

Lehrziel:

Nachdem Sie dieses Literaturstudium absolviert haben,

- ▶ wissen Sie, dass eine niedrige Krankheitsaktivität eine entscheidende Voraussetzung für einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf ist.
- ▶ werden Sie Sicherheit bekommen, welche Medikamente rund um die Schwangerschaft empfohlen oder kontraindiziert sind.
- ▶ erkennen Sie die schwangerschaftsassozierten Risikokonstellationen bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen und können vorbeugend bzw. therapeutisch eingreifen.
- ▶ kennen Sie zuverlässige und komplikationsarme Verhütungsmittel für Patientinnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen.

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Lisa Maria Hütter und Carmen Zwick

Einleitung

Entzündlich rheumatische Erkrankungen betreffen viele junge Frauen im reproduktiven Alter. In der Vergangenheit verzichteten sie oft auf die Verwirklichung eines Kinderwunsches. Heute, in Zeiten der Biologika-Therapie und der zahlreichen Möglichkeiten, eine Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, sind wir gefordert, uns mit diesem wichtigen Lebensthema auseinanderzusetzen.

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.

Fertilität und rheumatische Erkrankungen

Frauen mit rheumatischen Erkrankungen bekommen durchschnittlich weniger Kinder als gesunde Frauen. Die Gründe sind letztlich nicht vollständig geklärt: Angst vor potenziell schädlichen Effekten der notwendigen Medikamenteneinnahme oder eine aktive Grunderkrankung mit Schmerzen und Fatigue können dazu beitragen.

Generell nimmt die Fertilität mit zunehmendem Alter ab. Daher ist es gerade für Frauen mit rheumatischen Erkrankungen wichtig, sich rechtzeitig mit dem Thema „Kinderwunsch“ auseinanderzusetzen.

Patientinnen mit rheumatoider Arthritis (RA) sind zu 25 % von Subfertilität betroffen, d. h., sie benötigen länger als 12 Monate, um schwanger zu werden. Zum Vergleich: In der gesunden

Kontrollgruppe liegt diese Subfertilitätsrate bei 15,6 %.¹ Für Subfertilität bei RA-Patientinnen wurde eine Assoziation mit Erkrankungsaktivität, höheren Prednisolon-Dosen (> 7,5 mg/Tag) und regelmäßiger NSAR-Einnahme beschrieben.²

Die Datenlage zur Fertilität von Patientinnen mit axialer Spondylarthritis (axSpA) ist heterogen, manche Studien zeigen eine normale Fertilität, andere dagegen eine verlängerte Zeit bis zur Konzeption.

NSAR können den Eisprung verzögern oder verhindern. In der industriellen Landwirtschaft werden sie vor allem in der Schweinezucht als Ovulationshemmer eingesetzt. Daher sollte bei Kinderwunsch während der Zeit des voraussichtlichen Eisprungs auf eine NSAR-Einnahme verzichtet werden.

Bei Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) ist die Fertilität nicht beeinträchtigt.³ Allerdings führt Cyclophosphamid dosisabhängig zu einer ovariellen Insuffizienz (und konsekutiver Infertilität). Daher werden bei Frauen im gebärfähigen Alter alternative Therapien bzw. Protokolle mit einer niedrigen kumulativen Cyclophosphamid-Dosis präferiert.

Reproduktionsmedizin

In Europa werden mittlerweile 2–6 % der Kinder nach reproduktionsmedizinischer Behandlung geboren. In der rezent publizierten ACR-Guideline zu „Reproduktiver Gesundheit bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen“⁴ nimmt das Thema „assisted reproductive technology“ (ART) daher bereits einen großen Stellenwert ein.

In einer dänischen Registerstudie fiel auf, dass Frauen mit RA nach einer ART-Behandlung seltener eine Lebendgeburt hatten als Frauen aus der Normalbevölkerung (OR [Odds Ratio] von 0,78; 95%-KI 0,65–0,92).⁵ Die Gründe hierfür sind noch unklar. Prinzipiell muss das krankheitsassozierte Risiko einer thrombotischen Komplikation evaluiert und dementsprechend vorge-

beugt werden (für detaillierte Algorithmen vgl. ACR-Guideline). Da SLE eine östrogensensible Erkrankung ist, geht man davon aus, dass eine hormonelle Stimulation im Rahmen einer ART die Risiken für SLE-Schübe, Hyperkoagulabilität und Thrombosen erhöht. Laut einem systematischen Review über ART in der Normalbevölkerung wurden Thromboembolien vor allem bei ovariellen Hyperstimulationssyndromen beobachtet.⁶ Daher sollte ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom bei SLE/APLAS-Patientinnen (APLAS – Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) vermieden werden, indem das ART-Protokoll angepasst und ein „Single-Embryotransfer“ bevorzugt wird.⁷ In einer retrospektiven Studie von Orquevaux et al. wurden 97 In-vitro-Fertilisationen (IVF) bei 37 SLE- oder APLAS-Patientinnen ausgewertet.⁸ Die AutorInnen stellten fest, dass IVF bei SLE/APLAS-Patientinnen sicher durchgeführt werden kann und die Erfolgsraten denen in der Normalbevölkerung ähneln (27 Schwangerschaften mit 23 Lebendgeburten). Während der ovariellen Induktion zur Oozyten-Gewinnung kam es bei 4 Patientinnen zu SLE-Schüben (3 mit Polyarthritis, 1 mit SLE-Enteri-

tis), bei 3 Patientinnen traten Thromboembolien auf. Die niedrige Komplikationsrate führten die AutorInnen auf die Tatsache zurück, dass die Patientinnen zusätzlich periprozedural und nach eingetretener Schwangerschaft von internistisch-rheumatologischer Seite engmaschig behandelt wurden. Die eingetretenen Komplikationen konnten zu großen Teilen auf fehlende Therapieadhärenz bei den betroffenen Patientinnen zurückgeführt werden.

Daher wird die internistisch-rheumatologische Begleitung einer ART insbesondere bei Patientinnen mit SLE und/oder Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) bzw. APLAS empfohlen.

Präkonzeptionelle Beratung

Grundsätzlich sollten folgende Prinzipien beachtet werden, um den Schwangerschaftsverlauf optimal zu gestalten: Der Zeitpunkt ist entscheidend. Wenn die Schwangerschaft während einer stabilen Phase (Remission oder Low Disease Activity) beginnt, so wirkt sich das sowohl günstig auf den Krankheitsverlauf als auch auf etwaige Schwangerschaftskomplikatio- ➤

Tab. 1: Was muss ich in der präkonzeptionellen Beratung bei Frauen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen beachten?

Allgemeine präkonzeptionelle Beratung	Anamnese: mütterliches Alter, BMI, Nikotin-, Alkohol-, Drogenabusus, Schilddrüsenfunktion, Hypertonie, Diabetes, Thrombosen oder andere Erkrankungen			
	Impfstatus (Masern-Mumps-Röteln-Titer) – Lebendimpfungen VOR Immunsuppressiva			
	Krankheitsaktivität überprüfen/stabilisieren (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität über 6 Monate empfohlen)			
	effektive Kontrazeption bis zur Remission und/oder nach Therapieumstellungen			
	übliche Folsäure-Substitution mit 0,4 mg/Tag 4–12 Wochen präkonzeptionell; erhöhter Folsäurebedarf in folgenden Fällen:			
	<ul style="list-style-type: none"> • bei St. p. Methotrexat-Einnahme: 1–5 mg/Tag bis zur 12. SSW • bei laufender Salazopyrin-Therapie 1–5 mg/Tag während der gesamten Schwangerschaft Jod-Substitution: 260 µg/Tag (unter Schilddrüsenfunktionskontrolle)			
Spezifische präkonzeptionelle Beratung	gesamte medikamentöse Therapie überprüfen hinsichtlich Kontraindikationen in der Schwangerschaft Cave: NSAR ab 28. SSW, kumulative Glukokortikoiddosis, ACE-Hemmer, Marcoumar®			
	Screening auf Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans mit Bestätigungstest, IgG- oder IgM-Antikörper gegen β2-Glykoprotein und Cardiolipin) plus Thrombose bzw. Schwangerschaftskomplikationen, Abort-Anamnese/Frühgeburt aufgrund einer Präeklampsie/Eklampsie oder Plazentainsuffizienz			
	Screening auf antinukleäre Antikörper (ANA) gegen Ro/La (SS-A/SS-B)			
	rheumatoide Arthritis (RA)	Spondylarthropathie, Psoriasisarthritis Gelenkbeteiligung bei CED	systemischer Lupus erythematoses (SLE)	Sjögren-Syndrom
	Therapieplan/Optionen bei Verschlechterung		SS-A-(Ro-)/SS-B-(La-)Antikörper: spezielle Beratung über Gefahr des neonatalen Lupus und Empfehlung zu Risikominimierung bzw. Früherkennung	
	aktive Erkrankung assoziiert mit Frühgeburtslichkeit und niedrigem Geburtsgewicht Präeklampsie-Risikoeinschätzung im Rahmen des Ersttrimester-Screenings		aktive Erkrankung assoziiert mit Frühgeburtslichkeit und niedrigem Geburtsgewicht Präeklampsie – Prophylaxe für SLE-Patientinnen bzw. mittels 100–150 mg T-ASS ab der 8. SSW	
Geburtsmodus vaginale Geburt meist möglich	Geburtsmodus Beweglichkeit der Hüftgelenke gut → Vaginalgeburt meist möglich	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?)		

nen aus. Empfohlen wird, unsere Patientinnen regelmäßig zu fragen, ob sie im nächsten Jahr schwanger werden wollen. Ein solches aktives Nachfragen ermöglicht einen rechtzeitigen (!) Dialog über notwendige Therapieänderungen bzw. etwaige Sorgen der Patientinnen. Für Patientinnen mit primär entzündlichem Gelenkbefall empfiehlt die EULAR eine 3–4-monatige Krankheitskontrolle unter schwangerschaftskompatiblen Medikamenten. SLE-Patientinnen sollten eine Schwangerschaft nach 6–12 Monaten inaktivem bzw. mild-moderat stabilem Krankheitsverlauf planen.⁹

Table 1 gibt einen Überblick über die Themen einer effektiven präkonzeptionellen Beratung bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen.

Bei allen Patientinnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen wird ein präkonzeptionelles Screening auf Ro-/La-Antikörper sowie Antiphospholipid-Antikörper empfohlen. Anamnestisch wichtig sind Fragen nach einer positiven Thromboseanamnese oder bereits stattgehabten Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, intrauterinem Fruchttod, Früh- oder Spätaborten. 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. Ein genereller Medikamenten-Check sollte hinsichtlich Schwangerschaftskompatibilität durchgeführt werden – als hilfreiches Tool hat sich dabei die Plattform „embryotox.de“ etabliert. Wichtig ist zudem eine ausreichende Folsäuresubstitution: Patientinnen nach Methotrexat-Therapie oder unter laufender

Sulfasalazin-Therapie benötigen eine deutlich höhere Folsäuresubstitution (1–5 mg täglich). Die Substitution sollte idealerweise 12, mindestens jedoch 4 Wochen vor Beendigung der Verhütung beginnen. Außerdem sollte im Falle einer Sulfasalazin-Therapie die Folsäureeinnahme über die gesamte Schwangerschaft fortgesetzt werden.

Dazu kommt die konsequente Überprüfung des Impfstatus inklusive Antikörper-Titer. Liegt kein sicherer Impfschutz gegen Varizellen, Röteln, Masern, Mumps 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 Influenza-Schutzimpfung wird in der Schwangerschaft empfohlen, da Schwangere mit Influenza ein erhöhtes Komplikations- und Hospitalisierungsrisiko tragen. Sie sollte möglichst im 2. Trimenon verabreicht werden – bei unmittelbar bevorstehender Grippeperiode kann aber auch bereits im 1. Trimenon geimpft werden.

Effekt der Schwangerschaft auf die rheumatische Erkrankung

Aufgrund der komplexen Anpassungen des mütterlichen Immunsystems an die Erfordernisse der Schwangerschaft kommt es häufig auch zu einer Veränderung der Aktivität der jeweiligen rheumatischen Erkrankung.

RA-Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Konzeption unter einer aktiven Erkrankung leiden, erleben nur zu 48–60 % eine Verbesserung während der Schwangerschaft. Zudem sind postpartale Schübe bei RA häufig (39–50 %). Das höchste Risiko für eine hohe Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft trugen seropositive Patientinnen, die präkonzeptionell eine hohe RA-Aktivität aufwiesen.¹⁰

Für Spondylarthritiden gilt, dass Rückenschmerzen und Steifigkeit oft therapiebedürftig bleiben – während sich periphere Arthritiden häufig bessern. Vor allem um die 20. Schwangerschaftswoche (SSW) kommt es häufig zu vermehrten entzündlichen Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit. Bei nur 20–30 % der Patientinnen kommt es in der Schwangerschaft zu einer Besserung der Symptome, meist erst im 3. Trimenon.¹¹ Wenn über die Fortführung der Biologika-Therapie während der Schwangerschaft nachgedacht wird, gilt es zu bedenken, dass NSAR ab dem 3. Trimenon kontraindiziert sind und andere in der Schwangerschaft empfohlene Schmerzmittel wie Paracetamol bei axSpA kaum wirken.

Für Psoriasis-(PsO-) bzw. Psoriasisarthritis-(PsA-)Patientinnen ist die Datenlage spärlich – meist bessern sich Haut und Gelenksymptome in der Schwangerschaft. Postpartale Schübe von PsO und PsA sind häufig (bei rund 2/3 der Patientinnen).^{12,13} Im Gegensatz dazu ist das schwangerschaftsassoziierte Schubrisiko für SLE-Patientinnen erhöht. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 2.751 SLE-Schwangerschaften zusammengefasst und rund 25 % milde Schübe sowie 5 % schwere Schübe in der Schwangerschaft festgestellt.¹⁴ Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

Tab. 2: Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft versus SLE-Aktivität

Zeichen/ Lokalisation	physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft	Hinweis auf SLE-Aktivität
Haut/Schleimhaut	Gesichtsрrötung Palmarerythem Haarausfall postpartal	photosensitiver Hautausschlag orale oder nasale Ulzerationen
Bewegungsapparat	Arthralgien Myalgien	Arthritis Myositis
Laborchemisch	milde Verdünnungsanämie (Hb 11 g/dl) milde Thrombozytopenie (meist 110–150 G/Liter) BSG erhöht	Leukopenie, Lymphopenie hämolytische Anämie Thrombozytopenie CRP-Anstieg bei Arthritis oder Serositis
Renal	Proteinurie bis 300 mg/d	Proteinurie > 300 mg/d nephritisches Sediment
Konstitutionelle Symptome	Müdigkeit milde Ödeme milde Dyspnoe	Fieber ohne Infektszeichen Lymphadenitis Serositis

Modifiziert nach: Fischer-Betz R et al.: Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen, Z Rheumatol 2020

sind manchmal schwer von einer SLE-Aktivität zu differenzieren (vgl. Tab. 2). Hinsichtlich des Organbefalls ähneln die meisten Schübe jenen vor der Konzeption. Jene Frauen, die Hydroxychloroquin (HCQ) während der Schwangerschaft einnahmen, hatten eine niedrigere Schubrate und weniger Steroidbedarf.

Inzwischen gibt es auch zahlreiche Studien zur Rezidivrate einer Lupusnephritis in der Schwangerschaft, wobei eine große Heterogenität in den Ergebnissen besteht. In obiger Metaanalyse lag das Risiko für eine Lupusnephritis in der Schwangerschaft bei 16 %. In einer Studie zu Patientinnen mit Lupusnephritis waren eine nephrotische Proteinurie und/oder eingeschränkte Nierenfunktion präkonzeptionell (GFR < 60 ml/min/1,73 m² KÖF) mit einem 9-fach erhöhten relativen Risiko für einen Schub der Lupusnephritis während der Gravidität verbunden.¹⁵ Gerade für SLE-Patientinnen ist eine präkonzeptionell stabile Remission oder Low Disease Activity entscheidend für einen guten Verlauf der Erkrankung während der Schwangerschaft.

Aufgrund der erhöhten mütterlichen Morbidität und Mortalität gelten eine pulmonale Hypertonie (sPAP > 50 mmHg), eine schwere Niereninsuffizienz, eine interstitielle Lungenerkrankung mit restriktivem Muster (FVC < 1 Liter), eine schwere Herz-

insuffizienz sowie eine vorangegangene schwere hypertensive Schwangerschaftserkrankung (Präeklampsie bis HELLP) trotz adäquater Therapie mit Thrombo ASS® (T-ASS) und ggf. Heparin als relative Kontraindikationen für eine Schwangerschaft.¹⁶

Effekt der rheumatischen Erkrankung auf die Schwangerschaft

Gestörte Plazentation, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsretardierung

Bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen, vor allem bei SLE und APLAS, aber auch bei rheumatoider Arthritis mit hoher Krankheitsaktivität, kommt es häufiger zu einer gestörten Plazentation. Der Pathomechanismus einer gestörten Plazentation ähnelt dem der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (z. B. Präeklampsie). Eine inadäquate Umwandlung der uterinen Spiralarterien führt zu Plazentaischämie und trigert eine systemische inflammatorische Antwort mit generalisierter endothelialer Dysfunktion.¹⁷

Eine plazentare Dysfunktion kann zu erhöhter Abortrate, Präeklampsie, intrauterinem Fruchttod und intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit führen. >

Tab. 3: Empfehlungen zum Management bei Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern

<i>Antiphospholipid-Antikörper^a ohne Thrombose und ohne Schwangerschaftskomplikationen in der Vorgeschichte</i>	
–	T-ASS 75–100 mg/Tag dauerhaft
<i>Antiphospholipid-Syndrom ohne Thrombose (ausschließlich Schwangerschaftskomplikationen) in der Vorgeschichte</i>	
Wiederholte (≥ 3) spontane Fehlgeburten vor der 10. SSW oder/und bei fetalen Verlusten nach der 10. SSW	T-ASS 75–100 mg/Tag (vor Konzeption) <i>in Kombination mit LMWH in prophylaktischer Dosis ab bestätigter Schwangerschaft</i>
Vorangegangene Frühgeburt (< 34. SSW) bei Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz	T-ASS 75–100 mg/Tag (vor Konzeption) oder T-ASS 75–100 mg/Tag plus LMWH in prophylaktischer Dosis ab bestätigter Schwangerschaft (abhängig vom individuellen Risikoprofil)
<i>Antiphospholipid-Syndrom mit Thrombosen in der Vorgeschichte</i>	
Ohne vorherige Therapie mit oralen Antikoagulanzen	T-ASS 75–100 mg/Tag (vor Konzeption) + LMWH in <i>prophylaktischer</i> Dosis ab positivem SST; LMWH-Dosis in der 16.–20. SSW evtl. erhöhen
Mit vorheriger Therapie mit oralen Antikoagulanzen	Umstellung auf LMWH in <i>effektiver</i> Dosierung + T-ASS 75–100 mg/Tag vor der Konzeption oder spätestens bei bestätigter Schwangerschaft (vor der 6. SSW aufgrund der teratogenen Wirkung von Cumarinen)
In der Schwangerschaft zusätzlich: Kontrolle von Blutdruck, Proteinurie, Gewicht, ab der 16.–20. SSW monatlich Überprüfung des fetalen Wachstums und der Plazentadurchblutung T-ASS wird abhängig vom Risikoprofil pausiert, z. B. bei niedrigem Risiko (wie aPL-Positivität ohne klinische Ereignisse) zwischen der 36. und 38. SSW (und sollte dann je nach Risikoprofil z. B. direkt nach der Entbindung wieder aufgenommen werden). Bei hohem Risiko wird das Fortführen der Kombination (LDA und LMWH) bis zum Eintritt der Wehen empfohlen.	
<i>Postpartal</i>	
6 Wochen lang Heparin (LMWH), dann Therapie nach Indikation (APS) (z. B. T-ASS 75–100 mg/Tag oder orale Antikoagulanzen). In den ersten 3 Wochen der Heparintherapie sollte das Blutbild 2-mal wöchentlich kontrolliert werden. Bei hohem Thromboserisiko sollte der Anti-Xa-Spiegel 3 h nach der Injektion in einem Bereich von 0,35–0,7 Einheiten/ml liegen. Zudem: Osteoporoseprophylaxe bei LMWH; physikalische Methoden (Kompressionsstrümpfe, Venengymnastik)	
Bei Aborten trotz Kombinationsbehandlung: ggf. therapeutische LMWH-Dosis oder Zugabe von HCQ oder Prednisolon in niedriger Dosis im 1. Trimester erwägen	

LMWH = Low-Molecular-Weight-Heparin, aPL = Antiphospholipid-Antikörper, APS = Antiphospholipid-Syndrom, HCQ = Hydroxychloroquin; ^a Frauen mit „Hochrisiko-aPL-Profil“

Modifiziert nach: Fischer-Betz R et al.: Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen, Z Rheumatol 2020

Präeklampsie (Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg mit Organmanifestation wie Proteinurie, fetale Wachstumsretardierung, Funktionseinschränkung an Niere, Leber, im hämatologischen System nach 20. SSW) betrifft 2–5 % aller Schwangerschaften in Europa und erhöht das Sterblichkeitsrisiko für die Mutter.¹⁸ Frauen mit RA haben ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, niedrigeres Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit.^{19, 20}

Bei SLE-Patientinnen wurden Präeklampsie-Raten von bis zu 30 % beschrieben, vor allem bei Nierenbeteiligung, positiven Antiphospholipid-Antikörpern und/oder hoher klinischer bzw. serologischer Aktivität.^{21, 22}

Eine Risikostratifizierung für Präeklampsie (bzw. Plazentainsuffizienz) sollte spätestens im Rahmen des Ersttrimester-Screenings um die 11. SSW erfolgen. Ein erhöhtes Risiko besteht jedenfalls bei SLE, vorangegangener Präeklampsie, positiven Antiphospholipid-Antikörpern, Adipositas, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus.

Bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie ist eine Prophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin (100–150 mg) sinnvoll, welche jedenfalls vor der 12. SSW etabliert und bis zur 34. SSW fortgeführt werden soll.^{23, 24}

Neueste Studien zeigten, dass SLE-Patientinnen mit Hydroxychloroquin-Therapie eine deutliche Risikoreduktion für Präeklampsie aufwiesen.²⁵

Zusätzlich zum empfohlenen Ersttrimester-Screening und Organ-Screening sind in dem beschriebenen Risikokollektiv sonografische Kontrollen in monatlichen Abständen bis zur Geburt empfehlenswert, da eine Minderversorgung (Dopplersonografie) oder Wachstumsretardierung (Biometrie) so früh wie möglich erkannt werden sollten. Letztendlich trägt das Monitoring der fetoplazentaren Einheit dazu bei, den optimalen Zeitpunkt und den adäquaten Modus für die Entbindung zu finden.²⁶

Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APLAS)

Das APLAS kann als primäre Erkrankung oder sekundär bei rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei SLE, auftreten und ist durch das Vorliegen von Autoantikörpern (Anti-Cardiolipin, Anti-Beta-2-Glykoprotein-1, Lupus-Antikoagulans) bedingt. Die Antikörper müssen in entsprechender Titerhöhe (> 99 . Perzentile des Labortests bzw. > 40 U/ml bei IgM- oder IgG-Cardiolipin-AK) vorliegen und im Abstand von mindestens 3 Monaten mindestens 2-mal positiv sein. Das thrombotische APLAS ist klinisch definiert durch ein oder mehrere arterielle oder venöse Thrombosen bei entsprechendem Antikörperstatus. Das geburtshilfliche APLAS (engl.: obstetric APLAS) kann diagnostiziert werden, wenn es zu 3 oder mehr Frühaborten (vor der 10. SSW), einer Frühgeburt vor der 34. SSW aufgrund einer Präeklampsie bzw. Plazentainsuffizienz oder einem Spätabort eines sonst normal entwickelten Fetus (nach der 10. SSW) bei entsprechendem Antikörper-Status gekommen ist.

Das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen steigt mit der Titerhöhe der Anti-Cardiolipin- bzw. Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper. Das Risiko für einen fetalen Verlust war besonders bei positivem Lupus-Antikoagulans oder bei Triple-Positivität erhöht.²⁷

Zu den potenziellen Schwangerschaftskomplikationen für APLAS-Patientinnen zählen (rezidivierende) Frühaborte, ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom. Ursächlich hierfür sind Gefäßverschlüsse, die zu placentaren Infarkten und damit fetaler Minderversorgung führen.

Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos in der Schwangerschaft besteht auch in der mütterlichen Strombahn ein hohes Risiko für venöse und arterielle Thrombosen inkl. Amaurosis fugax und Insulte.²⁸

In einer Analyse des europäischen Registers für geburtshilfliches APLAS wurden mehr als tausend Schwangerschaften ausgewertet. Bei adäquater Therapie lag die Lebendgeburtenrate bei 85 %, bei insuffizienter Therapie nur bei 49,6 %.²⁷

Sowohl von EULAR als auch ACR wurden daher Empfehlungen zum Management von Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern und Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft publiziert, welche in *Tabelle 3* zusammengefasst sind. Orale Antikoagulantien (Cumarine) müssen spätestens bei positivem Schwangerschaftstest auf niedermolekulare Heparine umgestellt werden.

Neonatale Lupus-Syndrome

Etwa ab der 12. SSW kommt es im Sinne des passiven Immun-schutzes zu einem diaplazentaren Transport mütterlicher Antikörper der Immunglobulinklasse G. Neben protektiven Antikörpern (AK) werden aber auch Autoantikörper wie SS-A (Ro) bzw. SS-B (La) übertragen, welche bei ca. 40 % der SLE-Patientinnen und bei 60–100 % der Sjögren-Syndrom-Patientinnen nachgewiesen werden können.²⁹

Diese Autoantikörper (Auto-AK) können beim Fetus immunvermittelte Reaktionen auslösen (passiv erworbene Autoimmunerkrankung).

Bei der **nichtkardialen Form** entwickelt das Neugeborene nach der Geburt – oft erst nach UV-Exposition – kutane Manifestationen v. a. periorbital und am Oberkörper. Weiters werden hepatobiliäre (erhöhte Transaminasen) und hämatologische Manifestationen beschrieben (meist milde Neutro-/Thrombopenien).

Diese Erscheinungen verlaufen transient und bilden sich innerhalb von 6 Monaten nach Geburt zurück, meist ohne bleibende Hautveränderungen.³⁰

Davon zu trennen sind die **kardialen Manifestationen**, diese sind zurückzuführen auf eine Auto-AK-vermittelte Entzündungsreaktion v. a. des Reizleitungssystems, seltener auch des Myokards. Sie treten meist in Form eines kongenitalen AV-Blocks in Erscheinung, bei 80 % handelt es sich um einen kompletten AV-Block Grad III (engl.: Congenital Heart Block = CHB), welcher in der Regel irreversibel ist.³¹

Das Risiko liegt hierfür bei ca. 2 % der SS-A/Ro-positiven Müttern. Liegen SS-A/Ro- und SS-B/La-Antikörper gemeinsam vor, kommt es zu einer Risikoerhöhung auf 3,1 %.³² Zudem sind hohe Konzentrationen von SS-A-AK mit einer höheren CHB-Prävalenz assoziiert.³³

Jedoch ist vor allem das Rezidivrisiko in der Folgeschwangerschaft mit 15–20 % deutlich erhöht.³⁰

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines CHB im Nichtrisikokollektiv die meisten Mütter asymptomatische Antikörperträgerinnen sind, von denen ca. 50 % im Verlauf eine Autoimmunerkrankung entwickeln werden, oft ein subklinisches Sjögren-Syndrom oder einen oligosymptomatischen SLE.³⁴

Ein Großteil der Kinder mit Ro-/La-assoziierten CHB wird bereits intrauterin, meist zwischen der 20. und 24. SSW., diagnostiziert, bei dem überwiegenden Teil der betroffenen Kinder ist eine Schrittmacherimplantation im 1. Lebensjahr notwendig. Die kumulative 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt dadurch bei 85–95 %. Die Gesamtmortalität liegt bei ca. 20 %, ein Großteil (70 %) verstirbt bereits intrauterin.³¹

Es gibt derzeit noch keine formalen Vorgaben für die Untersuchungsfrequenz und -methode in der Schwangerschaft, auch nicht seitens der EULAR.⁹

Bei nachgewiesenen SS-A/SS-B-AK wird empfohlen, bei Erstgebärenden ein 1- bis 2-wöchentliches fetales Bradykardie-Screening von der 16. SSW bis zur 26. SSW durchzuführen, ergänzend dazu sollte eine fetale Echokardiografie auch zur Detektierung geringerer AV-Blockierungen (AV-Block I°–II°) in der 18.–22. SSW sowie in der 26.–28. SSW erfolgen.

Bei vorangegangenen NLE-/CHB-Schwangerschaften sollten die Kontrollen entsprechend engmaschiger durchgeführt werden. Postpartal wird das Durchführen eines EKG sowie einer Echokardiografie empfohlen.

Aufgrund fehlender Evidenzlage durch belastbare Studienergebnisse existiert noch keine etablierte Therapie des CHB sowie von dessen Vorstufen. In manchen Zentren werden jedoch bei Vorliegen potenziell reversibler AV-Blockierungen (I° + II°) fluoridierte und damit plazentagängige Kortikosteroide eingesetzt, um eine weitere Progression hin zu irreversiblen Veränderungen zu erreichen, dies wird auch in der aktuellen Guideline des American College of Rheumatology (ACR) empfohlen.⁴ Eine gesicherte prophylaktische Therapie liegt bis dato nicht vor, eine retrospektive Studie zeigte jedoch unter mütterlicher HCQ-Therapie (Beginn vor 10. SSW) eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit vorangegangener CHB-Schwangerschaft.³⁵

Eine Publikation aus dem Jahr 2019 stellt die Sinnhaftigkeit der intervallintensiven Kontrollen im Risikokollektiv bei vergleichsweise geringen Detektionsraten und bei Fehlen einer gesicherten Therapieoption in Frage. Stattdessen solle ein intensiviertes Bradykardie-Screening lediglich bei Vorliegen von hohen SS-A-Antikörper-Konzentrationen durchgeführt werden.³⁶

Rheumatologische Medikamente – Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit

Die meisten Kinder von Frauen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen kommen gesund zur Welt. Aber: Auch bei gesunden Eltern und ohne Einnahme von Medikamenten treten bei 15–20 % der Schwangerschaften Frühaborte und bei 2–5 % der Neugeborenen Fehlbildungen auf.

Die wichtigste Voraussetzung für eine rasche Konzeption und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf ist die klini-



sche und laborchemische Remission der Grunderkrankung.³⁷ EULAR und ACR haben zur Therapie bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit evidenzbasierte Empfehlungen herausgegeben.

NSAR: nur zur rechten Zeit

Im 1. und 2. Trimenon können NSAR in aktiven Krankheitsphasen problemlos gegeben werden. Da für Ibuprofen und Diclofenac die meisten Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft vorliegen, sollten diese primär verwendet werden.

Jedoch können NSAR den Eisprung verzögern, sodass rund um die Konzeption von einer NSAR-Einnahme abgeraten werden sollte.

Ab der 27. SSW üben NSAR einen konstringierenden Effekt auf den Ductus arteriosus Botalli aus. Dieser Effekt ist dosisabhängig und wird bei fortgeschrittener Schwangerschaft wahrscheinlicher. Daher wird eine Beendigung der NSAR-Therapie spätestens in der 30.–32. SSW empfohlen. Bei frühzeitigem fetalem Verschluss des Ductus arteriosus kann eine fetale pulmonale Hypertonie mit anschließendem Rechtsherzversagen beim Neugeborenen entstehen.³⁸ Entwarnung kann für die Salicylate wie T-ASS gegeben werden. Niedrigdosiertes Aspirin (75–100 mg) hat keinen Effekt auf den Ductus arteriosus Botalli (embryotox.de).

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

Glukokortikoide: Die Dosis macht das Gift

Nichtfluorierte Glukokortikoide sind die erste Wahl bei einem Krankheitsschub während der Schwangerschaft, da Prednison und Prednisolon zu nur etwa 10 % in der fetalen Zirkulation ankommen (vgl. dazu fluoridierte Glukokortikoide wie Betamethason oder Dexamethason, die die Plazenta ungehindert passieren).

Glukokortikoide sollten so kurz wie möglich und in der niedrigsteffektiven Dosis verabreicht werden. Zu bedenken ist, dass bei Frauen mit metabolischen Risikofaktoren und hoher kumulativer Steroiddosis ein gesteigertes Risiko für einen >

Tab. 4: Überblick zum Einsatz von Rheuma-Medikamenten präkonzeptionell, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Medikament	präkonzeptionell	während der Schwangerschaft	während der Stillzeit
Prednisolon	+ niedrigste effektive Dosis; möglichst steroidsparende Medikation einsetzen	+ niedrigste effektive Dosis; möglichst steroidsparende Medikation einsetzen	+ bei Dosis > 20 mg: Muttermilch verwerfen und erst nach 4 Stunden stillen
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	+ bei Problemen mit Konzeption absetzen	+ im 1. und 2. Trimenon möglich, spätestens in 30.–32. SSW absetzen	+ Ibuprofen bevorzugen
csDMARDs			
Hydroxychloroquin	++	++	++
Salazopyrin	++	++	++
Colchizin	++	++	++
Azathioprin	++	++	+ geringer Transfer in Muttermilch
Cyclosporin, Tacrolimus	+ regelmäßige Blutdruck-Kontrolle	+ regelmäßige Blutdruck-Kontrolle	+ geringer Transfer in Muttermilch
Anti-TNF-Präparate	gelten als sicher in Schwangerschaft und Stillzeit		Lebendimpfungen des Säuglings verschieben
Certolizumab	++	++	++
Etanercept	+	+ Fortführung in 32. SSW evaluieren	++
Adalimumab	+	+ Fortführung in der 24. SSW evaluieren	++
Infliximab	+	+ Fortführung in der 24. SSW evaluieren	++
Golimumab (geringster Datenumfang von allen Anti-TNF)	+	+ Fortführung in der 24. SSW evaluieren	++
Rituximab	+ bei Konzeption absetzen	+ bei lebens-/organbedrohender Erkrankung, cave: Anwendung im 2./3. Trimenon kann B-Zell-Depletion beim Kind verursachen.	++
Andere Biologika	geringer Erfahrungsumfang für Frühschwangerschaft	zunehmender diaplazentärer Transfer ab der 2. Schwangerschaftshälfte	
Anakinra, Belimumab, Abatacept, Tocilizumab, Secukinumab, Ustekinumab	+ bei Konzeption absetzen	× während Schwangerschaft beenden	+ voraussichtlich minimaler Transfer in Muttermilch aufgrund der großen Molekülstruktur – jedoch fehlende Daten
Nicht mit Schwangerschaft und Stillzeit vereinbar			
Methotrexat	×× STOPP 3 Monate präkonzeptionell	×× inkompatibel; erhöhte Folsäure-Substitution 1–5 mg/d	× geringe Datenlage – vermutlich niedriger Transfer
Leflunomid	×× Cholestyramin-Wash-out, falls noch nachweisbarer Spiegel; Halbwertszeit 2 Jahre	×× inkompatibel Sofort absetzen und Cholestyramin-Wash-out anbieten.	××
Mycophenolat-Mofetil	×× STOPP > 6 Wochen vor Konzeption, potentes Teratogen	××	××
Cyclophosphamid	×× STOPP 3 Monate präkonzeptionell	+ bei lebens-/organbedrohender Erkrankung im 2. und 3. Trimenon (nach abgeschlossener embryonaler Organbildung)	××
Tofacitinib Baricitinib	×× STOPP 1 Woche präkonzeptionell im Tierversuch teratogen fehlende klinische Datenlage	×× kleine Molekülgröße: vereinbar mit diaplazentarem Transport	×× kleine Molekülgröße: vermutlich Transport in Muttermilch
Apremilast	×× STOPP spätestens 2 Tage vor Absetzen der Verhütung	×× fehlende Datenlage	×× kleine Molekülgröße: vermutlich Transport in Muttermilch

++ sehr zu empfehlen, + bedingt zu empfehlen, × nicht empfehlenswert, ×× dringend abzuraten

Modifiziert nach: *Nach: American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases 2020*

Gestationsdiabetes vorliegt. Unter Glukokortikosteroid-Therapie kann sich eine präexistente arterielle Hypertonie zusätzlich verschlechtern.

DMARD-Therapie: Information statt Angst

Ziel ist ein „gemeinsames Entscheiden“ (Shared Decision Making): Die informierte Patientin und die fachkundige Therapeutin treffen gemeinsam Entscheidungen nach Nutzen-Risiko-Abwägung entsprechend internationalen Empfehlungen. Aufgrund der guten Übersichtlichkeit und Einbeziehung von sowohl klinischen Daten als auch pharmakologischen Überlegungen ist *Tabelle 4* primär am 2020 publizierten Statement des ACR orientiert. Der interdisziplinäre Konsensus von ÖGR und ÖGGH (2019) zum Thema bietet zudem einen detaillierten Überblick über die Studienlage zu den einzelnen Substanzen.³⁹

DMARDs

Zu den Medikamenten, die perikonzeptionell, in der Schwangerschaft und während der Stillzeit als sicher gelten, zählen Salazopyrin, Antimalarika wie Hydroxychloroquin, Azathioprin sowie TNF-(Tumor-Nekrose-Faktor)- α -Inhibitoren (TNFi).

Hydroxychloroquin ist ein essenzielles Medikament für SLE-Patientinnen mit Kinderwunsch, da es nicht nur die Schubrate während der Schwangerschaft, sondern auch die Präeklampsie-Rate deutlich senkt.

TNFi zählen zu den am besten untersuchten Medikationen bei Frauen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen und Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft. Nach Tausenden untersuchten Schwangerschaften besteht ein Konsens über die Sicherheit von TNFi in der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Zur Frage, ob die Therapie am Ende des 2. Trimenons fortgeführt werden soll, muss die Molekülstruktur des jeweiligen TNFi-Präparats bedacht werden.

Monoklonale Antikörper vom Typ IgG1 werden ab der 13. SSW in initial geringem, aber stetig steigendem Ausmaß aktiv diaplazentar transportiert. Daher sollte die Fortführung einer TNFi-Therapie mit Infliximab oder Adalimumab in der Spätschwangerschaft in der 24. SSW kritisch reevaluiert werden. Bei Adalimumab- oder Infliximab-Exposition in der Spätschwangerschaft wurden ähnliche fetale Konzentrationen wie bei der Mutter gemessen, zudem ist die Halbwertszeit von IgG im Neugeborenen verlängert.⁴⁰

Allerdings wiesen Kinder von RA-Patientinnen mit TNFi-Therapie in der Spätschwangerschaft kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen im ersten Lebensjahr auf. Basierend auf einer Auswertung von Krankenkassendaten wurde die Rate an schweren Infektionen bei Kindern von Frauen mit RA und TNFi-Exposition (3,2 %) bzw. ohne TNFi-Exposition (2 %) in der Spätschwangerschaft mit Kontrollkindern (1,9 %) verglichen.⁴¹ Certolizumab (Fc-freies Fab-Fragment) und Etanercept (Fusionsprotein) können auch in der Spätschwangerschaft eingesetzt werden, da sie aufgrund ihrer immunologischen Struktur nicht aktiv diaplazentar transportiert werden und somit kaum in die fetale Zirkulation gelangen.⁴²

Zu Golimumab ist die Datenlage zu Schwangerschaft am geringsten, wobei die neuesten ACR-Leitlinien im Vergleich zur EULAR-Guideline dies nicht explizit hervorheben. Neben Halb-

wertszeit und Plazentagängigkeit sollte jedenfalls auch der Erfahrungsumfang zum jeweiligen TNFi in der Schwangerschaft schon in Therapieentscheidungen bei Frauen im gebärfähigen Alter einfließen.

Lebendimpfungen (z. B. BCG, orale Polio, Rotaviren) für Kinder mit TNFi-Exposition in utero

sollten auf jeden Fall ab dem 2. Trimenon auf den 6. Lebensmonat und mit Exposition ab dem 3. Trimenon auf den 12. Lebensmonat verschoben werden. Totimpfstoffe sind von dieser Empfehlung ausgenommen.³⁹ Stillen ist unter TNFi problemlos möglich, da TNFi aufgrund ihrer Molekülstruktur allenfalls gering in die Muttermilch gelangen und schließlich ohnehin nur oral vom Säugling resorbiert werden (fehlende orale Bioverfügbarkeit).

Medikamente, die vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden müssen

Während Methotrexat bis zu 3 Monate vor Konzeption eingenommen werden kann, muss darauf geachtet werden, dass Leflunomid aufgrund seiner langen Halbwertszeit bereits 24 Monate vor Konzeption abgesetzt wird. Bei dringendem Kinderwunsch trotz Leflunomid-Therapie oder bereits eingetretener Schwangerschaft kann ein Wash-out mittels Cholestyramin erfolgen. Zu den potentesten Teratogenen unter den gängigen Immunsuppressiva gehört Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit einer Fehlbildungsrate von rund 26 %.⁴³ Bei Kinderwunsch muss MMF 6 Wochen vor Absetzen der Kontrazeption beendet werden. Da Cyclophosphamid (CYC) das Risiko für Fehlbildungen bzw. Spontanaborte vervielfacht (Odds Ratio 25), darf die letzte Gabe spätestens 3 Monate vor Absetzen der Kontrazeption erfolgen. Bei schwerer Organbeteiligung bzw. lebensbedrohlichen Verläufen kann bei fehlenden Alternativen ein Einsatz von CYC ab dem 2. Trimenon erwogen werden.³⁹

Entscheidend ist, dass bei Einsatz dieser Medikamente auch die regelmäßige **Dokumentation der Verhütungsmethode** und vor allem die Wahl einer **sicheren Kontrazeption** erfolgt.

Sichere Kontrazeption ist möglichst nebenwirkungsarm

Unerlässlich ist eine Beratung bezüglich sicherer Kontrazeption zur Vermeidung ungeplanter Schwangerschaften **vor allem beim Einsatz potenziell teratogener Medikamente oder bei hoher Krankheitsaktivität.**

Hier besteht noch immer Aufklärungsbedarf – sowohl auf rheumatologischer als auch auf gynäkologischer Seite –, da immer noch eine Vielzahl an Schwangerschaften ungeplant entsteht. Bei der Auswahl müssen die Sicherheit der Verhütungsmethode (d. h. ein möglichst niedriger Pearl-Index*) und – v. a. bei jungen Rheumapatientinnen – die Praktikabilität berücksichtigt werden. Zur Wahl des Kontrazeptivums bei rheumatischen Erkrankungen gelten folgende Empfehlungen:

Unabhängig von der gewählten Verhütungsmethode ist in jedem Fall 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 %. Kombinierte Hormonpräparate (Östrogen-Gestagen-Kombination: Pille, Pflaster, Vaginalring) dürfen bei Vorliegen von thrombogenen Risikofaktoren (aPL oder APLAS, BMI > 30, Hypertonie, Thrombosen in Eigen-/Familienanamnese, Raucherinnen) nicht zum Einsatz kommen.

SLE-Patientinnen kann jedoch bei milder Krankheitsaktivität und bei Abwesenheit von aPL ein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum angeboten werden.^{44, 45}

Bei Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern, gleich ob ein thrombotisches Ereignis stattgefunden hat oder nicht, ist der Einsatz von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva aufgrund des erhöhten Thromboserisikos kontraindiziert.⁴⁶ IUDs (Intrauterine Device) wie Kupfer- oder hormonhaltige Spi-

ralen sind bei sämtlichen rheumatischen Erkrankungen anwendbar und weisen einen niedrigen Pearl-Index auf.

Zur Vermeidung von Hypermenorrhöen bei antikoagulierten Patientinnen empfiehlt es sich, bevorzugt die sog. Hormonspirale einzusetzen.

Die „3-Monats-Spritze“, ein i. m. oder s. c. Depot-Gestagen, erhöht die Osteoporosegefahr und sollte daher v. a. bei Patientinnen, die zusätzliche Risikofaktoren wie eine Glukokortikoidtherapie aufweisen, möglichst vermieden werden.⁴⁷

Conclusio: Präkonzeptionelle Beratung wirkt

Abschließend eine freudige Nachricht: **Präkonzeptionelle Beratung zu Familienplanung und Schwangerschaft wirkt!** In einer 2016 publizierten Studie wurde nachgewiesen, dass Frauen mit entzündlicher (Darm-)Erkrankung, die eine einmalige (!) 30–45-minütige **Beratung vor Konzeption** erhielten, deutlich bessere Schwangerschafts- und Krankheitsverläufe hatten als Frauen, die erst nach eingetretener Schwangerschaft in der Spezialsprechstunde vorstellig wurden. Es traten signifikant weniger Krankheitsschübe während der Schwangerschaft auf, und signifikant weniger Kinder kamen mit niedrigem Geburtsgewicht (als Hinweis für eine Plazentainsuffizienz) zur Welt. Zurückzuführen war dies auf eine verbesserte Medikamenten-Adhärenz (adjusted Odds Ratio 5,69), eine konsequentere Folsäure-Einnahme (aOR 5,26) und eine striktere Nikotinkarenz (aOR 4,63) nach ärztlichem Beratungsgespräch.⁴⁸

Fazit für die Praxis

- Fragen Sie bei Patientinnen im gebärfähigen Alter regelmäßig und aktiv nach: „Möchten Sie im nächsten Jahr schwanger werden?“
- Vermeiden Sie es, Frauen zu verunsichern.
- Im Bedarfsfall empfiehlt sich eine rechtzeitige Vorstellung in einer interdisziplinären Sprechstunde zum Thema Kinderwunsch und Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen.
- Information und Aufklärung über das Basisrisiko jeder Schwangerschaft sowie Risiken und Nebenwirkungen von Analgetika und Basistherapeutika.
- Setzen Sie auf individuelle Therapiekonzepte und Shared Decision Making.
- Sicherheit durch internationale Leitlinien und nationales Konsensuspapier.

Dr. Lisa Maria Hütter

Abteilung für Rheumatologie, 2. Medizinische Abteilung, Klinik Hietzing, Wien
E: lisa.huetter@gesundheitsverbund.at

Dr. Carmen Zwick

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik Hietzing, Wien
E: carmen.zwick@gesundheitsverbund.at

- 1 Jawaheer D et al.: Arthritis Rheum 2011; 63 (6): 1517–21
- 2 Brouwer J et al.: Arthritis Care Res 2017; 69 (8): 1142–1149
- 3 Götestam Skorpen C et al.: Rheumatology (Oxford) 2018; 57 (6): 1072–1079
- 4 Sammaritano L et al.: 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, Arthritis & Rheumatology 2020; 72 (4): 529–556
- 5 Norgard BM et al.: Ann Rheum Dis 2019; 78 (3): 328–334
- 6 Chan WS et al.: Thromb Res 2008; 121 (6): 713–26
- 7 Genest G et al.: Journal of Rheumatology 2017; 44 (5): 547–549
- 8 Orquevaux P et al.: Journal of Rheumatology 2017; 44 (5): 613–618
- 9 Andreoli L et al.: Ann Rheum Disease 2017; 76 (3): 476–485
- 10 Jethwa H et al.: J Rheumatol 2019; 46 (3): 245–250
- 11 Ostensen M et al.: Annals of the Rheumatic diseases 2004; 63 (10): 1212–1217
- 12 Murase JE et al.: Archives of Dermatology 2005; 141 (5): 601–6
- 13 Ostensen M: Scandinavian Journal of Rheumatology 1988; 17 (1): 67–70
- 14 Smyth A et al.: CJASN November 2010, 5 (11): 2060–2068
- 15 Imbasciati E et al.: Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (2): 519–25
- 16 Giles I et al.: Nature Reviews Rheumatology 2019; 15 (7): 391–402
- 17 Hartley JD et al.: Am J Obstet Gynecol 2015; 213 (3): 268–77
- 18 Wie S et al.: Lupus 2017; 26 (6): 563–571
- 19 Keeling S et al.: J Rheumatology 2020; 47 (2): 197–203
- 20 Rom A et al.: Arthritis Rheumatol 2014; 66 (12): 3265–73
- 21 Buyon J et al.: Ann Int Med 2015; 163 (3): 153–63
- 22 Götestam Skorpen C et al.: Ann Rheum Dis 2018; 77 (2): 264–269
- 23 Baschat A et al.: American Journal of Obstetrics & Gynecology 2014; 211 (5): 514.e1–7
- 24 Rolnik DL et al.: Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50 (4): 492–495
- 25 Seo MR et al.: Lupus 2019; 28 (6): 722–730
- 26 Lees CC et al.: Lancet 2015; 385 (9983): 2162–72
- 27 Alijotas-Reig J et al.: Autoimmun Rev 2019; 18 (4): 406–414
- 28 Ruffatti A et al.: Thromb Haemost 2014; 112 (4): 727–35
- 29 Keogan M et al.: Academic Press, San Diego, 2011
- 30 Neiman AR et al.: J Pediatrics 2000, 137 (5): 674–80
- 31 Brito-Zerón P et al.: Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 301–12
- 32 Gordon P et al.: J Rheumatol 2004; 31 (12): 2480–7
- 33 Jaeggi E et al.: J Am Coll Cardiol 2010, 55 (24): 2778–84
- 34 Rivera TL et al.: Ann Rheum Dis 2009; 68:828
- 35 Izmirly PM et al.: Circulation 2012; 126 (1): 76–82
- 36 Costedoat-Chalumeau N et al.: Lancet Rheumatol 2019; 1 (3): e187–e193
- 37 deMan YA et al.: Arthritis Rheum 2008; 59 (9): 1241–8
- 38 Moise KJ Jr: Am J Obstet Gynecol 1993; 168 (5): 1350–3
- 39 Puchner A et al.: Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation, A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation, Wiener Klinische Wochenschrift 2019; 131 (1–2): 29–44
- 40 Julsgaard M et al.: Gastroenterology 2016; 151 (1): 110–9
- 41 Vinet É et al.: Arthritis Rheumatol 2018; 70 (10): 1565–1571
- 42 Mariette X et al.: Ann Rheum Dis 2018; 77 (2): 228–233
- 43 Hoeltzenbein M et al.: Am J Med Genet A, 2012
- 44 Petri M et al.: N Engl J Med 2005; 353 (24): 2550–8
- 45 Sánchez-Guerrero J et al.: N Engl J Med 2005; 353 (24): 2539–49
- 46 Urbanus RT et al.: Lancet Neurol 2009; 8 (11): 998–1005
- 47 Kyveritakis I et al.: Osteoporos Int 2017; 28 (11): 291–297
- 48 De Lima A et al.: Clinical gastroenterology and hepatology 2016; 14 (9): 1285–1292

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

2. Medizinische Abteilung,
Klinik Hietzing, Wien

Lecture Board:

OÄ Priv.-Doz. Dr. Ruth Fritsch-Stork, PhD
Dr. Antonia Mazzucato-Puchner

die FRAGEN

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Gültigkeit des Fragebogens: Dezember 2023
Einsendeschluss: 15. Dezember 2023

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen.
Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/rhsch
oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. September 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

□	□	□	□	1	9	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---

Geburtsdatum

□	□	□	□	□	-	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

1. Frau M. mit seropositiver rheumatoider Arthritis ist 36 Jahre alt und möchte schwanger werden. Daher empfehlen Sie, die laufende Methotrexat-Therapie zu beenden. Ab welchem Zeitpunkt darf Frau M. laut den EULAR-Empfehlungen frühestens ihre wirksame Verhütung absetzen? (1 richtige Antwort)

- a) 6 Monate nach letzter Methotrexat-Einnahme
- b) 3 Monate nach letzter Methotrexat-Einnahme
- c) 6 Wochen nach letzter Methotrexat-Einnahme

2. Frau M. fragt nach, wie es sich nach Beendigung ihrer Methotrexat-Therapie mit ihrer Folsäure-Substitution verhält. Sie würde nun ohnehin Schwangerschaftsvitamine einnehmen. Frau M. wird nun auf eine schwangerschaftskompatible Salazopyrin-Therapie umgestellt. (1 richtige Antwort)

- a) Nachdem Folsäure in allen handelsüblichen Schwangerschaftsvitamin-Präparaten enthalten ist, ist keine zusätzliche Substitution notwendig.
- b) Auch nach Beendigung der Methotrexat-Therapie sollte bis zum Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests Folsan® 5 mg 2-mal/Woche eingenommen werden. Danach kann die Therapie beendet werden, da unter Salazopyrin-Therapie keine Notwendigkeit für eine gesteigerte Folsäure-Substitution vorliegt.
- c) Eine Salazopyrin-Therapie erfordert eine erhöhte Folsäure-Substitution in der Schwangerschaft, die Empfehlungen liegen zwischen 1 und 5 mg Folsan® täglich.

3. Frau C., Ihre langjährige SLE-Patientin, ist ungewollt schwanger. Aufgrund ihrer Lupusnephritis steht Frau C. unter einer Therapie mit CellCept® (Mycophenolat-Mofetil). Ihre glomeruläre Filtrationsrate beträgt 50 ml/min/1,73 m² KÖF. Wie beraten Sie die Patientin? (3 richtige Antworten)

- a) Sie raten Frau C., ihre CellCept®-Therapie unmittelbar zu beenden, denn sie ist mit einem hohen Fehlbildungsrisiko (ca. 26 %) für ihr ungeborenes Kind verbunden. Sie empfehlen, eine Beratungsstelle für Embryologie aufzusuchen, um ihre Optionen hinsichtlich Fortführung bzw. Beendigung der Schwangerschaft abzuwägen.
- b) Sie erklären ihr, dass ungefähr jede 3. Frau mit Lupusnephritis in der Schwangerschaft einen Nephritis-Schub erleidet.
- c) Die Patientin sollte auf jeden Fall eine Präeklampsie-Prophylaxe mit T-ASS 100–150 mg/d erhalten, welche in der 12. SSW abgesetzt wird.
- d) Jedenfalls soll Frau C. ihre Hydroxychloroquin-Therapie während der gesamten Schwangerschaft fortführen. Sie trägt dazu bei, ihr Schubrisiko während der Schwangerschaft zu senken. Zusätzlich scheint das Präeklampsie-Risiko für SLE-Patientinnen unter Hydroxychloroquin-Therapie zu sinken.
- e) Falls Frau C. einen SLE-Schub während der Schwangerschaft erleidet, wird er höchstwahrscheinlich in seiner Organmanifestation jenen Schüben ähneln, die sie vor der Schwangerschaft erlebt hatte.



4. Frau H. wird von der FÄ für Gynäkologie in Ihre Sprechstunde überwiesen. Sie ist schwanger. In ihrer ersten Schwangerschaft ist es zu einem Spätabort in der 16. SSW bei einem sonst normal entwickelten Fetus gekommen. Daher wurde eine Abklärung eingeleitet, und signifikant erhöhte Anti-Cardiolipin- und Anti-Beta-2-Glykoprotein-Antikörper wurden festgestellt. Die Thromboembolie-Anamnese ist negativ. Wie beraten Sie die Patientin? (2 richtige Antworten)

- a) Die Diagnose lautet „thrombotisches Antiphospholipid-Syndrom“, und die Patientin sollte eine therapeutische Antikoagulation erhalten.
- b) Die Diagnose „geburtshilfliches Antiphospholipid-Syndrom“ kann nicht gestellt werden, weil in der Anamnese nur ein Spontanabort erhoben werden kann.
- c) Die Einnahme von T-ASS 100 mg täglich wird empfohlen. Zusätzlich sollte Frau H. eine prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins ab bestätigter Schwangerschaft, d. h. ab sofort, erhalten.
- d) Frau H. trägt ein deutlich erhöhtes Risiko für eine gestörte Plazentation bzw. Präeklampsie. Sie sollte daher regelmäßig ihren Blutdruck kontrollieren und ab der 20. SSW auf Zeichen einer Proteinurie untersucht werden.

5. Frau L. ist eine klinisch asymptomatische 30-jährige Patientin, bei der im Rahmen einer Abklärung – in der 1. Schwangerschaft kam es in der 22. SSW zu einem Spätabort aufgrund eines kompletten AV-Blocks (CHB) des Ungeborenen – das Vorliegen von SS-A/Ro-Antikörpern festgestellt wurde. Nun ist sie in der 9. SSW und erkundigt sich bei Ihnen nach dem weiteren Vorgehen in der Schwangerschaft. (2 richtige Antworten)

- a) Da die Patientin derzeit asymptomatisch ist, sollte das weitere Vorgehen vom Befund des Ersttrimester-Screenings (12.–14. SSW) abhängig gemacht werden. Liegt ein sonografisch unauffälliger Befund des Fetus vor, sind keine weiteren Untersuchungen indiziert.
- b) Das Rezidivrisiko ist nach stattgehabtem CHB deutlich erhöht, somit sollte in jedem Falle mit der prophylaktischen Gabe von fluoridierten Kortikosteroiden begonnen werden. Zusätzlich wird eine intensiviertere US-Diagnostik ab der 20. SSW empfohlen.
- c) Das Rezidivrisiko ist mit 15–20 % deutlich erhöht. Sie empfehlen ein serielles fetales Bradykardie-Screening mittels US ab der 16. SSW mit ergänzender fetaler Echokardiografie in der 20. SSW.
- d) Da bei Patientinnen mit vorangegangenen CHB gute Daten bezüglich der protektiven Wirkung einer prophylaktischen HCQ-Therapie bei Beginn vor der 10. SSW vorliegen, empfehlen Sie die Einnahme von HCQ und stellen der Patientin ein Rezept aus.

6. Frau P. ist eine 22-jährige SLE-Patientin mit mildem Krankheitsverlauf ohne Organbeteiligung. Es liegen signifikant erhöhte Anti-Cardiolipin- und Anti-Beta-2-Glykoprotein-Antikörper vor. Die Thromboembolie-Anamnese ist negativ. Sie wird von ihrer Gynäkologin in Ihre Sprechstunde überwiesen, um sie bei der Entscheidungsfindung bezüglich Kontrazeption zu unterstützen. Die Patientin favorisiert eine sichere Verhütung, da sie auf keinen Fall schwanger werden möchte, sie würde am liebsten die Pille einnehmen. (1 richtige Antwort)

- a) Sie erklären ihr, dass bei SLE und pos. Antiphospholipid-Antikörpern nicht generell von hormonellen Kontrazeptiva abzuraten sei. Bei niedriger Krankheitsaktivität und blander Anamnese bezüglich Thrombosen können daher auch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva wie die Pille verschrieben werden.
- b) Bei Patientinnen mit pos. Antiphospholipid-AK liegt ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thrombosen vor, daher besteht hier eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von kombinierten Hormonpräparaten, egal ob oral, transdermal oder als Vaginalring. Eine rein gestagenhaltige Spirale („Hormonspirale“) kann aber auch bei Vorliegen von Antiphospholipid-AK zum Einsatz kommen.
- c) Sie verweisen auf das hohe Schubrisiko des SLE unter hormonellen Präparaten und raten in jedem Fall von dem Einsatz jedweder hormonellen Kontrazeption ab.
- d) Sie empfehlen aufgrund des guten Pearl-Index die Verabreichung der 3-Monats-Spritze durch die Gynäkologin, da diese – bis auf die i. m. oder s. c. Injektion – keinerlei Risiken birgt.

Bitte beide Seiten vollständig ausfüllen
und beide Seiten zurückfaxen!

					-			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

ÖÄK-Arztnummer

