

### **3.12. Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Psoriasis-Patient\*Innen mit aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?**

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie <sup>21,86</sup>. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

#### **Empfehlungen:**

Eine Psoriasis betrifft vielfach auch Männer und Frauen, die eine Empfängnis planen bzw. Frauen, die bereits schwanger sind. Daher ist das Verständnis der Risiken einer Therapie während Empfängnis und Schwangerschaft von entscheidender Bedeutung. Es gibt keine Hinweise, dass die Psoriasis per se einen relevanten Einfluss auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit hat. Obwohl der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Aktivität der Psoriasis individuell nicht vorhersehbar ist, gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Psoriasis in der Regel bessert, so berichten etwa 55% der Patientinnen von einer Verbesserung während der Schwangerschaft, 25% berichten von keiner Veränderung und bei 20% verschlechtert sich die Psoriasis <sup>328,329</sup>. Eine Verschlechterung der Psoriasis ist demgegenüber in der Zeit nach der Geburt wahrscheinlicher: etwa 65 % verschlechtern sich, 25 % zeigen keine Veränderung und 10 % verbessern sich.

Für die Entscheidung bzgl. einer optimalen Behandlung von Psoriasis-Patienten, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, ist der mütterliche und der fetale Gesundheitszustand von entscheidender Bedeutung. Obwohl die Daten begrenzt und nicht immer in allen Studien konsistent sind <sup>330</sup>, kann sich eine unbehandelte schwere Psoriasis bei der Mutter nachteilig auf das Wohlbefinden des Fötus und den Schwangerschaftsverlauf auswirken, z.B. kann sie nachweislich mit Frühgeburten und Babys mit geringem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht werden <sup>331,332</sup>. Das Risiko einer unbehandelten Psoriasis der Mutter in der Schwangerschaft muss daher gegen eine mögliche Schädigung des Fötus durch Medikamente abgewogen werden. Andere Faktoren, die sich auch auf den Schwangerschaftsausgang auswirken können, sind Alkoholkonsum, Rauchen und Komorbiditäten wie Adipositas und Depression (die abhängig von der Schwere der Erkrankung häufiger auftreten) <sup>333</sup>. Trotz der rasch zunehmenden Anzahl der zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung stehenden Medikamente, ist das Wissen über deren Sicherheit in der Schwangerschaft nach wie vor begrenzt.

## **Nichtbiologische systemische Medikamente**

### Acitretin

Acitretin ist teratogen und kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillen oder eine Verhütung über drei Jahre nach der Therapie nicht sicher stellen können <sup>334</sup>.

### Apremilast

Über den Einsatz von Apremilast während der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor. Vorliegende Studien an Tieren zeigten keine Zunahme von Missbildungen unter Apremilast, aber einen dosisabhängigen Verlust des Fötus und ein verringertes Geburtsgewicht. Apremilast ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert <sup>335</sup>. Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Verhütung einer Schwangerschaft eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und diese bis mindestens vier Wochen nach der Apremilast-Behandlung fortsetzen <sup>335</sup>.

Apremilast wurde in der Milch von laktierenden Mäusen in Konzentrationen nachgewiesen, die etwa 1,5-mal so hoch waren wie in Blutplasma-Proben <sup>336,337</sup>. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder seine Metaboliten in der menschlichen Muttermilch ausgeschieden werden, daher sollte Apremilast während der Stillzeit nicht verwendet werden <sup>335,337</sup>. Es liegen keine Daten über den Einfluss von Apremilast auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor <sup>335</sup>.

### Ciclosporin

Ciclosporin wurde in bisherigen Versionen der Leitlinie als Therapieoption für Patienten mit Psoriasis und Kinderwunsch bzw. während der Schwangerschaft empfohlen. In Anbetracht von therapeutischen Alternativen mit einem besseren Sicherheitsprofil und einer Anwendbarkeit während der Stillzeit wird Ciclosporin (kontraindiziert während der Stillzeit) nicht mehr als präferierte Therapieoption in dieser Behandlungssituation gesehen.

Ciclosporin passiert die Plazenta, aber es gibt keinen Hinweis auf eine Teratogenität <sup>338</sup>. Erfahrungen mit Empfängerinnen von soliden Organtransplantaten zeigen, dass Ciclosporin die Wahrscheinlichkeit schwangerschaftsspezifischer Komplikationen wie eine Präeklampsie und ein niedriges Geburtsgewicht erhöht. Bei schwangeren Frauen mit einer Plaque-Psoriasis, die Ciclosporin erhalten, sollten die Vor- und Nachteile einer fortgesetzten Einnahme von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Ciclosporin sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus <sup>338</sup>. Auch der Ethanol-Gehalt der Sandimmun Neoral-Formulierungen sollte bei schwangeren Frauen berücksichtigt werden.

Falls erforderlich, kann die Behandlung mit Ciclosporin unter engmaschigen Verlaufskontrollen, vorzugsweise zusammen mit einem/einer Geburtsmediziner-In/Gynäkologin, während der Schwangerschaft fortgesetzt werden <sup>26,338</sup>. Ciclosporin wird in die Muttermilch übertragen, daher ist die Einnahme von Ciclosporin während des Stillens kontraindiziert. Es gibt nur wenige Daten über die Wirkung von Ciclosporin auf die menschliche Fruchtbarkeit.

#### Fumarate

Fumarate sind kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden <sup>339</sup>. Fumarate sollten nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, stillen oder eine Empfängnis anstreben. Es gibt keine publizierten Berichte über Patientinnen, die während der Einnahme von Dimethylfumarat schwanger wurden <sup>340</sup>. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die weibliche Fruchtbarkeit vor <sup>339</sup>. Bei Patienten mit Durchfall während der Behandlung mit Fumaraten kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduziert werden. Die zusätzliche Anwendung von Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung wird daher empfohlen <sup>339</sup>.

Es ist nicht bekannt, ob Fumarate oder ihre Metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden werden, daher ist die Verwendung von Fumaraten während des Stillens kontraindiziert <sup>339</sup>.

#### Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, von dem bekannt ist, dass er beim Menschen teratogen wirkt. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurden bei Neugeborenen nach der Einnahme von Methotrexat mütterlicherseits während der Schwangerschaft statistisch signifikant höhere Anteile von Mikrozephalie, Kraniosynostose, Fallot-Tetralogie, Pulmonalklappenatresie, Gliedmaßenreduktionsdefekten und Syndaktylie gefunden <sup>341</sup>. Spontanaborte wurden häufiger bei schwangeren Frauen beobachtet, die Methotrexat erhielten (weniger als 30 mg/Woche), als bei Frauen mit vergleichbaren Erkrankungen, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden (42,5% gegenüber 22,5%) <sup>342</sup>.

Daher sollten Frauen gegebenenfalls über Schwangerschaft und Stillen beraten und während der Einnahme von Methotrexat nicht schwanger werden <sup>342</sup>. Neuere EMA-Leitlinien empfehlen, Methotrexat vor der angestrebten Empfängnis für sechs Monate abzusetzen, was eine Änderung gegenüber den früheren Empfehlungen von drei Monaten darstellt <sup>343</sup>. Für diese Empfehlungsänderung wurden jedoch keine neuen Daten in Hinblick auf die Standarddosis von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen (5-30 mg/Woche) vorgelegt.

Die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon zugunsten einer kürzeren Absetzdauer (3 Monate) ab. Es wird empfohlen, dass sexuell aktive Frauen vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen und während der gesamten Dauer der Methotrexat-Behandlung zwei Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Im Falle einer

Schwangerschaft während der Methotrexat-Therapie ist eine sofortige Überweisung an einen/eine GeburtshelferIn/Gynäkologin-en erforderlich <sup>344</sup>. Methotrexat beeinflusst die Oogenese und kann möglicherweise die Fruchtbarkeit verringern, insbesondere in hohen Dosen. Bei den meisten Patientinnen ist dies nach dem Absetzen von Methotrexat reversibel <sup>342</sup>. Methotrexat wird in die Muttermilch ausgeschieden und sollte daher während des Stillens nicht verwendet werden.

**Empfehlungen (nicht-biologische systemische Medikamente):**

*Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.*

Methotrexat und Acitretin sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <b>wird nicht empfohlen</b> .	↓↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Fumarate und Apremilast sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <b>kann nicht empfohlen werden</b> .	↓	
Wir <b>empfehlen</b> eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines/einer GeburtshelferIn/Gynäkologin-en mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir <b>empfehlen</b> die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechendem Register.	↑↑	

**Biologika**

Daten aus Studien, die über Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft biologischen Therapien ausgesetzt waren, wurden kürzlich im Rahmen der Leitlinien der British Association of Dermatologists für den Einsatz von Biologika bei Psoriasis <sup>345</sup> umfassend zusammengefasst. Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Wirkstoffe mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol enthalten eine humane IgG1 Fc-Region und werden aktiv über neonatale Fc-Rezeptoren durch die Plazenta transportiert <sup>346,347</sup>. Man geht davon aus, dass der aktive Plazentatransfer während des ersten Trimesters, wenn die Organogenese stattfindet, sehr gering ist. Daher ist das theoretische Risiko einer Teratogenität von Biologika in dieser Zeit gering. Der aktive Transfer kann jedoch bereits nach etwa 13 Schwangerschaftswochen stattfinden und nimmt nach 20 Schwangerschaftswochen deutlich zu. Es wird angenommen, dass diese zunehmende Exposition gegenüber Biologika während des zweiten und dritten Trimesters die Entwicklung des Fötus negativ beeinflusst, was zu einem

potenziellen Risiko einer neonatalen Immunsuppression und zu einem höheren Risiko neonataler Infektionen führen könnte <sup>348</sup>. Biologische Therapeutika verschwinden typischerweise innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aus dem Serum eines Säuglings.

Im Gegensatz dazu ist Certolizumab-Pegol das einzige PEGylierte humanisierte Antigenbindende Fragment eines TNF-alpha-Antagonisten, dem eine Fc-Domäne fehlt <sup>349</sup>. Daher bindet Certolizumab-Pegol nicht an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor und es wird nicht aktiv über die Plazenta übertragen. Dies wurde durch eine Analyse von 31 Schwangerschaften, die Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol (bei entzündlichen Darmerkrankungen) ausgesetzt waren, bestätigt. Dabei lagen der Mittelwert der Konzentrationen von Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol im Nabelschnurblut von Säuglingen im Vergleich zu dem der Mutter bei 160%, 153% bzw. 3,9% <sup>350</sup> bzw. Infliximab und Adalimumab konnten bei den Säuglingen bis zu sechs Monate lang nachgewiesen werden. Prospektive pharmakokinetische Untersuchungen nach der Markteinführung haben bestätigt, dass kein/minimaler Transfer von Certolizumab-Pegol über die Plazenta (CRIB-Studie, n=16 <sup>351</sup>) und in die Muttermilch (CRADLE-Studie, n=19 <sup>352</sup>) stattfindet.

Populationsbasierte Kohortenstudien, die über Schwangerschaftsendpunkte bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft Biologika ausgesetzt waren, beschränken sich nur auf die Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten <sup>353-365</sup> (siehe entsprechende Tabelle im Methods & Evidence Report der EuroGuideDerm-Fassung der Leitlinie). Es wurden keine Evidenz bzgl. des Einsatzes von Biologika gegen IL-12/IL-23p40, IL-17 oder IL-23p19 gefunden. Insgesamt ergaben die verfügbaren Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine medikamentenspezifische Schädigung des Fötus nach Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten im Hinblick auf angeborene Fehlbildungen, Lebendgeburten, Frühgeburten oder neonatale Infektionen <sup>353-365</sup>. Eine Studie (bei entzündlichen Darmerkrankungen) befasste sich mit mütterlichen Infektionen, welche auf ein potenziell erhöhtes Risiko für die Mutter nach Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten hinweist <sup>357</sup>.

Die Datenlage ist insgesamt begrenzt, da die meisten Studien kleine Kohorten einschlossen, die möglicherweise nicht ausreichend waren, kleine, aber relevante Risiken im Zusammenhang mit den Behandlungen zu detektieren. Die meisten Daten beziehen sich zudem auf Frauen mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Arthritis und nicht speziell auf Psoriasis. Einige der Ergebnisse waren schlecht definiert und heterogen, was es erschwerte, festzustellen, ob ein Muster spezifischer Geburtsfehler auftrat oder nicht. Es gibt zudem auch nur unzureichende Daten über Langzeitergebnisse bei Kindern, die von Frauen geboren wurden, die Biologika erhielten.

### Empfehlungen (Biologika):

Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Arzneimittel (mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol) werden während des zweiten und dritten Trimesters aktiv auf den Fötus übertragen: Die Auswirkungen dieser Übertragung auf die Entwicklung des Neugeborenen und das Infektionsrisiko (für Mutter und Kind) sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Es <b>kann empfohlen werden</b> , eine Biologika Therapie im zweiten und dritten Trimester zu unterbrechen (mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol), um die Exposition des Fötus zu minimieren und damit das potenzielle Infektionsrisiko für das Neugeborene begrenzt wird.	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder für die eine Therapie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft erforderlich wird, <b>kann</b> Certolizumab-Pegol als Therapie der ersten Wahl <b>empfohlen werden</b> (wenn die Behandlung mit einem Biologikum als essentiell erachtet wird).	↑	
Die Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen <b>kann</b> bei Säuglingen (bis zum Alter von 6 Monaten), deren Mütter über die 16. Schwangerschaftswoche hinaus eine biologische Therapie erhalten haben, <b>nicht empfohlen werden</b> , es sei denn, der Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig das theoretische Risiko der Verabreichung.	↓	
Wir <b>empfehlen</b> eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines/einer GeburtshelferIn/Gynäkologin-en mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir <b>empfehlen</b> die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechenden Register.	↑↑	

### Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Beendigung der Biologika

Es gibt keinen Konsens darüber, wie lange die Empfängnisverhütung nach der Beendigung einer Behandlung mit einem Biologikum fortgesetzt werden muss. Tabelle 46 gibt einen Überblick über die empfohlene minimale Zeitspanne zwischen der Beendigung einer Biologika Therapie

und der Empfängnis, wie sie in den entsprechenden Fachinformationen angegeben ist. Bei Behandlungen mit einem Biologikum mit gutem Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft ist die Fortsetzung der Empfängnisverhütung unmittelbar nach Abbruch der Behandlung möglicherweise nicht so relevant, wie bei Therapeutika mit einem unbekanntem oder weniger günstigen Sicherheitsprofil. Bemerkenswert ist, dass der aktive Plazentatransfer von Biologika um die 13. Schwangerschaftswoche beginnt und nach 20 Schwangerschaftswochen signifikant zunimmt. Die spezifischen Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente wirken sich zu diesen Zeitpunkten auf den verbleibenden Medikamentenspiegel aus.

**Tabelle 46: Übersicht über die Mindestzeit zwischen Behandlungsende und Empfängnis, wie von der jeweiligen Fachinformation angegeben**

Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Apremilast*
6 Monate <sup>133</sup>	5 Monate <sup>32</sup>	3 Wochen <sup>382</sup>	15 Wochen <sup>88</sup>	20 Wochen <sup>80</sup>	Keine Angabe in der Fachinformation.  28 Tage vom Hersteller Celgene als Information erhalten

Ixekizumab	Certolizumab	Brodalumab	Tildrakizumab	Guselkumab	Risankizumab
10 Wochen	5 Monate *	12 Wochen	17 Wochen	12 Wochen	21 Wochen

\* Hinweis: Certolizumab ist das empfohlene Biologikum für Frauen die eine Empfängnis planen oder schwanger sind und die einer systemische Therapie bedürfen (siehe entsprechendes Kapitel).

### Anwendung beim Mann

Für Männer, die die Zeugung eines Kindes planen, sind die Auswirkungen systemischer Medikamente sowohl auf die Fruchtbarkeit als auch auf die Entwicklung des Fötus wichtige Überlegungen. Es gibt jedoch nur sehr wenige Daten über die Auswirkungen der Exposition des Vaters gegenüber systemischen Medikamenten, insbesondere im Hinblick auf deren Teratogenität und langfristigen Folgeerscheinungen.

#### Acitretin

Acitretin hat keine bekannte Wirkung auf die männliche Fruchtbarkeit <sup>366</sup>. Es wurden Spuren von Acitretin im männlichen Sperma berichtet, jedoch gibt es keinen Beweis für eine Teratogenität bei der Empfängnis, da die Hauptrisikoperiode 4-6 Wochen später liegt <sup>367</sup>. Obwohl eine anhaltende Exposition durch direkten Kontakt mit dem Sperma während des ungeschützten Geschlechtsverkehrs nach der Empfängnis nur ein geringes Risiko darstellt, sollte eine Barriere-Methode zur Reduktion einer Spermaexposition der Frau nach der Empfängnis in Erwägung gezogen werden <sup>336</sup>.

### Apremilast

Es gibt keine verfügbaren Daten zu den Auswirkungen einer Exposition des Vaters gegenüber Apremilast auf die männliche Fruchtbarkeit oder auf den Schwangerschaftsverlauf. In Tierversuchen an Mäusen (mit dreifach erhöhten Expositionsniveaus gegenüber der klinischen Exposition <sup>21</sup>) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen beobachtet.

### Ciclosporin

Es gibt keine Belege dafür, dass die Einnahme von Ciclosporin väterlicherseits die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt, aber es gibt nur wenige Studien zu diesem Thema <sup>336,368,369</sup>. Jüngste systematische Übersichtsarbeiten von Daten aus Kohortenstudien zeigten keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang <sup>336,368</sup>. Dazu gehören Daten aus einer dänischen Registerstudie mit 247 Kindern, die unter der Einnahme von Ciclosporin gezeugt wurden, die keinen Zusammenhang zwischen der väterlichen Exposition gegenüber Ciclosporin und einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen fand <sup>370</sup>.

### Fumarate

Ein kürzlich abgehaltenes europäisches Konsensus-Treffen kam zu dem Schluss, dass Empfängnisverhütung für Männer, die Fumarate erhalten, nicht erforderlich ist, obwohl es dazu nur wenig Daten gibt <sup>339</sup>.

### Methotrexat

#### *Fruchtbarkeit*

Eine kürzlich durchgeführte systematische Übersicht identifizierte 48 Methotrexat-Expositionen bei Männern <sup>368</sup>, von denen es zwei isolierte Fallberichte über Oligospermie gab (einer reversibel und einer irreversibel) <sup>371,372</sup>. Weitere fünf Publikationen, die die verbleibenden 46 Expositionen umfassten, kamen zu dem Schluss, dass Methotrexat keinen Einfluss auf die männliche Fruchtbarkeit hat <sup>368</sup>. Eine Fallserie von 26 Männern, die Methotrexat erhielten und deren Sperma unter Verwendung von radioaktivem Phosphor für die Hodenhistologie und die spermatogene Funktion untersucht wurde, zeigte keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität <sup>373</sup>. Eine andere Studie verglich die Spermaparameter von zehn Männern, die wegen einer schweren Psoriasis mit Methotrexat behandelt wurden, mit denen von zehn Männern, die topische Glukokortikosteroide erhielten, und es stellte sich heraus, dass bei denjenigen, die Methotrexat einnahmen, die Wahrscheinlichkeit, normalwertige Spermaparameter zu haben, signifikant höher war <sup>374</sup>.

### *Ergebnisse der Schwangerschaft*

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Methotrexat-Einnahme väterlicherseits eine Teratogenität oder nachteilige Schwangerschaftsausgänge verursacht. Eine kürzlich erschienene systematische Übersicht, mit 1511 Methotrexat-Expositionen bei Vätern in der Phase der Konzeption, kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen diesen Methotrexat-Expositionen und nachteiligen Schwangerschaftsergebnissen oder angeborenen Missbildungen gibt <sup>368</sup>. Die größten Kohortenstudien, die nationale Registerdaten <sup>370,375,376</sup> und längerfristige Ergebnisse <sup>377</sup> umfassten, zeigten kein erhöhtes Risiko einer Methotrexat-Exposition väterlicherseits für den Schwangerschaftsausgang.

Obwohl die oben genannten Daten die Notwendigkeit einer Auswaschungsphase für Methotrexat nicht belegen, sind weitere Daten erforderlich, bevor dies so empfohlen werden könnte. Neuere EMA-Leitlinien empfehlen, Methotrexat vor dem Versuch des Zeugens eines Kindes für sechs Monate abzusetzen, was eine Änderung gegenüber den früheren Empfehlungen von drei Monaten darstellt <sup>343</sup>. Für diese Empfehlungsänderung wurden jedoch keine neuen Daten in Hinblick auf die Standarddosis von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen (5-30 mg/Woche) vorgelegt. Die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon zugunsten einer kürzeren Absetzdauer (3 Monate) ab.

### Biologika

Obwohl nur begrenzt Daten verfügbar sind, fanden Kohortenstudien von TNF-alpha-Antagonisten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit unter deren Anwendung <sup>336,369</sup>. In einer systematischen Übersicht wurde hervorgehoben, dass sich die Spermienmotilität und -vitalität unter der Therapie mit TNF-Antagonisten sogar verbessern könnte, möglicherweise aufgrund einer Abnahme der Krankheitsaktivität <sup>378</sup>. Kohortenstudien (insgesamt 60 Expositionen mit in 28 Fällen dokumentierten Outcome-Ereignissen) mit einer Reihe von TNF-Antagonisten (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab) zeigten ebenfalls keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigtem Schwangerschaftsausgang und der Anwendung der TNF-Antagonisten-Therapie bei Vätern zum Zeitpunkt der Empfängnis <sup>336,368,378</sup>.

Es gibt keine Studien, in denen die potenziellen Auswirkungen der Exposition gegenüber anderen biologischen Wirkstoffen wie IL-12/IL-23p40-Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren oder IL-23p19-Inhibitoren auf die männliche Fertilität oder den Schwangerschaftsausgang untersucht wurden.

<p>Wir <b>empfehlen</b>, dass Männer Methotrexat drei Monate vor dem Versuch der Empfängnis absetzen. *</p> <p><small>*EMA empfiehlt sechs Monate als Vorsichtsmaßnahme, die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon ab.</small></p>	<p>↑↑</p>	
<p>Als Vorsichtsmaßnahme <b>kann empfohlen werden</b>, dass Männer, die Acitretin einnehmen, nach der Empfängnis Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung verwenden, um die Exposition durch einen direkten Kontakt mit dem Sperma während der Schwangerschaft zu begrenzen.</p>	<p>↑</p>	<p>STARKER KONSENS KONSENSBASIERT</p>
<p>Wir <b>empfehlen</b> die Erhebung von Daten über die Exposition von Vätern gegenüber Arzneimitteln während der Empfängnis und über den Schwangerschaftsausgang (soweit verfügbar) in nationalen Sicherheitsregistern.</p>	<p>↑↑</p>	