

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Programmbereich Epidemiologie

DISSERTATION

Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis unter
Biologika-Therapie.

Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsverlauf
im Vergleich zu Patientinnen unter konventionell synthetischer
DMARD-Therapie.

Eine Analyse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT.

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von:
Madlen Scharff, geborene Spilka
aus Meißen

Datum der Promotion: 21.06.2020

Meinen Eltern.

Vorwort

Im Jahr 2007 publizierten Frau Dr. med. Anja Strangfeld et al. auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Hamburg Ergebnisse aus dem RABBIT-Register zum Thema „Schwangerschaften bei RA-Patientinnen unter einer Therapie mit Biologika“. (1) Dieses Thema wurde in der vorliegenden Dissertation fortgeführt und vertieft, indem neue und detailliertere Daten für alle bis 2012 an das Register gemeldeten Schwangerschaften gewonnen wurden.

Während der Arbeit an der Promotion wurden Interims-Ergebnisse hierzu auf dem EULAR Kongress 2015 in London in einer Präsentation vorgestellt, sowie später auf dem DGRH Kongress in Bremen und auf dem ACR Kongress in San Francisco als Poster. (2) (3) (4)

Die Dissertation greift mit dem Thema „Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis unter Biologika-Therapie. Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu Patientinnen unter konventionell synthetischer DMARD-Therapie.“ ein gemeinsames aktuelles Thema der Fachgebiete Rheumatologie und Gynäkologie auf.

Es werden durch die Arbeit Beiträge zu den Erkenntnissen möglicher Therapieoptionen und –risiken einer rheumatoiden Arthritis während eines Kinderwunsches, einer Schwangerschaft und einer Stillzeit geleistet.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Abstract Deutsch	11
2 Abstract Englisch	13
3 Einleitung	14
3.1 Geschichte und Definition der rheumatoiden Arthritis	14
3.2 Von der homöopathischen Rheumatherapie zum Zeitalter der Biologika	17
3.3 Die Schwangerschaft	23
3.3.1 Schwangerschaftsverlauf.....	24
3.3.2 Vorzeitiges Ende einer Schwangerschaft.....	24
3.3.3 Routinediagnostik während der Schwangerschaft	25
3.4 Krankheitsverlauf bei rheumatoider Arthritis während Schwangerschaft und Stillzeit	26
3.5 Therapie der rheumatoiden Arthritis in Schwangerschaft und Stillzeit.....	27
3.5.1 Konventionelle synthetische disease-modifying anti-rheumatic drugs.....	31
3.5.2 Original biotechnologische disease-modifying anti-rheumatic drugs.....	33
3.5.3 Auf spezifische Molekularstrukturen abzielende disease-modifying anti-rheumatic drugs	36
3.5.4 Zusätzliche Therapien	36
4 Fragestellung der Dissertation	38
4.1 Aktuelle Studienlage.....	38
4.1.1 Biologikatherapie während der Schwangerschaft und Stillzeit.....	38
4.2 Problemstellung	41
5 Material und Methoden	43
5.1 Das deutsche Biologika-Register RABBIT	43
5.2 Studiendesign.....	44

5.3 Beschreibung der Instrumente	44
5.3.1 RABBIT-Studienvisiten	44
5.3.2 Telefoninterview	46
5.4 Abgeleitete Variablen	47
5.5 Gruppeneinteilung	47
5.6 Erfassung und Aufbewahrung der Daten sowie Software	49
5.7 Statistische Methoden	49
6 Ergebnisse	50
6.1 Merkmale zu Baseline	50
6.2 Schwangerschaften mit Outcome Fehlgeburt	53
6.3 Schwangerschaften mit Outcome Geburt	57
6.3.1 Reife Geburt und Frühgeburt	62
6.3.2 Gesundheit der Neugeborenen	65
6.3.3 Nach der Geburt	69
6.3.4 Krankheitsaktivität im Längsschnitt	71
7 Diskussion	74
8 Limitationen	85
9 Zusammenfassung	87
Literaturverzeichnis	88
Eidesstattliche Versicherung	98
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	99
Lebenslauf	101
Publikationsliste	103
Danksagung	104

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Therapie-Algorithmus rheumatoide Arthritis (Empfehlungen der DGRH 2012, modifiziert nach EULAR 2017).	21
Abb. 2:	Flussdiagramm Gruppeneinteilung.	48
Abb. 3:	Verteilung letzte Medikation vor Eintritt der Schwangerschaft, n=74.	53
Abb. 4:	Schwangerschaftsoutcome nach Gruppe, n= 74.	56
Abb. 5:	Flussdiagramm Fallzahlen.	57
Abb. 6:	DAS28-BSG vor, während und nach der SS nach Expositionsgruppe.	58
Abb. 7:	Flussdiagramm Schwangerschaftsoutcome.	62
Abb. 8:	Schmerzstärke [0-10] in der Schwangerschaft nach Outcome.	64
Abb. 9:	PRDA in zwei RABBIT-Studienvisiten nach Outcome.	65
Abb. 10:	Häufigkeit Größenperzentile je Gruppe.	67

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis.	16
Tab. 2:	ACR/EULAR Definition der Remission der rheumatoiden Arthritis.	22
Tab. 3:	Risikogruppen der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft in Deutschland nach der Roten Liste.	29
Tab. 4:	Risikogruppen der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft in den USA nach der FDA.	30
Tab. 5:	Variablen aus RABBIT-Studiensiten.	45
Tab. 6:	Baselinemerkmale nach Exposition, n=74 Schwangerschaften - Zwillingschwangerschaften zählen einfach. K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.	51
Tab. 7:	Baselinemerkmale bei Schwangerschaften mit Outcome Fehlgeburt, n=10.	54
Tab. 8:	Baselinemerkmale bei Fehlgeburt im Vergleich zum Outcome Geburt. M-W U-Test nach Mann-Whitney für den Mittelwertvergleich von 2 Gruppen.	55
Tab. 9:	Klinischer Status vor Schwangerschaft und Interviewdaten nach Expositionsgruppe, n=64, K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.	59
Tab. 10:	Klinischer Status in der Schwangerschaft und Outcome nach Expositionsgruppe, n=64, K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.	61

Tab. 11:	Einlingsschwangerschaften mit Outcome reife Geburt vs. Frühgeburt, n=63. M-W U-Test nach Mann-Whitney.	63
Tab. 12:	Merkmale der n=63 Geborenen - ohne Zwillinge. K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.	68
Tab. 13:	Merkmale post partum, n=64 Schwangerschaften mit Outcome Geburt (Zwillinge zählen einfach). K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.	70
Tab. 14:	Krankheitsaktivität im Längsschnitt, n=64 Schwangerschaften mit Outcome Geburt (Zwillinge zählen einfach). Friedman-Test für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Messzeitpunkten.	72
Tab. 15:	Krankheitsaktivität im Längsschnitt, n=10 Schwangerschaften mit Outcome Geburt und zwei Studienvisiten. Wilcoxon- Vorzeichen-Rang-Test.	73

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Abatacept
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
ANAK	Anakinra
AZA	Azathioprin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ca.	circa
COMET	Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis
CPM	Cyclophosphamid
csDMARDs	konventionelle synthetische (traditionale) disease-modifying anti-rheumatic drugs
boDMARDs	originale biotechnologisch (biologic original) hergestellte disease-modifying anti-rheumatic drugs
bsDMARDs	biosimilar disease-modifying anti-rheumatic drugs
CRP	C-reaktives Protein
CZP	Certolizumab
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drugs
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
FFBH	Funktionskapazität nach dem Funktionsfragebogen Hannover
GC	Glukokortikoide
ggf.	gegebenenfalls
GOL	Golimumab
Gr	Gruppe
HCQ	Hydroxychloroquin
IL	Interleukin

INF	Infliximab
IQR	Interquartile Range
IUGR	intrauterine growth retardation/restriction
LEF	Leflunomid
mind.	mindestens
min	Minute
Mm	Musculi
MW	Mittelwert
MTX	Methotrexat
NSAIDs	nichtsteroidale Antirheumatika
PGH	Patient-reported global health
PRC	Pregnancy risk Categories
PRDA	physician-reported disease activity
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RTX	Rituximab
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
SSZ	Sulfasalazin
sys.	systemische
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TOC	Tocilizumab
tsDMARDs	auf spezialisierte Molekularstrukturen abzielende („target“) disease-modifying anti-rheumatic drugs
UCB	Union Chimique Belge
vs.	versus

1 Abstract Deutsch

Hintergrund: Immer mehr Frauen können mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) auf Grund neuer effektiver Therapien schwanger werden. Von höchster Wichtigkeit ist die RA-Therapie mit dem Ziel der Krankheitskontrolle bei der Mutter mit höchster Sicherheit für das Ungeborene. Durch die Auswertung von erhobenen Daten bei RA-Patientinnen aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT und zusätzlich durchgeführten Telefoninterviews wurden Schwangerschaften unter Biologika-Therapie mit Schwangerschaften unter konventionell synthetischer (cs)DMARD-Therapie in Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen und -verlauf verglichen. Von Interesse war die Beurteilung der Krankheitsaktivität zum Konzeptionszeitpunkt sowie des Krankheitsverlaufes während der Schwangerschaft, nach der Entbindung und während der Stillzeit in Abhängigkeit von der antirheumatischen Medikation.

Methodik: Zur Abschätzung des Risikos für Schwangerschaftskomplikationen bei RA-Patientinnen unter Biologika-Therapie im Vergleich unter csDMARD-Therapie zu erhalten, wurden im Zeitraum von Mai 2001 bis Oktober 2012 alle Meldungen einer Schwangerschaft oder der Abbruch einer Therapie auf Grund eines Schwangerschaftswunsches in RABBIT untersucht. Insgesamt waren eine oder mehrere Schwangerschaften von 71 Patientinnen durch die behandelnden Rheumatologen gemeldet worden. Es wurden Daten aus einem Telefoninterview und den RABBIT-Studienvisiten verwendet. Die Einteilung erfolgte in vier Gruppen anhand der Medikationsexposition zum Konzeptionszeitpunkt.

Ergebnisse: An den Interviews nahmen 55 Patientinnen teil (77% Response). Von allen erfassten Schwangerschaften wurden n=76 verwendet. Zwei Patientinnen unter Rituximab-Therapie hatten während des Beobachtungszeitraumes einen elektiven Schwangerschaftsabbruch. Die Ergebnisdarstellung bezieht sich auf 74 Schwangerschaften mit dem Outcome Geburt oder Fehlgeburt. 10 der 74 Schwangerschaften bei 9 Frauen endeten in einer Fehlgeburt. Mit 16,7% waren die Biologika-exponierten Schwangerschaften am häufigsten betroffen. Von 64 Geburten waren 8 Frühgeburten. Subjektiv und objektiv erlebten Mütter mit einer Frühgeburt eine höhere Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft. Mit einer durchgängigen systemischen Glukokortikoiddosis von über 10 mg täglich endeten 100 % dieser Geburten in einer Frühgeburt. Die vom Arzt berichtete Krankheitsaktivität betrug im Mittel 7,2 bei den Frühgeburten und 2,8 bei den reifen Geburten. Alle Neugeborenen kamen gesund und ohne Fehlbildungen zur Welt.

Zusammenfassung: Die Daten geben keinen Hinweis darauf, dass eine anti-TNF-alpha-Therapie während der Konzeption und der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für

unerwünschte Schwangerschaftsoutcomes oder Fehlbildungen verknüpft ist. Langzeiteffekte sind bisher unbekannt. Die Einnahme von TNF-alpha-Blockern - vor allem von Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Certolizumab - bis zum positiven Schwangerschaftstest sollte sicher sein. Daten zu Rituximab, Abatacept, Anakinra und Tocilizumab sind limitiert und deren Einsatz während des Konzeptionszeitpunktes und während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht sicher zu beurteilen. Insgesamt besteht eine klare Notwendigkeit für weitere Studien und Langzeitbeobachtungen, um evidenzbasierte Informationen zu diesem großen Themengebiet sicher zu stellen.

2 Abstract English

Background: Thanks to new effective treatments and therefore less severe symptoms more women with rheumatoid arthritis (RA) are able to conceive. Disease management for the mother with the highest safety for the unborn is the most important therapy target. Through analysing the data from the German biologics-register RABBIT and additional data from phone interviews the pregnancies and pregnancy related complications with biological-therapy were compared with the conventional synthetic (cs)DMARD-therapy. Special emphasis was put on evaluating the disease activity and etiopathology during time of conception, pregnancy, postpartum and the breastfeeding period depending on the anti-rheumatic treatment.

Methods: To assess the risk for pregnancy associated complications for RA-patients treated with biologicals compared to those treated with csDMARD-therapy all reports of pregnancies or discontinuation of treatment due to wanting to conceive to RABBIT from May 2001 till October 2012 were examined. The first or following pregnancies of 71 women were reported by their rheumatologist. Data from RABBIT and additionally from the phone interviews were used. The patients were divided into 4 groups according to medication exposure at the time of conception.

Results: A total of 55 patients participated in the interview (=77% response). All the registered pregnancies n=76 have been used. During the observation two patients with rituximab-infusions had an elective pregnancy termination. The result presentation references 74 pregnancies with outcome birth or miscarriage. 10 out the 74 pregnancies in 9 women ended in miscarriage. With 16.7% the biological-therapy exposed pregnancies were most affected. Out of the 64 live-births, 8 were prematurities. The mothers with prematurities subjectively and objectively had a higher disease activity during their pregnancy. With a continued systemic glucocorticoid therapy of 10 mg a day, 100% of births were premature. On average the physician reported disease activity reached 7.2 among prematurities and 2.8 among term deliveries. All newborns were delivered healthy and without congenital malformations.

Summary: The data do not give any indication that therapy with TNF alpha inhibitors is associated with an increased risk of malformations or other adverse pregnancy outcomes. Long term effects are not known yet. Exposure to TNF-alpha inhibitors - especially adalimumab, etanercept, infliximab and certolizumab - can be assumed safe until the first positive pregnancy test. Data concerning rituximab, abatacept, anakinra and tocilizumab are limited and their use during conception, pregnancy and breastfeeding cannot be assessed certainly. Summarized, it is necessary to conduct more studies and longterm observations to provide evidence-based informations on this topic.

3 Einleitung

3.1 Geschichte und Definition der rheumatoiden Arthritis

„Falls (das Gelenk) durch Schleim krank ist, gebe man dem Kranken nach einem Dampfbad knidische Seidelbastbeeren oder stachelige Wolfsmilch; nach der Reinigung aber muß man dieselben Krankensuppen, Getränke und Milchgetränke verordnen. Während der Zwischentage befolge er eine möglichst leichte Diät. Wenn ihm diese Mittel helfen, (so ist es gut), wenn nicht, so brenne man den Kranken, und zwar (brenne man) die knochenreichen Teile mit Hilfe von Dochten, an den fleischreichen Teilen hingegen brenne man mit Glüheisen an vielen und tiefen Stellen. Falls (das Gelenk) durch Blut krank ist, gebe man dem Kranken ein Dampfbad, lege den Schröpfkopf an und öffne die Adern in den Kniekehlen...“ (5)

Bereits in der Spätantike vor über 2500 Jahren beschrieb Hippokrates die Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Dabei konzentrierte er sich bei der Erklärung der Erkrankung eher auf das Philosophische als auf das Wissenschaftliche. Hippokrates prägte die Begriffe „rheo“ = ich fließe, daraus entwickelte sich der Begriff „Rheuma“, „arthron“ = das Gelenk, dies findet sich heute in „Arthritis“ und „Arthrose“. Sogar bei Grabungen in Mitteleuropa in der Nähe von Nordjütland wurden spondylotisch veränderte Wirbelkörper aus der Jungsteinzeit und beim Cro-Magnon-Menschen entdeckt. Im Laufe der Jahrhunderte sind die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, besonders die rheumatoide Arthritis, oft in den Fokus des Interesses einiger berühmter Ärzte der Geschichte geraten. Dazu zählten Galenos von Pergamon (Galen), Rudolf Virchow, Bombastus Theophrastus von Hohenheim (Paracelsus) sowie Charcot. Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 kam es durch Wilhelm Conrad Röntgen und seiner Ehefrau zu einer großen Revolution in der medizinischen sowie folglich auch in der rheumatologischen Diagnostik. (5) „Die Arthrose wird damit zu der am weitesten zurückverfolgbaren Krankheit des Menschengeschlechts!“ (H. Grimm). (5)

Die rheumatoide Arthritis, früher auch bekannt als chronische Polyarthritits, ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes, welche durch eine Synovialitis zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt. Dabei ist die Ätiologie noch weitestgehend unbekannt. Neben einer genetischen Disposition und damit einer familiären Häufung geht man bei der Pathogenese auch von einer Autoimmunerkrankung mit Infiltration der Synovialis durch autoreaktive T-Helferlymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen - sogenannten dendritic cells aus. Die Prävalenz liegt bei 1%. Damit ist die RA die häufigste entzündlich rheumatische

Erkrankung. Das Hauptmanifestationsalter ist das dritte bis fünfte Lebensjahrzehnt und Frauen sind dreimal häufiger als Männer betroffen. Erste frühe Symptome beginnen meist schleichend und können Schmerzen mit oder ohne Schwellungen in einzelnen Gelenken sowie Kraftlosigkeit und Gelenkergüsse sein. Zudem können auch Parästhesien und Morgensteifigkeit bestehen. Knopflochdeformitäten, Schwanenhalsdeformitäten, die Atrophie des Mm. interossei sowie die Streck- und Faustschlussunfähigkeit gehören zu den charakteristischen Veränderungen der Hände. Die rheumatoide Arthritis kann jedoch alle Gelenke des Körpers betreffen und bezieht meist auch die Gelenkumgebung mit ein. Es kann zur Zerstörung der Knorpel, Weichteile und Knochen mit Auftreibungen, Fehlstellungen, Lockerungen, Deformierungen sowie Subluxationen kommen. Seltener ist die extraartikulärer Manifestation, wie unter anderem die Perikarditis, die Anämie, die Neuropathie, die Episkleritis, die Pleuritis und neben Rheumaknoten der Haut auch Rheumaknoten des Herzens und der Lunge. (6) Neben der paraklinischen Diagnostik durch Labor, Synovialanalyse und Bildgebender Verfahren nimmt die klinische Diagnostik die Hauptrolle bei der Diagnosenfindung der rheumatoiden Arthritis ein. 2010 wurden die ACR-Klassifikationskriterien durch die ACR und die EULAR revidiert. Ziel war dabei die Frühdiagnostik zu erleichtern. Grundlage bildet ein Score – dargestellt in Tabelle 1 – bestehend aus der Gelenkbeteiligung, der Serologie, den Akutphase-Parametern und der Dauer der Symptome. Die Summe der Kriterien ergibt einen Score von 0 – 10. Ein Score ≥ 6 erfüllt dabei die Bedingungen für eine definitive rheumatoide Arthritis. (7)

Tab. 1: Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis. (7)

		Score
Gelenk- beteiligung	1 großes Gelenk (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie, Sprunggelenk)	0
	2 – 10 große Gelenke	1
	1 – 3 kleine Gelenke (MCP, PIP, Daumen – IP, MTP, Handgelenke)	2
	4 – 10 kleine Gelenke	3
	>10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)	5
Serologie	Negativer RF und negative Anti-CCP-Antikörper	0
	Niedrig positiver RF oder niedrig positiver Anti-CCP-Antikörper (\leq 3-facher ONW)	2
	Hoch positive RF oder hoch positive Anti-CCP-Antikörper ($>$ 3-facher ONW)	3
Akutphase- parameter	Normales CRP und normale BSG	0
	Abnormales CRP oder abnormale BSG	1
Symptom- dauer	$<$ 6 Wochen	0
	\geq 6 Wochen	1

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CCP = zyklisches citrulliniertes Peptid, CRP = C-reaktives Protein, IP = Interphalangealgelenk, MCP = Metakarpophalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk, ONW = oberer Normwert, PIP = proximales Interphalangealgelenk, RF = Rheumafaktor

3.2 Von der homöopathischen Rheumatherapie zum Zeitalter der Biologika

Zu Zeiten von Hippokrates, als man Krankheiten noch nicht zum Körper gehörig definierte, stand für Rheumakranke die homöopathische Therapie im Mittelpunkt. Dies wandelte sich im Laufe der Jahrhunderte und es entwickelten sich fortwährend neue Therapien gegen die rheumatischen Symptome. Neben Massagen und galvanischem Strom galt Mitte des 17. Jahrhunderts Opium als Mittel der Wahl zur Bekämpfung der rheumatischen Beschwerden. Mit der Industrialisierung kam es zum zunehmenden Interesse an den Naturwissenschaften und damit auch der Fortschritt in der Diagnostik und der Therapie verschiedener Krankheiten. Seit der Identifizierung der Salicylsäure aus der Rinde des Weidenbaumes und dem Beginn der Großproduktion im Jahre 1897 sind im Laufe der Jahre einige weitere nichtsteroideale Antirheumatika (NSAIDs), wie unter anderem Indometacin und Diclofenac hinzugekommen, zu Beginn des Jahrtausends die Coxibe. Obwohl NSAIDs durch ihre antiinflammatorische Eigenschaft wirksam in der symptomatischen Behandlung sind, vermögen sie es jedoch nicht den Krankheitsverlauf aufzuhalten.

Die Isolation von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde durch Kendall, Hench und Reichstein war eine Revolution. Der Wirkstoff führte zunächst durch seine tolle Wirksamkeit zu großem Enthusiasmus und weiter Verbreitung, erst später realisierte man die unerwünschten Nebenwirkungen. Nichtsdestotrotz bleiben sie in den aktuellen Therapieempfehlungen erhalten und sollten maximal sechs Monate im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem csDMARD gegeben werden.

1983 wurde das ursprünglich in der Transplantationsmedizin eingesetzte Ciclosporin in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingeführt. Ein Meilenstein der Rheumaforschung war 1988 die Zulassung von Methotrexat durch die FDA. Zuvor wurde es seit 1948 vorrangig in der Krebstherapie eingesetzt. Methotrexat gehört wie unterer anderem auch Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin, Hydroxychloroquine, Chloroquin, Leflunomid und Gold zu den langwirksamen Antirheumatika. Sie bilden die Gruppe der konventionell synthetischen DMARDs mit positivem Einfluss auf den Krankheitsverlauf und –prozess, in Abgrenzung zu den später eingesetzten biotechnologisch hergestellten DMARDs (original biologic (ob)DMARDs). Schuermann publizierte Untersuchungen zur Rolle der T-Lymphozyten bei rheumatoider Arthritis. „In den 70er Jahren nahm das Phänomen der Immunität in der Biochemie eine zentrale Stellung ein und brachte so Zellbiologen und Immunochemiker (mit ihren Kultivierungstechniken) sowie Genetiker und Molekularbiologen (mit ihren Sequenzuntersuchungen) zusammen. Die immunologische Forschung nahm einen rasanten Aufstieg: „Zwischen 1970 und

1988 wurden nicht weniger als 47 neue immunologische Fachzeitschriften gegründet!“. (5) Dies wiederum führte zu einem besseren Verständnis der immunologischen Pathogenese. Man erkannte, dass besonders der Tumornekrosefaktor- α die größte Rolle bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis zu spielen scheint. TNF- α gehört zu der Gruppe der immunologischen Zytokine und steht in enger Wechselwirkung mit Granulozyten, Endothelzellen, Fett- und Muskelzellen, Monozyten und Makrophagen. Diese Zellen produzieren unter Einwirkung von TNF- α Mediatoren, welche die Gelenkentzündung und den Abbau von Knorpel- und Knochensubstanz fördern. Kommt es, wie im Falle der rheumatoiden Arthritis, zu einer chronischen Mehrproduktion von TNF- α in der Synovialflüssigkeit und im Synovialgewebe, führt dies zur Synovitis sowie zu einer erosiven Gelenkveränderung. Mit dieser Erkenntnis war die Basis neuer Therapieformen geschaffen: die TNF- α -Antikörper. Durch die Blockade von TNF- α als zentrale Schaltstelle im Kreislauf der Zytokine werden verschiedene Abläufe und die Produktion weiterer Mediatoren, wie zum Beispiel IL-1, IL-6 und IL-8, gehemmt. (8) Diese Wirkstoffe bilden die Gruppe der original biotechnologisch (biologic original) hergestellten DMARDs.

Infliximab (Remicade®) erhielt als erstes Biologikum die Zulassung für die Rheumatherapie in Europa. Dabei handelt es sich um einen chimären monoklonalen IgG1-Antikörper sowie um einen der ersten TNF-alpha-Blocker. Gefolgt wurde dies in Deutschland von Etanercept (Enbrel®) und Adalimumab (Humira®). Adalimumab wirkt als humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Etanercept ist ein humanes Fusionsprotein, welches das proinflammatorische TNF- α und IgG bindet und ihre Effekte hemmt. Biologika kommen bei einem unzureichenden Ansprechen oder Unverträglichkeit auf verschiedene Basistherapeutika als Monotherapie oder in Kombination mit ihnen zum Einsatz. Mittlerweile gibt es neun verschiedene Biologika, welche die Behandlung der rheumatoiden Arthritis sichern: Anakinra (Kineret®) - ein humaner IL-1-Rezeptorantagonist, Rituximab (MabThera®) - ein chimärer monoklonaler anti-CD20-Antikörper, der zur selektiven B-Zell-Depletion führt, Abatacept (Orencia®) - ein vollhumanes Fusionsprotein aus CTLA-4 und IgG1-Anteil, welche die Interaktion von CD28 mit CD 80/86 verhindert und eine verminderte T-Zell-Aktivierung zur Folge hat, Tocilizumab (RoActemra®) - ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, Certolizumab (Cimzia®) – ein humanisiertes pegyliertes Fab-Fragment gegen TNF- α sowie Golimumab (Simponi®) – ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen TNF- α . (9) (10)

Mit Ablauf des Patentschutzes kamen die biosimilaren (bs) DMARDs auf den Markt. Biosimilars sind Nachahmerprodukte bereits zugelassener Biologika, die äquivalent, aber nicht

vollständig identisch mit dem Originalprodukt sind. Die Präparate sind oftmals deutlich günstiger als die Originale. Von Infliximab (Remicade®) wurden drei Biosimilars - Inflectra, Remsima und Flixabi - zugelassen. Rituximab hat die Kopie Truxima und von Etanercept heißt das Generikum Benepali.

Zu den Nebenwirkungen der Biologika gehört durch die immunsuppressive Wirkung unter anderem die Gefahr für schwerwiegende Infektionen. Dies hat das RABBIT Register als eines der ersten Register im Jahre 2005 und 2011 untersucht. (11) (12) Es besteht auch ein erhöhtes Risiko für die Reaktivierung von Tuberkulosen, Hepatitiden und Herpes zoster unter einer Biologika-Therapie im Vergleich zu konventionell synthetischer Therapie. (13) (14)

Um die Sicherheit und Langzeitwirksamkeit der Biologika nach der Zulassung genauer untersuchen zu können, wurden in vielen europäischen Ländern seit 2001 sogenannte Biologikaregister gegründet. RABBIT ist eines der ältesten Register und mit derzeit fast 18.000 registrierten Patienten sowie über 300 teilnehmenden Rheumatologen zu eines der größten Biologikaregister weltweit. Mit der Zulassung der ersten Biologika wurde eine neue Ära in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingeläutet. Mittlerweile ist der mögliche Einsatzbereich auf die juvenile rheumatoide Arthritis, den Morbus Bechterew, die Psoriasisarthritis, den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa erweitert worden. Eine Untersuchung aus dem deutschen Biologikaregister RABBIT ergab, dass eine Verbesserung von psychischer und physischer Gesundheit unter Biologikatherapie möglich ist, auch bei schwerer rheumatoiden Arthritis mit mehreren Versagen verschiedener boDMARD-Therapien. (15) Trotz der erhöhten Rate an Infektionen steigern Biologika nicht die Morbiditäts- und Mortalitätsrate, nachweislich aber die Lebensqualität der an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten. (15) (16) (17) Listing et al. veröffentlichten dazu aus dem RABBIT-Register eine Studie, die zeigte, dass vor allem die dauerhaft hohe Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht. Dabei sind die TNF-alpha-Blocker und Rituximab den nbDMARDs überlegen. (18) In der COMET-Studie aus dem Jahr 2008 zeigten sich gemessen am DAS28 eine klinische Remission sowie der radiologischen Nachweis einer aufgehaltene Progression einer rheumatoiden Arthritis unter der Kombinationstherapie von Etanercept und MTX im Vergleich zu einer Methotrexatmonotherapie. Von 542 untersuchten MTX-naiven Patienten mit moderater bis schwerer früher RA erhielten 274 die Kombinationstherapie und 268 MTX alleine. Nach 52 Wochen wurde die Remission gemessen. 132 von 265 Patienten mit kombinierter Therapie erreichten im Gegensatz zu 73 von 263 Patienten mit Monotherapie die klinische Remission. (19)

Im Jahr 2017 erhielten zwei JAK-Inhibitoren zur Therapie der DMARD-refraktären rheumatoiden Arthritis in Deutschland ihre Zulassung. Die Januskinasen (JAK) sind an der Signalweiterleitung von Zytokinen beteiligt und bilden eine Untergruppe der Tyrosinkinase. Sie wirken durch die Unterbrechung des Zytokinsignalweges immunmodulatorisch. Baricitinib (Olumiant®) hat als Zielstrukturen JAK1 und JAK2. Bei Tofacitinib (Xeljanz®) handelt es sich um JAK1 und JAK3. Zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser neuen Substanzen zählen Atemwegsinfektionen, Lipiderhöhung (LDL), Übelkeit, Herpes zoster und Blutbildveränderungen. (13) Auf Grund der positiven Erkenntnisse im Zusammenhang mit den neuen Therapiemöglichkeiten wurde die 2010 erstellte S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der rheumatoiden Arthritis anhand der EULAR-Empfehlungen 2017 erneut von der EULAR überarbeitet. Die Grundlage bilden dabei systematische Literaturrecherchen sowie Expertenmeinungen und die neuesten Erkenntnisse aus Studien, Klinik und Pharmakologie. (20) Die neuen Leitlinien fordern nach durchgeführter Diagnostik einen raschen Therapiebeginn um dauerhafte Gelenkzerstörung und Funktionseinbußen zu vermeiden. Es gilt dabei die Treat-to-Target (T2T) – Strategie. Neben einem raschen Therapiebeginn sind weitere Ziele dieser Strategie die Individualisierung der Therapie mit maximaler Wirkung bei minimalen Nebenwirkungen und Erreichen einer Remission. (7) (21) Dabei soll ein frühzeitiger Einsatz von csDMARDs, insbesondere von Methotrexat, innerhalb der ersten drei Monate nach Symptombeginn die Prognose der rheumatoiden Arthritis positiv beeinflussen – Phase I. Eine Therapie mit Steroiden als Initialtherapie oder in Kombination mit einem DMARD sollte auf maximal sechs Monate begrenzt werden, Bei unzureichendem Ansprechen sollte die Therapie um ein weiteres csDMARD ergänzt werden. Wenn diese Behandlung weiterhin keinen Erfolg zeigen sollte oder eine ungünstige Prognose besteht, ist die Kombination von Methotrexat mit einem Biologikum oder einem JAK – Inhibitor einzuleiten – Phase II. (22) Wenn auch dadurch keine Besserung nach drei Monaten und das Therapieziel nach sechs Monaten erreicht werden, sollte in Wechsel des Biologikums oder des JAK – Inhibitors erfolgen – Phase III. (13) (7) (21) Natürlich sind weiterhin, wie schon zu Zeiten von Hippokrates, neben der medikamentösen Therapie eine ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung sowie die Rehabilitation von großer Bedeutung.

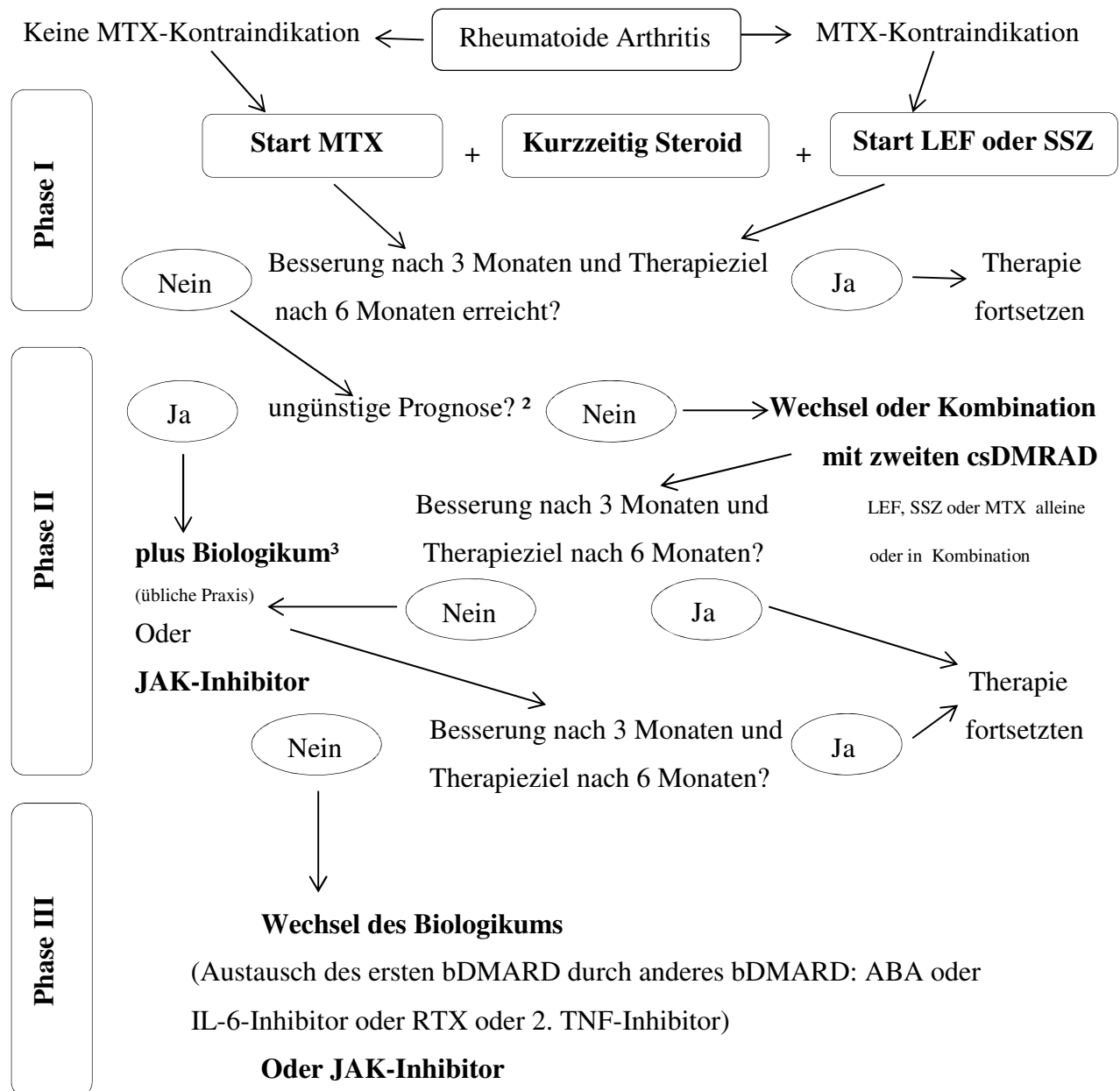


Abb. 1: Therapie-Algorithmus rheumatoide Arthritis (Empfehlungen der DGRH 2012, modifiziert nach EULAR 2017). (13) (21)

(2) Rheumafaktor/Anti-CCP (v.a. hohe Titer), hohe Krankheitsaktivität, früher Gelenkschaden

(3) Biologikum = biolog. DMARDs: TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, entsprechende Biosimilars), Abatacept, IL-6-Inhibitor (Tocilizumab) oder Rituximab)

Um das Therapieziel der geringen Krankheitsaktivität oder der Remission beurteilen zu können, stehen verschiedene Scores zur Verfügung. Definiert ist dabei die komplette Remission als „das vollständige Fehlen der artikulären und extraartikulären Entzündung sowie der immunhistologischen Aktivität der rheumatoiden Arthritis.“ (7) Viele Patienten erreichen jedoch nie eine komplette Remission. Laut den älteren EULAR-Kriterien besteht eine Remission bei einem DAS unter 2,6. Eine geringe Krankheitsaktivität ist definiert durch einen DAS 28 von 2,6 bis 3,2, eine moderate Krankheitsaktivität von 3,2 bis 5,1 und bei einem DAS 28 über 5,1 liegt eine hohe Krankheitsaktivität vor. (23) Dieser zusammengesetzte Score ist auf Grund des starken Gewichts der klinischen Gelenkuntersuchung nicht ganz perfekt. Neuere Skalen wie der Simplified Disease Activity Index (SDAI) und der Clinical Disease Activity Index (CDAI) sichern neben dem DAS 28 eine kontinuierliche Einstufung der Krankheitsaktivität und finden zunehmend in der klinischen Praxis Anwendung. Laut der neuen ACR-/ EULAR- Definition liegt eine Remission der rheumatoiden Arthritis vor, wenn alle Kriterien aus Tabelle 2 erfüllt sind oder ein SDAI unter 3,3 berechnet wird. (7) (21) (24)

Tab. 2: ACR-/ EULAR-Definition der Remission der rheumatoiden Arthritis. (7) (21) (24)

Zu jedem Zeitpunkt muss der Patient folgende Kriterien erfüllen:	
Anzahl schmerzender Gelenke	≤ 1
Anzahl geschwollener Gelenke	≤ 1
C-reaktives Protein	≤ 1 mg/dl
Globales Patientenurteil	≤ 1 (Skala 0 – 10)
<i>Oder</i>	
Zu jedem Zeitpunkt muss der Simplified Disease Activity Index des Patienten $< 3,3$	

Zusammenfassend kann man sagen, dass mit der Einführung der Biologikatherapie eine Revolution in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und weiterer entzündlich rheumatischer Erkrankungen stattgefunden hat. (25)

Trotz mittlerweile sehr gut untersuchten Wirkungs- und Sicherheitsprofils der Biologika, existiert derzeit eine zwar ansteigende, aber immer noch zu geringe Datenlage zu dem Einfluss der TNF- α -Blocker auf den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang. Diese Tatsache erschwert die Beratung und Realisierung des Kinderwunsches von an rheumatoider Arthritis erkrankter Patientinnen.

3.3 Die Schwangerschaft

Zu einer regelgerechten Anlage und Entwicklung einer Schwangerschaft gehört die Empfängnis mit einer befruchtungsfähigen Eizelle und einem reifen Spermatozoon. Voraussetzung dabei sind die Vorgänge der Oogenese, Follikelreifung und Spermatogenese. Der Zeitpunkt der möglichen Befruchtung ist dabei der 14. Tag des weiblichen Zyklus. Dann findet die Ovulation, das Springen des Follikels, für 12 bis 24 Stunden statt.

Das Alter einer Schwangerschaft wird in der Embryologie und der Klinik unterschiedlich ermittelt. Die Berechnung in der Embryologie erfolgt vom Zeitpunkt der Befruchtung (post conceptionem = p.c.) aus. Im Gegensatz dazu wird in der Klinik das Schwangerschaftsalter post menstruationem (= p.m.) vom ersten Tag der letzten Regel datiert. Für die Präimplantationsphase (bis ca. 10 Tage nach der Befruchtung) sowie die Embryonalphase (bis 10 Wochen nach der Befruchtung) erfolgen die Angaben in Tagen, danach für die Fetalzeit in Wochen. (26)

Der voraussichtliche Geburtstermin kann mit Hilfe von zwei Formeln ermittelt werden. Einmal bei bekanntem Konzeptionstermin am genauesten mit einer mittleren tatsächlichen Schwangerschaftsdauer von 267 Tagen (= 38 Wochen) bis zum Tag der Geburt. Dabei wird folgende Formel genutzt: Konzeptionstermin – 7 Tage – 3 Monate + Jahr = Entbindungstermin. Zum anderen mit der erweiterten Naegele-Regel ausgehend vom ersten Tag der letzten Menstruationsblutung. Bei regelmäßigem 28-tägigem Zyklus ergibt sich eine mittlere Schwangerschaftsdauer von 281 Tagen (= 40 Wochen). Bei der Berechnung müssen unbedingt bestehende Abweichungen vom 28-Tage-Zyklus beachtet werden. Datum (1. Tag der letzten Regel) + 7 Tage – 3 Monate + 1 Jahr +/- Tage, Abweichung vom 28-Tage-Zyklus. (26) „Nur ca. 4 % aller Kinder kommen am errechneten Termin zur Welt, zwei Drittel werden innerhalb von 3 Wochen (+/- 10 Tage) um den Termin geboren.“ (26)

3.3.1 Schwangerschaftsverlauf

Erstes Trimenon

Das erste Trimester umfasst die Schwangerschaftswochen 1 bis 12 p.m. In dieser Zeit finden die größten hormonellen Umstellungen für die Schwangere statt und der Embryo entwickelt sich besonders rasch. In Woche 3 bis 4 finden die Befruchtung und die Einnistung statt. Ab Woche 5 p.m. fällt die Menstruation aus und durch einen positiven Nachweis von beta-HCG im Urin oder Blut kann die Schwangerschaft betätigt werden. In der sechsten Woche kann mit dem Ultraschall Herzaktivität nachgewiesen werden. Wirbelsäule, Gehirn, Rückenmark und Gliedmaßen bilden sich. Es werden nach und nach alle Organe und Organsysteme angelegt. In dieser Zeit ist der Embryo besonders empfindlich für äußere Einflüsse wie Noxen und Toxine. Ende des ersten Trimesters nach der 8. Schwangerschaftswoche p.m. geht die Embryonalphase in die Fetogenese über. (27) (28)

Zweites Trimenon

Die zweite Hälfte der Schwangerschaft umfasst die Wochen 13 bis 24 p.m. Die anfänglichen Komplikationen wie Übelkeit und das Risiko einer Fehlgeburt nehmen deutlich ab. Der Fötus wächst in dieser Zeit rasch und die Organbildung schreitet voran. Die ersten Kindsbewegungen werden für die Mutter spürbar. Zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswochen findet das Organscreening bzw. Feinultraschall stand. (27) (28)

Drittes Trimenon

Ab der 25. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt spricht man vom letzten oder auch dritten Trimenon. In diesem Abschnitt ist im Falle einer Frühgeburt ein Überleben des Kindes durch neuste intensivmedizinische Fortschritte möglich. Das Ungeborene nimmt noch einmal deutlich an Körpergröße und –gewicht zu. Ab der 35. SSW ist die Lungenreifung abgeschlossen. (27) (28)

3.3.2 Vorzeitiges Ende einer Schwangerschaft

Der Schwangerschaftsabbruch ist in Deutschland nach § 218 des Strafgesetzbuches geregelt. Er ist gesetzwidrig und auch strafbar, bleibt aber unter bestimmten Voraussetzungen straffrei (§ 218 a Abs.1, § 219 Strafgesetzbuch). Ein Abbruch muss innerhalb von 12 Wochen p.c. bzw. 14 Wochen p.m. durchgeführt werden. Straffrei bleibt dieser, wenn die Frau an einem

Beratungsgespräch in einer staatlich anerkannten Schwangerschaftskonfliktberatungsstelle teilnimmt und die Bescheinigung dem Arzt, der nicht an dem Gespräch teilgenommen hat, vorlegt. Dabei wird zwischen einer medizinischen und kriminologischen Indikation nach dem Beratungsmodell unterschieden. Die Krankenkassen übernehmen nach diesen Indikationen die Kosten für die Durchführung. (26) (27)

„Beim Abort handelt es sich um eine vorzeitige Beendigung der Gravidität mit oder ohne Ausstoßung der toten Frucht mit einem Geburtsgewicht unter 500 g.“ (26)

Die Fehlgeburt wird nach dem Zeitpunkt in Frühabort bis zur 12. Schwangerschaftswoche und Spätabort von der 13. bis 24. Schwangerschaftswoche eingeteilt. Frühaborte sind dabei häufiger als Spätaborte. Von einer Tot- oder Frühgeburt wird ab der 24. Woche gesprochen. Ein Abort ist ein multifaktorielles Geschehen. Genaue epidemiologische Zahlen über die Häufigkeit von Aborten liegen jedoch nicht vor. Schätzungsweise sterben 40-70% der befruchteten Eizellen der 20-29-jährigen Frauen ab. (26)

3.3.3 Routinediagnostik während der Schwangerschaft

Im Allgemeinen finden bis zur 32. Schwangerschaftswoche gynäkologische Untersuchungen aller vier Wochen statt. Danach verkürzt sich der Rhythmus auf alle zwei Wochen. Auf Grund dessen ergeben sich 10 bis 12 Termine für die Patientin, an denen der Blutdruck, das Blut, der Urin, das Gewicht und das Kind kontrolliert werden.

In der Schwangerschaft sollten entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien mindestens 3 große Ultraschalluntersuchungen etwa um die 10., die 20. und die 30. Schwangerschaftswoche stattfinden. Wichtig ist dabei der Ausschluss von fetalen Entwicklungsstörungen und Mangelentwicklungen, die Bestimmung von Fruchtwassermenge, Plazentastruktur, -größe und -sitz sowie Wachstum und anatomischer Bau des Fetus. Unter gewissen Umständen können auch mehr Sonographien durchgeführt werden.

Ab der 26. Schwangerschaftswoche kommt zusätzlich zur Ultraschalldiagnostik die Kardiotokographie – kurz CTG – dazu. Dabei handelt es sich um eine biophysikalische Diagnostik. Sie bietet eine direkte, kontinuierliche und nicht invasive aktuelle Analyse des fetalen Befindens. Indikationen für die CTG sind der Verdacht auf fetale Mangelentwicklung, die schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, die vorzeitige Wehentätigkeit und alle gesundheitskritischen Situationen für das Ungeborene. (26)

Die Amniozentese dient der Karyotypisierung aus Amnion- und Superficialzellen des Fetus. Dabei wird in der 14. bis 16. Schwangerschaftswoche unter sonographischer Sicht mittels

transabdomineller Punktion der Amnionhöhle Fruchtwasser gewonnen. Sie dient dazu bestimmte Fehlentwicklungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zu diagnostizieren, sowie einige Erbkrankheiten und einige chromosomale Besonderheiten. Die Untersuchung dient auch der Bestimmung von AFP, AChE und Bilirubin bei Blutgruppenunverträglichkeit und dem Erregernachweis bei fetalen Infektionen. Das Ergebnis der Punktion liegt nach 12 bis 21 Tagen vor. Danach wird je nach Befund individuell über einen Abbruch der Schwangerschaft entschieden. (26)

Alternativ zur Amniozentese kann im ersten Trimenon, etwa in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche, die Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden. Auch hier wird unter sonographischer Sicht punktiert und durch transkervikale Aspiration Chorionzotten aus der Plazenta gewonnen. Von Vorteil ist, dass bereits am Untersuchungstag an nicht kultivierten Trophoblastenzellen eine numerische Aberration und grobe Strukturanomalien detektiert werden können. Ein daraus gegebenenfalls resultierender Schwangerschaftsabbruch kann bis zur 12. Schwangerschaftswoche mittels Saugkürettage erfolgen und ist im Gegensatz zur Weheninduktion nach der 14. Woche weniger belastend für die Schwangere. (26)

3.4 Krankheitsverlauf bei rheumatoider Arthritis während Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Hilfe des DAS28 studierten de Man et al. (2008) die Krankheitsaktivität vor Konzeption, während der drei Schwangerschaftstrimester sowie 6, 12 und 26 Wochen nach Entbindung zusammen mit der Therapie bei an rheumatoider Arthritis erkrankter Patientinnen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Krankheitsaktivität signifikant während der Schwangerschaft fällt und nach der Geburt wieder ansteigt. Zudem wurden weniger medikamentöse Therapien während der Schwangerschaft als zuvor und nach der Geburt benötigt. (23) Zwei Jahre später untersuchten de Man et al. den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern (anti-CCP, IgM-RF, IgG-RF and IgA-RF) und der Krankheitsaktivität. Eine signifikante Anzahl an Frauen ohne Antikörper (negativ für anti-CCP und RF) erlebten eine Verbesserung ihrer Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft im Vergleich zu Antikörper-positiven Schwangeren. Postpartal gab es keinen Unterschied mehr zwischen den Patientinnen und dem Krankheitsverlauf. (96) Insgesamt benötigen über 60% der Erkrankten während der Schwangerschaft eine antirheumatische Therapie. Zusätzlich kommt es nach der Entbindung häufig zu einer Reaktivierung der rheumatoiden Arthritis was im Umkehrschluss einen zeitnahen erneuten Einsatz der Therapie und damit Beeinflussung des Stillens zur Folge hat. (35)

In Bezug auf die Fertilität hat die Rheumatoide Arthritis an sich und auch die Krankheitsaktivität einen negativen Einfluss. So haben Frauen mit einer aktiven Erkrankung eine längere Zeitspanne bis zu einer gewünschten Konzeption und weniger Kinder. (35) (72) /73) Brouwer et al. kamen in ihrer prospektiven Studie 2015 zu dem Ergebnis, dass 42 % der 245 RA-Patientinnen zwölf Monate bis zum Eintritt einer geplanten Schwangerschaft benötigten. Negativen Einfluss auf die Konzeptionsdauer haben dabei ein höheres Alter der Frau, Nullipara, höhere Krankheitsaktivität und die Einnahme von NSARs oder Prednisolon. (29)

Wallenius et al. (2015) dokumentierten ein erhöhtes Fehlgeburtenrisiko bei Frauen mit RA. (96) In einer weiteren großen Studie von Wallenius et al. (2011) konnte vor allem bei Erstgebärenden mit chronischen Arthritiden eine erhöhte Rate an Frühgeburten, Wachstumsretardierungen, erniedrigtem Geburtsgewicht, perinataler Sterblichkeit sowie Kaiserschnitten im Vergleich zu gesunden Frauen festgestellt werden. (91) Wahrscheinlich besteht auch ein Zusammenhang zwischen Frühgeburlichkeit und geringerem Geburtsgewicht der Neugeborenen mit der Krankheitsaktivität der Mutter. (70) (35)

3.5 Therapie der rheumatoiden Arthritis in Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl der Erkrankungsgipfel der RA im 6. Lebensjahrzehnt liegt, manifestiert sie sich nicht selten im gebärfähigen Alter. (30) (31) In der Vergangenheit wurde RA-Patientinnen häufig von einem Kind abgeraten und oftmals haben sie sich selber dagegen entschieden. Mit wachsender Sicherheit und besserer Prognose durch die heutigen Behandlungsmöglichkeiten ist dies nur noch selten der Fall. Die medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis während dieser Zeit stellt somit eine große Herausforderung an Patienten und behandelnde Ärzte dar. Die meisten Wirkstoffe können die Plazenta und die Muttermilch überwinden. Eine ausführliche Aufklärung der Patientin, die Planung der Schwangerschaft mit einer Konzeption in einer möglichst inaktiven Phase der Erkrankung sowie sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko einer medikamentösen Therapie vor, während und nach der Gravidität und Stillzeit hat größte Wichtigkeit. Um zu definieren, was man bei der Anwendung von medikamentöser antirheumatischer Therapie vor und während einer Schwangerschaft sowie während der Stillzeit beachten sollte, wurde eine Taskforce der European League Against Rheumatism (EULAR) gebildet. Eine klare Beschränkung gibt es für die Anwendung von Medikamenten mit einer geringen Datenlage zur Sicherheit für das Ungeborene sowie für die teratogenen Therapien. Gut verträgliche und steroidsparende Medikamente während einer Schwangerschaft und Stillzeit sind Antimalaria, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin und Tacrolimus. Einen hohen Grad an

Teratogenität und damit kontraindiziert sind Methotrexat, Mycophenolate mofetil und Cyclophosphamide. Diese Therapien sollten mindestens drei Monate vor Konzeption beendet werden. Steroide können mit der wirksamsten, aber nebenwirkungsärmsten Dosierung gewählt werden. Die beste Sicherheit und die größten Erfahrungen bestehen bei den TNF- α -Blockern, den boDMARDs. Vor allem bezüglich der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegen vielzählige Daten und Publikationen vor. Genaue Aussagen zur Anwendung von Rituximab, Abatacept, Anakinra, Tocilizumab und den neuen JAK-Inhibitoren können auf Grund der geringen Datenlage nicht getroffen werden. (32) (33)

In Deutschland werden die Arzneimittel durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in elf Risikogruppen zur Anwendung in der Schwangerschaft eingeteilt. Diese finden sich im Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ wieder. (34)

Tab. 3: Risikogruppen der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft in Deutschland nach der Roten Liste . (34)

Gruppe	Beschreibung
Gr 1	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 2	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.
Gr 3	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.
Gr 4	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 5	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.
Gr 6	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 7	Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon).
Gr 8	Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen (2. und 3. Trimenon).
Gr 9	Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen beim Menschen.
Gr 10	Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.
Gr 11	Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.

In den USA ist für die Einteilung die amerikanische Behörde „Food and Drug Administration (FDA)“ zuständig. Diese hat 1979 eine mittlerweile weltweit anerkannte Kategorisierung zur Risikobeurteilung der Schädigungen durch Arzneimittel veröffentlicht. Dabei werden in fünf Pregnancy risk Categories (PRC) von A (kein Risiko) bis X (teratogen) unterschieden.

Tab. 4: Risikogruppen der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft in den USA nach der FDA. (34)

PRC	Beschreibung
A	geeignete und kontrollierte Studien haben kein Risiko für den Fötus im ersten Trimenon ergeben (und es gibt keine Hinweise für ein Risiko in späteren Trimenons).
B	Reproduktive Tierversuche haben kein Risiko für den Fötus ergeben, es gibt jedoch nur unzureichende oder keine Studien zum fötalen Risiko beim Menschen.
C	Im Tierversuch wurden Nebenwirkungen auf den Fötus beobachtet, es gibt nur unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen. Der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch möglicherweise die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken.
D	Durch Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien konnten Hinweise auf ein Risiko für den menschlichen Fötus gesichert werden. Der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch möglicherweise die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken.
X	Durch Tierversuche oder Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien am Menschen konnten Hinweise auf ein Risiko oder Fehlbildungen beim menschlichen Fötus gesichert werden. Die Risiken durch eine Anwendung in der Schwangerschaft überwiegen eindeutig den möglichen Nutzen.

Bei Kinderwunsch sollte vor der Empfängnis die Behandlung auf ihre Notwendigkeit und ihre Sicherheit während einer möglichen Gravidität untersucht werden. Die Therapie erfolgt möglichst mit länger erprobten Medikamenten in Monotherapie und niedriger Dosierung. (35)

In Summe ist eine individuelle Therapieentscheidung für jede betroffene Schwangere von größter Bedeutung, die durch multimodale Behandlungsmaßnahmen unterstützt wird.

3.5.1 Konventionelle synthetische disease-modifying anti-rheumatic drugs

Azathioprin (AZA)– FDA: D; BfArM: 6

Azathioprin ist ein Purinanalogon und wird vor allem zur Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, nach Transplantationen, der rheumatoiden Arthritis und des Systemischen Lupus erythematodes verwendet. AZA überwindet die Plazenta und geht in den kindlichen Kreislauf über. Einige Studien berichteten bei AZA-exponierten Neugeborenen über das Auftreten von intrauteriner Wachstumsverzögerung, Leukopenien, Lymphopenien, Hypogammaglobulinämien sowie über Infektionen mit CMV und gram-negativen Bakterien. Diese Erscheinungen sind aber immer konzentrationsabhängig. Weitere Beobachtungen ergaben jedoch eine unauffällige Entwicklung der Kinder bis zur Jugend. Im Falle einer Indikation, besonders bei hoher Krankheitsaktivität, ist AZA eine medikamentöse Möglichkeit während der Schwangerschaft. Da es jedoch in die Brustmilch übergeht, sollte Stillen vermieden werden. (36) (37) (38)

Cyclophosphamid (CPM) – FDA: D; BfArM: 7

CPM gehört der Gruppe der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen mit alkylierender Wirkung an. Verwendung findet es vor allem in der Krebstherapie sowie bei systemischen Lupus erythematodes, Sklerodermie, Vaskulitiden und der rheumatoiden Arthritis. Es sollte mindestens drei Monate vor Konzeption beendet werden und auch Stillen unter einer CPM-Therapie sollte nicht erfolgen. Neben Wachstumsverzögerung wurden bei Neugeborenen nach Exposition Embryopathien und craniofaciale Defekte festgestellt. (36)

Cyclosporin A – FDA: C; BfArM: 6

Cyclosporin A ist ein Calcineurininhibitor und findet Verwendung bei der Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen und Therapien der Colitis ulcerosa, des Morbus Crohn, der Glomerulonephritis, des SLE, der Polymyositis und der rheumatoiden Arthritis. Studien berichten, dass es bezüglich Missbildungen bei den Kindern keine signifikanten

Unterschiede zwischen den expositionierten Schwangerschaften und den Schwangerschaften der Allgemeinbevölkerung gab. Jedoch werden von abnormalen T-, B- und NK-Zellentwicklungen sowie -Reifung bei den Säuglingen berichtet. Die Therapie kann während einer Schwangerschaft bei Notwendigkeit fortgesetzt werden, sollte aber beim Stillen vermieden werden. (36) (39)

Gold – keine Gruppeneinteilung

Bisher sind keine Daten zur fötalen Wirkung von Gold vorliegend. Die FDA und die BfArM ordnen dieses Präparat auch keiner Gruppierung zu.

(Hydroxy-)Chloroquin (HCQ) – FDA: keine Zuordnung; BfArM: 5

HCQ kommt in der Malariaprophylaxe sowie bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis und den Kollagenosen zum Einsatz. Oft auch in Kombination mit MTX und SSZ. Nach den allgemeinen Empfehlungen kann die Therapie während der Schwangerschaft fortgeführt werden und auch Stillen ist möglich, denn möglicherweise gibt es keine Auswirkungen auf das ungeborene Kind. Umfangreichere Erfahrungen hat man beim Systemischen Lupus Erythematodes, dort ist HCQ in der Schwangerschaft zur Prophylaxe von kongenitalen Herzfehlern empfohlen. (36) (37)

Methotrexate (MTX) – FDA: X; BfArM: 7 und 8

MTX gehört zu den Präparaten, welche teratogen und fetotoxisch sind. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte es mindestens drei Monate zuvor abgesetzt worden sein. Stillen sollte nicht erfolgen. Da MTX ein Folsäureantagonist ist, wird bei Kinderwunsch die kontinuierliche Einnahme von Folsäure vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Die Exposition führt gerade im ersten Trimester zu craniellen Missbildungen, Fehlentwicklungen des ZNS und der Extremitäten. Nach aktuellen Studien besteht die Möglichkeit, dass die verabreichte rheumatologische Dosierung eventuell nicht schädlich ist. (40) (38) (41)

Leflunomid (LEF) – FDA: X; BfArM: 7 und 8

LEF gehört neben MTX auf Grund seiner embryotoxischen Wirkung der gleichen Gruppen an und sollte während einer Schwangerschaft vermieden werden. So auch in der Stillzeit. Die Halbwertszeit beträgt 14 bis 15 Tage und kann durch Umgehung des enterohepatischen Kreislaufes bis zu 2 Jahren im Organismus bleiben. Bei Kinderwunsch sollte LEF zeitnah abgesetzt und wenn nötig mit Cholestyramine ausgewaschen werden. (37)

Sulfasalazin (SSZ) – FDA: B und D; BfArM: 5

SSZ wird in Kombination mit anderen Medikamenten zur Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der rheumatoiden Arthritis verordnet. Im Vergleich zur Normalbevölkerung wird kein gehäuftes Auftreten von Fehlgeburten oder Missbildungen bei der Einnahme während der Schwangerschaft dokumentiert. Bei den Neugeborenen traten jedoch gehäuft Gelbsucht, hämolytische Anämie und Kernikterus auf. Mit zusätzlicher Einnahme von Folsäure ist SSZ während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher. (37)

Tacrolimus – FDA: C; BfArM: 6

Wie Cyclosporin A gehört Tacrolimus zu den Calcineurininhibitoren und findet genauso vor allem Verwendung bei der Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen und Therapien der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie der rheumatoiden Arthritis. Laut den Empfehlungen kann die Therapie mit diesem Medikament während der Schwangerschaft und der Stillzeit fortgesetzt werden. Jedoch wurden höhere Raten an Präeklampsie, Frühgeburtslichkeit, niedrigerem Geburtsgewicht und Hyperkalämie dokumentiert. (39) (38)

3.5.2 Original biotechnologische disease-modifying anti-rheumatic drugs**Abatacept (ABA) – FDA: keine Zuordnung; BfArM: 5**

ABA bindet an CD80/CD86 der Antigen-präsentierenden Zellen und blockiert somit die Interaktion zwischen diesen Zellen und T-Zellen. Kein erhöhtes Risiko ist für die Gabe von ABA in therapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft im Tierversuch festgestellt wurden. Jedoch besteht eine geringe Datenlage. Von einer möglichen erhöhten Infektionsgefahr des Neugeborenen wird ausgegangen. Die Empfehlung ist den Einsatz in der Schwangerschaft und während der Stillzeit zu vermeiden und eine Verhütung bis zu 14 Wochen nach der letzten Gabe fortzuführen. (37)

Adalimumab (ADA) – FDA: B; BfArM: 4

ADA ist ein humaner IgG1 Antikörper gegen TNF-alpha. Die Empfehlungen lauten, dass Frauen im gebärfähigen Alter die Empfängnisverhütung während des Therapiezeitraumes und mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von ADA fortführen sollten. Während der Stillzeit sollte eine Gabe vermieden werden. Durch einen Übergang über die Plazenta in das Serum des Ungeborenen während der Schwangerschaft besteht in Folge eine erhöhte

Infektionsgefahr für das Kind. Dabei besteht ein geringer Transfer während des ersten und ein hoher während des dritten Trimenons. Zudem wurden unter der Therapie die VACTERL-Assoziation sowie eine Fehlgeburtlichkeit beschrieben. (38) (37)

Anakinra (ANAK) –FDA: B; BfArM: 4

ANAK ist ein rekombinanter Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Es sollte während einer Schwangerschaft nur bei konkreter Indikationsstellung und nicht während der Stillzeit verabreicht werden. Im Tierversuch ergaben sich auch bei menschlichen Dosierungen keine relevanten Abortezahlen oder Missbildungen der Neugeborenen. Die Datenlage bei schwangeren Patientinnen ist momentan noch sehr gering. (37) (36)

Certolizumab (CZP) – FDA: B; BfArM: keine Zuordnung

Auch der TNF-Inhibitor-Gruppe zugehörig ist CZP. Dabei handelt es sich um das pegylierte Fab Fragment eines rekombinanten, humanisierten Antikörpers. Die Pegylierung entsteht durch die Konjugation mit Polyethylenglykol (PEG) weswegen es auch als Certolizumab pegol bezeichnet wird. Aktuell besteht keine Zuordnung zu einer Gruppe in der Roten Liste. (42) Neuesten Erkenntnissen nach kann CZP während der gesamten Schwangerschaft appliziert werden, wenn es notwendig ist. Clowse et al publizierten 2018 eine prospektive Analyse über die größte Kohorte mit 1137 CZP – exponierten Schwangerschaften aus der UCB – Sicherheitsdatenbank. 528 Schwangerschaften (davon 10 Zwillingschwangerschaften) hatten 538 bekannte Outcomes: 85,3% lebendgeborene Kinder (459), 8,7% Fehlgeburten (47), 5% elektive Abbrüche (27) und 0,9% Totgeburten (5). Lediglich 1,7% (8) der 459 geborenen Kinder hatten angeborene Fehlbildungen. Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass es keinen Anhalt für einen teratogenen Effekt von CZP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gibt. (43) Im Gegensatz zu ADA und INF ergaben sich bei Kindern, deren Mütter mit CZP therapiert worden sind, keine oder nur eine geringe Serumkonzentration des Medikamentes. Ursächlich scheint ein Mangel an intrauteriner Exposition des Ungeborenen während des dritten Trimesters zu sein. (44) Stillen ist unter strengen Indikationsstellungen möglich. (38)

Etanercept (ETA) - FDA: B; BfArM: 4

Bei ETA handelt es sich um ein lösliches TNF-Rezeptor Fusionsprotein mit Fc-Teil des humanen IgG1. Ähnlich den anderen TNF-Inhibitoren besteht bei der Medikation in der Schwangerschaft eine mögliche erhöhte Infektionsgefahr des Neugeborenen, das Auftreten einer VACTERL-Assoziation und Fehlgeburtlichkeit. Die Empfehlung lautet die Therapie etwa drei

Wochen vor Konzeption zu beenden und das Stillen zu vermeiden. (36) (38) Das bsDMARD nennt sich Benepali.

Golimumab (GOL) - FDA: B; BfArM: 4

GOL ist eines der neueren TNF-Inhibitoren. Dabei handelt es sich um einen kompletten IgG1-Antikörper. Zu möglichen fötalen Wirkungen sowie den Einsätzen in der Schwangerschaft und Stillzeit besteht nur eine geringe Datenlage. Die Verabreichung dieser Therapie sollte während einer Schwangerschaft und Stillzeit nicht erfolgen. (35)

Infliximab (INF) - FDA: B; BfArM: 4

Ähnlich ADA besteht bei INF ein erhöhter Übergang des Medikamentes durch die Plazenta von der Mutter zum Ungeborenen. In Folge dessen besteht auch hier eine erhöhte Infektionsgefahr für das Neugeborene. Bei INF handelt es sich um einen kompletten IgG1-Antikörper sowie um einen der ersten TNF-alpha-Blocker. Laut der allgemeinen Empfehlungen sollte der Einsatz in der Schwangerschaft vermieden werden und innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Gabe nicht gestillt werden. (36) (39) Die bsDMARDs heißen Inflectra, Remsima und Flixabi.

Rituximab (RTX) - FDA: C; BfArM: 5

RTX ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Antigen der B-Lymphozyten gerichtet ist. Eine Schwangerschaft unter dieser Therapie sollte nicht erfolgen. Es wird zudem eine sichere Kontrazeption bis zu 12 Monate nach der letzten Gabe empfohlen. Zu den möglichen Auswirkungen einer Therapie während der Schwangerschaft gehören Missbildungen, Fehlgeburten und eine B-Zelldepletion der Ungeborenen. (38) (39) Die bisher zugelassenen Biosimilars von RTX heißen Truxima und Rixathon.

Tocilizumab (TOC) - FDA: keine Zuordnung; BfArM: 5

Bei TOC handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper der gegen Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist und dort die Signalweiterleitung blockiert. Etwa drei Monate vor einer möglichen Empfängnis sollte die Therapie beendet werden und während einer Schwangerschaft nicht erfolgen. Während der Stillzeit besteht eine strenge Indikationsstellung. Die Applikation in dieser Zeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Datenlage über mögliche Folgen und Wirkungen ist sehr gering. Im Tierversuch waren keine teratogenen Schädigungen aufgetreten, jedoch bei höheren Dosen ein vermehrtes Abortrisiko. (37)

3.5.3 Auf spezifische Molekularstrukturen abzielende disease-modifying anti-rheumatic drugs

Baricitinib – keine Zuordnung

Baricitinib ist in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Experimentell besteht die Möglichkeit eines Einflusses auf die Zelladhäsion und die Zellpolarität und damit auf die embryonale Entwicklung. Eine teratogene Wirkung zeigte Baricitinib im Versuch mit Ratten und Kaninchen. Vor der Empfängnis sollte Olumiant mindestens eine Woche beendet werden. Ein Übergang in die Muttermilch konnte im tierexperimentellen Versuch nachgewiesen werden. Genügende Daten zur Anwendung beim Menschen liegen aktuell nicht vor. (45)

Tofacitinib – FDA C; BfArM: 6

Es besteht auch für Tofacitinib eine Kontraindikation während einer Schwangerschaft und während der Stillzeit. Ebenso wie bei Baricitinib zeigten sich im Tierversuch embryotoxische und teratogene Wirkungen. Die Datenlage bezüglich Auswirkungen beim Menschen ist nicht ausreichend. Mindestens für vier Wochen sollte nach Absetzen noch eine sichere Verhütungsmethode angewendet werden. (46)

3.5.4 Zusätzliche Therapien

Glucocorticoide – FDA: B; BfArM: 10

Glucocorticoide sind die am meisten eingesetzten Medikamente während der Schwangerschaft zur Therapie rheumatisch entzündlicher Erkrankungen. Die Therapie mit Corticosteroiden hat eine gute Wirksamkeit und gilt als relativ sicher. Im Gegensatz zu NSARs sind sie nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Fehlgeburten assoziiert. Dokumentiert wurden jedoch Lippen-Kiefern-Gaumenspalten bei einer Exposition im ersten Trimester. Bezüglich Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht und vorzeitigem Blasensprung soll ein erhöhtes Risiko, besonders bei einer längeren Einnahme von mehr als 15 mg täglich, bestehen. Aus diesem Grund sollte immer die niedrigste Dosierung zur Kontrolle der Krankheitsaktivität gewählt werden. (36) (37) (39)

Nichtsteroidale Antirheumatika – FDA: B; BfArM: 8

NSARs wirken antiinflammatorisch. Ihre Wirkungsweise beruht auf der Hemmung von Cyclooxygenase 1 und 2. Bis zur 32. Schwangerschaftswoche können nichtsteroidale

Antirheumatika in niedriger Dosierung verordnet werden. Missbildungen werden unter dieser Therapie nicht beschrieben, jedoch im ersten Trimester eine erhöhte Fehlgeburtsrate. Im dritten Trimester sollte auf die Einnahme dieser Medikamentengruppe verzichtet werden, da das Risiko der Hämorrhagie, des vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus sowie des pulmonalen Hypertonus besteht. Stillen ist möglich. (37) (39)

4 Fragestellung der Dissertation

4.1 Aktuelle Studienlage

4.1.1 Biologikatherapie während der Schwangerschaft und Stillzeit

Der mittlerweile großen Medikamentengruppe der Biologika wird in Zusammenhang mit der Thematik Schwangerschaft eine große Aufmerksamkeit der Wissenschaft und Forschung zu teil. Laut der aktuellen Analyse der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2016 liegen 5960 Quellen über die antirheumatische Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. 35 davon sind Kohortenstudien für die Biologikatherapie inklusive 6 Abstracts. Zudem gibt es 18 Fall-Kontroll-Studien (4 Abstracts), 13 Auswertungen von Registerdaten (4 Abstracts) und 79 Fallberichte (19 Abstracts). Biologika mit den meisten Erfahrungen bezüglich der Verwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sind die TNF-alpha-Blocker (Infliximab, Adalimumab und Etanercept) mit über 15 Jahren Zulassung und mit Anwendung auch außerhalb der Rheumatologie. Bei den jüngeren Präparaten mit einer Zulassung unter fünf Jahren und nicht-TNF-Inhibitoren liegen teilweise wenige bis gar keine Daten vor. (32)

TNF-alpha-Inhibitoren

Hyrich et al. (2006) berichteten von RA-Patientinnen aus dem „British Society of Rheumatology Biologics Register“ (BSRBR) über 17 Lebendgeborene aus 23 Schwangerschaften unter Infliximab, Adalimumab und Etanercept. Zudem wurden 6 Spontanaborte dokumentiert. Eine Patientin, welche die Etanercepttherapie bis zum zweiten Trimenon fortführte, erhielt einen Notkaiserschnitt. In einem Fall wurde die Gabe von ETA während der gesamten Schwangerschaft nicht pausiert. Sie endete komplizierend mit einer Blutung nach Kaiserschnitt. Mutter und Kind waren jedoch wohlauf. (47)

Durch Berthelot et al. (2009) wurden 2 komplikationslose Schwangerschaftsverläufe und Geburten unter Infliximab und Adalimumab bei zwei RA-Patientinnen über das Konzeptionsdatum hinaus (12 Wochen ADA, 15 Wochen INF) beobachtet. Zwei weitere Schwangerschaften unter Etanercept wurden in Woche 4 und 6 elektiv abgebrochen. (48)

Im Jahr 2006 beschrieben Carter et al. den Fall einer 28-jährige Patientin mit Psoriasis und Psoriasisarthritis, welche während der gesamten Schwangerschaft Etanercept 50 mg zwei Mal wöchentlich erhielt. In der 37. Schwangerschaftswoche gebar sie einen Jungen mit Trachealatresie, tracheoösophagealer Fistel, Ösophagusatresie, verschlossenem Anus, persistierendem Foramen ovale, Hypospadie und einer Wirbelsäulenfehlbildung bei T12. Die

Anomalien gehören zur VACTERL-Assoziation. (49) Ein Review der gleichen Autoren (2009) der FDA Datenbank von 1999 bis 2005 dokumentierte 61 angeborene Anomalien bei 41 Kinder TNF-Inhibitor exponierter Mütter (22 Etanercept, 19 Infliximab, 0 Adalimumab). 24 der 41 Kinder (59%) haben eine oder mehrere Fehlbildungen, welche der VACTERL-Assoziation zu geordnet werden. Jedoch nahmen 41% der Mütter eine Komedikation ein. (50)

Nach Erhalt der bacillus Calmette-Guèrin (BCG) Impfung im dritten Lebensmonat starb ein Säugling im fünften Lebensmonat. Laut Fallbericht von Cheent et al. (2010) war die Mutter an Morbus Crohn erkrankt und erhielt Infliximab. (51)

2011 kam es zu einer weiteren großen Analyse von diesmal 130 Schwangerschaften aus dem „British Society of Rheumatology Biologics Register“ (BSRBR). Fünf Patientinnen erhielten während der gesamten Schwangerschaft eine Therapie mit TNF-Inhibitoren. Leider gibt es zu diesen Verläufen keine Daten. Jedoch ist die Rate der Spontanborte unter TNF-Therapie während der Konzeption erhöht (TNF-Inhibitoren: 24%, niemals TNF-Inhibitoren erhalten: 10%). (52)

Immer wieder untersucht und diskutiert wird auch die Übertragung der Serumkonzentrationen der TNF-Inhibitoren von der Mutter auf das Kind und damit verbunden eine mögliche Immunsuppression des Neugeborenen. Die meisten Daten liegen dabei vor allem bei Müttern mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung vor. INF-exponierte Kinder nach dem zweiten Trimenon zeigten höhere Serumkonzentrationen als ihre Mütter mit nachweisbarem Level bis zu 6 Monaten nach der Geburt. (53) Julsgaard et al. beschrieben 2016 eine Studie mit 80 Schwangeren mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung bei deren Kindern bis zu 12 Monaten postpartum Serumkonzentrationen von INF und ADA nachgewiesen werden konnten. Die durchschnittliche Eliminationszeit aus dem kindlichen Blut betrug 4 Monate für ADA und 7,3 Monate für INF. (54) Weder für das eine noch das andere Präparat ließen sich negative Auswirkungen auf das kindliche Immunsystem nachweisen. (55) (56)

Weber-Schoendorfer et al. (2015) veröffentlichte eine prospektive multizentrische Kohortenstudie, welche das Schwangerschaftsoutcome nach einer TNF-alpha-Therapie während des ersten Trimesters beurteilt. In 495 exponierten Schwangerschaften konnte ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen und Frühgeburtlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Auch das Geburtsgewicht soll unter TNF-Einnahme verringert sein. (57) In den CRIB- (2018) und der CRADLE – Studien (2017) konnte nur ein geringer Übergang der CZP-Konzentration durch die Plazenta in das kindliche Blut und der Muttermilch nachgewiesen werden. (44) (58)

Die größte Anzahl an Frauen beendete die Therapie mit TNF-Inhibitoren bereits vor der Konzeption oder spätestens im ersten Trimenon. (47) (48) (49) (51) Es gibt aber auch Berichte über fortgeführte Therapien während der gesamten Schwangerschaft. (52) (48) (57) (59) (60) Die meisten Erkenntnisse über die TNF-Therapie während des dritten Trimenons hat man allerdings bei Frauen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. (60)

Bezüglich des Stillens wurden bei bisher wenigen Fällen keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. (59) (60) (61) Nur ein geringer Teil von TNF-alpha-Inhibitoren konnten in der Brustmilch nachgewiesen werden, so dass Stillen prinzipiell unter dieser Therapie möglich ist. (56) In der CRADLE-Studie konnten nur geringe Konzentrationen von CZP in der Brustmilch von 16 stillenden Müttern nachgewiesen werden, wodurch die Empfehlung von EULAR, das bei klinischer Indikation ein Stillen unter CZP möglich ist, untermauert wurde. (56) (32) (58) Über Stillen mit einer ETA-Therapie sind bisher nur vier Fälle bekannt. Bei einem Fall konnte eine ETA-Konzentration in der Brustmilch und im mütterlichen Serum am 41. und 43. Tag postpartum nachgewiesen werden. In einem weiteren Fall über 12 Wochen lang nach der Geburt. (61) (62) Das EULAR-Komitee legte auf Grund dessen die Möglichkeit des Stillens unter einer ETA-Therapie fest. (56) (32)

Nicht-TNF-alpha-Inhibitoren

Zu den nicht-TNF-alpha-Inhibitoren gibt es bisher nur wenige Erfahrungen in Bezug auf Schwangerschaften und deren Outcome. (61) (57)

Ojeda-Urbe et al. (2013) berichten über eine Patientin mit rheumatoider Arthritis, welche Abatacept und Methotrexat im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft erhalten und die Therapie dann beendet hat. Ein unauffälliges Kind ohne gesundheitliche Probleme wurde geboren. (98)

Hoeltzenbein et al. (2016) analysierten alle gemeldeten Schwangerschaften in Verbindung mit Tocilizumab in der „Tocilizumab global drug safety database“ (n=501). Bei 180 Schwangerschaften wurden 109 normale Geburten, 39 Spontanaborte, 31 elektive Abbrüche und eine Totgeburt prospektiv dokumentiert. 4.5% der Geborenen hatten Fehlbildungen. 21.1 % der Schwangerschaften wurden neben Tocilizumab mit weiteren Medikamenten behandelt. Es zeigte sich in dieser Studie eine erhöhte Rate an Frühgeburtslichkeit, jedoch kein erhöhtes Risiko an Missbildungen. (99) Vier Schwangerschaften unter Tocilizumab wurden von Kaneko et al. (2016) berichtet. Eine endete in der 11. Schwangerschaftswoche in einer Fehlgeburt. Drei Mal wurde ein gesundes Kind geboren. (100) Sechzehn gemeldete Schwangerschaften mit Tocilizumabtherapie bei „Embryotox“ Berlin endeten in vier Spontanaborten, einem elektiven Abbruch aus persönlichen Gründen und 11 Geburten gesunder Kinder ohne Fehlbildungen. (68)

Bisher gibt es keine sicheren Informationen zur Gabe dieser Biologika während der Stillzeit. (37)
(61) (60)

Rituximab

Auf Grund der verschiedenen Indikationen von Rituximab auch außerhalb der Rheumatologie gibt es nur wenige Fallzahlen und –berichte zu Schwangerschaften bei RA-Patientinnen. Die Berichte reichen von Beendigung der Therapie mehrere Monate vor Konzeption bis hin zum dritten Trimenon. (60) Die „Rituximab global drug safety database“ berichtete über 153 Schwangerschaften. Die Daten zeigten eine erhöhte Rate an Spontanaborten (22%) und Frühgeburtlichkeit (24%). Das Auftreten von Fehlbildungen und der Tod von Neugeborenen (2,2%) waren nicht höher als in der Normalbevölkerung. (63) (60)

4.2 Problemstellung

Eine Schwangerschaft sowie eine Geburt sind hochkomplexe Vorgänge und schon bei gesunden Frauen jedes Mal individuelle Ereignisse. Umso anspruchsvoller sind die Planung und die Zeit einer Schwangerschaft bei an rheumatoider Arthritis erkrankten Patientinnen. Immer mehr Frauen können mit RA auf Grund neuer effektiver Therapien und geringerer Krankheitsaktivität schwanger werden. Entscheidend dabei ist die Anpassung der Therapie mit dem Ziel der Krankheitskontrolle bei der Mutter in Kombination mit höchster Sicherheit für das Ungeborene. Nur wenige Antirheumatika erfüllen diese Ansprüche. Unsicherheit herrscht bei den Patientinnen, aber auch bei den behandelnden Gynäkologen und Rheumatologen. Die Arbeitsgruppe von EULAR veröffentlichte 2016 neue Erkenntnisse über die Medikation vor und während einer Schwangerschaft sowie dem Zeitraum der Stillzeit. In der Delphi Abstimmung gab es bei den Experten 90-100% Übereinstimmung was die Aussagen über die einzelnen Präparate zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit betraf. Der prozentuale Anteil verringerte sich jedoch bei der tatsächlichen aktuellen klinischen Anwendung. Unstimmigkeiten gab es bei den Experten bezüglich der Verwendung während der Stillzeit im Allgemeinen und im Besonderen für einige bestimmte Biologika ohne Erfahrung und Daten (Abatacept und Tocilizumab). (32) Ackerman et al. (2015) veröffentlichten eine Studie in welcher ein besonderes Augenmerk auf den Informationsbedarf von Frauen (n=27) mit rheumatoider Arthritis zu den Themen Schwangerschaft, Betreuung nach der Geburt und frühe Erziehung gelegt wurde. Die Auswertung ergab, dass vor allem ein Mehr an adäquaten Informationen über Schwangerschaftsplanung, Schwangerschaft und Elternzeit bei RA sowie über die

antirheumatische Therapie während dieser Zeit gebraucht und gefordert wird. Die meisten Patientinnen wurden vorrangig durch ihren Rheumatologen während der Schwangerschaft und Stillzeit betreut. (64)

Das Ziel dieser Arbeit war es, durch die Auswertung von Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT und zusätzlich durchgeführten Telefoninterviews, Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis unter Biologika-Therapie mit Schwangerschaften bei Patientinnen unter konventionell synthetischer DMARD-Therapie in Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen und -verlauf zu vergleichen. Von besonderem Interesse war die Beurteilung der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption sowie des Krankheitsverlaufes während der Schwangerschaft, nach der Entbindung und während der Stillzeit in Abhängigkeit von der antirheumatischen Medikation. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Beeinflussung der Krankheitsaktivität und den Verlauf sowie das Outcome einer Schwangerschaft gezogen werden. Zusätzlich wurde die Entwicklung der Kinder sowohl im Mutterleib als auch bei der U1 und den darauf folgenden Untersuchungen erhoben.

Die Ergebnisse der Arbeit sollen den bisherigen Wissensstand ergänzen. Nicht zuletzt, um Patientinnen, Gynäkologen und Rheumatologen mehr Sicherheit und Therapieoptionen mit dem Ziel der Steigerung der Lebensqualität vor, während und nach einer Schwangerschaft einer an rheumatoider Arthritis erkrankten Frau zu bieten.

5 Material und Methoden

5.1 Das deutsche Biologika-Register RABBIT

Mit der Zulassung der ersten Biologika entstanden in Großbritannien, Schweden, den Niederlanden, der Schweiz, Spanien, Dänemark, Norwegen und in Deutschland sogenannte Biologika-Register. Aufgabe dieser Register ist es, über mehrere Jahre die langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Biologikatherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit csDMARDs bei an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten zu untersuchen. (65) Im Mai 2001 startete unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen das RABBIT Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ). Die Leitung und die Durchführung der Untersuchungen obliegen dem Forschungsbereich Epidemiologie. Die Abkürzung RABBIT steht für „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie“. Für die Teilnahme an RABBIT gelten folgende Einschlusskriterien:

- gesicherte rheumatoide Arthritis (ACR-Kriterien von 1987)
- Erkrankungsalter ab 16 Jahren
- Beginn einer neuen Therapie oder eines neuen Therapiezyklus
 - mit einem Biologikum, bsDMARDs (seit 2016) oder tsDMARDs (seit 2017) oder
 - einem csDMARD, nach Versagen eines anderen csDMARD

Der Beobachtungszeitraum beträgt mindestens fünf Jahre mit der Möglichkeit der Verlängerung auf bis zu zehn Jahre. An der Datenerhebung nehmen aktuell rund 300 Rheumatologen in niedergelassener Praxis oder ambulanten rheumatologischen Einrichtungen teil. Die Dokumentation findet regelmäßig, bei Einschluss in die Studie (Baseline), nach drei Monaten und danach halbjährlich statt. Dokumentiert werden zu allen Zeitpunkten vom behandelten Arzt detaillierte Informationen zum Therapieverlauf (Präparat, Beginn, Dosierung, Intervall, Applikation, Wechsel), Krankheitsgeschehen (Laborwerte, DAS28, Einschätzung der Krankheitsaktivität) und unerwünschte Ereignisse. Zur gleichen Zeit berichten die Patienten über ihre subjektiven Erfahrungen unter anderem zur Krankheitslast, Verträglichkeit der Therapie, Funktionsfähigkeit (FFbH), Arbeitsunfähigkeitszeiten, der Lebensqualität (66).

Zum Startzeitpunkt der Dissertation im Oktober 2012 waren 10.168 Patienten eingeschlossen. Von diesen hatten 9.610 mindestens den Messzeitpunkt T1 (nach drei Monaten) erreicht. (67) (68)

5.2 Studiendesign

Um Daten zur Abschätzung des Risikos für Schwangerschaftskomplikationen und des Schwangerschaftsverlaufes bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Biologika-Therapie im Vergleich zu Patienten unter csDMARD-Therapie zu erhalten, wurden im Zeitraum von Mai 2001 bis Oktober 2012 alle Meldungen einer Schwangerschaft oder der Abbruch einer Therapie auf Grund eines Schwangerschaftswunsches an RABBIT untersucht. Im Oktober 2012 gab es im Register RABBIT 7.805 weibliche Patientinnen, darunter 1.521 Patientinnen im reproduktiven Alter (≤ 45 Jahre). Hiervon zählten 1.074 zur exponierten Gruppe und 447 zur Kontrollgruppe.

Insgesamt waren bis dahin eine oder mehrere Schwangerschaften von insgesamt 71 Patientinnen durch die behandelnden Rheumatologen gemeldet worden. Diese Patientinnen erhielten eine schriftliche Anfrage mit der Bitte um Teilnahme an einer telefonischen Befragung. Sie wurden gebeten, falls sie einer Befragung zustimmten, die Telefonnummer, unter welcher sie erreichbar wären, und den möglichen Zeitraum für die Durchführung des Interviews anzugeben. Die Interviews fanden jeweils nach abgeschlossener Schwangerschaft statt. Der zeitliche Abstand der Interviews zur Beendigung der jeweiligen Schwangerschaft lag zwischen 3 Monaten und bis zu 9 Jahren.

Die Interviews wurden in den Jahren 2007 bis 2008 von Anja Strangfeld und in den Jahren 2011 bis 2012 von Madlen Scharff durchgeführt.

5.3 Beschreibung der Instrumente

5.3.1 RABBIT-Studienvisiten

Zu den Messzeitpunkten Baseline, drei, sechs und zwölf Monate und im Folgenden halbjährlich dokumentieren der behandelnde Rheumatologe und der Patient in je einem Arztbogen und einem Patientenbogen pro Visite den Therapieverlauf. Vom behandelnden Arzt werden die geschwollenen und entzündeten Gelenke, die BSR, CRP, Morgensteifigkeit und die Biologikatherapie verzeichnet. Die Dokumentation der Biologikatherapie beinhaltet Beginn und Ende der Therapie sowie Gründe für das Absetzen einer Medikation. Des Weiteren werden Dosierungen einer gleichzeitigen Behandlung mit Glukokortikoiden angegeben, sowie ob es eine NSAR-Therapie gegeben hat. Umfangreich werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignissen erfasst. Die Patienten schätzen selbstständig ihre Schmerzen, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Müdigkeit auf einer numerischen Analogskala von 0 bis 10 ein (PGH). Die Funktionseinschränkungen des alltäglichen Lebens werden mit dem

Funktionsfragebogen Hannover gemessen. Die Ergebnisse können mit dem Health Assessment Questionnaire verglichen werden. Aus der letzten Visite vor der Konzeption und - soweit vorhanden - weiteren Visiten während und nach der Schwangerschaft waren die in Tabelle 3 dargestellten Merkmale von besonderem Interesse. (69)

Tab. 5: Variablen aus RABBIT-Studienvisiten.

Abkürzung	Merkmal	Skala / Maßeinheit
Aus dem Arztbogen		
PRDA	"Wie aktiv ist die Krankheit im Augenblick?" (Physician-reported disease activity)	0 - 10 (10 hoch aktiv)
DAS28	Disease activity score (Summenscore aus 4 gewichteten und transformierten Items: Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke aus 28 Gelenken, BSG und PGH)	Werte <2,6 gelten als inaktiv (DAS-Remission), Werte bis 3,2 als niedrige Krankheitsaktivität und Werte > 5,1 als hoch aktiv
CRP	C-reaktives Protein	mg/l
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	mm/h
GC aktuell	systemische Glukokortikoide aktuell	mg/d Prednisolon-Äquivalenzdosis
Aus dem Patientenbogen		
PGH	"Wie würden Ihren <u>derzeitigen</u> Gesundheitszustand beschreiben?" (Patient-reported global health)	0 - 10 (10 sehr schlecht)
Schmerz	"Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen einschätzen"	0 - 10 (10 sehr stark)
FFbH	Funktionskapazität nach dem Funktionsfragebogen Hannover (Score aus 18 Items)	% der vollen Funktion

5.3.2 Telefoninterview

Alle Patientinnen, die dem Telefoninterview schriftlich zustimmten, wurden zum vereinbarten Zeitpunkt angerufen. Dem Telefoninterview lag ein Erhebungsbogen zugrunde, der standardisierte Fragen mit geschlossenen und offenen Antwortmöglichkeiten sowie Leitfadenelemente enthält. Die Dauer des Interviews betrug je Patientin ca. 20 bis 30 Minuten.

Die Patientinnen wurden gebeten, während des Gesprächs den Mutterpass und das Kinderuntersuchungsheft bereitzuhalten. Während des Gesprächs konnten von der Interviewerin einige aus RABBIT bekannte Eckdaten, wie zum Beispiel bisheriger Therapieverlauf, Komorbidität, Geburtsjahr oder Dauer der rheumatischen Beschwerden auf Richtigkeit geprüft werden.

Der Erhebungsbogen umfasste unter anderem Fragen zu vorherigen Schwangerschaften, einschließlich Fehlgeburten und Abbrüchen, zum Schwangerschaftswunsch bzw. Planung der betreffenden Schwangerschaft, zur Dauer vom Ende der Kontrazeption bis zum Eintritt der Schwangerschaft, zu mutmaßlichen Gründen für ein längeres Ausbleiben einer Schwangerschaft sowie zur Therapie vor der Konzeption.

Fragen zum Schwangerschaftsverlauf beinhalteten vorgeburtliche Diagnostik und Angaben zu Fehlgeburt oder Abbruch. Die Patientinnen wurden zu Krankheitsaktivität während des ersten, zweiten und dritten Trimenons befragt mit der Bitte, diese mit einer Zahl einzuschätzen. Dazu diente eine numerische Analogskala von 0 bis 10, dabei gilt 10 als höchste Aktivität, oder unerträgliche Schmerzen. Dokumentiert wurden Komplikationen, Komorbiditäten sowie Schübe während der Schwangerschaft und eingenommene Medikamente mit Dosierung. Des Weiteren wurde der Geburtsverlauf und die Gesundheit des Neugeborenen erfasst. Die Patientin wurde gebeten, die Information aus dem Mutterpass und dem Kinderuntersuchungsheft zu entnehmen, hauptsächlich Gewicht und Größe des Neugeborenen, das Gestationsalter, die APGAR-Werte sowie Ergebnisse der U1.

Für die Zeit des Wochenbettes wurden eventuelle Krankheitsschübe, die Krankheitsaktivität und die Wiederaufnahme von DMARDs dokumentiert. Die abschließenden Fragen beschäftigten sich mit der weiteren Familienplanung, dem Hauptansprechpartner während der Schwangerschaft und ob es zu der Thematik „Schwangerschaft und rheumatoide Arthritis sowie Therapieoptionen“ Empfehlungen für andere Patienten gibt oder der Wunsch nach Verbesserung besteht. Nach dem Interview wurden Datum, Uhrzeit und Gesprächsdauer notiert.

5.4 Abgeleitete Variablen

Von zentraler Bedeutung für die Studie war die bestmögliche Bestimmung des Konzeptionsdatums um die Exposition gegenüber der Therapie berechnen zu können. Das Konzeptionsdatum wurde zur Sicherheit auf zwei Wegen nach dem 4-Augen-Prinzip bestimmt; d. h. es waren immer zwei Personen an der Berechnung beteiligt, um Fehler zu vermeiden. Dabei wurde in SPSS die Formel „Konzeptionsdatum = Geburtsdatum bzw. Ereignisdatum minus Gestationsalter in Tagen plus 14“ umgesetzt.

Eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche wurde als Frühgeburt definiert

Die geschlechtsspezifischen Gewichts- und Geburtsperzentilen der Neugeborenen wurden mit Hilfe eines im Internet verfügbaren Perzentilenrechners bestimmt und in SPSS ergänzt. (70)

Eine weitere abgeleitete Variable war das Alter der Mutter bei Konzeption.

5.5 Gruppeneinteilung

Die Schwangerschaften wurden auf der Grundlage aller zur Verfügung stehenden Therapiedaten aus RABBIT, dem Interview in Expositionsgruppen und dem errechneten Konzeptionsdatum unterteilt. Zunächst erfolgte diese nach der bestehenden Biologikatherapie zum Zeitpunkt der Konzeption in Gruppe 1 und eine Gruppe 2. Die Gruppe 1 besteht dabei aus Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Konzeption keine Biologikatherapie erhalten hatten und die Gruppe 2 aus Patientinnen mit Biologikatherapie zum Zeitpunkt der Empfängnis oder einem geringeren Absetzungszeitraum als vier Wochen. Es erfolgt noch eine weitere Unterteilung der zwei Gruppen in eine Untergruppe A und eine Untergruppe B. In die Gruppe 1A wurden Patientinnen eingeschlossen, die eine csDMARD-Therapie erhalten hatten und noch nie mit einem Biologikum behandelt worden waren. Die Gruppe 1B besteht aus Patientinnen, die mindestens vier Wochen vor dem Konzeptionsdatum die Therapie mit einem Biologikum, bzw. bei RTX 9 Monate zuvor, abgesetzt hatten. Von Bedeutung ist das Absetzen der Biologika nach Konzeption. Auf Grund dessen wurde die Gruppe 2 auch noch einmal in die Untergruppen 2A und 2B aufgeteilt. Im Allgemeinen werden sich Schwangere bis zur 8. SSW, also den ersten 6 Wochen nach der Konzeption, der Schwangerschaft bewusst. Der Übergang von der Embryonalzeit zu Fetalzeit findet ebenfalls in der 8. SSW statt. Die Embryonalzeit ist sehr empfindlich gegenüber Einflüssen von außen, wie Chemikalien, Strahlung und Medikamente, da in dieser Zeit die Organogenese stattfindet, die am Ende der 8. SSW diese weitgehend abgeschlossen ist. Danach kommt es zur Ausreifung der Organe. Für alle Patientinnen, die nicht

bereits im Vorfeld der Konzeption die bDMARDs pausierten, eröffnet sich praktisch in der 8.SSW die Option, in Anpassung an den neuen Zustand das Biologikum abzusetzen oder fortzuführen. Die Gruppe 2A besteht aus Patientinnen, die spätestens in der 8. SSW die Therapie beenden haben und während der SS nicht wieder begonnen haben. Bis auf eine Ausnahme: bei einer Patientin wurde drei Wochen vor Entbindung die Therapie mit dem TNF-alpha-Inhibitor Etanercept wieder aufgenommen. War die Therapie über die 8. Schwangerschaftswoche hinaus bis zur Geburt fortgeführt oder nach Beendigung während der Schwangerschaft wieder aufgenommen worden, erfolgte die Zuordnung in die Gruppe 2B. Bei einer Patientin dieser Gruppe war drei Wochen vor der Konzeption eine RTX-Infusion erfolgt.

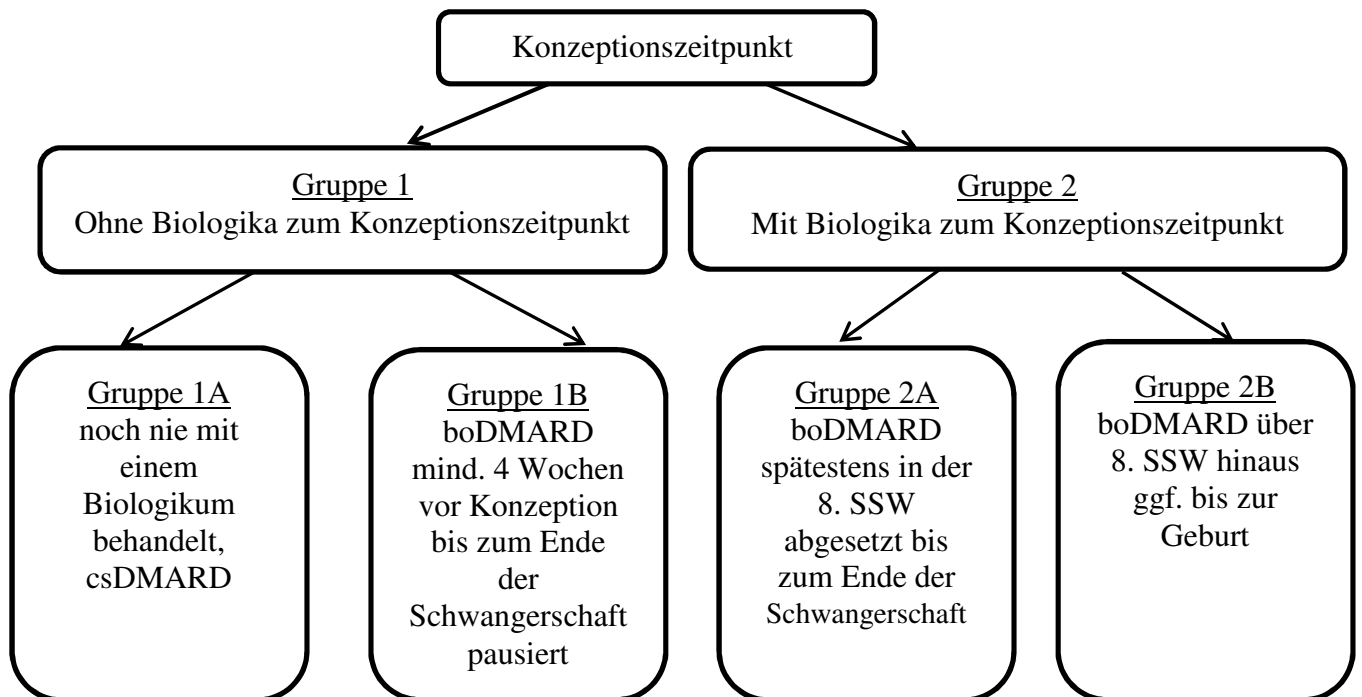


Abb. 2: Flussdiagramm Gruppeneinteilung.

5.6 Erfassung und Aufbewahrung der Daten sowie Software

Die Erhebungsbögen wurden von persönlichen Identifikatoren wie Name und Telefonnummer getrennt. Zur Identifikation einer Schwangerschaft diente im Folgenden ausschließlich die Identifikationsnummer der Patientin in RABBIT in Kombination mit der laufenden Nummer der Schwangerschaft. Zur Erfassung der Daten und Verarbeitung des gewonnenen Materials nutzte man die Programme Excel 2010, Word 2010 und SPSS 19 unter Windows 7. Die anonymisierten Erhebungsbögen werden von der Arbeitsgruppe Pharmakoepidemiologie im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin aufbewahrt.

5.7 Statistische Methoden

Es wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet, vor allem das arithmetische Mittel, die Standardabweichung (Standard Deviation SD), der Median und der Interquartilsabstand (Interquartile Range IQR).

Es wurden nichtparametrische Tests durchgeführt, der U-Test nach Mann-Whitney (für den Mittelwertvergleich von 2 Gruppen), der Kruskal-Wallis-Tests (für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen), der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (für den Mittelwertvergleich von zwei Messzeitpunkten) sowie der Friedman-Test (für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Messzeitpunkten). Der Chi²-Test wurde eingesetzt, um die Verteilung kategorialer Merkmale zwischen 2 oder mehr Gruppen zu vergleichen.

Für jeden Test wird der p-Wert berichtet. Zwar wird der p-Wert wegen seiner Abhängigkeit von der Stichprobengröße als irreführend kritisiert. Er gibt jedoch Auskunft darüber, in wieweit die Daten mit der Null-Hypothese vereinbar sind.

Bei sehr kleinem p-Wert unter 0,05 wird die Null-Hypothese abgelehnt. Diese Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit als signifikant bezeichnet.

Als epidemiologisches Effektmaß wurde das Relative Risiko mit 95%-Konfidenzgrenzen verwendet (Confidence Interval CI).

Die Fallzahlen der Expositionsgruppen und der Outcomes sind relativ klein. Signifikante Testergebnisse sind dementsprechend selten. Multivariable Verfahren wurden nicht verwendet.

6 Ergebnisse

An den Interviews nahmen insgesamt 55 der angeschriebenen Patientinnen teil (=77% Response). Von allen erfassten Schwangerschaften - ein bis vier Schwangerschaften pro Patientin - wurden n=76 in der vorliegenden Arbeit untersucht. Es wurden nur Schwangerschaften eingeschlossen, deren Konzeptionsdatum innerhalb der RABBIT-Beobachtung lag. Mit dieser Einschränkung wurde sichergestellt, dass für den Zeitpunkt der Konzeption Daten aus zwei Quellen, RABBIT und Interview, zur Verfügung standen.

Zwei Patientinnen im Alter von 31 und 33 Jahren berichteten im Interview von je einem elektiven Schwangerschaftsabbruch aus persönlichen Gründen während des Beobachtungszeitraums in Schwangerschaftswoche 7 bzw. 8. Diese Patientinnen hatten drei Monate bzw. einen Monat vor dem Konzeptionsdatum Rituximab-Infusionen bekommen. Sie werden im Ergebnisteil als Einzelfälle berichtet. Somit beschränkt sich die statistische Analyse auf die 74 Schwangerschaften mit den Outcomes Fehlgeburt, Frühgeburt und reife Geburt.

6.1 Merkmale zu Baseline

Die folgende Ergebnisdarstellung bezieht sich auf 74 Schwangerschaften mit dem Outcome Geburt oder Fehlgeburt. In der Gruppe 1A wurde eine Zwillingsschwangerschaft erhoben. Diese wird einfach gezählt, da die einzelne Schwangerschaft untersucht wird.

Tabelle 6 stellt Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Konzeption nach Exposition dar.

Tab. 6: Baselinemerkmale nach Exposition, n=74 Schwangerschaften – Zwillingschwangerschaften zählen einfach. K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.

	Gruppe 1		Gruppe 2	p-Wert
	Gruppe 1A	Gruppe 1B		
Anzahl Schwangerschaften n	9	23	42	
Patientinnen n	6	19	34	
Gravidität	1,8 (0,7)	2,2 (1,0)	2,0 (1,3)	0,327
Dauer der Erkrankung bei Konzeption [Jahre]	8,7 (5,6)	11,3 (5,6)	10,2 (5,7)	0,259
Alter der Mutter bei Konzeption [Jahre]	34,9 (4,4)	32,6 (5,1)	33,5 (3,6)	0,230
Geplante Schwangerschaft n (%) ja	9 (100)	20 (87)	33 (79)	0,259*
Wenn geplant, Dauer vom Ende der Kontrazeption bis zum Eintritt der Schwangerschaft [Wochen] Median (IQR)	12 (2,5 – 49)	14 (8 – 26)	20 (12 -26)	0,799
Verhütung vor dieser Schwangerschaft mit oralen Kontrazeptiva n (%)	3 (33,3)	17 (73,9)	22 (53,7)	0,078*
Merkmale aus letzter RABBIT-Studienvsiste vor Konzeption				
DAS28-BSG	3,8 (1,8)	3,3 (1,7)	3,7 (1,5)	0,458
FFbH [% der vollen Funktion]	72,9 (28,9)	86,8 (15,9)	79,2 (21,2)	0,458
BSG [mm/h]	21,0 (18,5)	16,9 (12,9)	21,3 (15,9)	0,666
GC aktuell [mg/d]	11,9 (10,7)	6,7 (6,5)	5,8 (6,2)	0,145

Werte werden als MW (SD) präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

*Chi² exakt

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2: mit Biologika zum Konzeptionszeitpunkt

Im Durchschnitt waren die Patientinnen bei Konzeption 33 Jahre alt mit einer Krankheitsdauer von 10 Jahren. Es handelte sich durchschnittlich um die zweite Gravidität der Patientin. 83,8% der Schwangerschaften waren geplant. Zuvor war in 56,8% der Fälle eine orale Verhütung angewandt worden. Die mediane Zeit zwischen Beenden der schwangerschaftsverhütenden Maßnahmen und Beginn der Schwangerschaft betrug bei geplanten Schwangerschaften 18 Wochen. 9 Schwangerschaften bei 6 Patientinnen erhielten ausschließlich eine csDMARD-Therapie - Gruppe 1A. Bei 23 Schwangerschaften in 19 Patientinnen waren die boDMARDs vor der Konzeption abgesetzt worden - Gruppe 1B. 42 Schwangerschaften in 34 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Konzeption gegenüber Biologika-exponiert - Gruppe 2. Nach Abzug von 7 Fehlgeburten teilt sich die Gruppe 2 in die Gruppe 2A mit 26 Schwangerschaften in 25 Frauen, die spätestens bis zur achten Schwangerschaftswoche die Therapie beendet haben sowie in die Gruppe 2B mit 9 Schwangerschaften in 9 Frauen, welche über die achte Schwangerschaftswoche hinaus die Medikation mit einem Biologikum fortgeführt hatten. Patientinnen mit mehreren Schwangerschaften gehörten teilweise mehreren Expositionsgruppen an. Als csDMARD gaben die Patientinnen vor beziehungsweise bei Eintritt der Schwangerschaft MTX, Gold, LEF, HCQ und SASP an. Die letzten Biologika vor und zum Konzeptionszeitpunkt waren ETA, INF, ANA, ADA, RTX, ABA und TOC. Die Verteilung der Medikation in den einzelnen Gruppen wird in Abbildung 3 dargestellt.

Der DAS28-BSG betrug durchschnittlich in allen Gruppen 3,6 und weist damit auf mäßige Krankheitsaktivität hin. Die durchschnittliche Funktionskapazität betrug 79,6% der vollen Funktion. Es lag ein durchschnittliche Blutsenkungsgeschwindigkeit von 19,7 mm/h vor. Im Mittel wurden 8,1 mg/d Glukokortikoide eingenommen. In keinem der Merkmale zeigten sich signifikante Mittelwertunterschiede nach Expositionsgruppe, wie die statistischen Tests (Kruskal-Wallis, χ^2) belegen. Deskriptiv befindet sich die Gruppe 1B in etwas begünstigter gesundheitlicher Ausgangslage bei gleichzeitig hohem Anteil geplanter Schwangerschaften und hohem Anteil oraler Verhütung. Die Gruppe 1A hingegen hatte trotz geplanter Schwangerschaft keine besonders guten Ausgangswerte. Sie hatten einen relativ hohen Steroidbedarf von durchschnittlich 11,9 mg/d. Sie waren mit 34,9 Jahren älter als die anderen Expositionsgruppen, aber mit 8,7 Jahren kürzer erkrankt.

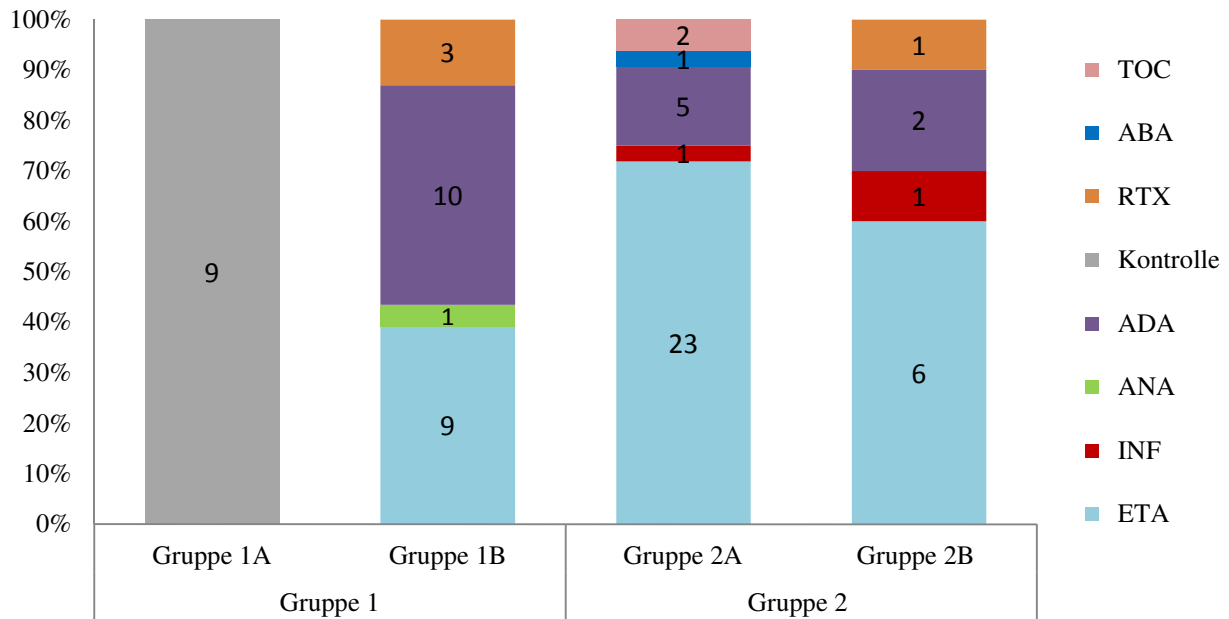


Abb. 3: Verteilung letzte Medikation vor Eintritt der Schwangerschaft, n=74.

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

6.2 Schwangerschaften mit Outcome Fehlgeburt

Insgesamt endeten 10 von 74 Schwangerschaften bei 9 Frauen mit einer Fehlgeburt. Die Tabelle 7 stellt die Baselinemerkmale bei Schwangerschaften mit Outcome Fehlgeburten dar. Die Fehlgeburten ereigneten sich im Mittel in der 10. Schwangerschaftswoche. Vier Frauen, deren Schwangerschaft in einer Fehlgeburt endete, hatten Fehlgeburten oder Abbrüche in der Anamnese. Mit 16,7% waren Biologika-exponierte Schwangerschaften zum Konzeptionszeitpunkt etwas häufiger betroffen als nicht exponierte (9,4%), obwohl Patientinnen der biologika-naiven Gruppe 1A eine schlechtere Ausgangssituation nach den Merkmalen der letzten RABBIT-Studienvsiste vor Konzeption hatten. Im Vergleich zu den Patientinnen der anderen Gruppen nahmen sie im Mittel mit 10 mg eine deutlich höhere tägliche Dosis an Glukokortikoiden Auch die BSG und folglich der DAS28 waren erhöht, ohne mit einer größeren Rate an Fehlgeburtlichkeit in dieser Gruppe einher zu gehen.

Tab. 7: Baselinemerkmale bei Schwangerschaften mit Outcome Fehlgeburt, n=10.

	Gruppe 1		Gruppe 2
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	
Outcome Fehlgeburt n/insgesamt (%)	1/9 (11,1)	2/23 (8,7)	7/42 (16,7)
Fehlgeburt in Schwangerschaftswoche	9 (-)	8,5 (0,7)	10,3 (1,4)
Alter bei Konzeption [Jahre]	39 (-)	28,5 (0,7)	35 (3,8)
Fehlgeburt oder Abbruch in Anamnese n (%)	0 (0)	1 (50)	3 (43)
Gravidität	2 (-)	2,5 (0,7)	3 (1,8)
Merkmale aus letzter RABBIT-Studienvsiste vor Konzeption			
DAS28-BSG	5,8 (-)	1,2 (0)	4,0 (1,9)
FFbH [% der vollen Funktion]	52,8 (-)	94,4 (0)	76,4 (25,0)
BSG [mm/h]	49 (-)	2 (0)	28,4 (14,7)
GC aktuell [mg/d]	10 (-)	2,5 (0)	4,0 (3,8)

Werte werden als MW (SD) präsentiert, sofern nicht anders angegeben

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2: mit Biologika zum Konzeptionszeitpunkt

Im Vergleich unterscheiden sich die Merkmale der Patientinnen mit Fehlgeburt wenig (Tabelle 8), außer dass Patientinnen mit einer Fehlgeburt ein Jahr älter waren als Patientinnen mit dem Outcome Geburt und schon häufiger schwanger gewesen sind. In der Anamnese waren zudem eine höhere Anzahl an Fehlgeburten und Abbrüche zu eruieren. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant, können jedoch einen oder mehrere Risikofaktoren darstellen.

Tab. 8: Baselinemerkmale bei Fehlgeburt im Vergleich zum Outcome Geburt.
M-W U-Test nach Mann-Whitney für den Mittelwertvergleich von 2 Gruppen.

	Geburt	Fehlgeburt	p-Wert
Anzahl Schwangerschaften n	64	10	
Alter bei Konzeption	33,3 (4,2)	34,1 (4,5)	0,568
Gravidität	1,9 (1,0)	2,8 (1,5)	0,049
Anzahl Fehlgeburten/Abbrüche in Anamnese	0,3 (0,6)	1,0 (1,5)	0,096
Letzte RABBIT-Studiensite vor der Schwangerschaft			
PGH *	3,8 (2,2) 62	3,9 (2,3) 9	0,779
Schmerz *	3,7 (2,5) 62	4,0 (2,1) 9	0,638
DAS28-BSG*	3,6 (1,5) 59	3,5 (2,1) 8	0,692
PRDA *	3,1 (2,5) 57	2,8 (2,5) 9	0,617
BSG [mm/h] *	19,3 (14,9) 61	24,4 (19,1) 8	0,573
CRP [mg/l] *	11,0 (18,6) 62	8,3 (7,6) 9	0,369
GC aktuell [mg/d] *	7,2 (7,5) 62	4,4 (3,7) 8	0,409

Werte werden als MW (SD) präsentiert, sofern nicht anders angegeben

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach M-W U-Test nach Mann-Whitney für den Mittelwertvergleich von 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

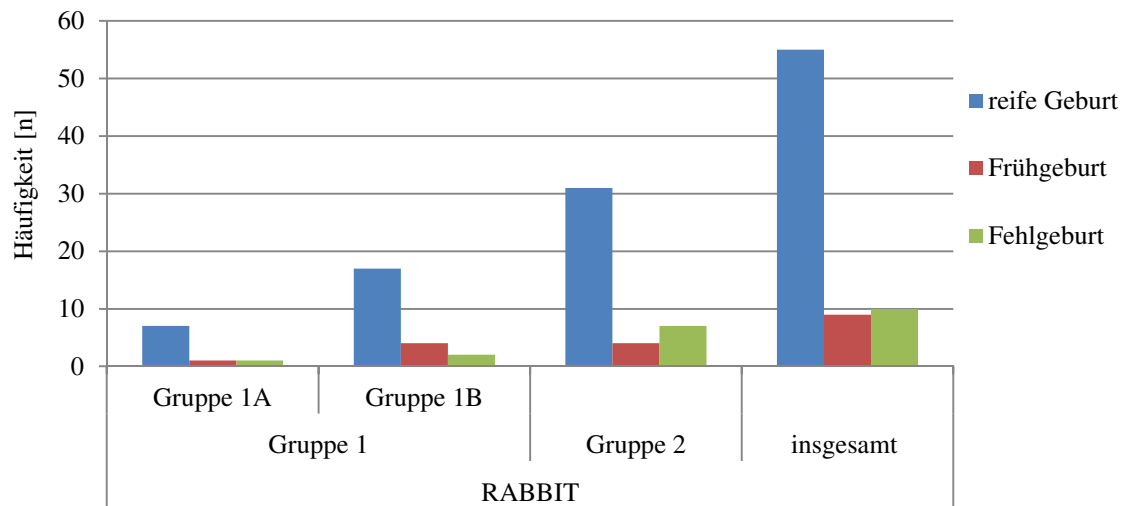


Abb. 4: Schwangerschaftsoutcome nach Gruppe, n= 74.

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2: mit Biologika zum Konzeptionszeitpunkt

6.3 Schwangerschaften mit Outcome Geburt

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, reduziert sich aufgrund der Fehlgeburten und Abbrüche die initiale Anzahl von 76 Schwangerschaften nach dem ersten Trimenon auf 64 Schwangerschaften mit Outcome Geburt.

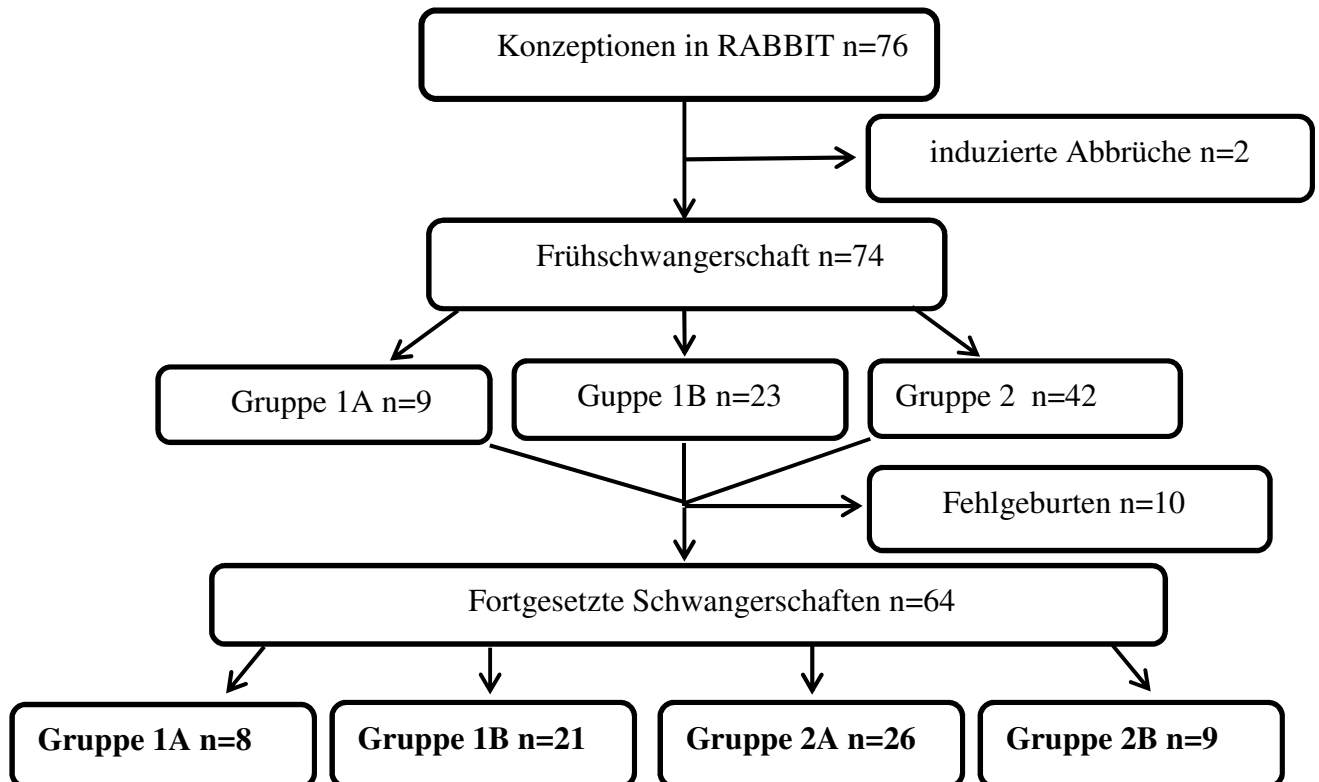


Abb. 5: Flussdiagramm Fallzahlen.

Tabellen 9 und 10 stellen die Interviewdaten und die RABBIT-Studienvisiten zu den Zeitpunkten vor und während der Schwangerschaft bis zur Geburt dar.

Aus Tabelle 9 mit der letzten RABBIT-Studienvisite vor der Konzeption geht hervor, dass die Patientinnen der Gruppe 2B mit deskriptiv etwas höherer Krankheitslast in die Schwangerschaft starteten als die anderen Gruppen. Ihre Entzündungswerte lagen mit einer mittleren BSG von 28,9 mm/h und einem mittleren CRP von 21 mg/l über den Normbereichen (BSG Frauen bis 20 mm/h; CRP<5). Sie litten stärker an Schmerzen und schätzten ihren Gesundheitszustand als schlechter ein. Auch der DAS28 (Abbildung 6) und die vom Arzt eingeschätzte Krankheitsaktivität waren in Gruppe 2B höher als in den anderen drei Gruppen.

Die durchgeführten Tests nach Kruskal-Wallis zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen.

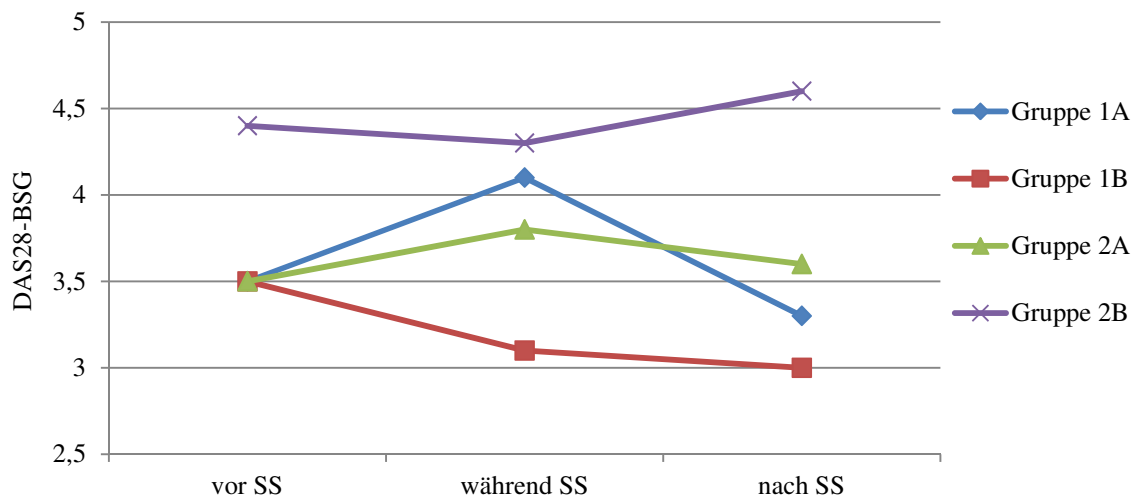


Abb.6: DAS28-BSG vor, während und nach der SS nach Expositionsgruppe.

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

Für 52/64 (81%) der Schwangerschaften mit Outcome Geburt wurde in RABBIT mindestens eine Studienvisite während der Schwangerschaft dokumentiert. Auch während der Schwangerschaft zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Deskriptiv überraschend ist der im Vergleich niedrige CRP-Wert von durchschnittlich 7,4 in der Gruppe 2B (siehe Tabelle 10).

Die Interviewdaten dokumentieren in der Gruppe 2B eine höhere Krankheitsaktivität von mindestens durchschnittlich 5 je Trimenon (geratet von 0 bis 10). Diese Patientinnen starten bereits auch schon mit schlechterer Ausgangslage in die SS.

Die häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft waren Schwangerschaftsdiabetes und Schwangerschaftshypertonus. Einzelnennungen waren bei den Patientinnen rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Hüftschnupfen, Nierenbeckenentzündung und restless-leg-Syndrom.

Im Interview berichteten die Patientinnen, dass sie in der Schwangerschaft regelmäßig die Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen hatten. Neben größtenteils unauffälligen Befunden waren bei der Sonographie unter anderem ein Verdacht auf eine Trisomie 21, eine Ösophagusatresie sowie ein Neuralrohrdefekt aufgefallen. Diese bestätigte sich im weiteren Verlauf nicht, und die Kinder kamen gesund zur Welt. Sechs Mal wurden eine Amniozentese und zwei Mal eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt, auch diese waren unauffällig.

Wie in Tabelle 10 ersichtlich endeten Einlingsschwangerschaften in 55 Fällen mit reifgeborenen Kindern und in 8 Fällen mit Frühgeburten. In der Zwillingschwangerschaft in der Gruppe 1A kamen 2 Frühgeborene in der 29. SSW zur Welt. Schwangerschaften der Gruppe 2B wurden alle in einer reifen Geburt beendet. 30 der 64 Schwangerschaften endeten mit einer spontanen Geburt, 30 mit einer Sectio (primäre und sekundäre) und 4 mit einer vaginalen Operation (VE und Forceps).

Tab. 9: Klinischer Status vor Schwangerschaft und Interviewdaten nach Expositionsgruppe, n=64, K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	Gruppe 2A	Gruppe 2B	
Anzahl Schwangerschaften n	8	21	26	9	
Letzte RABBIT-Studienvsiste vor der Schwangerschaft					
PGH *	3,5 (1,9) 8	4 (2,6) 19	3,5 (1,9) 26	4,3 (2,3) 9	0,233
Schmerz*	3,8 (2,9) 8	3,7 (2,8) 19	3,3 (2,1) 26	4,8 (2,8) 9	0,201
DAS28-BSG*	3,5 (1,7) 8	3,5 (1,6) 17	3,5 (1,4) 25	4,4 (1,5) 9	0,133
PRDA*	2,9 (2,2) 8	3,5 (2,9) 17	2,8 (2,5) 24	3,6 (2,1) 8	0,217
BSG [mm/h]*	17,5 (16,3) 8	18,4 (12,6) 19	17,2 (12,9) 25	28,9 (21,1) 9	0,204

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen sofern nicht anders angegeben

§ Chi² exakt # 1 Patientin mit Schüben in jedem Trimenon

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

Tab. 9: Klinischer Status vor Schwangerschaft und Interviewdaten nach Expositionsgruppe, n=64, K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen. (Fortsetzung).

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert	
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	Gruppe 2A	Gruppe 2B		
Anzahl Schwangerschaften n	8	21	26	9		
Letzte RABBIT-Studiensite vor der Schwangerschaft						
CRP [mg/l]*	7,6 (6,5) 8	12,2 (20,7) 19	7,8 (11,3) 26	21 (32,8) 9	0,383	
Aktuelle Dosis GC [mg/d] *	12,2 (11,5) 8	7,1 (6,7) 20	6,2 (6,8) 25	5,5 (6,2) 9	0,795	
Interviewdaten zum Schwangerschaftsverlauf						
Schmerzen [0-10]	1. Trimenon	3,1 (2,7)	4,1 (2,3)	3,4 (2,7)	5,3 (3,3)	0,288
	2. Trimenon	2,8 (2,5)	3,9 (2,3)	3,7 (2,7)	5,0 (3,1)	0,426
	3. Trimenon	2,6 (2,5)	4,0 (2,7)	4,0 (3,0)	5,4 (3,2)	0,294
Krankheitsschübe ja n (%)	3 (42,9)	5 (23,8)	9 (34,6)	1 (11,1) #		
1. Trimenon	2 (28,6)	0 (0)	2 (7,7)	1 (11,1)		
2. Trimenon	3 (42,9)	1 (4,8)	6 (23,1)	1 (11,1)		
3. Trimenon	0 (0)	4 (19,0)	5 (19,2)	1 (11,1)		
durchgängige syst. GC ja n (%)	4 (50,0)	15 (71,4)	16 (61,5)	7 (77,8)		
durchgängige syst. Dosis \geq 10 mg n (%)	0 (0)	9 (42,9)	10 (38,5)	5 (55,6)	0,102\$	
GC-Stoßtherapie ja n (%)	3 (37,5)	1 (4,8)	1 (3,8)	0 (0)		
Erkrankung während der Schwangerschaft ja n (%)	2 (25,0)	8 (38,1)	5 (19,2)	3 (33,3)		
Darunter Schwangerschaftsdiabetes	1 (12,5)	4 (19,0)	2 (7,7)	2 (22,2)		
Darunter Schwangerschaftshypertonus	0 (0)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)		

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen sofern nicht anders angegeben

\$ Chi² exakt # 1 Patientin mit Schüben in jedem Trimenon

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

Tab. 10: Klinischer Status in der Schwangerschaft und Outcome nach Expositionsgruppe, n=64, K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	Gruppe 2A	Gruppe 2B	
Anzahl Schwangerschaften n	8	21	26	9	
RABBIT-Studienvsited während der Schwangerschaft					
n (%)	6 (75)	16 (76,2)	21 (80,8)	9 (100)	
im 1. Trimenon	4	6	8	6	
im 2. Trimenon	1	9	11	5	
im 3. Trimenon	1	3	7	1	
PGH 0-10 *	4,2 (1,9) 6	3,7 (2,3) 15	3,9 (2,2) 20	3,7 (1,9) 9	0,928
Schmerz 0-10 *	3,8 (2,4) 6	3,6 (2,1) 15	4 (2,7) 20	4,1 (2,4) 9	0,968
DAS28 - BSG*	4,1 (1,8) 6	3,1 (1) 13	3,8 (1,3) 19	4,3 (1,3) 9	0,174
PRDA 0-10 *	3,7 (2,7) 6	2,5 (2,1) 11	3 (2,4) 20	3,4 (1,7) 8	0,583
BSG [mm/h] *	30,5 (27,4) 6	22,8 (16,6) 13	33,5 (22,4) 20	34,9 (24,8) 9	0,528
CRP [mg/l] *	15,5 (18,4) 6	14,3 (24,5) 14	20 (20,4) 20	7,4 (6,9) 9	0,217
GC aktuell [mg/d] *	8,2 (3,3) 6	5,5 (5) 16	6 (5,8) 21	7,9 (5,6) 9	0,448
- Aktuelle syst. Dosis \geq 10 mg n (%) n	3 (50) 6	4 (25) 16	6 (28,6) 21	5 (55,6) 9	0,362 \$
Outcome					
reife Geburt n (%)	7 (87,5)	17 (80,9)	22 (84,6)	9 (100)	
Frühgeburt n (%)	1 (12,5) §	4 (19,0)	4 (15,4)	0 (0)	
Geburtsmodus n (%) Spontan	5 (62,5)	9 (42,9)	10 (38,5)	6 (66,7)	
primäre Sectio	0 (0)	7 (33,3)	6 (23,1)	3 (33,3)	
sekundäre Sectio	3 (37,5)	4 (19,0)	7 (26,9)	0 (0)	
VE	0 (0)	1 (4,8)	2 (7,69)	0 (0)	
Forceps	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

\$ Chi² exakt

§ Zwillinge

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

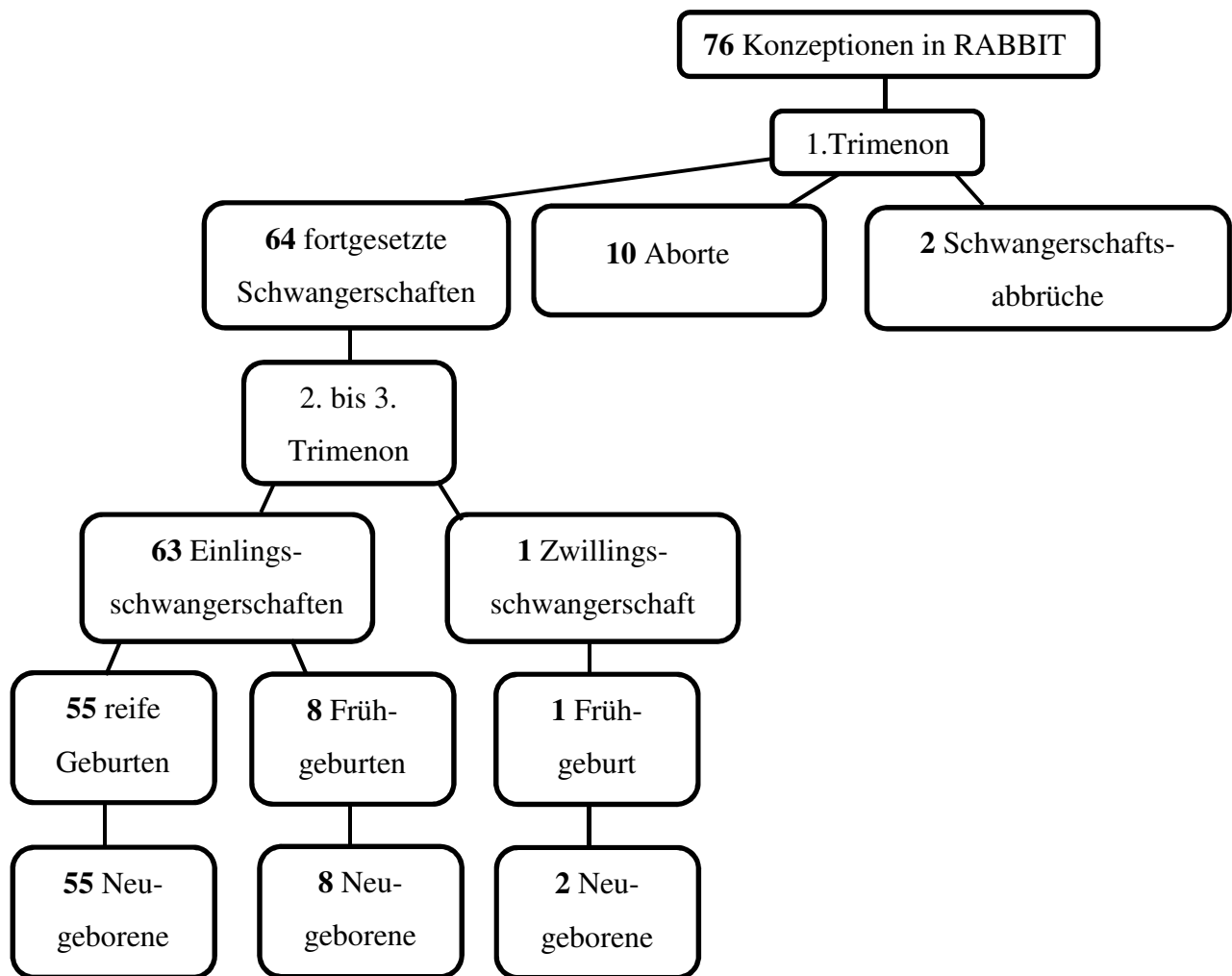


Abb. 7: Flussdiagramm Schwangerschaftsoutcome.

6.3.1 Reife Geburt und Frühgeburt

In Tabelle 11 sind Charakteristika von 55 reifen Geburten 8 Frühgeburten gegenüber gestellt.

Tab. 11: Einlingsschwangerschaften mit Outcome reife Geburt vs. Frühgeburt, n=63. M-W U-Test nach Mann-Whitney.

	Reife Geburt	Frühgeburt	p-Wert
Anzahl Schwangerschaften n	55	8	
Letzte RABBIT-Studienvisite vor der Schwangerschaft			
PGH *	3,6 (2,2) 54	5,1 (2,1) 7	0,068
Schmerz *	3,5 (2,5) 54	4,7 (1,7) 7	0,140
DAS28 - BSG*	3,6 (1,6) 51	4,2 (1,2) 7	0,247
PRDA*	2,8 (2,3) 51	7,2 (0,8) 5	0,001
BSG [mm/h] *	18,4 (14,5) 52	25,8 (17,3) 8	0,211
CRP [mg/l] *	9,6 (16,7) 54	21,8 (30,3) 7	0,707
GC aktuell [mg/d] *	6,4 (7,2) 53	12,2 (8,6) 8	0,028
Interviewdaten zum Schwangerschaftsverlauf			
Schmerzen [0-10] *	1. Trimenon 3,7 (2,6) 55	5,4 (2,6) 8	0,114
	2. Trimenon 3,5 (2,4) 55	6,4 (2,5) 8	0,006
	3. Trimenon 3,7 (2,7) 55	7 (2,6) 8	0,005
durchgängige syst. GC ja n (%)	34 (61,8)	8 (100)	
Syst. Dosis GC [mg/d]	5,7 (6,7)	15,6 (6,8)	0,000
durchgängige syst. Dosis ≥ 10 mg n (%)	16 (29,1)	8 (100)	
GC-Stoßtherapie ja n (%)	4 (7,3)	1 (12,5)	
Erkrankung während der Schwangerschaft ja n (%)	16 (29,1)	2 (25)	
Schwangerschaftsdiabetes	9 (16,4)	0 (0)	
Schwangerschaftshypertonus	2 (3,6)	0 (0)	
RABBIT-Studienvisite während der Schwangerschaft			
n (%)	45 (81,8)	6 (75)	
im 1. Trimenon	21	2	
im 2. Trimenon	23	3	
im 3. Trimenon	11	1	
PGH *	3,6 (2,1) 44	5,4 (1,8) 5	0,085
Schmerz *	3,6 (2,3) 44	5,8 (2,2) 5	0,059
DAS28 -BSG*	3,6 (1,3) 41	4,3 (1,2) 5	0,210
PRDA *	2,9 (2,1) 41	5,7 (0,6) 3	0,029
BSG [mm/h] *	30,4 (22,9) 41	32 (16,9) 6	0,702
CRP [mg/l] *	13 (15,8) 43	39,2 (35,4) 5	0,029
Aktuelle Dosis GC [mg/d] *	5,9 (5) 45	10,8 (5,8) 6	0,062
Aktuelle syst. Dosis ≥ 10 mg n (%)	14 (31,1) 45	4 (66,7) 6	

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben. p-Werte beziehen sich auf den Test nach Mann-Whitney für den Mittelwertvergleich von 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

Die letzte RABBIT-Studienvsiste vor der Schwangerschaft zeigt zunächst deskriptiv, dass Schwangerschaften, die in einer Frühgeburt endeten, bereits zuvor eine subjektiv und objektiv höhere Krankheitslast mit stärkeren Entzündungszeichen und höherer Glukokortikoiddosis aufwiesen. Alle Patientinnen, deren Schwangerschaft in einer Frühgeburt endete, hatten Glukokortikoide eingenommen, gegenüber 61,8% derjenigen, die reife Kinder zur Welt brachten. Mit einer mittleren Dosis von 12,2 mg/d hatten Frauen mit einer Frühgeburt laut den RABBIT-Daten einen signifikant doppelt so hohen Steroidbedarf als Frauen mit einer reifen Geburt. Nach ihrer Selbstauskunft im Interview nahmen in der Gruppe der Frühgeburten alle Patientinnen durchgängig hohe Dosen Glukokortikoide ein (im Mittel ≥ 10 mg/d). Die mittlere Dosis war dabei mit 15,6 mg/d fast dreimal so hoch wie bei reifen Geburten mit 5,7 mg/d.

Die vom Arzt berichtete Krankheitsaktivität (PRDA) betrug im Mittel 7,2 bei den Frühgeburten und 2,8 bei den reifen Geburten. Die Daten zum Schwangerschaftsverlauf belegen starke rheumatische Beschwerden auch während der Schwangerschaft in der Gruppe der Frühgeburten. Im Interview berichteten diese Patientinnen im Mittel von einer höheren und im Schwangerschaftsverlauf eher zunehmenden Schmerzaktivität wie in Abbildung 8 verdeutlicht.

Vor der Schwangerschaft zeigen sich die PRDA und die GC aktuell als statistisch signifikante Risikofaktoren für eine Frühgeburt.

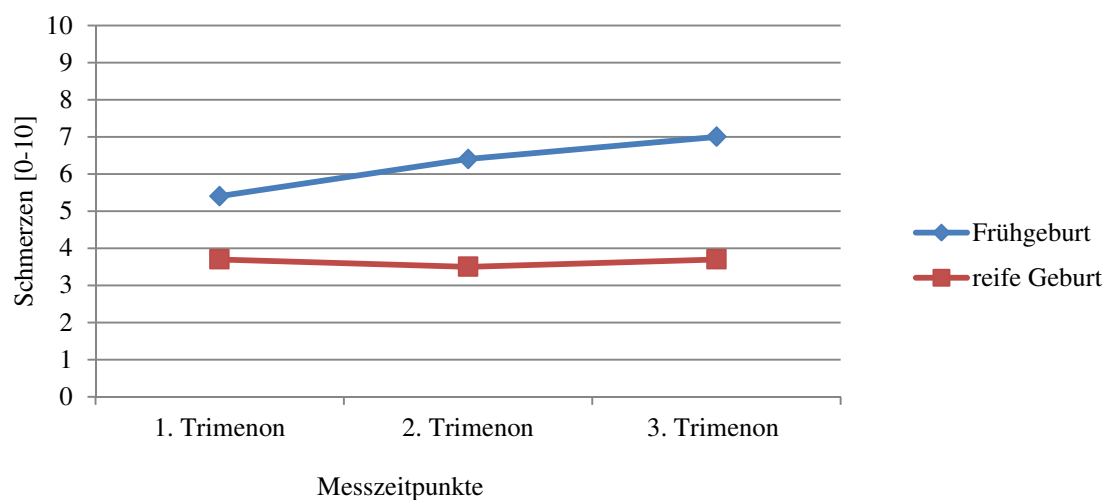


Abb. 8: Schmerzstärke [0-10] in der Schwangerschaft nach Outcome.

Unter den RABBIT-Merkmalen, die während der Schwangerschaft erhoben wurden, erweisen sich PRDA (5,7 vs. 2,9) – dargestellt in Abbildung 9 - und der CRP-Wert (39,2 vs. 13) als signifikante „späte“ Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Die patientenberichteten Merkmale Schmerz (5,8 vs. 3,6) und Patient-reported global health (5,4 vs. 3,6) weisen dieselbe Tendenz auf.

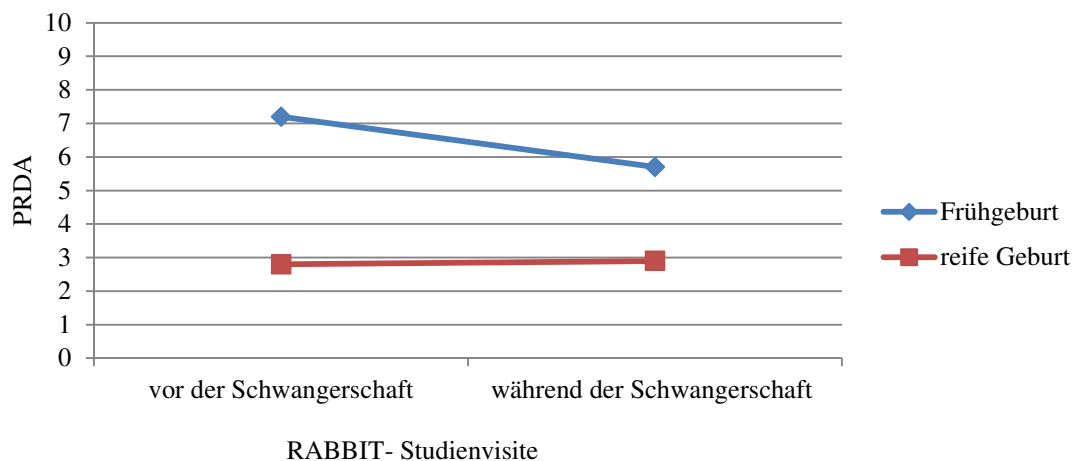


Abb. 9: PRDA in zwei RABBIT-Studienvisiten nach Outcome.

6.3.2 Gesundheit der Neugeborenen

Aus 76 Konzeptionen bei 55 Frauen entstanden 63 Einlinge und einmal Zwillinge. Bei der Auswertung der Neugeborenen werden die Zwillinge gesondert betrachtet, unterer anderem wegen der eingeschränkten Vergleichbarkeit von Gestationsalter, Geburtsgewicht und -größe. Sie wurden mit einer sekundären Sectio in der 29. Schwangerschaftswoche mit 1250 g und 870 g geboren.

Die Tabelle 12 stellt die Merkmale der 63 Neugeborenen ohne Zwillinge dar. Im Mittel kamen die Einlinge nach 38 Schwangerschaftswochen mit einem Geburtsgewicht von durchschnittlich 3063 g zur Welt. Drei der Kinder hatten ein Gewicht unter 2500 g. Bei nur geringen Unterschieden waren die Neugeborenen der Gruppe 1B am schwersten (3.172 g) und die der Gruppe 1A am leichtesten (2.956 g).

Bei der Betrachtung der Perzentile handelt es sich um ein Maß der medizinischen Statistik, die der Einschätzung der Entwicklung der Körpergröße nach Geschlecht und Gestationsalter dient. Dabei ist die 50. Perzentile das Normalmaß. Der Mittelwert der Gruppe 1A war die 29. Perzentile. Dies bedeutet, dass nur 29% der Kinder im gleichen Alter leichter sind, aber 71%

schwerer. In Zusammenschau sind die Neugeborenen der Studie im Durchschnitt eher leichter als Geborene gleichen Alters und Geschlechts der Normalbevölkerung in Deutschland 2014. (88) Lediglich die Geborenen der Gruppe 1B kommen mit der 42. Perzentile fast an das Normalmaß heran. Die Zwillingengeborenen lagen mit ihrem Gewicht abhängig von der Schwangerschaftswoche und des Geschlechts auf der 58. und 14. Perzentile. Drei Kinder wurden mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g geboren unabhängig von der Medikamentenexposition der Mutter. Unterhalb der 10. Perzentile und somit „small for gestational age“ waren jedoch insgesamt neun Kinder mit ungefähr gleichmäßiger Verteilung auf jede Gruppe – dargestellt in Abbildung 10.

Der APGAR-Score nach 5 min war mit durchschnittlich über 9 für die Neugeborenen in allen Gruppen eine optimale Punktzahl. Trotzdem hatten 9 Kinder postpartale Anpassungsstörungen. Drei waren ebenso wie die Zwillinge sogar intensivpflichtig. Ursächlich dafür waren die Frühgeburtslichkeit, eine Hypothermie oder eine niedrige Sauerstoffsättigung.

44 der insgesamt 63 Einlinge wurden gestillt. Mehr als 12 Wochen Stillzeit wurden nur bei 20 Neugeborenen berichtet. Zwischen den einzelnen Gruppen stellen sich dabei im Vergleich zwischen „überhaupt Stillen“ und „Dauer der Stillzeit“ keine größeren Unterschiede dar. Gründe dafür, dass einige Kinder nicht oder nur kurz gestillt wurden, waren nach Angaben der Mütter meist eine erhöhte Krankheitsaktivität, zum Teil auch in Verbindung mit einem erneuten Schub der Erkrankung oder einer zu geringen Milchproduktion.

Aus den kinderärztlichen Untersuchungen U1 und folgende bis maximal zur U4 wurden einzelne Auffälligkeiten berichtet. Diese Auffälligkeiten wurden nur in den Gruppen 1B, 2A und 2B gesehen, und zwar unter Exposition bzw. nach Exposition mit den TNF-Inhibitoren ADA, ETA und INF. Bei den seltener angewendeten boDMARDs RTX, TOC, ABA und ANA wurden keine Auffälligkeiten angegeben. Es traten u.a. Entwicklungsverzögerungen, Sprachstörung, Asthma, Neurodermitis und Allergien auf. Ein Kind in Gruppe 2B hatte bei ADA-exponierter Schwangerschaft einen positiven Rheumafaktor und einen einmaligen Rheumaschub. Der Verlauf der Schwangerschaften, die Entbindungen sowie das Outcome der Neugeborenen waren bei beiden Patientinnen mit der erneut begonnener ETA-Therapie ab Schwangerschaftswoche 20 unauffällig.

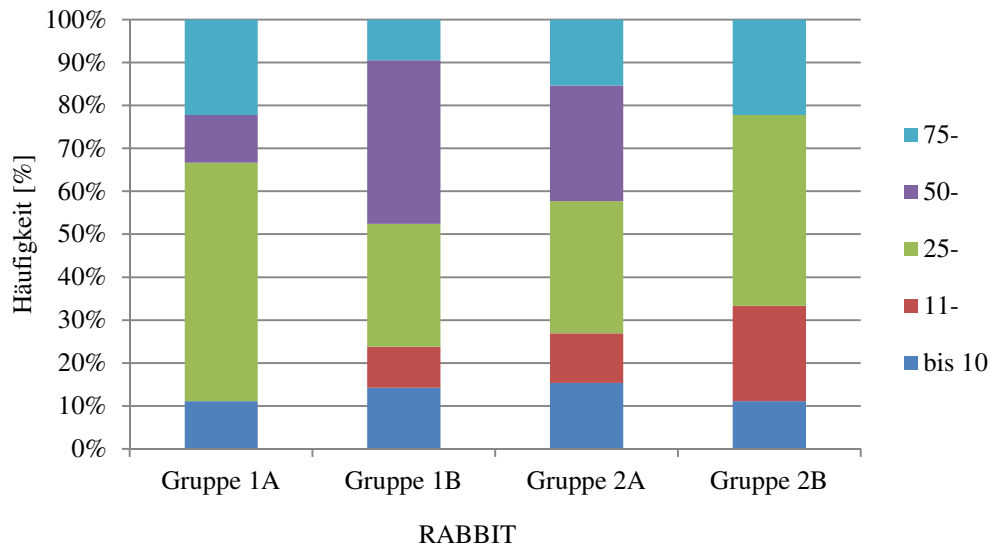


Abb. 10: Häufigkeit Größenperzentile je Gruppe.

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

Tab. 12: Merkmale der n=63 Geborenen - ohne Zwillinge. K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	Gruppe 2A	Gruppe 2B	
Geborene n	7	21	26	9	
Gestationsalter	38,1 (1,4)	38,4 (2,1)	38,6 (2,0)	38,7 (1,0)	K-W 0,694
Geburtsgewicht [g]	2955,7 (336,7)	3172,1 (660,3)	3064,2 (445,1)	3087,8 (268)	K-W 0,675
Anteil <2500 g n (%)	0 (0)	2 (9,5)	1 (3,8)	0 (0)	
Perzentile Gewicht	28,7 (21,2)	42,4 (27,4)	35,4 (24,2)	30,3 (22,6)	K-W 0,588
Anteil Small for Gestational Age, Perzentile Gewicht < 10% n (%)	1 (14,3)	3 (14,3)	4 (15,4)	1 (11,1)	
APGAR 5	9,5 (0,6)	9,2 (1,1)	9,7 (0,7)	9,6 (0,5)	K-W 0,236
Anpassungsstörungen ja n (%)	1 (14,3)	3 (14,3)	4 (15,4)	1 (11,1)	
Gestillt? ja n (%)	5 (71,4)	15 (71,4)	18 (69,2)	6 (66,7)	
Dauer der Stillzeit [Wochen] n(%)					
bis 12	2 (28,6)	7 (33,3)	11 (42,3)	4 (44,4)	
mehr als 12	3 (42,8)	8 (38,1)	7 (26,9)	2 (22,2)	
Auffälligkeiten bei U1 ff.	#	§	\$	@	

Werte werden als MW (SD) präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

§ 1 kongenitaler Nystagmus (ADA), 1 Entwicklungs-verzögerung (ADA), 1 sehr schnelle Zunahme an Größe und Gewicht (ADA), 1 HWS-Blockade (ETA), 1 Muskelhypotonie (ETA), 1 sehr klein und dünn (ETA) # keine

\$ 1 Allergien (INF), 1 angeborener Leistenbruch (ETA), 1 geistige Entwicklungsverzögerung (ETA), 1 Hypospadias glandis (ETA), 1 LRS, Sprachentwicklung verzögert, Asthma, Neurodermitis (ETA)

@ 1 einmaliger Rheumaschub, RF positiv (ADA), 1 Sprachentwicklung gestört (ADA), 1 anfänglich viel Reflux, anfänglich viel Gewichtsverlust, Hyperaktivität (ETA)

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

6.3.3 Nach der Geburt

Nach der Geburt berichteten 23 Patientinnen, dass es im Mittel zwei bis drei Wochen nach der Geburt zu einer schubartigen Verschlechterung der rheumatoiden Arthritis kam. Wie in Tabelle 13 dargestellt, wurden die Krankheitsaktivität/Schmerzen in allen Gruppen im Interview postpartum als höher angegeben als im letzten Trimenon.

Tab. 13: Merkmale post partum, n=64 Schwangerschaften mit Outcome Geburt (Zwillinge zählen einfach). K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen.

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Gruppe 1A	Gruppe 1B	Gruppe 2A	Gruppe 2B	
Anzahl Schwangerschaften n	8	21	26	9	
Interviewangaben über die Zeit post partum					
Schmerzen [0-10]	6,1 (2,7)	4,4 (3,0)	6,2 (3,0)	6,2 (2,9)	0,183
Krankheitsschübe ja n (%)	5 (62,5)	6 (28,6)	10 (38,5)	2 (22,2)	0,298 \$
Wenn ja, Dauer Geburt bis Schub [Wochen]	2,4 (3,4)	1,5 (1,4)	3,9 (3,4)	0 (0)	
Beginn Biologikatherapie ja (%)	3 (37,5)	8 (85,7)	23 (88,5)	8 (88,9)	
Wenn ja, Dauer Geburt bis Beginn Biologika [Wochen]	97,7 (113,3)	22,9 (19,9)	16,6 (23,2)	21,4 (28,8)	
Erste RABBIT-Studienvisite nach der Schwangerschaft					
PGH *	4,8 (1,5) 8	3,3 (2,2) 19	3,7 (2,5) 23	4 (1,7) 7	0,376
Schmerz *	4,5 (2,3) 8	3,6 (2,6) 19	4,2 (2,3) 23	3,9 (1,9) 7	0,795
DAS28 - BSG*	3,3 (1,6) 8	3 (1,4) 18	3,6 (1,8) 22	4,6 (1,3) 7	0,199
PRDA*	2,4 (0,7) 8	2,6 (2,7) 14	2,9 (2,3) 19	4,7 (3) 6	0,438
BSG [mm/h] *	15 (10,5) 8	13,7 (12,9) 19	22,4 (17) 23	31,1 (10,4) 7	0,026
CRP [mg/l] *	6,7 (9) 7	7,3 (7,8) 20	13,5 (12,2) 22	13,6 (10,5) 7	
GC aktuell [mg/d] *	5,8 (4,3) 8	8 (7,6) 20	6,6 (6) 23	11,1 (7) 7	0,327

Werte werden als MW (SD) präsentiert, sofern nicht anders angegeben

* Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den K-W Test nach Kruskal-Wallis für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Gruppen, sofern nicht anders angegeben

\$ Chi² exakt

Gruppe 1A: noch nie mit einem Biologikum behandelt, csDMARD

Gruppe 1B: boDMARD mind. 4 Wochen vor Konzeption bis zum Ende der Schwangerschaft pausiert

Gruppe 2A: boDMARD spätestens in der 8. SSW abgesetzt bis zum Ende der Schwangerschaft

Gruppe 2B: boDMARD über 8. SSW hinaus ggf. bis zur Geburt

Bei 42/64 Patientinnen wurde nach der Geburt eine Biologikatherapie wieder aufgenommen, durchschnittlich nach 24 Wochen. Am häufigsten wurden Etanercept (29 mal) und Adalimumab (15 mal) begonnen, gefolgt von RTX (4 mal) und je einmal ABA, CZP, INF und TOC.

Für 59/64 (92%) der Schwangerschaften mit Outcome Geburt wurde in RABBIT mindestens eine Studienvisite nach der Geburt dokumentiert.

Die Glukokortikoiddosis war mit 11,1 mg/d in Gruppe 2B deskriptiv höher als in den anderen Gruppen.

Die Entzündungsparameter BSG und CRP waren in den Gruppen 2A und 2B deskriptiv höher als in den Gruppen 1A und 1B. Der Kruskal-Wallis-Test weist bezüglich BSG auf Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen hin ($p=0,027$).

6.3.4 Krankheitsaktivität im Längsschnitt

In den Kapiteln 6.3.1 bis 6.3.3 wurden jeweils Vergleiche zwischen den unabhängigen Expositionsgruppen gezogen. Die folgenden Auswertungen verlassen dieses Schema und ziehen Vergleiche zwischen Zeitpunkten. Es werden daher Tests für abhängige Stichproben oder Messwiederholungen angewendet. Sie sollen die Frage beantworten, wie sich die Krankheitsaktivität im Zeitvergleich vor, während und nach der Schwangerschaft verändert. In der folgenden Tabelle 14 ist jeweils die frühere von zwei Schwangerschaften verarbeitet.

Die RABBIT-Daten zeigen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede der Krankheitsaktivität zwischen den drei Messzeitpunkten. Deskriptiv erhöht waren BSG und CRP während der Schwangerschaft.

In den Interviews wurde ein Anstieg der Schmerzen bzw. der Krankheitsaktivität nach der Geburt im Vergleich zum 1. bis 3. Trimenon berichtet. Der Friedman-Test zeigte für Schmerzen einen signifikanten Anstieg an ($p = 0,000$) an.

Tab. 14: Krankheitsaktivität im Längsschnitt, n=64 Schwangerschaften mit Outcome Geburt (Zwillinge zählen einfach). Friedman-Test für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Messzeitpunkten.

RABBIT-Studienvisite	Vor der Schwangerschaft	Während der Schwangerschaft	Nach der Geburt		p-Wert
PGA	3,8 (2,2) 62	3,9 (2,2) 50	3,7 (2,2) 57		0,146
Schmerz	3,7 (2,5) 62	3,9 (2,4) 50	4,0 (2,3) 57		0,736
DAS28 - BSG	3,6 (1,5) 59	3,6 (1,5) 47	3,5 (1,6) 55		0,358
PRDA	3,1 (2,5) 57	3,3 (2,3) 45	3,0 (2,4) 47		0,513
BSG [mm/h]	19,3 (14,9) 61	26,6 (22,0) 48	19,5 (15,1) 57		0,163
CRP [mg/l]	11,0 (18,6) 62	15,5 (20,1) 49	10,5 (10,4) 56		0,350
GC aktuell [mg/d]	7,2 (7,5) 62	6,2 (5,1) 52	6,4 (5,2) 52		0,787
Interviewdaten	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Nach Geburt	p-Wert
Schmerzen [0-10]	3,9 (2,7) 64	3,8 (2,6) 64	4,0 (2,9) 64	5,6 (3,0) 64	0,000

Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Friedman-Test für den Mittelwertvergleich von mehr als 2 Messzeitpunkten, sofern nicht anders angegeben

In 10 Fällen waren während der Schwangerschaft zwei Studienvisiten in RABBIT dokumentiert worden. Für diese Fälle gibt es im Vergleich zu den anderen Verläufen also mehr Informationen zum Verlauf der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft. Sie sind in Tabelle 15 dargestellt. Alle 10 endeten in reifen Geburten. Es waren die Expositionsgruppen 1B, 2A und 2B vertreten. Die BSG war beim zweiten Messzeitpunkt mit 32,6 mm/h statistisch signifikant höher als beim ersten mit 12,3 mm/h. Die anderen Merkmale zeigen im Zeitvergleich nur geringe Unterschiede. Der leichte Anstieg im DAS28 kann Folge des BSG-Anstiegs sein. Die Rheumatologen dokumentierten eher einen Rückgang der Krankheitsaktivität (PRDA) von 3,1 auf 1,9 auf der numerischen Ratingskala [0-10].

Tab. 15: Krankheitsaktivität im Längsschnitt, n=10 Schwangerschaften mit Outcome Geburt und zwei Studienvisiten während der Schwangerschaft. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

RABBIT-Studienvisite	Erste Visite	Zweite Visite	p-Wert
PGH	2,9 (1,9) 10	2,7 (1,3) 10	0,660
Schmerz	2,9 (2,1) 10	2,8 (2,0) 10	0,886
DAS28 - BSG	3,1 (1,7) 10	3,4 (1,0) 9	0,110
PRDA	3,1 (2,5) 9	1,9 (1,6) 9	0,131
BSG [mm/h]	12,3 (6,7) 10	32,6 (17,6) 9	0,008
CRP [mg/l]	7,8 (12,0) 10	8,7 (9,2) 9	0,500
GC aktuell [mg/d]	3,6 (3,2) 10	4,6 (5,0) 10	0,786

Werte werden als MW (SD) n präsentiert, sofern nicht anders angegeben

p-Werte beziehen sich auf den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Mittelwertvergleich von zwei Messzeitpunkten, sofern nicht anders angegeben

7 Diskussion

Die medikamentöse Behandlung einer chronischen Erkrankung während der Schwangerschaft ist mit Risiken für Mutter und Kind verbunden. Auch die Zeit nach der Schwangerschaft in Kombination mit Stillen geht mit besonderen Herausforderungen an die Therapiemöglichkeiten einher. Den Risiken einer medikamentösen Therapie während der Schwangerschaft stehen aber die Risiken hoher rheumatischer Krankheitsaktivität gegenüber, weshalb die Frage nach möglichen Behandlungsoptionen in diesem Zeitraum essentiell ist. Die besondere ethische Ausgangssituation bei Schwangerschaften erschwert jedoch die Untersuchung der Folgen einer Medikamentenexposition. Randomisierte klinische Studien scheiden in der Schwangerschaft aus. Zwar können die Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an spezialisierte Stellen, wie unter anderem die FDA, Embryotox und das BfArM Hinweise auf Risiken von Medikamentenexposition in der Schwangerschaft geben. Jedoch bestehen bei dieser Art von Datengewinnung vielfältige Unsicherheiten bezüglich des „Grundrisikos“ und der Repräsentativität der gemeldeten Fälle. Das Wissen über die Medikamentensicherheit in der Schwangerschaft kann durch epidemiologische Kohortenstudien erhöht werden. (71) Hier zeichnen sich die Biologikaregister durch viele Vorteile aus. Mit der Zulassung der ersten TNF-alpha-Blocker entstanden diese Register um die Langzeitsicherheit und Effektivität zu dokumentieren. Ein Konsensus bezüglich der Art und Weise der Dokumentation wurde zwischen dem Britischen, Schwedischen und Deutschen Biologikaregister vereinbart um eine hohe Qualität zu sichern und Vergleichbarkeit zu gewährleisten. (65)

Laut einer Studie von Gäwert et al. (2011) mit Auswertung des Biologikaregisters RABBIT werden subjektive Nebenwirkungen eher von Patienten als von den Ärzten berichtet. Oftmals werden auftretende unerwünschte Wirkungen durch die Patienten gar nicht mit den Medikamenten assoziiert. Ein ähnliches Phänomen lässt sich auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beobachten. (72) Während die Rheumatologen eher einen Rückgang der Krankheitsaktivität (PRDA) von 3,1 auf 1,9 dokumentierten, berichteten die Patientinnen im Interview von einer Verschlechterung der Beschwerden im Laufe der Schwangerschaft.

Im Durchschnitt waren die Patientinnen bei Konzeption 33 Jahre alt, dies stimmt mit den erhobenen Daten mehrerer Studien überein. Barrett et al. berichteten über ein mittleres Alter bei Geburt von 32,5 Jahren und de Man et al. bei Geburt von 31,9 Jahren. (73) (23) Damit sind die Patientinnen laut den Daten des Statistischen Bundesamts von 2016 älter als die Frauen der Normalbevölkerung in Deutschland, die im Mittel bei Entbindung 31 Jahre alt sind. (74) Mit einer Krankheitsdauer von 10 Jahren waren die Interviewteilnehmerinnen der Dissertation länger

erkrankt als RA Patientinnen anderer Studien. (73) Die Vergleichbarkeit der Erkrankungsdauer ist jedoch schwierig, da verschiedene Zeitpunkte gewählt wurden: zum einem gibt es den Moment der ersten Symptome im Gegensatz zum genauen Zeitpunkt der Diagnosestellung, die meist verzögert stattfindet. Die Fertilität der RA-Patientinnen scheint nicht vermindert zu sein. Im Mittel dauerte es 18 Wochen (2,5 – 26 Wochen) bis zum Eintritt einer Schwangerschaft. Zu einem ähnlichen Ergebnis die Fruchtbarkeit betreffend, kamen Nelson et al. 1993. Jedoch mussten 46% der erkrankten Frauen ein Jahr lang und damit deutlich länger als die Daten dieser Arbeit zeigen bis zur Konzeption ungeschützten Geschlechtsverkehr ausüben. (75) (76) Auch Brouwer et al. beschreiben eine Zeit bis zum Einsetzen einer Schwangerschaft (time to pregnancy = ttp) von über 12 Monaten (42% von 245 Frauen). Ursächlich für die Konzeptionsdauer scheinen ein höheres Alter, Nullipara, erhöhte Krankheitsaktivität (DAS28), präkonzeptioneller Gebrauch von NSAIDs und Prednisolon zu sein. Vor allem zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Konzeptionszeitraumes bei einer Dosierung von über 7,5 mg Prednisolon täglich. (29) (77) Ähnliche Gründe gaben die in RABBIT beobachteten Patientinnen auch während des Interviews an. Am häufigsten wurde dabei eine erhöhte Krankheitsaktivität als Ursache für eine nicht eintretende Schwangerschaft genannt. Die Merkmale aus den letzten RABBIT-Studienvisiten bestätigten, dass ein erhöhter DAS28 sowie eine Einschränkung der Funktionskapazität mit einem verlängerten Empfängniszeitraum assoziiert sind - oftmals auch in Kombination mit einer Glukokortikoideinnahme. Die Patientinnen berichteten häufiger, dass es nach dem Beenden der antirheumatischen Therapie vorerst zu einer Verschlechterung der rheumatoiden Arthritis kam und damit verbunden zu einer verminderten Libido. Am längsten dauerte es in der Gruppe 2 mit durchschnittlich 20 Wochen bis eine Schwangerschaft eintrat.

In der vorliegenden Studie endeten 14% (10 von 74) der Schwangerschaften in einer Fehlgeburt. Es handelte sich dabei ausschließlich um Frühaborte innerhalb der ersten zwölf bis vierzehn Schwangerschaftswochen. Spätaborte oder Totgeborene wurden nicht berichtet. In der Biologikaexponierten Gruppe traten häufiger Fehlgeburten auf als bei den nicht-exponierten Gruppen. Katz et al. berichteten ebenso über die 14% Aborte bei 96 Frauen mit Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis. 12 der 14 Patientinnen standen dabei unter mindestens drei monatiger Exposition mit Infliximab während der Schwangerschaft. Vor oder während der 10. Schwangerschaftswoche fanden 8 von 14 Fehlgeburten statt, jeweils eine in Woche 15. und 19. sowie eine als Totgeburt in Woche 27. Diese Ergebnisse sind ähnlich mit den zu erwartenden Zahlen in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung. (78) Bezüglich der Abortrate der Normalbevölkerung in Deutschland konnten keine sicheren Daten über das Statistische Bundesamt erhoben werden. Unter TNF-alpha-Inhibitoren besteht kein erhöhtes Risiko für einen

Spontanabort, das wurde auch von Østensen et al. 2014 berichtet. Zusätzlich konnte nach einer Exposition von ungefähr 200 Ungeborenen mit Rituximab im frühen ersten Trimester keine Schäden festgestellt werden. (79) In dieser Dissertation war nur eine Patientin mit Rituximab therapiert worden. Die letzte Infusion fand neun Monate vor Konzeption statt. Trotzdem wurde diese Patientin der Gruppe 2 zugeordnet. Es gab keine Besonderheiten während der Schwangerschaft oder der Geburt und der Zeit danach. Im Gegensatz dazu dokumentierten Verstappen et al. 2011 eine erhöhte Spontanabortrate bei alleiniger TNF-alpha-Exposition während der Konzeption – durchschnittlich 24% (12 von 50 Schwangerschaften). Bei zusätzlicher Kombination mit MTX oder Leflunomid lag die Abortrate sogar bei 33% (7 von 21 Schwangerschaften). Nach Pausierung der Einnahme von TNF-alpha-Inhibitoren vor der Empfängnis lag die Rate nur noch bei 17% (10 von 59 Schwangerschaften), In der biologikanaiven Vergleichsgruppe hatte sich bei nur 10% (1 von 10) der Schwangerschaften ein Abort ereignet. (52) Obwohl die Abortraten in der vorliegenden Arbeit niedriger sind, stimmen sie in der Höhe der Verteilung überein. Frauen, die eine Medikation mit Biologika über die Konzeption hinaus erhalten haben, erlitten häufiger einen Spontanabort. Nicht mit in die Auswertung dieser Arbeit einbezogen wurden dabei jedoch eventuell bestehende Co-Medikationen, weitere Erkrankungen, genetische Dispositionen oder vorhandene Noxen, wie unter anderem ein Nikotinabusus. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass eine Progression der rheumatoiden Arthritis zu Störungen der Fruchtbarkeit, Einnistung der Eizelle oder Minderung der Plazentafunktion führt. (80) Im Vergleich zur Schwangerschaften unter oder nach TNF-alpha-Inhibitoren gibt es noch deutlich weniger Daten zu Schwangerschaften unter oder nach Rituximab, Abatacept, Anakinra und Tocilizumab. Es gibt laut Calligaro 2015 keine sicheren Anwendungshinweise für diese Präparate während der Schwangerschaft. (60)

Nach bisherigen Auffassungen - basierend auf bestehendem Wissen und vergangenen Studien - kommt es im Rahmen einer Schwangerschaft bei 75 - 90% der Patientinnen zunächst vor allem im ersten Trimester zu einer Verbesserung der rheumatoiden Arthritis während der Schwangerschaft und zu einem Neuaufflammen nach der Geburt. (23) Ein einmal eingesetzter positiver Krankheitsverlauf bleibt die gesamte Schwangerschaft erhalten und wird unter Umständen über den gesamten Zeitraum immer besser bis zur kompletten Remission vorrangig im dritten Trimester. (23) (80) (81) Die meisten hierzu durchgeführten Studien sind jedoch retrospektiv. So auch die Interviewdaten der vorliegenden Dissertation. Ähnlich wie bei anderen Untersuchungen dieses Themas wurden die Aussagen der Patientinnen und die Beobachtung der behandelnden Ärzte ausgewertet, jedoch zusätzlich vergleichbare Scores, wie der DAS28, die numerische Analogskala und die Funktionskapazität verwendet. Nelson et al. berichteten jedoch

bereits 1997, dass der Anteil der Frauen mit Verbesserungen der RA während deiner Schwangerschaft von 90% auf 53% gesunken wäre. (82) Anhand der letzten RABBIT - Studienvisite vor Konzeption wird verdeutlicht, dass Patientinnen, deren Biologika-Exposition über die Empfängnis hinaus (Gruppe 2B) fortgeführt worden war, mit einer höheren Krankheitslast in die Schwangerschaft starteten und in allen Messungen höhere Werte als die Vergleichsgruppen boten. Die Patientinnen dieser Gruppe schätzten aber auch ihren Gesundheitszustand schlechter ein. Jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Für die Beurteilung herangezogen wurden dabei die Anzahl an geschwollenen oder schmerzhaften Gelenken und der Verzicht auf antirheumatische Medikationen. (82) (83) (73) Bei de Man et al. befanden sich laut DAS28 27% in Remission (81), bei Barret et al. 16% (73) und bei Nelson et al. 39%. (82) Die Ergebnisse ähneln sich, sind jedoch durch die unterschiedlichen Messmethoden nur eingeschränkt vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit gab es in keiner Gruppe eine wesentliche positive Veränderung der Krankheitsaktivität oder der Schmerzen. Es wurde auch keine Remission nach den EULAR – Kriterien ($DAS28 < 2.6$) in einer der RABBIT - Studienvisiten während der Schwangerschaft dokumentiert. (23) Die Schmerzen blieben über alle drei Trimenen annähernd gleich. Genauso, wie der DAS28, die BSG und das CRP. Jedoch muss erwähnt werden, dass mit eher geringer bis mittlerer Krankheitsaktivität und Schmerzen in die Schwangerschaft gestartet wurde. De Man et al. kamen 2008 zu einem anderen Ergebnis mit statistischer Signifikanz. Es wurden 84 Patientinnen in einer prospektiven Studie in jedem Trimester und Woche 6, 12 und 26 postpartum untersucht. Genutzt wurden dabei der DAS28 und die EULAR – Kriterien. Patientinnen ($n = 52$) mit moderater Krankheitsaktivität ($DAS28 3,2 - 5,1$) erfuhren eine Verbesserung der Beschwerden während der Schwangerschaft (48%). Während Patientinnen ($n = 32$) mit geringer Aktivität ($DAS28 2,6 - 3,2$) und Patientinnen ($n = 10$) mit hoher Aktivität ($DAS28 > 5.1$) keine Verbesserung ihrer Erkrankung hatten. In dieser Studie wurden auch 6 Patientinnen beobachtet, die eine Biologikatherapie von unter einem Jahr vor Einsetzen der Schwangerschaft erhielten. Alle hatten eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität im ersten Trimenon und konnten, wie die Mehrzahl der Frauen dieser Studie, zu 50% über einen Rückgang der Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft berichten. Die andere Hälfte hatte keine Verbesserung erfahren, war aber auch mit bereits niedriger Krankheitsaktivität gestartet, sodass keine wesentliche Verbesserung mehr möglich war. (23) Für die vorliegende Dissertation hervorzuheben ist jedoch, dass die aufgrund höherer Krankheitsaktivität von den Frauen eingenommenen Glukokortikoide über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft mehrmals bei Dosierungen über 10 mg täglich lagen. Während vor der Schwangerschaft Patientinnen der

Gruppe 1A der csDMARDs eine durchschnittliche Dosis von 12,2 mg einnahmen, hatten die Patientinnen dieser Gruppe 1A keine durchgängige systemische Dosis über 10 mg während der Schwangerschaft. Im Gegensatz dazu hatten 38% der interviewten Frauen der Gruppe 2A und 56% der Patientinnen der Gruppe 2B eine durchgängige systemische Therapiedosis über 10 mg. Die Daten der RABBIT-Studienvsiten untermauern die Ergebnisse des Interviews. In den von de Man et al. publizierten Ergebnissen lag die mittlere tägliche Prednisolondosis bei 7,5 mg (Range 0,5 – 20 mg) vor und auch während der Schwangerschaft und war damit etwas geringer als in der Dissertation. (23) Beschwerdelast und Funktion während der SS wurden 1999 von Barrett et al. im Rahmen einer prospektiven Studie von 59 Frauen, die die ACR-Kriterien für RA erfüllten, erhoben. Visiten erfolgten im letzten Trimenon, sowie einen Monat und sechs Monate nach der Geburt. Zwei Drittel der Frauen berichteten über eine Verbesserung der Schmerzen, der geschwollenen Gelenke und auch der Morgensteifigkeit während der Schwangerschaft im Vergleich zu davor. Allerdings hatte eine Minderheit der Frauen erhebliche Funktionseinschränkungen (HAQ>1,5) während der Schwangerschaft. Gemessen an den Remissionskriterien befanden sich nur 23 Frauen in kompletter Remission (definiert als Fehlen von geschwollenen Gelenken und keine Therapie mittels antirheumatischer Medikationen). (73)

Übereinstimmend mit mehreren veröffentlichten Studien kommt die Dissertation zum Ergebnis, dass es nach der Geburt zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität, zu Schüben und einer Zunahme der Schmerzen kommt. 39% aller Patientinnen bei de Man et al. und 62% bei Barrett et al. berichteten über mehrere schmerzende Gelenke nach der Entbindung. (23) (73) Vergleicht man die RABBIT-Studienvsiten während der Schwangerschaft und post partum bestehen zwischen den Messzeitpunkten nur geringe Unterschiede und die Frauen scheinen retrospektiv ihre Krankheit nach der Geburt schlechter einzuschätzen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP waren nach der Entbindung sogar besser als in den Studienvsiten während der Schwangerschaft. Barrett et al. beschrieben eine Exazerbation der rheumatoiden Arthritis drei bis zwölf Monate nach der Entbindung. (73) Im Interview der RABBIT-Patientinnen kam es im Mittel zwei bis drei Wochen postpartum zu einer schubartigen Verschlechterung. In der Untersuchung von de Man et al. 2008 sanken die CRP-Level während der Schwangerschaft ab, um sechs Wochen nach der Geburt wieder anzusteigen und nach 26 Wochen erneut abzufallen. (23) Im Unterschied hierzu stiegen bei den RABBIT-Patientinnen die CRP-Werte während der Schwangerschaft, und sanken postpartum wieder. Nach den EULAR Response Kriterien hatten die in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Frauen mit einem durchschnittlichen DAS28>3.2 zu jedem Messzeitpunkt und in jeder Therapiegruppe eine mittlere bis schwere Krankheitsaktivität. Oftmals wird die bald nach der Geburt bestehende

Therapie mit Glukokortikoiden sobald wie möglich um weitere medikamentöse Therapien ergänzt. Die Biologikatherapie wurde im Mittel nach 24 Wochen post partum bei 65% der Patientinnen wieder aufgenommen. In der Gruppe 2A im Durchschnitt nach bereits 16,6 Wochen. Laut de Man et al. waren bei 40% der Patientinnen MTX und bei 11% eine Biologikatherapie zusätzlich zu der bestehenden Therapie nach der Entbindung begonnen worden, um die Erkrankung unter Kontrolle zu bekommen. (23) Bei Barrett et al. wurde bei 50% die Medikation der schlechteren Krankheitsaktivität angepasst. (73) 2014 bestätigten de Man et al. in einem Review mehrerer Publikationen die Annahme, dass das Schwangerschaftsoutcome bei Patientinnen mit RA ungünstiger als in einer gesunden Vergleichsgruppe ist. Eine geringe Krankheitsaktivität vor, während und nach einer Schwangerschaft scheint am besten für Mutter und Kind zu sein. (81)

Erkrankungen während der Schwangerschaft waren in allen Therapien bei einem Viertel der Patientinnen dokumentiert werden. Am häufigsten erkrankten die Schwangeren an einem Schwangerschaftsdiabetes gefolgt von einem Hypertonus. Mutmaßlich besteht ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Glukokortikoiddosisierung und der Entwicklung eines Diabetes mellitus, da dieser zu einer der häufigsten Nebenwirkungen dieser Therapie zählt. Chakravarty et al. (2006) untersuchten in den USA die stationären Aufenthalte von 1425 Geburten bei Frauen mit rheumatoider Arthritis. Dabei ergab sich im Vergleich zu nicht betroffenen Frauen eine signifikant höhere Rate an hypertensiven Erkrankungen (11,1% vs. 7,8%; $p < 0.01$). Keine der untersuchten RABBIT-Patientinnen berichtete von einer Eklampsie oder Präeklampsie. Auch in der Studie von Bowden et al. trat keine dieser Erkrankungen auf. (84) In der norwegischen Studie von Skomsvoll et al. wurde jedoch eine etwas höhere Rate an Frühgeburtslichkeit und Präeklampsie gefunden. (85) Zudem erhielten die Frauen häufiger eine Kaiserschnittentbindung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (37,2% vs. 26,5%; $p < 0,001$). (86) Auch die im Rahmen dieser Dissertation befragten Schwangeren hatten mit 46,8% auffallend häufig einen Kaiserschnitt erhalten. 2014 wurden deutschlandweit 32,9% ($n=231.545$) der Kinder mittels Sectio entbunden. Nur 47% der Kinder von den insgesamt 64 untersuchten Geburten der Dissertation kamen, unabhängig von der Medikation und dem Reifegrad des Geborenen, spontan zur Welt. Der prozentuale Anteil ist damit fast 13% niedriger als im deutschen Bundesdurchschnitt 2014 (Spontangeburt 423.949 / 60,21%). (88) Dies bestätigt die in der Literatur beschriebene Annahme, dass Patientinnen mit rheumatoider Arthritis häufiger eine Schnittentbindung erhalten als nicht erkrankte Schwangerere. (87) (85) (86) (84) De Man et al. berichteten bei 146 Geburten von Patientinnen mit rheumatoider Arthritis bei über der Hälfte der Patientinnen mit 65% ($n=96$) von einem spontanen Geburtsmodus (87).

Eine differenzierte Betrachtung der Patientinnen nach Therapieexposition zeigt, dass Patientinnen der Gruppe 1A und der Gruppe 2B bezüglich der Anteile von Spontangeburt und durchgeführten Kaiserschnitten denen der Bundesauswertung des Jahres 2014 und denen von de Man et al. 2009 gleichen. (88) (87) Prozentual häufiger Sectiones als Spontangeburt hatten die Schwangeren der Gruppen 1B und 2A. Dabei gibt es nur minimale Unterschiede zwischen primär und sekundär durchgeführten Kaiserschnitten. Entbindungen mittel Forceps oder Vakuumextraktion sind eher selten. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass RA-Patientinnen im Allgemeinen auf Grund der Auswirkungen der Erkrankung (knöchernen Veränderungen des Skelettes, Entzündungsprozesse... usw.) möglicherweise häufiger eine Schnittentbindung erhalten als gesunde Frauen. In der Dissertation gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Krankheitsaktivität vorrangig in den Gruppen 1B und 2A, die dann zu Kaiserschnitten geführt hätte. Die dabei bestehende oder vorangegangene Exposition zu einer Biologikatherapie schien keinen Einfluss auf den Entbindungsmodus zu haben.

Frauen mit rheumatoider Arthritis erleiden häufiger eine Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche. 12,6% aller geborenen Einlinge kamen unabhängig von der Therapieexposition laut den Ergebnissen der Dissertation vor oder in der 36. Schwangerschaftswoche zur Welt – dies ist deutlich häufiger im Vergleich zum bundesweiten Durchschnitt des Jahres 2014 mit einer Frühgeburtsrate von 7,3%. (88) Zwischen den einzelnen Gruppen bestehen diesbezüglich nur geringe Unterschiede wobei in der csDMARD-Gruppe lediglich die Kinder der Zwillingschwangerschaft zu früh geboren wurden. Verstappen et al. berichteten 2011 bei Patientinnen mit TNF-alpha-Exposition zum Zeitpunkt der Konzeption eine Frühgeburtsrate von 13,55% (n=8 von 59 Geborenen inklusive einer Zwillingsgeburt) im Vergleich zu 20% bei den RA-Patientinnen, die nie eine Biologikatherapie erhalten haben. (52) Auffällig ist, dass die Neigung zur Frühgeburtsrate neben der eigentlichen Erkrankung auch im Zusammenhang mit einer erhöhten Krankheitsaktivität steht und in Folge dessen auch zu einer vermehrten Einnahme von Glukokortikoiden assoziiert ist. Alle Mütter der frühgeborenen Kinder nahmen während der gesamten Schwangerschaft Glukokortikoide zu sich. Die Dosierung war durchschnittlich doppelt so hoch wie bei Frauen mit reifgeborenen Kindern. Der Unterschied war signifikant. Der Zusammenhang zwischen Frühgeburtsrate und Glukokortikoideinnahme wurde in mehreren Publikationen beschrieben. (89) (36) (87) Als unerwünschter Effekt der Steroideinnahme in der Schwangerschaft gilt ein vorzeitiger Blasensprung. Zusätzlich zu der verordneten GC-Dosis könnte es vorgekommen sein, dass die Patientinnen selbstständig Glukokortikoide über die verordnete Dosis hinaus verwendeten. Im Vergleich: In der Gruppe der Frühgeburten gaben die Ärzte in der Visite

während der Schwangerschaft im Mittel 10,8 mg an, also etwas weniger, obgleich tendenziell zu hoch für Schwangere. Der DAS28, obwohl in vielen Kontexten ein bewährtes Maß, gab weder vor noch während der Schwangerschaft einen deutlichen Hinweis auf eine drohende Frühgeburt, ebenso wenig die BSG. Für den DAS28 gibt es eine alternative Formel, die nicht die BSG, sondern das CRP berücksichtigt. In der Dissertation wurde immer der DAS28-BSG verwendet. Die CRP-gebundene Formel könnte jedoch im Kontext der Schwangerschaft aussagekräftiger sein, da die BSG im Gegensatz zum CRP von einer Schwangerschaft beeinflusst wird: Die BSG steigt ab der vierten Schwangerschaftswoche kontinuierlich an um zur Geburt ein Maximum zu erreichen und nach der Entbindung innerhalb von sechs bis acht Wochen wieder auf den Normalbereich abzufallen. Nach einer Studie von de Man et al. (2007) mit gesunden und an RA erkrankten Schwangeren sollte in der Schwangerschaft der DAS28-CRP bestimmt werden, da die BSG physiologisch während der Schwangerschaft ansteigt. (90)

Neugeborene RA-erkrankter Mütter kommen häufiger mit einem geringeren Geburtsgewicht zur Welt – so wird es in den meisten Publikationen beschrieben. (79) (91) (87) (84) (57) In der Dissertation wurden Mittelwerte der Geburtsgewichte von 2955 g (Gruppe 1A) bis 3172 (Gruppe 1B) dokumentiert. Im Bundesdurchschnitt werden die meisten Kinder (66,91%) in der Gewichtsklasse 3000 – 3999 g geboren. Damit sind lediglich die Geborenen der Gruppe 1A leichter als Kinder der Normalbevölkerung. (88) Wallenius et al. untersuchten erste und folgende Geburten vor und nach einer Diagnose mit chronisch inflammatorischer Arthritis. Die Erstgeborenen erkrankter Mütter hatten ein geringeres Geburtsgewicht, eine größere perinatale Mortalität und waren häufiger „small for gestational age“ und Frühgeborene. (91) Diese Ergebnisse können mit der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Neun Kinder (14,3%) waren unter der zehnten Gewichtspersentile geboren – etwas mehr als dies im bundesweiten Durchschnitt der Fall ist. Allerdings können die Zahlen nicht direkt miteinander verglichen werden, da der BQS noch einmal zwischen vor und nach der 37. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern unterscheidet und in der Dissertation alle Geborenen unabhängig von dem Gestationsalter (n=63), allerdings ohne Zwillingsgeburten, berücksichtigt werden. (88) Einige Publikationen beschrieben eine Korrelation einer erhöhten Krankheitsaktivität mit einem geringeren Geburtsgewicht. (87) Die Gruppe 2B litt an einer erhöhten Krankheitsaktivität inklusive erhöhter BSG laut der RABBIT-Studienvsiste. Das geringste Geburtsgewicht wurde aber in der Gruppe 1A festgestellt, deren Patientinnen während der Schwangerschaft keine erhöhten Schmerzen hatten. Glukokortikoide haben einen negativen Einfluss auf das Gewicht von Neugeborenen durch das Hervorrufen einer intrauterinen Wachstumsretardierung. Biologika-naive Patientinnen hatten eine höhere mittlere Dosis an

Glukokortikoiden in der letzten RABBIT-Studienvsiste vor und während der Schwangerschaft aber einen geringeren Anteil an Frauen mit einer durchgängigen Dosis von über 10 mg. Dieses Ergebnis lässt einen Zusammenhang zwischen einem geringeren Geburtsgewicht und der Einnahme von Glukokortikoiden vermuten. Beschrieben wurde der Zusammenhang einer erhöhten Krankheitsaktivität mit einem geringeren Geburtsgewicht auch von de Man et al. 2009 unabhängig von der Grunderkrankung. Genauso wie der Effekt einer Prednisoloneinnahme auf das Risiko einer erhöhten Frühgeburtlichkeit und geringerem Gestationsalter. (87) In der Studie von Weber-Schoendorfer et al. 2015 waren 495 Schwangerschaften unter TNF-alpha-Exposition mit 1532 unexponierten Teilnehmerinnen verglichen worden. Auch in dieser Studie konnte ein geringeres Geburtsgewicht, eine Frühgeburtlichkeit jedoch keine erhöhte Rate an Spontanaborten bei Patientinnen unter TNF-Exposition festgestellt werden. (57) Zusätzlichen Einfluss auf das Geburtsgewicht und -größe der Neugeborenen haben das Gestationsalter, das Geschlecht des Kindes, das Alter der Mutter sowie ein während der Schwangerschaft fortgeführter Nikotinabusus. Diese Größen wurden in der Dissertation nicht beachtet. Lediglich bei der Berechnung der Geburtenperzentile wurde auf geschlechterspezifische Tabellen geachtet und im Nachgang ein adjustierter Mittelwert berechnet. Auf Grund dessen ist die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Publikationen eingeschränkt. Es lässt sich lediglich eine gemeinsame Tendenz feststellen. Im Durchschnitt lagen die APGAR-5-Werte der untersuchten Kinder über 9. Vor allem in der Gruppe 2B erhielten die Neugeborenen fast eine volle Punktzahl von 10. Damit erreichten sie gleiche Ergebnisse, wie die Mehrzahl (n = 690.208, 98%) der 2014 lebendgeborenen Kinder (n = 701.764) des bundesweiten Durchschnitts. (88) Zur Häufigkeit aufgetretener Fehlbildungen oder Behinderungen bei Neugeborenen RA-erkrankter Mütter und unter Biologikaexposition gibt es unterschiedliche Publikationen. (92) (93) (79) Bei den in dieser Dissertation untersuchten 63 Geborenen hatten 9 nach der Entbindung kurzzeitig unter Anpassungsstörungen ohne bleibende Schäden. Schwere Behinderungen oder Missbildungen wurden nicht berichtet. In den Früherkennungsuntersuchen wurden Entwicklungsverzögerungen bei Sprache und Körpergröße diagnostiziert sowie einmal eine Hyperaktivität. Diese Diagnosen waren ausschließlich bei Kindern berichtet worden, deren Mütter jemals eine Biologikatherapie erhalten hatten, wobei die geringe Fallzahl der csDMARD-Gruppe nicht außer Acht gelassen werden darf (csDMARD n=7 Geborene versus Biologikaexponierte n=56). Aufgetretene Geburtsdefekte unter Biologikaexposition wurden vereinzelt berichtet. (92) (93) (79) Verglichen mit der Normalbevölkerung besteht jedoch keine erhöhte Rate an unerwünschten Outcomes. (59) Nichtsdestotrotz bestehen die Studien aus geringen Fallzahlen und lassen auf Grund der fehlenden oder schwierigen Unterscheidung

zwischen dem Einfluss der Erkrankung oder der Medikation nur eingeschränkt Schlussfolgerungen zu. Zusätzlich fehlt es an Beobachtungen über Langzeiteffekte bei den Kindern. (60) (94) Carter et al. publizierten 2009 eine Auswertung der US -Sicherheitsbehörde FDA über eine VATER/VACTERL-Anomalie bei dem Neugeborenen einer Frau, die während der gesamten Schwangerschaft gegenüber Etanercept exponiert war. (49) Innerhalb von 5 bis 10 Jahre wurden Meldungen an die FDA über angeborene Fehlbildungen untersucht. 24 Kinder deren Mütter während der Schwangerschaft Infliximab oder Etanercept erhalten hatten, wiesen laut den Autoren Kombinationen von Anomalien auf, die aus deren Sicht auch zum VACTERL-Syndrom gehörten. Die Definition dieses Syndroms ist sehr streng und es müssen mindestens drei der assoziierten kongenitalen Anomalien nachgewiesen sein. In der von Carter et al. publizierten Studie wurden auch Kinder nur mit einer oder zwei der assoziierten Fehlbildungen als VACTERL eingeschlossen wurden. Mitgewertet wurden auch Geburtsdefekte, die bei 3 – 5 % der Normalbevölkerung zu finden sind. Schlussendlich traten nur bei drei Kindern die typischen Veränderungen laut Definition auf. (95)(59)

Häufig wird nach der Entbindung von Patientinnen über eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität berichtet. So war es auch bei den Interviews der vorliegenden Arbeit. Bereits 1 ½ Wochen nach der Geburt erlitten Mütter der Gruppe 1B ihren ersten Schub. Veröffentlichte Literatur berichtet ebenfalls über das Wiederaufflammen der Erkrankung postpartum. Gromnica-Ihle et al. beschreiben diesbezüglich in 90% der Fälle eine Exazerbation postpartal innerhalb von drei Monaten. (75) Dabei scheint die Höhe der Krankheitsaktivität im ersten Trimenon keinen Rückschluss auf die Schwere des Wiederaufflammens nach der Geburt zu sein. (23) Laut der RABBIT-Studienvsiste ändern sich die objektivierbaren Parameter postpartal im Vergleich zu den Werten vor oder während der Schwangerschaft nicht wesentlich. Lediglich die BSG und das CRP fallen nach der Entbindung erwartungsgemäß ab. Barret et al. kamen 1999 zu einem ähnlichem Ergebnis: der HAQ-Score verändert sich in der gesamten Verteilung nicht und ein Großteil der Patientinnen war nach der Geburt weniger eingeschränkt. Im Gegensatz dazu berichtete aber die Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen bei Barret et al. über eine erhöhte Anzahl geschwollener Gelenke sowie die Verschlechterung der Schmerzen. (73) Möglicherweise beruht die subjektiv schlechtere Einschätzung der Situation darauf, dass die befragten Frauen rückblickend ihre Erkrankung in der Zeit postpartal auf Grund unterschiedlicher Faktoren (Stress, ungewohnte Situation mit einem Neugeborenen) als schlechter beurteilen, als sie anhand von Messinstrumenten objektiviert werden kann. 44 Kinder wurden laut der vorliegenden Dissertation gestillt. Davon 24 Kinder bis zu zwölf Wochen und 20 sogar darüber hinaus. Die häufigste Antwort der Patientinnen im Interview warum sie nicht gestillt oder abgestillt haben,

war dabei die Exazerbation der rheumatoiden Arthritis und der damit verbundene Wiederbeginn oder Neueinleitung der medikamentösen Therapie. Bezüglich des Stillens unter einer Biologikatherapie gibt es nur wenige Daten und deswegen wurde bislang vom Stillen abgeraten. Laut Fischer-Betz et al. gibt es Einzelfallpublikationen und Auswertungen von Registerdaten, in denen Kinder unter anti-TNF-alpha-Therapie komplikationslos gestillt wurden. (59) Adalimumab, Etanercept und Infliximab gehen jedoch in die Muttermilch über. Sehr wahrscheinlich werden die Antikörper, da es sich um Proteine handelt, im Verdauungssystem des Kindes zersetzt. Über eine mögliche RA-Exazerbation, die durch das Stillen ausgelöst wird, bestehen widersprüchliche Daten. Müttern mit RA sollte, außer es spricht eine bestehende antirheumatische Therapie dagegen, nicht vom Stillen abgeraten werden. (75) (59)

Zum Abschluss des Interviews wurden die Patientinnen nach Wünschen und Kritik zu der Thematik „Schwangerschaft und rheumatoide Arthritis sowie Medikation“ befragt. Die Frauen gaben Unsicherheiten an und bemängelten den noch häufig bestehenden Wissensmangel bezüglich dieser Themen. Sie wünschten sich mehr Informationsmaterial und eine bessere Aufklärung über den gesamten Zeitraum von der Konzeption über die Schwangerschaft bis hin zur Stillzeit. Auch über den besten Zeitpunkt für die Erfüllung des Kinderwunsches gibt es so gut wie keine Informationen. Hierzu muss gesagt werden, dass es aufgrund zu weniger Daten zu diesem Thema auch für behandelnde Rheumatologen schwierig ist, ausführlich und fundiert beraten zu können. Ackerman et al. veröffentlichten 2015 eine Studie, welche sich mit dieser Fragestellung beschäftigte und kritisierten zusammenfassend den Mangel an adäquaten Informationen. Dies ist nicht nur für den Rheumatologen problematisch, sondern vor allem auch für die Schwangeren, von denen sowohl bei Ackerman, aber auch im Rahmen dieser Dissertation berichtet wurde, dass diese ihren Rheumatologen vor und während der Schwangerschaft vor allem deshalb konsultieren, um Fragen beantwortet zu bekommen und beraten zu werden. (64)

8 Limitationen

Es gibt wenig belastbare prospektive Daten zum Einfluss einer bDMARD-Therapie auf den Verlauf und den Ausgang von Schwangerschaften. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus einer großen prospektiven Kohortenstudie ausgewertet, in der Patientinnen mit rheumatoider Arthritis unabhängig von der gewählten Therapie und dem Therapieverlauf langfristig beobachtet wurden. Die im Zeitraum der Beobachtungsstudie aufgetretenen Schwangerschaften wurden analysiert. Dies hat den Vorteil, dass die Medikamentenexposition nicht retrospektiv erhoben werden muss, was zu Recall-Bias und Verzerrungen zwischen Gruppen mit gutem oder schlechtem Outcome führen könnte.

Zu den Limitationen der Arbeit gehört, dass nur Schwangerschaften berücksichtigt werden konnten, die während der Beobachtungszeit in RABBIT auftraten. Für frühere Schwangerschaften und Geburten lagen keine Daten vor. Frauen, die im Beobachtungszeitraum mehrere Schwangerschaften hatten, wurden mit jeder Schwangerschaft einzeln gezählt, so dass sie mehreren Expositionsgruppen angehören konnten.

Es gab gewisse Unschärfen hinsichtlich der Medikamentenexposition vor oder nach Konzeption, da die Angaben zur Therapie nur monatsgenau vorliegen. Der mutmaßliche Konzeptionszeitpunkt wurde mit Hilfe des Geburtstermins berechnet. Im Falle von Fehlgeburten wurde der Konzeptionszeitpunkt aufgrund der Angabe zur Schwangerschaftswoche der Fehlgeburt berechnet. Um eine Einteilung hinsichtlich der Exposition vor Konzeption, zum Zeitpunkt der Konzeption sowie im Verlauf der Schwangerschaft zu ermöglichen, wurden zusätzlich die Angaben der Patientinnen im Interview verwendet. Hierbei ergaben sich einzelne Widersprüche zwischen den Angaben im Interview (die mit einem Recall Bias behaftet sein könnten) und in den ärztlichen Angaben in RABBIT (die nur monatsgenau angegeben waren) hinsichtlich des Zeitpunkts des Absetzens. Diese wurden im Einzelfall diskutiert, und es wurde die plausibelste Angabe verwendet. Auch die mittlere Glukokortikoiddosis während der Schwangerschaft musste durch Schätzungen komplettiert werden, da für diese Zeit nur ein bis zwei Studienvisiten in RABBIT zur Verfügung standen und für die restliche Schwangerschaftsdauer die Angaben der Patientinnen herangezogen werden mussten.

Der Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur war dadurch limitiert, dass sehr uneinheitliche Methoden verwendet wurden und die postpartale Nachbeobachtungszeit unterschiedlich lang war. Einflussgrößen auf den Outcome der Schwangerschaft wie Komedikation, Komorbidität oder Rauchen konnten in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt werden. Letzten Endes

konnte nicht eindeutig zwischen dem Einfluss der Krankheit selbst und dem Einfluss der Medikation unterschieden werden.

9 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss von bDMARD Therapien auf den Verlauf und den Ausgang von Schwangerschaften von Frauen mit rheumatoider Arthritis untersucht. Im Vergleich von Frauen, die die Biologika-Therapie bis zur Konzeption verwendet hatten, mit denen, die zuvor abgesetzt hatten, fanden wir keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wie Früh- und Fehlgeburten oder kongenitalen Anomalien. Alles spricht dafür, dass eine Behandlung mit diesen Substanzen bis zum positiven Schwangerschaftstest sicher ist. Dies ist ein wichtiges Ergebnis für Frauen, die sich trotz aktiver Erkrankung Kinder wünschen, und ihre behandelnden Ärzte. Weniger sicher sind die Daten noch hinsichtlich neuerer Wirkprinzipien wie B-Zell-Depletion (Rituximab), T-Zell-Blockade (Abatacept) oder Interleukin-6-Inhibition (Tocilizumab). Signale hinsichtlich einer erhöhten Risikos in der Schwangerschaft konnten wir jedoch auch für diese Substanzen nicht finden.

Grundsätzlich haben die Daten gezeigt, dass dann mit dem günstigsten Schwangerschaftsausgang gerechnet werden kann, wenn vor der Schwangerschaft eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wird und diese während der Schwangerschaft aufrechterhalten werden kann. Hierzu sollten eine regelmäßige Kontrolle der Krankheitsaktivität und ggf. eine angemessene Anpassung der Therapie erfolgen. Die Patientinnen sollten von einem interdisziplinären Team aus Rheumatologen, Gynäkologen und Hebammen betreut werden. Dies stellt sicher, dass alle relevanten Aspekte von Schwangerschaft und Grunderkrankung berücksichtigt werden und insbesondere die medikamentöse Therapie bedarfsgerecht erfolgt, und deckt sich überdies mit dem Wunsch der befragten Frauen.

Die vorliegende Arbeit verbessert die Datenlage zu Schwangerschaftsausgängen bei Exposition gegenüber bDMARD Therapien vor oder während der Schwangerschaft, besonders für TNF-alpha-Inhibitoren. Aufgrund der begrenzten Fallzahl konnten einige mögliche Einflussfaktoren wie Rauchen, Begleiterkrankungen, Alter, Parität und Bildungsstand der Mutter oder unterstützte Reproduktion nicht gesondert untersucht werden. Hier sind weitere Anstrengungen notwendig, um die Datenlage zu verbessern. Dies sollte durch gezielte Schwangerschaftsregister (wie das Rhekiss-Register in Deutschland) und internationale Kooperation von Schwangerschaftsregistern (wie in dem durch die europäische FOREUM-Stiftung geförderten Projekt EuNeP) erfolgen. Die hierbei erreichbaren wesentlich größeren Fallzahlen werden zu robusteren, nach verschiedenen Einflussfaktoren stratifizierbaren, Ergebnissen führen.

Literaturverzeichnis

1. Strangfeld A, Listing J, Schneider M, Stoyanova-Scholz M, Kapelle A, Rockwitz K, Tony H, Zink A. Schwangerschaften bei RA-Patientinnen unter einer Therapie mit Biologika-Daten aus dem RABBIT-Register-Das deutsche Biologika-Register RABBIT. (Poster auf dem 35. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2007 in Hamburg).
 2. Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Pregnancies in patients with rheumatoid arthritis: treatment decisions, course of the disease, and pregnancy outcomes. (Vortrag auf dem EULAR Kongress 2015 in London; Abstract No. OP0017).
 3. Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis: Behandlungsentscheidungen, Krankheitsaktivität und Ausgang der Schwangerschaft. (Poster auf dem 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2015 in Bremen RA.07).
 4. Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Zink A. Pregnancies in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis and Biologic DMARD Treatment: Course of Disease during Pregnancy and Pregnancy Outcomes. (Poster auf dem ACR Kongress 2015 in San Francisco; Poster No. 2521).
 5. Gruber-Gerardy KF, Merz W. Rheumatoide Arthritis. Vom Schröpfkopf und Aderlaß zum monoklonalen Antikörper. 1st ed. Mainz: UNIVERS GmbH; 2008.
 6. Manger B. Checkliste Rheumatologie XXL. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2000. 116-133 p.
 7. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. HARRISONS Innere Medizin. 19.Auflage. Berlin: Thieme Verlag KG; 2015. 2626-2639 p.
 8. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Biochemie. 1st ed. Bob A, Bob K, editors. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2006. 650, 727-732 p.
 9. Herold G, Mitarbeiter. Innere Medizin 2013. Herold G, editor. Köln; 2013. 657-665 p.
 10. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 18th ed. Karow T, editor. Köln; 2010. 633-648 p.
-

11. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 Nov 1; 52(11):3403–12.
 12. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, Listing J. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group; 2011 Nov; 70(11):1914–20.
 13. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 26th ed. Köln; 2017. 635-646 p.
 14. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF- α Agents. *JAMA*. American Medical Association; 2009 Feb 18; 301(7):737.
 15. Gerhold K, Richter A, Schneider M, Bergerhausen HJ, Demary W, Liebhaber A, Listing J, Zink A, Strangfeld A. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: Data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015; 54(10):1858–66.
 16. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, Gómez-Reino JJ. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul ; 66(7):880–5.
 17. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar 1; 69(2):380–6.
 18. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(2):415–21.
 19. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* . 2008 Aug 2 ; 372(9636):375–82.
-

-
20. Wollenhaupt J, Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis : differences compared to the European standpoint. *Z Rheumatol.* 2013 Feb; 72(1):6–9.
 21. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg J-E, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group Ltd;* 2017 Jun 1; 76(6):960–77.
 22. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M. *Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis.* 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. 1-155 p.
 23. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15; 59(9):1241–8.
 24. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group Ltd;* 2011 Mar 1; 70(3):404–13.
 25. rheuma-online: Die Ära der Biologika – Chronik einer Erfolgsgeschichte. Biologika machen Remission bei Rheumatoider Arthritis möglich [Internet]. [cited 2015 Oct 10] Available from: <http://www.rheuma-online.de/aktuelles/news/artikel/die-aera-der-biologika-chronik-ein.html>
 26. Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe. Gynäkologie und Geburtshilfe.* Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2001. 417-484.
 27. Schwangerschaft – Wikipedia [Internet]. [cited 2015 Oct 10]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Schwangerschaft#Schwangerschaftsverlauf>
-

-
28. Trimester - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2015 Oct 10]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Trimester>
 29. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct ; 74(10):1836–41.
 30. Bevölkerungsbewegung N. Statistisches Bundesamt Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. 2013. Broschüre.
 31. Pötzsch O. Geburten in Deutschland. 2012. Broschüre.
 32. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group Ltd; 2016 May 17; 75(5):795–810.
 33. Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev*. Elsevier; 2016 Oct 1; 15(10):955–63.
 34. Schwangerschaftskategorie [Internet]. [cited 2016 Jan 20]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Schwangerschaftskategorie>
 35. Fischer-Betz R. Rheumatische Erkrankungen und Schwangerschaft. Aufklärung und Einschätzung möglicher Risiken. *klinikarzt*. 2015;44(11):514–9.
 36. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Oct; 35(2):112–21.
 37. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Oct; 6(5):169–84.
 38. Yarur A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis*. *Editrice Gastroenterologica Italiana*; 2013 Oct ; 45(10):787–94.
 39. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun; 13(3):470–5.
-

-
40. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs*. 2011 Oct 22; 71(15):1973–87.
 41. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Methotrexat [Internet]. [cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://www.embryotox.de/methotrexat.html>
 42. Rote Liste -Certolizumab [Internet]. [cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://online.rote-liste.de/suche/praep/22513/Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertipen%2F-in einer Fertigspritze>
 43. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, Cooney M, Shaughnessy L, Vanderkelen M, Förger F. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). Wiley-Blackwell; 2018 Sep; 70(9):1399–407.
 44. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group; 2018 Feb; 77(2):228–33.
 45. Rote Liste - Baricitinib [Internet]. [cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://online.rote-liste.de/suche/praep/26778/Olumiant® 2 mg%2F-4 mg Filmtabletten>
 46. Rote Liste - Tofacitinib [Internet]. [cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://online.rote-liste.de/suche/praep/26804/XELJANZ® 5 mg Filmtabletten>
 47. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2701–2.
 48. Berthelot J-M, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, Azaïs I, Martin A, Pallot-Prades B, Maugars Y, Mariette X. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009 Jan ; 76(1):28–34.
 49. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006 May; 33(5):1014–7.
 50. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009 Mar; 36(3):635–41.
-

-
51. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2010 Nov; 4(5):603–5.
 52. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011 May; 70(5):823–6.
 53. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar; 11(3):286–92.
 54. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, Bibby BM, Uldbjerg N, Connell WR, Rosella O, Grosen A, Brown SJ, Kjeldsen J, Wildt S, Svenningsen L, Sparrow MP, Walsh A, Connor SJ, Radford-Smith G, Lawrance IC, Andrews JM, Ellard K, Bell S. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016 Jul; 151(1):110–9.
 55. Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane S V., Mahadevan U. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan; 16(1):99–105.
 56. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Högenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A, Weger W, Puchner R, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr*. Springer; 2019 Jan; 131(1–2):29–44.
 57. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Reinhard, Schaefer C. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct; 80(4):727–39.
 58. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Toubanc N, Wang M, Hale TW. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov; 76(11):1890–6.
 59. Fischer-Betz RE, Schneider M. Biologics during pregnancy and breast-feeding. *Z Rheumatol*. 2010 Nov; 69(9):780–7.
-

-
60. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo*. 2015 Mar 31; 66(4):304–17.
 61. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov; 68(11):1793–4.
 62. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010 Nov 1; 49(11):2225–7.
 63. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011 Feb; 117(5):1499–506.
 64. Ackerman IN, Jordan JE, Van Doornum S, Ricardo M, Briggs AM. Understanding the information needs of women with rheumatoid arthritis concerning pregnancy, post-natal care and early parenting: A mixed-methods study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Aug 19; 16(1):194.
 65. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug 1; 68(8):1240–6.
 66. Strangfeld A, Zink A. Sicherheit unter Biologika – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2014; 139(37):1817–20.
 67. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. [Internet]. [cited 2015 Aug 8]. Available from: <http://dgrh.de/rabbit.html>
 68. RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie [Internet]. [cited 2015 Aug 8]. Available from: <http://www.biologika-register.de/index.php?page=allinfo&cat=worum&lang=de>
 69. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, Demary W, Burmester G-R, Zink A. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3):R66.
 70. Geburtsperzentilen [Internet]. [cited 2013 Oct 7]. Available from: <http://www.graefehp.de/rechner-web/neo.html>
-

-
71. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA*. NIH Public Access; 2014; 311(4):368–77.
 72. Gawert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2011 Jan 1; 50(1):152–60.
 73. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman a J. 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 Jun; 42(6):1219–27.
 74. Staat & Gesellschaft - Geburten - Alter der Mutter - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. Internet; [cited 2014 Nov 5]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>
 75. Gromnica-Ihle E, Østensen M. Pregnancy in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory spondylarthropathies. *Z Rheumatol*. 2006 May; 65(3):209–12, 214–6.
 76. Lee Nelson J, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. John Wiley & Sons, Inc.; 1993 Jan; 36(1):7–14.
 77. Østensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol*. Nature Publishing Group; 2014 Sep; 10(9):518–9.
 78. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of Pregnancy in Women Receiving Infliximab for the Treatment of Crohn ' s Disease and Rheumatoid Arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385–92.
 79. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May; 1317:32–8.
 80. Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2007 Jun; 29(2):185–91.
 81. de Man YA, Dolhain RJEM, Hazes JMW. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 May; 26(3):329–33.
-

-
82. Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Feb; 23(1):195–212.
 83. Østensen 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*. BMJ Publishing Group; 2004 Oct; 63(10):1212–7.
 84. Bowden a P, Barrett JH, Fallow W, Silman a J. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol*. 2001 Feb; 28(2):355–9.
 85. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens LM, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28(6):352–6.
 86. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar; 54(3):899–907.
 87. de Man Y a, Hazes JMW, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJM, Steegers EAP, Dolhain RJEM. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov; 60(11):3196–206.
 88. BQS Bundesauswertung 2014. [cited 2017 Oct 12]; Available from: https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf
 89. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13; 160(5):610–9.
 90. de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJEM. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun 15; 57(5):716–22.
 91. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg 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 Jun; 63(6):1534–42.
-

-
92. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15; 61(5):587–92.
 93. Østensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5(April):184–5.
 94. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford, England).* 2008 Jun; 47 Suppl 3(February):iii32-4.
 95. Crijns HJMJ, Jentink J, Garne E, Gispen-de Wied CC, Straus SMJM, de Jong-van den Berg LTW. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol.* 2011 Sep; 38(9):1871–4.
 96. de Man YA, Bakker-Jonges LE, van den Goorbergh CMD, Tillemans SPR, Hooijkaas H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. 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. BMJ Publishing Group.* 2010; 69(2):420-3.
 97. Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and Stillbirth in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Sep; 42(9):1570-2.
 98. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, Sparsa L, Haby C, Sibia J, Ternant D, Ardizzone M. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2013 May; 32(5):695-700.
 99. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, Østensen M. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct; 46(2):238-245.
 100. Kaneko K, Sugitani M, Goto M, Murashima A. Tocilizumab and pregnancy: Four cases of pregnancy in young women with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics with exposure to tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2016 Sep; 26(5):672-5.
-

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Madlen Scharff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis unter Biologika-Therapie. Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu Patientinnen unter konventionell synthetischer DMARD-Therapie. Eine Analyse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Madlen Scharff (geb. Spilka) hatte an den folgenden Publikationen Anteil:

Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Pregnancies in patients with rheumatoid arthritis: treatment decisions, course of the disease, and pregnancy outcomes. (Vortrag auf dem EULAR Kongress 2015 in London; Abstract No. OP0017).

Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis: Behandlungsentscheidungen, Krankheitsaktivität und Ausgang der Schwangerschaft. (Poster auf dem 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2015 in Bremen RA.07).

Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Zink A. Pregnancies in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis and Biologic DMARD Treatment: Course of Disease during Pregnancy and Pregnancy Outcomes. (Poster auf dem ACR Kongress 2015 in San Francisco; Poster No. 2521).

In allen drei Beiträgen waren Daten inkludiert, die auch Bestandteil der von Frau Scharff verfassten Dissertation sind. Ihr Beitrag zu den drei Abstracts war im Einzelnen:

- Planung und Ausarbeitung der telefonischen Interviewprotokolle gemeinsam mit Frau Dr. Anja Strangfeld
 - Erhebung der Daten mittels telefonischen Interviews zwischen 2011 bis 2012
 - Wesentlicher Anteil an der Aufarbeitung und Auswertung der erhobenen Daten
 - Anteil an der Identifikation der relevanten Aussagen der Studie einschließlich ihrer Limitationen
 - Wesentlicher Anteil an der graphischen Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen
-

Die in den Abstracts vorgestellten Daten sind auch in der Dissertation inkludiert, wobei diese aber deutlich umfangreichere Daten (z.T. aktualisiert), Ergebnisse und Abbildungen umfasst.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Pregnancies in patients with rheumatoid arthritis: treatment decisions, course of the disease, and pregnancy outcomes. (Vortrag auf dem EULAR Kongress 2015 in London; Abstract No. OP0017).
 - Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Manger B, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Listing J, Zink A. Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis: Behandlungsentscheidungen, Krankheitsaktivität und Ausgang der Schwangerschaft. (Poster auf dem 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2015 in Bremen RA.07).
 - Strangfeld A, Pattloch D, Spilka M, Krummel-Lorenz B, Gräßler A, Zink A. Pregnancies in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis and Biologic DMARD Treatment: Course of Disease during Pregnancy and Pregnancy Outcomes. (Poster auf dem ACR Kongress 2015 in San Francisco; Poster No. 2521).
-

Danksagung

An dieser Stelle möchte mich besonders bei meiner Betreuerin, bei Frau Prof. Angela Zink, für die Überlassung dieses Themas und für die Aufnahme in den epidemiologischen Fachbereich des DRFZ bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Anja Strangfeld für ihre große Motivation, außergewöhnlich lange Geduld, stets aufmunternden Worte sowie die umfassende und perfekte Hilfestellung bei dieser Dissertation.

Bei Dagmar Pattloch bedanke ich mich ganz sehr für ihre große Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung. Stets waren für meine Ideen und Vorschläge zu jeder Zeit offene Ohren und Lösungen vorhanden.

Ein großer Dank geht auch an das gesamte RABBIT-Team. Ich war immer herzlich willkommen und erhielt großartige Hilfe bei jeden Problemen, die die Datenerhebung und die Umsetzung so mit sich brachten.

Nicht vergessen möchte ich meine Eltern und meinen lieben Mann, Leonard, die oftmals auf Grund meiner spannenden Arbeit auch noch in der mir wenig verbliebenen Freizeit auf mich verzichten mussten und trotzdem immer ermutigend und befließigend an meiner Seite waren.
