

DFP-Literaturstudium

Schwangerschaft und Rheuma

In der Vergangenheit verzichteten viele junge Frauen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen aufgrund der oft hochaktiven Grunderkrankung auf die Verwirklichung eines Kinderwunsches. Heute, in Zeiten der Biologika-Therapie und der zahlreichen Möglichkeiten, eine Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, ergeben sich für Betroffene neue Perspektiven.

Von Dr. Lisa Maria Hütter und Dr. Klara Rosta

› Aufgrund der neuen therapeutischen Möglichkeiten sind wir von ärztlicher Seite gefordert, uns mit diesem wichtigen Lebensthema auseinanderzusetzen. Noch wissen auch Angehörige von Gesundheitsberufen oft zu wenig über das Thema. Patientinnen, die nachfragen, erhalten deshalb immer wieder divergierende Antworten, die sie verunsichern. Kinderwunsch-Patientinnen würden meist lieber starke Schmerzen oder eine höhere Krankheitsaktivität in Kauf nehmen, um ihr Kind nicht zu gefährden. Heute gilt jedoch als gesichert, dass einerseits die weitverbreitete mütterliche Aufopferungsbereitschaft und andererseits Verunsicherung und Angst von therapeutischer Seite sogar kontraproduktiv sind.

Sowohl für die Fertilität als auch für die Komplikationsrate rund um die Schwangerschaft ist es entscheidend, dass die Krankheitsaktivität der Mutter mittels rheumatologischer Basistherapie und supportiver Maßnahmen gut kontrolliert ist. Dabei ist die Schnittstelle zwischen Rheumatologie und Gynäkologie besonders wichtig. Dieser Artikel verbindet daher die wichtigsten internistisch-rheumatologischen und gynäkologisch-geburtshilflichen Aspekte. Ziel ist ein Leitfaden zum Thema Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Patientinnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen, der beide Disziplinen umfasst.

Eine gedankliche Barriere, die viele Ärztinnen davon abhält, eine professionelle Therapie entsprechend den internationalen Leitlinien zu verordnen, ist die Angst vor juristischen Konsequenzen. Stichwort: Kunstfehler und Arzthaftung. Bereits im Winter 2016 wurde erstmals von der europäischen rheumatologischen Gesellschaft (EULAR – European League Against Rheumatism) ein Konsensus-Papier zu diesem Thema veröffentlicht.¹ Dieses ist das Ergebnis langjähriger internationaler Kooperation und der Analyse von Schwangerschaftsregistern, welche die Schwangerschafts- und Krankheitsverläufe Tausender Patientinnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen über Jahre hinweg dokumentierten.

Um diese Empfehlungen in die Praxis zu tragen, hat sich auch in Österreich eine fächerübergreifende Initiative gebildet. Unter dem Dach der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) wurde ein interdisziplinärer Arbeitskreis gegründet, der aus Expertinnen der Fächer Rheumatologie, Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Embryologie besteht.*

Präkonzeptionelle Beratung

Fertilität. Frauen mit rheumatischen Erkrankungen bekommen weniger Kinder als gesunde Frauen. Dafür sind mehrere Faktoren verantwortlich: persönliche Entscheidungen, seltener Geschlechtsverkehr, verminderte Fertilität, Angst vor Medikamenteneinnahme oder eine aktive Grunderkrankung.

Doch je nach Erkrankung unterscheiden sich die Voraussetzungen deutlich: Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsoA), Gelenksbeteiligung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder axialer Spondylarthropathie (SpA) haben prinzipiell eine durchschnittliche Fertilität, brauchen jedoch öfters mehr Zeit bis zur Konzeption. 25 Prozent der Patientinnen mit RA benötigen länger als zwölf Monate, um schwanger zu werden. Zum Vergleich: In der gesunden Kontrollgruppe liegt diese Subfertilitätsrate bei 15,6 Prozent.² Bei Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) ist die Fertilität nicht beeinträchtigt.³

Erfolgsfaktor Interdisziplinarität. Die besondere Stärke einer professionellen Betreuung bei Schwangeren mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen liegt in der gemeinsamen Beratung durch eine Rheumatologin und eine Gynäkologin (siehe dazu Tab 1). Grundsätzlich sollten folgende Prinzipien beachtet werden, um den Schwangerschaftsverlauf optimal zu gestalten:

- Wichtig ist eine ausreichende Folsäuresubstitution: Patientinnen nach Methotrexat-Therapie oder unter laufender Sulfasalazin-Therapie benötigen eine deutlich höhere Folsäuresubstitution (0,8–1 mg/täglich). Die Substitution sollte bereits vier bis zwölf Wochen vor Beendigung der Verhütung beginnen. Außerdem sollte die Folsäureeinnahme über die gesamte Schwangerschaft fortgesetzt werden.
- Weitere modifizierbare Faktoren, die den Schwangerschaftsverlauf und das Outcome günstig beeinflussen, sind eine adäquate Gewichtskontrolle, eine gesunde und ausgewogene Ernährung und der Verzicht auf Nikotin. Zusätzlich ist aufgrund des erhöhten Risikos für Osteoporose die Überprüfung des Serum-Vitamin-D-Spiegels sinnvoll.
- Dazu kommt die konsequente Überprüfung des Impfstatus inklusive Antikörper-Titer. Liegt kein sicherer Impfschutz gegen Varizellen, Röteln, Masern, Mumps



Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Rheumatologie

Lecture Board:
Dr. Antonia Puchner (Wien), OÄ Dr. Judith Sautner (Stockerau)

und Pertussis vor, sollte die Patientin, noch bevor sie Immunsuppressiva erhält, mittels Lebendimpfung geimpft werden. Erst einen Monat nach der Impfung darf die Verhütung abgesetzt werden. Die Gripeschutzimpfung (Totimpfstoff) ist grundsätzlich in der Schwangerschaft empfohlen und sollte möglichst im zweiten Trimenon verabreicht werden.

Sichere Kontrazeption ist möglichst nebenwirkungsarm

Eine sichere Kontrazeption ist vor allem bei Frauen essenziell, die unter einer hohen Krankheitsaktivität leiden oder potenziell teratogene Immunsuppressiva erhalten.

Unabhängig von der gewählten Verhütungsmethode ist bei wechselnden Sexualpartnern die Verwendung von Kondomen anzuraten, da nur sie vor der Ansteckung mit Geschlechtskrankheiten sowie HIV und Hepatitis C schützen, welche unter laufender Therapie mit Immunsuppressiva fulminant verlaufen könnten. In Kombination mit Spermiziden beträgt der Pearl-Index von Kondomen 2,5 Prozent.

Die Kupferspirale kann allen Patientinnen angeboten werden, sofern keine gynäkologische Kontraindikation vorliegt. Ebenso gehören Levonorgestrel-haltige Spiralen zu den sicheren Optionen bei Patientinnen mit SLE und APLAS (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom), weil sie ein geringes Thromboserisiko bergen, aber zugleich eine gute Blutungskontrolle im Falle einer Hypermenorrhoe gewährleisten.

Hormonelle Kontrazeption (orale Pille, Vaginalring, transdermales Pflaster) kann bei Patientinnen mit stabiler Krankheit ohne APLAS und bei geringem Thromboserisiko verwendet werden. Die Sicherheit der kombinierten Pille (Östrogen plus Gestagen) und Progestin-only-Pille bei SLE-Patientinnen mit stabiler Erkrankung und negativem Antiphospholipid-Antikörper-Status wurde in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) nachgewiesen.^{4,5} Das Thromboserisiko steigt jedoch, wenn weitere Risikofaktoren (Alter >40, Adipositas, Rauchen, positive Familienanamnese für Thrombosen) vorliegen.⁶

Bei Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern, gleich ob ein thrombotisches Ereignis stattgefunden hat

Tab. 1

Was ist in der präkonzeptionellen Beratung bei Frauen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zu beachten?

Allgemeine präkonzeptionelle Beratung			
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: Mütterliches Alter, BMI, Nikotin, Alkohol, Drogenabusus, Schilddrüsenfunktion, Hypertonie, Diabetes, Thrombosen oder andere Erkrankungen • Impfstatus (Masern/Mumps/Röteln-Titer): Lebendimpfungen VOR Immunsuppressiva 		
Krankheitsaktivität	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsaktivität überprüfen/stabilisieren (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität für 6 Monate empfohlen) 		
Kontrazeption	<ul style="list-style-type: none"> • Effektive Kontrazeption bis zur Remission und/oder nach Therapieumstellungen 		
Substitution	<ul style="list-style-type: none"> • Folsäure-Substitution mit 0,4mg/Tag 4–12 Wochen präkonzeptionell <ul style="list-style-type: none"> – Bei St. p. Methotrexat-Einnahme: bis zur 12. SSW – Bei laufender Salazopyrin-Therapie 0,8–1mg/Tag während der gesamten Schwangerschaft • Jod-Substitution: 260µg/Tag (unter Schilddrüsenfunktions-Kontrolle) 		
Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamte medikamentöse Therapie überprüfen hinsichtlich Kontraindikationen in der Schwangerschaft Cave: NSAR ab 28. SSW, kumulative Glukokortikoiddosis, ACE-Hemmer, Marcoumar 		
Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Screening auf Anti-Phospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans mit Bestätigungstest, IgG oder IgM Antikörper gegen β2-Glycoprotein und Cardiolipin) plus Thrombose bzw. Schwangerschaftskomplikationen, Abort-Anamnese/Frühgeburts aufgrund einer Präeklampsie/Eklampsie oder Plazentainsuffizienz • Screening auf antinukleäre Antikörper (ANA) gegen Ro/La (SSA/SSB) 		
Spezielle präkonzeptionelle Beratung			
Rheumatoide Arthritis (RA)	Spondylarthropathie, Psoriasis-Arthritis, Gelenkbeteiligung bei CED	Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	Sjögren-Syndrom
Therapieplan/Optionen bei Verschlechterung		SS-A (Ro)/SS-B (La)-Antikörper: Spezielle Beratung über Gefahr des neonatalen Lupus und Therapieempfehlung zu Risikominimierung	
Aktive Erkrankung assoziiert mit Frühgeburtslichkeit und niedrigem Geburtsgewicht		Aktive Erkrankung assoziiert mit Frühgeburtslichkeit und niedrigem Geburtsgewicht Präeklampsie – Risiko-Stratifizierung und Prophylaxe	
Geburtsmodus Meist vaginale Geburt möglich – cave v.a. bei juveniler idiopathischer Arthritis: Hüftbeweglichkeit entscheidend (aktive Coxitis, höhergradige Coxarthrose, St. p. Hüft-TEP)	Geburtsmodus Wirbelsäulen-Bildgebung (Stabilität?) und Hüftbeweglichkeit entscheidend (aktive Coxitis, höhergradige Coxarthrose, St. p. Hüft-TEP)	Organbeteiligung? Herzecho, C/P, Lungenfunktion Labor: CRP, Senkung, BB, NFP, LDH, CK, LFP, Komplementverbrauch? (C3, C4 oder CH50), Antikörper-Status Harnstatus: Albumin/Kreatinin und Protein/Kreatinin Ratio im Spontanharn, Sediment (Glomerulonephritis?)	

Quelle: Hütter und Rosta

oder nicht, ist der Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva aufgrund des erhöhten Thromboserisikos kontraindiziert.⁷ Depot-Gestagen-Präparate sind aufgrund des erhöhten Osteoporoserisikos bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen zu vermeiden.⁸

Rheumatologische Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit

Auch bei gesunden Eltern ohne Einnahme von Medikamenten treten in 15 bis 20 Prozent der Schwangerschaften Frühaborte und bei zwei bis fünf Prozent der Neugeborenen Fehlbildungen auf. Diese statistischen Tatsachen sollten wir Therapeutinnen uns selbst und den betroffenen Frauen in der Aufklärungsarbeit vor Augen halten.

Die wichtigste Voraussetzung für eine rasche Konzeption und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf ist die klinische und laborchemische Remission der Grunderkrankung.⁹ Mittlerweile wurde für mehrere konventionelle (cDMARDs) und biologische DMARDs (bDMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs) mittels großer Registerstudien nachgewiesen, dass kein zusätzliches Risiko für Fehlbildungen und Aborte besteht. Dennoch ist es bei Frauen im reproduktiven Alter wichtig, dass bereits vor Einstellung auf eine immunsuppressive Therapie mittels cDMARD oder bDMARD an einen möglichen Kinderwunsch gedacht wird.

Sehr wohl zu Komplikationen und Nebenwirkungen kann die Dauertherapie mit NSAR (nicht steroidale Antirheumatika) und Glukokortikosteroiden führen. Diese wurden früher bei Kinderwunsch und Schwangerschaft aus Unsicherheit bezüglich des teratogenen Risikoprofils von vielen DMARDs bevorzugt verwendet. NSAR und Glukokortikoide sind allerdings nur symptomatische Therapien: sie verhindern weder die Progression der entzündlichen Gelenkerkrankungen, noch sind sie harmlos in Bezug auf ihre Nebenwirkungen. Trügerisch ist, dass vor dem Einsatz von konventionellen (cDMARDs) oder Biologika (bDMARDs) ein Aufklärungsbogen unterzeichnet werden muss, jedoch nicht vor dem Einsatz symptomatischer Therapien.

NSAR nur zur rechten Zeit. Die nicht selektiven Cyclooxygenasehemmer sind a priori nicht teratogen, wie größere epidemiologische Studien gezeigt haben. Da für Ibuprofen und Diclofenac die meisten Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft vorliegen, sollten diese primär verwendet werden. Jedoch verzögert der Einsatz von NSAR den Eintritt der Schwangerschaft.

Im ersten Trimenon können NSAR in aktiven Krankheitsphasen problemlos gegeben werden. Doch ab dem zweiten Trimenon wirken sie sich durch ihre Hemmung der Prostaglandinsynthese auf die renale Durchblutung des Feten aus. Die konsekutive Reduktion der fetalen Urinproduktion kann zu einem Oligohydramnion führen, was jedoch innerhalb von ein bis vier Tagen meist reversibel ist.¹⁰

Ab der 27. Schwangerschaftswoche (SSW) sind NSAR kontraindiziert, da sie einen konstringierenden Effekt auf den Ductus arteriosus Botalli ausüben. Dieser Effekt ist dosisabhängig und wird bei fortgeschrittener Schwangerschaft wahrscheinlicher. Bei frühzeitigem fetalem Verschluss des Ductus arteriosus kann eine fetale pulmonale Hypertonie mit anschließendem Rechtsherzversagen beim Neugeborenen entstehen.¹¹ Entwarnung kann für die Salicylate wie Thrombo-ASS gegeben werden. Niedrig dosiertes Aspirin (75–100 mg) hat keinen Effekt auf den Ductus arteriosus Botalli (Quelle: embryotox.de). Studien dazu waren richtungsweisend, denn manchmal ist gerade bei rheumatischen Erkrankungen mit begleitendem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom die Therapie mit Aspirin (Thrombo-ASS[®]) notwendig, und zwar auch in der Spätschwangerschaft.

Ein sicheres, jedoch niedrig potentes Analgetikum für die Spätschwangerschaft ist Paracetamol (1–4g/Tag). Bei aktiver Arthritis bewährt sich in der Praxis auch die Gelenksinfiltration mit Instillation von Lokalanästhetika und einer geringen Glukokortikoiddosis.

Glukokortikosteroide in einer Dosis von >7,5 mg täglich behindern die Fertilität¹², indem sie zu einer vorübergehenden Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophyse-Ovarialachse führen.¹³ Zusätzlich ist zu bedenken, dass bei Frauen mit metabolischen Risikofaktoren und hoher kumulativer Steroiddosis ein gesteigertes Risiko für einen Gestationsdiabetes vorliegt. Unter Glukokortikosteroid-Therapie kann sich eine präexistente arterielle Hypertonie zusätzlich verschlechtern.

DMARD-Therapie: Information statt Angst. Ziel ist ein „gemeinsames Entscheiden“ von informierter Patientin und fachkundiger Therapeutin nach Nutzen-Risiko-Abwägung. Als Entscheidungshilfe kann entsprechend der EULAR Empfehlung die Einteilung der Medikamente erfolgen (siehe Tab. 2).

Medikamente, die abgesetzt werden müssen. Während Methotrexat und CellCept[®] bis zu drei Monate vor Konzeption



DMARDs rund um die Schwangerschaft

Tab. 2

Perikonzeptionell in der Schwangerschaft und Stillzeit möglich	Kontraindiziert	Unklare Datenlage
<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Imurek[®]) • Chloroquin (Resochin[®]) • Hydroxychloroquin (Quensyl[®]) • Sulfasalazin (Salazopyrin[®]) • Adalimumab (Humira[®]) • Infliximab (Remicade[®]) • Etanercept (Enbrel[®]) • Certolizumab (Cimzia[®]) • Cyclosporin A • Tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid (Endoxan[®]) • Methotrexat • Leflunomid (Arava[®]) • Mycophenolat Mofetil (CellCept[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Golimumab (Simponi[®]) • Abatacept (Orencia[®]) • Ustekinumab (Stelara[®]) • Rituximab (Mabthera[®]) • Tocilizumab (RoActemra[®]) • Apremilast (Otezla[®]) • Secukinumab (Cosentyx[®])

Quelle: Modifiziert nach „The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation“ von Götestam Skorpen C et al., erschienen in Ann Rheum Dis, 2016

eingegenommen werden können, muss Arava® aufgrund seiner langen Halbwertszeit bereits 24 Monate vor Konzeption abgesetzt werden. Bei dringendem Kinderwunsch trotz Leflunomid-Therapie oder bereits eingetretener Schwangerschaft kann ein Wash-out mittels Cholestyramin erfolgen.

Medikamente, die perikonzeptionell in der Schwangerschaft und während der Stillzeit als sicher gelten. In diese Gruppe fallen Salazopyrin, Antimalarika wie Resochin® oder Quensyl® und Azathioprin (Imurek®).

Salazopyrin® oder andere 5-ASA-Präparate werden häufig bei entzündlichen Gelenkerkrankungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen verwendet. Sie können problemlos während Konzeption, Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden.¹⁴ Für Kollagenosen wie den systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder das Sjögren-Syndrom sind Antimalarika (Resochin®, Quensyl®) die etablierten Therapien in der Schwangerschaft.¹⁵ **Eine relativ neue Erkenntnis ist, dass Antimalarika in vielen Fällen nicht nur günstig auf den Krankheitsverlauf der Mutter wirken, sondern im Falle von positiven Anti-Ro(SS-A)- und Anti-La(SS-B)-Antikörpern auch das Risiko für das ungeborene Kind vor lebensbedrohlichen Komplikationen – wie etwa einem kongenitalen AV-Block – reduzieren können.**¹⁶ Häufig sind diese Präparate aufgrund ihrer relativ niedrigen Potenz jedoch nicht ausreichend, um die Krankheitsaktivität der Mutter unter Kontrolle zu bringen.

TNF-Alpha-Blocker: Es gibt schwerwiegende Krankheitsverläufe von rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondylarthropathie oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die eine intensiviertere Therapie mittels TNF-Alpha-Blockern erfordern. Früher war es Usus, Frauen generell von der Einnahme von Biologika während der Konzeption, der Schwangerschaft oder der Stillzeit abzuraten.

Seit der Veröffentlichung der zahlreichen Registerdaten ist klar, TNF-Alpha-Blocker führen zu keinem erhöhten Sicherheitsrisiko für Aborte oder kindliche Missbildungen im Vergleich zu Schwangeren ohne TNF-Alpha-Blocker-Therapie. Certolizumab und Etanercept können während der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden. Das gilt auch nach der 20. Schwangerschaftswoche, da beide Präparate aufgrund ihrer immunologischen Struktur kaum über die Plazenta zum Fetus gelangen. Gelenksentzündungen werden prinzipiell durch alle TNF-A-Hemmer unterdrückt, während Uveitiden und entzündliche Darmerkrankungen nur auf monoklonale TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab) ansprechen. Infliximab und Adalimumab sollen jedoch – wenn möglich – nur bis zur 20. SSW verwendet werden, da es danach zu einem hohen diaplazentaren Transport kommt und hohe fetale Serum-Konzentrationen resultieren.^{17,18,19} Vorsicht ist daher bei der Rota-Virus-Lebendimpfung für Neugeborene geboten, die dementsprechend auf mindestens sechs Monate nach Letztgabe des TNF-Alpha-Blockers verschoben werden müsste.

Management der Schwangerschaft

Während die Rheumatologin sich auf die Grunderkrankung vor und während der Schwangerschaft konzentriert, ist die Gynäkologin auf die feto-maternale Einheit (fetomaternal unit) und die Planung der Entbindung fokussiert.

Sonderform Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APLAS). APLAS kann als primäre Erkrankung oder sekundär bei rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei SLE, auftreten. Zu den potenziellen Schwangerschaftskomplikationen zählen (rezidivierende) Frühaborte, ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie,

HELLP-Syndrom und thromboembolische Ereignisse wie venöse und arterielle Thrombosen inkl. Amaurosis fugax und Insulte.²⁰

Für eine erfolgreiche präkonzeptionelle Beratung ist es entscheidend, dieses Syndrom rechtzeitig zu erkennen. Anamnestisch wichtig sind Fragen nach einer positiven Thromboseanamnese oder bereits stattgehabten Schwangerschaftskomplikationen wie intrauterinen Fruchttod, Früh- oder Spätaborte.²¹ Therapeutisch werden beim APLAS in der Schwangerschaft Thrombozyten-Aggregationshemmer wie ThromboASS® und niedermolekulare Heparine eingesetzt.

Präeklampsie. Bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen kommt es häufig zu einer gestörten Plazentation, wobei der Pathomechanismus der Präeklampsie ähnlich ist. Die inadäquate Umwandlung der uterinen Spiralarterien führt zur Plazentaischämie und triggert eine systemische inflammatorische Antwort mit generalisierter endothelialer Dysfunktion.²²

Eine placentare Dysfunktion im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen, vor allem bei SLE, kann zu erhöhter Abortrate, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, intrauterinem Fruchttod und intrauteriner Wachstumsretardierung führen.

Daher ist es oft nötig, sich für eine verfrühte Geburtseinleitung oder eine Sectio zu entscheiden. Eine Risiko-Stratifizierung für Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz sollte zwischen der elften und dreizehnten SSW erfolgen. Bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz ist eine Prophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin (100–150mg) sinnvoll.²³

Eine Herausforderung ist es, zwischen Präeklampsie und einer aktiven Lupusnephritis zu unterscheiden. Neben den Lupus-Aktivitätsmarkern C3, C4 sowie Anti-dsDNA sollte auf Leberwerte, das Ausmaß der Proteinurie und den Blutdruck geachtet werden. In der klinischen Routine wird der sflt1/plgf-Quotient genutzt, um eine drohende oder emittente Präeklampsie zu bestätigen.

Schwangerschaft bei SLE mit schwerem Verlauf. Bei aktiver schwerer Erkrankung mit SLE ist die Frühgeburtlichkeit mit 58 Prozent (vs. acht Prozent in der Kontrollgruppe) deutlich erhöht. Bei pulmonaler, neurologischer und renaler Beteiligung ist eine Schwangerschaft prinzipiell kontraindiziert, da in diesem Fall die Mortalität der Schwangeren 20-fach erhöht ist.²⁴ Bei milden Verlaufsformen besteht a priori keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft. Zuvor sollte jedoch eine klinische Remission für sechs Monate angestrebt werden.

SSA-/SSB-Antikörper: erhöhtes Risiko für neonatalen kongenitalen AV-Block. Bei Schwangeren mit SSA-/SSB-Antikörpern im Rahmen eines Sjögren-Syndroms oder SLE besteht ein Risiko von zwei Prozent für das Auftreten eines fetalen AV-Blocks. In der Folgeschwangerschaft liegt das Risiko für ein neuerliches Auftreten bei 20 Prozent und steigt damit drastisch an. Die kardialen Veränderungen im Rahmen des neonatalen Lupus führen zu erhöhter kindlicher Morbidität und Mortalität. Kinder mit totalem AV-Block bekommen in der Regel einen Herzschrittmacher. Damit liegt das Langzeitüberleben zwischen 87 und 95 Prozent. Bisher liegt jedoch keine kontrollierte, prospektive Studie zur Therapie des kongenitalen AV-Blocks vor. Daher ist die Prophylaxe umso wichtiger: Eine retrospektive Studie mit 201 Schwangeren mit SLE zeigte, dass Hydroxychloroquin das Risiko für kongenitalen AV-Block um 50 Prozent reduziert.²⁵ Zusätzlich sind ein wöchentliches Bradykardie-Screening und eine fetale Echokardiographie im Zeitraum zwischen der 16. und

28. SSW empfohlen. Postpartal sollte ein EKG des neugeborenen Kindes abgeleitet werden.

Intrauterine Wachstumsretardierung. Das Risiko für eine fetale Wachstumsretardierung ist bei Müttern mit jeglichen rheumatischen Erkrankungen erhöht. Zusätzlich zum empfohlenen Ersttrimester-Screening und Organ-screening sind sonographische Kontrollen in monatlichen Abständen bis zur Geburt empfehlenswert, da eine Minder-versorgung (Dopplersonographie) oder Wachstumsretardierung (Biometrie) so früh wie möglich erkannt werden sollte. Letztendlich hilft uns eine intensivierete Überwachung der fetoplazentaren Unit, den optimalen Zeitpunkt und den adäquaten Modus für die Entbindung zu finden.²⁶

Die Geburt

Grundsätzlich beeinflussen rheumatische Erkrankungen den Geburtsprozess nicht. Eine vaginale Geburt sollte, falls keine geburtshilfliche Kontraindikation vorliegt, auch bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen möglich sein. Bei eingeschränkter Hüftgelenkbeweglichkeit oder einer akuten Sakroiliitis muss eine individuelle Evaluierung erfolgen. Die Planung der Geburtshilfe sollte fetale Faktoren wie zum Beispiel Zeichen eines intrauterinen Wachstumsstillstandes, einer Zentralisierung des fetalen Kreislaufs oder einer drohenden intrauterinen Asphyxie miteinbeziehen. Das Geburtsmanagement sollte frühzeitig und interdisziplinär festgelegt werden: vor allem bei speziellen Faktoren wie laufender Antikoagulation oder vorliegender Thrombozytopenie. Um die Voraussetzungen für eine problemlose Geburt bei einer Risiko-Patientin zu schaffen, kann die Planung einer Sectio oder einer terminisierten Geburtseinleitung vorteilhaft sein. Bei einer hohen kumulativen Kortikosteroid-Dosis während der Schwangerschaft muss die Gefahr einer akuten Nebenniereninsuffizienz (Addison-Krise) durch die akute Stresssituation Geburt beachtet werden. Daher ist eine peripartale Gabe von Hydrocortone zu erwägen.

Wochenbett

Grundsätzlich sind die Medikamente, die während der Schwangerschaft erlaubt sind, auch im Wochenbett und beim Stillen zulässig. Für TNF-Alpha-Blocker, vor allem für Certolizumab, wurde gezeigt (CRADLE-Studie), dass die Substanz in der Muttermilch kaum nachgewiesen werden kann.²⁷ Aufgrund der hormonellen und immunologischen Veränderungen nach der Entbindung haben Patientinnen mit RA und SpA ein erhöhtes Risiko für einen postpartalen Krankheits-schub. Daher sollten eine frühzeitige Kontrolle der Krankheitsaktivität und ggf. eine Therapieanpassung erfolgen. Die Aktivität des SLE sollte postpartal nach sechs, zwölf und 24 Wochen überprüft werden. Aufgrund der Thromboseneigung im Wochenbett muss bei Patientinnen mit APLAS an die Weiterverordnung der Antikoagulation gedacht werden. <<

*Arbeitskreis für Reproduktion und Fertilität bei rheumatischen Erkrankungen, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, E-Mail-Kontakt: antonia.puchner@meduniwien.ac.at

1 Götestam Skorpen C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 2 Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 3 Götestam Skorpen C, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen KÅ, Palm Ø, Koksvik HSS, Jakobsen B, Wallenius M. Women with systemic lupus erythematosus get pregnant more easily than women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 4 Petri M, Hearsh-Holmes M et al. Combined Oral Contraceptives in

Women with Systemic Lupus Erythematosus, *N Engl J Med*, 2005; 5 Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 6 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone*. Geneva: World Health Organization, 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf; 7 Urbanus RT, Siegerink B, Roest M et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009; 8:998–1005; 8 Sammaritano LR et al. Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. (2014); 9 deMan YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008; 10 Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy*. 2006; 11 Moise KJ Jr Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 12 Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum. Dis.* 2014; 13 Saketos M, Sharma N, Santoro nF. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod.* 1993; 14 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reproductive toxicology*. 2008; 15 Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reproductive toxicology*. 2013; 16 Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiology in review*. 2014; 17 Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:951–8; 18 Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014; 19 Kelly O, Hartery K, Boland K et al. TNF alpha inhibitor use in pregnancy: Experience in a European cohort. *J Crohn's Colitis* 2014; 20 Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicenter retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014; 21 Alijotas-Reig J, Bertero MT et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2015; 22 Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Sep;213(3):268–77. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.026. Epub 2015 Mar 17; 23 Baschat, Ahmet A et al. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014; 24 Clowse M et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008; 25 Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La, antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.*, 2010; 26 Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A. And for the TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015; 27 Clowse ME, Hale TW et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017



Autoren:
Dr. Lisa Maria Hütter, 2. Medizinische Abteilung und Zentrum für rheumatische Erkrankungen, Krankenhaus Hietzing mit neurolog. Zentrum Rosenhügel

Dr. Klara Rosta, Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde der MedUni Wien

DFP ...in jeder Ausgabe von CliniCum
LITERATUR

So machen Sie mit: Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist erforderlich, dass Sie vier der sechs Fragen richtig beantworten.

Zwei DFP-Punkte werden bei positiver Beantwortung angerechnet.

Fax & Post: Schicken Sie diese Seite bitte per Fax (01/54600-50634) oder Post an: Redaktion CliniCum, Grünbergstraße 15, Stiege 1, 1120 Wien bzw. per E-Mail an dfp@medizin-medien.at.

Gültig bis: 07/2021

Einsendeschluss: 30. November 2018 (für Fax, Post, E-Mail)

Internet: Dieser Artikel steht ab sofort auch ONLINE auf der Verlagsplattform über den Link www.medonline.at/cc-dfp070818 zur Verfügung.

Teilnahmebestätigung per E-Mail! Ihre Teilnahmebestätigung ist downloadbar auf www.meindfp.at, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben und den Test online gemacht haben. So Sie per Post, Fax oder E-Mail mitgemacht haben, wird Ihnen die Bestätigung per E-Mail zugeschickt. Für den Bearbeitungszeitraum von zirka acht Wochen ab Einsendeschluss bitten wir um Verständnis, da Ihre Antworten erst in den Computer eingegeben werden müssen.

Die richtigen Lösungen werden nach Einsendeschluss auf Wunsch per E-Mail zugesandt. Zusendungen per Post können Sie unter Angabe Ihres Namens, des DFP-Themas und der jeweiligen Ausgabe bei dfp@medizin-medien.at anfordern.

Mit Ihrer Teilnahme akzeptieren Sie unsere AGB und erklären sich damit einverstanden, dass die von Ihnen übermittelten personenbezogenen Daten für die Durchführung und Abwicklung verwendet und, wie in der Datenschutzerklärung ersichtlich, verarbeitet werden. Die AGB und Datenschutzerklärung der Medizin Medien Austria GmbH finden Sie auf medonline.at DVR-Nr.: 4007613

Ich habe kein DFP-Fortbildungskonto.
 Ich habe ein DFP-Fortbildungskonto.
Dann buchen wir Ihre DFP-Punkte automatisch!
Dazu brauchen wir nur Ihre ÖÄK-Arztnummer:

-

Ich möchte meine Teilnahmebestätigung per Post erhalten.
 (Bitte geben Sie unten Ihre Anschrift an.)
 Ich bestelle den kostenlosen medonline-Newsletter.

Meine E-Mail-Adresse

Bitte gut leserlich ausfüllen:

Name

Anschrift

PLZ/Ort Telefon

Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
 Facharzt/Fachärztin für
 Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom
 Altersgruppe <30 31-40 41-50 51-60 >60

Beurteilung der Fortbildungsarbeit:	sehr		gar nicht		
	1	2	3	4	5
Beinhaltet die Arbeit für Sie neue Erkenntnisse?					
Ist der Inhalt für Ihre Praxisarbeit relevant?					

Schwangerschaft und Rheuma CliniCum 7-8/2018

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben!)

- 1. Ausreichende Folsäuresubstitution für Patientinnen unter laufender Sulfasalazin-Therapie bedeutet? (1 Richtige)**
 - a) 0,4mg Folsäure täglich vier bis zwölf Wochen vor Beendigung der Verhütung bis Ende der Schwangerschaft
 - b) 5mg Folsäure täglich bis Anfang des zweiten Trimenons
 - c) 0,8-1mg Folsäure täglich präkonzeptionell vier bis zwölf Wochen vor Beendigung der Verhütung und während der gesamten Schwangerschaft
 - d) Folsäuresubstitution ist unwichtig

- 2. Die wichtigsten Voraussetzungen für eine Konzeption und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf sind? (2 Richtige)**
 - a) die klinische Remission der Grunderkrankung
 - b) die laborchemische Remission der Grunderkrankung
 - c) das Absetzen der Basismedikamente
 - d) die Einnahme von Schwangerschaftsvitaminen

- 3. APLAS-bedingte potenzielle Schwangerschaftskomplikationen? (2 Richtige)**
 - a) (rezidivierende) Frühaborte und intrauteriner Fruchttod.
 - b) erhöhtes Risiko für Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse
 - c) Zervixinsuffizienz
 - d) Cholestase

- 4. Wie hoch ist das Risiko für einen fetalen AV-Block bei SSA/SSB-Antikörpern ohne neonatalen Lupus in der Anamnese? (1 Richtige)**
 - a) 2 Prozent
 - b) 20 Prozent
 - c) 50 Prozent
 - d) 30 Prozent

- 5. DMARDs, die perikonzeptionell in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sind? (1 Richtige)**
 - a) Azathioprin (Imurek[®]), Chloroquin (Resochin[®]), Hydroxychloroquin (Quensyl[®]), Sulfasalazin (Salazopyrin[®])
 - b) Adalimumab (Humira[®]), Infliximab (Remicade[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Certolizumab (Cimzia[®]), Cyclosporin A, Tacrolimus
 - c) Cyclophosphamid (Endoxan[®]), Methotrexat, Leflunomid (Arava[®]), Mycophenolat Mofetil (CellCept)
 - d) Golimumab (Simponi[®]), Abatacept (Orencia[®]), Ustekinumab (Stelara[®]), Rituximab (Mabthera[®]), Tocilizumab (RoActemra[®]), Apremilast (Otezla[®]), Secukinumab (Cosentyx[®])

- 6. Niedrig dosierte Aspirin-Gabe (100-150mg) in der Schwangerschaft ... (2 Richtige)**
 - a) ... ist kontraindiziert
 - b) ... hat keinen Effekt auf den fetalen Ductus arteriosus Botalli
 - c) ... ist bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz sinnvoll
 - d) ... ist für alle Schwangeren mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen empfohlen

Anzahl der richtig beantworteten Fragen: