

KURZBERICHT

Thema	Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft
Schlüsselbegriffe	Schwangerschaft, Antirheumatika, Fehlbildungen, Embryopathie, Risikoabwägung, Fehlgeburtsrisiko
Ressort, Institut	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
Auftragnehmer(in)	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
Projektleitung	Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Autor(en)	Dr. med. Corinna Weber-Schoendorfer, Dr. rer. nat. Evelin Wacker, Dr. rer. nat. Marc Oppermann, Dr. med. Maria Hoeltzenbein, Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Beginn	01.01.2012
Ende	31.12.2014

Vorhabensbeschreibung, Arbeitsziele

Im Rahmen des vorliegenden Projekts werden die im PVZ Embryonaltoxikologie dokumentierten Schwangerschaftsverlaufsdaten im Zusammenhang mit der Anwendung ausgewählter antirheumatischer Arzneimittel ausgewertet. Das Projekt umfasst Methotrexat (MTX), Mycophenolat (MMF) und ausgewählte Biologika, insbesondere die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab oder Etanercept und das Tocilizumab. Ziel des Vorhabens war es, das Risiko dieser Medikamente für die vorgeburtliche Entwicklung des Kindes besser einschätzen zu können.

Bei antirheumatischer MTX-Behandlung wird unterschieden nach postkonzeptioneller und ausschließlich präkonzeptioneller Exposition. Außerdem wurde eine Studie durchgeführt zur antirheumatischen MTX-Therapie des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption.

Einzelberichte zu Mycophenolat (MMF) ließen vor einigen Jahren darauf schließen, dass dieses Mittel zu den Teratogenen beim Menschen gezählt werden muss. Es lagen bislang jedoch keine Zahlen zur Risikoquantifizierung vor. Methotrexat (MTX) ist schon lange als Teratogen bekannt, jedoch war unklar, ob es auch in antirheumatischer Dosis zur Erhöhung der Fehlbildungsrate und zur typischen Embryopathie führt. Zu den genannten Biologika gibt es bisher keine ernsthaften Hinweise auf Teratogenität.

Primäre Studienziele waren die Fehlbildungs- und Fehlgeburtsfrequenz. Sekundäre Fragestellungen betrafen die Frühgeburtsrate, das Geburtsgewicht des Kindes und die Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen. Ein Langzeit-Follow-up soll mögliche Auswirkungen einer mütterlichen TNF- α Inhibitor-Therapie auf die Entwicklung des Kindes bis zum Ende des 1. Lebensjahrs untersuchen mit besonderem Augenmerk auf klinisch relevante Störungen der Immunsystems.

Durchführung, Methodik

MTX und die TNF- α Inhibitoren wurden in prospektiven 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 die TNF- α -Inhibitor-Studie mit Beteiligung anderer teratologischer Beratungszentren als multizentrische Studien durchgeführt wurden.

Die Rekrutierung der Schwangerschaften erfolgte im Zuge einer Beratung im PVZ Embryonaltoxikologie oder – im Fall der multizentrischen Studien – in anderen teratologischen Zentren aus dem europäischen Netzwerk ENTIS (European Network of Teratology Information Services) und im Falle der MTX-Studie auch des nordamerikanischen Netzwerks OTIS (Organisation of Teratogen Information Specialists). Datenerhebung einschließlich Follow-up zum Schwangerschaftsausgang erfolgten in allen Zentren strukturiert und in vergleichbarer Weise. Gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll wurden die in Frage kommenden Fälle anhand der Medikation und des Einnahmezeitraums identifiziert. Auch die Kontrollen wurden entsprechend der im jeweiligen Studienprotokoll definierten Kriterien identifiziert und zufällig aus dem infragekommenden Datenpool Zentrums ausgewählt.

Eine Adjustierung der Ergebnisse erfolgte mittels Propensity-Score. Der Ausgang der Schwangerschaft, also Spontanabort/Fruchttod, Schwangerschaftsabbruch oder Lebendgeburt sowie das Gestationsalter bei Geburt wurden mittels Hazard-Ratios (HR) bzw. Cox-Proportional-Hazard-Modellierung berechnet,

womit Fehler durch einen verspäteten Studieneintritt und die sogenannten konkurrierenden Ereignisse bzw. Risiken des Schwangerschaftsausgangs berücksichtigt wurden. Die statistische Auswertung wurde mit R Version 2.15 durchgeführt.

Gender Mainstreaming

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

Ergebnisse, Schlussfolgerungen, Fortführung

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 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 kumulative Inzidenz für Spontanaborte mit 45% deutlich über dem üblichen Hintergrundrisiko von etwa 15%. 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 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 dieser 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. Zu Tocilizumab reichen die vorliegenden Daten für eine differenzierte Risikobewertung nicht aus, geben aber keine Hinweise auf ein hohes Risiko nach versehentlicher Exposition in der Frühschwangerschaft. Im Falle einer antirheumatischen Therapie mit einem der genannten Medikamente, insbesondere nach MTX oder MMF in der Frühschwangerschaft, sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung empfohlen werden, um Fehlbildungen beim Feten auszuschließen.

Ein Langzeit-Follow-up zu möglichen Auswirkungen einer mütterlichen TNF- α Inhibitor-Therapie auf die Entwicklung des Kindes bis zum Ende des 1. Lebensjahrs mit besonderem Augenmerk auf klinisch relevante Störungen der Immunsystems wird fortgesetzt. Ergebnisse werden Ende des Jahres 2016 erwartet.

Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Ergebnisse des vorliegenden Projekts tragen erheblich zur Präzisierung des Risikos von antirheumatischen Medikamenten in der Schwangerschaft bei und unterstützen auf diese Weise die mannigfaltigen Bestrebungen des BMG im Bereich Arzneimittel(therapie)sicherheit. Der Informationsgewinn und die damit einhergehende Entscheidungssicherheit betrifft nicht nur die kleine Gruppe aktuell Schwangerer mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, sondern alle Frauen im gebärfähigen Alter, die an einer solchen Erkrankung leiden und irgendwann geplant oder ungeplant schwanger werden können.

Der Erkenntnisgewinn aus diesem Projekt hilft einerseits medikamentenbedingte vorgeburtliche Entwicklungsschäden zu vermeiden und andererseits Schwangerschafts- oder Therapieabbrüche aufgrund einer Risikoüberschätzung zu verhindern. Dies alles erspart in erheblichem Umfang sowohl individuelles Leiden als auch volkswirtschaftliche Kosten.

Konkret helfen die Erkenntnisse dabei, die schwangerschaftsspezifischen Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen zu den untersuchten immunmodulatorischen Medikamenten zu präzisieren und regulatorische Entscheidungen der zuständigen Bundesoberbehörden zu unterstützen.

Die im Rahmen des Projekts in Kooperation mit der Beuth-Hochschule Berlin etablierten und weiter entwickelten statistischen Methoden stehen für künftige Forschungsprojekte zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft zur Verfügung und können auch von anderen Arbeitsgruppen genutzt werden.

verwendete Literatur

Die für die Veröffentlichungen benutzte Literatur ist den folgenden Publikationen zu entnehmen, die bisher aus dem Projekt hervorgingen:

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, 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.

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]