

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)
Institut der Leibniz-Gemeinschaft

DISSERTATION

Schwangerschaften von DMARD-exponierten Patienten mit
juveniler idiopathischer Arthritis
Ergebnisse aus dem Biologika-Register JuMBO

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paula Drechsel

aus Plauen

Datum der Promotion: 04.06.2021

1 Inhaltsverzeichnis

2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	3
3	Abkürzungsverzeichnis.....	4
4	Abstract deutsch.....	5
5	Abstract englisch.....	6
6	Manteltext.....	7
6.1	Einleitung.....	7
6.2	Vertiefte Schilderung der Methodik.....	9
6.3	Ergebnisse.....	12
6.4	Diskussion.....	19
6.5	Zusammenfassung.....	22
6.6	Ausblick.....	23
6.7	Quellenverzeichnis.....	23
7	Eidesstattliche Versicherung.....	26
8	Ausführliche Anteilserklärung.....	27
9	Auszug aus der Journal Summary List.....	28
10	Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	30
11	Lebenslauf.....	40
12	Komplette Publikationsliste.....	41
13	Danksagung.....	42

2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

2.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnosespektrum.....	13
Abbildung 2 Schwangerschaften bei Frauen unter DMARD-Exposition.....	14
Abbildung 3 Einnahmedauer der DMARDs in Schwangerschaftswochen, MW	15
Abbildung 4 Schwangerschaften mit väterlicher DMARD Therapie zur Konzeption .	15
Abbildung 5 Krankheitsaktivität der Frauen während der Schwangerschaft, MW	16

2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika (erstes Schwangerschaftsende).....	13
Tabelle 2 Patientencharakteristika aller Schwangerschaften (Konzeption), n (%)	14
Tabelle 3 Schwangerschaftsausgänge der weiblichen Patienten, n (%)	17
Tabelle 4 Schwangerschaftskomplikationen bei Schwangerschaften mit Lebendgeburt, n (%)	18

3 Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
bDMARD	biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
BiKeR	Biologika in der Kinderrheumatologie
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
cJADAS	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score
csDMARD	conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
EULAR	European League Against Rheumatism
EUROCAT	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FU	Follow-up
HAQ	Health Assessment Questionnaire
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
ISCED	International Standard Classification of Education
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JuMBO	Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation
MW	Mittelwert
NRS	Numeric Rating Scale
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
RF	Rheumafaktor
RA	Rheumatoide Arthritis
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumornekrosefaktor

4 Abstract deutsch

Hintergrund: Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine chronische Erkrankung, die häufig in das Erwachsenenalter andauert. Junge Frauen und Männer mit JIA sind daher oftmals noch unter antirheumatischer Basistherapie (DMARDs), wenn sie eine Familie gründen möchten. Über die Auswirkungen von DMARDs auf die Schwangerschaft und deren Ausgang ist wenig bekannt und die meisten DMARDs sind nicht für schwangere oder stillende Frauen zugelassen.

Ziel: Der Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften von weiblichen DMARD exponierten JIA-Patienten wurde untersucht. Außerdem wurden Informationen über die Nachkommen von männlichen DMARD exponierten JIA-Patienten gewonnen.

Methoden: In den deutschen JIA-Biologikaregistern BiKeR (Biologika in der Kinderrheumatologie) und JuMBO (Juvenile Arthritis MTX/Biologics long-term Observation) werden prospektiv Schwangerschaften dokumentiert. Standardisierte Patientenbefragungen wurden durchgeführt und der Verlauf und Ausgang jeder Schwangerschaft im Untersuchungszeitraum 2004 bis 2018 erfragt. Darüber hinaus wurden prospektiv erhobene ärztlich berichtete Daten in die Analyse einbezogen.

Ergebnisse: Von den 1.300 bis Februar 2018 in JuMBO eingeschlossenen Patienten, wurden insgesamt 223 Schwangerschaften bei 117 Frauen und 25 Partnerinnen von Männern mit JIA berichtet. Von diesen konnten 152 Schwangerschaften von 98 Frauen mit JIA und 39 Schwangerschaften von 21 Partnerinnen von Männern mit JIA ausgewertet werden. Ergebnisse von Frauen mit JIA: Das durchschnittliche Alter bei der ersten Schwangerschaft betrug 24,1 (\pm 4,5) Jahre. Die Mehrheit der Frauen hatte eine polyartikuläre Verlaufsform der JIA (66,0%) und die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 14,0 (\pm 6,0) Jahre. Die Frauen wurden durchschnittlich 9,4 (\pm 5,6) Jahre mit DMARDs therapiert und 89,2% dieser Frauen hatten zuvor Biologika erhalten. 44,1% der Schwangerschaften traten unter DMARD-Exposition ein. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Schwangerschafts-Ausgang zwischen DMARD-exponierten und nicht exponierten Schwangerschaften beobachtet. Die Raten für Spontanaborte (13,8%) und angeborene Fehlbildungen (2,8%) deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Bevölkerungsdaten hin. Allerdings lagen die Raten von Frühgeburten (12,3%) und Kaiserschnitten (38,1%) leicht über denen der deutschen Vergleichsdaten. Die Krankheitsaktivität der Patientinnen blieb in der Schwangerschaft stabil. Bei den Nachkommen von Männern mit JIA zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf eine DMARD Exposition.

5 Abstract englisch

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) often persists into adulthood. Young women and men with JIA are therefore often still being treated with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) when they want to start a family. Little is known about the effects of DMARDs on pregnancy and its outcome, and most DMARDs are not approved for pregnant or breastfeeding women.

Aim: To investigate the course and outcome of pregnancies in female JIA patients exposed to DMARDs. In addition, to obtain information about offspring of male JIA patients.

Methods: In the German JIA biologic registries BiKeR (Biologics in Paediatric Rheumatology) and JuMBO (Juvenile Arthritis MTX/Biologics long-term Observation) pregnancies are prospectively documented. Standardized patient interviews were conducted and the course and outcome of each pregnancy in the period under investigation 2004 to 2018 was questioned. In addition, prospectively collected data reported by physicians were included in the analysis.

Results: Of the 1,300 patients included in JuMBO until February 2018, a total of 223 pregnancies were reported in 117 women and 25 partners of men with JIA. Of these, 152 pregnancies of 98 women with JIA and 39 pregnancies of 21 partners of men with JIA could be evaluated. The average age of the patients at the first pregnancy was 24.1 (\pm 4.5) years. The majority of patients had a polyarticular course of JIA (66.0%) and the average duration of the disease was 14.0 (\pm 6.0) years. Patients were treated with DMARDs for an average of 9.4 (\pm 5.6) years and 89.2% of these patients had previously received biologics. 44.1% of pregnancies occurred under DMARD exposure. No significant differences in pregnancy outcomes between DMARD-exposed and unexposed pregnancies were observed. The rates of spontaneous abortions (13.8%) and congenital anomalies (2.8%) did not indicate an increased risk compared to population data. However, the rates of preterm births (12.3%) and Caesarean sections (38.1%) were slightly higher than the German comparative data. Patient disease activity remained relatively stable during pregnancy. In the offspring of males with JIA there was no difference regarding DMARD exposure.

6 Manteltext

6.1 Einleitung

6.1.1 Einführung in die Thematik

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Therapie von Patienten mit JIA ist komplex und umfasst unter anderem eine langfristige pharmakologische Behandlung. Die JIA ist mit hoher Morbidität verbunden und bei etwa der Hälfte der Betroffenen auch im Erwachsenenalter noch behandlungsbedürftig [1, 2]. Das bedeutet, dass auch junge Erwachsene mit Kinderwunsch ihre Grunderkrankung und deren Behandlung mit in die Familienplanung einbeziehen müssen.

Dank großer Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten können heute die meisten Frauen mit JIA erfolgreich schwanger werden. Doch die Grunderkrankung kann die Schwangerschaft negativ beeinflussen und umgekehrt. Studien haben gezeigt, dass während der Schwangerschaft von Müttern mit JIA das Risiko von mütterlichen und kindlichen Komplikationen erhöht ist [3-5]. Die Mütter benötigen manchmal eine medikamentöse Behandlung während der Schwangerschaft, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren und einen erfolgreichen Schwangerschaftsverlauf zu gewährleisten. Aber es gibt kaum ein zugelassenes krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament (DMARD, disease modifying antirheumatic drug) für schwangere oder stillende Frauen und es fehlen Sicherheitsdaten über JIA-Medikamente während der Schwangerschaft.

Es wurden bereits einige Informationen über die Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft zusammengetragen [6]. Jedoch besteht nach wie vor eine große Unsicherheit unter Experten und Patienten, und es werden mehr Daten benötigt.

Über die Nachkommen von an JIA erkrankten Männern, die unter Therapie ein Kind gezeugt haben, gibt es bisher kaum Daten.

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war die Untersuchung von Verlauf und Outcomes von Schwangerschaften bei weiblichen und Partnerinnen von männlichen, jemals mit DMARDs behandelten JIA-Patienten.

6.1.2 Stand der Forschung

In den vergangenen Jahren wurden einige Studien über Schwangerschaften bei Patienten mit JIA veröffentlicht. Diese Studien untersuchten zum einen den Einfluss der Schwangerschaft auf die Krankheitsaktivität und zum anderen den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaften.

Ursin K. und ihre Kollegen haben 2018 in einer Studie an 114 Müttern mit JIA gezeigt, dass die Krankheitsaktivität während des Schwangerschaftsverlaufs stabil blieb, innerhalb von 6 Wochen nach der Entbindung aber anstieg [7].

Mehrere Studien berichten bei Schwangerschaften von Frauen mit JIA über erhöhte Komplikationen für Mutter und Kind. Chen et al. zeigten in einer Studie an über 50 Müttern mit JIA, dass deren Kinder eher vorzeitig geboren wurden verglichen mit Bevölkerungsangaben [3]. 2016 präsentierten Ehrmann Feldmann et al. Ergebnisse aus Kanada, bei denen an JIA erkrankte Frauen ein höheres Risiko für ein frühgeborenes Kind, ein hypotrophes Kind in Bezug auf das Schwangerschaftsalter (SGA = small for gestational age) und ein Kind mit einer angeborenen Missbildung hatten [4]. Die 2017 vorgestellte Studie von Rameaus et al. zeigt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für mütterliche und kindliche Komplikationen [5]. Leider gibt es in den oben genannten Studien keine Informationen zu den klinischen Angaben wie JIA-Kategorie oder Krankheitsaktivität und es fehlen Informationen zur Medikamentenexposition.

Die bisher nachgewiesenen Risiken für Patienten und deren Nachkommen müssen daher durch detailliertere klinische Informationen über die Patienten und den Einfluss der antirheumatischen Therapie weiter untersucht werden. Im Jahr 2018 veröffentlichten Tsao et al. [8] eine Studie, in der der Einsatz von Biologika vor und während der Schwangerschaft auch bei Frauen mit JIA nicht mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten verbunden war.

6.1.3 Hinführung zur Fragestellung

Die bisherigen Publikationen zu Schwangerschaften bei Frauen mit JIA deuten auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, Kaiserschnittentbindungen und Fehlbildungen hin, aber genaue Informationen zu Therapie und Krankheitsaktivität fehlen. Mit der

hier vorliegenden Auswertung der Daten aus den Biologikaregistern BiKeR (Biologika in der Kinderreumatologie) und JuMBO (Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation) wurde untersucht, ob sich diese Risiken im Vergleich zu Daten aus der Bevölkerung bestätigen lassen und ob sich klinische Faktoren abzeichnen, die dies beeinflussen. Außerdem wurde der Einfluss der antirheumatischen Therapie auf das Schwangerschafts-Outcome geprüft. Zudem wurden Informationen bezüglich der Krankheitsaktivität und deren Verlauf über die Schwangerschaft hinaus erhoben.

Da besonderer Informationsbedarf bezüglich der Nachkommen männlicher Patienten besteht, wurden auch 39 Schwangerschaften von Partnerinnen männlicher JIA-Patienten ausgewertet.

6.2 Vertiefte Schilderung der Methodik

6.2.1 Datenquelle

Die Datenquelle dieser Studie bildeten die beiden Register BiKeR [9] und JuMBO [10]. BiKeR ist eine Langzeitbeobachtung von bDMARDs (biological DMARDs) im Vergleich zu csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) bei Patienten mit JIA. JuMBO bildet das Follow-up-Register (FU) zu BiKeR und beobachtet Patienten, die das 18. Lebensjahr erreicht oder die pädiatrische rheumatologische Versorgung verlassen haben, weiter. Beide Register sind laufende multizentrische prospektive Beobachtungsstudien [9, 10]. BiKeR wurde von der Ethikkommission der Universität Halle und JuMBO von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Beide Studien werden gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

6.2.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden Patienten mit JIA nach den Kriterien der International League of Associations for Rheumatology [11] berücksichtigt, die von April 2007 bis Februar 2018 mindestens eine Schwangerschaft in JuMBO gemeldet haben. Die schriftliche Einwilligung wurde von den Patienten und, falls erforderlich, von den Partnern dieser Patienten eingeholt.

6.2.3 Datenerhebung

Die JuMBO-Dokumentation umfasst eine Baseline-Befragung und Folgefragebögen aller 6 Monate. Es nehmen Patienten und deren behandelnde Ärzte teil.

Aus der Befragung zum Baseline-Zeitpunkt wurden die Informationen zum Beginn der JIA und zur genauen Diagnose verwendet. Alle weiteren Angaben stammen aus den Folgefragebögen.

Informationen aus den Arztfragebögen:

- der Krankheitsstatus,
- der Gesundheitszustand als Globalurteil (physician's global assessment of the patient's disease activity, PhGA) auf einer numerischen Ratingskala (NRS, 0-10),
- und die Anzahl an geschwollenen, bewegungseingeschränkten und/oder druckschmerzhaften Gelenken (maximal 72 Gelenke).

Informationen aus den Patientenfragebögen:

- der Funktionsstatus anhand des Health Assessment Questionnaires (HAQ) [12],
- die Krankheitsaktivität als Globalurteil (patient global assessment of disease activity), bewertet anhand einer NRS,
- das Wohlbefinden, bewertet anhand einer NRS,
- die Angabe zum Schmerz mittels einer NRS sowie
- die Schulbildung, anhand der Internationalen Standardklassifikation des Bildungswesens (ISCED= International Standard Classification of Education) [13].

Alle im JuMBO-Register zwischen 2004 und 2018 erfassten Schwangerschaften wurden analysiert. Die betreffenden Patienten wurden kontaktiert und um Zustimmung für ein Telefoninterview über die Schwangerschaft gebeten. Patienten, deren Kind älter als sechs Monate war, wurden nach Zustimmung telefonisch interviewt. Patienten mit laufenden Schwangerschaften wurden einmal während der Schwangerschaft und sechs Monate nach der Geburt befragt.

Die Interviews enthielten folgende Fragen:

- das Alter der Eltern,
- die körperlichen Maße von Mutter und Vater bei der Empfängnis,

- frühere Schwangerschaften,
- medizinische Risikofaktoren,
- Komplikationen während der Schwangerschaft,
- Schwangerschaftsbetreuung,
- Krankenhausaufenthalte,
- Entbindungsart,
- Geburtskomplikationen,
- Totgeburt,
- Geburtsgewicht,
- angeborene Fehlbildungen,
- Apgar-Score sowie
- neonatale Morbidität
- und Mortalität in den ersten sechs Monaten des Kindes.

Interviews mit Patienten zu Interruptio oder Totgeburt schlossen Fragen zum Kind aus.

Von allen Schwangerschaftsausgängen wurden ärztliche Bestätigungen eingeholt und wann immer Komplikationen gemeldet wurden, wurde ein Nachweis durch Arztbriefe von betreuenden Ärzten und Geburtskliniken eingeholt. Wenn die Komplikationen das Kind betrafen, wurde zuerst eine Einverständniserklärung des zweiten Elternteils eingeholt und anschließend auch hierfür medizinische Befunde angefordert.

6.2.4 Auswertung

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der klinische JADAS-10 (cJADAS-10) [14] verwendet. Die cJADAS-10-Grenzwerte zur Bestimmung der Krankheitsaktivität basieren auf Consolaro et al. [14] und beziehen sich auf die polyartikuläre JIA, da 66 % der Patientinnen einen polyartikulären Verlauf aufwiesen. Zusätzlich berechneten wir den Disease Activity Score 28 (DAS28)-CRP [15].

Die Informationen zu den Schwangerschaftsausgängen (d.h. Lebendgeburten, Fehlgeburten oder Abbrüche) basieren auf Angaben aus den Telefoninterviews und medizinischen Dokumenten.

Missbildungen wurden nach den Richtlinien der European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) klassifiziert [16].

6.2.5 Statistische Auswertung

Die Verteilung der Daten wurde durch deskriptive Statistik unter Angaben von Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand dargestellt. Fehlende cJADAS-10 Werte wurden durch multiple Imputationen geschätzt. In das Imputationsmodell flossen die Prädiktoren Alter zu Beginn der JIA, JIA-Kategorie, aktuelle Behandlung mit konventionellen synthetischen oder biologischen DMARDs und cJADAS-10 bei vorheriger Visite ein. Die Anzahl der Imputationen wurde auf 15 festgelegt. Um die Schätzungen aus den 15 abgeschlossenen Datensätzen zu kombinieren, wurde Rubins Regel angewendet. Eine logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um den Zusammenhang zwischen Schwangerschaft-Outcomes und Krankheitsaktivität, JIA-Kategorie und DMARD-Exposition abzuschätzen. Statistische Analysen wurden in SAS 9.4 durchgeführt.

6.3 Ergebnisse

6.3.1 Patienten

Von den 1.300 Patienten, die bis Februar 2018 in JuMBO eingeschlossen wurden, berichteten insgesamt 142 Patienten über 223 Schwangerschaften. Diese traten bei 117 Frauen mit JIA und bei 25 Partnerinnen von Männern mit JIA auf. Bis Februar 2018 lagen detaillierte Informationen für 152 Schwangerschaften von 98 Frauen mit JIA und für 39 Schwangerschaften von 21 Partnerinnen von Männern mit JIA vor. Die übrigen 23 (16,2%) Patienten nahmen nicht teil, da sie entweder die Langzeitbeobachtung verlassen hatten oder sie nicht befragt werden wollten. Die wichtigsten Merkmale der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Zweiundachtzig Prozent der Patienten waren weiblich und ihr Durchschnittsalter bei der ersten Schwangerschaft betrug 24 Jahre. Das minimale und maximale Alter bei der ersten Schwangerschaft betrug 14 bzw. 37 Jahre. Die Schulbildung der Frauen lag bei 19,4% ISCED Level 0-1, 50% ISCED Level 2 und 30,6% ISCED Level 3.

Tabelle 1 Patientencharakteristika (erstes Schwangerschaftsende)

	Frauen N= 98	Männer N= 21
Alter in Jahren, MW ± SD	24,1 ± 4,5	24,0 ± 4,7
Erkrankungsdauer in Jahren, MW ± SD	14,0 ± 6,0	13,3 ± 6,0
Biologikaexposition jemals, %	89,2	90,5
Anzahl an DMARDs bis zur ersten Schwangerschaft, MW ± SD (n=93/21)	3,7 ± 2,0	3,6 ± 1,6
Jahre unter DMARD Therapie, MW ± SD (n=93/21)	9,4 ± 5,6	10,2 ± 5,5
Krankheitsdauer bis erstes Biologikum in Jahren, MW ± SD	6,4 ± 4,8	5,5 ± 3,8
Patienten mit Endoprothesen, n (%)	8 (8,2)	0

Die Patientencharakteristika zeigen, dass es sich um Patienten handelt, die durchschnittlich erst nach 6 Jahren mit bDMARDs behandelt wurden. Bereits 8% der Patientinnen hatten eine Gelenkersatztherapie, meist totale Hüftgelenk-Endoprothesen, erhalten. Abbildung 1 zeigt das JIA Diagnosespektrum. Das Diagramm 1a zeigt die Frauen und das Diagramm 1b zeigt die Männer.

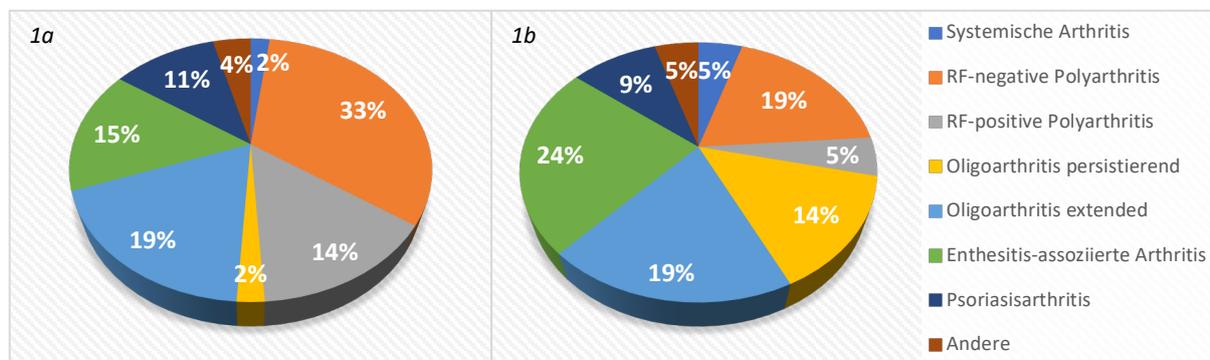


Abbildung 1 Diagnosespektrum

RF = Rheumafaktor

Die Mehrheit der 98 Frauen hatte eine polyartikuläre JIA (Rheumafaktor negative Polyarthritits + Rheumafaktor positive Polyarthritits + extended Oligoarthritits = 66%). Folgende Angaben beziehen sich auf alle 191 Schwangerschaften. Das Alter zum Zeitpunkt der Konzeption lag im Durchschnitt bei den weiblichen Patienten bei 24,3 Mittelwert (SD ± 4,7) und bei den Partnerinnen der männlichen Patienten bei 24,0 Mittelwert (SD ± 4,3). Der BMI der weiblichen Patienten war vor der Schwangerschaft im Mittelwert bei 23,7 (SD ± 5,1) und bei den Partnerinnen der männlichen Patienten bei 25,5 (SD ± 3,9). Von den weiblichen Patienten gaben 21,7% an vor oder zu

Beginn der Schwangerschaft geraucht zu haben und bei den Partnerinnen der männlichen Patienten waren es 35,9%.

Ausgewählte Patientencharakteristika zum Beginn der Schwangerschaft zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2 Patientencharakteristika aller Schwangerschaften (Konzeption), n (%)

	Frauen N= 152	Männer N= 39
DMARD Exposition	67 (44,1)	26 (66,7)
bDMARD Exposition	54 (35,5)	21 (53,8)
	Frauen N = 150	Männer N = 39
Geplante Schwangerschaften	79 (52,7)	18 (46,2)
Geplant unter bDMARD (n=54/21)	21 (38,9)	11 (52,4)
Therapieumstellung wg. Kinderwunsch	38 (25,3)	2 (5,1)

6.3.2 Medikamente

Die antirheumatische Therapie zum Zeitpunkt der Konzeption der Frauen ist in Abbildung 2 dargestellt. TNF-Inhibitoren stellen die Hauptvertreter der bDMARDs dar.

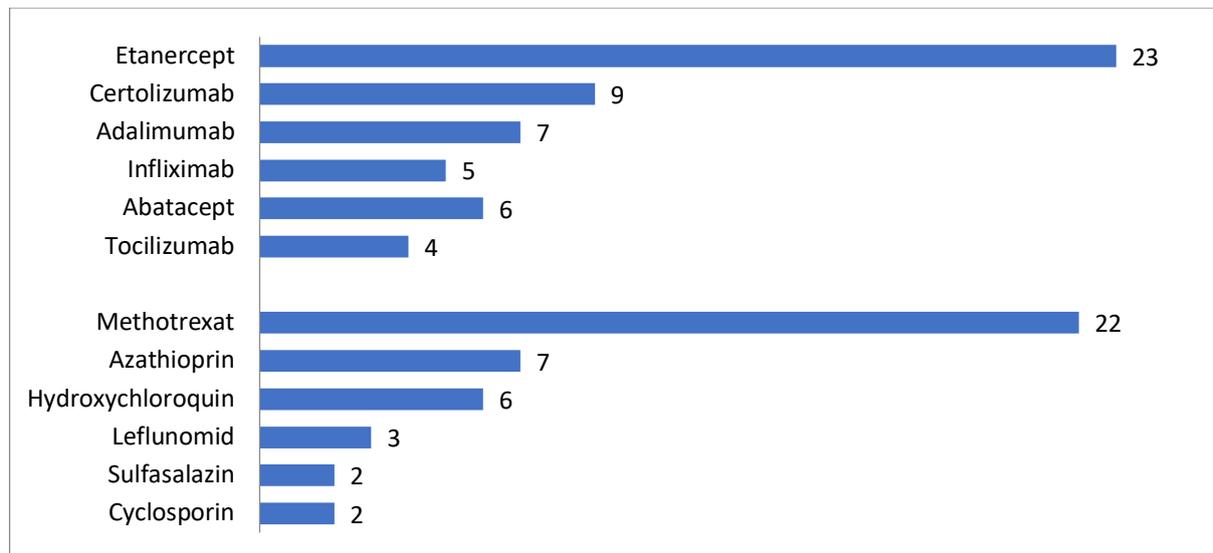


Abbildung 2 Schwangerschaften bei Frauen unter DMARD-Exposition

Insgesamt waren 67 Schwangerschaften der Frauen direkt DMARD exponierte Schwangerschaften. Davon waren 30 Schwangerschaften unter einer Monotherapie mit einem bDMARD, 24 Schwangerschaften unter einer Kombinationstherapie aus

einem bDMARD und einem csDMARD eingetreten und 13 Schwangerschaften unter einer Monotherapie mit einem csDMARD.

Von den 22 Schwangerschaften, die unter Methotrexat begannen, endeten 8 in einer Lebendgeburt eines gesunden Kindes (36,4%), 8 Schwangerschaften wurden elektiv abgebrochen (36,4%) und 5 Schwangerschaften endeten als Spontanabort (22,7%).

Alle 3 Schwangerschaften, die unter Leflunomid begannen, wurden elektiv abgebrochen. In 47 Schwangerschaften erfolgte zum Zeitpunkt der Konzeption eine Therapie mit Glukokortikoiden.

Abbildung 3 zeigt die mittlere Schwangerschaftswoche, bis zu der ein Medikament eingenommen wurde.

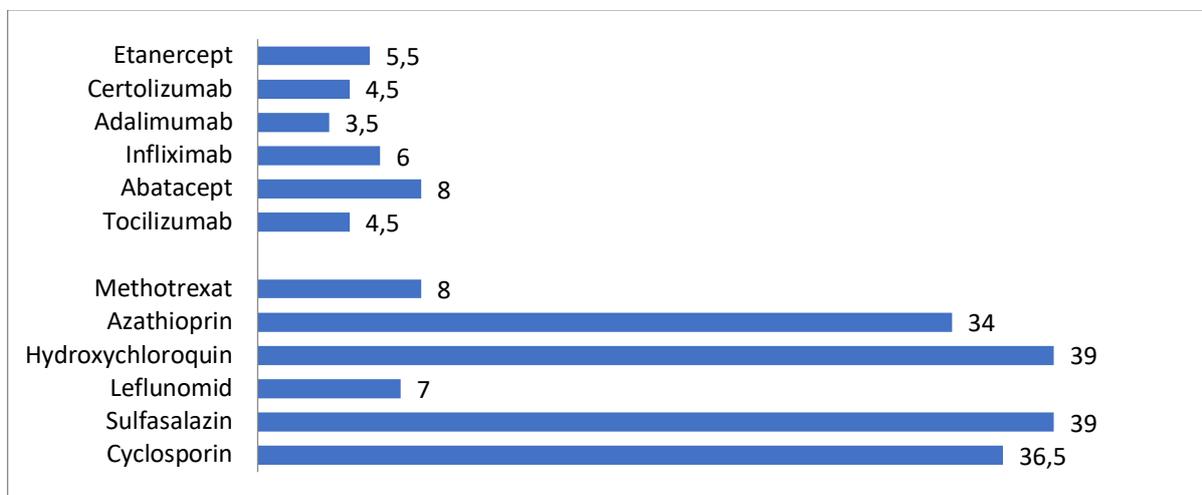


Abbildung 3 Einnahmedauer der DMARDs in Schwangerschaftswochen, MW

Alle bDMARDs wurden im ersten Trimester abgesetzt und einige csDMARDs wurden bis zum dritten Trimester und teilweise darüber hinaus eingenommen.

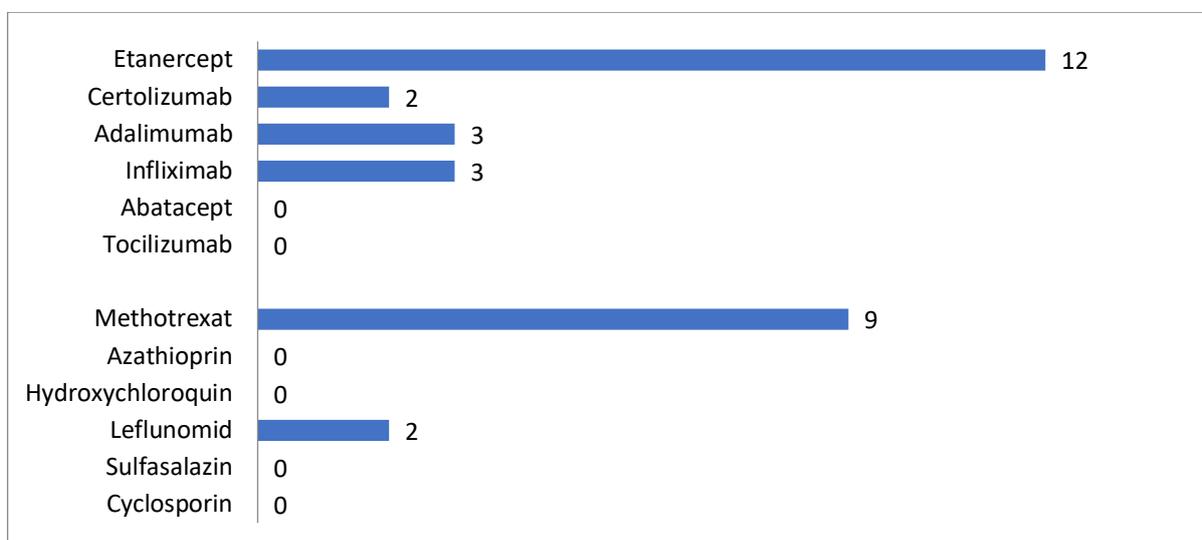


Abbildung 4 Schwangerschaften mit väterlicher DMARD Therapie zur Konzeption

Bei 26 von 39 (66,7%) Schwangerschaften der Partnerinnen erhielt der Vater eine DMARD-Therapie zum Zeitpunkt der Konzeption. Abbildung 4 zeigt die eingenommenen Medikamente für die 26 Schwangerschaften, bei denen der Vater eine DMARD-Therapie erhielt.

6.3.3 Krankheitsaktivität

Die mittleren Krankheitsaktivitäten, bewertet anhand des cJADAS-10 und DAS28-CRP, über den Verlauf der Schwangerschaft hinweg sind in Abbildung 5 dargestellt.

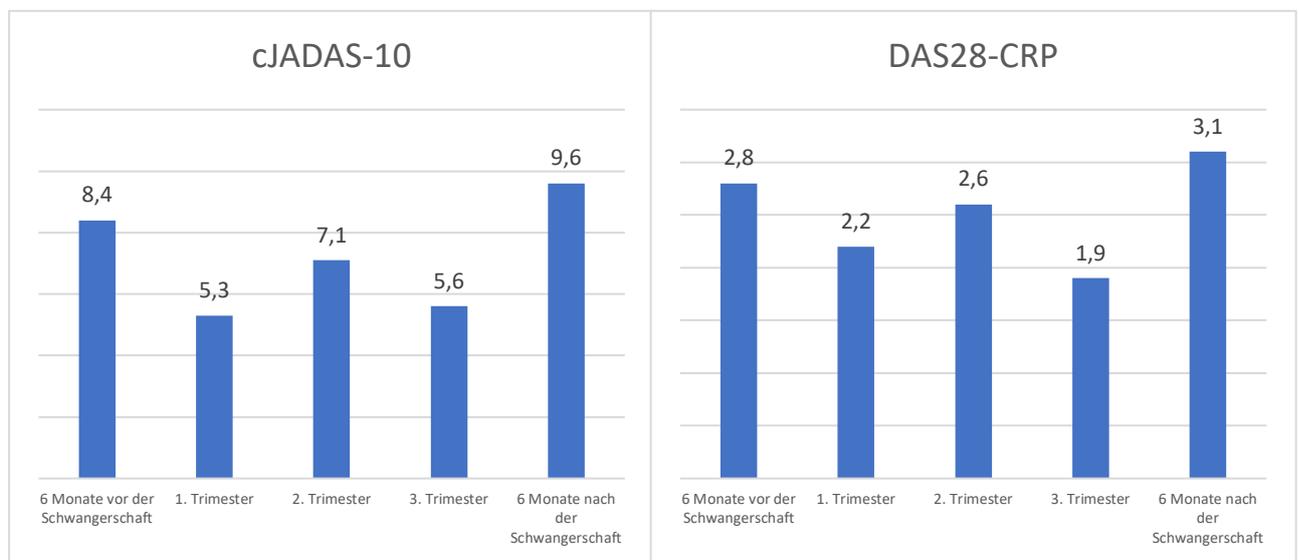


Abbildung 5 Krankheitsaktivität der Frauen während der Schwangerschaft, MW

Die Auswertung der Krankheitsaktivität mittels cJADAS-10 zeigt, dass bei den weiblichen Patienten die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft stabil auf einem moderaten Niveau blieb und lediglich nach der Entbindung anstieg. Der Anteil an Patienten, die eine inaktive Erkrankung hatten, lag 6 Monate vor der Schwangerschaft bei 1%, im ersten Trimester bei 10%, im zweiten Trimester bei 4% im dritten Trimester bei 14 % und 6 Monate nach der Schwangerschaft bei 3%.

Der Verlauf der Krankheitsaktivität abgebildet durch die durchschnittlichen DAS28-CRP-Werte in der Schwangerschaft entsprach jenem Werteverlauf des cJADAS-10, allerdings auf niedrigerem Niveau. Bezogen auf die DAS28-CRP-Werte war die Krankheitsaktivität initial moderat, während der Schwangerschaft niedrig und nach der Schwangerschaft wieder moderat. Der Anteil an Patienten, die bezogen auf den DAS28 eine inaktive Erkrankung hatten, lag vor der Schwangerschaft bei 50%, im ersten Trimester bei 65%, im zweiten Trimester bei 36%, im dritten Trimester bei 62% und nach der Schwangerschaft bei 43%.

Die Änderungen der durchschnittlichen Krankheitsaktivität waren nicht signifikant. Die Krankheitsaktivität änderte sich auch dann nicht signifikant, wenn ein initial eingenommenes bDMARD nach Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt wurde. Die stabile bis leicht gebesserte Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft zeigte sich bei der Gesamtheit der Patientinnen. Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption noch eine DMARD Therapie erhielten, zeigten eine leicht höhere Krankheitsaktivität als Patienten ohne Therapie.

6.3.4 Schwangerschaftsverläufe und -ausgänge der Frauen

Die Ausgänge der Schwangerschaften der weiblichen Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. DMARD exponierte Schwangerschaften und nicht exponierte Schwangerschaften sind gegenübergestellt und wurden mittels logistischer Regressionsanalyse auf statistische Signifikanz untersucht. Nur bei der Rate an Schwangerschaftsabbrüchen zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) in beiden Gruppen (fettgedruckt).

Tabelle 3 Schwangerschaftsausgänge der weiblichen Patienten, n (%)

	Alle Schwangerschaften N=152	DMARD exponierte Schwangerschaften N=67	Nicht exponierte Schwangerschaften N=85
Spontanabort	21 (13,8)	8 (11,9)	13 (15,3)
Schwangerschaftsabbruch	22 (14,5)	17 (25,4)	5 (5,9)
Extrauterin gravidität	2 (1,3)	2 (3,0)	0
Totgeburt	1 (0,7)	0	1 (1,2)
Lebendgeburt	106 (69,7)	40 (59,7)	66 (77,6)

Von den 22 Schwangerschaftsabbrüchen erfolgten 6 Abbrüche nach ärztlichem Rat auf Grund der antirheumatischen Therapie (Schwangerschaftswoche (SSW): 8 MW), 7 Abbrüche erfolgten nach ärztlichem Rat auf Grund der antirheumatischen Therapie und wegen persönlichen Gründen (SSW: 9 MW), 8 Abbrüche erfolgten nur wegen persönlicher Gründe (SSW:8 MW) und ein Abbruch erfolgte auf ärztlichen Rat wegen fetaler Malformation unter Azathioprin-Therapie (SSW:13).

Tabelle 4 Schwangerschaftskomplikationen bei Schwangerschaften mit Lebendgeburt, n (%)

	Alle Schwangerschaften N= 106	DMARD exponierte Schwangerschaften N=40	Nicht exponierte Schwangerschaften N=66
Gestationsdiabetes	8 (7,5)	2 (5,0)	6 (9,1)
Blutungen	9 (8,5)	1 (2,5)	8 (12,1)
Gestationshypertonie	4 (3,8)	2 (5,0)	2 (3,0)
Präeklampsie	3 (2,8)	1 (2,5)	2 (3,0)
Vorzeitige Wehen	8 (7,5)	5 (12,5)	3 (4,5)

Der Vergleich der DMARD-exponierten und nicht-exponierten Schwangerschaften zeigt nur bei den Blutungen einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (Tabelle 4). Ein Zusammenhang zwischen NSAR-Therapie und Blutung konnte nicht nachgewiesen werden.

13 (12,3%) Schwangerschaften endeten in einer Frühgeburt und bei 40 (37,7%) Schwangerschaften erfolgte eine Entbindung mittels Sectio caesarea. 5 (4,7%) Kinder waren zu klein für das errechnete Schwangerschaftsalter und zwei (1,9%) Kinder erlitten in der Neonatalperiode eine Infektion. Zwischen DMARD-exponierten und nicht-exponierten Frauen gab es bezüglich der neonatalen Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

6.3.5 Schwangerschaften der Partnerinnen von männlichen Patienten

Von den 39 Schwangerschaften, die von Partnerinnen der männlichen Patienten berichtet wurden, endeten 32 (82,1%) in einer Lebendgeburt, 2 (5,1%) Schwangerschaften wurden abgebrochen, 4 (10,3%) Schwangerschaften endeten mit einem Spontanabort und eine (2,6%) Schwangerschaft endete mit einer Totgeburt. Von den 9 Schwangerschaften, bei denen der Vater mit Methotrexat behandelt wurde, endeten 6 (66,7%) in einer Lebendgeburt, 2 (22,2%) endeten in einem Spontanabort und eine (11,1%) Schwangerschaft wurde elektiv abgebrochen. Die beiden Schwangerschaften, bei denen der Vater Leflunomid zum Zeitpunkt der Konzeption einnahm, endeten in einer Lebendgeburt.

6.3.6 Fehlbildungen

Unter den 106 Lebendgeburten der weiblichen Patienten gab es drei Kinder (2,8%) mit einer Fehlbildung nach EUROCAT-Definition. Ein in der 40 SSW geborener

Junge hatte eine Hypospadie. Ein Kind von einer Zwillingsschwangerschaft zeigte einen Klumpfuß. Und ein in der 35. SSW geborenes Kind zeigte eine Hüftdysplasie (Typ D nach Graf). Von den 32 Kindern der männlichen Patienten hatten zwei Kinder eine Fehlbildung. Ein Kind zeigte Klumpfüße beidseits und ein Kind hatte eine Balkenagenesie.

6.4 Diskussion

6.4.1 Patienten

Die Studie untersuchte die Verläufe und Ausgänge von Schwangerschaften bei Frauen mit JIA und bei Partnerinnen von Männern mit JIA.

Das Durchschnittsalter bei der ersten Schwangerschaft lag bei 24 Jahren. Damit lag das Alter der Patientinnen bei der ersten Schwangerschaft im Durchschnitt unter jenem von Frauen in der deutschen Bevölkerung (29,8 Jahre) [17]. Das jüngere Alter der Patientinnen und Partnerinnen bei der ersten Schwangerschaft kann darin begründet sein, dass JuMBO eine wachsende Kohorte ist, die mit Patienten rund um das 18. Lebensjahr beginnt und in der das Durchschnittsalter aktuell bei 24 Jahren liegt. Mit längerer Beobachtungsdauer der Patienten wird das Durchschnittsalter der JuMBO-Kohorte und damit wahrscheinlich auch das mütterliche Durchschnittsalter ansteigen.

Bei den Patientinnen sieht man eine lange Erkrankungsdauer bis zum ersten verabreichten bDMARD (Mittelwert: 6,4 Jahre). Das liegt daran, dass viele von ihnen vor dem Jahr 2000 diagnostiziert und therapiert wurden, also bevor die Biologika für die JIA zugelassen wurden. Die relativ hohe Rate an Endoprothesen von 8% bei schwer betroffenen Patientinnen mit Polyarthritis spiegelt das wider.

Der Prozentsatz von 22% der Patientinnen und 36% der Partnerinnen von männlichen Patienten, die zum Beginn der Schwangerschaft geraucht haben, liegt zum Teil über dem deutschen Bundesdurchschnitt von 23% bei den unter 25-jährigen Müttern und 13% bei 25- bis 29-jährigen Müttern [18].

Dies könnte daran liegen, dass die Frauen unserer Studie eher jung und noch in Ausbildung waren. Man weiß, dass Schwangere in Ausbildung oder in niedrigeren beruflichen Positionen statistisch häufiger rauchen als schwangere Frauen in höheren beruflichen Positionen [18]. Allerdings wurde nicht untersucht, ob jüngere Frauen in der vorliegenden Studie häufiger rauchen als ältere Frauen.

44% der weiblichen Patienten und 67% der männlichen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Konzeption noch mit einem DMARD therapiert. Das unterstreicht die Notwendigkeit von mehr Sicherheitsdaten über die antirheumatische Therapie. Nur ca. die Hälfte aller Schwangerschaften (53% bei den weiblichen Patienten und 46% bei den männlichen Patienten) waren geplant. Das verdeutlicht, wie wichtig das Thema Kontrazeption und Familienplanung in der rheumatologischen Betreuung junger Rheumatiker ist. 31% der Schwangerschaften von weiblichen Patienten und 42% der Schwangerschaften von Partnerinnen der männlichen Patienten hatten ihre Schwangerschaft trotz bestehender bDMARD Therapie geplant.

6.4.2 Medikamente

TNF-Inhibitoren waren die häufigsten eingenommenen bDMARDs und das am häufigsten eingenommene csDMARD war MTX. Von den Schwangerschaften, die unter einer Therapie mit MTX oder Leflunomid eingetreten sind, wurden einige elektiv abgebrochen (MTX 41%, Leflunomid 100%). Als Hauptgründe hierfür wurde die Angst vor Fehlbildungen und ein Abraten der behandelnden Ärzte angegeben. Alle zum Schwangerschaftsbeginn eingenommenen bDMARDs wurden nach Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt. Dies verhinderte bei allen Schwangerschaften ein Anstieg der bDMARD Konzentration im fetalen Kreislauf, der erst mit dem 2. Trimester beginnt [22].

Die Krankheitsaktivität der Patienten hat auch nach dem Absetzen der bDMARDs im ersten Trimester nicht signifikant zugenommen.

Bei den 26 Schwangerschaften der Partnerinnen von männlichen Patienten unter DMARD-Therapie zur Konzeption waren ebenfalls die TNF-Inhibitoren unter den bDMARDs und MTX innerhalb der csDMARDs die häufigsten Medikamente. Auf Grund der kleinen Fallzahl kann man jedoch hier noch keine Schlussfolgerung über den Einfluss der Medikamente ziehen.

6.4.3 Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität der weiblichen Patienten stieg nach der Schwangerschaft an. Diese postpartale Zunahme der Krankheitsaktivität gibt Anlass, die Patienten darauf vorzubereiten, dass eine gute rheumatologische Betreuung unmittelbar nach der Schwangerschaft wichtig ist. Denn zu der körperlichen Belastung durch eine

Zunahme der Krankheitsaktivität kommt auch die Notwendigkeit der Säuglingspflege mit häufigem Heben und Tragen hinzu, was die Gelenke zusätzlich beansprucht. Der Anteil an Patienten, die eine inaktive Erkrankung hatten nahm in der Schwangerschaft zu. Das heißt, die Schwangerschaft scheint die Krankheitsaktivität zu senken. Allerdings waren die Änderungen nicht statistisch signifikant. Die Auswertung mittels DAS28-CRP haben wir aus Vergleichsgründen hinzugenommen, da andere Studien [7] und Register [7, 19] mit diesem Score arbeiten. Die anhand des DAS28-CRP ermittelte Krankheitsaktivität war deutlich geringer als die anhand des JADAS ermittelte. Das führt vor Augen, dass bei der Anwendung des DAS28 die Krankheitsaktivität bei JIA-Patienten unterschätzt wird. Ursächlich hierfür ist, dass im DAS28-CRP nicht alle Gelenke einbezogen werden, die gerade bei polyartikulären Verlaufsformen der JIA betroffen sind [20]. So lag der Anteil an Patienten, die laut DAS28-CRP eine Remission aufwiesen, vor, während und nach der Schwangerschaft bei teilweise über 50% und das, obwohl der im Messinstrument enthaltene CRP Wert möglicherweise während einer Schwangerschaft erhöht ist. Die Patienten, welche zum Schwangerschaftsbeginn noch mit DMARDs behandelt wurden, zeigten eine etwas höhere Krankheitsaktivität als Patienten ohne Therapie.

6.4.4 Schwangerschaftsausgänge

Von den 152 Schwangerschaften der weiblichen Patienten endeten 13,8% in einem Spontanabort. Das liegt im Rahmen des erwarteten Bereichs für gesunde europäische Frauen (8,9% bis 16%) [23, 24]. Die Frauen, welche zum Schwangerschaftsbeginn ein DMARD eingenommen haben, hatten eine statistisch signifikant ($p=0,004$) höhere Rate an elektiven Schwangerschaftsabbrüchen. Das unterstreicht die Notwendigkeit von Sicherheitsdaten und Aufklärung für die behandelnden Ärzte und die betroffenen Mütter.

In der Gruppe der nicht-exponierten Schwangerschaften wurde eine höhere Rate an Blutungen während der Schwangerschaft beobachtet. Eine häufigere Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) als Ursache zeigte sich nicht. Allerdings wurde die Dosis der NSAR nicht erfasst, sodass ein möglicher Zusammenhang nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Die Rate an Frühgeburten (12,3%) lag etwas über dem erwarteten Wert für gesunde Frauen (8,7%) [25]. Auch beobachteten wir in unserer Studie mehr

Kaiserschnittentbindungen (38,1%) als im Bundesdurchschnitt (2013: 31,8%) [25]. Diese Angaben bestätigen die bereits in früheren Studien gezeigten Risiken für Mutter und Kind bei einer JIA-Grunderkrankung. So zeigte bereits die 2013 veröffentlichte Studie von Chen et al. aus Australien an 78 Schwangerschaften von 50 Frauen mit JIA, dass bei diesen Frauen Frühgeburten mit 25,6% und Entbindungen per Kaiserschnitt mit 51,3% häufiger als in der Kontrollgruppe (6,6% Frühgeburten; 27,7% Kaiserschnitte) waren [3]. Die in dieser Studie gezeigte erhöhte Rate an Präeklampsien können wir mit unseren Daten nicht bestätigen. In einer 2016 veröffentlichten Studie von Ehrmann Feldmann wurde ebenfalls eine erhöhte Rate an Frühgeburten von 9,2% bei den Patienten vs. 7,5% bei den Kontrollen beschrieben [4]. Die in dieser Studie gezeigten erhöhten Raten von Kindern mit zu geringem Geburtsgewicht bei den Patienten (14% vs. 11,5% bei den Kindern der Kontrollen) und von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen (9% vs. 1,4% bei den Kindern der Kontrollen) können wir mit unseren Daten nicht bestätigen.

Auch die 2017 veröffentlichte Studie aus Schweden von Rameus und Kollegen bestätigte das erhöhte Risiko für Mütter und Kinder bezüglich Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten und einer Kaiserschnittentbindung bei Schwangerschaften von Frauen mit JIA [5].

Die Ergebnisse zu Schwangerschaftsoutcomes und angeborenen Fehlbildungen von Nachkommen männlicher Patienten stellen eine zu kleine Fallzahl dar, um daraus verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen. Sie bilden aber einen wichtigen Baustein zukünftiger Auswertungen.

6.5 Zusammenfassung

Mit unserer Studie untersuchten wir den Verlauf und das Outcome von 152 Schwangerschaften von Frauen mit JIA und 39 Schwangerschaften von Partnerinnen von Männern mit JIA. Es zeigte sich, dass nur 53% der Schwangerschaften der weiblichen Patienten und 46 % der Schwangerschaften der Partnerinnen männlicher Patienten geplant waren. Zum Zeitpunkt der Konzeption waren 44% der Frauen mit JIA und 67% der Männer mit JIA DMARD-exponiert. Bei den DMARD-exponierten Schwangerschaften war die Rate an elektiven Abbrüchen mit 25% statistisch signifikant höher als bei den Schwangerschaften ohne Exposition (6%). Hinsichtlich der Schwangerschaftsoutcomes wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen exponierten und nicht exponierten Schwangerschaften festgestellt. Im Vergleich zur

Bevölkerung wurden allerdings bei den Frauen mit JIA eine erhöhte Rate an Entbindungen per Kaiserschnitt und eine erhöhte Rate an Frühgeburten beobachtet. Die in einer anderen Studie [4] gezeigte erhöhte Fehlbildungsrate konnte nicht bestätigt werden.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsaktivität der JIA während der Schwangerschaft relativ stabil bleibt bzw. leicht abnimmt.

Unsere Daten liefern zusätzlich wichtige Informationen zu Schwangerschaftsoutcomes von Partnerinnen von Männern mit JIA.

So kann man zusammenfassend sagen, dass die meisten Frauen und Partnerinnen von Männern mit JIA trotz häufiger Exposition gegenüber DMARDs erfolgreiche Schwangerschaftsausgänge hatten.

6.6 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, dass mehr Informationen über die Verwendung von DMARDs bei Frauen und Männern während der Konzeptionsphase benötigt werden.

Langzeitbeobachtungen wie JuMBO und die Schwangerschaftsregister für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen können dazu beitragen, diese wichtigen Informationen zu generieren.

6.7 Quellenverzeichnis

1. Eyckmans L, Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Moons P. What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr; 30(4):459-465.
2. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep; 46(9):2392-2401.
3. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun; 52(6):1119-1125.
4. Ehrmann Feldman D, Vinet E, Bernatsky S, Duffy C, Hazel B, Meshefedjian G, Sylvestre MP, Berard A. Birth Outcomes in Women with a History of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Apr; 43(4):804-809.
5. Remaeus K, Johansson K, Askling J, Stephansson O. Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov; 76(11):1809-1814.
6. Gotestam 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.* 2016 May; 75(5):795-810.
7. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease Activity of Juvenile Idiopathic Arthritis during and after Pregnancy: A Prospective Multicenter Study. *J Rheumatol.* 2018 Feb; 45(2):257-265.
 8. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, De Vera MA. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun; 77(6):869-874.
 9. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec; 63(12):1638-1644.
 10. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, Ganser G, Horneff G. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Aug; 51(8):1407-1415.
 11. Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.*
 12. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23(2):137-145.
 13. UNESCO. International Standard Classification of Education (ISCED) 2011. [cited 2019 august]; Available from: <http://uis.unesco.org/sites/default/files/documents/international-standard-classification-of-education-isced-2011-en.pdf>
 14. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, Pistorio A, Bovis F, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Nov; 66(11):1703-1709.
 15. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen JS, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6):954-960.
 16. EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies, EUROCAT Guide 1.4, chapter 3.3: Coding EUROCAT subgroups of congenital anomalies. [cited 2019 august]; Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf
 17. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Gesellschaft und Umwelt. Bevölkerung. Geburten. [cited 2019 august]; Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html
 18. Schneider S, Maul H, Freerksen N, Pötschke-Langer M. Who smokes during pregnancy? An analysis of the German Perinatal Quality Survey 2005. *Public Health.* 2008; 122(11):1210-1216.
 19. Strangfeld A, Bungartz C, Richter J, Zink A, Schneider M, Listing J, Fischer-Betz R. FIRST RESULTS FROM THE PROSPECTIVE GERMAN PREGNANCY REGISTER RHEKISS. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75(08.05.2018):119.

20. Wu Q, Chaplin H, Ambrose N, Sen D, Leandro MJ, Wing C, Daly N, Kate Webb K, Fisher C, Suffield L, Josephs F, Pilkington C, Eleftheriou D, Al-Obaidi M, Compeyrot-Lacassagne S, Wedderburn LR, Ioannou Y. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar; 75(3):635-636.
21. FDA Pregnancy Categories. 2018 [cited 2019 august]; Available from: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
22. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics. *Curr Pharm Biotechnol* 2011.
23. Nybo Andersen AM WJ, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320:1708–1712.
24. Wacker E, Navarro A, Meister R, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Does the average drug exposure in pregnant women affect pregnancy outcome? A comparison of two approaches to estimate the baseline risks of adverse pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Apr; 24(4):353-360.
25. Rki.de. Federal health reporting joint service by Robert Koch Institute and DESTATIS. Health in Germany [updated 2015, cited 2018 April 15]. [cited 2018 15.04.2018]; Available from: <http://www.gbe-bund.de>

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paula Drechsel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schwangerschaften von DMARD-exponierten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis - Ergebnisse aus dem Biologika-Register JuMBO/ Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis – results from a jia biologic registry“ 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/innen 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 der Erstbetreuerin, 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

8 Ausführliche Anteilserklärung

an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen des Promotionsverfahren zum Dr. med.

Publikation:

Drechsel P, Stüdemann K, Niewerth M, Horneff G, Fischer-Betz R, Seipelt E, Spähtling-Mestekemper S, Aries P, Zink A, Klotsche J, Minden K. Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis – results from a jia biologic registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Aug 14

Alleinige Erstautorin: Zusammen mit meinen Kollegen aus dem JuMBO-Team habe ich den Fragebogen für das Patienteninterview erstellt. Anschließend habe ich das Projekt betreut, Interviews durchgeführt, Ärzte um schriftliche Befunde gebeten und stand für Rückfragen zu dem Projekt zur Verfügung. Die Daten aus den Telefoninterviews habe ich elektronisch erfasst und die deskriptive Datenanalyse mittels SPSS vorgenommen. Die Ergebnisse wurden von mir zusammengestellt, interpretiert und für Vorträge, ein Poster und eine Publikation aufbereitet. Für die Publikation habe ich das Manuskript geschrieben und alle Tabellen erstellt.

Anschließend wurde die mehrfache Überarbeitung des Textes durch Anmerkungen der Betreuer und Revisoren der Fachzeitschrift von mir vorgenommen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zu Schwangerschaftsoutcomes weiblicher JIA-Patienten wurden von mir auf dem Europäischen Rheumakongress (EULAR) 2018 als Vortrag und die Ergebnisse zu Schwangerschaftsoutcomes von Partnerinnen männlicher JIA-Patienten auf dem Amerikanischen Rheumakongress (ACR) als Poster präsentiert. Im Rahmen der Promotionsumgebung der Charité und für eine Wissenschaftliche Beiratssitzung wurden die Ergebnisse meinerseits in Form eines Vortrags vorgestellt.

Unterschrift der Doktorandin

9 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	6,584	15.661	0.022310
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	41,994	12.350	0.081020
3	Arthritis & Rheumatology	8,188	7.871	0.039000
4	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	15,911	5.454	0.026630
5	RHEUMATOLOGY	18,744	5.245	0.033810
6	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	5,478	4.356	0.011310
7	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,529	4.277	0.009370
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	15,259	4.269	0.030790
9	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	15,360	4.149	0.030190
10	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,155	3.522	0.004160
11	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,832	3.470	0.024930
12	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	608	3.450	0.001880
13	JOINT BONE SPINE	3,427	3.304	0.006300
14	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	8,090	3.201	0.012620
15	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,388	3.198	0.005530
16	Current Rheumatology Reports	2,425	3.079	0.006010
17	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	3,223	3.021	0.004440
18	LUPUS	7,199	2.969	0.011200
19	Pediatric Rheumatology	953	2.543	0.003060
20	International Journal of Rheumatic Diseases	1,825	2.423	0.005020
21	CLINICAL RHEUMATOLOGY	7,141	2.141	0.012530

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	8,804	1.998	0.020980
23	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,661	1.974	0.002630
24	Modern Rheumatology	2,660	1.955	0.006400
25	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,979	1.952	0.012400
26	Revista Brasileira De Reumatologia	859	1.350	0.001540
27	Acta Reumatologica Portuguesa	413	1.105	0.000640
28	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	699	0.697	0.000900
29	Archives of Rheumatology	47	0.208	0.000130
30	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	49	0.094	0.000040
31	JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN	310	0.000	0.000240

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis—results from a JIA biologic registry

Paula Drechsel¹, Katrin Stüdemann¹, Martina Niewerth¹, Gerd Horneff^{2,3},
Rebecca Fischer-Betz⁴, Eva Seipelt⁵, Susanna Spähtling-Mestekemper⁶,
Peer Aries⁷, Angela Zink^{1,8}, Jens Klotsche^{1,9,*} and Kirsten Minden^{1,8,*}

Abstract

Objectives. To investigate the courses and outcomes of pregnancies involving JIA patients who were exposed to DMARDs.

Methods. In the Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation study, pregnant patients or male patients with pregnant partners were identified. Standardized patient interviews were conducted, and the course and outcome of pregnancy were assessed. Prospectively collected physician- and patient-reported data were also considered in the analysis.

Results. The study sample included 152 pregnancies in 98 women with JIA and 39 pregnancies involving 21 male patients as partners. The majority of patients had polyarticular-onset/-course JIA (61%). The average age of patients at first pregnancy was 24.1 (4.5) years, and their mean disease duration was 13.8 (5.9) years. Patients had been exposed to DMARDs for 9.5 (5.6) years, and 90% of these patients had received biologics before. Half of the pregnancies occurred during DMARD exposure, mostly with etanercept. Significant differences in pregnancy outcomes between DMARD-exposed and -unexposed pregnancies were not observed. Spontaneous abortion (13.1%) and congenital anomaly (3.6%) rates were not suggestive of increased risk compared with expected background rates. However, the rates of premature birth (12.3%) and caesarean section (37.7%) were slightly above those in the German birthing population. The disease activity of female patients remained relatively stable in pregnancy, with mean cJADAS-10 scores of 5.3, 7.1 and 5.6 in each trimester, respectively.

Conclusion. Young adults with JIA often become pregnant or become fathers of children while still being treated with DMARDs. Data suggest no increased risk of major adverse pregnancy outcomes.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, pregnancy outcomes, conception, DMARDs, biologics, maternal exposure, paternal exposure

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez309>

11 Lebenslauf

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

12 Komplette Publikationsliste

Artikel:

Drechsel P, Stüdemann K, Niewerth M, Horneff G, Fischer-Betz R, Seipelt E, Spähtling-Mestekemper S, Aries P, Zink A, Klotsche J, Minden K. Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis – results from a jia biologic registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Aug 14. pii: kez309. doi: 10.1093/rheumatology/kez309.

Impact factor 5.149

Kongressbeiträge:

Drechsel P, Klotsche J, Niewerth M, Horneff G, Minden K: Pregnancy outcomes in partners of DMARD exposed men with juvenile idiopathic arthritis – an observational study: Poster at ACR-conference 2018. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/pregnancy-outcomes-in-partners-of-dmard-exposed-men-with-juvenile-idiopathic-arthritis-an-observational-study/>

P.Drechsel, J.Klotsche, M.Niewerth, G.Horneff, K.Minden: Pregnancy outcomes in dmard exposed patients with juvenile idiopathic arthritis – results of the biologic register jumbo: oral abstract presentation at EULAR-conference 2018.URL: <http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?view=1&c=a&searchfor=P.%20Drechsel&item=2018OP0013>

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Kirsten Minden für Ihre exzellente Betreuung und die Möglichkeit in Ihrer Arbeitsgruppe diese Promotion durchführen zu können. Für die wertvolle Zusammenarbeit mit ihr bin ich sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Frau Martina Niewerth und Herrn PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche, die mich mit wertvollen Ideen und statistischer Zuarbeit stetig unterstützt haben.

Frau Katrin Stüdemann, Nadine Grösch, Cornelia Stamme-Schäfer, Karin Weber und Dr. rer. nat. Susann Schweizer danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung und Hilfe während der täglichen Arbeit. Nicht zuletzt gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe JuMBO des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin für die freundliche Atmosphäre und gute Zusammenarbeit.

Ein liebevoller Dank geht zuletzt an meine beiden Söhne Florian und Adam und meinen Mann Johannes Drechsel.