

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und  
Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Retrospektive Analyse von 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen  
aus einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich-  
rheumatischen Erkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hannah Margarete Gertraud Eisfeld, geb. Günther  
aus Hildburghausen

Datum der Promotion: 22.09.2017



## Inhalt

Inhalt.....	1
Abstract .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	9
1. Einleitung .....	11
1.1. Was ist Rheuma und welche Erkrankungen gibt es? .....	11
1.2. Rheuma und Hormone .....	13
1.3. Fertilität .....	14
1.4. Schwangerschaft bei Kollagenosen.....	15
1.4.1. Systemischer Lupus erythematoses .....	15
1.4.2. Antiphospholipidsyndrom .....	16
1.4.3. Sjögren-Syndrom .....	17
1.4.4. Systemische Sklerose.....	17
1.4.5. Zusammenfassung Schwangerschaft bei Kollagenosen .....	17
1.5. Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen.....	17
1.5.1. Rheumatoide Arthritis.....	17
1.5.2. Spondyloarthritiden .....	18
1.5.3. Zusammenfassung Schwangerschaft bei entz.-rheumatischen Gelenkerkrankungen .....	18
1.6. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen allgemein und während der Schwangerschaft.....	18
1.6.1. Glukokortikoide .....	19
1.6.2. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD).....	19
1.6.3. Biologika.....	21
1.7. Zielstellung.....	22
2. Methoden.....	24
2.1. Ethikvotum.....	24
2.2. Patientenkollektiv.....	24
2.3. Datenaufnahme .....	25
2.3.1. Baseline.....	26
2.3.2. Antikörper.....	26

2.3.3. Krankheitsaktivität und Medikamenteneinnahme .....	27
2.3.4. Auftreten von Komplikationen .....	28
2.3.5. Outcome der Schwangerschaft .....	28
2.4. Fragebogen.....	29
2.5. Statistik.....	29
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Allgemein Angaben zu den Patientinnen.....	31
3.1.1. Vergleich der Charakteristika der Patientinnen nach Diagnosengruppe .....	33
3.2. Verlauf der Schwangerschaften und Medikamenteneinnahme.....	35
3.2.1. Verlauf der Schwangerschaften nach Diagnosengruppe .....	37
3.3. Outcome .....	38
3.4. Auftreten von Komplikationen .....	40
3.5. Verlauf nach Schwangerschaft und Stillzeit .....	41
3.6. Auswertung der Fragebögen .....	41
3.7. Verlauf der Schwangerschaften bei Anwendung eines Biologikums zum Zeitpunkt der Konzeption .....	43
3.8. Auswertung der Schwangerschaften bei Kollagenosen .....	44
3.8.1. Systemischer Lupus erythematoses.....	46
3.8.2. Hautlupus .....	48
3.8.3. Sjögren-Syndrom.....	50
3.8.4. Systemische Sklerose.....	51
3.8.5. Sonstige Kollagenosen.....	53
3.9. Auswertung der Schwangerschaften bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen .	54
3.9.1. Rheumatoide Arthritis.....	54
3.9.2. Juvenile Idiopathische Arthritis .....	55
3.9.3. Psoriasisarthritis.....	57
3.9.4. Ankylosierende Spondylitis .....	58
3.9.5. Fallbericht über eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit SAPHO-Syndrom .....	59
3.10. Fallberichte über den Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit sonstigen Erkrankungen .....	60
3.10.1. Cogan-Syndrom.....	60

3.10.2. Sarkoidose .....	60
3.11. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	61
4. Diskussion .....	63
4.1. Fertilität .....	63
4.2. Verlauf der entzündlich-rheumatischen Erkrankung in der Schwangerschaft.....	64
4.3. Auftreten von Komplikationen .....	67
4.4. Outcome .....	73
4.5. Auswertung der Fragebögen .....	74
4.6. Verlauf der Grunderkrankung nach der Schwangerschaft .....	76
4.7. Anwendung eines Biologikums bei Konzeption und während der Schwangerschaft.....	76
4.8. Auswertung der Schwangerschaften bei Kollagenosen .....	77
4.8.1. SLE .....	78
4.8.2. Kutaner Lupus erythematoses .....	80
4.8.3. Sjögren Syndrom .....	80
4.8.4. Systemische Sklerose.....	81
4.8.5. Sonstige Kollagenosen.....	82
4.9. Auswertung der Schwangerschaften bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen .	83
4.9.1. RA .....	83
4.9.2. Juvenile Idiopathische Arthritis .....	85
4.9.3. Spondyloarthritiden .....	85
4.9.4. SAPHO-Syndrom .....	87
4.10. Auswertung der Schwangerschaften bei sonstigen Erkrankungen.....	89
4.10.1. Cogan-Syndrom.....	89
4.10.2. Sarkoidose .....	89
4.11. Schlussfolgerung .....	90
Literaturverzeichnis.....	92
Anhangsverzeichnis .....	100
Anhang 1: Ethikvotum der Ethikkommission (Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin, Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann) vom 16.04.2014.....	101
Anhang 2: Anschreiben zur Teilnahme an einer retrospektiven Studie, Version 14.04.2014	102
Anhang 3: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Retrospektiven Studie, Version vom 22.10.2013.....	103

Anhang 4: Patientenfragebogen, Version vom 16.09.2013 .....	109
Eidesstattliche Versicherung .....	111
Lebenslauf .....	112
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	113
Danksagung .....	114

## Abstract

**Einleitung:** Eine Schwangerschaft kann bei einer Frau mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung die Grunderkrankung beeinflussen. Außerdem kann sich die Grunderkrankung auf den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft auswirken. In dieser Studie wurden alle Schwangerschaften ausgewertet, die an der Berliner Charité in einer Spezialprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zwischen 2007 und 2014 betreut wurden.

**Methodik:** Anhand der Diagnose „Risikoschwangerschaft“ wurden die Patientinnen identifiziert und kontaktiert, um ein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie einzuholen. Wenn eine Patientin mit mehreren Schwangerschaften betreut wurde, wurde jede Schwangerschaft als eigener Fall gewertet. Es wurden retrospektiv klinische Daten zum Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft erhoben. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv zunächst in Diagnosengruppen und anschließend gesondert für jede Diagnose einzeln. Die Ergebnisse wurden Angaben aus der Literatur gegenübergestellt.

**Ergebnisse:** Ausgewertet wurden 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen. Die Schwangerschaften wurden anhand der Diagnose unterteilt in Kollagenosen [K] (Systemischer Lupus erythematoses n=29, kutaner Lupus erythematoses n=7, Sjögren Syndrom n=6, Systemische Sklerose n=3, sonstige Kollagenosen n=3), entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen [G] (Rheumatoide Arthritis n=8, Juvenile Idiopathische Arthritis n=3, Psoriasisarthritis n=2, Ankylosierende Spondylitis n=4, SAPHO-Syndrom n=1) und sonstige Erkrankungen [S] (Cogan-Syndrom n=1, Sarkoidose n=1). Krankheitsaktivierung ist am häufigsten im 2. Trimenon aufgetreten, es bestand ein Zusammenhang mit dem Absetzen eines Medikamentes im 1. Trimenon. Es gab eine Lebendgeburtenrate von 97%. Die Kinder von Gruppe „K“ waren signifikant kleiner und leichter als bei Gruppe „G“ (p=0,001). In den ersten 6 Monaten postpartum ist in der Gruppe „G“ signifikant häufiger Krankheitsaktivierung aufgetreten (p=0,001). Im Vergleich mit allen anderen Diagnosen sind bei SLE-Patientinnen am häufigsten Komplikationen aufgetreten (p=0,020). Insgesamt sind bei 37,9% aller Fälle (außer Zwillingschwangerschaften) Komplikationen aufgetreten: Frühaborte (n=2), Frühgeburten (n=12), hypotrophes Geburtsgewicht (n=5) und schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (n=14). Bei 3 Kindern von der Gruppe „K“ sind Störungen in der Entwicklung aufgetreten (V.a. Autismus-Spektrum-Störung, Herzfehler, Bronchopulmonale Dysplasie).

**Schlussfolgerung:** Trotz einer hohen Lebendgeburtenrate sind viele Komplikationen aufgetreten. Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sollten daher engmaschig unter der Zusammenarbeit von Rheumatologen und Geburtshelfern betreut werden.

## **Retrospective analysis of 68 pregnancies in 59 patients from a special consultation hour for pregnant women with rheumatic diseases**

### **Abstract**

**Objektive:** A pregnancy can influence the course of a rheumatic disease. Furthermore, the rheumatic disease can have an impact on the outcome of the pregnancy. In this study, we reviewed all pregnancies that were treated in a special consultation hour for pregnant women with rheumatic diseases at the Charité in Berlin between 2007 and 2014.

**Methods:** The patients were identified by the diagnosis „high-risk pregnancy“ and then they were contacted in order to obtain an agreement to participate in the study. If a woman were treated for more than one pregnancy, each pregnancy was counted as a single case. Information on course and outcome of the pregnancy were collected retrospectively. Data were analysed descriptively in groups of diagnosis first and then each rheumatic diagnosis was analysed by his own. The results were compared with data from the literature.

**Results:** The study included 59 patients for a total of 68 pregnancies. Pregnancies were divided by diagnosis into connective tissue diseases [K] (Systemic Lupus erythematosus n=29, cutaneous Lupus erythematosus n=7, Sjögren’s syndrome n=6, Systemic Sclerosis n=3, other connective tissue diseases n=3), rheumatic joint diseases [G] (rheumatoid arthritis n=6, juvenile idiopathic arthritis n=3, psoriatic arthritis n=2, ankylosing spondylitis n=4, SAPHO syndrome n=1) and 2 other diseases [S] (Cogan syndrome n=1, sarcoidosis n=1). Disease activity occurred most often in the second trimenon, there was an association with the discontinuation of an anti-rheumatic medication in the first trimenon. Live birth rate was 97%. Mean birth weight and length were significantly smaller in group “K” than in group “G” (p=0,001). In the first 6 months after birth there occurred significantly more often disease activity in group “G” than in group “K” (p=0,001). Compared to all other diagnoses there occurred significantly more complications in women with systemic lupus erythematosus (p=0,020). In total complications occurred in 37,9% of all cases (except twin-pregnancies). They were abortions (n=2), premature delivery (n=12), small for gestational age (n=5) and pregnancy related diseases (n=14). 3 children born to women with a connective tissue disease had an affected development (autism spectrum disorder, congenital heart disease, bronchopulmonary dysplasia).

**Conclusion:** Despite of a high live birth rate there occurred a lot of complications in the studied pregnancies. Pregnancies in women with rheumatic diseases should therefore be treated closely by a rheumatologist in collaboration with an obstetrician.



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACLE	Akut kutaner Lupus erythematoses
ACPA	Antikörper gegen citrulinisierte Proteine
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASD	Autism spectrum disorder (engl. für Autismus-Spektrum-Störung)
AZA	Azathioprin
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCL	Chronisch kutaner Lupus erythematoses
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CLE	Kutaner Lupus erythematoses
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score in 28 joints
DLE	Diskoider Lupus erythematoses
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
GC	Glukokortikoide
HCQ	Hydroxychloroquin
IUGR	intrauterin growth restriction (engl. für Intrauterine Wachstumsrestriktion)
LWS	Lendenwirbelsäule
MCP	Metacarpophalangealgelenke
NMH	niedermolekulare Heparine
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p.m.	post menstruationem
PIP	proximale Interphalangealgelenke
PsA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
SCLE	Subakut kutaner Lupus erythematoses
SD	standard deviation (engl. für Standardabweichung)
SGA	small for gestational age (engl. zu klein für das Gestationsalter)
SIG	Sacroiliakgelenk

SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SSc	Systemische Sklerose
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TH-1, TH-2	T-Helferzelle vom Typ 1, T-Helferzelle vom Typ 2
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TTP	Time to pregnancy (engl. für Dauer bis Konzeption)
UCTD	undifferentiated connective tissue disease (engl. für undifferenzierte Kollagenose)

## **1. Einleitung**

Eine Schwangerschaft kann alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beeinflussen, ebenso kann die rheumatische Grunderkrankung eine Auswirkung auf den Ausgang und Verlauf der Schwangerschaft ausüben.

Die Betreuung schwangerer Patientinnen stellt daher eine interdisziplinäre Herausforderung sowohl an den Rheumatologen und als auch an den Gynäkologen dar. In der Rheumatologischen Fachambulanz der Charité werden seit Jahren schwangere Patientinnen in einer Spezialsprechstunde betreut. Diese Arbeit stellt eine Auswertung aller Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar, die in den Jahren 2007 bis 2014 in der Rheumatologischen Fachambulanz betreut wurden.

### **1.1. Was ist Rheuma und welche Erkrankungen gibt es?**

Die Auswirkungen von Schwangerschaft auf entzündliche rheumatische Erkrankungen sind vielfältig, da auch die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein breites Spektrum besitzen. Für eine bessere Übersicht der rheumatischen Erkrankungen lohnt sich eine Einteilung anhand des betroffenen Gewebes, da hierdurch verschiedene Erkrankungen mit ähnlichen Ausprägungen und Laborveränderungen zusammengefasst werden.

Bei der Bezeichnung „Rheuma“ denken viele zunächst an das Gelenkrheuma, an erster Stelle ist hier die Rheumatoide Arthritis (RA) zu nennen. Diese Erkrankung zählt wie alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu den Autoimmunerkrankungen, d.h. das durch einen meist unbekanntem Stimulus eine Immunreaktion gegen Teile des eigenen Körpers ausgelöst wird. Bei der RA sind von dieser Reaktion v.a. die kleinen Gelenke betroffen, die Immunreaktion richtet sich hier gegen die Synovialis, die „Gelenkinnenhaut“. Im Rahmen der Erkrankung kann es zu extraartikulären Manifestationen wie Vaskulitiden, Perikarditis, Pleuritis, Befall der Nieren und der Augen kommen. Ohne Therapie kommt es zu einer progredienten Zerstörung mit Deformierung der betroffenen Gelenke (1). Als typische Antikörper treten bei der RA Rheumafaktoren und Antikörper gegen citrulinisierte Proteine (ACPA) auf (2).

Bei einer Arthritis, die vor dem 16. Lebensjahr beginnt und mindestens 6 Wochen anhält, spricht man nach dem Ausschluss anderer Ursachen (beispielsweise eine bakterielle Gelenkentzündung) von einer Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA). Diese wird unterteilt in Oligoarthritis, Polyarthritis (seropositiv, seronegativ), Arthritis mit Enthesitis, Psoriasisarthritis, eine systemische Form und in die undifferenzierte Arthritis. Im Erwachsenenalter leiden ca. 50% der Betroffenen noch unter aktiven Arthritiden. Man spricht dann von einer JIA im Erwachsenenalter (3).

Zu den primär entzündlichen Gelenkerkrankungen gehören die RA und die Gruppe der seronegativen Spondylarthritiden (SpA). Bei den seronegativen Spondyloarthritiden kann primär das Achsenskelett und/oder die peripheren Gelenke betroffen sein. In die Gruppe der SpA gehören u.a. die Ankylosierende Spondylitis (AS), früher Morbus Bechterew genannt und die Psoriasisarthritis (PsA) sowie Enteropathische Arthritiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Bei diesen Erkrankungen können zusätzlich Entzündungen an den Sehnenansätzen auftreten, man spricht dann von Enthesopathien. Im Gegensatz zur RA sind eher die distalen Gelenke betroffen oder es kommt zu dem Befall von einem gesamten Finger und/oder Zeh (Dakrylitis). Das Befallsmuster bei der RA hingegen ist polyartikulär, es betrifft sehr häufig die Metacarpophalangealgelenke (MCP) und die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) sowie die Metatarsophalangealgelenke der Füße (MTP). Das Leitsymptom bei der AS ist der entzündliche Rückenschmerz bedingt durch Sakroilitis und Befall der Wirbelsäule. Bei den Spondyloarthritiden findet sich eine Assoziation zu dem genetischen Merkmal HLA-B27 (4).

Eine weitere große Gruppe der entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen stellen die Kollagenosen dar. Bei diesen Erkrankungen ist vor allem das Bindegewebe betroffen. Es kommt typischerweise zum Auftreten von Antinukleären Antikörpern (ANA), d.h. Antikörpern gegen Bestandteile des Zellkerns. Am häufigsten ist hier der Systemische Lupus Erythematoses (SLE). Diese Erkrankung zeigt ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Es kann zu Hautmanifestationen mit dem typischen schmetterlingsförmigen Erythem im Gesicht, zu Gelenkbeteiligung mit nicht-erosiven Arthritiden, zu Blutbildveränderungen mit Lympho- und Thrombozytopenien und schweren Komplikationen wie Nierenbeteiligung mit Lupusnephritis und ZNS-Manifestation kommen. Das Ausmaß der Aktivität der Erkrankung korreliert mit dem Titer von anti-Doppelstrang-DNA-Antikörpern (5).

Neben der systemischen Manifestation des Lupus erythematoses gibt es auch rein kutane Formen (CLE: Kutaner Lupus erythematoses), die sich nur an der Haut manifestieren. Der CLE wird wiederum in Unterkategorien eingeteilt, dazu gehört der Subakut kutane Lupus erythematoses (SCLE). Dieser zeigt anulär polyzyklische und erythematopapulöse (psoriasiforme) Hautveränderungen. Bei ca. 50% der Patienten werden die ACR-Kriterien des SLE erfüllt (siehe 2.1), bei ca. 10-15% entwickelt sich im Verlauf ein systemischer Lupus erythematoses (6). Weiter gehören zum CLE der ACLE (Akut kutaner Lupus erythematoses), der sich anhand des klassischen Schmetterlingserythems oder auch generalisierten Hautveränderungen nach UV-Exposition manifestiert. Der CCLE (Chronisch kutaner Lupus erythematoses) wird nochmals unterteilt. Er kann sich als Diskoider Lupus erythematoses (DLE) mit scharf begrenzten, scheibenförmigen Hautver-

änderungen (v.a. im Gesicht oder am Kapillitium) manifestieren, die unter Atrophie und Narbenbildung abheilen. Oder er wird als Lupus erythematodes profundus bezeichnet, wenn subkutane, knotige Infiltrate im Bereich der Extremitäten und am Gesäß auftreten, die auch unter Narbenbildung abheilen. Eine weitere Sonderform des CCLE ist der Chilblain-Lupus, hier treten an kälte-exponierten Arealen bläulich-rötliche Knoten und Plaques auf, die ulzerieren können (7).

Zu den Kollagenosen wird auch das Sjögren-Syndrom gezählt. Dieses Krankheitsbild wird charakterisiert durch Entzündungen der Speichel- und Tränendrüsen mit daraus entstehendem Sicca-Syndrom (trockene Augen und trockener Mund). Auch bei dieser Erkrankung kann es zu Nieren- und Lungenbeteiligung kommen. Im Labor finden sich häufig SS-A(Ro)- und SS-B(La)-Antikörper (4).

Als weitere wichtige Erkrankung aus dem Spektrum der Kollagenosen muss auch die Systemische Sklerose (SSc) Erwähnung finden. Hierbei tritt eine Fibrose der Haut, der Gefäße und der inneren Organe auf. V.a. die Haut der Hände und Finger verhärtet zunehmend mit dem Verlauf der Erkrankung. Durch die Gefäßbeteiligung treten offene Stellen an den Fingern auf, bei allen Patientinnen besteht außerdem ein Raynaud-Phänomen. Bei dem Raynaud Phänomen kommt es durch Kälte oder emotionalen Stress zu einer Vasokonstriktion an den Fingern mit Ischämie, folgender Zyanose und schmerzhafter verstärkter Durchblutung als Reaktion des Körpers (8). Durch die mögliche Organbeteiligung mit Nierenbefall und Lungenfibrose ist die Prognose eher eingeschränkt (9).

Ähnliche Symptome wie bei der SSc treten auch bei der Mischkollagenose (MCTD) auf. Es kann zusätzlich zu SLE-typischen Hautveränderungen und einer Sicca-Symptomatik kommen. Es treten also überlappend Symptome unterschiedlicher Kollagenosen auf. Als spezifischen Marker findet man bei der MCTD Anti-U1-RNP-Antikörper (10).

Zur Diagnosestellung werden für die unterschiedlichen Kollagenosen Diagnosekriterien verwendet (siehe 2.2 Patientenkollektiv). Wenn typische Symptome und Laborbefunde von Kollagenosen auftreten, jedoch die Diagnosekriterien für eine spezielle Kollagenoseform nicht erfüllt werden, so spricht man von einer undifferenzierten Kollagenose (UCTD).

Bezüglich der Terminologie soll hier noch angemerkt werden, dass die Begriffe rheumatologisch und rheumatisch synonym verwendet werden.

## **1.2. Rheuma und Hormone**

Frauen sind häufiger von entzündlich rheumatischen Erkrankungen betroffen. Besonders deutlich wird dies beim SLE, hier kommt auf 10 Frauen 1 Mann, bei der RA sind es 2-3 Frauen, die auf 1

Mann kommen. Eine Ausnahme bildet die AS, bei dieser Erkrankung ist das Geschlechterverhältnis umgekehrt, auf 2 Männer kommt hier 1 Frau (1).

Es gibt verschiedene Ansätze, um das deutlich höhere Aufkommen von SLE bei Frauen zu erklären. Da sich z.B. der SLE am häufigsten im gebärfähigen Alter manifestiert, wird dem Geschlechtshormon Östrogen eine zentrale Rolle zugeschrieben.

Östrogen hat eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem, v.a. auf das humorale. Androgene und Progesteron gelten im Gegenzug dazu als „natürliche Immunsuppressoren“. Bei RA und SLE-Patienten wurden niedrigere Serumspiegel von Androgenen (Dehydroepiandrosteron und Testosteron) und Progesteron gefunden. Bei RA-Patienten wurden zusätzlich erhöhte Östrogen-Level in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen. Außerdem können die Immunmediatoren TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1, welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen bilden, das Enzym Aromatase stimulieren, welches den Umbau von Testosteron zu Östrogen katalysiert (11).

Durch diese Ergebnisse wird die Hypothese bestärkt, dass Geschlechtshormone eine wichtige Rolle bei der Ausbildung rheumatischer Erkrankungen spielen. Da neben Pubertät und Menopause auch eine Schwangerschaft die Änderung des Hormonsystems bedingt, liegt die Annahme nahe, dass eine Schwangerschaft Auswirkungen auf die rheumatische Erkrankung haben kann.

Dass sich Geschlechtshormone und Autoimmunerkrankungen beeinflussen, erklärt jedoch noch nicht, weshalb die Auswirkungen in der Schwangerschaft bei den einzelnen rheumatischen Erkrankungen sehr unterschiedlich sind (s.u.). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Reaktionen bei der RA und dem SLE lässt sich anhand der unterschiedlichen Immunreaktionen finden. Der SLE wird eher durch eine humorale Immunantwort durch T-Helferzellen vom Typ 2 (TH-2) gefördert, wohingegen bei der RA die zelluläre Immunantwort durch TH1 dominiert. Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Verschiebung des TH1/TH2-Verhältnisses zu einer TH2-Dominanz, was die Tendenz zu Schüben beim SLE erklären könnte. Bei der RA kommt es im Gegensatz dazu häufiger zu einer Verbesserung der Symptomatik (12).

### **1.3. Fertilität**

Sowohl für Patientinnen mit RA als auch für Lupus werden geringere Geburtenzahlen beschrieben (13-15). Mögliche Gründe zeigte eine amerikanische Studie, die 2012 veröffentlicht wurde (16). Dabei wurden RA und SLE Patientinnen befragt, ob sie die Anzahl an Kinder bekommen hätten, die sie sich ursprünglich gewünscht hatten und der Einfluss von Infertilität, Fehlgeburten und persönlichen Entscheidungen untersucht. Von den Patientinnen, die vor dem Abschluss der Familienplanung die Krankheit entwickelt hatten, gaben mehr als die Hälfte an, weniger Kinder als geplant bekommen zu haben.

Bei RA war eine häufig angegebene Ursache Infertilität. 42% der RA-Patientinnen gaben eine diagnostizierte Infertilität an. Zu dem Thema Infertilität bei RA zeigen Studien eine leicht reduzierte Fertilitätsrate bei RA-Patientinnen (17). Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass RA Patientinnen häufiger länger als 12 Monate benötigen, um schwanger zu werden (18, 19). Bei Brouwer et al. wird eine Rate von 42% bei 245 Patientinnen mit RA angegeben, die länger als 12 Monate benötigten, um schwanger zu werden (20). Für die Zeitspanne bis zur Konzeption wird auch der Begriff TTP (=engl. time to pregnancy) verwendet. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Rate an Infertilität, d.h. einer TTP >12Monate bei ca. 9% (21).

Für Lupus Patientinnen wird in der Literatur eine normale Fertilität angegeben (22). In der eingangs genannten Studie von *Clowse et al.* spielten bei Lupus Fehlgeburten bzw. Aborte eine wichtigere Rolle. 21,7% der Schwangerschaften bei allen befragten Lupus-Patientinnen endeten in Fehlgeburten bzw. Aborten.

Bei beiden Kohorten in der *Clowse et al.* Studie beeinflussten auch persönliche Befürchtungen (z.B. Schädigungen des Kindes durch Medikamente und Sorge vor der Vererbbarkeit der Krankheit) die Familienplanung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patientinnen mit SLE die Fertilität durch die Grunderkrankung nicht beeinträchtigt scheint, bei RA hingegen konnte in einigen Studien eine verringerte Fertilitätsrate nach Krankheitsausbruch ermittelt werden. Die Frage nach der Fertilität bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist noch nicht abschließend geklärt, v.a. für PsA, SSc, Sjögren-Syndrom fehlen weitestgehend Informationen. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie noch einmal alle eingeschlossenen Patientinnen nach diagnostizierter Sterilität und der TTP gefragt.

## **1.4. Schwangerschaft bei Kollagenosen**

### **1.4.1. Systemischer Lupus erythematodes**

Beim Systemischen Lupus erythematodes wird eine erhöhte Schubrate im Verlauf einer Schwangerschaft berichtet. Es wird ein 2-3fach erhöhtes Risiko für einen Schub während der Schwangerschaft angegeben (23). Außerdem besteht bei SLE-Patientinnen eine erhöhte Rate an Aborten, Todgeburten, Frühgeburten und die Geburt von Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR). Das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie (Prä-)Eklampsie und das HELLP-Syndrom ist erhöht (24).

Bei Patientinnen mit SLE treten bei 25-60% SS-A(Ro)-Antikörper, SS-B(La)-Antikörper bei 15-40% auf. Beim Sjögren-Syndrom kommen sie noch häufiger vor: SS-A(Ro) 40-90% und SS-B(La) 30-70% (2). Durch die transplazentare Übertragung von diesen Antikörpern kann es beim Kind zu

der Ausbildung eines neonatalen Lupussyndroms kommen. Dieses Syndrom präsentiert sich klinisch sehr unterschiedlich, es können reversible Hautveränderungen auftreten, jedoch kann es in 2% der Fälle bei Müttern mit den o.g. Antikörpern zum Auftreten eines kongenitalen AV-Blockes beim Kind kommen. Die Ausbildung eines solchen AV-Blockes kann irreversibel sein und erfordert dann die permanente Implantation eines Schrittmachers (25). Bei Patientinnen mit SS-A(Ro)- bzw. SS-B(La)-Antikörpern werden regelmäßige fetale Echokontrollen empfohlen. Die Anwendung von fluoridierten Steroiden, wie Dexamethason, welche im Gegensatz zu Prednisolon zu einem Großteil die Plazentaschranke passieren, wird teilweise zur Prävention eines kongenitalen AV-Blockes empfohlen. Die Studien dazu zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Eine Studie konnte eine Reduktion der Mortalität bei 21 Patientinnen nach Anwendung eines fluoridierten Steroids im Vergleich zur unbehandelten Gruppe zeigen (26). Eine andere Studie konnten keine signifikanten Effekte der Steroidanwendung bei 67 Patientinnen im Vergleich zu 108 unbehandelten nachweisen (27). Bei Auftreten eines kongenitalen AV-Blockes wird auch die Durchführung einer Plasmapherese diskutiert. Eine Studie von 2012 gibt zusätzlich Hinweise auf einen protektiven Effekt von Hydroxychloroquin (28).

Da SS-A(Ro)- und SS-B(La)-Antikörpern bei allen Kollagenosen vorkommen können, werden die Patientinnen in der Schwangersprechstunde darauf untersucht. Falls es zu einem neonatalen Lupussyndrom bzw. zu einem kongenitalen AV-Block gekommen ist, sollen diese Ereignisse erfasst und die Behandlungsmethoden retrospektiv evaluiert werden.

#### **1.4.2. Antiphospholipidsyndrom**

Ein Antiphospholipidsyndrom (APS) tritt bei ca. 15-30% aller Lupuspatientinnen auf. Es kann aber auch primär oder bei anderen Kollagenosen auftreten. Es stellt einen eigenen Risikofaktor bei Schwangeren mit SLE dar. Ein APS ist gekennzeichnet durch das Auftreten von spezifischen Antikörpern, die zu einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes führen (Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-Antikörper und positives Lupusantikoagulant). Klinisch äußert sich das APS in dem gehäuften Auftreten von venösen Thrombosen, Aborten (insbesondere Spätaborte nach der 10. SSW) und weiteren Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburten und das Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (29).

Bei bekanntem APS und rezidivierenden Frühaborten sollte in der Schwangerschaft eine präventive Behandlung mit ASS 100mg erfolgen. Falls weiterhin Aborte auftreten bzw. bereits Spätaborte, Frühgeburten, eine Präeklampsie und/oder venöse Thrombosen aufgetreten sind, so sollte die Therapie mit ASS um ein niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosis erweitert werden (30).



### **1.4.3. Sjögren-Syndrom**

Der Zusammenhang des Sjögren-Syndroms mit einer Schwangerschaft ist noch nicht so gut untersucht wie zum Beispiel beim SLE. Ein Grund dafür mag sein, dass das Sjögren-Syndrom häufig erst perimenopausal auftritt und damit viele Frauen bei der Manifestation des Syndroms bereits Kinder haben oder keine mehr bekommen können. Es gibt 2 peaks bei der Altersverteilung, ein Häufigkeitsgipfel findet sich zwischen 20 und 30 Jahren und ein zweiter kurz nach der Menopause mit Anfang 50 (31).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Sjögren-Syndrom mit einer erhöhten Abortrate und einem geringeren Geburtsgewicht der Kinder einhergehen kann (32, 33). Berichte über eine erhöhte Schubrate existieren bis dato nicht.

Ein ernst zu nehmendes Problem bei Patientinnen mit Sjögren-Syndrom ist wie beim SLE das neonatale Lupussyndrom, welches bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde.

### **1.4.4. Systemische Sklerose**

Bei der Systemischen Sklerose ist wie bei anderen Kollagenosen das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer IUGR erhöht, ebenso treten häufiger hypertensive Schwangerschaftserkrankungen als in der Allgemeinbevölkerung auf (34). Eine erhöhte Schubrate konnte bei der Systemischen Sklerose bisher nicht belegt werden.

### **1.4.5. Zusammenfassung Schwangerschaft bei Kollagenosen**

Zusammenfassend kann für die Kollagenosen gesagt werden, dass es bei einer Schwangerschaft häufiger zu Aborten, Frühgeburtlichkeit und einer IUGR kommt. Auch das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ist beim SLE und SSc erhöht. Eine erhöhte Schubrate wurde bisher nur für den SLE beschrieben. Ein APS stellt einen eigenen Risikofaktor für Aborte, Frühgeburtlichkeit und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen dar. Bei Auftreten von Komplikationen wird die präventive Behandlung mit ASS ggf. in Kombination mit NMH empfohlen.

Beim Vorliegen von SS-A(Ro)- und SS-B(La)-Antikörpern besteht die Gefahr eines neonatalen Lupussyndroms, wodurch es zu einem irreversiblen AV-Block beim Kind kommen kann.

## **1.5. Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

### **1.5.1. Rheumatoide Arthritis**

In der PARA-Studie konnte anhand objektiver Marker (DAS28) bestätigt werden, dass es bei der RA während der Schwangerschaft häufig zu einer Verbesserung der Symptomatik, im Wochenbett hingegen zu einer erhöhten Schubrate kommt (35).

Bezüglich des Outcomes der Schwangerschaft konnte in bevölkerungsbasierter Studie beobachtet werden, dass die Kinder von Frauen mit einer RA ein geringeres Geburtsgewicht im Vergleich zu

gemachten Kontrollen besitzen (36). Für das Outcome scheint die Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Wenn eine Frau mit RA in der Schwangerschaft aktiv wird, so hat dies Auswirkungen auf das Geburtsgewicht. Bei Kindern von inaktiven Patientinnen ist das Geburtsgewicht vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (37). Die Krankheitskontrolle sollte also einen hohen Stellenwert bei der Betreuung schwangerer Patientinnen mit RA besitzen sollte. Allgemein kann sich eine Schwangerschaft eher positiv auf die Symptomatik der RA auswirken.

### **1.5.2. Spondyloarthritiden**

Bei der AS konnte im Gegensatz zur RA bisher kein eindeutig lindernder Effekt der Schwangerschaft auf die Symptomatik nachgewiesen werden. Das Outcome scheint vergleichbar mit der Normalbevölkerung zu sein. Eine hohe Kaiserschnitttrate wird angegeben (38). Aufgrund des entzündlichen Prozesses im Bereich des Sakroiliakalgelenkes (SIG) kann die Beckenbeweglichkeit eingeschränkt sein. Dadurch ergeben sich erschwerte Bedingungen für die vaginale Entbindung.

Über den Zusammenhang von Schwangerschaft und PsA ist bisher nur sehr wenig bekannt. *Ostensen et al.* veröffentlichte 1992 eine Studie, die bei 80% der Patientinnen eine Symptomverbesserung oder Remission während der Schwangerschaft und bei 70% einen Schub postpartum beschrieb. In dieser Studie konnte kein negativer Effekt auf das Outcome der Geburt ermittelt werden (39).

### **1.5.3. Zusammenfassung Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

Für die RA konnte gezeigt werden, dass es häufig zu einer Besserung der Symptomatik während der Schwangerschaft kommt, jedoch ist postpartal mit einem erhöhten Risiko für einen Schub zu rechnen. Eine hohe Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko für das Kind einher (Aborte, Frühgeburtlichkeit, Untergewicht).

Bei der SpA scheint eine Schwangerschaft kaum Auswirkung auf die Grunderkrankung zu haben, für die PsA ist der Zusammenhang von Schwangerschaft und Grunderkrankung bisher nicht geklärt. Ein negativer Effekt für das Kind scheint bei der SpA und der PsA nicht zu bestehen.

## **1.6. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen allgemein und während der Schwangerschaft**

Die medikamentöse Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen erfolgt über eine immunsuppressive Therapie in Kombination mit einer symptomatischen Therapie mit Antiphlogistika wie Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

### **1.6.1. Glukokortikoide**

Zu den wichtigsten Medikamenten der immunsuppressiven Therapie, vor allem bei akuten Schüben, zählen die Glukokortikoide (GC). Diese Medikamente können sehr wirksam entzündliche Aktivität hemmen, verursachen aber auch zahlreiche Nebenwirkungen wie eine reduzierte Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose und Hypertonie. Es bestehen viele Erfahrungen mit GC in der Schwangerschaft, dennoch sind die Auswirkungen auf den Feten noch nicht abschließend geklärt. Ältere Studien beobachteten das vermehrte Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, eine neuere Studie konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen maternalem Steroidgebrauch und dem erhöhten Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beweisen (40). Für den Gebrauch in der Schwangerschaft empfehlen sich vor allem GC wie das Prednisolon, da es durch das plazentare Enzym 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Hydrogenase weitestgehend inaktiviert wird und nur zu einem geringen Anteil die Plazentaschranke passiert (41). Genaue Daten darüber, welche Dosierung in der Schwangerschaft eine Gefahr für das Kind darstellt, existieren nicht. Es gilt allgemein die Empfehlung, dass die Dosierung auf Dauer 10-15mg nicht überschreiten sollte (30). Bei einer drohenden Frühgeburt werden in der Geburtshilfe GC wie Dexamethason eingesetzt, um die Lungenreife beim Feten zu induzieren. Dexamethason passiert zu einem Großteil die Plazentaschranke. Es wurde beobachtet, dass Kinder, bei denen eine antenatale Steroidtherapie mit Dexamethason durchgeführt wurde, ein geringeres Geburtsgewicht aufweisen (42).

### **1.6.2. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)**

Da GC insbesondere bei einer Dosierung > 10mg Prednisolonäquivalent eine Vielzahl von Nebenwirkungen aufweisen, werden in der Langzeittherapie der rheumatischen Erkrankungen „Glukokortikoid-sparende“ Medikamente eingesetzt, diese werden als Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) oder auch Basistherapeutika bezeichnet. Viele dieser Medikamente greifen in den Zellstoffwechsel ein und können dadurch teratogene Effekte verursachen. Dazu gehören MTX, Cyclophosphamid, Leflunomid und Mycophenolsäure (43-46). Alle diese Medikamente sind in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Da die Schädigung des Embryos vor allem bei Gebrauch im ersten Trimenon auftritt (in dieser Zeit findet die Organogenese statt), sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter über die teratogenen Effekte aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst geplant werden, um noch vor der Konzeption auf ein geeigneteres Medikament umzustellen.

In der Schwangerschaft können folgende Basistherapeutika eingenommen werden: Antimalariamittel, Sulfasalazin (in Kombination mit Folsäure) und bei entsprechender Indikationsstellung auch Azathioprin und Ciclosporin A (30).

Für das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ), welches vor allem in der Therapie des SLE

eingesetzt wird, konnten bisher keine teratogenen Effekte oder eine erhöhte Abort- und Fehlgeburtenrate nachgewiesen werden (47). Bei der Einnahme in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit SLE konnten in verschiedenen Studie außerdem positive Effekte gezeigt werden. So kann die Einnahme von HCQ die Schubrate sowie das Auftreten von Frühgeburtlichkeit und IUGR mindern (48, 49). Auch wurde eine erhöhte Abortrate bei Absetzen von HCQ vor der Schwangerschaft beobachtet (50). In der Therapie der RA wird HCQ als effektiv bewertet, jedoch wurde keine Wirksamkeit gegen die Gelenkdestruktion nachgewiesen, daher sollte es bei der RA in Kombination mit anderen Basistherapeutika oder Cortison angewendet werden (51).

Sulfasalazin wird in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen eingesetzt. Sein aktiver Wirkstoff, die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) hemmt den Arachnidonsäurestoffwechsel und wirkt darüber entzündungshemmend. Außerdem besteht eine immunsuppressive Wirkung über die Hemmung B- und T-Zell aktivierender Zytokine. Da Sulfasalazin auch die Folsäureaufnahme hemmt, besteht theoretisch die Gefahr, dass es teratogene Effekte hervorrufen könnte. In einer 2008 erschienenen Metaanalyse von 7 Studien mit insgesamt 642 exponierten Patienten und 1158 Kontrollen konnten keine entsprechenden Effekte belegt werden (52). Es wird trotzdem empfohlen während der Schwangerschaft Sulfasalazin immer in der Kombination mit Folsäure einzunehmen.

Azathioprin (AZA) greift als Purinanalogon in die DNA-Replikation ein und hemmt dadurch die Proliferation von B- und T-Zellen, wirkt also immunsuppressiv. Es wird in der Behandlung der schweren RA und beim SLE, insbesondere bei Nierenbeteiligung, eingesetzt. Wenngleich teratogene Effekte bei hohen Dosierungen bei Mäusen beobachtet wurden, so konnte diese in der Anwendung beim Menschen nicht belegt werden (53). Jedoch wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und IUGR unter der Anwendung von AZA beobachtet (54). Bei dieser Beobachtung ist nicht auszuschließen, dass es sich dabei um einen Effekt der mit AZA behandelten Grunderkrankung handelt. Daher kann AZA bei entsprechender Indikationsstellung auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden (55).

Ciclosporin gilt als potentes Immunsuppressivum und wird neben der Anwendung als Basistherapeutikum bei der RA und zur Behandlung der PsA vor allem in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Ciclosporin wirkt als Calcineurininhibitor und greift darüber hemmend in die T-Zell-Aktivierung ein. Vor allem aus der Transplantationsmedizin gibt es zahlreiche Berichte über den Einsatz von Ciclosporin in der Schwangerschaft. Obwohl Ciclosporin die Plazentaschranke passiert, wurden keine teratogenen Effekte berichtet. Wie bei AZA wurde aber ein erhöhtes Vorkommen von Frühgeburten und IUGR beobachtet (56). Da das Medikament durch die Passage der Plazen-

taschranke auch beim Fetus eine Immunsuppression induziert, sollte auch hier eine strenge Indikationsstellung erfolgen (57).

Die medikamentöse Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen stellt für den behandelnden Rheumatologen eine Herausforderung dar. Es gilt potentiell schädliche Effekte durch die Medikamente den negativen Auswirkungen, die eine aktive Erkrankung auf die Schwangerschaft ausüben kann, gegenüber zu stellen. Medikamente wie Prednisolon, HCQ und Sulfasalazin haben sich als sicher in der Schwangerschaft erwiesen und sollten als Alternative zu MTX, Cyclophosphamid, Leflunomid und Mycophenolsäure eingesetzt werden, die absolut kontraindiziert sind. Bei entsprechender Indikation können auch AZA und Ciclosporin eingesetzt werden. In dieser Studie soll auch ausgewertet werden, welche Medikamente eingesetzt wurden.

### **1.6.3. Biologika**

Biologika sind Arzneistoffe, die nicht chemisch, sondern von einem biologischen Organismus hergestellt werden. Dazu gehören Impfstoffe, Zytokine, Proteohormone, Antikörper und Fusionsproteine (58). In der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen werden monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) eingesetzt (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab und Golimumab). Als weiteres Zielprotein werden auch Antikörper gegen IL-6 verwendet (Tocilizumab). Biologika werden am häufigsten bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen eingesetzt, allen voran bei der RA. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sie sehr wirksam Symptome mindern und den radiologischen Progress verlangsamen können (59).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass keine teratogenen Effekte bei der Anwendung in der Schwangerschaft zu erwarten sind. Jedoch gibt es keine ausreichenden randomisiert kontrollierten Studien, um sie als unbedenklich für die Anwendung in der Schwangerschaft einzustufen, insbesondere Informationen zur Langzeit-Wirkung auf das Kind fehlen (60). In den bisher veröffentlichten Studien konnten keine negativen Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaft bei der Anwendung eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors gezeigt werden (61). Der Transport von mütterlichen Immunglobulinen (und damit auch der monoklonalen Antikörper der Biologika) steigt im 2. und 3. Trimenon stark an, daher wird vermutet, dass bei der Anwendung von Biologika in der späten Schwangerschaft eine Beeinträchtigung des kindlichen Immunsystems erfolgen kann (62).

Bisher gilt der Konsens, dass die Therapie mit einem Biologikum bei Eintritt der Schwangerschaft beendet werden sollte. Eine negative Auswirkung auf die Schwangerschaft kann jedoch auch bei einer Exazerbation der Grunderkrankung nach Absetzen des Biologikums resultieren. Falls eine ernsthafte Beeinträchtigung der Mutter und damit auch des Kindes aufgrund der Grunderkrankung nach Absetzen des Biologikums zu erwarten ist, so ist auch die Therapie in der Schwangerschaft

gerechtfertigt, jedoch sollte diese maximal bis zur 30. SSW andauern. Bei Exposition des Kindes nach der 30. SSW sollten keine Lebendimpfungen in den ersten 6 Lebensmonaten erfolgen (60). Zu dieser Empfehlung muss angemerkt werden, dass in den Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) die erste Impfung mit Lebendimpfstoffen (Meningokokken, Varizellen, Mumps, Masern, Röteln) nicht vor 9 Lebensmonaten empfohlen wird, da noch mütterliche Antikörper beim Kind vorhanden sind, die die Impfung unwirksam machen würden (63).

### **1.7. Zielstellung**

Das Thema Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hat in den letzten Jahren zu zahlreiche Veröffentlichungen geführt. Dadurch konnten einige allgemeine Handlungsprinzipien etabliert werden, dennoch bleibt das Thema aufgrund der zahlreichen Komplikationen, die auftreten können, weiterhin ein wichtiges Ziel der Forschung. Den Goldstandard der heutigen Forschung, die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie kann man bei sehr seltenen Erkrankungen und erst recht bei schwangeren Patientinnen nicht durchführen. Daher bleibt es auch in der Zukunft wichtig, die beobachteten Fälle zu veröffentlichen. Insbesondere bei seltenen rheumatische Erkrankungen, zu denen es nur wenige Veröffentlichungen gibt. Je mehr Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen veröffentlicht werden, desto mehr werden Ärzte für dieses Thema sensibilisiert und es gibt mehr Gewissheit über das Vorgehen in dieser speziellen Situation.

Das Ziel dieser Arbeit stellt die Auswertung aller Schwangerschaften dar, die in der Spezialprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rheumaambulanz der Charité Berlin in den Jahren 2007 bis 2014 behandelt wurden.

Dadurch sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie ist die Verteilung der Diagnosen über alle behandelten Patientinnen, gibt es Diagnosen bei denen eher Probleme auftreten? Wie ist der Verlauf bei seltenen Erkrankungen?
2. Wie viele Patientinnen waren auf reproduktionsmedizinische Maßnahmen angewiesen? Wie groß war die Zeitspanne bis zum Eintritt der Konzeption?
3. Wie ist der Verlauf der Grunderkrankung während der Schwangerschaft, kommt es zu einer Aktivierung der Erkrankung in der Schwangerschaft? In welchem Trimenon ist am ehesten mit einer Aktivierung zu rechnen?
4. Wie ist das Outcome aller Schwangerschaften? Welche Komplikation treten auf? Gibt es Faktoren, die das Auftreten von Komplikationen begünstigen?
5. Wie ist die eigene Einschätzung der Patientin in Bezug auf den Verlauf der Grunderkrankung?

6. Wie ist der Verlauf der Schwangerschaften bei geplanten im Vergleich zu ungeplanten Schwangerschaften?
7. Wie ist der Verlauf bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Konzeption ein Biologikum angewendet haben?
8. Gab es Probleme in der Entwicklung der Kinder von Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen?

## **2. Methoden**

Für diese Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt in Kombination mit der Ausgabe eines Fragebogens.

### **2.1. Ethikvotum**

Im Vorfeld dieser retrospektiven Datenanalyse wurde ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Charité Berlin (Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin) beantragt. Die Antragsnummer lautet EA4/146/13. Das Votum wurde am 16.04.2014 erteilt (Siehe Anhang 1).

### **2.2. Patientenkollektiv**

Die Identifikation der Patientinnen wurde mit Hilfe des in der Rheumaambulanz verwendeten Programmes „Turbomed“ durchgeführt. Dafür wurden alle Patientenfälle von 2007 bis 2014 in der Diagnosenstatistik nach den Stichwörtern: „Risikoschwangerschaft (Z35.9)“ und „Überwachung einer Risikoschwangerschaft (Z35.9)“ durchsucht und eine Behandlungsfallliste erstellt. Bei allen Patientinnen wurde zunächst die rheumatologische Diagnose überprüft, falls keine eindeutige Diagnose vorlag oder sich der Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlich-rheumatische Erkrankung nicht bestätigt hatte, so wurden diese Patientinnen von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden die Patientinnen ausgeschlossen, falls keine ausreichenden Daten in Form von Arztbriefen vorlagen oder die Patientin verstorben war und somit keine Anfrage zur Studienteilnahme stattfinden konnte.

Bei der Diagnosestellung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen spielen Diagnosekriterien eine entscheidende Rolle, für diese Studie wurden folgende Kriterien verwendet (siehe Tabelle 1).

Für einige rheumatische Erkrankungen gibt es bisher keine standardisierten Diagnosekriterien. Die Diagnosestellung erfolgt dann anhand klinischer, laborchemischer und bildgebender Kriterien unter Ausschluss anderer Erkrankungen.

Im Anschluss wurden alle Patientinnen per Post kontaktiert. Die Patientinnen wurden in einem Anschreiben über die Studie informiert (Anhang 2), im einem weiteren geschlossenen Umschlag befanden sich die genaueren Informationen mit der Einwilligung (Anhang 3) sowie der Fragebogen (Anhang 4). Falls die Patientin in die Studienteilnahme einwilligte, so wurde der Fall genauer betrachtet. Bei Vorliegen einer Zwillingschwangerschaft wurde nur der Verlauf der Schwangerschaft in die Analyse einbezogen, eine Auswertung des Outcomes erfolgte nicht, da eine Zwillingschwangerschaft auch ohne das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung mit höheren Risiken behaftet ist. Aus diesem Grund wurden die Zwillingschwangerschaften auch aus der Analyse in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen ausgeschlossen.



Falls eine Patientin mit mehreren Schwangerschaften in der Rheumaambulanz betreut wurde, so wurde jede Schwangerschaft als eigener Fall betrachtet.

**Tab. 1 Klassifikationskriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen (Vgl. (64))**

<b>Diagnose</b>	<b>Kriterien</b>
Systemischer Lupus erythematodes	Revidierte ACR-Kriterien von 1982 (Tan EM et al. <i>The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982*</i> ;25(11):1271–7.)
Sjögren-Syndrom	ACR-Klassifikationskriterien von 2012 (Shiboski SC et al. <i>American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren’s syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren’s International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis Care Res. 2012</i> ; 64:475–87.)
Systemische Sklerose	Vorläufige ARA-Kriterien von 1980 (Masi AT et al. <i>Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1980</i> ; 23:581–90.)
Mischkollagenose	Kriterien nach Alarcón-Segovia und Villarreal von 1996 (Alarcon-Segovia D et al. <i>Mixed connective tissue Disease and Antinuclear Antibodies 1987</i> :33 Amigues JM et al. <i>J Rheumatol. 1996</i> ;23:2055–62.)
Rheumatoide Arthritis	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis 2010 (Aletaha D et al. <i>2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010</i> ;62(9):2569–81.)
Juvenile Idiopathische Arthritis	ILAR-Klassifikation (2. Edmonton-Änderung von 2001) (Petty RE et al. <i>International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol. 2004</i> ;31(2):390 –2.)
Psoriasisarthritis	CASPAR-Kriterien von 2006 (Taylor W et al. <i>Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006</i> ;54(8):2665–73.)
Spondylitis Ankylosans	ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA) von 2009 (Rudwaleit M et al. <i>The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009</i> ;68(6):777–83.)

### 2.3. Datenaufnahme

Das schriftliche Einverständnis wurde vor Datenanalyse von der Patientin eingeholt. Die zu untersuchenden Daten wurden aus der elektronischen Krankenakte entnommen. Dafür wurden das Programm „Turbomed“ und „SAP“ verwendet. Die vorliegenden Informationen in Form von Arztbriefen, Laborwerten, Befunden und Ambulanznotizen wurden pro Patientin für den ausgewählten Zeitraum vollständig durchgelesen und die notwendigen Informationen in einer pseudonymisierten Datei in Excel zusammengetragen. Außerdem wurden ergänzend die Informationen des Fragebogens aufgenommen.

### 2.3.1. Baseline

Folgenden Informationen wurden für die Baseline-Untersuchung erhoben: Alter bei Geburt, rheumatologische Diagnose(n), Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Konzeption, Gravidität, Anzahl vorrausgegangener Aborte (Interruptiones wurden nicht als Aborte gezählt).

Da in einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein breites Spektrum an rheumatologischen Diagnosen zu finden ist, erfolgte eine Einteilung in Diagnosengruppen: Kollagenosen, entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen und sonstige Erkrankungen.

### 2.3.2. Antikörper

Wie unter 1.4.1 beschrieben, besteht bei Vorliegen von SS-A(Ro)- und SS-B(La)- Antikörpern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kongenitalen Herzblockes beim Kind. Für diese Studie wurde ermittelt, ob entsprechende Antikörper vorlagen. Bei den meisten Frauen wurden die Werte im Rahmen der Schwangerensprechstunde ermittelt, falls dies nicht geschehen ist, wurde nachgeforscht, ob bereits ältere Befunde vorlagen. Sofern diese nicht älter als 5 Jahre waren, wurden sie verwendet. Bei Vorliegen mehrerer Befunde, wurde immer der aktuellste Wert für die Analyse verwendet. Grenzwertige Ergebnisse wurden nicht gewertet. Da SS-A(Ro)- und SS-B(La)- Antikörper typischerweise bei Kollagenosen vorkommen, erfolgte die Auswertung nur in der Gruppe der Kollagenosen.

In der Gruppe der Kollagenosen wurde außerdem ermittelt, ob Antiphospholipidantikörper vorlagen. Zu diesen gehören Anti-Cardiolipin-Antikörper (IgM und IgG), Anti- $\beta$ 2-Glycoproteinantikörper und ein positives Lupuskoagulan. Um die Diagnose eines APS zu stellen, bedarf es anhand der überarbeiteten Klassifikationskriterien von 2005 sowohl mindestens eines positiven serologischen Testergebnisses sowie eines klinischen Kriteriums (65). Zusammengefasst finden sich die Klassifikationskriterien in Tabelle 2.

**Tab. 2 In 2005 überarbeitete Klassifikationskriterien für das APS (29)**

<b>Klinisch</b>	<b>Serologisch</b>
1. Ein oder mehrere in der Bildgebung oder Histologie eindeutige venöse oder arterielle Thrombosen a) sonst ungeklärter Tod eines normal entwickelten Feten ab der 10. SSW b) eine oder mehrere Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund einer Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz c) 3 und mehr Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen	1. Mittelhohe (>40 I.E.) bzw. hohe (>99. Perzentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-aCL 2. IgG- oder IgM- $\beta$ 2-Glycoprotein I (>99. Perzentile des Labortests) 3. Positiver LA-Test nach internationalen Richtlinien (z. B. mit Bestätigungstest)
Ein APS wird angenommen, wenn mindestens ein klinisches und ein serologisches Kriterium vorliegen. Ein serologischer Test wird erst dann positiv gewertet, wenn er mindestens 2-mal im Abstand von mindestens 3 Monaten eindeutig positiv war. Mehr als 5 Jahre vor einem klinischen Ereignis durchgeführte Testergebnisse werden nicht berücksichtigt.	

Wie in 1.4.2 beschrieben, besteht bei Vorliegen eines APS ein erhöhtes Risiko für Aborte und andere Schwangerschaftskomplikationen. Daher wurden alle Schwangeren in der Sprechstunde auf das Vorliegen von Antiphospholipidantikörper gescreent. Bei positiven Ergebnissen erfolgte häufig in Absprache mit einem Gerinnungsspezialisten eine Antikoagulation, auch wenn rein formal die Diagnose eines APS ohne klinische Kriterien noch nicht gestellt werden kann. Um jedoch kein Risiko einzugehen, erscheint dieses Vorgehen gerechtfertigt. Daher wird für diese Studie in der Gruppe der Kollagenosen nur angegeben, ob positive Antiphospholipidantikörper vorlagen. Positiv gelten die Antikörper nur bei einem weiteren positiven Bestätigungstest nach mindestens 12 Wochen, falls der Bestätigungstest erst nach der Schwangerschaft erfolgte, so wurde er auch gewertet. Für die Antikörper gelten die folgenden Normwerte:

- Anti-Cardiolipin-AK (IgM) <7 U/ml
- Anti-Cardiolipin-AK (IgG) <10 U/ml
- Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-AK negativ
- Lupusantikoagulanz negativ

In der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen wurden folgende Autoantikörper erfasst (inkl. Normwerte):

- Rheumafaktoren (IgA) <20 U/ml
- Rheumafaktoren (IgM) <20 U/ml
- Antikörper gegen citrulinisierte Proteine (ACPA) <20 U/ml

### **2.3.3. Krankheitsaktivität und Medikamenteneinnahme**

Für die Zeitpunkte bis maximal 6 Monate vor Schwangerschaft, in jedem Trimenon der Schwangerschaft und bis 6 Monate nach Schwangerschaft wurden nachstehende Informationen erfasst: Einnahme eines GC plus Dosierung, Einnahme eines DMARD, Einnahme eines Biologikums, Aktivität der Erkrankung, Symptomatik der entzündlich-rheumatischen Erkrankung. Bei Absetzen eines Medikaments im 1. Trimenon wurde dies gesondert erfasst.

Zur Aktivitätsbeurteilung wurden die Einschätzung des behandelnden Arztes und verschiedene Aktivitätsscores einbezogen. Da nicht für jede rheumatologische Diagnose ein entsprechender Score vorliegt und nicht immer eine eindeutige Einschätzung des Arztes vorlag, wurde als ausschlaggebend Kriterium für die Aktivierung der Erkrankung die Einleitung oder Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie gewählt.

Falls innerhalb eines Trimenons mehrere Konsultationen stattgefunden haben, so wurde der 1. Termin innerhalb des Trimenons eingetragen. Sollte bei einem weiteren Termin aber Krankheitsaktivität aufgetreten sein, so wurde stattdessen dieser Termin eingetragen, um in jedem Trimenon

das Auftreten von Krankheitsaktivität zu erfassen. Die genauen Schwangerschaftswochen zur Einteilung der Schwangerschaft in Trimenen werden uneinheitlich in der Literatur angegeben. Für diese Arbeit wurde die Einteilung nach (66) angewandt. Demnach gilt: 1. Trimenon = 1.-13. SSW, 2. Trimenon = 14.-26. SSW und 3. Trimenon = 27. – 40. SSW. Die SSW wurden für diese Arbeit grundsätzlich in post menstruationem angegeben.

Für die genauere Einschätzung der GC-Therapie wurde zusätzlich die Dosierung angegeben. Die Angaben beziehen sich auf Prednisolon, falls Cortisonäquivalente eingesetzt wurden, wurden diese entsprechend (67) umgerechnet. Demnach wurde die Dosierung von Methylprednisolon mit dem Faktor 1,25 multipliziert und Dexamethason mit dem Faktor 6,67.

Die Medikamenteneinnahme bezieht sich immer auf den Untersuchungszeitpunkt, d.h. es kann sein, dass im entsprechenden Trimenon zu Beginn ein Medikament eingenommen wurde, dieses aber bis zum Untersuchungszeitpunkt abgesetzt wurde, daher erscheint es dann unter der Kategorie „nein“. Insbesondere im 1. Trimenon ist es häufiger vorgekommen, dass ein Medikament bei Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt wurde. Diese Fälle wurden speziell erfasst.

#### **2.3.4. Auftreten von Komplikationen**

Bezogen auf den Schwangerschaftsverlauf und das Outcome wurde als Komplikation definiert:

- Das Auftreten einer schwangerschaftsassozierten Erkrankung, dazu gehören hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie die Schwangerschaftshypertonie, die Präeklampsie/Eklampsie und das HELLP-Syndrom. In dieser Studie wurde aber auch nach weiteren Erkrankungen der Schwangerschaft gefragt, wie Gestationsdiabetes, Erkrankungen der Plazenta (z.B. Plazentainsuffizienz), des Fruchtwassers (Oligohydramnion, Polyhydramnion) und sonstige Erkrankungen der Schwangerschaft.
- Das Auftreten eines Aborts oder einer Todgeburt
- Das Auftreten einer Frühgeburt
- Die Geburt eines hypotrophen Kindes

#### **2.3.5. Outcome der Schwangerschaft**

Die Beurteilung des Schwangerschaftsoutcomes erfolgte anhand der Parameter SSW bei Geburt, Frühgeburt ja/nein, Geburtsmodus (Sectio, vaginal), Geburtsgewicht und Größe bei Geburt.

Anhand des Geburtsgewichts wurde angegeben, ob ein Neugeborenes eutroph (Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile), hypotroph (Geburtsgewicht <10. Perzentile) oder hypertroph (Geburtsgewicht >90. Perzentile) war (68). Bei einem hypotrophen Geburtsgewicht spricht man auch von „small for gestational age“ (SGA, engl. klein für das Gestationsalter).

Die Perzentilenwerte des Geburtsgewichtes wurden mit Hilfe des online-Rechners unter <https://www.pedz.de/de/neo.html> ermittelt. Dabei wurden die Daten nach Voigt bevorzugt (69).

Die Werte sind auf vollständige Schwangerschaftswochen gerastert.

## **2.4. Fragebogen**

Zusätzlich zur Einwilligung und Aufklärung wurde ein Fragebogen (siehe Anhang 4) ausgegeben. Anhand des Fragebogens konnten folgende Informationen erhoben werden: Schwangerschaft geplant (ja/nein), falls Schwangerschaft geplant „time to pregnancy“ (TTP), Sterilitätsbehandlung (ja/nein und Art), Rauchen während der Schwangerschaft (ja/nein), Auftreten von schwangerschaftsassozierten Erkrankungen, Angaben zur Entwicklung des Kindes und eine persönlich Einschätzung der Frau, ob es während Schwangerschaft, Stillzeit und danach zu einer Verbesserung, Verschlechterung oder zu keiner Änderung in Bezug auf die rheumatischen Grunderkrankung gekommen sei.

Die TTP beschreibt die Zeitspanne bis zum Eintritt der Gravidität. Zur genaueren Einschätzung wurden die Angaben der Frauen unterteilt in  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate. Dieser Zeitraum wurde gemäß der Definition von Sterilität der WHO gewählt, wonach eine Sterilität besteht, wenn trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr innerhalb von 12 Monaten keine Schwangerschaft eintritt. Zur Begriffsklärung muss angemerkt werden, dass im deutschen Sprachgebrauch die Wörter Sterilität und Infertilität teilweise synonym verwendet werden. Häufig werden sie aber auch unterschiedlich gebraucht, dann steht Sterilität für die o.g. Definition der WHO. Infertilität wird hiervon abgegrenzt, dass es zwar zu einer Konzeption kommt, die Schwangerschaft aber nicht weiter ausgetragen wird (aufgrund einer Nidationsstörung bzw. einem Abort). In dieser Arbeit werden die Begriffe Infertilität und Sterilität im unterschiedlichen Sinn gebraucht.

Die Frage nach der TTP wurde nicht von allen Patientinnen eindeutig beantwortet, bei manchen hieß die Antwort „mehrere Monate“ oder ähnliches, diese Antworten wurden nicht gewertet. Gewertet wurden nur eindeutige Angaben wie „3 Monate“. Die Angabe „hat sofort geklappt“ oder Ähnliches wurde gewertet, diese wurden in der Kategorie  $\leq 12$  Monate eingeteilt. Bei allen ungeplanten Schwangerschaften wurde logischerweise keine TTP angegeben.

## **2.5. Statistik**

Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22. Zunächst wurde eine rein deskriptive Datenanalyse durchgeführt mit der Angabe von Häufigkeiten für ordinale und nominale Parameter. Für Zahlenwerte wie beispielsweise das Geburtsgewicht erfolgte die Angabe von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung.

Innerhalb der Diagnosengruppen erfolgte ein Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens eines

Merkmals. Dafür wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Falls die Stichprobe kleiner als 60 ausfiel, wurde die Kontinuitätskorrektur angewendet. Da es sich bei dieser Untersuchung um eine kleine Stichprobe mit maximal 68 Fällen handelt und so teilweise sehr geringe Häufigkeiten miteinander verglichen wurden, wurde bei einer erwarteten Häufigkeit eines Merkmals <5 der exakte Fisher-Test verwendet. In der Diagnosengruppe sonstige Erkrankungen kommen nur 2 Patientinnen vor, daher wurden nur die beiden anderen Gruppen (also Kollagenosen und entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen) miteinander verglichen. Für den Vergleich von Mittelwerten in unabhängigen und abhängigen Stichproben wurde der t-test verwendet.

Um verbundene Stichproben statistisch miteinander zu vergleichen, wie das zum Beispiel für den Vergleich von Aktivität im 1. bis 3. Trimenon der Fall war, so wurde der McNemar-Test verwendet.

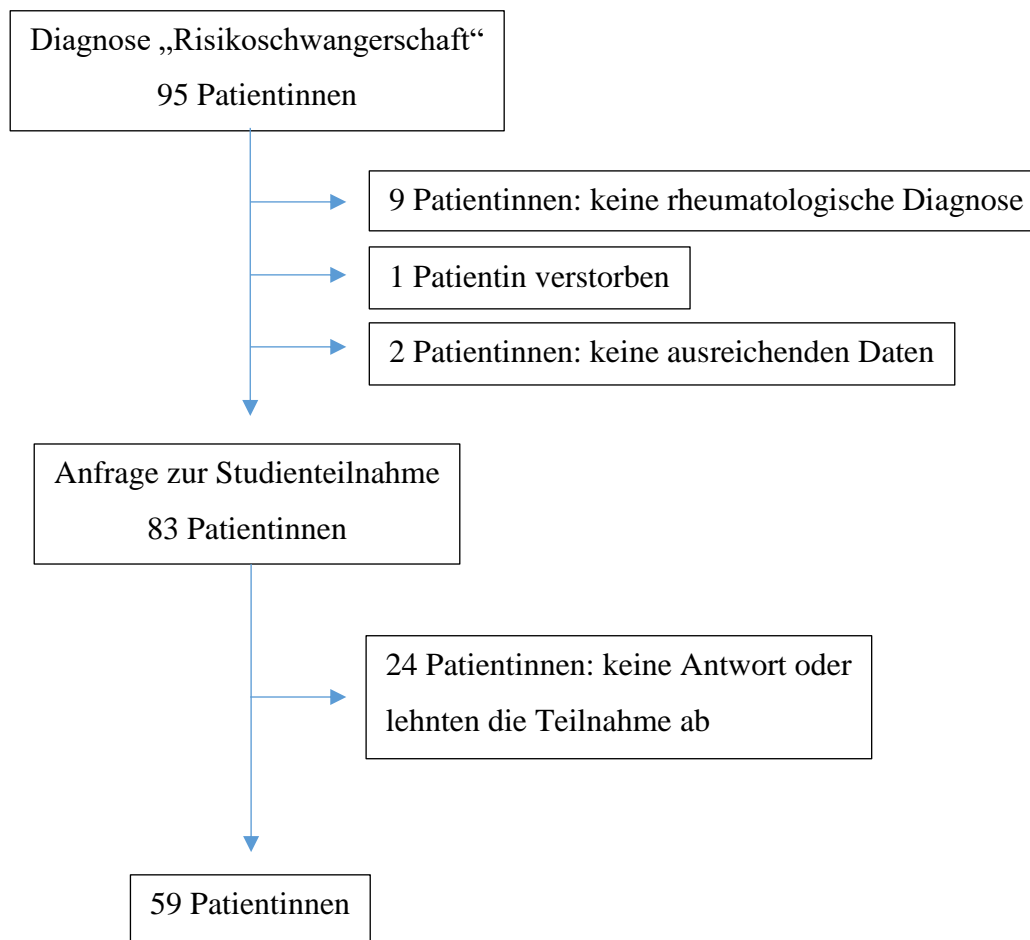
Mit Hilfe der binär logistischen Regression wurde für verschiedene Prädiktoren ermittelt, ob ein Zusammenhang zu dem Auftreten von Komplikationen bestand. Diese Prädiktoren waren einerseits die genaue Diagnose und unabhängig von der Diagnose: Schwangerschaft geplant (ja/nein), Absetzen eines Medikamentes vor Konzeption (ja/nein) und im 1. Trimenon (ja/nein) sowie das Auftreten einer Krankheitsaktivierung während der Schwangerschaft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemein Angaben zu den Patientinnen

Mit Hilfe der Diagnosenstatistik konnten 95 Patientinnen identifiziert werden. Davon wurden 59 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen (Siehe Abb. 1).

**Abb. 1: Auswahl des Patientenkollektivs**



9 der 59 Patientinnen wurden mit 2 Schwangerschaften in der Rheumaambulanz betreut, sodass sich eine Gesamtanzahl von 68 Schwangerschaften ergibt. Für die Auswertung wurde jede Schwangerschaft als einzelner Fall betrachtet.

Die Verteilung der Diagnosen wird in Tabelle 3 dargestellt. Am häufigsten waren Kollagenosen, hierbei allen voran der SLE. Bei 5 Patientinnen (7,4%) erfolgte die Diagnosestellung der entzündlich-rheumatischen Erkrankung erst in der Schwangerschaft. Davon wurde bei 1 Patientin ein SLE, bei 1 einer Patientin ein SCLE und bei 3 Patientinnen ein Sjögren-Syndrom diagnostiziert.

Bezogen auf die Krankheitsdauer ergibt sich ein Mittelwert von 6,1 Jahren (MIN 0y, MAX 30y, SD 6,0). Bei 2 Patientinnen war die Krankheitsdauer nicht angegeben.

**Tab. 3: Überblick über die Diagnosen der Patientinnen (n=68)**

Diagnosengruppe	n (%)	Diagnose	n (%)
Kollagenosen	48 (70,6%)	SLE	29 (42,6%)
		Hautlupus*	7 (10,3%)
		Sjögren-Syndrom	6 (8,8%)
		Systemische Sklerose	3 (4,4%)
		sonstige Kollagenose**	3 (4,4%)
entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen	18 (26,5%)	Rheumatoide Arthritis	8 (11,8%)
		Juvenile Idiopathische Arthritis	3 (4,4%)
		Psoriasisarthritis	2 (2,9%)
		Ankylosierende Spondylitis	4 (5,9%)
		SAPHO-Syndrom	1 (1,5%)
sonstige Erkrankungen	2 (2,9%)	sonstige Erkrankung***	2 (2,9%)
Gesamtsumme	68 (100,0%)	Gesamtsumme	68 (100,0%)

\* 6 Subakut kutaner Lupus erythematodes, 1 Lupus erythematodes profundus

\*\* 1 Mischkollagenose, 2 undifferenzierte Kollagenosen

\*\*\* 1 Sarkoidose, 1 Cogan-I-Syndrom

Die Patientinnen waren im Mittel 30,9 Jahre alt bei der Geburt (MIN 18y, MAX 43y, SD 4,1y).

In den meisten Fällen (n=39, 57,4%) war es die 1. Schwangerschaft. In 25 (36,8%) Fällen war es die 2. Schwangerschaft, in 3 (4,4%) Fällen die 3. Schwangerschaft und in 1 (1,5%) Fall ist es die 4. Schwangerschaft gewesen.

Das durchschnittliche Alter bei Erstgebärenden lag bei 29,8 (MIN 18, MAX 43, SD 4,2).

Bei 9 (15,4%) Schwangerschaften hatte sich in der Anamnese bereits 1 Abort ereignet, bei 1 (1,5%) Schwangerschaft waren es 2 Aborte gewesen. 58 (85,3%) Schwangerschaften sind ohne vorrausgegangen Aborte verlaufen.

Ein Überblick über die gynäkologische Anamnese wird in den Abbildungen 2-3 gegeben.

Viele Patientinnen wurden erst in der Schwangerschaft in der Rheumaambulanz betreut, bei 31 Patientinnen (45,6%) findet sich eine Konsultation in den letzten 6 Monaten vor Konzeption. Aufgrund unzureichender Datenlage ist hierfür keine Auswertung der Krankheitsaktivität erfolgt.

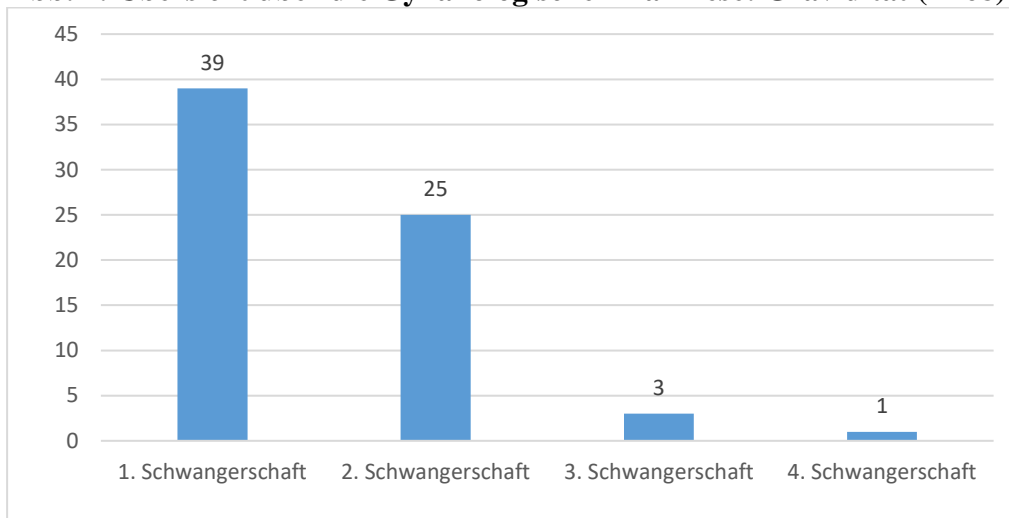
Bei Konzeption haben 23 Patientinnen (33,8%) ein GC genommen. Die mittlere Dosis betrug 6,0mg (MIN 2mg, MAX 17,5mg, SD 3,1mg). 27 Patientinnen (39,7%) nahmen bei Konzeption



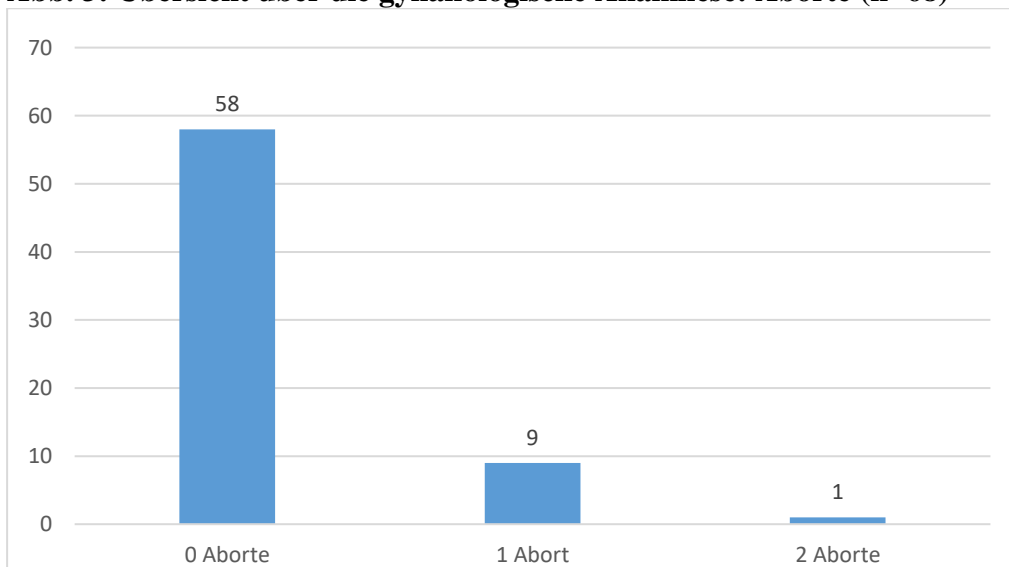
ein DMARD. Am häufigsten wurde das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) eingenommen (22 Patientinnen, 32,3%). Außerdem nahmen 6 Patientinnen Azathioprin (8,8%) und 2 Patientinnen Sulfasalazin (2,9%). 3 (4,4%) Patientinnen haben gleichzeitig Azathioprin (AZA) und HCQ genommen, daher wurden sie bei beiden Medikamenten mitgezählt. 7 Patientinnen (10,3%) haben zum Zeitpunkt der Konzeption ein Biologikum genommen.

Außerdem haben 6 Patientinnen (8,8%) in den 6 Monaten vor Konzeption ihre Medikation abgesetzt. Die abgesetzten Medikamente waren: HCQ, Prednisolon, MTX und Ciclosporin.

**Abb. 2: Übersicht über die Gynäkologische Anamnese: Gravidität (n=68)**



**Abb. 3: Übersicht über die gynäkologische Anamnese: Aborte (n=68)**



### 3.1.1. Vergleich der Charakteristika der Patientinnen nach Diagnosengruppe

Der Vergleich der einzelnen Diagnosengruppen bezüglich Baseline und den Ergebnissen aus der Befragung ist in Tabelle 4. ersichtlich.

**Tab. 4: Charakteristika der Patientinnen bei Konzeption**

	Kollagenosen (n=48)	entz. -rheum. Gelenkerkrankungen (n=18)	sonstige (n=2)	gesamt (n=68)
Alter bei Geburt in Jahren (MW ± SD)	30,4 ± 4,3	32,2 ± 3,3	32,5 ± 2,1	30,9 ± 4,1
Krankheitsdauer in Jahren (MW ± SD)	5,4 ± 4,6	8,2 ± 8,7	3,0 ± 1,4	5,7 ± 5,3
Antiphospholipidsyndrom (n)	8 (16,7%)	1 (5,6%)	0	9 (13,2%)
1. Schwangerschaft (n)	29 (60,4%)	9 (50,0%)	1 (50,0%)	39 (57,4%)
2. Schwangerschaft (n)	16 (33,3%)	9 (50,0%)	0	25 (36,8%)
3. Schwangerschaft (n)	3 (6,3%)	0	0	3 (4,4%)
4. Schwangerschaft (n)	0	0	1 (50,0%)	1 (1,5%)
0 Aborte (n)	42 (87,5%)	15 (83,3%)	1 (50,0%)	58 (85,3%)
1 Abort (n)	5 (10,4)	3 (16,7)	1 (50,0%)	9 (13,2%)
2 Aborte (n)	1 (2,1%)	0	0	1 (1,5%)
Infertilitätsbehandlung* (n)	4 (8,5%)	3 (17,6%)	0	7 (10,6%)
geplant* (n)	39 (83,0%)	14 (82,4%)	1 (50,0%)	54 (81,8%)
nicht geplant* (n)	8 (17,0%)	3 (17,6%)	1 (50,0%)	12 (18,2%)
TTP ≤12 Monate* (n)	31 (66,0%)	10 (66,7%)	1 (50,0%)	42 (65,6%)
TTP >12 Monate* (n)	5 (10,6%)	4 (10,0%)	0	9 (12,5%)
TTP unbekannt* (n)	11 (23,4%)	3 (13,3%)	1 (50,0%)	15 (21,9%)
kein Medikament (n)	21 (43,8%)	4 (22,2%)	1 (50,0%)	26 (38,2%)
HCQ (n)	20 (41,6%)	2 (11,1%)	0	22 (32,4%)
AZA (n)	5 (10,4%)	0	1 (50,0%)	6 (8,8%)
Sulfasalazin (n)	0	2 (11,1%)	0	2 (2,9%)
Biologika (n)	0	7 (38,9%)	0	7 (10,3%)
Cortison (n)	16 (33,3%)	6 (33,3%)	1 (50,0%)	23 (33,8%)
Dosis in mg (MW ± SD)	6,1 ± 3,4	5,8 ± 2,4	6,3	6,0 ± 3,1

\*bei Infertilitätsbehandlung, geplant (ja/nein) und TTP: n=66 (gesamt), Aborte wurden nicht mitgezählt

\*\*die angegebene Dosierung bezieht sich auf Prednisolon

Die Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede zwischen den Kollagenosen und den entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen wurde berechnet (siehe Tabelle 5). Für die untersuchten Merkmale ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Für die Einnahme eines Biologikums wurde kein p-Wert berechnet, da nur in der Gruppe der Gelenkerkrankungen Biologika eingenommen wurden.

Zusammenfassend lässt sich für den Vergleich der Charakteristika der beiden Diagnosengruppen Kollagenosen und entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen sagen, dass sich beide Gruppen bis auf die Einnahme eines Biologikums bei Konzeption nicht signifikant unterscheiden.

**Tab. 5: P-Werte zur Analyse der Häufigkeitsunterschiede bezogen auf die Charakteristika von Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

Merkmal	p-Wert	stat. Test
Alter bei Geburt	0,104	t-test bei unverbundenen Stichproben
Alter Erstgebärende	0,280	t-test bei unverbundenen Stichproben
Erkrankungsdauer	0,209	t-test bei unverbundenen Stichproben
Gravidität*	0,446	Chi <sup>2</sup> -Test
Aborte**	0,696	Fisher's exakter Test
Infertilitätsbehandlung	0,370	Fisher's exakter Test
Schwangerschaft geplant	1,000	Fisher's exakter Test
TTP	0,245	Fisher's exakter Test
keine Medikation bei Konzeption	0,156	Fisher's exakter Test
DMARD bei Konzeption	0,097	Fisher's exakter Test
Cortison bei Konzeption	1,000	Chi <sup>2</sup> -Test
Cortisondosis	0,860	t-test bei unverbundenen Stichproben

\*Berechnet wurden die Unterschiede für 1. Gravidität und  $\geq 2$ . Gravidität, \*\* Berechnet wurde die Unterschiede für 0 Aborte und  $\geq 1$  Abort

### 3.2. Verlauf der Schwangerschaften und Medikamenteneinnahme

Bei 22 (32,4%) von 68 untersuchten Schwangerschaften ist es zu einer Aktivierung der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung gekommen, die eine Therapieintensivierung bzw. -einleitung erforderlich machte. Eine medikamentöse Therapie war bei 43 (63,2%) Schwangerschaften notwendig. Einen Überblick über den Verlauf der Schwangerschaften gibt Tabelle 6.

**Tab. 6. Aktivität und Medikamenteneinnahme während Schwangerschaft nach Trimenon**

	1. Trimenon (n=38)	2. Trimenon (n=59)	3. Trimenon (n=57)
aktiv (n)	1 (2,6%)	19 (32,2%)	7 (12,3%)
DMARD (n)	13 (34,2%)	19 (32,2%)	18 (31,6%)
Biologikum (n)	0	1 (1,7%)	1 (1,8%)
Prednisolon (n)	18 (47,4%)	28 (47,5%)	26 (45,6%)

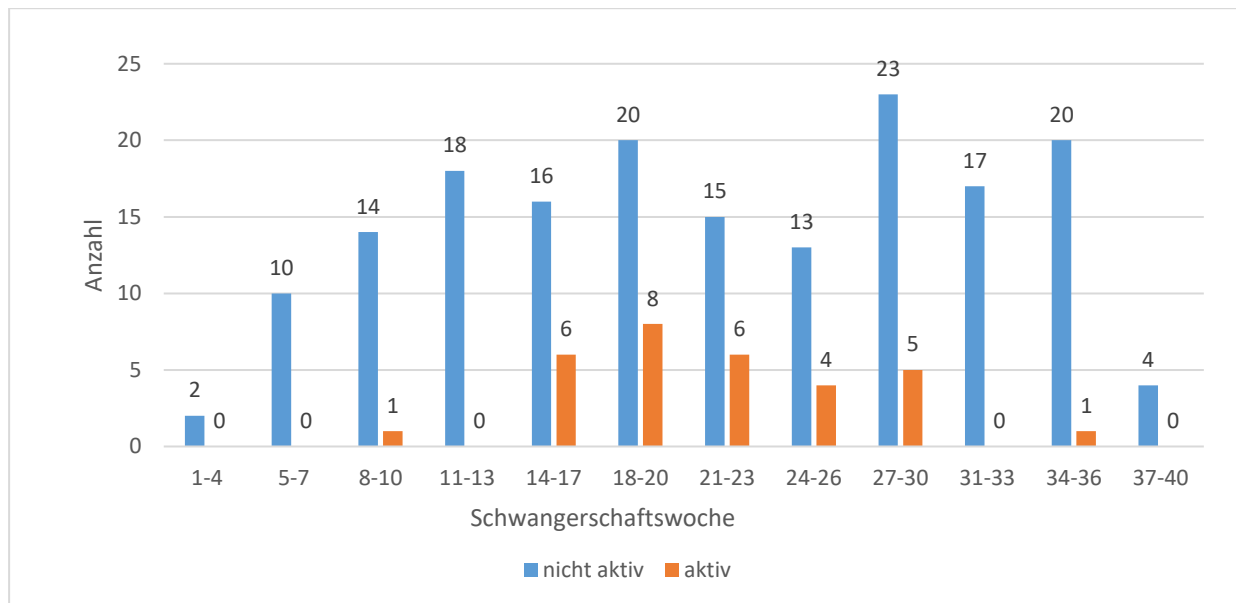
Es wurden nur Daten berücksichtigt, sofern eine Konsultation im jeweiligen Trimenon stattgefunden hatte.

In Tabelle 6 wird deutlich, dass Aktivität, die eine Änderung der Medikation indizierte, vor allem im 2. Trimenon auftrat und dann zum 3. Trimenon wieder abnahm. Mit Hilfe des McNemar-Tests wurde zunächst die Kategorie „aktiv ja/nein“ im 1. Trimenon mit dem 2. Trimenon verglichen, in 33 Fällen lag bei beiden Zeitpunkten ein Eintrag vor, sodass sie verglichen werden konnten. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,008$ ). Auch der Vergleich des 2. mit dem 3. Trimenon erbrachte einen signifikanten Unterschied ( $n=51$ ,  $p=0,002$ ). Der Vergleich des 1. mit dem 3. Trimenons erbrachte keinen Unterschied ( $n=32$ ,  $p=0,500$ ).

Daraufhin wurde untersucht, in welcher Schwangerschaftswoche Aktivität aufgetreten ist. Dafür wurden alle Konsultation der Patientinnen analysiert und es wurde für jeden Termin die genaue

Schwangerschaftswoche erfasst und ob Aktivität vorgelegen hatte. Es zeigt sich, dass Aktivität vor allem zwischen der 14. und 30. Schwangerschaftswoche aufgetreten ist (Siehe Abbildung 4).

**Abb. 4: Aktivität nach Schwangerschaftswoche**



Im 1. Trimenon wurde von 17 (25,0%) Patientinnen die Medikation abgesetzt. Am häufigsten wurde das Medikament Hydroxychloroquin abgesetzt (bei 9 Schwangerschaften). Es wurden außerdem auch Biologika abgesetzt (bei 6 Schwangerschaften), Prednisolon (bei 2 Schwangerschaften) und Azathioprin und Sulfasalazin jeweils bei 1 Schwangerschaft. Bei 9 dieser Patientinnen, die im 1. Trimenon Medikation abgesetzt haben, ist es zu einer Aktivierung der Grunderkrankung gekommen. Es besteht eine schwache Korrelation zwischen dem Absetzen einer Medikation im 1. Trimenon und dem Auftreten von Aktivität im 2. Trimenon ( $p=0,030$ , Phi-Korrelationskoeffizient 0,282).

Rechnet man den McNemar Test ohne die Fälle, bei denen die Medikation abgesetzt wurde, so ist das Ergebnis nicht mehr signifikant (Vergleich 1. mit 2. Trimenon: 24 Fälle,  $p=0,125$ ).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass Aktivität signifikant am häufigsten im 2. Trimenon aufgetreten ist. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Absetzen eines Medikamentes im 1. Trimenon und dem Auftreten von Aktivität im 2. Trimenon.

Bei 14 (20,6%) von 68 Schwangerschaften sind schwangerschaftsassozierte Erkrankungen aufgetreten. Bei diesen Erkrankungen handelte es sich um: Plazentainsuffizienz ( $n=1$ ), Gestationshypertonie ( $n=3$ ), Präeklampsie ( $n=3$ ), HELLP-Syndrom ( $n=1$ ), Gestationsdiabetes ( $n=3$ ), Oligohydramnion ( $n=2$ ) und Schwangerschaftscholestase ( $n=1$ ). 11 Patientinnen (16,2%) haben in der

Schwangerschaft geraucht, davon haben 8 Patientinnen noch während der Schwangerschaft aufgehört.

### 3.2.1. Verlauf der Schwangerschaften nach Diagnosengruppe

Über den Verlauf der Schwangerschaften erfolgte der Vergleich nach Diagnosengruppen, sichtbar in Tabelle 7. Der Vergleich zwischen den Gruppen Kollagenosen und entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied bezogen auf den Verlauf der Schwangerschaften (siehe Tabelle 8).

**Tab. 7: Verlauf der Schwangerschaften nach Diagnosengruppe (n=68)**

(n)	Kollagenosen (n=48)	Gelenkerkrankun- gen (n=18)	sonstige Erkrän- kungen (n=2)	gesamt (n=68)
aktiv in Schwangerschaft	14 (29,2%)	7 (38,9%)	1 (50,0%)	22 (32,4%)
Glukokortikoid	23 (47,9%)	10 (55,6%)	1 (50,0%)	34 (50,0%)
DMARD	19 (39,6%)	4 (22,2%)	1 (50,0%)	24 (35,3%)
- HCQ	18 (37,5%)	2 (11,1%)	0	20 (29,4%)
- AZA	4 (8,3%)	0	1 (50,0%)	5 (7,4%)
-Sulfasalazin	0	1 (5,6%)	0	1 (1,5%)
-Ciclosporin	0	1 (5,6%)	0	1 (1,5%)
Etanercept	0	1 (5,6%)	0	1 (1,5%)
Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen	12 (25,0%)	2 (11,1%)	0	14 (20,6%)
-Plazentainsuffizienz	1 (2,1%)	0	0	1 (1,5%)
-Gestationshypertonie	3 (6,3%)	0	0	3 (4,5%)
-Präeklampsie	2 (4,2%)	1 (5,6%)	0	3 (4,5%)
-HELLP-Syndrom	1 (2,1%)	0	0	1 (1,5%)
-Gestationsdiabetes	3 (6,3%)	0	0	3 (4,5%)
-Oligohydramnion	2 (4,2%)	0	0	2 (3,0%)
-Schwangerschaftcholestase	0	1 (5,6%)	0	1 (1,5%)
Rauchen	8 (16,7%)	3 (16,7%)	0	11 (16,2%)

Prozentwerte beziehen sich immer auf die Diagnosengruppe insgesamt.

HCQ = Hydroxychloroquin, AZA = Azathioprin, DMARD = disease modifying antirheumatic drug

**Tab. 8: P-Werte zur Analyse der Häufigkeitsunterschiede bezogen auf den Schwangerschaftsverlauf von Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

Merkmal	p-Wert	stat. Test
Aktivität	0,353	Chi <sup>2</sup> -Test
keine Medikation während Schwangerschaft	0,794	Chi <sup>2</sup> -Test
Cortison	0,580	Chi <sup>2</sup> -Test
DMARD	0,187	Chi <sup>2</sup> -Test
schwangerschaftsassozierten Erkrankung	0,317	Fisher's exakter Test
hypertensive Schwangerschaftserkrankung	0,664	Fisher's exakter Test
Rauchen	kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen	

### 3.3. Outcome

Eine Darstellung des Schwangerschaftsoutcomes in Bezug auf die Diagnosengruppen findet sich in Tabelle 9.

**Tabelle 9: Outcome nach Diagnosengruppe (n=64)**

	Kollagenosen (n=47)	entz.-rheum. Gelenkerkrankungen (n=15)	Sonstige Erkrankungen (n=2)	gesamt (n=64)
<b>Gestationsalter in SSW</b>				
(MW ± SD)	38,8 ± 2,5	39,9 ± 1,5	40,5 ± 0,7	39,1 ± 2,3
<b>Frühgeburt (n)</b>				
	10 (21,3%)	2(13,3%)	0	12 (18,8%)
<b>Weiblich (n)</b>				
	27 (57,4%)	8 (53,3%)	0	35 (54,7%)
<b>Männlich (n)</b>				
	20 (42,6%)	7 (46,7%)	2 (100,0%)	29 (45,3%)
<b>Geburtsmodus</b>				
vaginal (n)	28 (59,6%)	8 (53,3%)	2 (100,0%)	38 (59,4%)
Sectio (n)	18 (38,3%)	7 (46,7%)	0	25 (39,1%)
nicht bekannt (n)	1 (2,1%)	0	0	1 (1,6%)
<b>Geburtsgewicht in g</b>				
MW ± SD	3026,1 ± 635,1*	3538,5 ± 719,2*	3742,5 ± 484,4	3168,6 ± 686,5
eutroph (n)	41 (87,2%)	11 (73,3%)	2 (100,0%)	54 (84,4%)
hypotroph (n)	4 (8,5%)	1 (6,7%)	0	5 (7,8%)
hypertroph (n)	2 (4,3%)	3 (20,0%)	0	5 (7,8%)
<b>Größe bei Geburt in cm</b>				
MW ± SD	49,6 ± 3,8*	52,2 ± 3,7*	52,5 ± 0,8	50,3 ± 3,8

SSW: Schwangerschaftswoche, \*signifikanter Unterschied zwischen Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen, Geburtsgewicht p=0,011, Größe bei Geburt p=0,022

Bei 68 untersuchten Schwangerschaften sind 2 Aborte (2,9%) aufgetreten. Es kam zu keinen Spätaborten oder Todgeburten. Damit liegt die Lebendgeburtenrate bei 97%. Beide Aborte ereigneten sich in der Frühschwangerschaft (7. SSW und 4.SSW). Aufgetreten sind die Aborte bei einer Patientin mit SLE und bei einer mit RA. Bei beiden Patientinnen war es die erste Schwangerschaft, es waren vorher also noch keine Aborte aufgetreten. Risikofaktoren für Aborte wie beispielsweise ein APS konnten nicht ermittelt werden.

Beide Patientinnen wurden auch in der kurz darauffolgenden Schwangerschaft in der Rheumaambulanz betreut und konnten diese Schwangerschaft erfolgreich beenden. Die erfolgreichen Schwangerschaften sind mit in der Analyse enthalten.

Für die Auswertung des Outcomes wurden die Zwillingsschwangerschaften (n=2) bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen nicht mit beachtet, abzüglich der 2 Aborte ergibt sich daher eine Gesamtanzahl von 64 Schwangerschaften, bei denen das Outcome ausgewertet wurde.

Auch für das Outcome der Schwangerschaften wurden die Unterschiede in den Vergleichsgruppen Kollagenosen und entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen statistisch analysiert (Vgl. Tabelle 10). Für das Geburtsgewicht ( $p=0,011$ ) und die Größe bei Geburt ( $p=0,022$ ) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Ergebnis blieb signifikant ( $p=0,001$ ) bei Vergleich nur der term geborenen Kinder ohne APS. Damit sind in dieser Studie die Kinder der Frauen mit Kollagenosen signifikant leichter und kleiner bei Geburt als bei einer Frau mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. Zur Überprüfung des Einflusses durch Tabakkonsum in der Schwangerschaft, wurden auch alle Raucherinnen rausgerechnet. Das Ergebnis änderte sich dadurch nicht.

**Tab. 10: P-Werte zur Analyse der Unterschiede bezogen auf das Schwangerschaftsoutcome von Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

Merkmal	p-Wert	statistische Test
Gestationsalter	0,114	t-test für unabhängige Stichproben
Frühgeburt	0,713	Fisher's exakter Test
Geschlecht	0,780	Chi <sup>2</sup> -Test
Geburtsmodus	0,606	Fisher's exakter Test
<b>Geburtsgewicht</b>	<b>0,011</b>	t-test für unabhängige Stichproben
LBW (<2500g)	1,000	Fisher's exakter Test
hypotroph	1,000	Fisher's exakter Test
<b>Größe bei Geburt</b>	<b>0,022</b>	t-test für unabhängige Stichproben

Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Es sind 12 Frühgeburten (18,8%) aufgetreten. Dabei waren 9 (75%) späte Frühgeborene mit der vorzeitigen Entbindung zwischen der vollendeten 35. und 37. SSW. Ein Zusammenhang zwischen

Krankheitsaktivität und Frühgeburtlichkeit bestand nicht ( $p=1,000$ ).

Die Ursachen für die Frühgeburtlichkeit waren sehr unterschiedlich, eindeutig im Zusammenhang mit der Grunderkrankung standen sie bei 2 Patientinnen mit SLE. Die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft erfolgte bei beiden Patientinnen aufgrund einer Krankheitsaktivierung des SLE. Wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stand die Frühgeburtlichkeit bei 2 weiteren Patientinnen: es erfolgte die vorzeitige Entbindung bei Präeklampsie. Bei einer Patientin mit Systemischer Sklerose erfolgte die Entbindung in der 27+5 SSW aufgrund pathologischer Dopplerwerte.

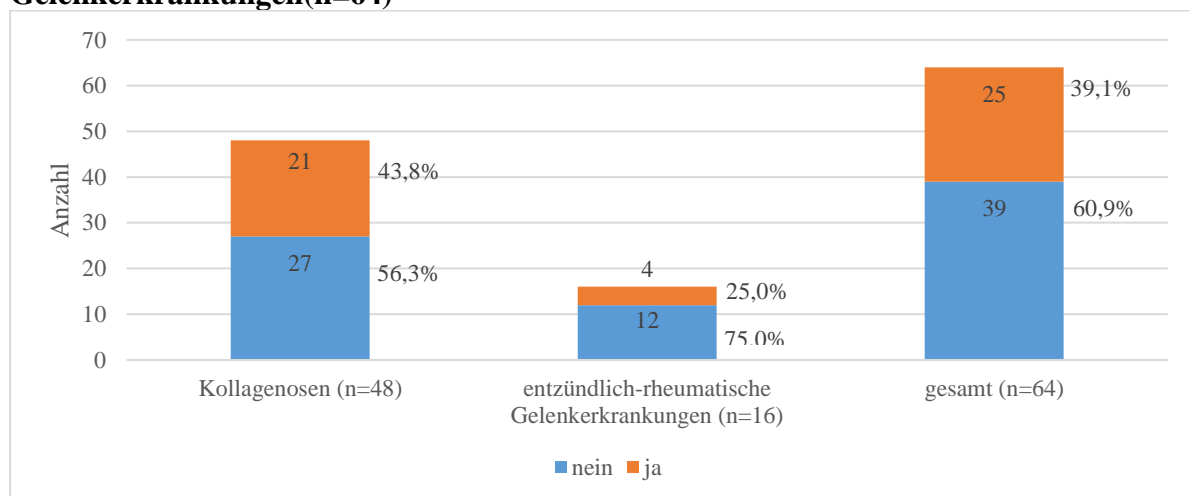
Geburtshilfliche Ursachen für die vorzeitige Entbindung waren ein vorzeitiger Blasensprung bei einer Patientin und eine reine Steißlage, die zu einer Sectio nach frustriertem Wenderversuch geführt hatte. Bei 5 weiteren Patientinnen ist die Ursache für die Frühgeburtlichkeit unklar, hier erfolgte die Geburt spontan vor Vollendung der 37.SSW (3x in der 37. SSW und 2x in der 36. SSW).

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3168,6g (MIN 778g, MAX 4590g, SD 686,5g). Für die Größe bei Geburt lag der mittlere Wert bei 50,3cm (MIN 33cm, MAX 57cm, SD 3,8cm). Ein LBW, also ein Geburtsgewicht <2500g hatte bei 10 Kindern (14,1%) vorgelegen (9 LBW, 1 ELBW mit einem Gewicht unter 1000g). 8 von 10 Kindern mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht (LBW und ELBW) waren Frühgeburten. Bezogen auf das Gestationsalter ergibt sich folgendes Ergebnis: 5 Kinder (7,8%) waren hypotroph, 54 (8,4%) eutroph und 5 (7,8%) hypertroph.

54 Patientinnen (84,4%) haben im Anschluss gestillt. Bei 10 (15,2%) war dies nicht der Fall. Die Gründe warum eine Frau nicht gestillt hat, wurden nicht erfragt.

### 3.4. Auftreten von Komplikationen

**Abb. 5: Auftreten von Komplikationen bei Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen(n=64)**



Überprüft man alle Schwangerschaften nach dem Auftreten von Komplikationen wie unter 2.5



beschrieben, sind bei 25 (37,9%) von 66 Schwangerschaften Komplikationen aufgetreten. Die Verteilung auf die Diagnosengruppen wird in Abbildung 5 deutlich.

Die Verteilung der Komplikationen über die Diagnosengruppen Kollagenosen und Gelenkerkrankungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,183$ ). In der Gruppe der sonstigen Erkrankungen sind keine Komplikationen aufgetreten.

Die aufgetretenen Komplikationen waren: Aborte ( $n=2$ ), Frühgeburten ( $n=12$ ), hypotrophes Geburtsgewicht ( $n=5$ ) und schwangerschaftsassozierte Erkrankungen ( $n=14$ ).

Mit der binär logistischen Regression wurde errechnet, ob für verschiedene Prädiktoren ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen bestand. Weder für die genaue Diagnose noch unabhängig von der Diagnose für die Prädiktoren Schwangerschaft geplant ja/nein, Medikation abgesetzt (vor Schwangerschaft und im 1. Trimenon) und aktiv in Schwangerschaft konnte ein signifikanter Zusammenhang berechnet werden.

### **3.5. Verlauf nach Schwangerschaft und Stillzeit**

Bei 50 Schwangerschaften liegen uns Informationen zum Verlauf der Grunderkrankung in den ersten 6 Monaten nach Schwangerschaft vor. Bei insgesamt 14 (28,0%) ist Aktivität aufgetreten, die den Einsatz oder die Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie notwendig macht. Bei den Kollagenosen ist nach 5 (14,3%) von 35 Schwangerschaften Aktivität aufgetreten, bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bei 9 (60,0%) von 15. Zwischen den Diagnosengruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ).

### **3.6. Auswertung der Fragebögen**

Die Fragebögen wurden nur zu vollendeten Schwangerschaften ausgegeben, die Anzahl der ausgegebenen Fragebögen liegt daher bei 66. Die Schwangerschaft war geplant bei 54 Patientinnen (81,8%) und ungeplant bei 12 (18,2%). Auf die Frage nach der TTP wurde für 42 Schwangerschaften (82,4%) eine Zeit  $\leq 12$  Monaten angegeben, bei 9 (17,6%) Schwangerschaften  $>12$  Monate. In 15 Fällen ist die TTP unbekannt, aufgrund einer ungeplanten Schwangerschaft oder einer nicht eindeutigen Antwort. Eine Sterilitätsbehandlung wurde bei 7 Schwangerschaften (10,6%) durchgeführt. Die angewendeten Maßnahmen waren Hormontherapie ( $n=4$ ), In-Vitro-Fertilisation ( $n=1$ ) und Insemination ( $n=1$ ). Bei 1 Schwangerschaft wurde die genaue Sterilitätstherapie nicht angegeben.

Eine Übersicht über geplante Schwangerschaft (ja/nein), Sterilitätsbehandlung und TTP erfolgt in Tabelle 11.

Es wurde analysiert, ob sich geplante und ungeplante Schwangerschaften in ihrem Verlauf und

dem Outcome unterscheiden. Das Ergebnis wird in Tabelle 12 präsentiert. Es wird ersichtlich, dass in unserer Kohorte kein Unterschied bestand.

**Tab. 11: Auswertung der Fragebögen: Allgemeine Angaben zur Schwangerschaft (n=66)**

Schwangerschaft	n (%)	Sterilitäts- behandlung?	n (%)	TTP	n (%)
geplant	54 (81,8%)	nein	59 (89,4%)	≤12Monate	42 (62,6%)
nicht geplant	12 (18,2%)	ja	7 (10,6%)	>12 Monate	9 (13,6%)
				unbekannt	15 (22,7%)
Gesamtsumme	66 (100,0%)	Gesamtsumme	66 (100,0%)	Gesamtsumme	66 (100,0%)

TTP = time to pregnancy

**Tab. 12: Vergleich des Verlaufs der geplanten und ungeplanten Schwangerschaften (n=66)**

	geplant (n=54)	ungeplant (n=12)	P-Werte
aktiv in Schwangerschaft (n)	20 (37,0%)	2 (16,7%)	0,310
Medikation während Schwangerschaft:			
-Glukokortikoid (n)	29 (53,7%)	5 (41,7%)	0,450
-DMARD (n)	19 (35,2%)	4 (33,3%)	1,000
-Biologikum (n)	1 (1,9%)	0	1,000
Outcome*			
Gestationsalter in SSW (MW ± SD)	39,11 ± 2,36	38,91 ± 2,26	0,793
Geburtsgewicht in g (MW ± SD)	3181,72 ± 698,91	3105,46 ± 651,01	0,740
Größe in cm (MW ± SD)	50,43 ± 3,94	49,73 ± 3,35	0,583
Komplikationen*			
- Schwangerschaftsassozierte Erk. (n)	18 (34,0%)	5 (45,5%)	0,505
- Frühgeburt (n)	11 (20,4%)	3 (27,3%)	0,708
- LBW (n)	10 (18,9%)	2 (18,2%)	1,000
- LBW (n)	7 (13,2%)	3 (27,3%)	0,356
- hypotroph (n)	4 (7,5%)	1 (9,1%)	1,000

SSW = Schwangerschaftswochen, SGA = small for gestational age (Geburtsgewicht <10. Perzentile), LBW = Geburtsgewicht < 2500g, \*n=64, Zwillingsgraviditäten wurden bei Komplikationen und Outcome nicht mitgezählt

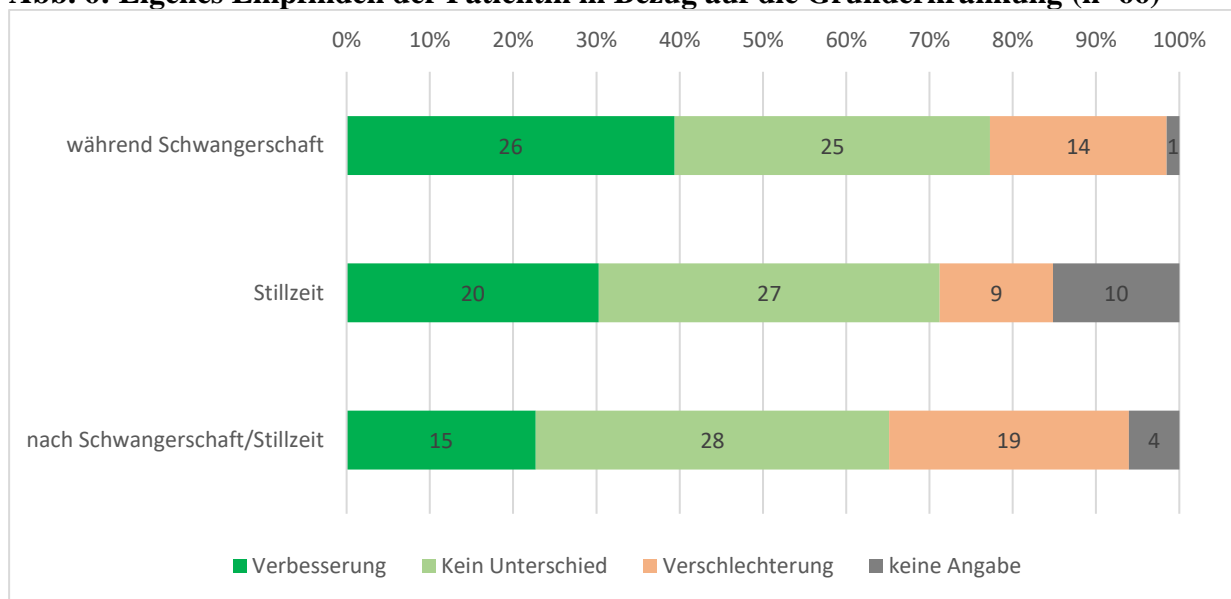
Die Patientinnen wurden im Fragebogen auch nach ihrem eigenen Empfinden der Grunderkrankung während der Schwangerschaft, in der Stillzeit und danach befragt. Die Ergebnisse werden in Abbildung 6 präsentiert.

Es wird deutlich, dass 51 Patientinnen (77,3%) eine Verbesserung oder keinen Unterschied während der Schwangerschaft bemerkt haben, auch nach der Schwangerschaft und Stillzeit gaben noch 43 Patientinnen (67,1%) eine Verbesserung oder keinen Unterschied an.

Die Frage nach der Entwicklung der Kinder wurde von 63 Patientinnen (95,5%) positiv beantwortet, d.h. dass keine Probleme in der Entwicklung angegeben wurden. 3 Patientinnen (4,7%) gaben folgende Probleme an:

- Sprachentwicklungsverzögerung, ADHS, V.a. Autismus-Spektrum-Störung (Patientin mit SLE)
- Schwere bronchopulmonale Dysplasie, orofasziale Dysfunktion (Frühgeburt in der 28. SSW bei Patientin mit SSc.)
- Herzfehler: Ventrikelseptumdefekt und Atrialer Septumdefekt, ev. soll das Kind noch am Herzen operiert werden (Patientin mit SLE und positiven Ro und La –Antikörpern)

**Abb. 6: Eigenes Empfinden der Patientin in Bezug auf die Grunderkrankung (n=66)**



### 3.7. Verlauf der Schwangerschaften bei Anwendung eines Biologikums zum Zeitpunkt der Konzeption

Bei Konzeption wurde in 7 (10,3%) Schwangerschaften ein Biologikum angewendet (1 Tocilizumab, 3 Etanercept und 3 Adalimumab). Davon hatten alle Patientinnen als Grunderkrankung eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung (1 RA, 1 JIA, 2 PsA, 3AS). Nach dem Bekanntwerden der Schwangerschaft wurde bei 6 Schwangerschaften das Biologikum abgesetzt. Eine Patientin mit einer Psoriasisarthritis hat sich zur Einnahme von Etanercept während der Schwangerschaft entschieden, da unter der Pausierung massive Gelenkbeschwerden aufgetreten waren. Die Patientin stellte sich erstmalig in der 23. SSW in der Sprechstunde vor, zu diesem Zeitpunkt hatte sie Etanercept 50mg alle 2-3 Wochen angewendet. Danach erfolgte noch eine einmalige Anwendung in der 28.SSW und dann wurde das Medikament abgesetzt.

Nach Absetzen des Biologikums zu Beginn der Schwangerschaft ist es bei 3 Patientinnen (50,0%)

zu einer Aktivierung der Grunderkrankung gekommen. Diese wurde mit Prednisolon (bis 20mg) und NSAR behandelt.

Eine Übersicht über das Outcome der Schwangerschaften findet sich in Tabelle 13.

Es sind keine Aborte aufgetreten, außerdem auch keine Frühgeburten und es wurde kein hypotrophes Kind oder mit einem LBW geboren. In nur einer Schwangerschaft ist eine Komplikation aufgetreten, es handelte sich um eine Schwangerschaftsassozierte Erkrankung (Schwangerschaftscholestase). In der Schwangerschaft, in der bis zur 28.SSW weiter das Biologikum angewendet wurde, sind keine Komplikationen aufgetreten. Keine der Patientinnen gab im Fragebogen an, dass es zu Problemen in der Entwicklung des Kindes gekommen ist. Eine PsA-Patientin hatte eine Zwillingsgravidität. Ihre Schwangerschaft wurde nicht in die Auswertung des Outcomes miteinbezogen.

In dieser kleinen Kohorte kann also gesagt werden, dass sich die Anwendung eines Biologikums bei Konzeption nicht negativ auf das Outcome der beobachteten Schwangerschaften auswirkte.

**Tab. 13: Outcome nach Anwendung eines Biologikums bei Konzeption (n=64)**

	Biologikum bei Konzeption (n=6)	kein Biologikum bei Konzeption (n=58)
Gestationsalter (SSW)		
MW ± SD	40,17 ± 1,169	38,97 ± 2,391
Frühgeburt (n)	0	12 (20,7%)
weiblich (n)	3 (50,0%)	32 (57,1%)
männlich (n)	3 (50,0%)	26 (44,8%)
Geburtsmodus		
vaginal (n)	4 (66,7%)	34 (55,2%)
Sectio (n)	2 (33,3%)	23 (39,7%)
nicht bekannt (n)	0	1 (1,7%)
Geburtsgewicht in g		
MW ± SD	3727,5 ± 330,90	3110,8 ± 689,22
eutroph (n)	5(83,3%)	49 (84,5%)
hypotroph (n)	1 (16,7%)	5 (8,6%)
hypertroph (n)	0	4 (6,9%)
LBW (n)	0	10 (17,2%)
Größe bei Geburt in cm		
MW ± SD	53,8 ± 2,32	49,94 ± 3,78

SSW = Schwangerschaftswoche, LBW = low birth weight (Geburtsgewicht <2500g)

Aborte und Zwillingsgraviditäten wurden nicht in die Analyse einbezogen.

### 3.8. Auswertung der Schwangerschaften bei Kollagenosen

Nach der Auswertung aller Schwangerschaften zusammen, sollen im Anschluss die einzelnen Diagnosen getrennt voneinander ausgewertet werden.

Für die Kollagenosen wurde neben den bereits beschriebenen Faktoren auch das Vorhandensein

verschiedener Antikörper (AK) überprüft.

SS-A(Ro)-AK konnten bei 23 (47,9%) von 48 Schwangerschaften nachgewiesen werden und SS-B(La)-AK bei 11 (22,9%). Für SS-A(Ro)-AK lagen keine Informationen bei 2 Schwangerschaften und für die SS-B(La)-AK bei 3 Schwangerschaften vor.

Bei einer Patientin (SLE), bei der beide Antikörper nachweisbar waren, wurde zu Beginn des 2. Trimenons Hinweise auf eine Kardiomyopathie beim Feten im Ultraschall bemerkt. Daraufhin erfolgte die Umstellung von Prednisolon (7,5mg) auf Dexamethason (2mg). Bei zusätzlichen Hinweisen auf einen Perikarderguss erfolgte die Dosiserhöhung des Dexamethason in der 23. SSW auf 8mg. Im Anschluss war der Befund rückläufig. Postnatal wurde der V.a. eine Kardiomyopathie nicht bestätigt, jedoch zeigte sich das Vorhandensein eines Ventrikelseptumdefektes und atrialen Septumdefektes (beide jeweils II°). Bei Befragung der Mutter, ca. 8 Monate nach Geburt des Kindes sollte im Verlauf noch geklärt werden, ob der Befund einer operativen Therapie bedarf.

Bei einer weiteren Patientin mit nachweisbaren SS-A(Ro)-AK bei einem SLE mit sekundären Sjögren-Syndrom wurde postnatal eine erhöhte QT-Zeit beim Kind festgestellt. Die Mutter gab an, dass der Stillabstand nach der Einnahme von HCQ weniger als 4h betrug. Daraufhin wurde die Therapie der Mutter mit HCQ 200mg/d pausiert. Die Kontrolle des EKG-Befundes war danach unauffällig gewesen.

Weitere kardiale Ereignisse insbesondere höhergradige AV-Blockierungen sind bei den Kindern nicht aufgetreten. Information über suspekte Effloreszenzen im Sinne eines neonatalen Lupussyndromes liegen uns nicht vor.

Bei 9 Patientinnen bestand ein sekundäres Antiphospholipidsyndrom, davon hatten 5 Patientinnen einen SLE, 3 ein Sjögren-Syndrom und 1 Patientin eine JIA. Während der Schwangerschaft wurden alle Patientinnen erneut auf Antiphospholipid-AK untersucht. Bei 10 Patientinnen konnten Antiphospholipid-AK nachgewiesen werden, nach einer Kontrolle nach mindestens 12 Wochen waren sie noch bei 4 Patientinnen nachweisbar. Hier muss darauf hingewiesen werden, dass nicht bei allen Patientinnen eine Kontrolle erfolgt ist, diese Fälle wurden nicht gewertet. Von den Patientinnen, bei denen auch nach der Kontrolle noch weiter AK nachweisbar waren, hatten 2 Patientinnen einen Systemischen Lupus erythematodes. Nachweisbar waren bei einer Patientin positive Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-AK und bei der anderen Patientin sowohl Anti-Cardiolipin-AK (IgM und IgG) als auch Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-AK. Die 3. Patientin hatte als Grunderkrankung ein Sjögren-Syndrom, bei ihr waren Anti-Cardiolipin-AK (IgM und IgG), Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-AK und ein positives Lupusantikoagulanzen nachweisbar. Außerdem hatte auch eine Patientin mit einer Juвениlen Idiopathischen Arthritis positive Anti-Cardiolipin-AK (IgM) und ein positives Lupusantikoagulanzen.

Bei den Patientinnen mit bestätigten Antiphospholipid-AK sind keine Schwangerschaftsassozierten Erkrankungen aufgetreten. Bei einer Patientin mit einem SLE ist eine Frühgeburt aufgetreten, die Geburt erfolgte spontan in der 36+5 SSW. In der Schwangerschaft war im 2. Trimenon ein erhöhter uteroplazentärer Widerstand in beiden Aeriae uterinae mit Notching aufgefallen. Notching bedeutet, dass es zu einer postsystolischen Inzisur in der Dopplersonographie der Arteria uterina kommt, dies kann der Hinweis auf eine Minderperfusion sein und mit einer IUGR einhergehen. Die Patientin gebar einen 2100g schweren Jungen, dieser war hypotroph. Die Mutter hat bei der Befragung keine gestörte Entwicklung des Kindes angegeben.

Bei Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern kann zur Prophylaxe einer Schwangerschaftskomplikation eine Antikoagulation mit ASS und/oder niedermolekularen Heparin durchgeführt werden. Eine Antikoagulation erfolgte in dieser Untersuchung bei 21 Schwangerschaften. Bei 9 Schwangerschaften wurde ASS angewendet und bei 16 Schwangerschaften ein niedermolekulares Heparin, bei 4 Schwangerschaften wurde sowohl Heparin als auch ASS angewendet. Die Indikation für die prophylaktische Antikoagulation war am häufigsten ein bestätigtes Antiphospholipid-syndrom bzw. der Nachweis positiver Antiphospholipidantikörper (n=9). Bei 3 Schwangerschaften war die Ursache eine Thrombophilie der Mutter, bei 1 eine Thrombophlebitis der Wade. Bei 8 Schwangerschaften war die Indikation für die prophylaktische Antikoagulation aus den Krankenakten nicht mehr nachvollziehbar.

### **3.8.1. Systemischer Lupus erythematodes**

29 Schwangerschaften waren bei Patientinnen mit SLE. Diese Patientinnen waren bei Geburt im Mittel 29,9 Jahre alt (MIN 18y, MAX 37y, SD 4,6y). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 6,4 Jahre (MIN 0, MAX 16, SD 4,8). In 18 Fällen (62,1%) war es die 1. Schwangerschaft, in 10 Fällen (34,5%) die 2. und in 1 Fall (3,4%) die 3. Schwangerschaft. In 2 Fällen (6,9%) ist vor der betreuten Schwangerschaft mindestens 1 Abort aufgetreten. Diese Aborte waren Frühaborte, ein APS lag bei beiden Frauen nicht vor.

24 Schwangerschaften (82,8%) waren geplant und 4 (13,8%) ungeplant. Bei 2 Patientinnen (6,9%) wurde eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt. Bei 23 Schwangerschaften liegen Informationen zur TTP vor, diese betrug bei 20 (87,0%)  $\leq 12$  Monate und bei 3 (13,0%)  $> 12$  Monate.

Bei Konzeption wurde in 14 Fällen (48,3%) ein Glukokortikoid eingenommen (mittlere Dosis: 6,5mg, MIN 4,0mg, MAX 17,5mg, SD 3,4mg), bei 11 Schwangerschaften (37,9%) wurde bei Konzeption HCQ eingenommen, bei 2 (6,9%) AZA und bei 3 (10,3%) die Kombination aus HCQ+AZA. Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 14.

**Tab. 14: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen mit SLE (n=29)**

während der Schwangerschaft	n (%)	Outcome	n (%)
aktiv in Schwangerschaft	11 (37,9%)	<b>Abort</b>	<b>1 (3,4%)</b>
Medikation:		Lebendgeburten	28 (96,6%)
Glukokortikoid	18 (62,1%)	Gestationsalter in SSW (MW ± SD)	38,6 ± 2,2
DMARD	15 (51,7%)	<b>Frühgeburt</b>	<b>8 (29,6%)</b>
- HCQ	11 (37,9%)	Weiblich	18 (64,3%)
- AZA	1 (3,4%)	Männlich	10 (35,7%)
-HCQ + AZA	3 (10,3%)	vaginale Geburt	19 (70,4%)
		Sectio	8 (29,6%)
<b>Schwangerschaftsass. Erkankungen</b>	<b>9 (31,0%)</b>	Geburtsgewicht in g (MW ± SD)	2919,0 ± 524,6
<b>-Plazentainsuffizienz</b>	<b>1 (3,4%)</b>	eutroph	24 (85,7%)
<b>-Gestationshypertonie</b>	<b>3 (10,3%)</b>	<b>hypotroph</b>	<b>3 (10,7%)</b>
<b>-Präeklampsie</b>	<b>1 (3,4%)</b>	hypertroph	1 (3,6%)
<b>-Gestationsdiabetes</b>	<b>2 (6,9%)</b>	Größe bei Geburt in cm (MW ± SD)	49,5 ± 3,2
<b>-Oligohydramnion</b>	<b>2 (6,9%)</b>		

HCQ: Hydroxychloroquin, AZA: Azathioprin, SSW: Schwangerschaftswoche, Komplikationen sind fett markiert.

Auffällig ist, dass viele Komplikationen aufgetreten sind (Schwangerschaftsassoziierte Erkrankungen, Frühgeburten, Geburt eines untergewichtigen Kindes). Über alle Schwangerschaften bei Patientinnen mit SLE sind bei 16 (55,2%) von 29 Komplikationen aufgetreten. Vergleicht man das Auftreten von Komplikationen bei Patientinnen mit SLE mit allen anderen Patientinnen zusammen, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,020).

Außerdem kam es bei ca. 40% der Schwangerschaften bei SLE-Patientinnen zu einer Aktivierung der Grunderkrankung, die eine Therapieeinleitung bzw. -intensivierung notwendig machte. Aktivität trat in Form von Hauterscheinungen, Laborveränderungen (Erhöhung der anti-Doppelstrang-DNA-Antikörpern, Thrombozytopenie, Lymphopenie), Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen und Haarausfall auf.

Eine Patientin war in der 19. SSW stationär mit einer schweren Thrombozytopenie, Perikarderguss und Anämie. Die Diagnosenstellung war erst in der Schwangerschaft erfolgt. Sie wurde mit einem Prednisolonstoß (50mg) behandelt, im Verlauf wurde HCQ eingesetzt. Die Schwangerschaft wurde in der 34. SSW bei einer Thrombozytopenie von 46/nl (Normwert 150 – 400/nl) vorzeitig per Sectio cesaria beendet. Nach Beendigung der Schwangerschaft erhöhten sich die Thrombozyten auf 108/nl. Auch bei einer weiteren Patientin erfolgte die vorzeitige Entbindung aufgrund einer Aktivierung der Grunderkrankung mit ausgeprägtem Gesichtserythem, Alopezie, Arthralgien,

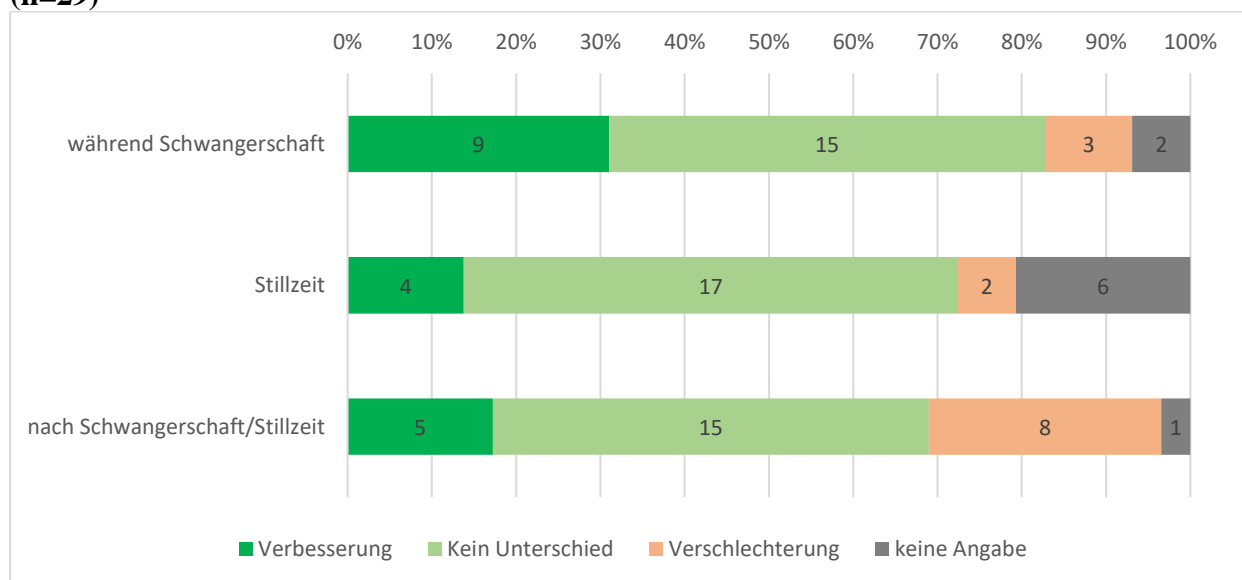
Schwäche und Belastungsdyspnoe in der 35. SSW. Bei dieser Patientin war der SLE in der 18. SSW neu diagnostiziert worden, es erfolgte die Therapieeinleitung mit 50mg Prednisolon. Nach schrittweiser Reduktion traten gegen Ende der Schwangerschaft wieder Beschwerden auf, sodass die vorzeitige Entbindung durchgeführt wurde. Postpartal kam es zu einer Zunahme der Arthralgien, der Kopfschmerzen und der Hautbeteiligung woraufhin die Patientin stationär behandelt werden musste.

2 Patientinnen gaben an, dass es zu Problemen in der Entwicklung ihrer Kinder gekommen sei. Bei einer Patientin, bei deren Kind eine Sprachentwicklungsstörung und ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHS) diagnostiziert wurde, wird der V.a. Autismus-Spektrum-Störung gestellt. Bei dem Kind einer weiteren Patientin wurde postnatal ein Herzfehler (VSD und ASD) diagnostiziert, dieser Fall wird unter 3.7 genauer beschrieben.

Bei 23 Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten nach Geburt vor. Es kam bei 3 Patientinnen (13,0%) zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

Auf die Frage nach dem eigenen Empfinden der Grunderkrankung gaben die meisten Patientinnen mit SLE an, dass es zu einer Verbesserung oder zu keinem Unterschied in Bezug auf die Grunderkrankung während Schwangerschaft, Stillzeit und danach gekommen ist, siehe Abbildung 7.

**Abb. 7: Eigenes Empfinden der Patientinnen mit SLE in Bezug auf die Grunderkrankung (n=29)**



### 3.8.2. Hautlupus

7 Schwangerschaften waren bei Patientinnen mit einem Hautlupus, davon hatten 6 Patientinnen einen Subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE) und 1 Patientin einen Lupus erythematoses profundus.

Diese Patientinnen waren bei Geburt im Mittel 30,6 Jahre alt (MIN 27y, MAX 34y, SD 2,4y). Die



mittlere Erkrankungsdauer betrug 3,2 Jahre (MIN 0, MAX 10, SD 4,0). In 3 Fällen (42,9%) war es die 1. Schwangerschaft, in 3 Fällen (42,9%) die 2. und in 1 Fall (14,3%) die 3. Schwangerschaft. In 3 Fällen (42,9%) ist vor der betreuten Schwangerschaft 1 Abort aufgetreten, Ursachen hierfür waren nicht angegeben. 6 Schwangerschaften (85,7%) waren geplant und 1 (14,3%) ungeplant. Bei keiner Patientin wurde eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt. Bei 5 Schwangerschaften liegen Informationen zur TTP vor, diese betrug bei allen <12 Monate.

Bei Konzeption wurde in 1 Fall (14,3%) Prednisolon eingenommen (Dosis: MIN 4,0mg), bei 3 Schwangerschaften (42,9%) wurde HCQ eingenommen.

Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 15.

Bei 1 Patientin ist Krankheitsaktivität aufgetreten, die eine Therapieeinleitung notwendig machte. Bei dieser waren seit Beginn der Schwangerschaft anuläre, erythematöse Hauteffloreszenzen im Gesicht und Dekolleté aufgetreten. Die Überweisung in die Sprechstunde erfolgte von der Dermatologie bei V.a. SLE bei Nachweis von Antinukleären Antikörpern und Photosensibilität. Nach Ausschluss einer systemischen Beteiligung wurde die Diagnose eines SCLE gestellt. Es erfolgte die Therapieeinleitung mit Prednisolon 10mg, daraufhin waren die Hauterscheinungen rückläufig. Bei 1 Schwangerschaft (14,3%) ist eine Komplikation aufgetreten. Die Patientin gebar ein Mädchen mit 2900g in der 40+1 SSW, das Geburtsgewicht lag <10. Perzentile. Diese Patientin hatte eine Lupus erythematoses profundus.

**Tab. 15: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen Hautlupus (n=7)**

während der Schwangerschaft	n (%)	Outcome	n (%)
aktiv in Schwangerschaft	1 (14,3%)	Lebendgeburten	7 (100,0%)
		Gestationsalter in SSW (MW ± SD)	40,3 ± 1,3
Medikation während Schwangerschaft:		Frühgeburt	0
Prednisolon	2 (28,6%)	weiblich	3 (42,9%)
DMARD	3 (42,9%)	männlich	4 (57,1%)
- HCQ	3 (42,9%)	vaginale Geburt	6 (85,7%)
		Sectio	1 (14,3%)
Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen	0	Geburtsgewicht in g (MW ± SD)	3645,0 ± 488,0
		eutroph	5 (71,4%)
Abort	0	<b>hypotroph</b>	<b>1 (14,3%)</b>
		hypertroph	1 (14,3%)
		Größe bei Geburt in cm (MW ± SD)	51,3 ± 2,4

HCQ: Hydroxychloroquin, SSW: Schwangerschaftswoche, Komplikationen sind fett markiert.

Bei allen Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten

nach Geburt vor. Es kam bei 2 Patientinnen (28,6%) zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

Die Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem Hautlupus verliefen ohne schwere Komplikationen wie Frühgeburten oder die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Aktivität ist während der Schwangerschaft nur bei einer Patientin aufgetreten, bei dieser ist die Erkrankung erstmalig in der Schwangerschaft aufgetreten.

### 3.8.3. Sjögren-Syndrom

6 Schwangerschaften wurden von Patientinnen mit einem primären Sjögren-Syndrom betreut. Die Patientinnen waren bei Geburt im Mittel 31,2 Jahre alt (MIN 29y, MAX 33y, SD 1,5y). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 3,3 Jahre (MIN 0, MAX 10, SD 4,1). In 4 Fällen (66,7%) war es die 1. Schwangerschaft und in 2 Fällen (33,3%) die 2. Schwangerschaft. Bei keiner Patientin war zuvor ein Abort aufgetreten. 5 Schwangerschaften (83,3%) waren geplant und 1 (16,7%) ungeplant. Bei 1 Patientin (16,7%) wurde eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt. Bei 5 Schwangerschaften liegen Informationen zur TTP vor, diese betrug bei 4 (80,0%)  $\leq 12$  Monate und bei 1 (20,0%)  $> 12$  Monate.

Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 16:

**Tab. 16: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen mit primären Sjögren-Syndrom (n=6)**

während der Schwangerschaft	n (%)	Outcome	n (%)
aktiv in Schwangerschaft	2 (33,3%)	Abort	0
Medikation während Schwangerschaft:		Lebendgeburten	6 (100,0%)
Glukokortikoid	2 (33,3%)	Gestationsalter (MW $\pm$ SD)	38,8 $\pm$ 1,4
DMARD	0	<b>Frühgeburt</b>	<b>1 (16,7%)</b>
		weiblich	3 (50,0%)
<b>Schwangerschaftsassozierte Erk.</b>	<b>2 (33,3%)</b>	männlich	3 (50,0%)
<b>-HELLP-Syndrom</b>	<b>1 (16,7%)</b>	vaginale Geburt	1 (16,7%)
<b>-Gestationsdiabetes</b>	<b>1 (16,7%)</b>	Sectio	5 (83,3%)
		Geburtsgewicht in g (MW $\pm$ SD)	3085,0 $\pm$ 5415,7
		eutroph	6 (100,0%)
		Größe bei Geburt in cm (MW $\pm$ SD)	50,2 $\pm$ 1,6

SSW: Schwangerschaftswochen, Komplikationen sind fett markiert.

In den 6 Monaten vor Konzeption hatten 2 Patientinnen eine Konsultation in der Rheumaambulanz, eine Patientin gab Sicca-Symptomatik, eine Leistungsinsuffizienz und gelegentliche Arthralgien an (ohne Therapienotwendigkeit), die andere Patientin hatte keine Beschwerden.

Nur 1 (andere) Patientin hatte bei Konzeption ein Medikament genommen, es handelte sich um HCQ, dies setzte sie bei Eintritt der Schwangerschaft ab.

Auffällig ist, dass bei 3 von 6 Patientinnen die Diagnosenstellung erst in der Schwangerschaft erfolgte. Bei diesen Patientinnen hatten die Symptome aber schon vor der Schwangerschaft bestanden.

Bei den Patientinnen mit Sjögren-Syndrom sind bei 3 (50,0%) Komplikationen aufgetreten, diese waren bei 2 Patientinnen schwangerschaftsassozierte Erkrankungen und 1 Frühgeburt. Die Frühgeburt erfolgte in der 36+3 SSW nach einem frustriertem Wendeversuch bei Steißlage. Die Komplikationen sind bei einer Patientin aufgetreten, die neu diagnostiziert wurde, die anderen bei Patientinnen, bei denen die Erkrankung schon länger bestand.

Keine der Patientinnen mit einem Sjögren Syndrom hatte eine gestörte Entwicklung der Kinder angegeben.

Bei 2 von 6 Schwangerschaften bei Patientinnen mit Sjögren-Syndrom zeigte sich eine Krankheitsaktivierung, die eine Therapieeinleitung notwendig machte. Bei einer Patientin waren seit Beginn der Schwangerschaft vaskulitische Hauterscheinungen an den Beinen bis zur Leiste aufgetreten. Diese Hauterscheinung hat seit 5 Jahren schon intermittierend bestanden, seit der Schwangerschaft nun kontinuierlich. Über die Dermatologie erfolgte die Diagnose einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Es erfolgte bei positiven ANA die Überweisung in die Rheumatologie, dort wurde die Diagnose gestellt. Die Behandlung erfolgte mit Prednisolon bis 10mg für 5 Tage. Bei einer weiteren erfolgte die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms in der 29.SSW bei Sicca-Symptomatik, Arthralgien und pos. Anti-Ro(SS-A) -Antikörpern. Es wurde eine Therapie mit Prednisolon 7,5mg eingeleitet. Jeweils 3 von 6 Patientinnen gaben während der Schwangerschaft eine Sicca-Symptomatik und Arthralgien an, diese wurden jedoch nicht als behandlungsbedürftig eingestuft.

Bei 5 Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten nach Geburt vor. Es kam bei keiner Patientin zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

#### **3.8.4. Systemische Sklerose**

3 Schwangerschaften waren bei 2 Patientinnen mit einer Systemischen Sklerose. In den 6 Monaten vor Konzeption hatte bei 2 Schwangerschaften eine Konsultation in der Rheumaambulanz stattgefunden, bei keiner wurde von behandelnden Arzt eine therapiebedürftige Aktivierung der Grunderkrankung angegeben. Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 17.

Es wird deutlich, dass es bei keiner Schwangerschaft zu einer Aktivierung der Grunderkrankung gekommen ist. Bei einer Patientin, die bei Konzeption noch 2mg Prednisolon eingenommen hatte,

konnte im Verlauf der Schwangerschaft das Prednisolon auf 1 mg reduziert werden. Bei dieser Patientin sind schwere Komplikationen aufgetreten. In der gynäkologischen Vorsorge wurden bereits in der 12. SSW Auffälligkeiten an der Plazenta festgestellt. Es erfolgte eine Antikoagulation mit ASS und Heparin, dennoch kam es ab der 21. SSW zu einer schlagartigen Verschlechterung. Es wurden eine IUGR bei pathologischen fetalen Blutflüssen sowie eine Präeklampsie diagnostiziert. In der 27+5 SSW erfolgte die vorzeitige Entbindung bei pathologischen Dopplerwerten. Das Kind wurde 3 Monate auf der Neonatologie betreut u.a. aufgrund einer schweren Bronchopulmonalen Dysplasie mit Beatmungsbedarf und interventionellem Verschluss eines offenen Ductus arteriosus Botalli. Bei der Befragung zur Entwicklung des Kindes nach 4 Jahren gab die Mutter an, dass das Kind weiter durch die Bronchopulmonale Dysplasie und orofasiale Dysfunktionen beeinträchtigt sei. Außerdem berichtete sie, dass eine Faktor-VIII-Erhöhung im Verlauf diagnostiziert wurde, diese Gerinnungsstörung kann im Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen stehen. Weitere Schwangerschaftsversuche blieben bei der Patientin erfolglos. Die Immunsuppression konnte nach der Schwangerschaft beendet werden.

Die anderen 2 Schwangerschaften waren bei einer Patientin, beide verliefen unauffällig. Die Sectio erfolgte bei engen Beckenverhältnissen.

**Tab. 17: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Systemischer Sklerose (n=3)**

	1	2	3
Alter bei Geburt in Jahren	24	30	34
Krankheitsdauer in Jahren	11	4	7
Gravidität	1	1	2
Schwangerschaft war geplant	ja	ja	ja
Sterilitätsbehandlung	1	-	-
TTP (Monate)	>12	<12	<12
Verlauf			
Medikation bei Konzeption	Prednisolon	-	-
aktiv in Schwangerschaft	-	-	-
Medikation während Schwangerschaft	Prednisolon	-	-
schwangerschaftsassozierte Erkrankung	Präeklampsie, Plazentain-suffizienz, IUGR	-	-
Outcome			
Gestationsalter in SSW	28.	39.	39.
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich
Geburtsmodus	Sectio	Sectio	Sectio
Geburtsgewicht in g	778	3050	3710
Größe in cm	33	50	54

SSW: Schwangerschaftswoche, IUGR: Intrauterine Wachstumsrestriktion

Die Befragung nach der subjektiven Einschätzung der Patientinnen ergab, dass bei 2 Schwangerschaften eine Verbesserung während der Schwangerschaft aufgefallen ist, während es bei 1 Schwangerschaft subjektiv zu einer Verschlechterung gekommen ist. Nach der Schwangerschaft gaben alle 3 Patientinnen eine Verbesserung in Bezug auf die Grunderkrankung an. Zum Verlauf der Erkrankung in den ersten 6 Monaten nach der Geburt liegen uns keine Informationen vor.

### 3.8.5. Sonstige Kollagenosen

In diese Studie konnten auch 2 Patientinnen mit einer undifferenzierten Kollagenose und eine Patientin mit einer Mischkollagenose einbezogen werden.

Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 18:

Es wird ersichtlich, dass in diesen Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer undifferenzierten Kollagenose bzw. Mischkollagenose keine Komplikationen aufgetreten sind, auch ist es zu keiner Aktivierung der Grunderkrankung während der Schwangerschaft gekommen. Keine der Patientinnen hatte eine gestörte Entwicklung der Kinder angegeben.

Zum Verlauf der Erkrankung in den ersten 6 Monaten nach der Geburt liegen uns keine Informationen vor.

**Tab. 18: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei sonstigen Kollagenosen (n=3)**

	1	2	3
Diagnose	Mischkollagenose	undifferenzierte Kollagenose	
Krankheitsdauer in Jahren	unbekannt	1 Jahr	6 Jahre
Alter bei Geburt in Jahren	27	31	43
Gravidität	1.	3.	1.
Schwangerschaft war geplant	-	-	ja
Infertilitätsbehandlung	-	-	-
TTP (Monate)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Verlauf			
Medikation bei Konzeption	-	-	HCQ
aktiv in Schwangerschaft	-	-	-
Medikation während Schwangerschaft	-	-	HCQ
schwangerschaftsassozierte Erkrankung	-	-	-
Outcome			
Gestationsalter (SSW)	41.	40.	38.
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich
Geburtsmodus	vaginal	vaginal	Sectio
Geburtsgewicht in g	3130	3250	2555
Größe in cm	50	51	48

SSW: Schwangerschaftswochen, HCQ: Hydroxychloroquin

### 3.9. Auswertung der Schwangerschaften bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen

#### 3.9.1. Rheumatoide Arthritis

8 Schwangerschaften waren bei Patientinnen mit einer RA. Diese Patientinnen waren bei Geburt im Mittel 33,6 Jahre alt (MIN 28y, MAX 39y, SD 3,8y). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 3,3 Jahre (MIN 0, MAX 14, SD 4,8).

Rheumafaktoren (IgA) lagen bei 3 Patientinnen (37,5%), Rheumafaktoren (IgM) bei 5 Patientinnen (72,5%) und Anti-CCP-Antikörper bei 4 (50,0%) vor.

In 2 Fällen (25,0%) war es die 1. Schwangerschaft, in 6 Fällen (75,0%) die 2. Schwangerschaft. In 2 Fällen ist vor der betreuten Schwangerschaft mindestens 1 Abort aufgetreten. Hierbei handelte es sich um Frühaborte vor Vollendung der 12. SSW, genaue Ursachen für die Aborte waren nicht bekannt. 5 Schwangerschaften (62,5%) waren geplant und 2 (25,0%) ungeplant. Bei 1 Patientin (12,5%) wurde eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt. Bei 5 Schwangerschaften liegen Informationen zur TTP vor, diese betrug bei allen  $\leq 12$  Monate.

Bei Konzeption wurde in 5 Fällen (62,5%) Cortison eingenommen (mittlere Dosis: 6,3mg, MIN 5,0mg, MAX 10,0mg, SD 2,5mg), bei 2 Schwangerschaften (25,0%) wurde bei Konzeption Sulfasalazin eingenommen und 1 Patientin (12,5%) wendete ein Biologikum an. Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 19.

**Tab. 19: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis (n=8)**

während der Schwangerschaft	n (%)	Outcome	n (%)
aktiv in Schwangerschaft	3 (37,5%)	<b>Abort</b>	<b>1 (12,5%)</b>
Medikation:		Lebendgeburten	7 (87,5%)
Glukokortikoid	5 (62,5%)	Gestationsalter in SSW (MW $\pm$ SD)	40,0 $\pm$ 1,6
DMARD	2 (25,0%)	<b>Frühgeburt</b>	<b>1 (12,5%)</b>
- HCQ	1 (12,5%)	weiblich	4 (57,1%)
- Sulfasalazin	1 (12,5%)	männlich	3 (42,9%)
Biologikum	0	vaginale Geburt	4 (57,1%)
		Sectio	3 (42,9%)
Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen	1 (12,5%)	Geburtsgewicht in g (MW $\pm$ SD)	3437,4 $\pm$ 908,4
<b>-Präeklampsie</b>	<b>1 (12,5%)</b>	eutroph	3 (42,9%)
		<b>hypotroph</b>	<b>1 (12,5%)</b>
		hypertroph	3 (42,9%)
		Größe bei Geburt in cm (MW $\pm$ SD)	51,3 $\pm$ 3,6

SSW: Schwangerschaftswochen, HCQ: Hydroxychloroquin, Komplikationen sind fett markiert.

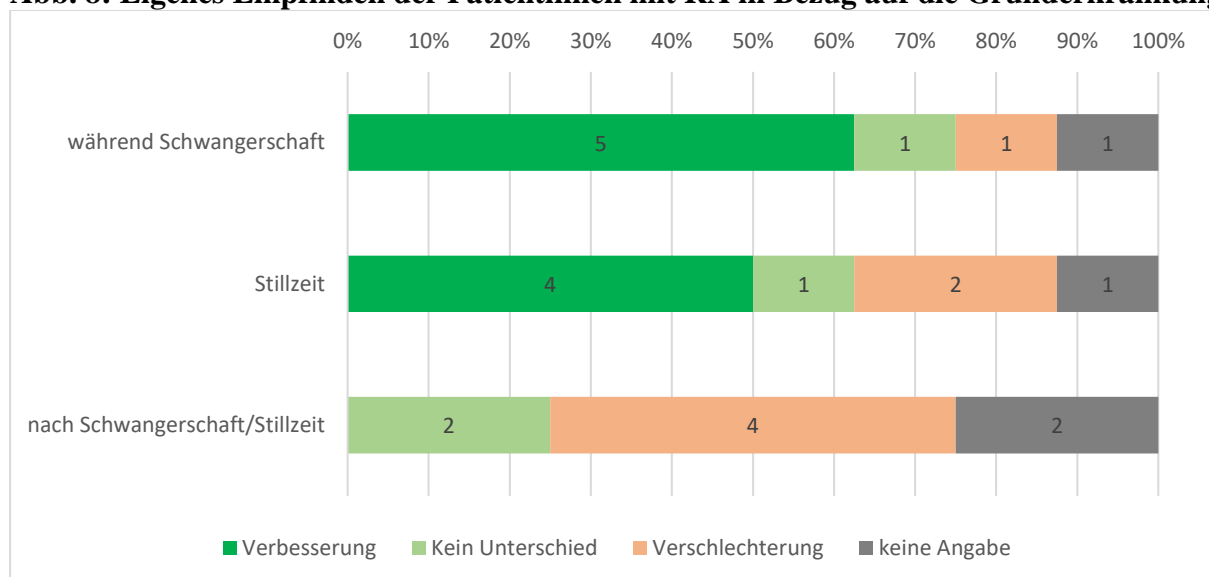
In 3 von 10 Schwangerschaften bei Patientinnen mit RA ist eine Krankheitsaktivierung aufgetreten. Bei diesen Patientinnen traten Gelenkbeschwerden und Morgensteifigkeit auf. Bei einer Patientin war in der 11. SSW ein stationärer Aufenthalt bei einem Arthritis Schub notwendig.

Komplikationen sind insgesamt bei 2 Schwangerschaften (25,0%) aufgetreten. Diese waren ein Frühabort und eine Frühgeburt in 36+4 SSW (primäre Sectio cesaria) mit der Geburt eines untergewichtigen Kindes bei Präeklampsie und Plazentainsuffizienz.

Das eigene Empfinden der Patientinnen wird in der Abbildung 8 aufgezeigt. Auffällig ist, dass 5 von 8 Patientinnen während der Schwangerschaft eine Besserung empfunden haben, wohingegen nach der Schwangerschaft keine Patientin eine Besserung angegeben hat. Nach der Schwangerschaft haben 4 Patientinnen eine Verschlechterung angegeben, dies war während der Schwangerschaft nur bei 1 Patientin der Fall.

Während der Stillzeit haben noch 4 Patientinnen eine Verbesserung empfunden und nur 2 Patientinnen eine Verschlechterung.

**Abb. 8: Eigenes Empfinden der Patientinnen mit RA in Bezug auf die Grunderkrankung**



Bei 7 Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten nach Geburt vor. Es kam bei 2 Patientinnen (28,6%) zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

### 3.9.2. Juvenile Idiopathische Arthritis

In diese Studie konnten auch 3 Patientinnen mit einer Juvenilen Idiopathischen Arthritis im Erwachsenenalter einbezogen werden. Bei den allen Patientinnen handelte es sich um eine seronegative Polyarthrit. Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 20.

Bei einer Patientin ist es während der Schwangerschaft zu einer behandlungsdürftigen Aktivierung der Grunderkrankung gekommen. Die Patientin hatte zum Zeitpunkt der Konzeption ein Biologikum angewendet (Etanercept), bei Bekanntwerden der Schwangerschaft wurde es abgesetzt. Im 2. Trimenon (Konsultation 17.SSW) kam es zum Auftreten von Gelenksbeschwerden. Beide Vorfüße waren schmerzhaft und geschwollen und es bestand eine Morgensteifigkeit von 3 Stunden. Daraufhin erfolgte ein Prednisolonstoß von 20mg. Das Prednisolon konnte bis zur nächsten Konsultation in der 35. SSW ausgeschlichen werden, es bestanden nur noch leichte Beschwerden. Das Outcome der Schwangerschaft war unauffällig. Es erfolgte eine sekundäre Sectio cesaria bei Geburtsstillstand. Eine zweite Patientin wurde mit einer Zwillingsgravidität betreut, die Geburt erfolgte in der 38. SSW per primärer Sectio bei geburtsunmöglicher Lage des. 1. Zwillings.

Bei der 3. Patientin kam es zu einer Komplikation, die Geburt erfolgt spontan vor Vollendung der 37. SSW (in der 36+4 SSW), das Kind wog unter 2500g, war aber eutroph (Geburtsgewicht 15. Perzentile). Es gab keine speziellen Ursachen für die Frühgeburt (wie zum Beispiel eine schwangerschaftsassozierte Erkrankung). Keine der Patientinnen hat Probleme in der Entwicklung ihrer Kinder angegeben hat.

Bei 2 Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten nach Geburt vor. Es kam bei beiden Patientinnen zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

**Tab. 20: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Juveniler Idiopathischer Arthritis im Erwachsenenalter (n=3)**

	1	2	3
Alter bei Geburt (in Jahren)	26	33	33
Krankheitsdauer (in Jahren)	14	30	26
Gravidität	1.	1.	1.
Schwangerschaft war geplant	ja	nein	ja
Sterilitätsbehandlung	-	-	-
TTP (Monate)	>12	-	<12
Verlauf			
Medikation bei Konzeption	Etanercept	Prednisolon, HCQ	HCQ
aktiv in Schwangerschaft	ja	-	-
Medikation während Schwangerschaft	Prednisolon	Prednisolon, HCQ*	-
schwangerschaftsassozierte Erkrankung	-	-	-
Outcome			
Gestationsalter (SSW)	41.	38.	37.
Geburtsmodus	Sectio	Sectio	vaginal
Geschlecht	männlich	weiblich**	männlich**
Geburtsgewicht (in g)	3780	2675	2250
Größe (in cm)	54	49	49
		49	45

SSW: Schwangerschaftswoche, HCQ: Hydroxychloroquin,

\*HCQ wurde am Ende des 2. Trimenons abgesetzt, \*\* Zwillingsgravidität



### 3.9.3. Psoriasisarthritis

2 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer Psoriasisarthritis (PsA) sollen im Folgenden ausgewertet werden. Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 21:

**Tab. 21: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Psoriasisarthritis (n=2)**

	1	2
Alter bei Geburt (in Jahren)	30	34
Krankheitsdauer (in Jahren)	10	16
Gravidität	1.	2.*
Schwangerschaft war geplant	ja	ja
Sterilitätsbehandlung	-	-
TTP (Monate)	>12	<12
Verlauf		
Medikation bei Konzeption	Adalimumab	Etanercept
aktiv in Schwangerschaft	ja	-
Medikation während Schwangerschaft	Prednisolon, Ciclosporin	Etanercept**
schwangerschaftsassozierte Erkrankung	-	-
Outcome		
Gestationsalter (SSW)	35.	41.
Geburtsmodus	Sectio	Sectio
Geschlecht	weiblich***	weiblich***
Geburtsgewicht (in g)	1850	4125
Größe (in cm)	42	56

SSW: Schwangerschaftswoche \*In der ersten Schwangerschaft erfolgte ein Abort in der 9. SSW. \*\* Etanercept wurde nach der 28. SSW abgesetzt. \*\*\* Zwillingsgravidität

Beide Patientinnen haben zum Zeitpunkt der Konzeption ein Biologikum angewendet. Der Fall von der 2. Patientin, die bis in das 3. Trimenon Etanercept angewendet hat, wird unter 3.6 beschrieben. Nach der Entbindung kam es bei dieser Patientin zu einer deutlichen Zunahme der Hauterscheinungen und Gelenksbeschwerden, sodass 2 Wochen nach der Geburt erneut die Therapie mit Etanercept begonnen wurde.

Der Verlauf bei der 1. Patientin gestaltete sich kompliziert. Bei Bekanntwerden der Schwangerschaft hatte sie das Biologikum abgesetzt. Bei der 1. Vorstellung in der 15. Schwangerschaftswoche gab sie zunehmende Beschwerden im rechten Fuß an, die Fortbewegung war nur noch mit Gehhilfen möglich. Auch der Hautbefund hatte sich deutlich verschlechtert. Daraufhin erfolgte die Therapie mit Prednisolon 10mg. Da es nur zu einer leichten Besserung der Beschwerden gekommen war und weitere Gelenksbeschwerden im Bereich der Hand-, Knie- und Sprunggelenke sowie der Wirbelsäule dazu kamen, erfolgte in der 24. SSW die stationäre Aufnahme bei Exazerbation

der PsA. Es wurde eine Systemtherapie mit Ciclosporin 2x100mg täglich eingeleitet, die Prednisolontherapie wurde fortgeführt. In der 35. SSW erfolgte die primäre Sectio aufgrund unerträglicher Gelenkbeschwerden, nach Absetzen des Prednisolon kam es erneut zu einer massiven Zunahme der Beschwerden. Eine Woche nach der Geburt erfolgte die erneute stationäre Aufnahme zur Einleitung der Therapie mit Adalimumab und MTX. Danach war die Krankheitsaktivität deutlich rückläufig.

### 3.9.4. Ankylosierende Spondylitis

4 Schwangerschaften waren bei 3 Patientinnen mit einer Ankylosierenden Spondylitis (AS). Diese Patientinnen waren bei Geburt im Mittel 30,5 Jahre alt (MIN 29y, MAX 32y, SD 1,7). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 5,0 Jahre (MIN 3, MAX 6, SD 1,4). Bei Konzeption wurde bei 3 Schwangerschaften ein Biologikum angewendet (2 Adalimumab, 1 Etanercept).

In 3 Fällen war es die 1. Schwangerschaft, in 1 Fall die 2. Schwangerschaft. Alle Schwangerschaften waren geplant. Die TTP betrug bei 3 Patientinnen <12 Monate und bei 1 Patientin >12 Monate (Bei dieser Patientin wurde eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt).

In den 6 Monaten vor Konzeption hatte 1 Patientin eine Konsultation in der Rheumaambulanz, dabei hatte sie keine Beschwerden angeben.

Eine Übersicht über den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften liefert Tabelle 22.

**Tab. 22: Verlauf und Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen mit Ankylosierender Spondylitis (n=4)**

während der Schwangerschaft	n (%)	Outcome	n (%)
aktiv in Schwangerschaft	2 (50,0%)	Lebendgeburten	4 (100,0%)
		Gestationsalter in SSW (MW ± SD)	40,0 ± 1,4
Medikation:		Frühgeburt	0
Glukokortikoid	2 (50,0%)	weiblich	3 (75,0%)
DMARD	0	männlich	1 (25,0%)
Biologikum	0	vaginale Geburt	3 (75,0%)
		Sectio	1 (25,0%)
<b>Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen</b>	<b>1 (25,0%)</b>	Geburtsgewicht in g (MW ± SD)	3557,5 ± 280,2
<b>-Schwangerschaftscholestase</b>	<b>1 (25,0%)</b>	eutroph	4 (100,0%)
		Größe bei Geburt in cm (MW ± SD)	54,0 ± 2,6

SSW: Schwangerschaftswoche, Komplikationen sind fett markiert.

Bei 2 von 4 Schwangerschaften bei Patientinnen mit AS ist es zu einer Krankheitsaktivierung gekommen, diese bestand aus starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Die Behandlung erfolgte mit Prednisolon und Nichtsteroidalen Antirheumatika. Beide Patientinnen hatten bis zum Eintritt der Schwangerschaft ein Biologikum angewendet (1 Adalimumab, 1 Etanercept). In der

Befragung zum eigenen Empfinden gaben 3 Patientinnen eine Verschlechterung während der Schwangerschaft an.

In Tabelle 22 wird deutlich, dass bei einer Schwangerschaft eine Komplikation aufgetreten ist, die Patientin hat eine Schwangerschaftsassozierte Erkrankung entwickelt (Schwangerschaftscholestase). Das Outcome aller 4 Schwangerschaften war völlig unauffällig.

Bei 3 Schwangerschaften liegen uns Informationen über den Verlauf in den ersten 6 Monaten nach Geburt vor. Es kam bei allen 3 Patientinnen zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivierung.

### **3.9.5. Fallbericht über eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit SAPHO-Syndrom**

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Schwangerschaft bei einer 32-jährigen Patientin ausgewertet. Das SAPHO-Syndrom wurde 6 Jahre vor der Schwangerschaft bei linksseitiger Sacroiliitis, Sternoclavicular-Arthritis, pustelösen Hautveränderungen und Myalgien diagnostiziert. Es wurde zunächst eine Therapie mit NSAR begonnen, diese wurde in der Folge um Sulfasalazin erweitert. Bei der ersten Schwangerschaft wurde die Sulfasalazin-Therapie pausiert, aber bei postpartal vermehrt auftretenden Gelenksbeschwerden wieder angesetzt. Aufgrund des erneuten Kinderwunsches wurde Sulfasalazin ca. 1 Jahr vor Konzeption wieder pausiert.

Die letzte Konsultation vor der Schwangerschaft hatte 13 Monate vor Konzeption stattgefunden. Dabei hatte die Patientin über gelegentliche Arthralgien geklagt. Die Schwangerschaft war geplant gewesen, es war die 2. Schwangerschaft der Patientin. Aborte waren zuvor nicht aufgetreten. Die TTP hatte 24 Monate betragen, es wurde eine Sterilitätstherapie durchgeführt (Hormontherapie). Während der Schwangerschaft fanden 2 Konsultationen (25. und 32. SSW) statt. Die Patientin gab einen Druckschmerz im Bereich des linken Sakroiliakalgelenkes, gelegentliche Arthralgien und eine Morgensteifigkeit von 5-10 Minuten an. Die Therapie bestand aus Paracetamol bei Bedarf. Die Schwangerschaft verlief sonst unauffällig. Aufgrund der Beteiligung des linken Sakroiliakalgelenkes wurde die Empfehlung zur Sectio cesaria gegeben. In der 40. SSW wurde die Patientin per primärer Sectio cesaria entbunden. Sie gebar einen gesunden, 3880g schweren und 53cm langen Jungen.

Bei der nächsten Konsultation 10 Monate nach der Schwangerschaft gab die Patientin zunehmende Arthralgien und rezivierende Acne pustulosa des Handrückens an. Es wurde im Globalen Arzturteil von einer beginnenden Krankheitsaktivierung ausgegangen und eine intensiviertere Therapie mit NSAR unter Magenschutz empfohlen.

### **3.10. Fallberichte über den Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit sonstigen Erkrankungen**

In diese Studie wurden auch Patientinnen mit sehr seltenen Erkrankungen eingeschlossen, zu diesen gehören: Ein Cogan-Syndrom und eine Sarkoidose.

#### **3.10.1. Cogan-Syndrom**

In diese Studie wurde eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Cogan-Syndrom eingeschlossen. Die bei Geburt 31-jährige Patientin war schon seit 4 Jahren in Behandlung in der Rheumaambulanz. Es war die 1. Schwangerschaft der Patientin. Die Schwangerschaft war geplant und die TTP hatte 1 Monat betragen. Vor Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft bestand die Therapie aus Prednisolon 7,5mg und Azathioprin 150mg pro Tag. Bei einer Konsultation 3 Monate vor Konzeption und im 1. Trimenon gab die Patientin keine Beschwerden an. Daher wurde zunächst das Prednisolon auf 5 und 7,5mg pro Tag im Wechsel reduziert. Nach einem Infekt im 2. Trimenon kam es bei der Patientin dann zu einer Aktivierung der Erkrankung mit dem Auftreten von Arthralgien. Daraufhin wurde das Prednisolon erneut auf 7,5mg jeden Tag erhöht. Azathioprin wurde während der gesamten Schwangerschaft mit einer Dosierung von 150mg/d gegeben. Die weitere Schwangerschaft verlief unauffällig. Die Patientin bekam spontan in der 41. SSW einem 4085g schweren Jungen.

11 Monate nach der Schwangerschaft war die Patientin weiterhin beschwerdefrei. Im Verlauf wurde der Versuch unternommen, dass Prednisolon zu reduzieren, aufgrund von Gelenkbeschwerden war dies aber nicht möglich. Bei erhöhten Entzündungsparametern wurde der erneute Einsatz von Rituximab diskutiert. Nach Diagnosestellung hatte bereits eine Therapie mit 2 Zyklen Rituximab nach einer Cyclophosphamid-Bolustherapie unter Fertilitätsprotektion mit einem GnRh-Analogon stattgefunden. Danach erfolgte die Umstellung auf Azathioprin.

#### **3.10.2. Sarkoidose**

Auch eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einer Sarkoidose konnte in diese Studie mit einbezogen werden.

Die bei Geburt 34-jährige Patientin wurde bei ihrer 4. Schwangerschaft in der Rheumaambulanz betreut. Es war bei der Patientin schon einmal ein Abort im 3. Schwangerschaftsmonat aufgetreten. Die untersuchte Schwangerschaft war nicht geplant. Bei der letzten Konsultation vor Konzeption hatte die Patientin keine Beschwerden angegeben, sie hatte bei Konzeption auch keine Medikamente eingenommen. Während der Schwangerschaft kam es zum Auftreten von Gelenkbeschwerden im Bereich des Sprunggelenks, diese machten jedoch keine Therapie mit Cortison oder einem Basistherapeutikum notwendig. Es sind keine schwangerschaftsassozierten Erkrankungen oder sonstige Komplikationen aufgetreten. In der 40. SSW gebar die Patientin einen gesunden Jungen

mit 3400g, 52cm lang.

### **3.11. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse**

Diese retrospektive Analyse beschreibt den Verlauf und das Outcome von 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Bezüglich der Diagnosen waren die meisten Schwangerschaften (n=48) bei einer Patientin mit einer Kollagenose (29 SLE, 7 kutaner Lupus erythematoses, 6 Sjögren-Syndrom, 3 SSc, 3 sonstige Kollagenosen). Die zweite Diagnosengruppe bilden die entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen mit 18 Schwangerschaften (8 RA, 3 JIA, 4 AS, 2 PsA, 1 SAPHO-Syndrom). Außerdem wurden auch 2 Patientinnen mit sonstigen Erkrankungen (Cogan-Syndrom, Sarkoidose) in die Analyse eingeschlossen.

Bei den Kollagenosen ist es bei 29,2% zu einer Krankheitsaktivierung während der Schwangerschaft gekommen, bei 43,8% ist eine Komplikation aufgetreten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Bei diesen ist es bei 38,9% zu einer Krankheitsaktivierung während der Schwangerschaft gekommen, bei 25% sind Komplikationen aufgetreten.

Eine Krankheitsaktivierung ist signifikant am häufigsten im 2. Trimenon aufgetreten. Es bestand eine schwache Korrelation mit Krankheitsaktivierung im 2. Trimenon und Absetzen eines Medikamentes im 1. Trimenon.

In dieser Studie gab es eine Lebendgeburtenrate von 97% mit 66 Lebendgeburten (dabei waren 2 Zwillingsgraviditäten) und 2 Frühaborten. Ohne die Beachtung der Zwillingsgraviditäten gab es 12 Frühgeburten. Das mittlere Geburtsgewicht und die Größe waren bei den Kindern der Frauen mit Kollagenosen signifikant kleiner als bei den Kindern der Frauen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen.

Insgesamt sind bei 39,1% der Schwangerschaften (ohne die Zwillingsgraviditäten) Komplikationen aufgetreten, dazu gehörten Aborte (n=2), Frühgeburten (n=12), hypotrophes Geburtsgewicht (n=5) und schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (n=14).

In den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft ist bei 14,3% der Patientinnen mit einer Kollagenose zu einer Krankheitsaktivierung gekommen, bei den entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen waren es 60,0%. Dieser Unterschied war signifikant (p=0,001).

Eine Sterilitätsbehandlung wurde bei 7 (10,6%) Patientinnen durchgeführt. Die Frage nach der TTP wurde von 51 Frauen beantwortet: bei 42 (82,4%) Patientinnen lag die TTP bei <12 Monaten, bei 9 (17,6%) Patientinnen darüber. 54 Schwangerschaften (81,8%) waren geplant, 12 (18,2%) waren ungeplant. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen geplanten und ungeplanten

Schwangerschaften in Bezug auf den Verlauf, das Auftreten von Komplikationen und dem Outcome der Schwangerschaft.

Die Patientinnen selbst haben ihre Schwangerschaft/Stillzeit und danach eher mit einer Verbesserung oder keinem Unterschied bezogen auf die Grunderkrankung empfunden.

3 Patientinnen gaben Probleme bei der Entwicklung ihrer Kinder an (Herzfehler, Bronchopulmonale Dysplasie, Sprachentwicklungsverzögerung mit V.a. Autismus-Spektrum-Störung).

Bei 7 Schwangerschaften wurde bei Konzeption ein Biologikum angewendet. In diesen Schwangerschaften sind keine Aborte oder Frühgeburten, noch die Geburt eines hypotrophen Kindes aufgetreten. Jedoch ist es bei 4 von 7 Patientinnen nach Absetzen des Biologikums zu einer Aktivierung der Grunderkrankung mit einer Zunahme der Beschwerden gekommen.

In diese Studie wurden auch sehr seltene Erkrankungen einbezogen, dazu gehören ein Cogan-Syndrom, ein SAPHO-Syndrom und eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit Sarkoidose. Alle diese Schwangerschaften sind ohne Komplikationen verlaufen.

## **4. Diskussion**

Diese retrospektive Analyse präsentiert deskriptiv den Verlauf und das Outcome von 68 Schwangerschaften aus einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Dabei wurde eine hohe Rate an Lebendgeburten festgestellt, es sind jedoch auch zahlreiche Komplikationen aufgetreten.

In dieser Studie wurden sehr unterschiedliche entzündlich-rheumatische Erkrankungen zunächst zusammen ausgewertet, da es sich bei den einzelnen Diagnosen um sehr geringe Fallzahlen handelte. Eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung kommt sehr selten vor. Beispielsweise haben ca. 0,08% aller Frauen, die in den USA stationär entbinden, einen SLE und 0,035% eine RA (70). Andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel das SAPHO-Syndrom sind per se schon selten, eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem SAPHO-Syndrom ist daher eine Rarität. Der Wert dieser Studie besteht darin, Schwangerschaften bei sehr seltenen rheumatischen Erkrankungen zu analysieren und zu veröffentlichen. Jedoch können durch die niedrigen Fallzahlen kaum signifikante Ergebnisse erzielt werden. Daher wurden die meisten Ergebnisse rein deskriptiv dargestellt. Auch der Vergleich mit der Normalbevölkerung kann nur anhand von Angaben aus der Literatur erfolgen, da in dieser Studie keine gesunde Vergleichsgruppe vorhanden war.

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen Kollagenosen und entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter, die Erkrankungsdauer und die gynäkologische Anamnese (inkl. Angaben zur Fertilität) feststellen. Der Vergleich der beiden Diagnosengruppen untereinander ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Fallzahlen nur bedingt auszuwerten. Bei der Medikamenteneinnahme bei Konzeption bestand ein Unterschied, da nur in der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Biologika angewendet wurden.

### **4.1. Fertilität**

In dieser Studie haben 12,5% der Frauen länger als 12 Monate gebraucht, um schwanger zu werden. Die in der Einleitung erwähnten 9% in der Allgemeinbevölkerung beruhen auf einem Review, welches 14 unterschiedliche Bevölkerungsstudien zur Sterilität einbezieht. Die einzelnen Angaben reichen von 3,5% - 16,7% (21). Damit liegt die Studienpopulation im Bereich der Normalbevölkerung. Eine Sterilitätsbehandlung wurde bei 7 (10,6%) Patientinnen durchgeführt.

Vergleicht man das mittlere Alter der Frauen, die eine  $TTP \leq 12$  Monate hatten (30,6 Jahre) mit dem der Frauen, die eine  $TTP > 12$  Monate hatten (31,2 Jahre) so wird ein Unterschied erkennbar,

dieser war jedoch nicht signifikant ( $p=0,661$ ). Jedoch ist bekannt, dass das Alter ein entscheidender Faktor für die Rate an Sterilität ist. Ab 30 Jahre steigt das Risiko für eine verlängerte TTP, Sterilität und spontane Aborte (71). Daher mag das Alter, wenn der Unterschied auch nicht signifikant ist, auch in dieser Studie eine Rolle bei der verlängerten TTP gespielt haben. Deutlich wird dies auch, wenn man die Frauen in eine Gruppe  $<30$  und  $>30$  Jahre unterteilt. Von 21 Frauen unter 30 Jahren gibt es für 17 eine Angabe zur TTP. Davon haben 2 (11,8%) eine TTP  $>12$  Monate angegeben. Bei den Frauen ab 30 Jahren ( $n=47$ ) gibt es für 34 eine Angabe zur TTP, davon haben 7 (20,6%) eine TTP  $>12$  Monate angegeben.

Eine Aussage über die TTP sollte nur sehr eingeschränkt abgeleitet werden, da die Angaben zur TTP von den Frauen teilweise sehr ungenau waren (z.B. „mehrere Monate“). Zwar wurden nur eindeutige Angaben gewertet, jedoch ist auch hier unklar, ob sich die Frau wirklich genau an die TTP erinnert und ab welchem Zeitpunkt sie die TTP zählt. Für eine genaue Analyse der TTP wäre eine prospektive Studie methodisch besser auszuwerten.

#### **4.2. Verlauf der entzündlich-rheumatischen Erkrankung in der Schwangerschaft**

Bei 5 (7,4%) der Patientinnen erfolgte die Diagnosenstellung der entzündlich-rheumatischen Erkrankung erst in der Schwangerschaft. Dabei handelte es sich nur um Kollagenosen: 1 SLE, 1 SCLE und 3 Sjögren-Syndrom. Bei den 3 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Sjögren-Syndrom bestand die Symptomatik jedoch schon vor der Schwangerschaft, bei beiden Patientinnen mit einem Lupus erythematodes trat die Symptomatik erstmals in der Schwangerschaft auf. Es liegt die Vermutung nahe, dass während der Schwangerschaft bei Lupuspatientinnen nicht nur ein Krankheitsschub ausgelöst werden kann, sondern dass die Erkrankung auch während der Schwangerschaft ausgelöst werden kann. In einer Studie von *Zhao et al.* wird eine Rate von 34,5% aller 139 untersuchten SLE-Patientinnen angegeben, bei denen die Erkrankung während der Schwangerschaft oder im Wochenbett aufgetreten ist (72).

Bei ca. einem Drittel der Patientinnen (21 von 68 Schwangerschaften = 30,9%) kam es in dieser Studie zu einer Aktivierung der Grunderkrankung, die eine Änderung des Therapieregimes erforderte.

Auffällig war, dass Aktivität erst ab dem 2. Trimenon aufgetreten ist. Überhaupt ist es nur bei einer Patientin bereits im 1. Trimenon zu einer therapiebedürftigen Aktivierung der Grunderkrankung gekommen. Bei dieser Patientin mit RA kam es zu einem Arthritisschub in der 8. SSW, der zunächst mit einem Prednisolonstoß über 20mg und im Verlauf dann stationär behandelt wurde. Es stellt sich also die Frage, weshalb es erst im Verlauf der Schwangerschaft Aktivität aufgetreten ist?



Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Aktivität im 2. Trimenon liefert der Zusammenhang mit dem Absetzen der Medikation zu Beginn der Schwangerschaft. 25% der Patientinnen haben bei Bekanntwerden der Schwangerschaft ihre Medikation abgesetzt. Sorgen um eine mögliche Schädigung des Kindes mögen bei dieser Entscheidung eine große Rolle gespielt haben. Jedoch konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen dem Absetzen der Medikation im 1. Trimenon und dem Auftreten von Krankheitsaktivierung im 2. Trimenon besteht.

Bei der Betreuung einer Schwangeren mit einer bestehenden Grunderkrankung muss immer die Abwägung getroffen werden, zwischen der möglichen Schädigung des Kindes durch die eingesetzte Medikation und der Schädigung sowohl des Kindes als auch der Mutter durch die aktive Grunderkrankung. Auch wenn viele Medikamente in der Schwangerschaft eingesetzt werden können, kann eine 100% Sicherheit nie gewährleistet werden. Falls ein geschädigtes Kind geboren wurde, ist es im Nachhinein schwer zu sagen, ob die Schädigung von der eingesetzten Medikation stammt oder eventuell auch ohne die Medikation eingetreten wäre. So wird häufig von vielen Ärzten und Müttern der Weg gewählt, besser keine Medikamente in der Schwangerschaft zu verordnen bzw. einzunehmen.

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird die Frage, ab wann die Medikation abgesetzt werden kann, immer wieder diskutiert. Da es chronische Erkrankungen sind, ist nach dem Absetzen der Medikation im Verlauf wieder mit einer Reaktivierung zu rechnen (73). Doch antirheumatische Therapien haben zahlreiche Nebenwirkungen, bei Remission ist also eine Reduktion der Medikation schon aus diesem Grund von Vorteil. Nur sehr wenige Studien existieren zu dieser Thematik. Eine Studie an RA Patientinnen, die nach 6 Monaten anhaltender Remission die Medikation absetzten, konnte bei 23% der Patienten eine über 5 Jahre andauernde Remission zeigen (74). In der S1-Leitlinie zur Therapie der RA findet sich die Empfehlung, ab 6-12 Monaten anhaltender Remission eine Reduktion der Therapie zu erwägen (51). Für Schwangere sollten die gleichen Empfehlungen gelten. Wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, droht bei Absetzen der Medikation eine erneute Aktivierung der Grunderkrankung. Dennoch werden in der Schwangerschaft immer 2 Patienten behandelt, die Schwangere und der Fetus, daher scheint es gerechtfertigt bei klinischer Remission der Schwangeren eine Reduktion der Medikation zu veranlassen, hierbei sollten mindestens 6-12 Monate klinische Remission herrschen.

Eine Ausnahme gilt für das Medikament Hydroxychloroquin beim SLE, hier konnte gezeigt werden, dass das Absetzen von HCQ vor der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für einen Abort einhergeht (50). Außerdem kann bei der Anwendung in der Schwangerschaft das Risiko für

Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsrestriktion und die Entwicklung eines Schubes gemindert werden (48, 49). Da insbesondere bei einem SLE die Schubrate während der Schwangerschaft erhöht ist, scheint es gerechtfertigt trotz anhaltender Remission während der Schwangerschaft ein Antimalariamittel zu verordnen.

Im 3. Trimenon wurden im Vergleich zum 2. Trimenon nur wenige Patientinnen als aktiv und therapiebedürftig eingeschätzt. Dies mag auch an dem gewählten Kriterium für die Aktivitätsbeurteilung liegen. Aktivität wurde als positiv gewertet, wenn es zu einer Therapieintensivierung gekommen ist. Das heißt, dass alle Patientinnen, die im 2. Trimenon als aktiv eingeschätzt wurden, auch eine Therapie bekommen haben. Also zeigt das seltenere Vorkommen von Aktivität im 3. Trimenon vor allen an, dass die im 2. Trimenon begonnen Therapie nicht weiter intensiviert werden mussten, also wirksam gewesen ist.

In der Literatur gibt es nur sehr wenige und widersprüchliche Angaben zum Zeitpunkt der Aktivierung während der Schwangerschaft. Eine Studie zu SLE und Schwangerschaft zeigte, dass typische SLE-Symptomatik vor allem im 1. Trimenon aufgetreten ist (75). Eine andere Studie fand ein erhöhtes Auftreten von Aktivität vor allem im 2. und 3. Trimenon (76). Und eine dritte Studie fand keinen Unterschied bezüglich der Schubrate zwischen den einzelnen Trimena (77). Für die RA wird angegeben, dass es zwischen dem 1. und 3. Trimenon zu einer deutlich Abnahme des mittleren Aktivitätsscores kommt, damit also die Aktivität am höchsten im 1. Trimenon ist (35).

Der Vergleich mit anderen Studien sollte äußerst vorsichtig erfolgen, da alle Studien, die sich mit der Schubfrequenz beschäftigen, unterschiedliche Kriterien für die Bewertung eines Schubes benutzt haben. Das gewählte Kriterium zur Aktivitätsbeurteilung in dieser Studie, die Therapieeinleitung bzw. -intensivierung, führt dazu, dass kleinere Aktivierungen der Erkrankung, die keine Therapie notwendig machten, nicht erfasst wurden. Aber für die Patientin stellen eventuell selbst geringfügige Gelenkschmerzen, die noch keine Therapieintensivierung notwendig machen, eine Einschränkung dar. Außerdem gilt zu beachten, dass während Schwangerschaft/Stillzeit Therapien eher vorsichtiger eingeleitet werden. Da nicht bei jeder Patientin eine Konsultation in jedem Trimenon erfolgt ist, kann also die Aussage, zum Zeitpunkt des Auftretens von Aktivität nur sehr eingeschränkt interpretiert werden. Außerdem sollte die Angabe, dass Aktivität vor allem im 2. Trimenon aufgetreten ist, nicht dazu führen, dass Patientinnen während der Schwangerschaft im 1. und 3. Trimenon weniger konsultiert werden. Was diese und andere Studien vor allem zeigen, ist, dass es während der Schwangerschaft zu Schüben kommen kann und Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen daher während der Schwangerschaft regelmäßig betreut werden sollten.

In dieser Studie sind kaum schwere Krankheitsaktivierungen aufgetreten, die Schübe waren eher

mild. Für den SLE wird auch in der Literatur berichtet, dass die meisten Krankheitsaktivierungen in der Schwangerschaft leicht bis moderat sind. Am häufigsten treten Hautveränderungen, Gelenkbeschwerden und eine Einschränkung des allgemeinen Befindens auf (23). Auch in unserer Studie sind am häufigsten Hautveränderungen und Gelenkbeschwerden aufgetreten.

Diese Ergebnisse sollten jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es auch in der Schwangerschaft zu schweren Aktivierungen kommen kann. Die schwerste Aktivierung bei einer Patientin mit einem neu aufgetretenen SLE war eine Thrombozytopenie, ein Perikarderguss und Anämie, dadurch war ein stationärer Aufenthalt notwendig geworden. Auch bei einer weiteren Patientin mit einem SLE ist es während der Schwangerschaft zu einer Thrombozytopenie gekommen.

Wie in einer kürzlich veröffentlichten Studie gezeigt wurde, kam es bei schwangeren Lupuspatientinnen mit einer Thrombozytopenie häufiger zu einem Abort, zu schweren Organschäden und zu einer Präeklampsie als ohne Thrombozytopenie. Die Thrombozytopenie zeigte eine höhere Krankheitsaktivität an (78). Auch bei beiden Patientinnen mit einer Thrombozytopenie in dieser Studie erfolgte die vorzeitige Entbindung unter anderem aufgrund der Thrombozytopenie.

Insbesondere für die Entbindung, bei der eine Frau zwischen 200-300ml Blut oder mehr verliert, ist ein funktionierendes Gerinnungssystem von substantieller Bedeutung. Für die Sectio cesaria sind Thrombozytenwerte von  $>50\text{GPT/l}$  erforderlich und für eine Periduralanästhesie  $>80\text{GPT/l}$  (79). Daher stellt die Thrombozytopenie bei Schwangeren ein gesondertes Problem in Bezug auf die Entbindung dar. Bei Schwangeren Patientinnen mit einem SLE sollte daher insbesondere auf die Thrombozyten geachtet werden, da diese einerseits eine erhöhte Krankheitsaktivität anzeigen können und andererseits mit erhöhten Risiken für das Outcome der Schwangerschaft und die Entbindung einhergehen.

Bei einer weiteren Patientin mit einer Psoriasisarthritis kam es nach Absetzen des Biologikums zu einer anhaltenden Krankheitsaktivierung. Trotz des Einsatzes von Prednisolon und Ciclosporin konnte kein befriedigender Behandlungserfolg erzielt werden, sodass die Patientin in der 35. SSW aufgrund unerträglicher Gelenkbeschwerden per primärer Sectio entbunden wurde.

Wenngleich bei den meisten Patientinnen die Aktivierung der Grunderkrankung in der Schwangerschaft mild verläuft, so können doch auch komplizierende Verläufe auftreten. Eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung gilt daher nicht ohne Grund als Risikoschwangerschaft. Die Betreuung von Rheumatologen in Zusammenarbeit mit den Gynäkologen ist unbedingt zu empfehlen.

#### **4.3. Auftreten von Komplikationen**

Als eine wichtige Zielstellung dieser Studie wurde das Auftreten von Komplikationen genauer

untersucht. Bei 37,9% der Schwangerschaften sind Komplikationen aufgetreten, diese sollen im Folgenden genauer analysiert werden.

Bei 2 Patientinnen sind in dieser Studie Aborte aufgetreten. Diese ereigneten sich in der Frühschwangerschaft (4. und 7. SSW). Die Prävalenz von spontanen Aborten in der Frühschwangerschaft ist hoch, es wird von ca. 20,0% oder höher ausgegangen (80). Ursachen für frühe Aborte sind häufig chromosomalen Ursprungs, die Ursachen liegen also beim Fetus. Oftmals ereignen sie sich so früh, dass sie von den betroffenen Frauen gar nicht bemerkt werden, sondern als verspätete Regelblutung interpretiert werden. Es ist also nicht auszuschließen, dass bei den untersuchten Patientinnen mehr frühe Aborte aufgetreten sind, die von den Patientinnen nicht bemerkt wurden.

Bei mütterlichen Ursachen, beispielsweise einer Gerinnungsstörung wie dem Antiphospholipid-syndrom ereignen sich die Aborte später (im 2. und 3. Trimenon) (29). Spätaborte sind in unserer Untersuchung nicht aufgetreten.

Die Abortrate war in dieser Studie im Vergleich zu Literaturangaben zur Normalbevölkerung nicht erhöht. Ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung ist bei den aufgetretenen Aborten nicht auszuschließen, jedoch ist bei frühen Aborten eine Ursache beim Fetus wahrscheinlicher. Bei beiden Frauen in dieser Untersuchung ereignete sich der Abort in der ersten Schwangerschaft, spezielle Risikofaktoren wie beispielsweise ein APS hatten nicht vorgelegen. Kurz darauf kam es bei beiden erneut zu einer Schwangerschaft, die erfolgreich beendet werden konnte.

Auch die Rate an vorausgegangenem Aborten war bei den Patientinnen nicht erhöht. In der gynäkologischen Anamnese gaben 14,7% der Frauen an, dass bei Ihnen bereits in der Vorgeschichte Aborte aufgetreten sind. (Das Auftreten von Aborten bei Kollagenosen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen unterschied sich nicht signifikant.) Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer finnischen Bevölkerungsstudie, bei der 15% der befragten Frauen zwischen 18 und 44 Jahren angaben, mindestens 1 Abort gehabt zu haben (81).

Als weitere Komplikation wurde das Auftreten von Schwangerschaftsassozierten Erkrankungen definiert. Bei 20,6% der Schwangerschaften sind diese aufgetreten. Für die Definition einer Komplikation wurde zwischen den einzelnen Erkrankungen nicht unterschieden, in der Praxis unterscheiden sie sich aber stark voneinander.

7 (10,3%) Patientinnen hatten eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen treten bei ca. 5-10% der Schwangerschaften auf, sie gehören zu den wichtigsten Ursachen für maternale Mortalität weltweit (82).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, treten hypertensive Schwangerschaftserkrankungen vermehrt bei Kollagenosen auf. Auch in dieser Untersuchung sind sowohl beim SLE, beim Sjög-

ren-Syndrom und der Systemischen Sklerose hypertensive Schwangerschaftserkrankungen aufgetreten, insgesamt waren sie mit 12,6% leicht erhöht bei den Kollagenosen (im Vergleich zu entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen: 5,6%, Unterschied jedoch nicht signifikant). In anderen Studien wird für den SLE ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie zwischen 13 und 35% angegeben (23).

Der Begriff hypertensive Schwangerschaftserkrankungen steht für mehrere schwangerschaftsassozierte Erkrankungen, allen gemeinsam ist, dass sie erst in der fortgeschrittenen Schwangerschaft (>20.SSW) auftreten. Gemäß der S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2013 (83) werden die einzelnen Formen folgendermaßen definiert: Beim erstmaligen Auftreten eines Hypertonus  $\geq 140/90$  nach der 20. SSW bei zuvor normotensiven Schwangeren spricht man von einem Gestationshypertonus. Bei zusätzlicher Proteinurie wird von der Präeklampsie gesprochen. Im Rahmen einer Präeklampsie kann es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen kommen, diese bezeichnet man als Eklampsie. Die Krampfanfälle sind auch bei fehlender Hypertonie und Proteinurie möglich. Das HELLP-Syndrom beschreibt die Trias aus Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und erniedrigten Thrombozytenwerten. Es kann wie die Eklampsie mit oder ohne vorherige Hypertonie und Proteinurie auftreten. Das HELLP-Syndrom und die Eklampsie sind beide lebensbedrohliche Zustände. Die einzige kausale Therapie stellt die Entbindung dar.

Die Ursache für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen scheint bei der Plazenta zu liegen. Nach Beendigung der Schwangerschaft und damit nach der vollständigen Entfernung der Plazenta, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wieder verschwinden. Es wird vermutet, dass eine fehlerhafte Ausbildung der Plazenta zugrunde liegt. Der Vorgang der Plazentation ist sehr komplex und kann hier nur grob dargestellt werden: Die befruchtete Eizelle (=Zygote) entwickelt sich durch Zellteilungen über mehrere Zwischenstadien zur Blastozyste. Am 6. Tag findet die Nidation (=Einnistung) der Blastozyste im Uterus statt. Dabei kommt es durch den Trophoblasten (=äußere Zellschicht der Blastozyste) zu einer Invasion des Endometriums bis in die äußeren Schichten des Myometriums. Es bilden sich bis zur 12. SSW die sogenannten Zotten aus, die als blutgefüllte Räume für den Austausch des mütterlichen und kindlichen Blutes zur Verfügung stehen. Durch den Synzytiotrophoblasten findet die Invasion der mütterlichen Spiralarterien statt. Bei einem ungenügenden Umbau der Spiralarterien, die für die Versorgung des Fetus über die Plazenta zuständig sind, kann es zur Ausbildung einer IUGR und/oder einer Präeklampsie bzw. anderer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen kommen (84, 85).

In der Frühdiagnostik der Präeklampsie werden auch die proangiogenetischen Faktoren PLGF (Plazentawachstumsfaktor) und VEGF („vascular endothelial growth factor“) genutzt, da sie bei

Patientinnen mit Präeklampsie vermindert nachgewiesen werden können. Beim SLE hingegen können sie sowohl bei inaktiver als auch bei aktiver Erkrankung erhöht im Serum nachgewiesen werden (86, 87). Der antiangiogenetische Faktor sFLT-1 (löslicher FLT-1-Rezeptor, an diesen binden VEGF) wird hingegen bei Patientinnen mit einer Präeklampsie als erhöht nachgewiesen, dieser Befund bestätigt sich auch bei Patientinnen mit einem SLE, bei denen im Vergleich zu Patientinnen mit einem SLE ohne Präeklampsie erhöhte Werte von sFLT-1 nachgewiesen wurden (88). Diese Befunde können künftig bei der Diagnose einer Präeklampsie bei Lupuspatientinnen von Nutzen sein, denn die Differentialdiagnose einer Präeklampsie von einer Aktivierung des SLE gestaltet sich bisweilen kompliziert. Beide Erkrankungen können die gleichen Symptome, wie Proteinurie und Hypertonie, präsentieren und erfordern doch ganz unterschiedliche Behandlungsstrategien. Ein Schub des SLE erfordert eine Immunsuppression, die Präeklampsie die stationäre Überwachung und gegebenenfalls die vorzeitige Entbindung. Präventiv wird bei Risikofaktoren der Einsatz von ASS bei der Präeklampsie empfohlen (83).

In dieser Studie sind nicht nur bei Patientinnen mit SLE, sondern auch bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose und mit Sjögren-Syndrom hypertensive Schwangerschaftserkrankungen aufgetreten. Da diese neben der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung die Schwangerschaft zusätzlich negativ beeinflussen können, kann durch eine frühe Diagnose rechtzeitig eine entsprechende Betreuung eingeleitet werden. Bei der Systemischen Sklerosen und dem Sjögren-Syndrom existieren unserem Wissen nach bisher noch keine Studien zu frühen Biomarkern für die Präeklampsie. Eine weitere Forschung in diesem Gebiet kann helfen die Betreuung von Schwangeren mit Kollagenosen zu verbessern.

Die Präeklampsie scheint sich bereits früh in der Schwangerschaft zu entwickeln, ihre klinische Symptomatik zeigt sich erst nach der 20. SSW. Bei einer späteren Fehlentwicklung der Plazenta kann eine Plazentainsuffizienz resultieren, die zu einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion führt (85). Auch bei der Präeklampsie liegt eine Plazentainsuffizienz vor. Bei einer Patientin aus dieser Studie hatte eine Plazentainsuffizienz ohne eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung vorgelegen. Bei dieser Patientin wurden in der 38. Schwangerschaftswoche eine Wachstumsrestriktion des Fetus und eine Plazentainsuffizienz festgestellt. Daraufhin wurde die Geburt eingeleitet und die Patientin gebar einen eutrophen 3030g schweren Jungen. Damit hatte sich die Verdachtsdiagnose einer Wachstumsrestriktion nicht bestätigt. Jedoch lagen für diese Studie keine genaueren Unterlagen aus der Geburtshilfe vor. Das heißt es ist unklar, ob die Indikation zur Geburtseinleitung nach der Schätzung des Geburtsgewichtes erfolgt ist, oder ob das geschätzte Geburtsgewicht zwar ausreichend gewesen ist, jedoch über einen Zeitraum von mehreren Tagen ein Wachstumsstillstand aufgefallen war. Außerdem wird in der Sonographie auch die Struktur der Plazenta

beurteilt. Eine stark verkalkte Plazenta zeigt ein fortgeschrittenes Reifestadium der Plazenta an, die Versorgung des Fetus wird mit fortgeschrittenem Reifegrad insuffizient. Obwohl diese Fragen aufgrund mangelnder Datenlage nicht beantwortet werden können, so wurde doch bei dieser Patientin vermerkt, dass eine Komplikation stattgefunden hatte. Denn schließlich erfolgte die Geburtseinleitung aufgrund eines pathologischen sonographischen Befundes.

Bei 2 Patientinnen mit einem SLE erfolgte die Geburtseinleitung in 39. und 40. SSW bei einem Oligohydramnion. Bei einem Oligohydramnion liegt zu wenig Fruchtwasser vor (<100ml). Dadurch kann es zu Skelettdeformierungen und der Entwicklung einer Lungenhypoplasie beim Kind kommen. Mögliche Ursachen sind ein vorzeitiger Blasensprung, eine Plazentainsuffizienz oder eine Nierenfehlbildung beim Kind (89). Bei dem Gebrauch von NSAR im 3. Trimenon besteht durch eine verminderte Nierendurchblutung auch die Gefahr der Entwicklung eines Oligohydramnions, denn das Fruchtwasser wird zu einem großen Teil durch die Niere des Fetus produziert (90). Zusätzlich wird auch durch die Plazenta Fruchtwasser produziert. Bei den Patientinnen aus unserer Studie liegen keine Informationen zu einem NSAR-Gebrauch im 3. Trimenon oder zu Fehlbildung des Kindes vor. Um den Geburtstermin oder bei der Überschreitung kommt es häufig zu einer Abnahme des Fruchtwassers aufgrund einer physiologischen Plazentainsuffizienz. Da auch bei diesen Patientinnen eine Konsequenz aus dem pathologischen Sonographie-Befund erfolgte, die Einleitung der Geburt, wurde auch bei dieser Patientin das Auftreten einer Komplikation vermerkt. Es ist dennoch davon auszugehen, dass sowohl bei der Patientin mit der Plazentainsuffizienz, als auch bei den Patientinnen mit einem Oligohydramnion Komplikationen vorlagen, die auch mit der fortgeschrittenen Schwangerschaft erklärbar wären. Bei allen erfolgte die Geburtseinleitung nach der 37. SSW, also nach der Frühgeburtlichkeit.

Als weitere schwangerschaftsassozierte Erkrankung ist bei 3 (4,6%) der Patientinnen ein Gestationsdiabetes aufgetreten. Der Gestationsdiabetes wird nach der WHO definiert als das Vorliegen eines Nüchtern-Blutzuckerwertes >125mg/dl (bzw. >7,0mmol/l) bzw. eines 2-h-Wertes nach einem oralen Glukose Toleranztest >140 mg/dl (bzw. >7,8mmol/l). Die WHO-Kriterien werden häufig angewendet, jedoch gibt es auch noch andere Referenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes. Je nach gewählten Diagnosekriterien wird eine Prävalenz zwischen 6,1 und 6,9 % angegeben (91, 92). Das Auftreten eines Gestationsdiabetes war in dieser Studie nicht erhöht. In den beiden zitierten Studien zur Prävalenz gibt es auch Angaben zu Risikofaktoren. Diese sind ein fortgeschrittenes Alter der Mutter, eine positive Familienanamnese, ein erhöhter BMI und eine kleine Körpergröße. Da sich diese Studie nicht speziell mit Gestationsdiabetes befasst, wurden auch keine gesonderten Risikofaktoren wie der BMI erfasst. Daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob bei den Patientinnen, die einen Gestationsdiabetes entwickelten, ein erhöhtes

Risiko vorgelegen hatte. Außerdem wurden auch die angewandten Diagnosekriterien nicht erfasst. Bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Schwangerschaft gilt es zu beachten, dass auch die Anwendung eines Glukokortikoids das Risiko für das Auftreten eines Gestationsdiabetes erhöhen kann (93). In dieser Studie hatte jedoch keine der Patientinnen, die einen Gestationsdiabetes entwickelten, während der Schwangerschaft Glukokortikoide bekommen.

Dennoch ist es insbesondere bei einer Therapie mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft wichtig, auch auf die Entwicklung eines Gestationsdiabetes zu achten, da die erhöhten Blutzuckerwerte zu zahlreichen geburtshilflichen Komplikationen wie Makrosomie, Schulterdystokie, Präeklampsie und Polyhydramnion führen können (94).

Das Auftreten einer Schwangerschaftscholestase bei einer Patientin mit einer AS wird unter dem Abschnitt 4.7 Anwendung eines Biologikums bei Konzeption und während der Schwangerschaft diskutiert.

Neben dem Auftreten eines Aborts oder einer schwangerschaftsassozierten Erkrankung wurde auch Frühgeburlichkeit als Komplikation definiert. 18,8% der Entbindungen erfolgte vor Vollendung der 37.SSW bzw. sogar 19,7% wenn man die Zwillingsschwangerschaften mitzählt. Für das Jahr 2013 wird im Qualitätsreport des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Frühgeburtenrate von 8,9% für Deutschland angegeben (95). Damit war in dieser Studie die Rate an Frühgeburten mindestens doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung, für den SLE mit 27,6% sogar dreifach so hoch. Frühgeburlichkeit ist weltweit sowohl direkt die wichtigste Ursache für Mortalität bei Neugeborenen, als auch indirekt über beispielsweise ein erhöhtes Infektionsrisiko (96). Zahlreiche Folgeerkrankungen entstehen bei zu früh geborenen Kindern, dazu gehören vor allem Entwicklungsstörungen des Gehirns und Lunge (auch als bronchopulmonale Dysplasie bezeichnet). Je früher ein Kind geboren wird, desto größer sind die Folgeschäden (97). Doch auch in der Gruppe der späten Frühgeborenen („late preterm infants“), die zwischen der 35. und 37. SSW geboren werden, ist die Mortalität und Morbidität im Vergleich zu term geborenen Kindern noch erhöht (98-100). In der Erhebung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird angegeben, dass 80% der Frühgeborenen zwischen der 35. und 37. SSW geboren wurden. In dieser Studie waren es 75%.

Ursachen für Frühgeburten sind vielfältig und häufig multifaktoriell. Wichtige Risiken einer Frühgeburt sind Mehrlingsschwangerschaften, vorzeitiger Blasensprung, Infektionen der Mutter, höheres Alter der Mutter, vorausgegangene Frühgeburten, Fehlbildungen des Kindes und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (101, 102). Diese Ursachen können zu einer spontanen Frühgeburt führen, aber auch die Indikation für eine vorzeitig eingeleitete Entbindung darstellen.

Es gibt zahlreiche Studien die gezeigt haben, dass bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen das Auftreten von Frühgeburten erhöht ist, insbesondere beim SLE (24, 103,



104), bei der SSc (105, 106) und bei der RA (36, 107). Von den 13 aufgetretenen Frühgeburten in dieser Studie gab es bei 2 Schwangerschaften eine geburtshilfliche Ursache (frustrane vorzeitige Wendung bei Steißlage, vorzeitiger Blasensprung). Bei allen anderen Frühgeburten bestand ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung (Thrombozytopenie bei SLE, unerträgliche Gelenkschmerzen bei PsA) bzw. ist der Zusammenhang nicht auszuschließen (Präeklampsie und Ursache unklar). Daran wird deutlich, dass Frühgeburlichkeit ein wichtiges Problem bei Schwangerschaften mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen darstellt. Aufgrund der möglichen Folgeschäden für das Kind sollte in der Betreuung ein hoher Stellenwert auf der Vorsorge von Frühgeburlichkeit liegen.

Die wirksamsten Methoden zur Reduktion der Frühgeburlichkeit sind eine strenge Indikationsstellung für Geburtseinleitungen und vorzeitige Entbindungen sowie die Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften nach In-vitro-Fertilisationen. Auch die Vermeidung von aktiven und passiven Rauchens ist hilfreich. Über die Wirksamkeit anderer Maßnahmen wie die Anwendung von Progesteron und die Anlage einer Cerclage oder eines Pessars gibt es keine eindeutigen Ergebnisse (108).

Eine Frühgeburt kann zu untergewichtigen Kindern führen, aber auch bei reif geborenen Kindern kann das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegen. Da davon auszugehen ist, dass das Geburtsgewicht normalverteilt ist, müssten dementsprechend 10% der Neugeborenen hypotroph sein. In dieser Studie waren 5 (7,8%) der Kinder hypotroph. Damit war das Vorkommen von hypotrophen Kindern nicht erhöht.

#### **4.4. Outcome**

Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder in dieser Studie lag bei 3168,8g. Neuere Daten aus Mecklenburg-Vorpommern geben ein mittleres Geburtsgewicht aller Neugeborenen von 3437,8g an (109). Dass in unserer Studie das mittlere Geburtsgewicht etwas vermindert war, mag an der höheren Rate an Frühgeborenen liegen.

Zwischen den einzelnen Diagnosengruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die Kinder von Frauen mit Kollagenosen waren kleiner und leichter als die Kinder von Frauen mit einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung. Zur Überprüfung verschiedener Einflussfaktoren auf das Ergebnis wurden zunächst alle Raucherinnen rausgerechnet, denn Rauchen in der Schwangerschaft führt zu einem verminderten Geburtsgewicht beim Kind (110). Dadurch änderte sich das Ergebnis nicht. Außerdem wurden alle Frühgeborenen rausgerechnet und die Fälle, in denen bei der Mutter ein Antiphospholipidsyndrom (APS) diagnostiziert wurde. Das Ergebnis blieb weiter hoch signifikant ( $p=0,001$ ).

Eine italienische Studie von 2012 verglich verschiedene rheumatische Erkrankungen in Bezug auf das Outcome der prospektiv verfolgten Schwangerschaften. Dabei wurden folgende Gruppen miteinander verglichen: 1. rheumatische Erkrankungen (Kollagenosen und Vaskulitiden), 2. primäres APS, 3. sekundäres APS bei rheumatischen Erkrankungen, 4. positive Autoantikörper ohne die Diagnosekriterien für eine rheumatische Erkrankung zu erfüllen, 5. rheumatische Erkrankungen (RA, Spondyloarthritiden, Reaktive Arthritis). Das schlechteste Outcome hatte die Gruppe mit einem sekundären APS bei einer rheumatischen Grunderkrankung. Das Ergebnis wurde insbesondere von SLE-Patientinnen mit sekundärem APS beeinflusst, Kinder dieser Gruppe hatten auch das geringste Geburtsgewicht und das Gestationsalter war am geringsten (111).

In unserer Studie hat sich gezeigt, dass Kindern von Patientinnen mit Kollagenosen, auch wenn bei ihnen kein APS vorliegt, ein geringeres mittleres Geburtsgewicht aufweisen, als Kindern von Frauen mit einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung.

Die Sectiorate lag bei allen Geburten bei 39,1%. Bei den einzelnen Diagnosengruppen gab es deutliche Unterschiede, bei den Kollagenosen lag die Sectiorate bei 38,3% und bei den entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen bei 46,7%. In ganz Deutschland lag im Jahr 2013 die Sectiorate bei 31,8%. Es gibt jedoch große regionale Unterschiede. Am höchsten ist die Kaiserschnitttrate im Saarland mit 38,1% und am geringsten in Sachsen mit 23,8%. Als Vergleichsgruppe für diese Studie können die Berliner Zahlen herangezogen werden, diese liegen bei 28,2% (112). Es wird also deutlich, dass in dieser Studie die Kaiserschnitttrate erhöht war. Eine Ursache dafür war einerseits die erhöhte Rate an Frühgeburten, allein 7 von 12 Frühgeborenen wurden per Kaiserschnitt entbunden. Doch auch die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung kann eine weitere Ursache für die erhöhte Rate an Schnittentbindungen sein. Bei Patientinnen mit RA wird im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein erhöhtes Risiko für Schnittentbindungen angegeben (107, 113). Als hoch gilt die Sectio-Rate auch bei Patientinnen mit AS, hier besteht durch den entzündlichen Umbau des Sakroiliakalgelenkes eine eingeschränkte Beweglichkeit des Beckens. Dadurch kommt es aus mütterlicher Indikation besonders häufig zu Kaiserschnitten (38, 114, 115). In unserer Studie erfolgte bei >40% der RA-Patientinnen und bei 25% der AS-Patientinnen eine Sectio cesaria.

#### **4.5. Auswertung der Fragebögen**

Anhand von Fragebogen wurde ermittelt, ob die ausgewerteten Schwangerschaften geplant oder ungeplant waren. Der Vorteil einer geplanten Schwangerschaft ist, dass der Zeitpunkt so gewählt werden kann, dass sich die Frau gerade in einer inaktiven Erkrankungsphase befindet. Außerdem bleibt genug Zeit um eventuell teratogene Medikation wie MTX abzusetzen oder umzustellen. Für

den SLE wurden in einer Studie ungeplante und geplante Schwangerschaften miteinander verglichen, in der Gruppe der ungeplanten Schwangerschaften sind signifikant häufiger Aborte und Frühgeburten aufgetreten, außerdem kam es häufiger zu einer Aktivierung des SLE (76). In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Krankheitsaktivierung und von Komplikationen sowie des Outcomes zwischen geplanten und ungeplanten Schwangerschaften. Ein Grund hierfür mag einerseits die geringe Patientenzahl gewesen sein, außerdem wurde die Analyse unabhängig von der Diagnose durchgeführt. Dennoch wurde dadurch gezeigt, dass auch ungeplante Schwangerschaften problemlos verlaufen können.

In den Fragebogen wurde auch nach der Entwicklung der Kinder gefragt. 3 Patientinnen gaben eine gestörte Entwicklung ihrer Kinder an. Dabei waren 2 Patientinnen mit einem SLE. Bei dem Kind einer Patientin wird aufgrund einer Sprachentwicklungsstörung und eines Aufmerksamkeitsdefizit-Syndroms der V.a. eine Autismus-Spektrum-Störung (ASD) gestellt. *Vinet et al.* veröffentlichte 2015 eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie, die bei Kindern von Müttern mit SLE ein erhöhtes Vorkommen von ASD im Vergleich zu Kontrollen fand (116). Es gibt weitere, kleinere Studien, die ein erhöhtes Risiko für Lernbehinderungen bei Kindern von Frauen mit SLE beobachteten (117, 118). Eine mögliche Ursache für das erhöhte Risiko von ASD bei Müttern mit SLE könnte bei den vorhandenen Auto-Antikörpern liegen. Diese passieren in der zweiten Schwangerschaftshälfte die Blut-Plazenta-Schranken und können mit Proteinen des kindlichen Gehirns interagieren (119).

Eine zweite Patientin mit SLE berichtete, dass bei ihrem Kind ein Herzfehler festgestellt wurde. Auch bei dieser Patientin ist ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht auszuschließen, in der oben genannte Untersuchung von *Vinet et al.* wurde auch ein erhöhtes Vorkommen von Herzfehlern bei den Kindern der Lupuspatientinnen beobachtet. Da die Mutter auch SS-A(Ro)-AK positiv war, wird dieser Fall unter 4.7 diskutiert.

Die 3. Patientin, die Probleme in der Entwicklung ihres Kindes angegeben hat, hatte als Grunderkrankung eine Systemische Sklerose. Aufgrund pathologischer Dopplerwerte erfolgte die vorzeitige Entbindung bereits in der 28. SSW. Für das Kind folgte eine 3-monatige Behandlung auf der Neonatologie, bei der Befragung 4 Jahre nach der Geburt gab die Mutter an, dass das Kind weiter aufgrund der Komplikationen der Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt sei. Nach der Entbindung wurde bei der Patientin eine Gerinnungsstörung diagnostiziert, diese kann ursächlich für die pathologischen Dopplerwerte gewesen sein, jedoch ist ein zusätzlicher negativer Effekt durch die Systemische Sklerose nicht auszuschließen.

Bei allen 3 Patientinnen, die Probleme in der Entwicklung ihrer Kinder angaben, ist ein Zusammenhang mit der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung (bei allen eine Kollagenose) der

Mutter nicht auszuschließen. Mit den Ergebnissen dieser und anderer Studien werden Hinweise darauf geliefert, dass es bei Kindern von Müttern mit Kollagenosen häufiger zu neuro-kognitiven Beeinträchtigungen und Herzfehlern kommt, außerdem stellt das erhöhte Risiko für Frühgeburten einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung der Kinder dar.

Für das Medikament HCQ konnte gezeigt werden, dass es beim SLE das Risiko für Frühgeburten und Aborte mindert. Es wäre interessant in weiteren Studien zu überprüfen, ob es auch das Risiko für das Auftreten von Herzfehlern und neuro-kognitiven Einschränkungen bei Kindern von Müttern mit SLE mindern kann bzw. welche anderen Faktoren dieses Risiko mindern können.

In den Fragebögen wurde auch danach gefragt, wie die Frauen selbst ihre Grunderkrankung während der Schwangerschaft und danach wahrgenommen habe. Es zeigte sich, dass nur wenige Patientinnen eine Verschlechterung während der Schwangerschaft wahrgenommen haben, die meisten erlebten eine Verbesserung oder keinen Unterschied bezüglich der Grunderkrankung. Unserem Wissen nach ist diese Studie die erste, die die eigene Wahrnehmung der Erkrankung während der Schwangerschaft bei Frauen mit einer rheumatischen Erkrankung untersucht.

#### **4.6. Verlauf der Grunderkrankung nach der Schwangerschaft**

Bei Frauen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen ist in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft signifikant häufiger Aktivität als bei Frauen mit Kollagenosen aufgetreten (53,3% vs. 14,3%,  $p=0,011$ ). Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass es bei der RA (35, 120, 121), der JIA (39), der AS (38, 122) und der PsA (123) zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität nach der Schwangerschaft kommt. Für die JIA, die AS und die PsA liegen jeweils nur Studien mit sehr geringen Patientenzahlen vor. In unserer Studie ist es bei allen Patientinnen mit einer JIA, AS und PsA, von denen wir eine Information über den Verlauf nach der Schwangerschaft haben, zu einer therapiebedürftigen Krankheitsaktivität gekommen. Damit gibt auch unsere Studie den Hinweis darauf, dass es bei der JIA, der PsA und der AS analog zur RA zu einer Zunahme von Krankheitsaktivität postpartum kommt. Wenn auch bisher für die JIA, AS und PsA nicht wie bei der RA einer deutlichen Abnahme der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft gezeigt werden konnte, so gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass es bei diesen Erkrankungen zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität nach der Schwangerschaft kommt.

#### **4.7. Anwendung eines Biologikums bei Konzeption und während der Schwangerschaft**

Alle Schwangerschaften, bei denen in dieser Studie zur Zeitpunkt der Konzeption ein Biologikum angewendet wurde, hatten ein gutes Outcome. Es sind keine Aborte oder Frühgeburten aufgetreten, noch haben die Frauen über Probleme bei der Entwicklung der Kinder berichtet. Damit sind

diese Ergebnisse vergleichbar mit der Literatur.

Bei einer Patientin mit einer Ankylosierenden Spondylitis ist eine intrahepatischen Schwangerschaftscholestase aufgetreten. Diese seltene Erkrankung gehört zu den Lebererkrankungen in der Schwangerschaft. Es kommt zu Juckreiz, Ikterus, Übelkeit und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen bei der Mutter, die Gallensäuren und das Bilirubin sind erhöht. Die Erkrankung geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität für das Kind einher. Wichtig ist der differentialdiagnostische Ausschluss einer Cholezytitis (124). Ein erhöhtes Risiko besteht bei Multiparität, familiärer Disposition, bei Z.n. In-vitro-Fertilization und bei einem erhöhten Alter der Mutter (125). Ein Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen oder der Einnahme eines Biologikums wurde noch nicht beschrieben. Das bei dieser Patientin ein Zusammenhang mit der Ankylosierenden Spondylitis oder der Biologikatherapie besteht, erscheint unwahrscheinlich.

Auf dem Europäischen Rheumatologie Kongress (EULAR) wurde im Juni 2015 in Rom in einem Kurzvortrag über die Ergebnisse zu Schwangerschaften aus dem Deutschen Register zur Biologikatherapie bei erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis („RABBIT“) berichtet (126). Von 95 Schwangerschaften bei 78 Patientinnen standen 51 unter einer Biologikatherapie zum Zeitpunkt der Konzeption. Im Vergleich zu 44 Schwangerschaften bei denen die letzte Biologikatherapie 4 Wochen vor Konzeption stattgefunden hatte oder die noch nie Biologika eingenommen hatten, sind keine erhöhten Abortraten aufgetreten. Mehr als ein Drittel der Patientinnen erhielt in der Schwangerschaft Prednisolon >10mg, bei diesen Patientinnen sind 8 Frühgeburten aufgetreten (4 in der Gruppe ohne Biologika und 4 in der Gruppe mit Biologikaeinnahme zum Zeitpunkt der Konzeption).

Zusammen mit diesen aktuellen Daten aus „RABBIT“ gibt diese Studie einen weiteren Hinweis darauf, dass Biologika bei Anwendung zum Zeitpunkt der Konzeption sicher angewendet werden können. Bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft bleibt die Studienlage weiter unzureichend.

#### **4.8. Auswertung der Schwangerschaften bei Kollagenosen**

Patientinnen mit Kollagenosen wurden auf das Vorhandensein von Anti-Ro(SS-A) -Antikörpern, Anti-La(SS-B) -Antikörpern und Antiphospholipidantikörpern untersucht.

Bei Vorhandensein von Anti-Ro(SS-A) -Antikörpern und Anti-La(SS-B) -Antikörpern besteht das Risiko für die Ausbildung eines neonatalen Lupussyndromes. Kardiale Manifestationen des neonatalen Lupussyndromes umfassen das Auftreten von AV-Blockierungen, QT-Zeit Verlängerungen, Sinusbradykardien und Kardiomyopathien bei den betroffenen Kindern (127). In unserer Studie hatten 2 Kinder kardiale Auffälligkeiten, bei beiden Müttern waren Anti-Ro(SS-A)-Antikörper

und bei einer zusätzlich Anti-La(SS-B)-Antikörper nachweisbar.

Bei dem Kind einer Patientin trat postnatal eine QT-Zeit-Verlängerung auf. Eine weitere Ursache für die QT-Zeit-Verlängerung könnte auch bei der Einnahme von Hydroxychloroquin (HCQ) 200mg/d zu finden sein. Bei der Einnahme von HCQ wurden bereits 2 Fälle von einer QT-Zeit-Verlängerung veröffentlicht (128, 129). Berichte über die Entwicklung einer QT-Zeit-Verlängerung bei Kindern stillender Mütter, die HCQ einnehmen, wurden bisher noch nicht veröffentlicht, jedoch ist ein Zusammenhang nicht auszuschließen. Dafür spricht auch, dass nach Absetzen von HCQ die QT-Zeit-Verlängerung nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Bei der anderen Patientin wurde pränatal der V.a. auf eine Kardiomyopathie gestellt. Postnatal zeigte sich ein Atrialer Septumdefekt (ASD) II° und ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) II°. *Vinet et al.* veröffentlichte kürzlich eine Studie, die das erhöhte Vorkommen von angeborenen Herzfehler, insbesondere Septumdefekten (ASD und VSD) und Klappenfehler, bei Kindern von Müttern mit SLE beschrieb (5,1% im Vergleich zu 1,9% bei der Vergleichsgruppe ohne SLE,  $p < 0,0001$ ) (130). Bei der Patientin in dieser Studie sollte daher ein Zusammenhang des angeborenen Herzfehlers beim Kind mit der Erkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden. In der Studie von *Vinet et al.* wurde das Vorhandensein von Anti-Ro(SS-A) -Antikörpern und Anti-La(SS-B)-Antikörpern nicht überprüft.

Bei beiden Kindern mit einer kardialen Pathologie in unserer Studie ist der Zusammenhang mit der autoinflammatorischen Erkrankung der Mutter nicht ausgeschlossen.

#### **4.8.1. SLE**

Die größte Patientinnengruppe machten in dieser Studie Frauen mit einem SLE aus. Die Ursache dafür mag sein, dass der SLE vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt. Bei über der Hälfte dieser Patientinnen ist eine Komplikation aufgetreten und bei ca. 40% kam es zu einer Aktivierung des SLE. Vergleicht man das Auftreten von Komplikationen bei Patientinnen mit SLE mit allen anderen Patientinnen zusammen, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,020$ ). Wie auch zahlreiche andere Studien nahelegten, so geht der SLE mit erhöhten Risiken für die Mutter und das Kind während der Schwangerschaft einher.

Da eine Aktivierung der Grunderkrankung ernsthafte Folgen für die Mutter bedeuten kann (z.B. die Ausbildung einer Niereninsuffizienz im Rahmen einer Lupusnephritis), wurde noch vor vielen Jahren Frauen mit einem SLE eher von einer Schwangerschaft abgeraten. Mit der Zeit wurden aber immer mehr komplikationslose Schwangerschaften bei Patientinnen mit SLE veröffentlicht. Auch aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten, wodurch Lupuspatientinnen überhaupt erst in die Situation kommen, schwanger zu werden, ist eine Schwangerschaft bei einer Patientin

mit einem SLE heute keine Seltenheit mehr. Es hat sich gezeigt, dass durch eine deutliche Verbesserung der Therapie von Lupuspatientinnen und Fortschritten im perinatalen Management die Abortrate bei Lupuspatientinnen in 40 Jahren von 43% auf 17% gesenkt werden konnte (131).

Da es nicht bei allen Schwangerschaften bei Lupuspatientinnen zu einem Schub kommt, wurden genauere Nachforschungen betrieben, welche Faktoren einen Schub bedingen können bzw. welche Patientinnen in der Schwangerschaft besonders gefährdet sind. *Saavedra et al.* konnte zeigen, dass insbesondere Primigravidität, Z.n. Lupusnephritis und erniedrigtes Komplement mit der Entwicklung eines Schubs in der Schwangerschaft assoziiert sind (77). Eine kleine, kontrollierte Studie an 20 Patientinnen gab außerdem Hinweise darauf, dass das Antimalariamittel Hydroxychlorquin die Schubrate verringern kann (49).

Während der Schwangerschaft sollten aufgrund der erhöhten Risiken regelmäßige Konsultationen bei einem Rheumatologen stattfinden. Als hilfreicher Laborwert zum Erkennen von Krankheitsaktivität hat sich auch in der Schwangerschaft die Bestimmung von anti-dsDNA-Antikörpern und von C3- und C4-Komplementfaktoren bewährt. *Clowse ME* konnte zeigen, dass sowohl eine hohe klinische Aktivität in Kombination mit erniedrigtem Komplement als auch positive anti-dsDNA-Antikörpern mit einem erhöhten Risiko für einen Abort oder eine Todgeburt und eine Frühgeburt einhergehen (132).

Die Komplikationen in dieser Studie bezogen sich auf das Auftreten von schwangerschaftsassozierte Erkrankungen und das Outcome der Schwangerschaft. So trat bei 30% der Patientinnen eine Frühgeburt auf, 11% der Kinder waren hypotroph und es ereignete sich 1 Abort in der Frühschwangerschaft. Andere Studien konnten Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome der Schwangerschaft identifizieren, diese sind Z.n. Lupusnephritis, das Vorliegen eines APS-Syndroms und ein Schub in 6 Monaten vor oder während der Schwangerschaft (103, 104, 133, 134). Auch aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Methodik dieser Studie, konnten keine Faktoren identifiziert werden, die besonders mit dem Auftreten von Komplikationen oder Krankheitsaktivität korrelieren. 2 Patientinnen gaben an, dass es zu Problemen in der Entwicklung ihrer Kinder gekommen sei. Ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung der Mutter ist nicht auszuschließen, die Fälle werden unter 4.5 genauer diskutiert.

Es hat sich gezeigt, dass bei einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem SLE häufiger Komplikationen auftreten, als bei allen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zusammen, die in dieser Studie untersucht worden. Klinisch am bedeutsamsten war bei den Krankheitsaktivierungen Thrombozytopenien, außerdem in Bezug auf das Outcome der Schwangerschaften das Auftreten von Frühgeburtslichkeit.

#### **4.8.2. Kutaner Lupus erythematodes**

Im Vergleich zu den Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem systemischen Lupus erythematodes verliefen die Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem kutanen Lupus erythematodes (CLE) ohne schwere Komplikationen. Es kam zu keinen Frühgeburten oder Aborten, bezüglich des Outcomes kam es nur bei einer Schwangerschaft zu der Geburt eines hypotrophen Kindes. Bei einer weiteren Patientin kam es zum Ausbruch der Krankheit während der Schwangerschaft. Eine Studie von 2013 kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. In dieser Studie wurden erstmalig die Schwangerschaften von Patientinnen mit einem CLE, einem SLE und einer gesunden Vergleichsgruppe verglichen. Im Ergebnis zeigte sich, dass das Outcome der Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem CLE vergleichbar mit der Normalbevölkerung war im Gegensatz zum SLE, bei dem eine erhöhte Rate an Aborten, Kindern mit einer IUGR, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Schnittentbindungen und Aufhalten der Kinder auf der Neonatologie nachgewiesen wurde. Eine weitere interessante Untersuchung dieser Studie zeigt, dass bei Patientinnen mit einem CLE seltener Antiphospholipidantikörper bzw. ein positives Lupusantikoagulant als bei Patientinnen mit einem SLE vorkommen. Bei Vergleich der Antiphospholipidantikörper positiven Patientinnen ergab sich jedoch kein Unterschied zwischen CLE und SLE (135). In unserer Studie waren bei CLE-Patientinnen keine Antiphospholipidantikörper nachweisbar.

Diese Studie zeigt den Verlauf von 7 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem CLE, das Outcome der Schwangerschaften war bis auf die Geburt eines hypotrophen Kindes unauffällig. Zusammen mit den Ergebnissen einer anderen Studie kann man vermuten, dass bei einem kutanen Lupus erythematodes weniger Komplikationen als bei einem Systemischen Lupus erythematodes zu erwarten sind.

#### **4.8.3. Sjögren Syndrom**

Ausgewertet wurden 6 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem Sjögren-Syndrom. Dabei kam es bei 50,0% zu einer Komplikation: 2 entwickelten eine Schwangerschaftsassozierte Erkrankung und eine weitere Patientin hatte eine Frühgeburt.

5 Studien konnten identifiziert werden, die Schwangerschaften bei Sjögren-Syndrom untersucht haben. In 3 Studien wurde eine erhöhte Abortrate nachgewiesen (32, 136, 137). Eine weitere Studie stellte bei 16 Patientinnen mit primärem Sjögren-Syndrom im Vergleich zu 80 Patientinnen der Normalbevölkerung ein niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder fest (33). Zum Verlauf der Grunderkrankung gibt es nur in einer Studie genauere Angaben, bei Priori et al. wird ein Hinweis darauf gegeben, dass es im ersten Jahr nach der Schwangerschaft zu einem milden Schub der Erkrankung kommen kann (138).



In dieser Studie wurde bei 3 Patientinnen das Sjögren-Syndrom erst in der Schwangerschaft diagnostiziert. Bei einer Patientin davon ergab sich eine Therapienotwendigkeit mit Prednisolon aufgrund einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Eine leukozytoklastische Vaskulitis ist häufigste Form der Vaskulitis im Bereich der Haut, es kommt zu Ablagerungen von Immunkomplexen an der Gefäßwand. Sie kann primär oder im Rahmen anderer Erkrankungen wie beispielsweise Kollagenosen auftreten. Klinisch imponiert die leukozytoklastische Vaskulitis als palpable Purpura, die von petechialen Makulae bis hin zu ausgedehnten Nekrosen reichen kann (139).

Bei jeweils 3 Patientinnen sind außerdem eine Sicca-Symptomatik und Arthralgien während der Schwangerschaft aufgetreten, diese wurden jedoch nicht als Therapiebedürftig eingeschätzt.

Zusammenfassend kann zu den ausgewerteten Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem primären Sjögren-Syndrom gesagt werden, dass es bei 50% zum Auftreten von Komplikationen (Frühgeburt, HELLP-Syndrom und Gestationsdiabetes) gekommen ist. Hinsichtlich der Grunderkrankung war nur bei einer Patientin eine Therapieeinleitung notwendig, sonst war bei 50% eine milde Symptomatik mit Sicca und Arthralgien aufgetreten.

#### **4.8.4. Systemische Sklerose**

In die Auswertung dieser Studie konnten auch 3 Schwangerschaften bei 2 Patientinnen mit einer Systemischen Sklerose eingeschlossen werden. Dabei ist es bei keiner Patientin zu einer Aktivierung der Grunderkrankung gekommen. Bei einer Patientin ist jedoch eine schwere Komplikation aufgetreten. Die Schwangerschaft musste aufgrund pathologischer Dopplerwerte in der 28. SSW beendet werden. Das Kind der Frau ist weiterhin durch eine Bronchopulmonale Dysplasie beeinträchtigt. Bei dieser Patientin wurde nach der Schwangerschaft eine Gerinnungsstörung diagnostiziert, es muss also angenommen werden, dass die Frühgeburtlichkeit auch mit der Gerinnungsstörung in Zusammenhang stand.

Die meisten Studien zu Schwangerschaften bei Systemischer Sklerose beruhen auf kleineren, retrospektiven Analysen, in diesen wurde, wie auch bei anderen Kollagenosen, für die Systemische Sklerose eine erhöhte Rate an Kindern mit einer IUGR sowie Frühgeburtlichkeit angegeben (106, 140, 141). Chakravarty et al. veröffentlichte 2008 eine Bevölkerungsbasierte Studie, bei der insgesamt 504 Schwangerschaften bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose analysiert wurden (34). Es zeigte sich auch hier ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit IUGR. Außerdem war bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (inkl. Präeklampsie) im Vergleich zur Kontrollgruppe um das 2fache erhöht.

In Bezug auf die Grunderkrankung wird von einer Besserung der Raynaud-Symptomatik und dem Auftreten von akralen Ulzerationen berichtet (106, 140). Dies könnte damit in Verbindung stehen, dass in der Schwangerschaft eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und des zirkulierenden

Blutvolumens stattfindet, bei gleichzeitiger Minderung des peripheren Widerstandes (66). Zusätzlich kommt es bei Patientinnen mit einer Systemischen Sklerose häufiger zu einer Verschlechterung des gastro-ösophagealen Refluxes (140). Da allgemein während der Schwangerschaft häufiger ein gastro-ösophagealer Reflux auftritt (142), könnte auch dieses Phänomen mit physiologischen Veränderungen der Schwangerschaft erklärbar sein und nicht unbedingt auf eine erhöhte Krankheitsaktivität zurück gehen. Dass es bei der Systemischen Sklerose eher nicht zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung kommt, wurde in einer Studie von *Ostensen et al.* vermutet. Hier wurde angegeben, dass das Risiko für eine renale Krise, einer ernsthaften Komplikation der systemischen Sklerose, während der Schwangerschaft nicht erhöht ist (143). Die 3 Schwangerschaften bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose, über die wir in dieser Studie berichten können, verliefen analog zu den Berichten aus der Literatur, ohne eine schwere Aktivierung der Grunderkrankung ab. Bei der aufgetretenen Komplikation ist ursächlich auch eine Gerinnungstörung zu vermuten.

#### **4.8.5. Sonstige Kollagenosen**

3 Schwangerschaften bei Patientinnen mit sonstigen Kollagenosen konnten in diese Auswertung einbezogen werden. Bei diesen Schwangerschaften bei 2 Patientinnen mit einer undifferenzierten Kollagenose (UCTD) und bei 1 Patientin mit einer Mischkollagenose (MCTD) sind weder Komplikationen aufgetreten noch ist es zu einer Aktivierung der Grunderkrankung gekommen.

Bei der MCTD finden sich überlappend Symptome, die auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen vorkommen. Daher spricht man auch von einem Overlap-Syndrom. Für die Diagnosestellung ist die Abgrenzung zu anderen Kollagenosen sehr wichtig. Wie bei allen Kollagenosen können positive Antinukleäre-Antikörper nachgewiesen werden. In der ENA-Differenzierung zeigen sich typischerweise Anti-U1-RNP-Antikörper, der Nachweis dieser Antikörper ist sehr spezifisch. Als Symptome zeigen sich häufig ein Raynaud-Symptom, eine Polyarthritiden, ein Lungenbefall mit der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, ösophageale Motilitätsstörungen und Myositiden. Auch SLE-typische Hautveränderungen und eine Sicca-Symptomatik können auftreten (10).

Das klinische Spektrum bei MCTD ähnelt sehr häufig der Systemischen Sklerose. Eine Studie verglich das Outcome von 12 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer Systemischen Sklerose mit 8 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer MCTD (144). Wenngleich auch in dieser Studie nur sehr geringe Fallzahlen vorlagen, so wurde hier für MCTD eine hohe Rate an Frühgeburten (37%) und SGA-Kindern (63%) berichtet. Der Vergleich mit der Systemischen Sklerose erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Bei 2 der Patientinnen mit einer MCTD kam es zu einem Schub der Arthritiden.

Obwohl die Schwangerschaft bei einer Patientin mit einer MCTD in unserer Studie komplikationslos und ohne Aktivierung der Grunderkrankung verlaufen ist, sollte aufgrund der klinischen Ähnlichkeit mit anderen Kollagenosen und aufgrund von Berichten aus der Literatur bei schwangeren Patientinnen mit MCTD auf das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen und Krankheitsaktivierung besonders geachtet werden.

Der Diagnose „undifferenzierte Kollagenose“ (UCTD) wird gestellt, wenn typische Symptome und Laborbefunde einer Kollagenose vorliegen, jedoch die Diagnosekriterien für eine bestimmte Kollagenose nicht erfüllt sind. Eine undifferenzierte Kollagenose kann mit der Zeit in eine spezifische Kollagenose-Form übergehen. Eine italienische Studie wertete das Outcome und den Verlauf von 55 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer UCTD aus und analysierte im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen mit einer UCTD, ob es während oder kurz nach der Schwangerschaft zur Entwicklung einer spezifischen Kollagenose-Form gekommen ist (145). Das Outcome war vergleichbar mit der Normalbevölkerung. Es zeigt sich jedoch eine erhöhte Rate an Krankheitsaktivierung während der Schwangerschaft (30%) im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen mit UCTD, die in einer definierten Zeitspanne von 15 Monaten seltener Krankheitsaktivität entwickelten (11%). Von den schwangeren Patientinnen, bei denen es zu Krankheitsaktivität gekommen war, entwickelten nach der Schwangerschaft 4 Patientinnen eine RA und 2 einen SLE. Bei beiden Patientinnen in unserer Studie erfolgte die Vorstellung in der Rheumaambulanz nur während der Schwangerschaft, danach sind sie nicht mehr erschienen. Daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es im Zusammenhang mit der Schwangerschaft zu der Entwicklung einer definitiven Kollagenose gekommen ist.

Die Studienlage gibt jedoch einen Anhalt dafür, dass bei UCTD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schubes besteht.

#### **4.9. Auswertung der Schwangerschaften bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen**

##### **4.9.1. RA**

In dieser Studie wurden der Verlauf und das Outcome von 8 Schwangerschaften bei Patientinnen mit RA ausgewertet. Es ist bei 3 Schwangerschaften (37,5%) zu einer Krankheitsaktivierung gekommen, die eine Therapieeinleitung bzw. -intensivierung notwendig machte. Außerdem sind bei 2 Schwangerschaften (25,0%) Komplikationen aufgetreten, diese waren ein Frühabort und eine Frühgeburt bei Präeklampsie mit der Geburt eines hypotrophen Kindes.

In der Literatur gab es bereits vor vielen Jahren Veröffentlichungen, die eine Besserung der Symptomatik während der Schwangerschaft zeigten (121, 146). 2 Studien aus den letzten Jahren konnten

dies bestätigen, jedoch war der Effekt nicht so hoch wie in älteren Studien angenommen. Barrett et al. Veröffentlichte 1999 eine prospektive Studie von 140 Patientinnen mit RA. Anhand von Fragebogen konnte eine signifikante Abnahme der Behinderung durch die rheumatische Erkrankung während der Schwangerschaft verzeichnet werden, bei 16% kam es zu einer kompletten Remission. Nach der Geburt kam es zu einer signifikanten Zunahme der geschwollenen Gelenke im Vergleich zur Schwangerschaft (120). In der PARA-Studie (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis) konnte anhand des Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) bei 84 Patientinnen ein signifikanter Rückgang der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft gezeigt werden. Bei 39% kam es postpartum zu einem mindestens moderaten Schub (35).

Ebenfalls mit den Daten der PARA-Studie wurde beschrieben, dass es bei Frauen, bei denen keine Autoantikörper (in diesem Fall Rheumafaktoren und ACPA) nachweisbar sind, häufiger zu einer Verbesserung der RA-Symptomatik während der Schwangerschaft kommt, als bei Frauen, die positive Rheumafaktoren und/oder ACPAs besitzen (147).

Bei den untersuchten Schwangerschaften in unserer Studie waren nur bei einer Patientin mit einer RA weder Rheumafaktoren noch ACPA's nachweisbar. Bei dieser Patientin kam es im 1. Trimenon zu einem Arthritis Schub, der einen stationären Aufenthalt sowie die Einleitung einer Prednisolontherapie notwendig machte. Eine Therapie hatte zuvor nicht stattgefunden. Die Erstvorstellung erfolgte während der Schwangerschaft.

Dass es in unserer Studie bei fast 40% der Patientinnen zu einem Schub der RA gekommen ist, mag ein zufälliges Ergebnis aufgrund der geringen Patientenzahlen sein, belegen doch zahlreiche Studien, dass es häufig zu einer Symptomverbesserung kommt. Das Ergebnis dieser Studie zeigt aber, dass auch bei der RA während der Schwangerschaft mit einem Schub gerechnet werden muss. Die Krankheitskontrolle ist letztendlich auch wichtig für das Outcome. In der subjektiven Wahrnehmung der Patientinnen gaben aber 5 von 7 Patientinnen eine Verbesserung während der Schwangerschaft, 1 Patientin gab keinen Unterschied an und nur 1 Patientin eine Verschlechterung, diese Patientin hatte einen stationären Aufenthalt in der 11. SSW aufgrund eines Arthritis schubes.

In größer angelegten, teilweisen Bevölkerungsbasierten Studien konnte gezeigt werden, dass Schwangerschaften bei Frauen mit RA mit vermehrten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen verbunden sind. Dazu gehört ein leicht erhöhtes Risiko für Aborte (148), ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (36, 107), Sectio caesaria (37, 107) und die Geburt eines Kindes mit einem geringen Geburtsgewicht (36). Allgemein bekommen Frauen mit einer RA leichtere Kinder im Vergleich zu Kontrollen ohne RA (37). De Man YA konnte zeigen, dass ein negativer Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Geburtsgewicht besteht, das heißt das bei hoher

Krankheitsaktivität das Geburtsgewicht kleiner ausfällt. Im Gegensatz dazu ist bei geringer Krankheitsaktivität das Outcome vergleichbar mit der Normalbevölkerung (149). Bharti et al. konnte 2015 bestätigen, dass eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere zu Beginn der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtslichkeit und hypotrophen Kindern assoziiert ist (150).

#### **4.9.2. Juvenile Idiopathische Arthritis**

3 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer Juvenilen Idiopathischen Arthritis im Erwachsenenalter wurden in dieser Studie ausgewertet. Bei einer Patientin kam es zu einer relevanten Aktivierung der Grunderkrankung nach Absetzen des Biologikums Etanercept. Bei einer anderen Patientin kam es zu einer spontanen Frühgeburt in der 36+4 SSW.

Die Studienlage zu Schwangerschaften bei Frauen mit einer JIA ist eher gering. Es konnte eine australische Studie identifiziert werden, die aus dem Geburtenregister das Outcome von 78 Geburten bei Frauen mit einer JIA im Vergleich zur allen anderen Geburten in diesem Zeitraum ausgewertet. Es zeigte sich eine erhöhte Rate an Schnittentbindungen (63%), Frühgeburten (25,6%), Präeklampsien und postpartalen Blutungen bei Frauen mit einer JIA im Erwachsenenalter (151). In einer Studie von *Ostensen et al.* auf Basis von Befragungen, wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Rate an Aborten bei Frauen mit JIA angegeben (152). Zur Krankheitsaktivität gibt es eine ältere Studie auch von *Ostensen et al.* Auf Basis einer retrospektiven Datenanalyse von 76 Schwangerschaften wurde berichtet, dass es bei Frauen mit einer inaktiven Erkrankung nicht zu einer Reaktivierung durch die Schwangerschaft gekommen ist. Bei Patientinnen mit einer milden bis hoch-aktiven Erkrankung, erfolgte in den meisten Fällen eine Besserung der Symptomatik (153). In einer retrospektiven und prospektiven Studie von derselben Autorin, die Schwangerschaften bei Patientinnen mit AS, PSA und JIA auswertete, kam es auch bei einer inaktiven Erkrankung zu keiner Aktivierung und bei 60% der bei Konzeption aktiven Patientinnen trat eine Besserung ein (39). Der Verlauf bei der JIA scheint der RA sehr ähnlich zu sein.

Mit unserer Studie können 3 weitere Schwangerschaften bei Patientinnen mit JIA berichtet werden. Es sind keine schweren Komplikationen wie sehr frühe Frühgeburten oder Aborte, noch schwangerschaftsassozierte Erkrankungen aufgetreten. Bei einer Patientin kam es zu einer therapierelevanten Aktivierung der Erkrankung.

Da alle bisher veröffentlichten Daten auf retrospektiven Analysen basieren, wären prospektive Studien wünschenswert, um validere Aussagen zum Verlauf und Outcome von Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer JIA im Erwachsenenalter treffen zu können.

#### **4.9.3. Spondyloarthritiden**

2 Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer Psoriasisarthritis (PsA) wurden ausgewertet. Bei beiden Patientinnen sind massive Gelenkbeschwerden in der Schwangerschaft aufgetreten. Die

Beschwerdezunahme erfolgte jeweils nach dem Absetzen des Biologikums. Bei der 1. Patientin erfolgte nach einem stationären Aufenthalt bei Exazerbation der PsA die Einleitung einer Therapie mit Ciclosporin, die Entbindung erfolgte vorzeitig in der 35. SSW aufgrund unerträglicher Gelenkbeschwerden. Die 2. Patientin wendete aufgrund massiver Beschwerden bei Absetzen von Etanercept das Biologikum selbstständig weiter an. Die Vorstellung in der Rheumaambulanz erfolgte erstmalig in der 23. SSW mit akzeptablen Beschwerden unter Etanercept. Beide Patientinnen wurden per Sectio cesaria entbunden. Nach der Entbindung kam es bei beiden Patientinnen zu einer deutlichen Zunahme der Beschwerden, sodass die Biologika-Therapie erneut begonnen wurde.

Die Studienlage zu PsA in der Schwangerschaft ist sehr gering. Ostensen et al. beschrieb die Verbesserung oder Remission bei 80% (39). McHugh stellte 1989 die Vermutung auf, dass eine Schwangerschaft eine Psoriasisarthritis auslösen kann. In seiner Studie war bei 8 von 33 Patientinnen die Erkrankung während oder kurz nach der Schwangerschaft ausgebrochen (154). 2002 wurde eine Studie veröffentlicht, die jedoch eine Minderung des Risikos für die Entwicklung einer Arthritis bei Psoriasis im Vergleich zur reinen Psoriasis durch Schwangerschaft beschrieb (155). Mit unserer Studie können wir die Fälle von 2 Schwangerschaften bei Frauen mit einer PsA aufzeigen, bei denen es zu einer massiven Beschwerdezunahme nach Absetzen des Biologikums zu Beginn der Schwangerschaft gekommen ist. Der Einsatz eines TNF $\alpha$ -Blockers bei der PsA setzt einen schweren Verlauf und/oder die fehlende Wirkung eines DMARD's voraus (156). Es bleibt also bei beiden Patientinnen unklar, ob die Krankheitsaktivierung eine Folge der Schwangerschaft war und/oder aufgrund des Absetzens des Biologikums bei einer schweren Verlaufsform der PsA erfolgt ist. Da aktuell der Einsatz von Biologika in der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, sollte bei Absetzen eines Biologikums evaluiert werden, ob stattdessen ein DMARD, welches in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann (bei der PsA bspw. Sulfasalazin plus Folsäure) angewendet wird.

Nach dem Absetzen des Biologikums kam es auch bei 2 Patientinnen mit einer Ankylosierenden Spondylitis (AS) zu einer Aktivierung der Grunderkrankung. Es konnten 4 Schwangerschaften bei Frauen mit einer AS für diese Studie ausgewertet werden. Komplikationen sind bis auf eine Schwangerschaftscholestase keine aufgetreten, das Outcome der Schwangerschaften war unauffällig.

In der Literatur konnte im Gegensatz zur RA bei der AS kein starker Effekt der Schwangerschaft auf die Grunderkrankung festgestellt werden. *Ostensen et al.* veröffentlichte 2004 eine Studie, die 10 schwangere Patientinnen mit RA mit 9 Patientinnen mit AS verglich. Im Vergleich zur RA gaben die Patientinnen mit AS deutliche höhere Schmerzscores während der Schwangerschaft an,

im 2. Trimenon wurden die höchsten Scores erzielt, im 3. die niedrigsten (114). Eine andere Studie der Autorin zeigte bei 80% der AS Patientinnen keine Änderung der Symptomatik oder eine Verschlechterung (39). Auch *Förger et al.* beschrieb persistierende Schmerzen bei 10 Patientinnen mit AS im Vergleich zu vor der Schwangerschaft (157). Bei *Lui et al.* hingegen, der eine Studie an 35 Patientinnen veröffentlichte, gaben 51% eine Verbesserung der Beschwerden an, jedoch bezog sich die Verbesserung v.a. auf Schmerzen, an der Steifheit der Wirbelsäule hatte sich wenig geändert (122).

Ein negativer Effekt auf das Outcome der Schwangerschaft wurde bei der AS bisher nicht beobachtet. Eine hohe Rate an Kaiserschnitten wird aus mütterlicher Indikation jedoch angegeben (38, 114, 115).

In unserer Studie gaben 3 von 4 Patientinnen an, dass es zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung während der Schwangerschaft gekommen ist. Wenngleich bisher nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zu Schwangerschaften bei Frauen mit einer AS vorliegen, so scheint auch mit den Ergebnissen dieser Studie, dass es eher nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik wie bei der RA kommt. Das Outcome der Schwangerschaft wird in unserer Studie und in der Literatur als unauffällig angegeben.

Schmerzen im unteren Rücken, wie sie bei der AS vorkommen, treten häufig auch bei gesunden Schwangeren auf. Durch hormonelle Veränderung und das Gewicht des vergrößerten Uterus kommt es während der Schwangerschaft zu einer verstärkten Lordose der Lendenwirbelsäule (LWS) und zu einer Anteversion des Beckens. Dadurch entsteht eine stärkere mechanische Belastung des Iliosakralgelenkes (ISG), aufgrund hormoneller Faktoren verlieren auch die Bänder an Festigkeit. In einer Studie an 30 Frauen im 8. Schwangerschaftsmonat wurde von 76% Schmerzen im lumbosacralen Bereich angegeben, eine Beeinträchtigung des ISG's wurde nach einem Provokationstest bei 36% der Frauen angegeben (158).

In der Literatur und in unserer Studie wurde für die Mehrheit der Patientinnen mit AS eine Verschlechterung der Symptomatik während der Schwangerschaft angegeben. Als mögliche Ursache dafür müssen auch biomechanische Veränderungen des Beckens während der Schwangerschaft beachtet werden.

#### **4.9.4. SAPHO-Syndrom**

Der Begriff SAPHO ist ein Akronym und steht für Synovitis, Akne, Pustolosis, Hyperostosis und Osteitis. Damit werden die wichtigsten Symptome dieses Krankheitsbildes beschrieben. Es kommt also zu osteoartikulären Manifestationen wie Osteitiits an der vorderen Thoraxwand und seltener auch an der Wirbelsäule und zu Hautmanifestationen wie palmoplantarer Pustolosis. Auch eine Arthritis kann entstehen. Die Prävalenz wird mit 1-4/10.000 bei Kaukasiern beschrieben (159).

Bisher gibt es nur 2 Fallbeschreibungen einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem SAPHO-Syndrom (160, 161). Ein Fall beschreibt die Schwangerschaft bei einer 29-jährigen Patientin im Jahr 1992 in Frankreich. Bei der Patientin kam es zu einer Verbesserung der Symptomatik während der Schwangerschaft, mit einem Rückgang der cutanen Manifestationen und der subjektiven Gelenkbeschwerden. Die Therapie mit Indomethacin wurde während der Schwangerschaft pausiert. Die Patientin bekam in der 37.SSW ein leicht untergewichtiges Mädchen mit 2430g. Bei der pathologischen Aufarbeitung der Plazenta wurden Anzeichen einer Ischämie entdeckt.

Der 2. Fall stammt ebenfalls aus Frankreich aus dem Jahr 2006. Auch in diesem Fall trat kein Schub der Erkrankung während und kurz nach der Erkrankung auf. Die Geburt erfolgte in der 41. SSW. Sie wurde bei eingeschränkten Herztönen vaginal-operativ beendet. Das entbundene Mädchen war 3240g schwer und nach kurzer neonatologischer Therapie entwickelte es sich gut.

Mit unserem Ergebnis kann ein weiterer Fall einer Schwangerschaft bei einem SAPHO-Syndrom dargestellt werden. Auch bei diesem Fall kam es zu keinem ernsthaften Krankheitsschub während der Schwangerschaft. Jedoch kam es bei dieser Patientin nach der Entbindung sowohl bei der 1. als auch bei der 2. Schwangerschaft zu einer leichten Aktivierung.

Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur wird in Tab. 23 deutlich.

**Tab. 23: Vergleich der bisher veröffentlichten Schwangerschaften bei SAPHO-Syndrom mit eigenem Ergebnis**

	Pons, J.-C. et al. 1996*	Ha, D.E. et al. 2006*	eigenes Ergebnis 2015*
Alter (in Jahren)	29	27	31
Gravidität während Schwangerschaft:	keine Angabe	2.	2.
Medikation	keine	keine	Paracetamol b.B.
Symptome	Rückgang der cutanen Symptome, leichte Be- schwerden im Bereich des SIG, insgesamt subjektive Symptomverbesserung	keine Gelenkbeschwerden, geringfügige Verbesserung der Hauterscheinungen	Morgensteifigkeit, Arthral- gien, Schmerzen im Bereich des SIG, insgesamt subjek- tive Symptomverbesserung
Geburt:			
Gestationsalter (in SSW)	37.	41.	40.
Geburtsmodus	Sectio cesaria	vaginal	Sectio cesaria
Geburtsgewicht (in g)	2430	3240	3880

\* Jahr der Veröffentlichung

Die Fallzahl von insgesamt 3 Schwangerschaften ist zu klein, um Aussagen für weitere Fälle treffen zu können. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bisher keine ernsthaften Komplikationen und schwere Krankheitsschübe in der Schwangerschaft aufgetreten sind.

Es bleibt weiterhin wichtig, Schwangerschaften bei seltenen Erkrankungen zu beobachten und



wissenschaftlich zu analysieren. Eine gute Möglichkeit stellt das Schwangerschaftsregister Rheikiss des Deutschen Rheumaforschungszentrums und des Rheumazentrums Rhein Ruhr dar, welches als prospektives Schwangerschaftsregister in ganz Deutschland dienen soll und im September 2015 startete.

#### **4.10. Auswertung der Schwangerschaften bei sonstigen Erkrankungen**

##### **4.10.1. Cogan-Syndrom**

Ein Cogan-Syndrom ist eine Erkrankung ungeklärter Genese. Es wird bisher von einer autoimmunen Genese ausgegangen. Es kommt bei dieser Erkrankung zu dem gleichzeitigen Auftreten von okulären und vestibuloaurikulären Symptomen wie Keratitis, Hörminderung und Schwindel. Zusätzlich können auch systemische Manifestationen in Form von Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgien und Myalgien auftreten (162).

Der Fall einer 31-jährigen Patientin mit einem Cogan-Syndrom bildet eine weitere Fallbeschreibung der Schwangerschaft dieses seltenen Krankheitsbildes. Bei unserer Patientin war das Outcome der Schwangerschaft völlig unauffällig und es trat nur eine leichte Aktivierung im 2. Trimenon auf. Bei 3 in der Literatur beschriebenen Fällen kam es bei 1 Fall zu keiner Änderung der Symptome, in 1 Fall zu dem Auftreten einer interstitiellen Keratitis in der 12. SSW und bei dem 3. Fall zu einer subjektiven Verbesserung der visuellen und auditiven Symptome. Als Parameter für das Outcome wurde das Geburtsgewicht angegeben, dieses lag immer über 2500g und war damit unauffällig (161).

Damit ergibt sich aus den bisher veröffentlichten Fällen und unserem Fall die Aussage, dass in den beobachteten Schwangerschaften bei einem Cogan-Syndrom keine Komplikationen in Form von einer schwerwiegenden Symptomverschlechterung und einer Auswirkung auf das Schwangerschaftsoutcome aufgetreten sind.

##### **4.10.2. Sarkoidose**

Die Sarkoidose ist eine Erkrankung unklarer Ätiologie bei der es zum Auftreten nicht-verkäsender, epitheloidzelliger Granulome kommt. Sie kann den gesamten Körper betreffen, manifestiert sich aber am häufigsten an der Lunge. Die Akute Sarkoidose wird auch als Löfgren-Syndrom bezeichnet, bei der es zum gleichzeitigen Auftreten einer bilhilären Lymphadenopathie der Lunge, Erythema nodosa und einer Sprunggelenksarthritis kommt. Die Sarkoidose tritt in ca. 40/100.000 Fällen auf (163).

2015 wurde eine großangelegte retrospektive Bevölkerungsstudie veröffentlicht, die 678 Fälle von Sarkoidose in der Schwangerschaft mit 7.094.400 Kontrollen aus 8 Jahren verglich. Dabei konnte

gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Sarkoidose häufiger Präeklampsie, tiefe Venenthrombosen, Lungenarterienembolien und Frühgeburten auftraten (164). Bei der Patientin aus unserer Studie sind keine Komplikationen in der Schwangerschaft aufgetreten.

Zum Verlauf der Grunderkrankung finden sich bisher nur Fallberichte, dabei wird sowohl von einer Verbesserung, als auch einer Verschlechterung der Symptome berichtet (165). In unserem Fall kam es zum Auftreten von Beschwerden in den Sprunggelenken, die keiner Therapie bedurften. Damit kann von einem weiteren Fall einer unkomplizierten Schwangerschaft bei einer Patientin mit Sarkoidose berichtet werden.

#### **4.11. Schlussfolgerung**

In dieser retrospektiven Studie wurden 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen analysiert.

Die Fertilität, gemessen anhand der TTP (Zeitpunkt bis zur Konzeption), war allgemein nicht eingeschränkt.

Bei ca. einem Drittel der Patientinnen kam es zu einer Krankheitsaktivierung während der Schwangerschaft, diese trat am häufigsten im 2. Trimenon auf. Krankheitsaktivierung war assoziiert mit dem Absetzen eines Medikamentes im 1. Trimenon. Die Reduktion oder das Absetzen der Medikation bei Eintritt der Schwangerschaft sollte in jedem Einzelfall gut überlegt sein. Es empfiehlt sich vorher eine anhaltende Remission von mindestens 6-12 Monate. Die Einnahme des Medikaments Hydroxychloroquin beim SLE scheint von Vorteil während der Schwangerschaft zu sein. Bei der Einnahme eines Biologikums bei Konzeption war das Outcome der Schwangerschaft nicht beeinträchtigt, jedoch ist es bei vielen Patientinnen nach dem Absetzen zu einem Schub der Erkrankung gekommen. Bei einem hohen Risiko für eine Reaktivierung der Erkrankung nach dem Absetzen eines Biologikums sollte evaluiert werden, ob während der Schwangerschaft auf ein geeignetes DMARD umgestellt werden kann.

Die aufgetretenen Krankheitsschübe waren in den meisten Fällen eher mild und machten keine Krankenhausaufenthalte notwendig. Beim SLE kam es auch zum Auftreten von Thrombozytopenien, diese gehen mit erhöhten Risiken für das Outcome der Schwangerschaft und die Entbindung einher.

Bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen sollte insbesondere nach der Schwangerschaft auf eine Krankheitsaktivierung geachtet werden.

Frühgeburlichkeit und schwangerschaftsassozierte Erkrankungen stellten die häufigsten Komplikationen in dieser Studie dar. Die Frühgeburtenrate war doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung, beim SLE sogar dreifach so hoch. Da Frühgeburlichkeit mit vielen Risiken für das

Kind einhergeht, sollten präventive Maßnahmen einen hohen Stellenwert in der Betreuung schwangerer Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besitzen.

Allgemein sind bei Schwangerschaften von Patientinnen mit einem SLE signifikant häufiger Komplikationen aufgetreten, als bei allen anderen Erkrankungen zusammen. Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem Hautlupus verliefen im Gegensatz dazu ohne schwere Komplikationen.

Die Kinder von Patientinnen mit Kollagenosen waren signifikant kleiner und leichter als die Kinder von Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. Bei 3 Kindern von Patientinnen mit Kollagenosen wurden außerdem Störungen in der Entwicklung beschrieben, bei diesen ist ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht auszuschließen. Es gibt also Hinweise darauf, dass Kinder von Patientinnen mit Kollagenosen auch Beeinträchtigungen zeigen können.

Zusammenfassend hat diese Studie gezeigt, dass trotz einer hohen Lebendgeburtenrate bei Schwangerschaften von Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vermehrt Komplikationen auftreten. Eine engmaschige Betreuung unter Zusammenarbeit von Rheumatologen und Geburtshelfern ist dabei empfehlenswert.

## Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2015.
2. Müller-Ladner U, Meier F, Wöhrle R, Ruß A. Rheumatologie XXS pocket: Börm Bruckmeier Verlag; 2013.
3. Minden K, Niewerth M, Ganser G, Schöntube M, Zink A. Erwachsene mit juveniler idiopathischer Arthritis - Krankheitsfolgen und Versorgungssituation. *Akt Rheumatol.* 2002;27(05):247-52.
4. Schmidt KL, Largiadèr F, Sturm A, Wicki O. Checkliste Rheumatologie. 2012. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 4. Auflage. Checklisten der aktuellen Medizin.
5. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, Limburg P, Gmelig-Meyling F, Kater L, Kallenberg C. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1995;345(8965):1595-9.
6. Sticherling M. Kutaner Lupus erythematoses und Hautveränderungen beim systemischen Lupus erythematoses. *Z Rheumatol.* 2013;72(5):429-35.
7. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Hautmanifestationen des Lupus erythematoses. *Z Rheumatol.* 2011;70(3):213-27.
8. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2002.
9. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier GmbH; 2008.
10. Schultz O. Kollagenosen. *Klinikmanual Innere Medizin: Springer Berlin Heidelberg;* 2010. p. 575-85.
11. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, Straub RH. Estrogens and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1089:538-47.
12. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999;876:131-43; discussion 44.
13. Skomsvoll JF, Ostensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *The Journal of rheumatology.* 2001;28(10):2310-4.
14. Vinet E, Clarke AE, Gordon C, Urowitz MB, Hanly JG, Pineau CA, Isenberg D, Rahman A, Wallace D, Alarcon GS, Bruce I, Petri M, Dooley MA, Kalunian K, Maddison P, Aranow C, van Vollenhoven R, Bernatsky S. Decreased live births in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research.* 2011;63(7):1068-72.
15. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Parity in patients with chronic inflammatory arthritides childless at time of diagnosis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2012;41(3):202-7.
16. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research.* 2012;64(5):668-74.
17. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford, England).* 2011;50(6):1162-7.
18. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1517-21.
19. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36(1):7-14.
20. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2014.
21. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
22. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2009;38(5):375-80.
23. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2007;33(2):237-52, v.

24. 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. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):2060-8.
25. Salomonsson S, Strandberg L. Autoantibodies associated with congenital heart block. *Scandinavian journal of immunology*. 2010;72(3):185-8.
26. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110(12):1542-8.
27. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P, Respondek-Liberska M, Freund MW, Mellander M, Bartrons J, Gardiner HM. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124(18):1919-26.
28. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, Friedman D, Llanos C, Piette JC, Buyon JP. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.
29. Specker C. Antiphospholipidsyndrom. *Z Rheumatol*. 2007;66(1):41-53.
30. Fischer-Betz R, Späthling-Mestekemper S. Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol*. 2013;72(7):669-82.
31. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
32. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferrazzani S, De Carolis MP. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):103-7.
33. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(9):1612-7.
34. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):927-34.
35. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1241-8.
36. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, Ekblom A, Sorensen HT, Stephansson O. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *Journal of internal medicine*. 2010;268(4):329-37.
37. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(2):355-9.
38. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(1):120-4.
39. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 1992;28(3-4):235-7.
40. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, Shaw GM, Carmichael SL. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(6):499-506.
41. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(2):161-6.
42. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):485-90.
43. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, Mirrasoul N, Salas E, Luo YJ, Jones KL, Chambers CD, Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research G. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2085-94.
44. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet*. 1999;86(3):237-41.

45. 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(3):588-96.
46. Khera KS. Teratogenicity studies with methotrexate, aminopterin, and acetylsalicylic acid in domestic cats. *Teratology*. 1976;14(1):21-7.
47. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):705-14.
48. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, Pellegrin JL, Boukerrou M, Blanco P, Lazaro E. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015.
49. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, Albuquerque EM, Jesus NR. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4.
50. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunologic research*. 2014;60(2-3):184-92.
51. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S1-Leitlinie: Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2013.
52. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2008;25(2):271-5.
53. Hashkes PJ. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Teratogenic Effect of Azathioprine (Imuran). *The Journal of pediatrics*. 2015;166(5):1139.
54. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(7):647-54.
55. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's health (London, England)*. 2010;6(3):431-40; quiz 41-2.
56. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplantation proceedings*. 1997;29(5):2480.
57. Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1985;5(1):60-3.
58. Freissmuth M. *Biologika. Pharmakologie & Toxikologie. Springer-Lehrbuch: Springer Berlin Heidelberg*; 2012. p. 88-94.
59. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
60. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1317:32-8.
61. Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC medicine*. 2013;11:174.
62. Fischer-Betz RE, Schneider M. *Biologika in Schwangerschaft und Stillzeit. Z Rheumatol*. 2010;69(9):780-7.
63. Robert Koch Institut. Schutzimpfung gegen Masern: Häufig gestellte Fragen und Antworten 2015 [Accessed September 5, 2015 at [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ-Liste\\_Masern\\_Impfen.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ-Liste_Masern_Impfen.html)].
64. Röther E, Röther J, Peter HH. *Kriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen* 2012; 5. Auflage.

65. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006;4(2):295-306.
66. Haag P, Hanhart N, Müller M. *Gynäkologie und Urologie*. Breisach am Rhein 2012/13.
67. Langer HE. Prednisolon-Äquivalent 2012 [Accessed October 12, 2015, at <https://www.rheuma-online.de/a-z/p/prednisolon-aequivalent/>].
68. Obladen M, Maier RF. *Neugeborenenintensivpflege*. Berlin Heidelberg 2011.
69. M. V, C. F, al ODe. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtsh Frauenheilk*. 2006;66:956–70.
70. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):899-907.
71. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human reproduction update*. 2012;18(1):29-43.
72. Zhao C, Zhao J, Huang Y, Wang Z, Wang H, Zhang H, Xu H, Yang N. New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clinical rheumatology*. 2013;32(6):815-22.
73. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, Janssen M, van den Brink HR, Dijkmans BA. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347(8998):347-52.
74. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):315-9.
75. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(9):1014-9.
76. Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(5):1067-71.
77. Saavedra MA, Sanchez A, Morales S, Navarro-Zarza JE, Angeles U, Jara LJ. Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):180-5.
78. Xu X, Liang MY, Wang JL, Chen S. Clinical features and outcome of pregnancy with SLE-associated thrombocytopenia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015:1-6.
79. Rath W, Bergmann F. Blutgerinnungsstörungen in der Schwangerschaft. *Gynäkologe*. 2009;42(11):877-90.
80. Buss L, Tolstrup J, Munk C, Bergholt T, Ottesen B, Gronbaek M, Kjaer SK. Spontaneous abortion: a prospective cohort study of younger women from the general population in Denmark. Validation, occurrence and risk determinants. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(4):467-75.
81. Hemminki E, Forssas E. Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(2):396-401.
82. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2013;25(2):124-32.
83. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen 2013. [Assessed September 17, 2015 at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>.]
84. Huppertz B. Orthologie der Plazenta. In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Dietel M, editors. *Pathologie*. Pathologie: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 505-17.
85. Schneider H, Baumann M. Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage. *Gynäkologe*. 2013;46(3):193-8.
86. de Jesus GR, de Jesus NR, Levy RA, Klumb EM. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis. *Lupus*. 2014;23(12):1299-301.

87. Zhou L, Lu G, Shen L, Wang L, Wang M. Serum levels of three angiogenic factors in systemic lupus erythematosus and their clinical significance. *BioMed research international*. 2014;2014:627126.
88. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(4):631-4.
89. Bühling KJ, W F. *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlage; 2009. 550 p.
90. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesthesia and analgesia*. 2013;116(5):1063-75.
91. Duman NB. Frequency of gestational diabetes mellitus and the associated risk factors. *Pakistan journal of medical sciences*. 2015;31(1):194-7.
92. Helseth R, Salvesen O, Stafne SN, Morkved S, Salvesen KA, Carlsen SM. Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014;74(7):620-8.
93. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(3):334-40.
94. Lechner A, Lohr R, Seissler J. Gestationsdiabetes. *Der Internist*. 2011;52(10):1149-57.
95. angewandte If, Forschung Qu, im Gesundheitswesen GmbH. *Qualitätsreport 2013*. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014.
96. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC pregnancy and childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
97. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112 Suppl 1:4-9.
98. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(5):459-62.
99. Tsai ML, Lien R, Chiang MC, Hsu JF, Fu RH, Chu SM, Yang CY, Yang PH. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. *Pediatrics and neonatology*. 2012;53(3):171-7.
100. Visruthan NK, Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS. Neonatal Outcome of the Late Preterm Infant (34 to 36 Weeks): The Singapore Story. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2015;44(7):235-43.
101. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):31-8.
102. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(8):819-26.
103. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*. 2010;19(14):1665-73.
104. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(6):1897-904.
105. Steen VD, Medsger TA, Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):763-8.
106. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, Biasi D, Blagojevic J, Canti V, Caporali R, Caramaschi P, Chiarolanza I, Codullo V, Cozzi F, Cuomo G, Cutolo M, De Santis



- M, De Vita S, Di Poi E, Doria A, Faggioli P, Favaro M, Ferraccioli G, Ferri C, Foti R, Gerosa A, Gerosa M, Giacuzzo S, Giani L, Giuggioli D, Imazio M, Iudici M, Iuliano A, Leonardi R, Limonta M, Lojacono A, Lubatti C, Matucci-Cerinic M, Mazzone A, Meroni M, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Muscara M, Nava S, Padovan M, Pagani G, Paolazzi G, Peccatori S, Ravagnani V, Riccieri V, Rosato E, Rovere-Querini P, Salsano F, Santaniello A, Scorza R, Tani C, Valentini G, Valesini G, Vanoli M, Vigone B, Zeni S, Tincani A. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1970-7.
107. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Maternal and child health journal.* 2006;10(4):361-6.
  108. Helmer H. Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe.* 2014;47(11):833-7.
  109. Schneider D, Radloff S, Bolz M, Briese V. Analysis of infants based on data from the German Perinatal Survey of the years 1994-2011 in Mecklenburg-Pomerania, Germany: new percentile values for anthropometric measures of infants. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2014;218(2):74-9.
  110. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Chen PC, Hsieh WS. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatrics and neonatology.* 2014;55(1):20-7.
  111. Canti V, Castiglioni MT, Rosa S, Franchini S, Sabbadini MG, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. *Autoimmunity.* 2012;45(2):169-75.
  112. Bundesamt S. Pressemitteilung vom 26. September 2014: Anteil der Kaiserschnittentbindungen nahezu unverändert bei 31,8%. Statistisches Bundesamt, 2014.
  113. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1534-42.
  114. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1212-7.
  115. Zhou Q, Bian XM, Liu JT. Management of pregnancy with ankylosing spondylitis. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences.* 2012;27(1):46-9.
  116. Vinet E, Pineau CA, Clarke AE, Scott S, Fombonne E, Joseph L, Platt RW, Bernatsky S. Increased Risk of Autism Spectrum Disorders in Children Born to Women with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the OSLER Cohort. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2015.
  117. Neri F, Chimini L, Bonomi F, Filippini E, Motta M, Faden D, Lojacono A, Rebaioli CB, Frassi M, Danieli E, Tincani A. Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(10):805-11.
  118. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2003;157(4):397-402.
  119. Braunschweig D, Van de Water J. Maternal autoantibodies in autism. *Archives of neurology.* 2012;69(6):693-9.
  120. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1219-27.
  121. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12(3):227-9.
  122. Lui NL, Haroon N, Carty A, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Gladman DD, Inman RD. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *The Journal of rheumatology.* 2011;38(11):2442-4.
  123. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 1988;17(1):67-70.
  124. Schulze K, Lüth S. Lebererkrankungen in der Schwangerschaft. *Gastroenterologe.* 2011;6(4):337-46.

125. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-33.
126. Strangfeld A, Pattloch Dea, editors. Pregnancies in patients with rheumatoid arthritis: treatment decisions, course of the disease, and pregnancy outcomes. *EULAR 2015; 2015; Rom.*
127. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Piette JC. Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis research & therapy.* 2005;7(2):69-73.
128. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa).* 2006;44(2):173-5.
129. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval in a patient with systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2013;19(5):286-8.
130. Vinet E, Pineau CA, Scott S, Clarke AE, Platt RW, Bernatsky S. Increased congenital heart defects in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from the offspring of Systemic Lupus Erythematosus Mothers Registry Study. *Circulation.* 2015;131(2):149-56.
131. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *The Journal of rheumatology.* 2005;32(9):1709-12.
132. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology.* 2011;38(6):1012-6.
133. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(8):829-36.
134. Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Bletry O, Darbois Y, Godeau P, Piette JC. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):772-7.
135. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, Kamal MM, Mostafa MS, Gamal RM, Atallah DA, Abd-El-Aall DE. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2013;92(8):934-42.
136. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clinical and experimental rheumatology.* 1995;13(1):65-71.
137. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(12):982-7.
138. Priori R, Gattamelata A, Modesti M, Colafrancesco S, Frisenda S, Minniti A, Framarino-dei-Malatesta M, Maset M, Quartuccio L, De Vita S, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R, Strigini F, Baldini C, Tani C, Mosca M, Bombardieri S, Valesini G. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjogren syndrome. *The Journal of rheumatology.* 2013;40(7):1143-7.
139. Sunderkötter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt.* 2004;55(8):759-85.
140. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(1):15-20.
141. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger TA, Jr. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):151-7.
142. Ramya RS, Jayanthi N, Alexander PC, Vijaya S, Jayanthi V. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation.* 2014;35(3):168-72.
143. Ostensen M. Scleroderma pregnancy: can the price be too high to pay? *Clinical and experimental rheumatology.* 2008;26(6):979-81.
144. Chung L, Flyckt RL, Colon I, Shah AA, Druzin M, Chakravarty EF. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2006;15(9):595-9.
145. Castellino G, Capucci R, Bernardi S, Padovan M, Giacuzzo S, Pivato E, Patella A, Trotta F, Govoni M. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study. *Lupus.* 2011;20(12):1305-11.

146. Unger A, Kay A, Griffin AJ, Panayi GS. Disease activity and pregnancy associated alpha 2-glycoprotein in rheumatoid arthritis during pregnancy. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983;286(6367):750-2.
147. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, Dolhain RJ. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):420-3.
148. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and Stillbirth in Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2015.
149. 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(11):3196-206.
150. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, Chambers CD. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(8):1376-82.
151. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(6):1119-25.
152. Ostensen M, Almberg K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1783-7.
153. Ostensen M. Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34(7):881-7.
154. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989;28(1):50-2.
155. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, O'Fallon WM, Crowson CS, Gibson LE, Michet CJ, Jr., Gabriel SE. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(4):757-62.
156. Köhm M, Behrens F. Pharmakotherapie der Psoriasisarthritis. *Z Rheumatol*. 2015;74(5):398-405.
157. Forger F, Ostensen M, Schumacher A, Villiger PM. Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1494-9.
158. Sipko T, Grygier D, Barczyk K, Elias G. The occurrence of strain symptoms in the lumbosacral region and pelvis during pregnancy and after childbirth. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2010;33(5):370-7.
159. Wollenhaupt J, Distler O, Fleck M, Grifka J. SAPHO-Syndrom. *Z Rheumatol*. 2014;8(73):729-41.
160. Ha DE, Revaux A, Ait Hammou F, Westerman MN, Colau JC. [A pregnant woman with a SAPHO syndrome]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(12):1151-3.
161. Tarney CM, Wilson K, Sewell MF. Cogan syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 2 Suppl 1):428-31.
162. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):351-4.
163. Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarkoidose. *Internist*. 2009;5(50):581-90.
164. Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med*. 2015;43(2):201-7.
165. Chapelon Abric C, Ginsburg C, Biousse V, Wechsler B, de Gennes C, Darbois Y, Janse Marec J, Godeau P, Piette JC. [Sarcoidosis and pregnancy. A retrospective study of 11 cases]. *Rev Med Interne*. 1998;19(5):305-12.

## **Anhangsverzeichnis**

- Anhang 1: Ethikvotum der Ethikkommission (Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin, Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann) vom 16.04.2014
- Anhang 2: Anschreiben zur Teilnahme an einer retrospektiven Studie, Version 14.04.2014
- Anhang 3: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Retrospektiven Studie, Version vom 22.10.2013
- Anhang 4: Patientenfragebogen, Version vom 16.09.2013

**Anhang 1: Ethikvotum der Ethikkommission (Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin, Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann) vom 16.04.2014**



Charité | 10117 Berlin

**Ethikkommission**  
**Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin**  
**Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann**

Frau  
Prof. Dr. med. Marina Backhaus  
Med. Klinik, Rheumatologie/Klinische  
Immunologie

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952  
<http://ethikkommission.charite.de>

CCM

Datum: 16.04.2014

Retrospektive Analyse des Outcomes und der Krankheitsaktivität aller Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die zwischen 2000 und 2013 in der Rheumatologischen Fachambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin betreut worden sind

**Antragsnummer: EA4/146/13**

Vorgang vom 14.04.2014, Eingang am 16.04.2014

Sehr geehrte Frau Professor Backhaus,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 14.04.2014 mit folgenden Anlagen:

- Ethikantrag, Version vom 14.04.2014
- Anschreiben an die Patienten, Version vom 14.04.2014

Die Auflagen laut Votum vom 16.12.2013 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Stahlmann  
Vorsitzender

## Anhang 2: Anschreiben zur Teilnahme an einer retrospektiven Studie, Version 14.04.2014



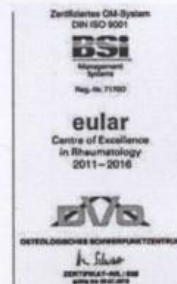
### CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie

Charité | Campus Mitte | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd-R. Burmester

Rheumatologische  
Fachambulanz  
(Dispensaire)  
Prof. Dr. med. Marina Backhaus

Tel. +49 30 450 513 247  
Fax +49 30 450 513 939  
<http://rheumatologie.charite.de>



### Anschreiben zur Teilnahme an einer retrospektiven Studie

Sehr geehrte Patientin,

Die Rheumatologische Fachambulanz der Charité möchte eine retrospektive Studie zum Thema **Schwangerschaft und Rheuma** durchführen. Da Sie während Ihrer Schwangerschaft auch in der Rheumatologischen Fachambulanz betreut wurden, möchten wir Sie bitten an einer Umfrage teilzunehmen und uns Ihre Daten in pseudonymisierter Form zur Verfügung zu stellen. (Pseudonymisierung bedeutet, dass die Auswertung der Daten nur mit einer Kennziffer und ohne Nennung Ihres Namens, Ihrer Initialen, Ihres Geburtsdatums oder Ihrer Anschrift erfolgt.)

Als Anlage erhalten Sie einen verschlossenen Umschlag, in dem sich eine Patienteninformation, eine Einverständniserklärung, ein Fragebogen sowie ein frankierter Rückumschlag befinden. Sollten Sie nicht an der Studie teilnehmen wollen, können Sie diesen Umschlag ungeöffnet vernichten. Im Falle einer Nichtteilnahme haben Sie keine Nachteile zu erwarten.

Wir bedanken uns herzlich bei Ihnen.

Auftraggeber der Studie:


**Rheumatologische Fachambulanz  
(Dispensaire)**  
Prof. Dr. med. Marina Backhaus  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | [www.charite.de](http://www.charite.de)

Anschreiben: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 14.04.2014

- 1 -

## Anhang 3: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Retrospektiven Studie, Version vom 22.10.2013

  
**Charité**


**CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie**

Charité | Campus Mitte | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin



**Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
Rheumatologie und Klinische Immunologie**  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd-R. Burmester

**Rheumatologische  
Fachambulanz  
(Dispensaire)**  
Prof. Dr. med. Marina Backhaus

Tel. +49 30 450 513 247  
Fax +49 30 450 513 939  
<http://rheumatologie.charite.de>

Zertifiziertes QM-System  
DIN ISO 9001  
  
Management  
Systeme  
Reg.-Nr. 11190

**eular**  
Centre of Excellence  
in Rheumatology  
2011 – 2016

  
Dermatologisches Schwerpunktzentrum  
  
CERTIFIKAT-ANL. 008  
2010 bis 2013

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer  
Retrospektiven Studie:**

**Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma**

Auftraggeber der Studie:

**Rheumatologische Fachambulanz  
(Dispensaire)**  
Prof. Dr. med. Marina Backhaus  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

Sehr geehrte Patientin,

Sie wurden (bzw. werden) während Ihrer Schwangerschaft wegen Ihrer entzündlich-rheumatischen Erkrankung in der Rheumatologischen Fachambulanz der Charité Berlin behandelt. Wir möchten Sie um Ihre Bereitschaft bitten, uns Ihre Daten für eine retrospektive Studie zur Verfügung zu stellen. (Retrospektiv bedeutet, dass nur zurückliegende Daten erfasst werden.)

Bitte nehmen Sie sich die Zeit, die folgenden Informationen aufmerksam durchzulesen und fragen Sie Ihren behandelnden Arzt, falls Sie weitere Informationen dazu wünschen.

**Ziel der Studie**

Internationale Studien zeigen, dass eine Schwangerschaft die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung beeinflussen kann. Dabei kann es sowohl zu einer Verbesserung als auch zu einer Verschlechterung der Symptome kommen. Außerdem sind Patientinnen mit rheumatischen

**CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN**  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | [www.charite.de](http://www.charite.de)

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

- 1 -

Erkrankungen häufiger von Schwangerschaftskomplikationen, wie Frühgeburtlichkeit, betroffen. In dieser Studie soll der Verlauf aller Schwangerschaften, die in den letzten Jahren in der Rheumatologischen Fachambulanz mitbetreut wurden, erfasst werden. Das Ziel liegt darin, einen Überblick über folgende Fragestellungen zu gewinnen:

- **Bei welchen Patientinnen treten häufiger Schwangerschaftskomplikationen auf?**
- **Bei welchen Patientinnen kommt es eher zu einer Verbesserung der Symptome, bei welchen zu einer Verschlechterung während der Schwangerschaft?**
- **Wenn Schwangerschaftskomplikationen und Verschlechterungen der Grunderkrankungen auftreten, was könnten die Gründe dafür sein (Laborwerte, klinische Zeichen)?**

Die Ergebnisse können für die Optimierung zukünftiger Behandlungen genutzt werden.

### Ablauf der Studie

Wenn Sie in die Teilnahme einwilligen, wird Ihr Arzt, der Sie während der Schwangerschaft betreut hat (Prof. Marina Backhaus), die Daten über ihren Gesundheitszustand und Therapiemaßnahmen in den letzten 1,5 Jahren vor, während und in den nächsten 1,5 Jahren nach ihrer Schwangerschaft aus ihrer elektronischen Patientenakte herausuchen und dem Studienpersonal (s.u.) zur Verfügung stellen. Das Studienpersonal wird dann die erforderlichen Daten unter einem Pseudonym (genaue Erklärungen dazu unter „Informationen zum Datenschutz“) in einem elektronischen Datenerfassungssystem zusammentragen.

Falls Sie auch in der Dermatologie der Charité und/oder in der Gerinnungssprechstunde bei Prof. Dörner behandelt wurden und/oder in der Geburtsmedizin der Charité waren, so wird das Studienpersonal die vorliegenden Daten mit Ihrer Zustimmung anfordern. Mit einer gesonderten Unterschrift erlauben Sie die Herausgabe der vorliegenden Daten zum Zweck der Studie.

Zusätzlich zu dieser Patienteninformation erhalten Sie einen Fragebogen, in dem spezielle Fragen zu ihrer Schwangerschaft gestellt werden. Bitte füllen Sie diesen Fragebogen aus und schicken ihn im beiliegenden Freiumschlag an die Rheumatologische Fachambulanz zurück.

Falls uns noch wichtige Daten über den Verlauf und Ausgang Ihrer Schwangerschaft fehlen sollten, würden wir Sie, mit Ihrem Einverständnis, noch einmal telefonisch (oder persönlich bei Ihrem nächsten regulären Termin) kontaktieren.

### Teilnahme

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig, erfordert keinerlei weitere Maßnahmen oder zusätzliche Untersuchungen und hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung. Ein direkter Nutzen ist für Sie aus der Teilnahme nicht zu erwarten, kann aber helfen, die Betreuung von Schwangeren mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Zukunft zu verbessern.

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen. Für den Fall eventueller Rückfragen bezüglich der Studie können Sie sich telefonisch mit o.g. Arzt in Verbindung setzen.

### Kosten

Ihnen entstehen keine Kosten durch die Teilnahme an dieser Studie. Es handelt sich um ein selbst

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

- 2 -



### Auswertung der Daten

Die Daten werden wissenschaftlich ausgewertet, die Ergebnisse aller Teilnehmer in einem Abschlussbericht zusammengefasst und in (inter)nationalen Kongressen und Zeitschriften präsentiert. Persönliche Daten werden nicht veröffentlicht.

### Informationen zum Datenschutz

Für den Zweck der Studie werden erforderliche Daten aus Ihrer Behandlungsdokumentation erhoben, einem Pseudonym zugeordnet und als Studiendaten verarbeitet.

Pseudonymisierung bedeutet, dass die Auswertung der Daten nur mit einer Kennziffer (Patientennummer) und ohne Nennung Ihres Namens, Ihrer Initialen, Ihres Geburtsdatums oder Ihrer Anschrift erfolgt.

In Ihre beim behandelnden Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten dürfen nur durch den Studienleiter autorisierte Mitarbeiter/innen Einsicht nehmen. Alle Mitarbeiter/innen an der Studie (Studienpersonal) unterliegen den Verpflichtungen des Berliner Datenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht.

Das Studienpersonal besteht aus:

Studienleiterin:	Prof. Dr. med. Marina Backhaus
Studienärztinnen:	Dr. med. Sarah Ohrndorf
Doktorandin:	Hannah Günther
Studienschwester:	Gabriela Schmittat

Die im Rahmen der Studie erfassten personenbezogenen Daten (Einwilligungserklärung und Pseudonymzuordnung) werden bei der Studienleiterin unter Verschluss aufbewahrt und nach 10 Jahren datenschutzgerecht vernichtet. Sollten Sie in diesem Zeitrahmen Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen, wird der Personenbezug, d.h. Pseudonymzuordnung und Einwilligungserklärung gelöscht.

\_\_\_\_\_  
(Name des Klinikdirektors – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Stempel und Unterschrift des Klinikdirektors)

\_\_\_\_\_  
(Name der Studienleiterin – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Stempel und Unterschrift der Studienleiterin)

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

- 3 -

**Ansprechpartner:**

Frau Prof. Dr. med. M. Backhaus (Studienleiterin),

Frau Dr. Sarah Ohrndorf (Studienärztin):

Hannah Günther (Promovendin – Studentin der Humanmedizin):

**CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN**

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

### Einwilligungserklärung zur Teilnahme

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Mir wurde zugesichert, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Ich erkläre mich damit einverstanden,**

- 1. dass meine personenbezogenen Daten einschließlich medizinischer Befunde aus meiner Krankenakte für den Zweck der o.g. Studie entnommen werden, hierfür entbinde ich meinen behandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.**
- 3. dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch das Studienpersonal pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen, auch auf elektronischen Datenträgern.**
- 5. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.**

Sollten in den vorliegenden Daten noch wichtige Informationen fehlen, so erlaube ich dem Studienpersonal, mich telefonisch unter u.g. Telefonnummer bzw. persönlich bei meiner nächsten regulären Konsultation zu kontaktieren.

\_\_\_\_\_  
(Name der Patientin – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Telefonnummer für Rückfragen)

\_\_\_\_\_  
(Bevorzugtes Zeitfenster für einen Rückruf)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift der Patientin)

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

- 5 -

Wenn Sie auch in anderen Abteilungen der Charité behandelt wurden (Dermatologie, Geburtsmedizin, Gerinnungssprechstunde), so bitten wir Sie um die Erlaubnis, dass die betreffenden Abteilungen uns die vorliegenden Daten über Sie zum Zweck der Studie zur Verfügung stellen. Sie brauchen nur in zutreffenden Fällen unterschreiben.

In den 1,5 Jahren vor, während oder nach meiner Schwangerschaft bin ich auch in der **Dermatologie** der Charité behandelt wurden. Ich erlaube hiermit zum Zweck der o.g. Studie die Herausgabe der vorliegenden aufgezeichneten Daten an das Studienpersonal.

\_\_\_\_\_  
(Name der Patientin – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift der Patientin)

In den 1,5 Jahren vor, während oder nach meiner Schwangerschaft bin ich auch in der **Gerinnungssprechstunde bei Prof. Dörner** behandelt wurden. Ich erlaube hiermit zum Zweck der o.g. Studie die Herausgabe der vorliegenden aufgezeichneten Daten an das Studienpersonal.

\_\_\_\_\_  
(Name der Patientin – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift der Patientin)

Während meiner Schwangerschaft war ich als Patientin auch in der **Geburtsmedizin** der Charite. Ich erlaube hiermit zum Zweck der o.g. Studie die Herausgabe der vorliegenden aufgezeichneten Daten an das Studienpersonal.

\_\_\_\_\_  
(Name der Patientin – in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift der Patientin)

**CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN**

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung: Retrospektive Studie zu Schwangerschaft und Rheuma  
Version vom 22.10.2013

- 6 -

## Anhang 4: Patientenfragebogen, Version vom 16.09.2013

(Patientencode – vom Studienpersonal auszufüllen)

### Patientenfragebogen

In diesem Fragebogen geht es um Einzelheiten bezüglich Ihrer Schwangerschaft und Ihre eigene Einschätzung des Krankheitsverlaufes.

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus und geben ihn anschließend dem Studienpersonal zurück. Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen das Kästchen der Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft bzw. beantworten die Frage mit einem Freitext, falls erforderlich. Falls Sie bei mehreren Schwangerschaften in der Rheumatologischen Fachambulanz betreut wurden, verwenden Sie bitte für jede Schwangerschaft einen neuen Fragebogen.

#### **Allgemeines zur Schwangerschaft**

1. In welchem Jahr waren Sie schwanger?  
\_\_\_\_\_
2. Die wievielte Schwangerschaft war es?  
\_\_\_\_\_
3. Haben Sie vor dieser Schwangerschaft schon einmal ungewollt ein Kind verloren (durch Frühabort, Fehlgeburt, Totgeburt)?  
ja  nein
4. Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche (Wenn Sie das nicht mehr genau wissen, können Sie auch den Monat angeben)?  
\_\_\_\_\_

#### **Krankheitsverlauf**

1. Haben Sie eine Verbesserung oder Verschlechterung ihrer Entzündlich-Rheumatischen Grunderkrankung bemerkt (falls Sie nicht gestillt haben, so lassen Sie Frage „b“ weg)?
  - a. **Während der Schwangerschaft**

Verbesserung	<input type="checkbox"/>	Verschlechterung	<input type="checkbox"/>
Kein Unterschied	<input type="checkbox"/>		
  - b. **Während der Stillzeit**

Verbesserung	<input type="checkbox"/>	Verschlechterung	<input type="checkbox"/>
Kein Unterschied	<input type="checkbox"/>		
  - c. **Nach der Schwangerschaft/Stillzeit**

Verbesserung	<input type="checkbox"/>	Verschlechterung	<input type="checkbox"/>
Kein Unterschied	<input type="checkbox"/>		

#### **Schwangerschaftsverlauf**

1. War die Schwangerschaft geplant?  
ja  nein

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

2. Wenn ja, wie lange hat es gedauert, bis Sie schwanger geworden sind?

3. Waren Sie auf reproduktionsmedizinische Verfahren (Hormontherapie, Insemination, künstl. Befruchtung...) angewiesen?

ja nein

4. Wenn ja, welche?

5. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?

ja nein

6. Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?

7. Falls Sie mit Rauchen aufgehört haben, ab welcher Schwangerschaftswoche?

8. Sind bei Ihnen während der Schwangerschaft folgende Erkrankungen aufgetreten?

Preeklampsie/Eklampsie	HELLP-Syndrom
Schwangerschaftsbluthochdruck	Schwangerschaftsdiabetes
Plazentainsuffizienz	Karpaltunnelsyndrom
Sonstige: _____	

#### Entwicklung des Kindes

1. Gab es Probleme in der Entwicklung Ihres Kindes?

ja nein

2. Wenn ja welche? (Bitte nur vom Arzt/Psychologen gestellte Diagnosen und keine Vermutungen angeben, also z.B. Immunschwächen etc.)

---

---

---

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Fragebogens. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Hannah Günther (Promovendin) [hannah-margarete-g.guenther@charite.de](mailto:hannah-margarete-g.guenther@charite.de).

Wenn Ihnen noch etwas Besonderes aufgefallen ist, was Ihre Schwangerschaft betrifft, können Sie es hier gerne noch hinzufügen:

---

---

---

---

---

---

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | [www.charite.de](http://www.charite.de)

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Hannah Margarete Gertraud Eisfeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse von 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen aus einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich- rheumatischen Erkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**



## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Hannah Eisfeld hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Eisfeld H, Glimm A, Ohrndorf S, Burmester GR, Backhaus M, *Retrospektive Analyse von 66 Schwangerschaften aus einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen*, Posterbeitrag zum 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2015

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation am 03.09.2015 in der Sitzung „Epidemiologie & Versorgungsforschung I“

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Marina Backhaus für die Möglichkeit diese wissenschaftliche Arbeit zu erstellen und ihre zahlreichen Hilfestellungen bedanken. Ihre Anregungen waren mir eine große Unterstützung und die zügige Beantwortung meiner Fragen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in den Räumen der Rheumaambulanz stellte eine große Erleichterung des Arbeitsprozesses dar. Ich möchte mich auch bei Frau Gabriela Schmittat bedanken, dass ich jederzeit den Arbeitsplatz neben ihr ungestört nutzen konnte.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Sarah Ohrndorf und Frau Anne Glimm, die mir bei kleineren Fragestellungen schnell zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt allen Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern für die Unterstützung bedanken, durch sie habe ich die Möglichkeit bekommen, mir extra Zeit nur für die Erstellung der Doktorarbeit zu nehmen.

Mein letzter Dank gilt meinem Ehemann, Alex Eisfeld, der immer für mich da gewesen ist, mir motivierend zur Seite stand und an mich geglaubt hat.