisch vorliegt, so dass damit die Möglichkeit der Teilnahme anderer ENTIS-Zentren geschaffen wurde (im Anhang befindet sich ein Muster des Fragebogens auf Deutsch).

Eingeschlossen sind Kinder, die mindestens einer Dosis eines TNF-Inhibitors zu irgendeinem Zeitpunkt nach Woche 0+0 (nach LR) und vor der Entbindung ausgesetzt waren und die keine die Entwicklung beeinträchtigende Fehlbildung aufweisen. Der Schwangerschaftsausgang darf uns nicht später als 8 Wochen nach der Geburt berichtet worden sein und uns dürfen keine Kenntnisse von der weiteren Entwicklung des Kindes im 1. Lebensjahr vorliegen, so dass wir die Kindsentwicklung als prospektiv erfasst betrachten können. Eine mütterliche Therapie mit starken Teratogenen oder fetotoxischen Substanzen (siehe auch Teil 1) stellt sowohl für die Kohorte intrauterin exponierter Kinder als auch für die Vergleichskohorte ein Ausschlusskriterium dar. Angestrebt wird ein Verhältnis von mindestens 1 : 1 für die Anzahl von nicht exponierten „Vergleichskindern“ zur exponierten Kohorte; berücksichtigt werden auch das Geschlecht des Kindes, Geburtsgewicht, Geburtsjahr und Schwangerschaftswoche bei Geburt. Die Vergleichskohorte wird nach dem Zufallsprinzip aus dem Pool der den definierten Kriterien entsprechenden Schwangerschaftsverläufe ausgewählt.

Der Studienzeitraum beginnt bei Schwangerschaften, die 2009 erfasst wurden und endet bei Kindern, die bis zum Dezember 2014 geboren wurden. Die exponierten Kinder werden in zwei Gruppen unterteilt – je nachdem, ob die Exposition lediglich vor 20 Schwangerschaftswochen oder (auch) nach 20 Schwangerschaftswochen stattfand.

Nach Identifikation infrage kommender Mutter-Kind-Paare in unserer Datenbank wurde ein Studien- Informationsbrief mit Einverständniserklärung verschickt und nach erfolgter Zustimmung der Fragebogen zur Kindsentwicklung (siehe Anhang). Der jetzige Stand der Rückantworten ist aus Tabelle 4 zu entnehmen. Um das o.g. Ziel von mindestens einem Vergleichskind pro exponiertem Kind erreichen zu können, haben wir für jedes exponierte Kind 4 „Kontrollkinder“ aus unserer Datenbank gezogen und ein Follow-up initiiert.

Tabelle 4: Überblick über den Stand der Datenerhebung (1.6.2015)

	Exposition nur bis zur 20. SSW	Exposition (auch) nach 20. SSW	„Vergleichskinder“
Fragebogen zurück	42	62	233
Rückantwort des Fragebogens ausstehend	4	2	60
Zustimmung zur Teilnahme ausstehend	2	6	43
Noch nicht angeschrieben, da Kind < 1 J	12	22	215

SSW: Schwangerschaftswoche

Eine Zwischenauswertung der eingegangenen Antworten ist bisher nicht erfolgt. Eine Analyse der Daten wird für das Frühjahr 2016 angestrebt, nachdem die letzten der 2014 geborenen Kinder das erste Lebensjahr erreicht haben werden.

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein gegen den Interleukin (IL)-6-Rezeptor gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. Der antiinflammatorische Effekt ergibt sich aus der dadurch gehemmten Aktivität des proinflammatorischen Zytokins IL-6. Tocilizumab wird als Reservemittel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis angewandt, wenn TNF- α -Inhibitoren unwirksam waren oder nicht vertragen wurden. Da Tocilizumab ohne das teratogene MTX genauso wirksam zu sein scheint, könnte es eine interessante Alternative für Frauen im reproduktionsfähigen Alter darstellen, wenn es hinreichend dafür untersucht und verträglich wäre.

Bisher publizierte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft beschränken sich auf zwei Abstracts¹² mit 31 bzw. 6 Schwangerschaften und insgesamt 16 lebend geborenen Kindern ohne Fehlbildungen. Berichtet wurde über eine hohe Anzahl von Schwangerschaftsabbrüchen (n=13) und Spontanaborten (n=8).

Derzeit liegen dem PVZ Embryonaltoxikologie 16 abgeschlossene Schwangerschaftsverläufe mit Tocilizumab-Behandlung während bzw. kurz vor Eintritt der Schwangerschaft vor, davon 15 prospektiv erfasste nach mütterlicher Therapie sowie ein retrospektiv berichteter Verlauf (siehe Abb. 8).

¹² Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, Hou A. First Experiences with Pregnancies in RA Patients (pts) Receiving Tocilizumab (TCZ) Therapy (Abstract). *Arthritis Rheum* 2010; 62 Suppl 10: 384.
- Ishikawa H, Kojima T, Kanamono T, et al. Pregnancy in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents: results of the 8-year of Japanese TBC registry (abstract). *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):501

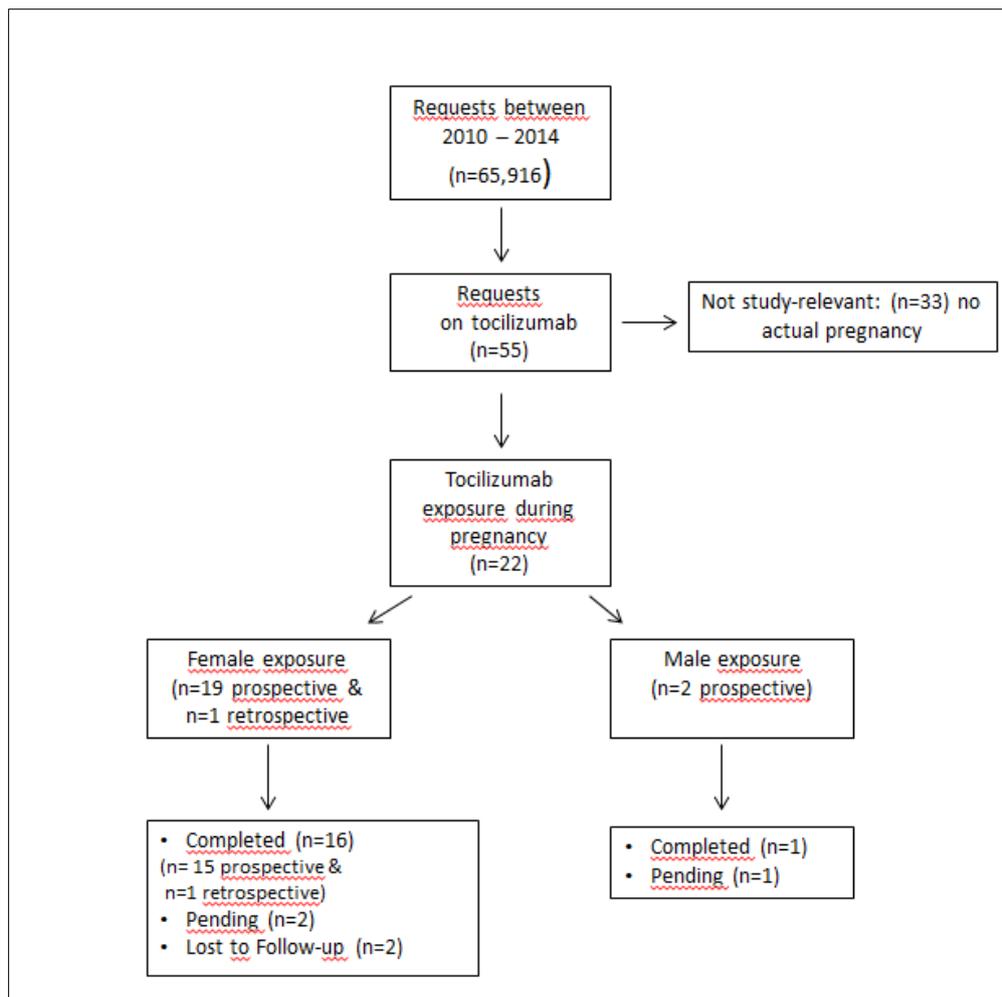


Abbildung 8: Flow-Diagramm zu den Tocilizumab-Anfragen im PVZ Embryonaltoxikologie

Die intravenöse Therapie mit einer TOC-Dosis alle vier Wochen wurde in allen Fällen wegen rheumatoider Arthritis verordnet und jeweils nach Feststellung der Schwangerschaft unterbrochen. Abbildung 9 zeigt den Schwangerschaftsverlauf und den Zeitpunkt der TOC Injektionen.

Im Folgenden werden die 15 prospektiv erhobenen Schwangerschaften näher beschrieben. Der Mittelwert des mütterlichen Alters von 31,7 Jahren lag über dem Durchschnittsalter von 30,8 Jahren¹³ für Mütter, die 2013 in Deutschland entbunden hatten. Neun Schwangere litten an weiteren chronischen Erkrankungen und zwölf wurden mit Prednisolon und/oder anderen Basistherapeutika behandelt. Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol- oder Drogenkonsum während der Schwangerschaft bestanden nicht, und der BMI zu Beginn der Schwangerschaft lag im normalen Bereich (22.7 kg/m²).

13

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>

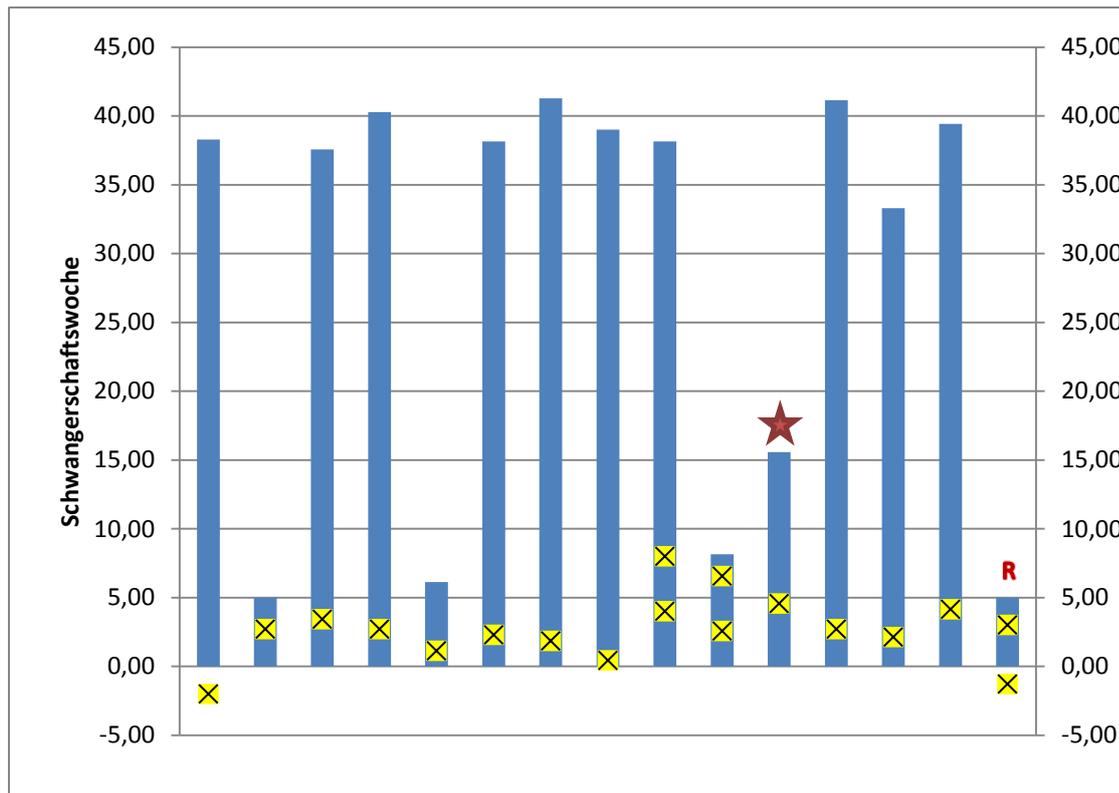


Abbildung 9: TOC Exposition und Schwangerschaftsverlauf. Die blauen Balken zeigen die Dauer der Schwangerschaft in Wochen an; die gelben Kästchen symbolisieren die Zeitpunkte der TOC Injektion. Drei prospektive (Fall 2, 10 und 11 von links) und die retrospektive Schwangerschaft endeten mit Spontanabort, eine prospektiv erfasste wurde aus persönlichen Gründen abgebrochen (#5). Der Stern markiert die einzige Schwangerschaft mit Fetopathologie (Fall 11) und das rote „R“ den retrospektiv berichteten Fall. Nicht eingeschlossen in diese Graphik ist der Fall einer paternalen Exposition, bei der kein exaktes Therapieintervall bekannt war sondern lediglich die Angabe „1. Trimenon“ und ein prospektiver nach mütterlicher Therapie, die 3 Monate vor Konzeption beendet worden war.

Drei von den 15 Schwangerschaften endeten mit einem Spontanabort, darunter keine mit Methotrexat als Begleitmedikation. Eine Schwangerschaft wurde aus persönlichen Gründen abgebrochen und 11 Kinder wurden lebend geboren (siehe auch Abb. 9).

In fünf von den 11 Schwangerschaften, die zur Geburt kamen, traten Komplikationen auf, wie z.B. Oligohydramnion, vorzeitige Wehen, Gestationsdiabetes, vorzeitiger Blasensprung oder intrauterine Wachstumsretardierung. Erwähnenswert ist ferner, dass acht der elf Kinder (73%) durch Kaiserschnitt geboren wurden; die durchschnittliche Kaiserschnitttrate liegt in Deutschland bei etwa 30%¹⁴.

¹⁴ <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/71897/umfrage/entbindungen-und-entbindungen-per-kaiserschnitt-in-deutschland/>

Keines der lebend geborenen Kinder wies eine Fehlbildung auf. Es gab zwei Frühgeborene und ein Kind mit „Low birth weight“, definiert als Geburtsgewicht unter 2500 g. Bei der Schwangerschaft, die nach 15+4 Schwangerschaftswochen mit einem Spontanabort (Fall 11 von links in Abb. 9) endete, war zuvor ein Hydrops fetalis diagnostiziert worden. Eine mütterliche Infektion als mögliche Ursache dafür wurde nicht diagnostiziert. Eine weitere Abklärung erfolgte nicht, da die Eltern weder eine fetopathologische Untersuchung noch eine Chromosomenanalyse wünschten.

Sowohl die retrospektiv berichtete Schwangerschaft als auch eine Schwangerschaft mit TOC-Therapie des Vaters endeten in einem Spontanabort.

Nach wie vor sind die Erfahrungen zu TOC in der Schwangerschaft sehr gering. Auffallend bei unserer kleinen Fallserie ist die Anzahl der Spontanaborte, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der Median des Erstkontaktes in Woche 9+6 Tagen lag, also am Ende der für Spontanaborte kritischen Phase. Angesichts der geringen Fallzahl könnte dies ein zufälliges Ergebnis darstellen; es könnte aber auch ein Hinweis auf ein TOC-assoziiertes embryotoxisches Risiko sein.

8. Diskussion der Ergebnisse

Das vorliegende Antirheumatika-Projekt verfolgt das Ziel, das Risiko einer antirheumatischen Therapie in der Schwangerschaft mit Methotrexat (MTX), Mycophenolat (MMF) und ausgewählten Biologika, vor allem den TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab oder Etanercept zu untersuchen. Bei ausschließlich präkonzeptioneller MTX-Therapie wurden keine erhöhten Risiken für einen auffälligen Schwangerschaftsausgang beobachtet. Auch nach antirheumatischer MTX Therapie des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption wurde kein erhöhtes Risiko für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang beobachtet. Erfolgte jedoch eine MTX- oder MMF-Therapie bei der Mutter über die Konzeption hinaus, so wurden erhöhte Spontanabort- und Fehlbildungsraten beobachtet, die Ausdruck von Embryotoxizität sein könnten. Die Anwendung der TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab oder Etanercept im 1. Trimenon ergab hingegen keine Hinweise auf erhebliche embryotoxische Effekte. Diese Ergebnisse sollen im Folgenden unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte kritisch erörtert werden.

Fehlbildungsrate

Es ist nicht auszuschließen, dass die von uns beobachtete Rate grobstruktureller Fehlbildungen von 6,6% nach postkonzeptioneller MTX Therapie das wahre Risiko unterschätzt. Die hohe Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen ($n=49/188$) muss mitbedacht werden, unter denen sich auch Embryonen mit Fehlbildungen verborgen haben könnten, die nicht diagnostiziert worden sind. Überwiegend erfolgten die Abbrüche aus nicht-medizinischen Gründen ($n=40$), etwa aus Furcht vor schädigenden Einflüssen der Medikation. Fünf Schwangerschaften wurden wegen der mütterlichen Erkrankung abgebrochen und vier wegen fetaler Fehlbildungen, die bei der Berechnung berücksichtigt wurden. Auch wenn wir dies nicht ausschließen können und Embryonen aus abgebrochenen Schwangerschaften nur in Verdachtsfällen obduziert werden, erscheint es unwahrscheinlich, dass die MTX-exponierten Embryonen weniger gründlich untersucht wurden als die der Vergleichsgruppe.

Bei den TNF- α Inhibitoren gab es nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Fehlbildungsrate zwischen ADA (6,0%), ETA (5,4%) und IFX (4,5%), obwohl bei IFX eine große Mehrheit während der gesamten Organogenese exponiert war. Aufgrund der Molekülgröße und dem Fehlen eines aktiven Transportmechanismus für IgG in der Frühschwangerschaft wird von einem allenfalls minimalen plazentaren Übergang im 1. Trimenon ausgegangen, so dass eine direkte schädigende Wirkung des Embryos durch diese Arzneimittel unwahrscheinlich erscheint. Allerdings können indirekte Effekte nicht ausgeschlossen werden. Tierexperimentell konnte beispielsweise gezeigt werden, dass TNF- α eine zweifache Rolle während der Embryogenese spielt. Einerseits werden Abwehrmechanismen

aktiviert, andererseits kann TNF- α zum embryonalen Absterben bei gewissen Schädigungen führen¹⁵. Eine Inhibition von TNF- α könnte so evtl. zur Weiterentwicklung von Feten mit Fehlbildungen und damit zu einer erhöhten Fehlbildungsrate führen.

Die in unserer Studie beobachtete höhere Fehlbildungsrate bei den TNF- α Inhibitor-exponierten Kindern/Feten wurde auch als Ausdruck eines möglichen Detektionsbias diskutiert, der auch in Zusammenhang mit anderen Studien gelegentlich erörtert wurde¹⁶. Mehr und sorgfältigere prä- und postnatale Diagnostik bei (vermeintlich) problematischen Medikamenten führt zum Aufdecken von mehr Fehlbildungen. In Bezug auf unsere Studie ist dagegen einzuwenden, dass diese Medikamentengruppe bisher nicht ernsthaft als teratogen angesehen wurde, die beobachteten Fehlbildungen heterogen waren und ihre Feststellung keiner ausgedehnten Diagnostik bedurfte.

In der Vergleichsgruppe zu dieser Studie wurden bei 1,5% der Kinder grobstrukturelle Fehlbildungen festgestellt, eine Rate, die unter den 2,2% für nicht-chromosomale Anomalien¹⁷ liegt, die von EUROCAT ermittelten wurde. Obwohl die Vergleichsfälle nach dem Zufallsprinzip aus einem großen Datenpool „gezogen“ wurden, ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Dagegen kann eingewendet werden, dass durch die Adjustierung auf Unterschiede in der mütterlichen Charakteristik das OR (crude OR) von 3,5 auf 2,2 (adjOR) reduziert wurde und insofern zumindest teilweise einem möglichen Selektionsbias entgegengesteuert werden konnte.

Hinsichtlich Abschätzung des teratogenen Risikos ist zu beachten, dass verdächtige oder unzureichend untersuchte Arzneimitteln nach Feststellung der Schwangerschaft und Kontaktaufnahme mit dem PVZ Embryonaltoxikologie (Studieneintritt) in der Regel abgesetzt werden. Von daher nahm nur eine Minderheit der Schwangeren MTX während des gesamten 1. Trimenon ein. Bei ADA kann man in 50% der Fälle von relevanten Wirkstoffkonzentrationen im ganzen 1. Trimenon ausgehen, bei ETA war es nur eine Minderheit und bei IFX die überwiegende Mehrheit (siehe Abbildung 6 und Abbildung 11 im Anhang). Informativ für alle teratogenen Risiken eines Wirkstoffs sind aber nur jene Schwangerschaften, die im gesamten 1. Trimenon angewendet wurden. Andernfalls beschränkt sich die Aussagefähigkeit auf das exponierte Zeitfenster innerhalb des 1. Trimenon.

¹⁵ 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; 20: 73–81.

¹⁶ Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Berard A, Koren G. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29: 918–26.

¹⁷ EUROCAT. Prevalence Tables. Available at <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (letzter Zugriff am 14.8.2014).

Spontanaborte

Autoimmunerkrankungen wie ein SLE können das Risiko für Spontanaborte erhöhen¹⁸. In der Studie zu MMF wurde eine kumulative Inzidenz für Spontanaborte von 45% ermittelt – eine Rate, die deutlich über dem Basisrisiko liegt. Da die Indikation für die MMF Therapie in 1/3 der Fälle ein SLE war, kann ein Krankheitseinfluss auf die Spontanaborte nicht ausgeschlossen werden.

Der Studieneintritt erfolgt bei Erstkontakt mit unserer Beratungsstelle meist in der Frühschwangerschaft, aber nicht schon ab Konzeption. Spontanaborte ereignen sich jedoch besonders häufig zu Beginn einer Schwangerschaft und nehmen dann über die Zeit ab.

Das Basisrisiko für Fehlgeburten liegt etwa bei 11 – 16%¹⁹. Je weiter fortgeschritten eine Schwangerschaft bei Studieneintritt ist, umso mehr Fehlgeburten haben sich wahrscheinlich vorher ereignet und können durch die Studie nicht mehr erfasst werden. Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse (modifiziert nach Kaplan Meier) kann dieser verspätete Studieneintritt zwar berücksichtigt werden²⁰. Diese Methode hat jedoch ihre Grenzen: Bevor die erste Schwangerschaft in eine Studie eingeschlossen ist – also in der Regel in der 5. SSW – ist eine Schätzung des Spontanabortrisikos auch mit dieser Methode nicht möglich. Dies gilt allerdings gleichermaßen für die exponierte Kohorte und die Vergleichsgruppe.

Vergleichskohorten

Vergleichskohorten sollen idealerweise identisch mit der Studienkohorte sein mit Ausnahme des Studienmedikaments. Das ist bei Beobachtungsstudien mit Schwangeren kaum erreichbar. Wenn immer möglich, sollte eine Vergleichskohorte mit ähnlicher Krankheit wie in der Studienkohorte – aber ohne Studienmedikament - zur Verfügung stehen. Dies schließt aber das Risiko ein, dass die alternativ eingesetzten Medikamente ihrerseits Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang nehmen oder/und der Einfluss der Erkrankung in dieser anders behandelten Kohorte ein anderer ist, weil die Krankheit z.B. weniger ausgeprägt ist. Als weitere Vergleichskohorte werden Schwangere ohne die

¹⁸ 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.

¹⁹ Wilcox AJ, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am J Epidemiol* 1981;114: 548-53.

- Goldhaber MK, Fireman BH. The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology* 1991;2:33-9

- Goldhaber MK, Fireman BH. Re: 'Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991'. *Am J Epidemiol* 2000;152:287-9.

- Rempen A. [The incidence of abortions of viable pregnancies in the first trimester]. *Zentralbl Gynakol* 1993;115:249-57.

- Saraiya M, Berg CJ, Shulman H et al. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1999;149:1025-9.

²⁰ Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 31-5.

Studienerkrankung gewählt und ohne Therapie mit erwiesenen Teratogenen oder Fetotoxinen. Dies schließt allerdings zahlreiche Medikamente ein, für die nicht zwangsläufig ein Nachweis der Sicherheit erbracht wurde. Da die Auswahl der Kontrollgruppe ganz entscheidend für die Signifikanz errechneter Risiken sein kann, wurden vom PVZ Embryonaltoxikologie zwei verschiedene Definitionen „gesunder Kontrollpopulationen“ hinsichtlich ihres Schwangerschaftsausgangs miteinander verglichen. In dieser kürzlich veröffentlichten Studie²¹ wurden die beiden Ansätze zu den Endpunkten angeborene Fehlbildungen, Spontanabortrate, Schwangerschaftsabbrüche, Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht einander gegenüber gestellt. In die Vergleichsgruppe A wurden nur Schwangere aufgenommen, die z.B. wegen Haarfärben, gelegentlicher Einnahme einer Schmerztablette oder einer Penicillin-Therapie beraten wurden. Die zweite, größere Kontrollgruppe B umfasste die Gesamtheit aller Schwangeren mit Ausnahme derer, die erwiesene Teratogene oder fetotoxische Arzneistoffe eingenommen hatten oder an einer malignen Erkrankung litten oder der o.g. Gruppe A angehörten. Abgesehen von der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Dennoch bleibt ein gewisser Zweifel, inwieweit das PVZ Embryonaltoxikologie die „normale“ schwangere deutsche Bevölkerung abbildet. Es gibt Hinweise darauf, dass sich an solche Institutionen eher besser gebildete, gesundheitsorientierte und auch ängstlichere Schwangere und deren betreuende Ärzte wenden. Dies könnte einen Selektionsbias in Studien darstellen, da „sozial besser gestellte“ Schwangere, unabhängig von Krankheit und Medikation, ein geringeres Risiko haben für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang. Andererseits leiden Schwangere, die sich an ein solches Beratungszentrum wenden, häufiger an chronischen Krankheiten und nehmen mehr und häufiger Arzneimittel ein²².

Nach intensiver Erörterung (auch in den klinisch-teratologischen Fachgesellschaften ENTIS und OTIS) der möglichen Verzerrungen in die eine oder andere Richtung wurde entschieden „gesunde“ Vergleichsgruppen aus der Gesamtgruppe aller Schwangeren zu generieren mit den Ausschlusskriterien erwiesene Teratogene, fetotoxische Arzneistoffe und maligne Erkrankungen.

Krankheitsaktivität

Autoimmun- und chronisch entzündliche Erkrankungen können Einfluss auf den Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft haben. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben z.B. die

²¹ 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 Apr;24(4):353-60.

²² Johnson KA, Weber PA, Jones KL, Chambers CD. Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies. *Teratology.* 2001 Aug;64(2):79-82.

Tendenz, das Risiko für Frühgeburtlichkeit²³, small for gestational age²⁴ und LBW zu erhöhen. Dies gilt insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität. Auch wenn der Effekt eines niedrigeren Geburtsgewichts bei Neugeborenen von Müttern mit rheumatoider Arthritis (RA) weniger prononciert ist als bei Schwangeren mit CED, konnte eine solche bei hoher mütterlicher Krankheitsaktivität beschrieben werden²⁵. Ein Einfluss der Krankheit auf die Fehlbildungsrate wurde jedoch weder bei Frauen mit CED oder RA noch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie dem SLE beobachtet.

Üblicherweise werden Krankheitsaktivität und Schweregrad einer Erkrankung weder bei der Anamneseerhebung während des Erstkontakts noch beim Follow-up durch das PVZ Embryonaltoxikologie oder anderer klinisch-teratologischer Institute erhoben. Allenfalls indirekt über die Art, Kombination und Dosis der mütterlichen Arzneimittel können gewisse Rückschlüsse auf die Schwere der mütterlichen Krankheit während der Schwangerschaft gezogen werden. Da teratologische Beratungsstellen zu allen erdenklichen Krankheiten von Depression, Epilepsie, Akne über Schwangerschaftsübelkeit, Bluthochdruck und CED bis hin zu Schlangenbissen und Harnwegsinfekten beraten, würde eine strukturierte Dokumentation von Krankheitsaktivität und Schweregrad für alle diese potentiell vorkommenden Erkrankungen die Möglichkeiten eines Fragenkatalogs für routinemäßige Erhebungen übersteigen.

So bleibt die Interpretation einiger Endpunkte schwierig: In der TNF- α Inhibitor-Studie wurden mehr frühgeborene Kinder ermittelt und ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht festgestellt; das mediane Gewicht lag jedoch im normalen Bereich. Es musste offen bleiben, ob diese Resultate durch die Toxizität der TNF- α Inhibitoren bedingt sind oder vielmehr durch eine unzureichende Therapie bzw. höhere Krankheitsaktivität, da die Behandlung mehrheitlich pausiert wurde. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse kam erschwerend hinzu, dass eine erkrankte, jedoch nicht-exponierte Vergleichsgruppe für die TNF- α Inhibitoren nicht generiert werden konnte – im Gegensatz zu der maternalen MTX-Studie. Eine ausreichende Anzahl von erkrankten nicht-exponierten Vergleichsfällen ohne mütterliche Therapie mit Biologika und/oder MTX gerade für die Zeit ab 2007/2008, die mit dem rasanten Anstieg der Anfragen zu TNF- α Inhibitoren zusammenfällt (siehe Abbildung 10 im Anhang), erschien schwierig zu erreichen.

²³ 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; 20: 1091–8.

²⁴ Small for gestational age ist definiert als ein Neugeborenes, dessen Geburtsgewicht unter der 10er Perzentile für sein Geschlecht und Gestationsalter liegt.

²⁵ de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3196–206.

Besonderheiten und Grenzen der Auswertung von Beobachtungsdaten zum Schwangerschaftsverlauf unter Medikation

Da sich bis auf wenige Ausnahmen mit schwangerschaftsspezifischen Therapeutika randomisierte Studien mit Medikamenten bei Schwangeren aus ethischen Gründen verbieten, ist man auf Beobachtungsdaten angewiesen, wie sie beispielsweise vom PVZ Embryonaltoxikologie erhoben werden. Die prospektive Datenerhebung im PVZ Embryonaltoxikologie ermöglicht Kohortenstudien zu verschiedenen Endpunkten, von der Spontanabortrate über die Fehlbildungsrate und das Geburtsgewicht des Kindes bis hin zur Häufigkeit von Präeklampsie oder Gestationsdiabetes²⁶. Durch die strukturierte anamnestische Erfassung von möglichen Störgrößen wie Rauchen, BMI usw. ist es möglich, für diese zu kontrollieren und einer Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen zu wirken, ein Vorteil im Vergleich zu vielen Registerstudien. Angaben zu (kritischen) Arzneistoffen, insbesondere die zum Zeitfenster der Therapie, werden unmittelbar während oder kurz nach der Anwendung protokolliert, so dass die Expositionszeiten verlässlicher sind als bei einer Erhebung, die erst Wochen oder Monate später oder erst nach Geburt des Kindes erfolgt.²⁷ Durch die Kombination von Beratung und Follow-up-Prozedur ist die Motivation der Anfragenden hoch, im späteren Verlauf den Schwangerschaftsausgang per Fragebogen zu berichten. Das spiegelt sich in der vergleichsweise niedrigen Non-Responder-Rate von etwa 20% wider.

Ein Nachteil der prospektiven Beobachtungsstudien besteht darin, dass die Fallzahlen zu gering sind, um das Risiko für Ereignisse mit geringer Prävalenz, wie z.B. spezielle Fehlbildungen, zu untersuchen. Darüber hinaus ist es bei teratogenen Arzneistoffen wie MTX oder MMF wünschenswert, das kritische Zeitfenster innerhalb des 1. Trimenon zu präzisieren; auch hierfür sind größere Kohorten entsprechend exponierter Schwangerer erforderlich.

²⁶ Chambers C. The role of teratology information services in screening for teratogenic exposures: challenges and opportunities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C: 195–200.

²⁷ Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome – methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 36–41.

9. Gender Mainstreaming Aspekte

Eine geschlechtssensible Ausrichtung des Projekts ist vorgegeben, da ausschließlich etwaige Auswirkungen der genannten Arzneimittel auf den Schwangerschaftsverlauf und die Kindsentwicklung nach mütterlicher bzw. väterlicher Anwendung untersucht wurden.

10. Gesamtbeurteilung

Mit dem vorliegenden Projekt des PVZ Embryonaltoxikologie konnte der Kenntnisstand zu den Risiken ausgewählter Antirheumatika in der Frühschwangerschaft erheblich verbessert werden. Die im Rahmen des Projekts durchgeführten Studien beruhten auf der Auswertung archivierter und während der Projektlaufzeit neu identifizierter Schwangerschaftsverläufe unter oder nach Exposition mit den ausgewählten antirheumatischen Arzneistoffen.

Zur Realisierung des Vorhabens konnte auf die umfangreiche Datenbank von Embryotox, auf die etablierte Methoden der Rekrutierung von Schwangeren im Rahmen der Beratung, der standardisierten Dokumentation und der Kontrollen von Qualität und Plausibilität der Daten zurückgegriffen werden. Die Auswertung erfolgte mithilfe statistischer Methoden, die in Zusammenarbeit mit Prof. R. Meister von der Beuth Hochschule Berlin entwickelt worden waren und unter seiner Supervision angewendet wurden. Teile des Projekts waren multizentrisch angelegt.

Im Rahmen dieses Projekts konnten die ersten und bisher größten Kohortenstudien zum Risiko einer antirheumatischen MTX-Therapie in der Frühschwangerschaft realisiert werden, die bisher größte Kohortenstudie zu TNF- α Inhibitoren im 1. Trimenon, sowie die erste große prospektive Fallserie zu Mycophenolat und eine weitere Fallserie zu Tocilizumab. Entgegen des ursprünglichen Konzepts wurden die TNF- α Inhibitor-Daten nicht als Fallserie ausgewertet sondern als multizentrische Kohortenstudie. Der 2. Teil des TNF- α Inhibitor-Projekts konnte noch nicht abgeschlossen werden. Gründe für die längere Laufzeit sind das Langzeit-Follow-up bis zum Ende des 1. Lebensjahres und der Entschluss, die Aussagekraft der Studie durch größere Fallzahlen zu steigern.

Wegen vorfristiger Erfüllung des Teilprojekts zur mütterlichen MTX-Therapie konnte zusätzlich eine Studie zum Einfluss einer MTX-Therapie beim werdenden Vater auf den Schwangerschaftsverlauf durchgeführt und veröffentlicht werden.

Die Ergebnisse aller Teilprojekte - mit Ausnahme von Tocilizumab - wurden in namhaften englischsprachigen peer-reviewed Fachzeitschriften veröffentlicht (siehe 13. Publikationsverzeichnis).

11. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Die Ergebnisse des vorliegenden Forschungsprojekts zum Risiko von ausgewählten Antirheumatika in der Schwangerschaft wurden in englischsprachigen peer reviewed Fachzeitschriften veröffentlicht. Dies betrifft die Kohortenstudien zur mütterlichen und väterlichen Low-dose MTX Therapie, die Fallserie als Vorstudie zu MMF und die Kohortenstudie zur TNF- α Inhibitor Therapie im 1. Trimenon. Die jeweiligen Abstracts sind über das Internetportal Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) frei zugänglich. Die Volltextpublikationen sind zur internen Nutzung diesem Sachbericht angefügt. Manuskriptarbeiten zu Tocilizumab-Fallserien wurden begonnen.

Darüber hinaus wurden Vorträge zu Studiendesign, Methodik und Ergebnissen der Studien auf den Jahreskonferenzen der klinisch-teratologischen Fachgesellschaften ENTIS und OTIS gehalten: M. Hoeltzenbein zu MMF, C. Weber-Schöndorfer zu MTX und TNF-Inhibitoren; M. Oppermann zu TNF-Inhibitoren. Auch auf weiteren Fortbildungsveranstaltungen, insbesondere gynäkologischen und internistisch/rheumatologischen, wurden die Ergebnisse der im Rahmen dieses Projekts durchgeführten Studien der Fachöffentlichkeit vorgetragen.

Die Ergebnisse der beiden MTX-Studien sowie der MMF Fallserie fanden Eingang in die 3. Auflage des von unserem Institut herausgegebenen Buchs „Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment“²⁸. Auch in Übersichtsaufsätzen zur Arzneitherapie in der Schwangerschaft wurden die im Rahmen des Projekts gewonnenen Erkenntnisse berücksichtigt sowie auf den entsprechenden Informationsseiten unseres Internetportals www.embryotox.de.

²⁸ Schaefer C, Peters P, Miller RKM. Drugs during pregnancy and lactation, 3rd ed. Elsevier/Academic Press, New York 2015.

12. Verwertung der Projektergebnisse

Die Ergebnisse des vorliegenden Projekts

- tragen erheblich zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei Frauen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen bei. Dies betrifft nicht nur jene Frauen, die gerade schwanger sind sondern alle Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann oder sogar geplant wird.
- erhöhen die Entscheidungssicherheit im klinischen Alltag, sowohl was die Auswahl von verträglichen Medikamenten angeht als auch die Risikoabschätzung nach ungeplanter Schwangerschaft unter immunmodulatorischer Therapie. Auf diese Weise lassen sich einerseits medikamentenbedingte vorgeburtliche Entwicklungsschäden vermeiden und andererseits Schwangerschafts- oder Therapieabbrüche aufgrund einer Risikoüberschätzung. Dies alles erspart in erheblichem Umfang sowohl individuelles Leiden als auch volkswirtschaftliche Kosten.
- können konkret helfen, die schwangerschaftsspezifischen Angaben in den Produktinformationen zu den untersuchten immunmodulatorischen Medikamenten zu präzisieren.
- können in regulatorische Entscheidungen der Bundesoberbehörden, die untersuchten immunmodulatorischen Medikamente betreffend, einfließen.

Die im Rahmen des Projekts in Kooperation mit der Beuth-Hochschule Berlin etablierten und weiter entwickelten statistischen Methoden stehen auch für andere Forschungsprojekte zur Arzneysicherheit in der Schwangerschaft zur Verfügung, sowohl im PVZ Embryonaltoxikologie als auch in anderen Arbeitsgruppen.

13. Publikationsverzeichnis

- 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; 158A: 588-96.
- Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Schaefer C. Pregnancy outcomes and infant's development after maternal TNF-alpha inhibitor therapy in pregnancy – design of an observational multicenter cohort study (Abstract). *Reprod Toxicol* 2013; 37: 86 (und Vortrag auf dem Jahrestreffen des "European Network of Teratology Information Services" in Amsterdam im April 2013)
- 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
- 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. (Vortrag über vorläufige Ergebnisse auf dem ENTIS Jahrestreffen in Linz 2012)
- 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. Increased risk of birth defects after Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. *Birth Defect Research (Part A)* 2014; 100:523 (Abstract) (und Vortrag auf dem gemeinsamen Jahrestreffen des "European Network of Teratology Information Services", ENTIS und der "Organization of Teratology Information Specialists", OTIS in Toronto, Kanada).
- 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 Mar 25. doi: 10.1111/bcp.12642. [Epub ahead of print]

14. Abkürzungsverzeichnis

- ADA: Adalimumab
- Adj. HR: Adjustiertes Hazard Ratio
- Adj. OR: Adjustiertes Odd Ratio
- CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung
- CI: Konfidenzintervall
- ENTIS: European Network of Teratology Information Services
- EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies
- ET: errechneter Termin (Geburtsstermin)
- ETA: Etanercept
- ETOP: elective termination of pregnancy (Schwangerschaftsabbruch)
- HR: Hazard Ratio
- IFX: Infliximab
- IL-6-Rezeptor: Interleukin-6-Rezeptor
- IQR: Interquartilen Range
- LBW: low birth weight (<2500 g) nach WHO²⁹
- LR: 1. Tag der letzten Regelblutung
- MMF: Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure
- MTX: Methotrexat
- OR: Odd Ratio
- OTIS: Organization of Teratology Information Specialists
- PVZ: Pharmakovigilanzzentrum
- RA: rheumatoide Arthritis
- SAB: spontaneous abortion (Spontanabort, Fehlgeburt)
- SE: Standard Error /Standardabweichung
- SLE: systemischer Lupus erythematodes
- SSW: Schwangerschaftswoche/n
- TIS: Teratology Information Service
- TNF- α -Inhibitoren: Tumor Nekrose Faktor alpha-Inhibitoren
- TOC: Tocilizumab

²⁹ (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf).

15. Anhang

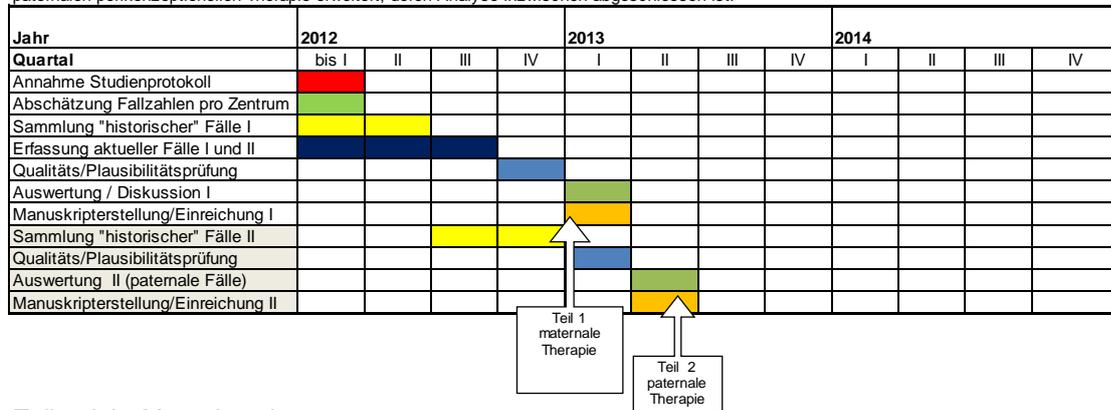
1. Graphische Darstellung des Arbeits- und Zeitplan
2. Abbildung 10: Anzahl der in den Jahren 1998 – 2013 abgeschlossenen Schwangerschaftsverläufe nach mütterlicher TNF- α Inhibitor Therapie (multizentrische TNF- α Inhibitor Studie; Studienteil 1)
3. Dokumentationsbogen (A) Beratung
4. Follow-up Fragebogen (C) 8 Wochen nach ET
5. Fragebogen 1. Lebensjahr nach mütterlicher TNF- α Inhibitor Therapie in der Schwangerschaft
6. Abstract der Publikation zu MMF
7. Abstract der Publikation zu MTX maternal
8. Abstract der Publikation zu MTX paternal
9. Abstract der Publikation zu TNF- α Inhibitoren
10. Abbildung 11: Dauer der pränatalen TNF- α -Inhibitor-Exposition bei den lebend geborenen Kindern.

Anhang

Arbeits- und Zeitplan

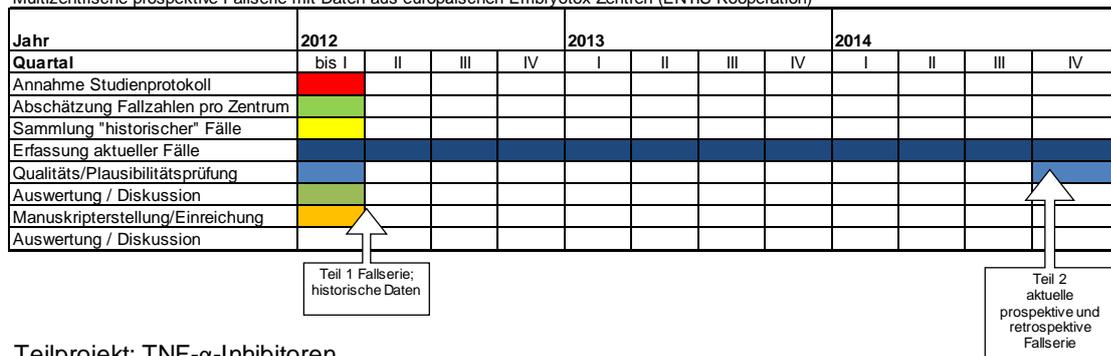
Teilprojekt: Low-Dose Methotrexat

Der Arbeits- und Zeitplan wurde vorfristig erreicht und um eine zweite Kohortenstudie zu den Auswirkungen einer paternalen perikonzeptionellen Therapie erweitert, deren Analyse inzwischen abgeschlossen ist.



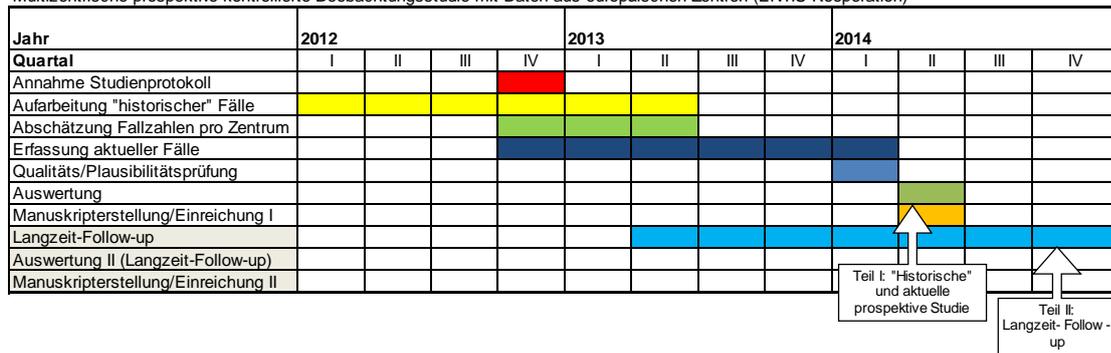
Teilprojekt: Mycophenolat

Multizentrische prospektive Fallserie mit Daten aus europäischen Embryotox-Zentren (ENTIS-Kooperation)



Teilprojekt: TNF- α -Inhibitoren

Multizentrische prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie mit Daten aus europäischen Zentren (ENTIS-Kooperation)



Teilprojekt: Tocilizumab

Prospektive und retrospektive Fallserie

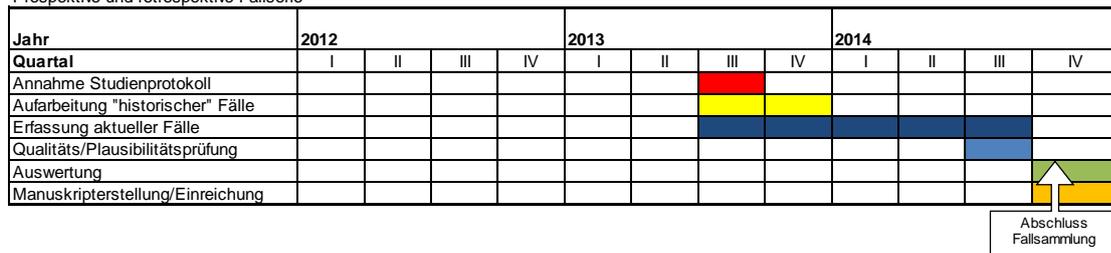
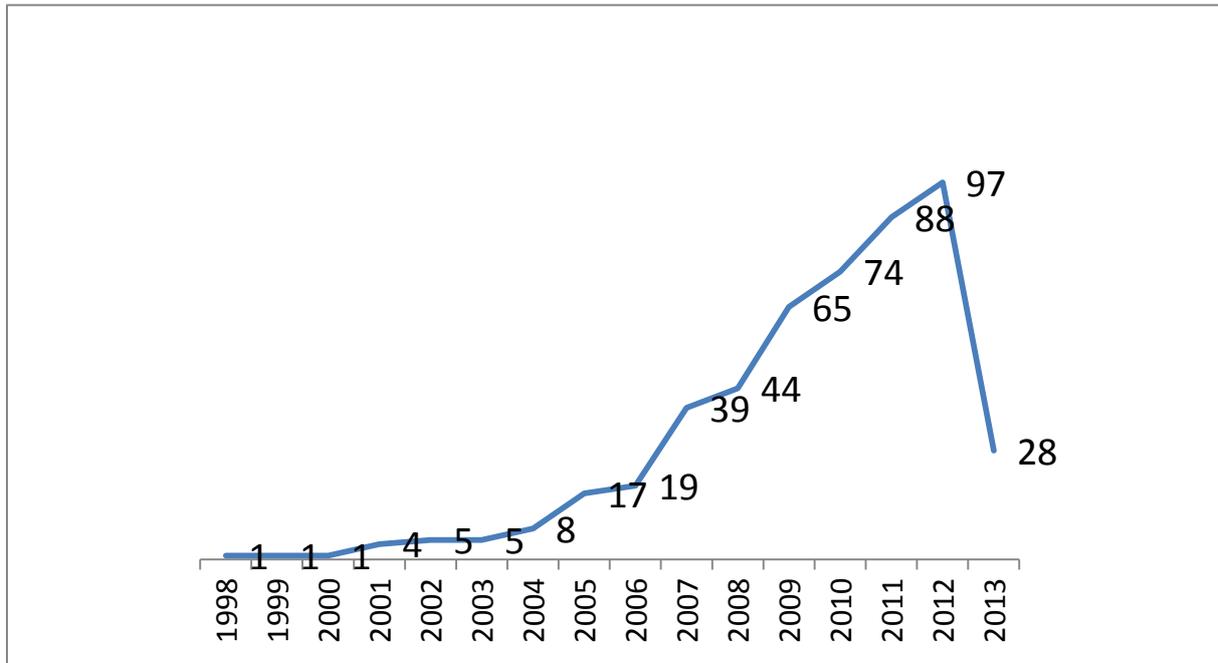


Abbildung 10: Anzahl der in den Jahren 1998 – Anfang 2013 abgeschlossenen Schwangerschaftsverläufe nach mütterlicher TNF- α Inhibitor Therapie (multizentrische TNF- α Inhibitor Studie; Studienteil 1)

(Da der Rekrutierungszeitraum für die Studie Anfang 2013 endete, bricht die Kurve in diesem Jahr ab.)



Follow-up Fragebogen 8 Wochen nach ET



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



Fragebogen C

Geschäftszeichen:

» PATIENTIN

Name: Vorname: Geb.:

Name des Anfragenden: Fachrichtung:

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Darreichung (oral, i.v. etc.)	Zeitraum der Anwendung von... bis...	Dosis

» IMPFUNG

Impfung in der Schwangerschaft (welche): Nein Ja

Falls ja: Impfstoff (Name): Impfdatum: Chargennr.:

Nebenwirkungen an der Impfstelle (Rötung, Schwellung, etc.): Nein Ja

Allgemeine Nebenwirkungen nach Impfung: Nein Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Beschwerden auftraten und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

.....

» SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF

Errechneter Geburtstermin:

Rauchen; falls ja, bitte unten angeben wie viel und wie lange: Nein Ja

Alkohol; falls ja, bitte unten angeben wann (zuletzt), wie häufig und wie viel: Nein Ja

Folsäure: von: bis: Produktname: Nein, keine

Schwangerschaftsdiabetes: Nein Ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“): Nein Ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft: Nein Ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst: Nein Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

.....

.....

.....

Geschäftszeichen:

» NOCH SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF
Ultraschall: unauffällig auffällig

Details:

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie: Nein Ja

Ergebnis:

 Fehlgeburt Schwangerschaftsabbruch Nein Ja

Falls ja: Datum: Schwangerschaftswoche:

Bitte ggf. Befunde angeben:

» GEBURT
 unauffällig auffällig spontan eingeleitet/assistiert Kaiserschnitt PDA Vollnarkose

Details:

» KIND
 männlich weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung:

Name: Vorname: Geb.:

Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Apgar-Werte (nach 1, 5, 10 Minuten): Nabelschnur-pH:

Auffälligkeiten beim Kind: Nein Ja

Welche und wann diagnostiziert (Bitte ggf. Befunde beilegen):

Datum der Krankenhausentlassung:

U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): steht noch aus unauffällig auffällig

Details:

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:

Voll gestillt: Nein Ja → bis wann:Teil gestillt: Nein Ja → von-bis:
» KINDERARZT/ÄRZTIN

(Anschrift und Telefonnummer):

» DATENSCHUTZ

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

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Fragebogen 1. Lebensjahr nach mütterlicher TNF- α Inhibitor Therapie in der Schwangerschaft



Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit



Fragebogen 1. Lebensjahr

Geschäftszeichen:

» ALLGEMEINES

Name der Mutter: Geburtsdatum:

Name des Kindes: Geburtsdatum:

Geschlecht des Kindes: männlich weiblich

Mit wie vielen Personen lebt Ihr Kind im Haushalt?

Davon Geschwister / weitere Kinder:

Wurden in der Wohnung **während des ersten Lebensjahres** Ihres Kindes Haustiere gehalten?

Wenn ja, welche:

Wird Ihr Kind ausschließlich zu Hause betreut? Nein JaWenn Nein, wo wird Ihr Kind betreut? Kinderkrippe/Kindergarten/Kita Tagesmutter

Seit wann wird Ihr Kind außerhalb der Familie betreut?

» SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF

Haben Sie in der Schwangerschaft

- geraucht? Falls ja, bitte unten angeben wie viel und wie lange: Nein Ja- Alkohol getrunken? Falls ja, wie oft? Nie täglich 1x /Woche 1x /Monat seltener

Ist bei Ihnen in der Schwangerschaft folgendes festgestellt worden?

Schwangerschaftsdiabetes: Nein JaPräeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“): Nein JaWeitere Erkrankungen/Infektionen (bitte unten angeben, welche): Nein Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

.....

» NEUGEBORENES

Sind bei Ihrem **Kind in den ersten 4 Lebenswochen** Probleme aufgetreten? Nein Ja

Wenn ja, welche? (mehrere Antworten möglich)

 Atemschwierigkeiten, Anpassungsstörungen Gelbsucht (mit Phototherapie) Infektionen, welche: Verlegung in eine Kinderklinik. Wenn ja, für wie lange (Anzahl der Nächte): Anderes:

.....

.....

» 1. LEBENSJAHR

Wie würden Sie den Gesundheitszustand Ihres Kindes **im ersten Lebensjahr** im Allgemeinen beschreiben?
 Sehr gut Gut Mittelmäßig Schlecht Sehr schlecht
Hatte Ihr Kind **bis zum Alter von einem Jahr** jemals folgende Krankheiten?

	Ja	Nein	Weiß nicht	wenn ja, wie oft?
Erkältungskrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronchitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lungenentzündung (Pneumonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pseudokrupp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall, Darminfektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Wenn bekannt, welche Keime:			
Blasen- oder Harnwegsentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eitrige Bindehautentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eitrige Mittelohrentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mundsoor / Windelsoor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keuchhusten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mumps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Röteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Windpocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herpes (Bläschen an Lippe/Nase, Mundfäule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis (ohne Neugeborenen-Gelbsucht)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Erkrankungen:				

Ist eine der Erkrankungen besonders hartnäckig verlaufen oder ließ sich schwer behandeln? Wenn ja, welche:

.....

.....

Welche Impfungen hat Ihr Kind bekommen?

	Ja	Nein	Weiß nicht	in welchem Alter?
Tetanus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diphtherie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keuchhusten (Pertussis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haemophilus influenzae b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliomyelitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumokokken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meningokokken C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masern, Mumps, Röteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Windpocken (Varizellen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rotavirus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuberkulose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Impfungen:				

Wie hat Ihr Kind die Impfungen vertragen?

- Keine Nebenwirkungen
- Nebenwirkungen nur an der Impfstelle (z.B. Rötung, Druckschmerz)
- welche:
- bei welchen Impfungen:
- allgemeine Nebenwirkungen (z.B. Fieber, wirkte sehr krank, allergische Reaktion)
- welche:
- bei welchen Impfungen:

Hatte Ihr Kind im ersten Lebensjahr jemals folgende Krankheiten?

- | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Neurodermitis | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Weiß nicht |
| Andere allergische Erkrankungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Weiß nicht |
| Wenn ja, welche? | | | |
| | | | |

Leiden Sie bzw. die leiblichen Eltern unter Allergien?

- | | Mutter | Vater | Nein |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Heuschnupfen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Neurodermitis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Allergisches Asthma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

War Ihr Kind im ersten Lebensjahr zur stationären Behandlung in einem Krankenhaus?

- Nein Ja
- Wenn ja, wie viele Nächte?

Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr vom Arzt verschriebene Medikamente bekommen?

- Nein Ja
- Wenn ja, welche Medikamente und seit wann?
-
-
- Wie viele Wochen insgesamt wurde Ihr Kind im 1. Lebensjahr mit Antibiotika behandelt:

Ist Ihr Kind in irgendeiner Art und Weise eingeschränkt oder daran gehindert, Dinge zu tun, die die meisten gleichaltrigen Kinder tun können?

- Nein Ja
- Wenn ja, welche Einschränkung und seit wann?
-
-

Haben Sie während des ersten Lebensjahres Ihres Kindes geraucht?

- Wenn ja: Wer? Mutter Vater
- Wo? in der Wohnung Balkon nur draußen

Wenn Sie Ihr Kind mit gleichaltrigen Kindern vergleichen, beurteilen Sie Ihr Kind dann als:

- rascher entwickelt normal, gleich schnell entwickelt langsamer entwickelt

In welchem Alter konnte Ihr Kind zum ersten Mal

- den Kopf heben: Noch nicht
- frei sitzen: Noch nicht
- krabbeln: Noch nicht
- sich zum Stehen hochziehen: Noch nicht
- gezielt mit der ganzen Hand greifen: Noch nicht
- gezielt mit Daumen und Zeigefinger greifen: Noch nicht

Wir bitten Sie um Angaben zu den bisher durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen bei Ihrem Kind (Bitte legen Sie Kopien der entsprechenden Seiten des Untersuchungsheftes bei):

→ U 4 (3.-4. Lebensmonat)

Körpergewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Besonderheiten:

→ U 5 (6.-7- Lebensmonat)

Körpergewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Besonderheiten:

→ U 6 (10.-12. Lebensmonat)

Körpergewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Besonderheiten:

→ eventuelle weitere Untersuchungen:

.....

» STILLZEIT

Wurde Ihr Kind:

- Voll gestillt: Nein Ja → bis wann:

- Teil gestillt: Nein Ja → von-bis:

Haben Sie in der Stillzeit Medikamente angewendet?

Wenn ja, welche (Dosierung und Zeitraum):

.....

.....

»

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Bitte nennen Sie uns abschließend noch Ihren aktuellen Beruf:

und Ihren höchsten Bildungsabschluss:

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift:

Abstract zu MMF

Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.

Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services.

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C.

After maternal exposure to mycophenolate in pregnancy a high number of fetal losses and a specific pattern of birth defects consisting of microtia, cleft lip, and other anomalies have been reported. However, so far, prospective data on pregnancy outcome allowing quantitative risk assessment are missing. We report on 57 prospectively ascertained pregnancies after maternal therapy with mycophenolate (mycophenolate mofetil or mycophenolate sodium) identified by European Teratology Information Services (ETIS) through their risk consultation process. The outcome of these prospective pregnancies was as follows: 16 spontaneous abortions, 12 elective terminations of pregnancy (ETOP) (including two late terminations for multiple malformations consistent with mycophenolate embryopathy), and 29 liveborn infants. The probability of spontaneous abortion was about 45% (95% CI 29 to 66%) estimated using survival analysis technique. Six out of 29 live born infants had major congenital defects: Two with external auditory canal atresia (EACA) (with and without microtia), one with tracheo-esophageal atresia, one with severe hydronephrosis, one with an atrial septal defect (ASD) and one with a myelomeningocele. Thus, at least four fetuses/infants of our prospective case series had a clinical phenotype consistent with mycophenolate embryopathy. Our results confirm a high incidence of major malformations (26%) after first trimester exposure to mycophenolate. Apart from exposure to mycophenolate, the underlying maternal disease and concomitant medication may also have contributed to the other poor pregnancy outcomes such as a high rate of spontaneous abortions, prematurity (62%), and low birth weight (31%).

Abstract zu MTX maternal

Arthritis Rheumatol. 2014 May;66(5):1101-10.

Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study.

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.

OBJECTIVE: High-dose methotrexate (MTX) exposure during pregnancy is associated with embryopathy. The teratogenic potential of MTX at dosages typically used in the treatment of rheumatic diseases remains uncertain. The aim of this study was to evaluate the risk of spontaneous abortion, major birth defects, elective termination of pregnancy, shortened gestational age at delivery, and reduced birth weight in women exposed to MTX.

METHODS: Pregnancy outcome in women taking MTX (≤ 30 mg/week) either after conception or within the 12 weeks before conception was evaluated in a prospective observational multicenter cohort study. Pregnancy outcomes in the MTX group were compared to outcomes in a group of disease-matched women and a group of women without autoimmune diseases (neither group was exposed to MTX).

RESULTS: The study sample included 324 MTX-exposed pregnancies (188 exposed post-conception, 136 exposed pre-conception), 459 disease-matched comparison women, and 1,107 comparison women without autoimmune diseases. In the post-conception cohort, the cumulative incidence of spontaneous abortion was 42.5% (95% confidence interval [95% CI] 29.2-58.7), which was significantly higher than the incidence of spontaneous abortion in either comparison group. The risk of major birth defects (7 of 106 [6.6%]) was elevated compared to both the cohort of women without autoimmune diseases (29 of 1,001 [2.9%]) (adjusted odds ratio [OR] 3.1 [95% CI 1.03-9.5]) and the disease-matched cohort (14 of 393 [3.6%]) (adjusted OR 1.8 [95% CI 0.6-5.7]). None of the malformations were clearly consistent with MTX embryopathy. Neither the cumulative incidence of spontaneous abortion (14.4% [95% CI 8.0-25.3]) nor the risk of major birth defects (4 of 114 [3.5%]) was increased in the pre-conception cohort. Elective termination rates were increased in both of the MTX-exposed cohorts. There were no other significant differences among groups in other study end points.

CONCLUSION: Post-conception administration of MTX at dosages typically used in the treatment of rheumatic diseases was associated with an increased risk of major birth defects and spontaneous abortion. Such evidence was not found among women in our pre-conception cohort.

Abstract zu MTX paternal

Rheumatology (Oxford). 2014 Apr;53(4):757-63.

No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study.

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C.

OBJECTIVE: There is increasing awareness of the potential impact of paternal exposures on pregnancy outcome. In particular this applies to MTX, which is used in low doses for the treatment of RA and other inflammatory diseases. MTX is associated with a specific pattern of malformations in fetuses of exposed women, but there is uncertainty concerning the risk of paternal low-dose MTX. The aim of this study was to investigate whether paternal low-dose MTX therapy around conception has an unfavourable effect on pregnancy outcome.

METHODS: We performed a prospective observational cohort study involving pregnancies fathered by men who were treated with low-dose MTX around conception. Pregnancies were identified through our Teratology Information Service. Pregnancy outcomes were compared with a cohort neither exposed to MTX nor to other teratogens. Outcomes evaluated were major birth defects, spontaneous abortion (SAB), elective termination of pregnancy, gestational age at delivery, and birth weight.

RESULTS: A total of 113 pregnancies with paternal low-dose MTX treatment were compared with 412 non-exposed pregnancies. Neither the rate of major birth defects [odds ratio (OR) 1.02, 95% CI 0.05, 7.0) nor the risk of SAB (hazard ratio 1.19, 95% CI 0.65, 2.17) was increased. Gestational age at delivery and birth weights did not differ significantly between groups. The rate of electively terminated pregnancies was increased in the MTX-exposed patients compared with controls.

CONCLUSION: Our study does not confirm an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose MTX therapy. The reassuring findings do not support the necessity of a 3-month MTX-free interval until conception. In the case of unavoidable paternal MTX therapy, it seems reasonable not to postpone family planning.

Abstract zu TNF- α Inhibitoren

Br J Clin Pharmacol. 2015 Mar 25. doi: 10.1111/bcp.12642. [Epub ahead of print]

Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.

Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerveerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C.

AIMS: TNF- α inhibitors are considered relatively safe in pregnancy but experience is still limited. The aim of this study was to evaluate the risk of major birth defects, spontaneous abortion, preterm birth and reduced birth weight after first trimester exposure to TNF- α inhibitors.

METHODS: Pregnancy outcomes of women on adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol or golimumab were evaluated in a prospective observational cohort study and compared with outcomes of a non-exposed random sample. The samples were drawn from pregnancies identified by institutes collaborating in the European Network of Teratology Information Services.

RESULTS: In total, 495 exposed and 1532 comparison pregnancies were contributed from nine countries. The risk of major birth defects was increased in the exposed (5.0%) compared with the non-exposed group (1.5%; adjusted odds ratio (OR_{adj}) 2.2, 95% CI 1.0, 4.8). The risk of preterm birth was increased (17.6%; OR_{adj} 1.69, 95% CI 1.1, 2.5), but not the risk of spontaneous abortion (16.2%; adjusted hazard ratio [HR_{adj}] 1.06, 95% CI 0.7, 1.7). Birth weights adjusted for gestational age and sex were significantly lower in the exposed group compared to the non-exposed cohort (P = 0.02). As a diseased comparison group was not possible to ascertain, the influence of disease and treatment on birth weight and preterm birth could not be differentiated.

CONCLUSIONS: TNF- α inhibitors may carry a risk of adverse pregnancy outcome of moderate clinical relevance. Considering the impact of insufficiently controlled autoimmune disease on the mother and the unborn child, TNF- α inhibitors may nevertheless be a treatment option in women with severe disease refractory to established immunomodulatory drugs.

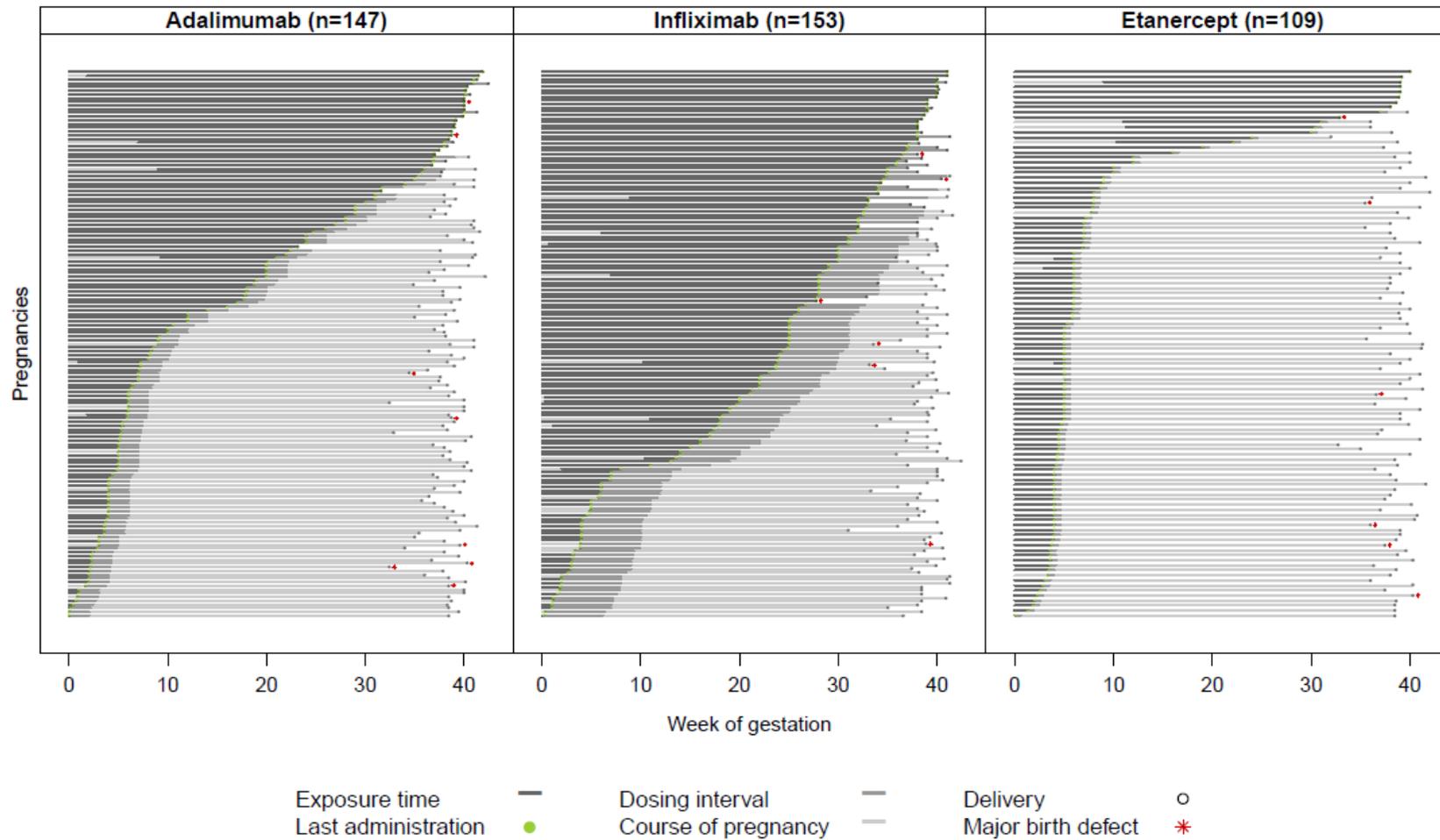


Abbildung 11: Dauer der pränatalen TNF- α -Inhibitor-Exposition bei den lebend geborenen Kindern. Jede Linie steht für eine Schwangerschaft. Falls der Beginn mit Woche 0 gekennzeichnet ist, hatte die Therapie bereits vor der Schwangerschaft begonnen. Der grüne Punkt steht für die letzte Injektion, der rote Stern für grobstrukturelle Fehlbildung, der graue Kreis für den Zeitpunkt der Geburt. „Dosing interval“, die mittelgraue Färbung, zeigt die angenommene fetale Expositionsdauer an. Die Unterschiede zwischen den drei Arzneimitteln sind dabei offensichtlich.