

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Postpartale Schubhäufigkeit rheumatischer Erkrankungen
im ersten Jahr nach Entbindung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Werner, Franziska

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Abele

Tag der Disputation: 20.10.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

-	Abbildungsverzeichnis.....	VII
-	Tabellenverzeichnis.....	VIII
-	Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1	EINLEITUNG	1
1.1	Entzündlich-rheumatische Krankheiten in der reproduktiven Phase	1
1.1.1	Hormoneller Einfluss auf rheumatologische Krankheiten.....	1
1.1.2	Rheumatoide Arthritis.....	2
1.1.3	Spondyloarthritiden	4
1.1.4	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	6
1.1.5	Kollagenosen.....	7
1.1.5.1	Systemischer Lupus Erythematoses	7
1.1.5.2	Sjögren-Syndrom.....	8
1.1.6	Vaskulitiden	9
1.1.6.1	ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße.....	10
1.1.6.2	Morbus Behçet	11
1.1.7	Autoinflammatorische Erkrankungen	11
1.1.7.1	Familiäres Mittelmeerfieber	12
1.1.8	Medikamentöse Therapie.....	12
1.1.8.1	Basismedikamente (DMARDs).....	13
1.1.8.2	Klassische Basismedikamente.....	13
1.1.8.3	Biologika.....	13
1.1.8.4	Zielgerichtete synthetische Basismedikamente	14
1.1.8.5	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).....	14
1.1.8.6	Glucocorticoide	14
1.2	Entzündlich-rheumatische Krankheiten postpartal	15
2	MATERIAL UND METHODEN	16
2.1	Zielsetzung.....	16
2.2	Studiendesign und Probandinnen	16
2.2.1	Einschlusskriterien.....	16
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	17
2.3	Krankheitsaktivitätseinschätzung.....	17
2.4	Schubdefinition.....	17
2.5	Datenerfassung.....	17
2.6	Einteilung der Krankheiten	18
2.7	Statistische Auswertung	20

3	ERGEBNISSE	21
3.1	Anzahl der Fälle	21
3.2	Anzahl an Schwangerschaften pro Patientin	21
3.3	Krankheitsübergruppen.....	22
3.4	Spezifische Erkrankungen	23
3.5	Alter bei Entbindung.....	24
3.5.1	Alter bei Entbindung nach Krankheitsübergruppe.....	24
3.5.2	Alter bei Entbindung nach spezifischer Erkrankung.....	24
3.6	Vergleich der ein- und ausgeschlossenen Fälle	25
3.7	Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft	26
3.7.1	Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft nach Krankheitsübergruppe	27
3.7.2	Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft nach spezifischen Erkrankungen	28
3.8	Schubhäufigkeit im ersten Jahr nach der Entbindung.....	30
3.8.1	Schubhäufigkeit nach Krankheitsübergruppe.....	30
3.8.2	Schubhäufigkeit nach spezifischer Erkrankung.....	31
3.9	Zeitpunkt der Schübe und Schubwahrscheinlichkeiten im ersten Jahr nach der Entbindung	32
3.9.1	Schubwahrscheinlichkeiten im Verlauf innerhalb der Krankheitsübergruppen.....	34
3.9.2	Schubwahrscheinlichkeiten im Verlauf innerhalb der spezifischen Krankheiten	36
3.10	Stillverhalten	38
3.11	Einflussfaktoren auf das Schubauftreten.....	39
3.11.1	Einfluss des Stillens	39
3.11.2	Einfluss der Stilldauer	39
3.11.3	Einfluss des Alters	40
3.11.4	Einfluss der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft auf die postpartale Schubhäufigkeit	40
3.11.5	Multivariable Analyse der Einflussfaktoren	41
4	DISKUSSION	43
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
6	ANHANG	64
7	LITERATURVERZEICHNIS	65
8	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL	74

9	DANKSAGUNG.....	75
----------	------------------------	-----------

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Absolute Häufigkeiten und Anteile der Krankheitsübergruppen (n = 214)	22
Abb. 2: Absolute Häufigkeiten und Anteile der spezifischen Erkrankungen (n = 214). 23	
Abb. 3: Anteile und absolute Häufigkeiten der Aktivitätseinschätzung der rheumatischen Grunderkrankung durch die Patientinnen während der Schwangerschaft, unterteilt nach Krankheitsübergruppen	28
Abb. 4: Anteile und absolute Häufigkeiten der Aktivitätseinschätzung der rheumatischen Grunderkrankung während der Schwangerschaft durch die Patientinnen, unterteilt nach spezifischen Erkrankungen	29
Abb. 5: Anteile und absolute Häufigkeiten eines Krankheitsschubes im ersten Jahr nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen.....	31
Abb. 6: Anteile und absolute Häufigkeiten eines Krankheitsschubes im ersten Jahr nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen	32
Abb. 7: Absolute Häufigkeiten und Anteile der Schübe zu verschiedenen Zeitpunkten im ersten Jahr nach der Entbindung.....	33
Abb. 8: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung	33
Abb. 9: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen.....	34
Abb. 10: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen	36
Abb. 11: Stillrate im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung	38
Abb. 12: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung von Fällen mit und ohne Stillen sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests	39
Abb. 13: Schubwahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Entbindung bei verschiedenen Krankheitsaktivitätseinschätzungen in der Schwangerschaft.....	40

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die enthaltenen Diagnosen der Krankheitsübergruppen.....	19
Tab. 2: Übersicht über die enthaltenen Diagnosen der spezifischen Erkrankungen	20
Tab. 3: Anzahl der eingeschlossenen Schwangerschaften der Patientinnen.....	22
Tab. 4: Mittleres Alter bei der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen mit SD, Min. und Max.	24
Tab. 5: Mittleres Alter bei der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen mit SD, Min. und Max.	25
Tab. 6: Vergleich der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen bezüglich Alter, Erkrankungen und Krankheitsübergruppen und p-Werte des Exakten Fisher-Tests.....	26
Tab. 7: p-Werte und OR der binär logistischen Regression zur Analyse eines Zusammenhangs zwischen einer verschlechterten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und verschiedenen Krankheitsübergruppen („RA, SpA, JIA“ als Vergleichsgruppe).....	28
Tab. 8: p-Werte und OR der binär logistischen Regression zur Analyse eines Zusammenhangs zwischen einer verschlechterten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und verschiedenen spezifischen Erkrankungen (RA als Vergleichsgruppe).....	30
Tab. 9: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung.....	33
Tab. 10: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen sowie p-Werte und HR der Cox-Regression („RA, SpA, JIA“ als Vergleichsgruppe)	35
Tab. 11: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen sowie p-Werte und HR der Cox-Regression (RA als Vergleichsgruppe)	37
Tab. 12: Stillraten zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung	39
Tab. 13: Schubwahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Entbindung bei verschiedenen Krankheitsaktivitätseinschätzungen in der Schwangerschaft sowie p-Werte und HR der Cox-Regression („gleich“ als Referenz)	41
Tab. 14: Multivariable Analyse der Einflussfaktoren des postpartalen Schubauftretens mit p-Werten und HR der Cox-Regression	42

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP-Ak	Antikörper gegen cyclisch citrulliniertes Peptid
APS	Antiphospholipid-Syndrom
AS	Ankylosierende Spondylitis
AMH	Anti-Müller-Hormon
bzw.	beziehungsweise
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
ca.	circa
CRMO	Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
etc.	et cetera
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
ggf.	Gegebenenfalls
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
JAK-Inhibitor	Janus-Kinase-Inhibitor
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
Min.	Minimum
n	Anzahl
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasisarthritis

RA	Rheumatoide Arthritis
ReA	Reaktive Arthritis
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SpA	Spondyloarthritis
SS	Sjögren-Syndrom
Tab.	Tabelle
TH	T-Helferzelle
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen betreffen häufig Frauen im gebärfähigen Alter [90]. Eine Schwangerschaft, aber auch die Monate nach der Entbindung können großen Einfluss auf die Krankheit nehmen [96, 129]. Daher ist eine besondere medizinische Betreuung der Patientinnen in dieser Zeit wichtig. Die verbesserten Therapieoptionen eröffnen immer mehr Frauen mit rheumatischen Erkrankungen die Möglichkeit, überhaupt Mutter zu werden. Doch aufgrund der zahlreichen, teils seltenen Krankheitsbilder der Rheumatologie, sind Daten zu Schwangerschaftsverläufen und besonders auch zu Schubhäufigkeiten nach einer Schwangerschaft rar. Oft sind die Patientinnen sowie die betreuenden Ärzte bei diesem Thema verunsichert [18]. Eine Entscheidung für oder gegen ein Kind ist dadurch erschwert. Deshalb ist es von großer Bedeutung, mehr über die rheumatologischen Krankheitsverläufe unter dem Einfluss von Schwangerschaft, Entbindung und Stillzeit zu erforschen. Nur dadurch kann eine optimale Versorgung und Beratung der Patientinnen gewährleistet werden.

1.1 Entzündlich-rheumatische Krankheiten in der reproduktiven Phase

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises umfassen eine Vielzahl an Beschwerden des Stütz- und Bindegewebes, die nicht durch Traumata oder Tumore verursacht werden. Entzündlich-rheumatische Krankheiten stellen in Deutschland eine Hauptgruppe dar. Sie sind autoimmun bedingt und haben meist einen chronischen schubförmigen Verlauf [104]. Darüber hinaus gibt es nicht-entzündliche, teils degenerative, rheumatische Erkrankungen der Knochen, der Weichteile sowie Stoffwechselstörungen, die rheumatische Beschwerden verursachen können [42]. Die hier analysierten Patientinnen leiden alle an unterschiedlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die in den folgenden Kapiteln kurz näher erläutert werden.

1.1.1 Hormoneller Einfluss auf rheumatologische Krankheiten

Aufgrund des vermehrten Auftretens von entzündlich-rheumatischen Krankheiten bei Frauen liegt es nahe, dass die Geschlechtshormone bei der Entstehung und Unterhaltung eine Rolle spielen. Diese nehmen Einfluss auf die Proliferation und die Funktion von Leukozyten [26]. Progesterone und Androgene weisen im allgemeinen einen immunsupprimierenden Effekt auf [17]. Dagegen stimulieren Östrogene vor allem die

humorale Immunantwort und wirken auf die proinflammatorische Zytokinausschüttung von z.B. Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha [24, 117]. Durch eine Schwangerschaft beginnen komplexe hormonelle Veränderungen. Es wird vermutet, dass die Hormone zu einer veränderten Zytokinausschüttung beitragen [130]. In der Schwangerschaft werden weniger Zytokine vom T-Helferzellen (TH) Typ-1 ausgeschüttet. Diese beeinflussen die unspezifische und spezifische zelluläre Immunantwort. Dagegen werden TH2-Typ Zytokine, die vor allem die Antikörperproduktion fördern, gesteigert [77, 92]. Dies alles kann sich sowohl negativ als auch positiv auf die autoimmunbedingten rheumatischen Krankheiten auswirken. Nach der Entbindung entstehen wieder neue Hormonverhältnisse. Die Zytokinverhältnisse von TH1 zu TH2 kehren sich im Wochenbett wieder um, was von großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf sein kann [92].

1.1.2 Rheumatoide Arthritis

Die Prävalenz der RA in der deutschen Bevölkerung beträgt ca. 1%. Der Krankheitsbeginn kann in jedem Alter stattfinden, am häufigsten jedoch zwischen 35 und 50 Jahren [104]. Dabei sind Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer [48].

Die RA äußert sich vor allem durch eine Entzündung der Gelenkhaut (Synovialitis), die zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt. Ebenso können neben unspezifischen Allgemeinsymptomen (Abgeschlagenheit, subfebrile Temperaturen etc.) auch extra-artikuläre Organmanifestationen zum Beispiel an Herz, Lunge und Leber auftreten [44]. Bei 20% der Erkrankten finden sich sogenannte Rheumaknoten in den Sehnen und subkutan [48]. Wird die RA nicht behandelt, kommt es zu Fehlstellungen und einer Zerstörung der Gelenke.

Unbekannte Triggermechanismen verursachen eine Aktivierung von T-Helferlymphozyten in der Gelenkschleimhaut. Es kommt zur Zytokinfreisetzung und einer Infiltration mit B-Lymphozyten, Plasmazellen und Abkömmlingen von Monozyten, wodurch die Synovia geschädigt wird. Bei vielen Betroffenen lassen sich schon Jahre vor dem Symptomeintritt erhöhte Serumspiegel von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen cyclisch citrulliniertes Peptid (Anti-CCP-Ak) nachweisen [82].

Die Fertilität ist bei Frauen mit RA im Vergleich zu Gesunden reduziert [11]. Sie haben im Durchschnitt weniger Geburten, eine kürzere reproduktive Phase und der Schwangerschaftseintritt ist häufig verzögert [112]. Anhand der Messung des Anti-Müller-Hormons (AMH) konnte bei der RA eine reduzierte ovarielle Reserve festgestellt werden [46].

Es ist bekannt, dass sich die Gelenkbeschwerden während einer Schwangerschaft bei der Mehrheit der RA-Patientinnen eher verbessern [43]. Je nach Studie wird eine Symptomverbesserung bei 66%-75% der Fälle beobachtet [6, 29, 94]. Dagegen neigt die RA dazu, sich in den ersten postpartalen Monaten wieder zu verschlechtern. Die Häufigkeit von verstärkten Schmerzen und Schüben nach der Geburt ist nicht genau erfasst. Vergleicht man mehrere Studien, sind 39,3%-90% der Mütter betroffen [6, 29, 59].

Es gibt mehrere Erklärungsversuche für die Veränderungen der RA in und nach der Schwangerschaft. Zwei ältere Studien verbinden eine HLA-Klasse-II-Antigen-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind mit einer Verbesserung der RA in der Schwangerschaft [81, 135]. Des Weiteren vermutet man, dass zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure (DNA), die bei einer Schwangerschaft in den Blutkreislauf der Mutter gelangt, die RA beeinflusst. Hohe Serumspiegel an zellfreier fetaler DNA korrelierten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität [131]. Eine andere Studie mit 148 Patientinnen beobachtete einen Einfluss der molekularen Veränderungen von Immunglobulin (Ig) G auf die RA. Die Galaktosylierung der IgG nimmt während einer Schwangerschaft zu und danach wieder ab. Dabei besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten galaktosylierten IgG-Konzentrationen und einer Verbesserung der Krankheit in der Schwangerschaft bzw. postpartal sinkenden galaktosylierten IgG-Konzentrationen und einer Beschwerdezunahme [125].

Die oben geschilderte gesteigerte TH2-Typ Zytokinausschüttung in der Schwangerschaft wirkt sich positiv für RA-Patientinnen aus [77, 92]. Jedoch kehrt sich dieser Effekt im Wochenbett um und liefert eine weitere mögliche Erklärung für eine postpartale Verschlechterung der RA [92].

Durch Krankheitsschübe nach der Entbindung wird die Medikation oft wieder aufgenommen oder verändert [68]. Dies hat auch Auswirkungen auf das Stillverhalten. Eine niederländische Studie von Ince-Askan et al. untersuchte 249 Schwangerschaften von RA-Patientinnen und fand heraus, dass RA-Patientinnen im Vergleich zur

Allgemeinbevölkerung signifikant seltener stillten [51]. Nur noch 9% der erkrankten Mütter stillten 26 Wochen nach der Entbindung. In der Vergleichspopulation waren es 41%. In 57,8% der Fälle wurde der Abbruch durch die Wiederaufnahme von Medikamenten begründet. Allerdings handelte es sich oft um Medikamente, die auch in der Stillzeit als verträglich gelten [51].

1.1.3 Spondyloarthritiden

Ca. 1% der europäischen Bevölkerung leidet an Spondyloarthritiden (SpA) [48]. Dabei handelt es sich um chronische, seronegative (ohne erhöhte Rheumafaktoren) Entzündungen des Achsenskeletts, aber auch der peripheren Gelenke, die mit dem Human Leukocyte Antigen-B (HLA-B) 27 assoziiert sind.

Zu den Hauptsymptomen zählen Schmerzen durch Entzündungen der Wirbelsäule, der Wirbelsäulengelenke und/oder durch Sakroiliitis. Dies kann zu massiver Bewegungseinschränkung führen. Ebenso können durch asymmetrische Oligoarthritis und Enthesiopathien auch periphere Strukturen betroffen sein. Häufige extraartikuläre Manifestationen sind Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie die anteriore Uveitis [48].

Die SpA umfassen folgende fünf Krankheitsbilder, die die oben genannten Symptome in unterschiedlichen Ausmaßen gemeinsam haben [44]:

- Ankylosierende Spondylitis (AS, früher Morbus Bechterew)
- Psoriasisarthritis (PsA)
- Reaktive Arthritis (ReA)
- Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- undifferenzierte Spondyloarthritis.

Die ReA wird durch einen Infekt verursacht. Die Auslöser der anderen SpA sind bisher nicht ausreichend geklärt.

Bei den SpA sind die Krankheitsveränderungen bei Frauen in der reproduktiven Phase noch nicht so umfassend erforscht wie bei der RA. Auch bei Patientinnen mit SpA konnte über die Bestimmung des AMH-Levels eine reduzierte ovarielle Reserve festgestellt werden [46]. Eine Studie mit 179 Schwangerschaften von Patientinnen mit axialen SpA,

dies sind SpA, bei denen die Wirbelsäule betroffen ist, konnte über den Zeitraum von der Planung der Schwangerschaft bis zu einem Jahr nach der Geburt eine stabile Krankheitsaktivität beobachten [123].

Nur zu zwei Krankheitsbildern der SpA gibt es während und nach einer Schwangerschaft bereits wenige nähere Erkenntnisse. Dies sind die AS und die PsA.

Die AS betrifft Frauen nur halb so oft wie Männer [48]. Sie tritt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf [71]. Somit sind erkrankte Frauen genau in der reproduktiven Phase betroffen. Østensen et al. konnten bei der AS jedoch keinen direkt negativen Effekt auf die Fertilität und auf eine Schwangerschaft nachweisen [95], trotz der Ergebnisse der oben genannten AMH-Studie für die Gesamtheit der SpA. Die Krankheitsaktivität der AS war bei je ca. einem Drittel verstärkt, gleich bzw. vermindert. Sechs Monate nach der Geburt kam es bei 60% der Fälle zu einem Schub [95]. Andere Studien beobachteten nach der Entbindung bei 30-50% der Mütter eine Verstärkung der AS [93, 119].

Eine antiinflammatorisch wirkende Veränderung von bestimmten T-Zellen, die nach einer Konzeption von RA-Patientinnen entdeckt wurde, trat bei AS-Schwangerschaften nicht auf. Die Aktivität der AS während der Schwangerschaft blieb gleich, 57-80% wiesen eine floride AS auf [118].

Das Auftreten der PsA bei Psoriasis-Patienten variiert je nach Studie von 3,2% bis zu 30% [35, 45, 50, 57, 74]. Neben den typischen schuppigen Hautmanifestationen treten unterschiedlichste Formen von Arthritiden auf, beispielsweise die symmetrische Polyarthrit, die asymmetrische Oligoarthrit oder die Spondyloarthrit mit Sakroiliitis. Frauen mit PsA haben im Vergleich zu Gesunden keine verminderte Fruchtbarkeit oder ein schlechteres Outcome ihrer Schwangerschaften [102]. Die wenigen vorhandenen Studien zur Krankheitsaktivität der PsA in der Schwangerschaft kamen zu folgenden Ergebnissen: Østensen et al. berichteten von einer Symptomverbesserung bei acht von zehn PsA-Patientinnen [89]. Polachek et al. ermittelten eine mildere oder stabil niedrige Aktivität bei 58,5% der beobachteten Schwangerschaften bezüglich der Arthritissymptomatik bzw. bei 88,2% bezüglich der Hautmanifestationen [101]. Berman et al. konnten bei keiner der 33 Schwangerschaften eine signifikante Krankheits-

aktivitätsveränderung feststellen [10]. Dagegen sprachen Mouyis et al. von einer Verschlechterung bei 57% der Patientinnen [78].

Nach der Entbindung kam es bei der Studie von Østensen et al. zur deutlichen Exazerbation bei zwei von zehn Müttern, alle anderen wiesen eine Aktivität wie vor der Gestation auf [89]. In einer anderen Arbeit von Østensen et al. wurde eine Schubrate in den ersten drei Monaten nach der Entbindung von 80% beschrieben [88]. Bei Polachek et al. verlief die PsA postpartal bei ca. 40% gleich schlecht oder schlimmer [101]. Die Studie von Berman et al. ermittelte eine Schubrate von 48% im ersten Jahr nach der Entbindung [10]. Mouyis et al. beobachteten eine moderate oder hohe postpartale PsA-Aktivität bei 71% der Fälle im Vergleich zu 29% vor der Schwangerschaft [78].

1.1.4 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die JIA ist die häufigste rheumatische Erkrankung bei unter 16-Jährigen. Sie umfasst mehrere Subgruppen mit verschiedenen Symptomausprägungen. Vor allem äußert sich die JIA durch eine periphere Arthritis [7]. Weiterhin können positive Rheumafaktoren, Enthesitis, Uveitis, Psoriasis und systemische Beschwerden wie Fieber auftreten. Mädchen sind doppelt so oft betroffen wie Jungen [124]. Die Inzidenz ist nicht genau erfasst und wird auf 1-22 von 100 000 geschätzt [7]. Die Ätiologie der Krankheit ist unbekannt. Von den erkrankten Kindern leiden 40-60% auch noch als Erwachsene an der JIA [48].

Auch hier gibt es zur reproduktiven Phase nur wenige Studien. Laut einer retrospektiven Studie von Østensen et al. werde eine JIA in Remission durch eine Schwangerschaft nicht wieder reaktiviert [87]. Die Frauen mit milden Symptomen erfuhren eine Verbesserung nach der Konzeption [87]. Ursin et al. beobachteten 135 Schwangerschaften von Frauen mit JIA. Von der Konzeption bis zu einem Jahr nach der Entbindung war die Krankheitsaktivität relativ konstant. Lediglich in den ersten sechs Wochen nach der Geburt konnte eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum ersten Trimenon festgestellt werden sowie verdoppelte Einnahmefälle von Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) [124]. Eine andere Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass die Aktivität der JIA in der Schwangerschaft konstant bleibt bzw. sich bei zwei Dritteln der Frauen verbessert. Im ersten halben Jahr nach der Geburt erlitten ca. die Hälfte dieser

Mütter einen Krankheitsschub [116]. Østensen ebenso wie Musiej-Nowakowska et al. berichteten von einem Schub bei ca. 50-60% der Mütter innerhalb der ersten Monate nach der Geburt [80, 87, 88].

1.1.5 Kollagenosen

Kollagenosen sind eine Gruppe von heterogenen autoimmunen Krankheiten. Sie sind charakterisiert durch ähnliche Symptome wie z.B. das Raynaud-Syndrom, eine innere Organbeteiligung und das Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA). Frauen sind von Kollagenosen deutlich häufiger betroffen als Männer [48]. Oft beginnen die Beschwerden vor oder in den reproduktiven Jahren der Betroffenen [69]. Zwei wichtige Krankheiten, die bei einigen der hier untersuchten Fälle vorkommen, sind der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) und das Sjögren-Syndrom (SS).

1.1.5.1 Systemischer Lupus Erythematoses

Die Prävalenz des SLE beträgt 40/100 000 bei einer Inzidenz von 5-10/100 000. Das Verhältnis von erkrankten Frauen zu Männern beträgt 10:1 [48].

Bei fast allen Betroffenen äußert sich die immunologische Erkrankung mit Allgemeinbeschwerden wie Fieber, Gewichtsabnahme und Schwäche. Auch können Arthritis, Hauterscheinungen, Haarausfall, Blutbildveränderungen sowie eine Organbeteiligung (vor allem Niere, Lunge, Herz, zentrales Nervensystem) auftreten [44].

Es wird vermutet, dass ein noch nicht genau geklärter Auslöser zu einer gesteigerten Autoantikörperproduktion führt. Diese Antikörper schädigen Zellen direkt oder führen durch Immunkomplexbildung zu einer Vaskulitis. Ebenso spielen Fehlfunktionen des Komplementsystems sowie des Abbaus der Komplexe und abgestorbener Zellen eine Rolle [44].

Die Fertilität bei SLE-Erkrankten gilt als nicht verringert, es sei denn sie sind schwer nierenerkrankt oder hatten eine intensive Cyclophosphamid- oder Glukocorticoidtherapie [13, 19, 33, 36, 109]. Allerdings konnten auch bei SLE-Patientinnen niedrigere AMH-Konzentrationen als bei der mit dem Alter vergleichbaren gesunden Kontrolle gemessen

werden [65, 76]. In anderen Arbeiten fand man trotz dieser reduzierten ovariellen Reserve keinen signifikanten Unterschied bei der Anzahl an Kindern oder Fehlgeburten [65].

Frauen mit SLE haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, intrauterine Wachstumsverzögerung, kongenitalen Herzblock oder eine Plazentainsuffizienz [20, 64, 83]. Für eine Schwangere mit SLE ist das Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Gesunden um ca. das 20-fache gesteigert [44]. Ob SLE-Schübe durch eine Schwangerschaft gehäuft auftreten ist umstritten. Verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen mit Schubraten zwischen 13,5%-28,3% [15, 16, 39] sowie zwischen 46,4%-60% der Fälle [54, 100, 122]. Eine aktiver SLE vor einer Konzeption gilt als Risikofaktor für Schübe in der Schwangerschaft [122]. Auch bei dieser rheumatischen Krankheit hat die veränderte Zytokinausschüttung vom TH1-Typ hin zum TH2-Typ nach einer Konzeption eine Auswirkung auf die Beschwerden. Diese Veränderung, die besonders die Antikörperproduktion stimuliert, führt im Gegensatz zur RA beim SLE zu vermehrten Schüben [77, 92, 97].

Die Häufigkeiten von Schüben der Krankheit nach der Entbindung ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Eine prospektive Studie beschrieb bei den 40 Schwangerschaften von SLE-Patientinnen postpartale Schübe in Höhe von etwa 30% [100]. Bei Lima et al. gab es unter den 108 Fällen bei ungefähr 20% einen Krankheitsschub in den zwölf Wochen nach der Entbindung [67]. Cortés-Hernández et al. ermittelten bei rund 33% der SLE-Schwangerschaften Schübe. Hierbei fielen 51% der gesamten Schübe auf die acht Wochen nach der Entbindung [22]. Dagegen fanden Tincani et al. sowie Derksen et al. keine Exazerbationen des SLE nach der Entbindung [31, 120]. Eine norwegische Studie untersuchte 145 Schwangerschaften von SLE-Patientinnen vom Beginn der Schwangerschaft bis zu einem Jahr nach der Entbindung. Dabei wurde eine signifikant höhere Krankheitsaktivität des SLE sechs und zwölf Monate nach der Entbindung festgestellt im Vergleich zum restlichen Zeitraum [41].

1.1.5.2 Sjögren-Syndrom

Die Prävalenz des SS liegt bei ca. 0,1-4,8% [34]. Vor allem Frauen im mittleren Alter sind davon betroffen [73]. Das Syndrom kann ohne (primäres SS) oder zusammen mit einer anderen Autoimmunkrankheit (sekundäres SS) vorliegen. Die Ursache der Erkran-

kung ist nicht vollständig geklärt. Bei bis zur Hälfte der Fälle wird eine genetische Grundlage diskutiert [34].

Durch eine chronische Entzündung werden die Tränen- und Speicheldrüsen zerstört, was zu Trockenheit der Augen und des Mundes führt. Des Weiteren kann auch eine extraglanduläre Beteiligung an Nieren, Lunge, Leber, Gelenken, Nerven und Gefäßen auftreten [73]. Typisch für das SS ist das Auftreten von anti-nukleären Antikörpern, Kryoglobulinen, SS-B- (=SS-La) und SS-A (=SS-Ro)-Antikörpern [48]. Letztere Antikörper sind mit einem erhöhten Auftreten eines Neonatalen Lupus-Syndroms assoziiert [106, 108]. Dabei kommt es beim Kind zu einem kongenitalen Herzblock, Zytopenie, Leber- und Hautbeteiligungen. Auch andere Schwangerschaftskomplikationen treten bei SS-Patientinnen häufiger auf als bei Gesunden [14, 27]. Die Fertilität von Frauen mit SS scheint nicht beeinträchtigt zu sein [113].

Mögliche Auswirkungen einer Schwangerschaft auf das SS wurden noch kaum erforscht. Während der Schwangerschaft beobachteten Priori et al. bei 5% der 40 Fälle einen Krankheitsschub sowie bei 10% im ersten Jahr nach der Entbindung [103].

1.1.6 Vaskulitiden

Vaskulitiden sind autoimmune Gefäßentzündungen, die zur Schädigung der betroffenen Organe führen. Die verschiedenen Krankheitsbilder können anhand der Größe der beteiligten Gefäße eingeteilt werden. Danach unterscheidet man Vaskulitiden der großen, der mittelgroßen und der kleinen Gefäße [56]. Die bekanntesten Großgefäßvaskulitiden sind die Riesenzellarteriitis und die Takayasu-Arteriitis. Bei den Kleingefäßvaskulitiden unterscheidet man weiter zwei Gruppen: Zum einen jene, die antineutrophile cytoplasmatischer Antikörper (ANCA) aufweisen, und zum anderen nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden [56]. Des Weiteren gibt es auch Krankheiten, die Gefäße aller Größen befallen können [56]. Dazu gehört unter anderem der Morbus Behçet.

Da Vaskulitiden seltene Krankheiten sind und die meisten nach der reproduktiven Phase der Frauen auftreten, gibt es nur wenige Erkenntnisse zum Krankheitsverlauf in und nach einer Schwangerschaft [91]. Bei einer Studie von Clowse et al. berichteten 18% der an Vaskulitis erkrankten Frauen eine Symptomverstärkung während der Schwangerschaft.

Dabei habe die Art der Vaskulitis keine Rolle gespielt [21]. Eine Arbeit mit 20 untersuchten schwangeren Frauen mit verschiedenen systemisch nekrotisierenden Vaskulitiden kam zu dem Ergebnis, dass eine Schwangerschaft keinen großen Einfluss auf die Krankheit habe. Postpartal wurden keine vermehrten Schübe festgestellt [98]. Fredi et al. berichteten von Schüben bei 21,4% der Mütter nach der Entbindung und bei 35,4% in der Schwangerschaft [37]. Zu Vaskulitiden mittlerer Gefäße gibt es kaum Untersuchungen, sodass bisher Schubraten der Krankheiten in und nach einer Schwangerschaft nicht beschrieben wurden.

Bestimmte Vaskulitiden, die bei einigen der hier untersuchten Frauen vorliegen, werden im Weiteren genauer ausgeführt.

1.1.6.1 ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße

Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen die Granulomatose mit Polyangiitis (früher Morbus Wegener genannt), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (früher Churg-Strauss-Syndrom genannt) sowie die Mikroskopische Polyangiitis. Hierbei werden durch die Gefäßentzündungen vor allem der Atemtrakt inklusive Nasennebenhöhlen, die Lunge und die Nieren geschädigt. Da diese seltenen Vaskulitiden meist nach dem 40. Lebensjahr auftreten [98], ist die Datenlage zur Krankheitsaktivität in und nach einer Schwangerschaft sehr begrenzt.

Eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden in der Schwangerschaft wurde bisher bei einer Übersichtsarbeit mit insgesamt 48 Fällen mit Granulomatose mit Polyangiitis bei 45% festgestellt und bei den 26 Fällen mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis bei 26% [38]. Bei einer retrospektiven Studie mit 15 Patientinnen mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis erfuhren 6,6% der Fälle eine verstärkte Krankheitsaktivität [23]. Dabei ist eine Remission zum Zeitpunkt der Konzeption für einen komplikationsarmen Verlauf von großer Bedeutung [23, 61, 121].

Bei der Granulomatose mit Polyangiitis gibt es Berichte von schubfreien postpartalen Verläufen [2]. Dagegen beschrieben Pagnoux et al. bei der Hälfte ihrer acht Fälle eine Verschlechterung [98].

Die wenige Literatur über die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis spricht von einer verstärkten Krankheitsaktivität nach der Entbindung bei zwei Dritteln [98] bzw. bei einem von acht Fällen (12,5%) [30, 49, 63, 66].

1.1.6.2 Morbus Behçet

Der Morbus Behçet ist besonders im mittleren Osten, in Mittelmeerregionen sowie in Zentral- und Ostasien verbreitet. In Europa und Nordamerika beträgt die Inzidenz ca. eins von 500.000, wogegen sie in der Türkei bei 20-420 von 100.000 liegt [25, 128].

Diese Vaskulitis manifestiert sich vor allem durch orale und genitale Aphthen, Uveitis sowie Hautläsionen. Der Beginn dieser Erkrankung liegt im jungen Erwachsenenalter. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen [48].

Fasst man die Erkenntnisse der Literatur von 1960 bis 2011 zusammen, so kommt es im Schnitt bei ca. 30% der Fälle (Spanne von 8% [72] bis zu 60 % [4]) zu einer verstärkten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft [38]. Neuere Studien liefern dazu Raten von 8%, 9%, 15,6% bzw. 25% der Fälle [52, 53, 84, 86]. Laut Noel et al. sei die Schubrate während einer Schwangerschaft niedriger als bei nicht schwangeren Frauen [84].

Zur postpartalen Phase findet man abweichende Angaben der Häufigkeit von Exazerbationen des Morbus Behçet. Bei Marsal et al. gab es bei einem von 25 Fällen (4%) eine Verschlechterung im Wochenbett [72]. Bei anderen Untersuchungen lag die Häufigkeit bei rund 17% [53] bzw. 23,7% [84].

1.1.7 Autoinflammatorische Erkrankungen

Bei autoinflammatorischen Erkrankungen kommt es zu einer gestörten Entzündungsreaktion durch das unspezifische Abwehrsystem mit überschießender Zytokinproduktion. Dabei ist besonders IL-1 β stark erhöht. Auftretende Symptome sind vor allem Fieber, Gelenkbeschwerden sowie Hautausschläge [75]. Diese können für wenige Tage anhalten und dann periodisch wiederkehren oder sie manifestieren sich chronisch.

Die Ätiologie der autoinflammatorischen Erkrankungen ist nicht genau bekannt. Bei vielen liegt eine vererbliche Komponente vor. Bei anderen vermutet man eine

wahrscheinlich multifaktorielle Auslösung durch exogene Stoffe oder die des eigenen Stoffwechsels. Zu den vererbaren Erkrankungen zählen das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das TNF-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), die Hyperimmunglobulinämie D mit periodischem Fieber-Syndrom und die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) [115].

Der Krankheitsverlauf in der reproduktiven Phase von Frauen ist aufgrund der Seltenheit der autoinflammatorischen Erkrankungen kaum erforscht. Lediglich zum FMF, an dem auch einige der hier befragten Patientinnen leiden, gibt es Erkenntnisse, die im Folgenden genauer aufgeführt werden.

1.1.7.1 Familiäres Mittelmeerfieber

Das autosomal rezessiv vererbare FMF tritt vor allem bei bestimmten Bevölkerungsgruppen im Mittelmeerraum auf. In Israel beispielsweise besteht eine Prävalenz von 1:500 [9], wogegen es für Deutschland Angaben von 48:1.000.000 gibt [62]. Die Erstmanifestation ist häufig vor dem 20. Lebensjahr [111]. Das FMF äußert sich mit wiederkehrendem Fieber, Polyserositis, Arthritis sowie einem Hautbefall.

Bei Betrachtung des AMH-Levels von Frauen mit FMF fand sich im Gegensatz zu den davor beschriebenen Erkrankungen keine reduzierte ovarielle Reserve [47]. Die Gründe für eine vorliegende Infertilität sind mit denen der Gesamtbevölkerung vergleichbar [134]. Zu Abortraten beim FMF gibt es gegensätzliche Erkenntnisse aus Studien. Ofir et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang [85], dagegen konnten Ben-Chetrit et al. keinen Unterscheid zu gesunden Kontrollen feststellen [8]. In der Literatur findet man über die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft tendenziell positive Entwicklungen. Es wurden bisher schubfreie Schwangerschaften [32, 58, 132] beschrieben sowie eine Unterdrückung der Attacken bei der Hälfte der Frauen [133]. Die Schubhäufigkeit in der postpartalen Phase ist bisher nicht untersucht.

1.1.8 Medikamentöse Therapie

Entzündlich-rheumatische Krankheiten werden in der Regel mit einer Kombination aus immunsuppressiven Basismedikamenten (DMARDs), Kortison und einer sympto-

matischen Therapie behandelt [79]. Dadurch soll möglichst eine Remission erlangt werden [105].

Eine hohe entzündliche Krankheitsaktivität kann Mutter und Kind gefährden, deshalb ist vor einer Konzeption eine gute Kontrolle der rheumatischen Krankheit anzustreben [28, 79, 126]. Bei der Wahl der Therapie ist immer die Gefahr der Medikamenten-nebenwirkungen für die Frau und ihr Kind mit der Gefahr durch eine erhöhte Krankheitsaktivität wegen einer veränderten oder abgesetzten Therapie abzuwägen [40].

1.1.8.1 Basismedikamente (DMARDs)

Durch die Einnahme von Basismedikamenten wird der Verlauf der entzündlich-rheumatischen Krankheiten aufgehalten oder verlangsamt. Zu diesen Therapeutika zählen verschiedene Wirkstoffgruppen. Hierbei unterscheidet man klassische Basismedikamente, zielgerichtete Basismedikamente und Biologika [79]. Spricht die Therapie eines Basismedikaments nicht ausreichend an, muss gegebenenfalls auf ein anderes gewechselt werden [105].

1.1.8.2 Klassische Basismedikamente

Bei Schwangeren und Stillenden können bei entsprechender Indikation Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Cyclosporin A, Colchicin und Azathioprin verwendet werden [12, 40]. Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Leflunomid und Cyclophosphamid sind teratogen. Sie sollten vor einer geplanten Konzeption rechtzeitig abgesetzt werden [40].

1.1.8.3 Biologika

Die biotechnologisch hergestellten Antikörper oder löslichen Rezeptoren richten sich gegen Zellen oder Botenstoffe des Immunsystems. Sie werden meist dann eingenommen, wenn die klassischen Basismedikamente keine ausreichende Wirkung erzielt haben. Wichtige Biologika in der Rheumatologie sind TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Certolizumab). Sie gelten mittlerweile in den ersten zwei Trimestern als relativ unbedenklich [40]. Für Certolizumab pegol konnte die fehlende Plazentagängigkeit gezeigt werden. Es wird daher inzwischen auch in der gesamten Schwangerschaft gegeben [70]. Für die übrigen Biologika gibt es keine

ausreichende Datenlage zu möglichen Schädigungen, deshalb sollten diese Medikamente wenn möglich umgestellt werden [40]. Dazu gehören Anakinra, Canakinumab, Secukinumab, Ustekinumab und Tocilizumab, die in das IL-System eingreifen. Belimumab und Rituximab führen zu einer Reduktion der B-Lymphozyten. Eine Blockade der T-Lymphozytenstimulierung wird durch Abatacept erreicht. Mittlerweile gibt es auch Nachahmerprodukte. Sie werden Biosimilars genannt [105].

1.1.8.4 Zielgerichtete synthetische Basismedikamente

Diese neueren Substanzen greifen eine einzelne intrazelluläre Zielstruktur an. Dadurch wird ein entzündungsfördernder Signalweg unterbrochen. Hierzu gehören die JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib) sowie ein PDE-4-Hemmer (Apremilast). Für diese Präparate gibt es keine ausreichenden Daten bezüglich Schwangerschaften.

1.1.8.5 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR haben eine schmerzlindernde und antientzündliche Wirkung. Wichtige Vertreter sind Acetylsalicylsäure, Naproxen, Diclofenac, Indometacin und Ibuprofen.

NSAR können bei Notwendigkeit in niedriger Dosierung bis zur 28. Schwangerschaftswoche gegeben werden [12]. Selektive COX2-Hemmer, die sogenannten Coxibe, sollten bei Schwangeren aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht verwendet werden [12]. Während der Stillzeit sollten nur NSAR mit kurzer Halbwertszeit verwendet werden [40, 99].

1.1.8.6 Glucocorticoide

Bei hoher Krankheitslast können Glucocorticoide in geringen Dosen täglich eingenommen werden. Bei einer Exazerbation erfolgt kurzzeitig eine höhere Dosisgabe. Prednison und Prednisolon können in der Schwangerschaft gegeben werden, allerdings ist zu beachten, dass ihr Gebrauch unter anderem mit Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsverzögerung und Gestationsdiabetes assoziiert ist [3, 12, 99].

1.2 Entzündlich-rheumatische Krankheiten postpartal

Das Ende einer Schwangerschaft bringt erneut hormonelle Veränderungen mit sich. Wie bereits oben angeführt, können Hormone Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Somit liegt nahe, dass dies auch rheumatische Krankheitsaktivitäten verändern kann [96]. Postpartal sinken die Sexualhormonspiegel schnell ab. Der Prolaktinspiegel bleibt erhöht, solange die Mutter stillt. Dem Prolaktin wird ein proinflammatorischer Effekt zugesprochen [1, 5, 55, 110]. Einige autoimmune Krankheiten wie der SLE oder die systemische Sklerose sind mit einer Hyperprolaktinämie assoziiert [110, 127]. Allerdings ist der genaue Einfluss des Stillens auf die Krankheitsaktivität der verschiedenen rheumatischen Krankheiten noch kaum erforscht. Eine prospektive Studie von Barrett et al. stellte fest, dass RA-Patientinnen, die das erste Mal stillten, postpartal eine höhere Krankheitsaktivität aufwiesen als Mütter, die nicht oder zum wiederholten Male stillten [5].

Es ist von großer Bedeutung, Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen über den Verlauf der Erkrankung während und nach einer Schwangerschaft sowie den Einfluss des Stillens beraten zu können. Die entzündlich-rheumatischen Krankheitsbilder weisen an sich nur eine sehr geringe Häufigkeit auf. Eine Schwangerschaft bei ihnen stellt somit eine Seltenheit dar, weshalb große kontrolliert-randomisierte Studien nicht durchführbar sind. Die Beratung der Patientinnen basiert daher in den meisten Fällen nur auf Erkenntnissen aus kleineren Studien und Fallberichten und verbessert sich, je mehr Fälle veröffentlicht werden.

Die vorliegende Studie soll deshalb dazu beitragen, anhand eines relativ großen Patientinnenkollektivs, die Datenlage zu erweitern. Während sich die bisherige Forschung vor allem auf die Fruchtbarkeit und die Schwangerschaftsverläufe konzentrierte, gibt es nur wenige Erkenntnisse zu den Verläufen der Erkrankungen in der postpartalen Phase. Diese Arbeit hat daher das primäre Ziel, die Häufigkeit eines Schubes der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im ersten Jahr nach der Entbindung zu ermitteln.

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie häufig treten Schübe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im ersten Jahr nach der Entbindung auf?
- Wie hoch ist die Schubwahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv und wie hoch innerhalb von verschiedenen entzündlich-rheumatischen Krankheiten?
- Wann treten die meisten Schübe im Verlauf des ersten Jahres nach der Entbindung auf?
- Wie ist die Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität der Mütter während der Schwangerschaft?
- Wie alt sind die Mütter bei der Entbindung?
- Wie häufig und wie lange wird gestillt?
- Wie beeinflussen das Alter der Patientin, die Grunderkrankung, die Krankheitsaktivitätseinschätzung während der Schwangerschaft sowie das Stillen den postpartalen Verlauf?

2.2 Studiendesign und Probandinnen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive, unizentrische Studie mit einer ergänzenden retrospektiven Fragebogenauswertung. Die Daten stammen von Patientinnen, die während und nach ihrer Schwangerschaft in der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden und in das Rheuma-Risikoschwangerenregister (Ethik Tübingen 450/2013/BO2) aufgenommen wurden. Um das erste Jahr nach der Entbindung bewerten zu können, wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die vor dem 01.01.2019 entbunden haben. Mehrlingschwangerschaften wurden als ein Fall gezählt. Hatte eine Frau mehrere Kinder, so wurde jede Schwangerschaft als eigener Fall gewertet.

2.2.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten für den Studieneinschluss vorliegen:

- gesicherte rheumatologische Grunderkrankung

- Betreuung einer Schwangerschaft in der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen
- Entbindung vor dem 01.01.2019.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss:

- Abort oder Todgeburt.

2.3 Krankheitsaktivitätseinschätzung

Die subjektive Krankheitseinschätzung der Patientinnen wurde postpartal anhand des Fragebogens ermittelt. Darauf konnten die Patientinnen wählen, ob sie die Aktivität ihrer rheumatischen Grunderkrankung während der Schwangerschaft als:

- schlechter
- gleich oder
- besser

empfanden im Vergleich zu vor der Schwangerschaft.

2.4 Schubdefinition

Ein Schub lag dann vor, wenn sich die Aktivität der rheumatologischen Grunderkrankung so verschlechterte, dass eine medikamentöse Therapie gesteigert oder neu begonnen werden musste.

2.5 Datenerfassung

Folgende Daten der Patientinnen wurden für diese Studie erfasst:

- rheumatologische Diagnose
- Alter bei Entbindung
- Anzahl der Schwangerschaften
- Mehrlingsschwangerschaften
- Entbindungsdatum
- Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft (verringert, gleichbleibend oder erhöht) im Vergleich zu vor der Schwangerschaft
- Auftreten eines Krankheitsschubs im ersten Jahr nach Entbindung

- ggf. Zeitpunkt des Schubs
- ggf. Änderung der rheumatologischen Therapie bei einem Schub
- Kind gestillt oder nicht
- ggf. Länge der Stillzeit.

Die ausgewerteten Daten stammten aus dem Rheuma-Risikoschwangerenregister (Stand 11.2019). Sie wurden bei den Behandlungsterminen der Patientinnen mittels ärztlicher Anamnese erhoben und in das Register eingetragen. Zusätzlich wurden Daten aus den elektronischen Krankenakten (SAP® i.s.h.med und ARDIS®) ermittelt. Ergänzend erhielten im Zeitraum vom 01/2019 bis 04/2019 einige Patientinnen per Post oder im Rahmen der postpartalen Betreuung in der rheumatologischen Ambulanz den Abschlussfragebogen zur Evaluation des postpartalen Verlaufs (siehe Anhang). Alle Daten für diese Auswertung wurden pseudonymisiert in einer Excel®-Tabelle (Microsoft® Excel für Mac (Version 16.26)) gesammelt.

2.6 Einteilung der Krankheiten

Zur Datenanalyse erfolgten zwei verschiedene Einteilungen der Patientinnen. Die erste Einteilung richtete sich nach fünf Übergruppen der entzündlich-rheumatischen Krankheiten und beinhaltete:

- entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen (RA, SpA, JIA)
- Kollagenosen
- Vaskulitiden
- autoinflammatorische Syndrome und
- „andere“ (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht über die enthaltenen Diagnosen der Krankheitsübergruppen

Krankheits- übergruppe	Enthaltene Diagnosen
RA, SpA, JIA	RA, SpA, AS, JIA, PsA, ReA, SAPHO-Syndrom
Kollagenosen	SLE, Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose, undifferenzierte Kollagenose, Mischkollagenose, APS
Vaskulitiden	Morbus Behçet, undifferenzierte Vaskulitis, Granulomatose mit Polyangiitis
Autoinflammatorische Syndrome	FMF, Morbus Still des Erwachsenen
andere	variables Immundefektsyndrom, chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO), Sarkoidose

Die zweite Einteilung fokussierte sich auf die vier häufigsten spezifischen Krankheiten:

- RA
- Sjögren-Syndrom
- SLE
- SpA sowie
- „andere“ (siehe Tab. 2).

Die SpA beinhalteten die Diagnosen AS, JIA, PsA, ReA, SAPHO-Syndrom und SpA. Die übrigen Fälle wurden der Kategorie „andere“ zugeordnet. Dazu gehörten die Diagnosen Antiphospholipid-Syndrom (APS), APS in Kombination mit undifferenzierter Kollagenose, Morbus Behçet, chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO), FMF, FMF in Kombination mit JIA, Granulomatose mit Polyangiitis, Mischkollagenose, Sarkoidose, Morbus Still des Erwachsenen, systemische Sklerose, undifferenzierte Kollagenose, variables Immundefektsyndrom, Morbus Behçet, Granulomatose mit Polyangiitis, undifferenzierte Vaskulitis. Bestanden bei einer Patientin mehrere Diagnosen aus verschiedenen Gruppen, so wurde sie der klinisch im Vordergrund stehenden Krankheit zugeteilt.

Tab. 2: Übersicht über die enthaltenen Diagnosen der spezifischen Erkrankungen

Spezifische Erkrankung	Enthaltene Diagnosen
RA	RA, RA in Kombination mit SpA
Sjögren-Syndrom	Sjögren-Syndrom
SLE	SLE, SLE in Kombination mit APS, SLE in Kombination mit Sjögren-Syndrom, SLE in Kombination mit Systemsklerose
SpA	SpA, AS, JIA, PsA, ReA, SAPHO-Syndrom
andere	APS, APS in Kombination mit undifferenzierter Kollagenose, chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO), FMF, Granulomatose mit Polyangiitis, Mischkollagenose, Sarkoidose, Morbus Still des Erwachsenen, systemische Sklerose, undifferenzierte Kollagenose, variables Immundefektsyndrom, Morbus Behçet, Granulomatose mit Polyangiitis, undifferenzierte Vaskulitis

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM® SPSS® Statistics (Version 26) durchgeführt. Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Analyse. Dabei wurden für nominale Daten die Häufigkeiten angegeben und für metrische Parameter der Mittelwert, das Minimum (Min.), das Maximum (Max.) und die Standardabweichung (SD). Es wurde keine Normalverteilung der Werte angenommen.

Beim Vergleich der ein- und ausgeschlossenen Fälle wurde ein Exakter Fisher-Test durchgeführt, um einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zu überprüfen. P-Werte von <0.05 galten in dieser Arbeit als signifikant.

Der Zusammenhang zwischen der Angabe einer verschlechterten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und der vorliegenden Krankheitsübergruppe bzw. spezifischen Erkrankung wurde anhand einer binär logistischen Regression untersucht. Dabei wurden die p-Werte und die Odds Ratio (OR) angegeben.

Zur Auswertung des Auftretens von Schüben innerhalb der ersten zwölf Monate nach einer Schwangerschaft wurden zuerst die Häufigkeiten bestimmt und nachfolgend eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wurden die

Wahrscheinlichkeiten für einen Schub bestimmt. Um Einflussfaktoren für das Auftreten von Schüben zu untersuchen, wurden Log-Rank-Tests und Cox-Regressionen durchgeführt. Dabei wurden p-Werte und die Hazard Ratio (HR) mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) ermittelt. Bei der Cox-Regression mit kategorialen Variablen wurde als Referenz die Übergruppe „RA, SpA, JIA“ bzw. die RA verwendet, da bei diesen Erkrankungen bisher die meisten Erkenntnisse vorliegen. Im Falle der Aktivitätseinschätzung war die Gruppe „gleich“ die Referenz.

Das gemeinsame Wirken mehrerer Parameter wurde mit einer multivariablen Analyse untersucht. Es wurden folgende Variablen als Einflussfaktoren für das Schubauftreten nach der Entbindung miteinbezogen:

- Alter bei Entbindung
- spezifische Erkrankung (mit RA als Referenz)
- Krankheitsaktivitätseinschätzung während der Schwangerschaft (mit „gleich“ als Referenz) und
- Stilldauer.

Dabei wurden mithilfe einer Cox-Regression p-Werte und HR ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Fälle

Es wurden 232 Schwangerschaften erfasst, bei denen die Entbindungen im Zeitraum vom 15.08.2004 bis zum 31.12.2018 stattfanden. Elf Schwangerschaften mussten aufgrund eines Abortes ausgeschlossen werden. Bei sieben Fällen konnten keine Daten zur Auswertung ermittelt werden. Zu 55 Schwangerschaften konnten nicht alle Daten erfasst werden. Somit wurden die Daten von 214 Schwangerschaften zur Auswertung verwendet.

3.2 Anzahl an Schwangerschaften pro Patientin

Die 214 Fälle waren 161 Frauen zuzuordnen (Tab. 3). Mit je einer Schwangerschaft gab es 115 Patientinnen, 40 Patientinnen mit je zwei Schwangerschaften, fünf Frauen mit je drei eingeschlossenen Fällen und eine Frau mit vier Schwangerschaften.

Tab. 3: Anzahl der eingeschlossenen Schwangerschaften der Patientinnen

Anzahl eingeschlossener Schwangerschaften einer Frau	Anzahl Patientinnen
1	115
2	40
3	5
4	1
Gesamtanzahl	161

3.3 Krankheitsübergruppen

Abb. 1 stellt die Verteilung der Übergruppen der Krankheiten dar. Bei 130 Schwangerschaften (60,7%) lag eine Kollagenose vor. Am zweithäufigsten kam mit 63 Fällen (29,4%) die Übergruppe „RA, SpA, JIA“ vor. Autoinflammatorische Syndrome und Vaskulitiden waren bei neun (4,2%) bzw. bei acht (3,7%) der 214 Schwangerschaften vorzufinden. Zu „andere“ wurden vier (1,9%) Schwangerschaften zugeordnet.

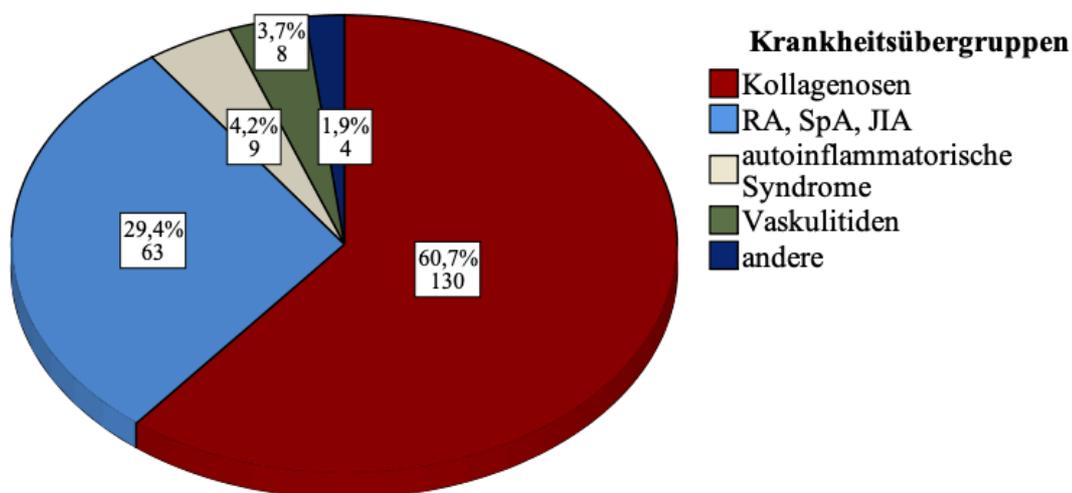


Abb. 1: Absolute Häufigkeiten und Anteile der Krankheitsübergruppen (n = 214)

Bei den Kollagenosen lag folgende Verteilung der Diagnosen vor: 36,2% SLE (n = 47), 26,2% Sjögren-Syndrom (n = 34), 12,3% undifferenzierte Kollagenose (n = 16), 6,9% Mischkollagenose (n = 9), zu 5,4% die Kombinationen eines Sjögren-Syndroms mit einer RA (n = 7), 5,4% systemische Sklerose (n = 7), 4,6% APS (n = 6), zu je 0,8% (n = 1) die Kombination eines APS mit einer undifferenzierten Kollagenose, die Kombination eines SLE mit einem APS, einem Sjögren-Syndrom bzw. einer Systemsklerose.

Zu der Übergruppe „RA, SpA, JIA“ gehörten folgende Häufigkeiten der Diagnosen: 36,5% RA (n = 23), 25,4% SpA (n = 16), 19,0% JIA (n = 12), 6,3% PsA (n = 4), 4,8% SAPHO (n = 3), 3,2% ReA (n = 2) und 1,6% AS (n = 1). Zu 3,2% lag eine RA in Kombination mit einer SpA vor (n = 2).

Die autoinflammatorischen Syndrome beinhalteten zu 88,9% Fälle mit FMF (n = 8) sowie ein Fall mit FMF in Kombination mit einer JIA (11,1%).

Die Gruppe der Vaskulitiden bestand zu drei Vierteln aus Fällen mit Morbus Behçet (n = 6) und je 12,5% (n = 1) einer Granulomatose mit Polyangiitis bzw. einer undifferenzierten Vaskulitis.

Die Gruppe „andere“ bildete sich zur Hälfte aus variablen Immundefektsyndromen (n = 2), einer Sarkoidose (25%) und einer chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) (25%).

3.4 Spezifische Erkrankungen

Abb. 2 bietet einen Überblick über die spezifischen Erkrankungen. Die meisten (n = 60) der 214 Fälle wurden der Kategorie „andere“ zugeordnet. Bei 50 Schwangerschaften (23,4%) lag die Diagnose SLE vor. Die Diagnosen Sjögren-Syndrom und SpA lagen bei 41 (19,2%) bzw. 38 (17,8%) der Fälle vor. In 25 Schwangerschaften (11,7%) waren die Mütter an RA erkrankt.

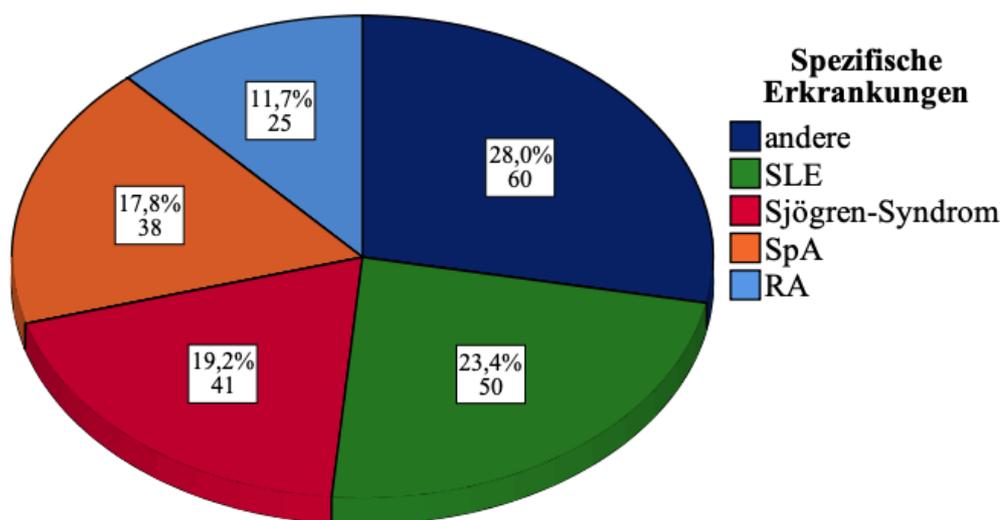


Abb. 2: Absolute Häufigkeiten und Anteile der spezifischen Erkrankungen (n = 214)

3.5 Alter bei Entbindung

Das Durchschnittsalter bei der Entbindung betrug bei den 214 Fällen 32,3 Jahre. Die Standardabweichung war hierbei $\pm 4,7$ Jahre. Die jüngste Mutter war 17 Jahre alt, die älteste 43 Jahre.

3.5.1 Alter bei Entbindung nach Krankheitsübergruppe

Das geringste Durchschnittsalter bei der Entbindung von 30,3 Jahren (SD: $\pm 9,2$ Jahre, Min.: 17 Jahre, Max.: 37 Jahre) war bei der Übergruppe „andere“ vorzufinden (siehe Tab. 4). Durchschnittlich am ältesten waren die Fälle der Vaskulitiden mit 33,9 Jahren (SD: $\pm 4,1$ Jahre, Min.: 23 Jahre, Max.: 38 Jahre). Zwischen diesen beiden lagen die autoinflammatorischen Syndrome mit 31,2 Jahren (SD: $\pm 5,4$ Jahre, Min.: 24 Jahre, Max.: 39 Jahre), die Übergruppe „RA, SpA, JIA“ mit 31,8 Jahren (SD: $\pm 4,1$ Jahre, Min.: 19 Jahre, Max.: 43 Jahre) und die Kollagenosen mit 32,7 Jahren (SD: $\pm 4,8$ Jahre, Min.: 19 Jahre, Max.: 43 Jahre).

Tab. 4: Mittleres Alter bei der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen mit SD, Min. und Max.

Krankheitsübergruppe	Mittleres Alter bei Entbindung (in Jahren)	SD (in Jahren)	Minimum (in Jahren)	Maximum (in Jahren)
RA, SpA, JIA (n = 63)	31,8	4,1	19	43
Kollagenosen (n = 130)	32,7	4,8	19	43
Vaskulitiden (n = 8)	33,9	4,1	23	38
Autoinflammatorische Syndrome (n = 9)	31,2	5,4	24	39
andere (n = 4)	30,3	9,2	17	37

3.5.2 Alter bei Entbindung nach spezifischer Erkrankung

Das jüngste Durchschnittsalter bei Entbindung lag mit 31,6 Jahren (SD: 4,6 Jahre, Min.: 19 Jahre, Max.: 43 Jahre) bei Fällen mit SpA vor (siehe Tab. 5). Ähnlich war es mit 31,7 Jahren (SD: $\pm 5,1$ Jahre, Min.: 19 Jahre, Max.: 40 Jahre) bei Entbindungen von Frauen mit SLE. Das älteste Durchschnittsalter bei der Geburt von 33,7 Jahren (SD: $\pm 4,7$ Jahre,

Min.: 24 Jahre, Max.: 43 Jahre) bestand bei Fällen mit Sjögren-Syndrom. RA-Patientinnen hatten ein mittleres Alter von 32,1 Jahren (SD: $\pm 3,0$ Jahre, Min.: 26 Jahre, Max.: 38 Jahre) bei der Entbindung. Bei der Gruppe „andere“ lag es bei 32,6 Jahren (SD: $\pm 4,9$ Jahre, Min.: 17 Jahre, Max.: 41 Jahre).

Tab. 5: Mittleres Alter bei der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen mit SD, Min. und Max.

Spezifische Erkrankung	Mittleres Alter bei Entbindung in Jahren	SD (in Jahren)	Minimum (in Jahren)	Maximum (in Jahren)
RA (n = 25)	32,1	3,0	26	38
Sjögren-Syndrom (n = 41)	33,7	4,7	24	43
SLE (n = 50)	31,7	5,1	19	40
SpA (n = 38)	31,6	4,6	19	43
andere (n = 60)	32,6	4,9	17	41

3.6 Vergleich der ein- und ausgeschlossenen Fälle

In der Tab. 6 werden die Eigenschaften der 214 eingeschlossenen Fälle mit den 18 ausgeschlossenen Fällen verglichen. Das durchschnittliche Entbindungsalter aller eingeschlossenen Schwangerschaften betrug 32,3 Jahre (SD: $\pm 4,7$ Jahre, Min.: 17 Jahre, Max.: 43 Jahre). Bei den ausgeschlossenen Fällen war es 32,5 Jahre (SD: $\pm 6,1$ Jahre, Min.: 20 Jahre, Max.: 43 Jahre). Ein signifikanter Unterschied bestand dabei mit einem p-Wert von 0.802 nicht.

Auch bei den Krankheitsübergruppen war kein signifikanter Unterschied zu finden (p-Wert = 0.431). Die Verteilung der Krankheitsübergruppen der analysierten Schwangerschaften wurde bereits oben beschrieben. Bei den ausgeschlossenen Fällen lagen folgende Anteile vor: 66,7% (n = 12) Kollagenosen, 16,7% (n = 3) „RA, SpA, JIA“, 11,1% (n = 2) autoinflammatorische Syndrome und 5,6% (n = 1) Vaskulitiden.

Mit einem p-Wert von 0.079 bestand ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den ein- und ausgeschlossenen Schwangerschaften bezüglich der vorliegenden spezifischen Erkrankung. Die Verteilung der spezifischen Erkrankungen bei den eingeschlossenen Schwangerschaften wurde bereits oben geschildert. Die ausgeschlossenen Fälle wiesen

folgende Verteilung auf: 55,6% (n = 10) SLE, 16,7% (n = 3) „andere“, 11,1% (n = 2) RA, 11,1% (n = 2) Sjögren-Syndrom und 5,6% (n = 1) SpA.

Tab. 6: Vergleich der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen bezüglich Alter, Erkrankungen und Krankheitsübergruppen und p-Werte des Exakten Fisher-Tests

	Eingeschlossen (n = 214)	Ausgeschlossen (n = 18)	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	32,3 ± 4,7, Min.: 17 Max.: 43	32,5 ± 6,1 Min.: 20 Max.: 43	0.802
Krankheitsübergruppe (n)			0.431
- RA, SpA, JIA	63 (29,4%)	3 (16,7%)	
- Kollagenosen	130 (60,7%)	12 (66,7%)	
- Vaskulitiden	8 (3,7%)	1 (5,6%)	
- Autoinflammatorische Syndrome	10 (4,7%)	2 (11,1%)	
- andere	3 (1,4%)	0 (0,0%)	
Spezifische Erkrankung (n)			0.079
- RA	25 (11,7%)	2 (11,1%)	
- Sjögren-Syndrom	41 (19,2%)	2 (11,1%)	
- SLE	50 (23,3%)	10 (55,6%)	
- SpA	38 (17,8%)	1 (5,6%)	
- andere	60 (28,0%)	3 (16,7%)	

3.7 Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft

Zu 210 Schwangerschaften lag die Einschätzung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft vor. Zu 17,6% (n = 37) wurde angegeben, dass die rheumatische Krankheit in dieser Zeit schlechter verlief als vor der Konzeption. Eine gleichbleibende Krankheitsaktivität empfanden 41,4% (n = 87). Bei 41,0% (n = 86) wurde eine Verbesserung beschrieben.

3.7.1 Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft nach Krankheitsübergruppe

Die Einschätzungen der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft sind in der Abb. 3 nach den Krankheitsübergruppen aufgeteilt. Bei der Gruppe mit RA, SpA und JIA wurde bei 29,5% (18 von 61-mal) eine Verschlechterung, bei 21,3% (n = 13) ein Gleichbleiben und bei 49,2% (n = 30) eine Verbesserung angegeben.

Von den 128 Schwangerschaften mit einer Kollagenose lag bei 11,7% (n = 15) die Angabe einer verstärkten Krankheitsaktivität vor. Die Aktivität blieb laut Einschätzung der Patientinnen bei fast der Hälfte (47,7%) gleich und wurde bei 52 Schwangerschaften mit Kollagenosen (40,6%) besser. Es bestand ein signifikanter Einfluss der Kollagenosen-Gruppe auf die Angabe einer Verschlechterung (p-Wert = 0.003) (siehe Tab. 7). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheitsaktivität als verstärkt empfunden wurde, betrug bei der Gruppe der Kollagenosen nur rund das 0,32-fache im Vergleich zur Gruppe „RA, SpA, JIA“.

In einem Viertel (n = 2) der acht Schwangerschaften mit Vaskulitiden gab es eine Aktivitätsverstärkung. Diese zwei Fälle hatten die Diagnose Morbus Behçet bzw. Granulomatose mit Polyangiitis. Die restlichen 75,0% (n = 6) erfuhren keine Veränderung. Vergleich man die Vaskulitiden mit der Gruppe „RA, SpA, JIA“ bezüglich einer verstärkten Aktivität bestand kein signifikanter Einfluss (p-Wert = 0.792, OR = 0,796).

Laut den Angaben der Patientinnen verschlechterte sich bei den neun Schwangerschaften mit vorliegenden autoinflammatorischen Syndromen die Krankheit bei 22,2% (n = 2). Viermal (44,4%) war die Aktivität gleich und bei einem Drittel (n = 3) verringert. Es bestand kein signifikanter Einfluss auf die Angabe einer Verschlechterung verglichen mit der Gruppe „RA, SpA, JIA“ (p-Wert = 0.653, OR = 0,683).

Drei Schwangerschaften (75,0%), die der Übergruppe „andere“ zugeordnet wurden, verliefen ohne Aktivitätsveränderung. In einer Schwangerschaft (25,0%) wurde eine Aktivitätsverbesserung angegeben. Mit einem p-Wert von 0.999 (OR = 0,00) gab es hier keinen signifikanten Einfluss auf die Angabe „schlechter“ im Vergleich zu „RA, SpA, JIA“.

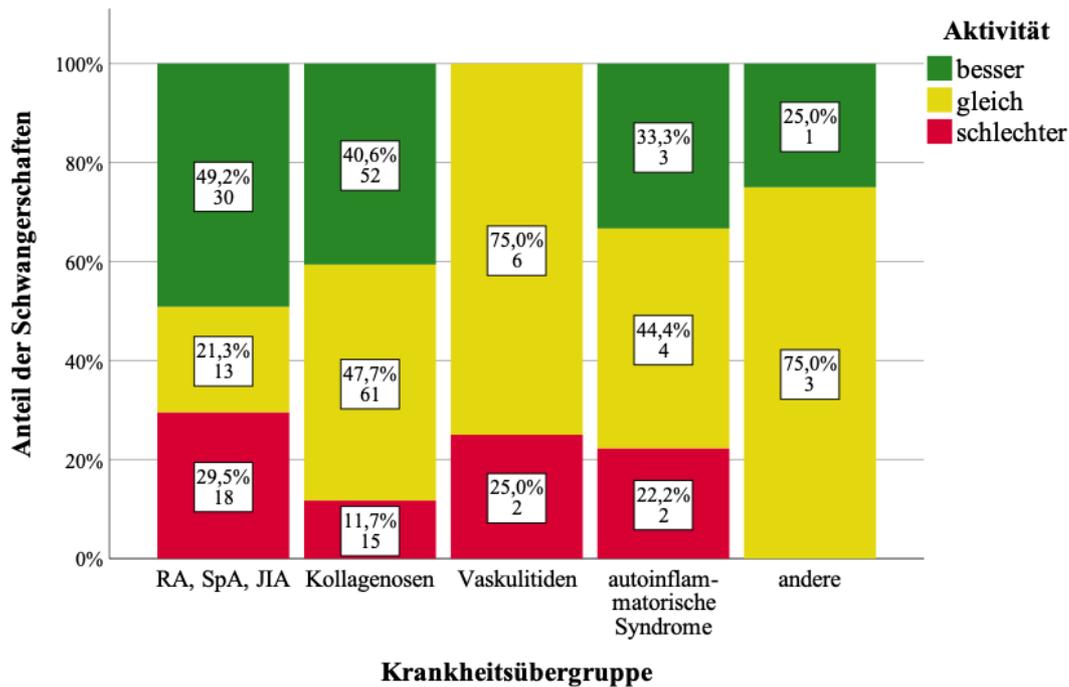


Abb. 3: Anteile und absolute Häufigkeiten der Aktivitätseinschätzung der rheumatischen Grunderkrankung durch die Patientinnen während der Schwangerschaft, unterteilt nach Krankheitsübergruppen

Tab. 7: p-Werte und OR der binär logistischen Regression zur Analyse eines Zusammenhangs zwischen einer verschlechterten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und verschiedenen Krankheitsübergruppen („RA, SpA, JIA“ als Vergleichsgruppe)

Mit RA, SpA, JIA verglichene Krankheitsübergruppe auf eine verschlechterte Krankheitsaktivität	p-Wert	OR
Kollagenosen	0.003	0,317
Vaskulitiden	0.792	0,796
autoinflammatorische Syndrome	0.653	0,683
andere	0.999	0,000

3.7.2 Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft nach spezifischen Erkrankungen

Abb. 4 zeigt die Patienteneinschätzungen der Krankheitsaktivität aufgeteilt nach den spezifischen rheumatischen Erkrankungen. Bei den 23 Schwangerschaften mit RA wurde die Krankheitsaktivität bei 26,1% (n = 6) schlechter, bei 17,4% (n = 4) gleich und bei 56,5% (n = 13) besser eingestuft.

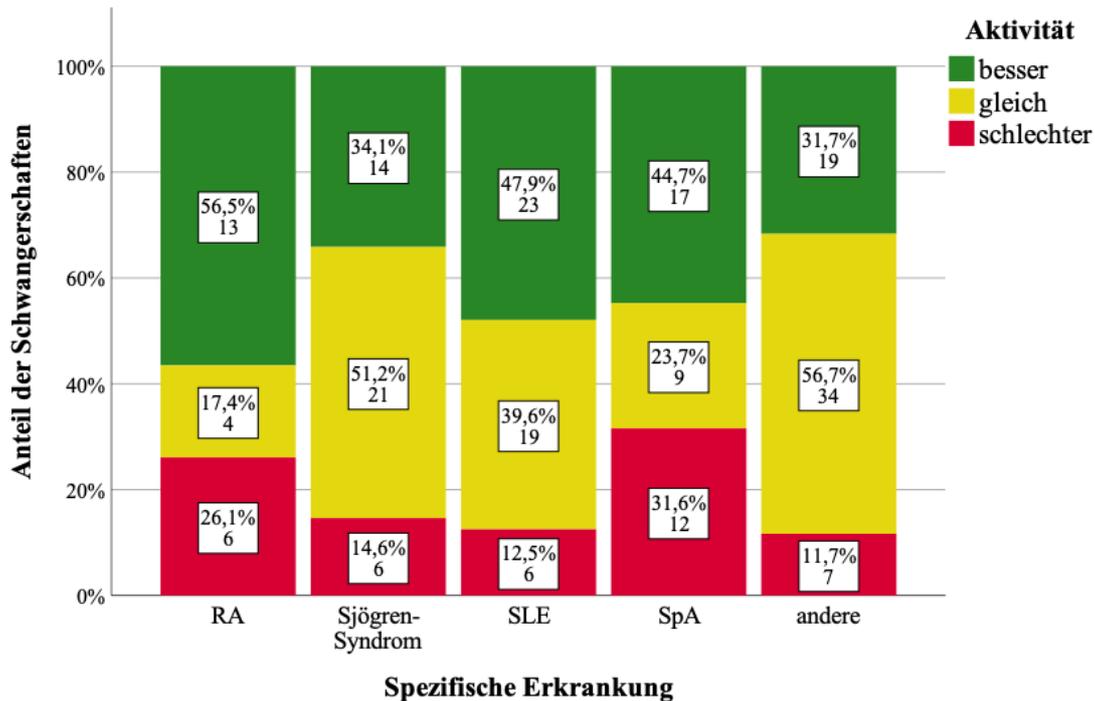


Abb. 4: Anteile und absolute Häufigkeiten der Aktivitätseinschätzung der rheumatischen Grunderkrankung während der Schwangerschaft durch die Patientinnen, unterteilt nach spezifischen Erkrankungen

Eine verstärkte Aktivität des Sjögren-Syndroms wurde bei 14,6% (n = 6) der 41 Schwangerschaften mit dieser Diagnose empfunden. Bei 51,2% (n = 21) mit Sjögren-Syndrom bleibt die Aktivität konstant. Ein Anteil von 34,1% (n = 14) erfuhr eine Verbesserung. Vergleich man die Anteile der Verschlechterungen mit denen der RA, war kein signifikanter Unterschied zu finden (p-Wert = 0.266, OR = 0,486) (siehe Tab. 8).

Sechsmal (12,5%) wurde bei den 48 Schwangerschaften mit SLE eine Aktivitätsverschlechterung angegeben. Bei 39,6% (n = 19) der SLE-Fällen verlief die Krankheit gleich und bei 47,9% (n = 23) besser. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den SLE und der RA bezüglich einer Verschlechterung nicht (p-Wert = 0.161, OR = 0,405).

Bei 31,6% (zwölf von 38 Fällen) verlief die SpA in der Schwangerschaft schlechter. Eine gleichbleibende Krankheitsaktivität wurde bei 23,7% (n = 9) mit SpA angegeben und eine Verbesserung bei 44,7% (n = 17). Der Vergleich der Aktivitätsverschlechterung mit der RA erbrachte keinen signifikanten Unterschied (p-Wert = 0.649, OR = 1,308). Unter den 38 SpA befanden sich zwölf JIA. Innerhalb dieser gab es die Angabe einer Verschlechterung bei 8,3% (n = 1), einer gleichbleibenden Krankheitsaktivität bei 25%

(n = 3) und einer Verbesserung bei 66% (n = 8). Betrachtet man die restlichen SpA ohne die JIA-Schwangerschaften (bestehend aus 16 nicht näher bezeichneten SpA, vier PsA, drei SAPHO, zwei ReA und einer AS) bestanden folgende Anteile: 42,3% (n = 11) vermerkten eine Verstärkung, 23,1% (n = 6) ein Gleichbleiben und 34,6% (n = 9) eine Verminderung der SpA-Aktivität.

Die 60 Schwangerschaften mit anderen rheumatischen Erkrankungen verliefen zu 11,7% (n = 7) mit verstärkter, zu 56,7% (n = 34) mit gleichbleibender und zu 31,7% (n = 19) mit verringerter Krankheitsaktivität laut den Eigenangaben. Im Vergleich mit der RA gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Angabe einer Verschlechterung (p-Wert = 0.114, OR = 0,353).

Tab. 8: p-Werte und OR der binär logistischen Regression zur Analyse eines Zusammenhangs zwischen einer verschlechterten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und verschiedenen spezifischen Erkrankungen (RA als Vergleichsgruppe)

Mit RA verglichene spezifische Erkrankung auf eine verschlechterte Krankheitsaktivität	p-Wert	OR
Sjögren-Syndrom	0.266	0,486
SLE	0.161	0,405
SpA	0.649	1,308
andere	0.114	0,353

3.8 Schubhäufigkeit im ersten Jahr nach der Entbindung

Zu 191 Fällen lagen Daten zum Auftreten eines Schubes in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung vor. Bei rund einem Drittel der Fälle (n = 63) trat ein Schub auf.

3.8.1 Schubhäufigkeit nach Krankheitsübergruppe

Im ersten Jahr nach der Entbindung trat bei 50,9% (28 von 55 Fällen) der Gruppe „RA, SpA, JIA“ ein Krankheitsschub auf (siehe Abb. 5). Die Schubrate bei Kollagenosen betrug 26,3% (31 von 118), bei Vaskulitiden 14,3% (eine von sieben) und bei autoinflammatorischen Syndromen 42,9% (drei von sieben). Alle drei Schübe der autoinflammatorischen Syndrome ereigneten sich beim FMF bzw. beim FMF in Kombination mit JIA. Der einzige Schub (Rate von 14,3%) bei den sieben Vaskulitiden

ereignete sich bei einem Morbus Behçet. Bei den vier Fällen der Übergruppe „andere“ trat kein Schub auf.

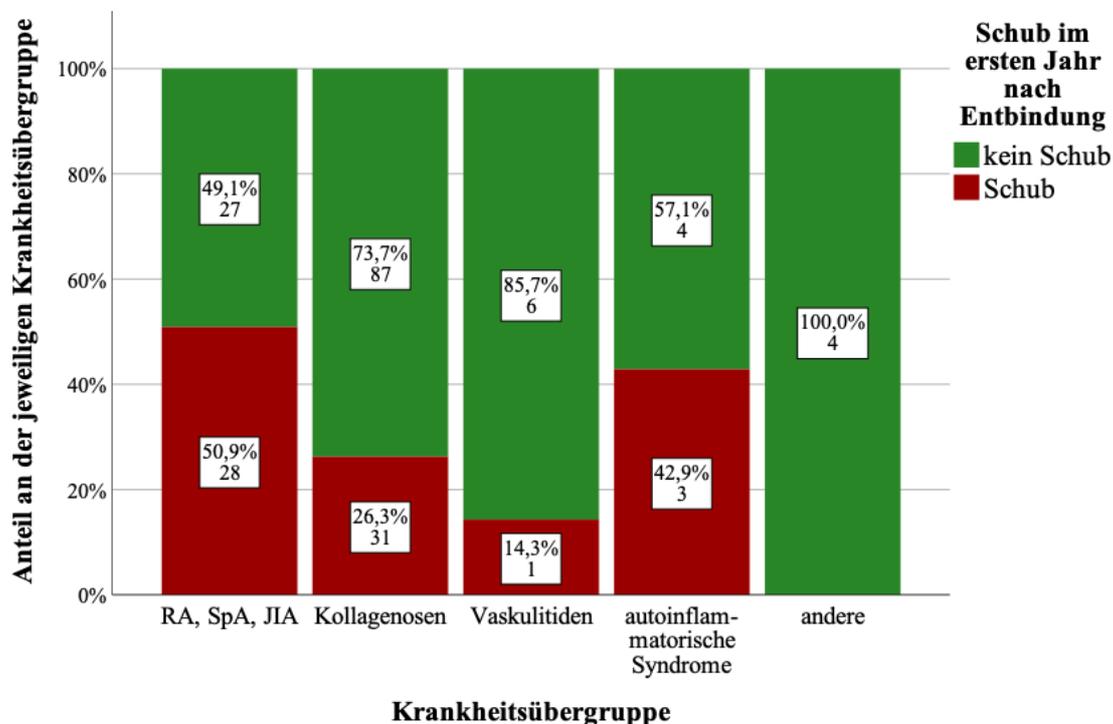


Abb. 5: Anteile und absolute Häufigkeiten eines Krankheitsschubes im ersten Jahr nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen

3.8.2 Schubhäufigkeit nach spezifischer Erkrankung

Bei Patientinnen mit RA trat bei 54,5% (zwölf von 22 Fällen) ein Schub im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung auf (siehe Abb. 6). Beim Sjögren-Syndrom lag diese Rate mit sieben von 38 Fällen bei 18,4%, beim SLE bei 34,1% (15 von 44 Fällen), bei SpA bei 48,5% (16 von 33). Schließt man bei den SpA die JIA aus, ergab sich ein Anteil von 47,6% mit einem postpartalen Schub (10 von 21). Innerhalb der JIA erlitt die Hälfte (sechs von zwölf) einen Schub. Bei anderen Erkrankungen waren es 24,1% (13 von 54).

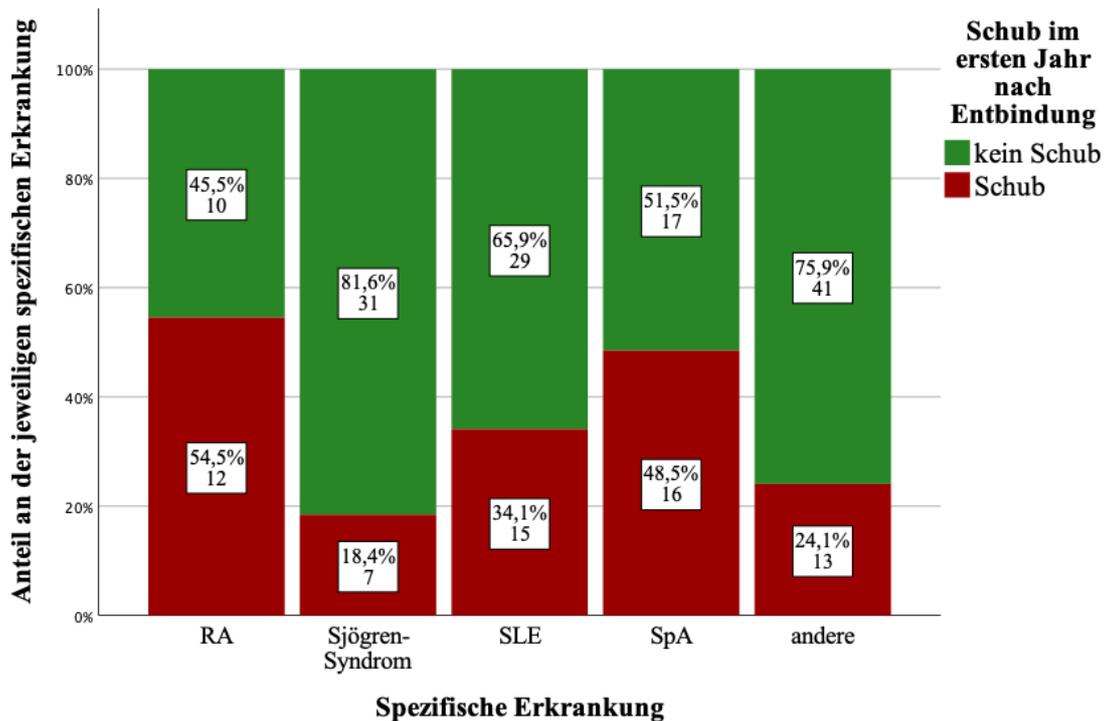


Abb. 6: Anteile und absolute Häufigkeiten eines Krankheitsschubes im ersten Jahr nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen

3.9 Zeitpunkt der Schübe und Schubwahrscheinlichkeiten im ersten Jahr nach der Entbindung

Für die Analyse der Schubwahrscheinlichkeiten lagen bei 193 Fällen der Kohorte Daten über einen möglichen Schub sowie dessen Zeitpunkt vor. Bei zwei dieser Fälle umfasste die Datenlage nur einen Zeitraum von weniger als zwölf Monaten.

Mehr als die Hälfte aller Schübe (52,4%) ereignete sich in den ersten drei Monaten nach der Entbindung (siehe Abb. 7). Am häufigsten traten Krankheitsschübe im ersten Monat nach der Entbindung auf. Dort ereigneten sich 15 von 63 Schüben (23,8%). Am zweithäufigsten fanden mit 17,5% aller Schübe (n = 11) die Verschlechterungen im dritten Monat postpartal statt. Im zweiten Monat nach der Geburt traten 11,1% der Schübe auf (n = 7). Die Wahrscheinlichkeit für einen Schub lag nach zwei Monaten bei 11,4% (siehe Abb. 8 und Tab. 9). Je 9,5% aller Schübe (je sechs Fälle) ereigneten sich im sechsten bzw. im elften Monat nach der Entbindung. Im zwölften Monat traten keine Schübe auf. In den übrigen Monaten gab es je 1,6-7,9% aller Schübe. Nach vier Monaten war die Schubwahrscheinlichkeit 19,7%. Diese Rate stieg nach sechs, acht bzw. zehn Monaten auf 24,4%, 27,1% bzw. 29,7%. Am Ende des Beobachtungszeitraums war die Schubwahrscheinlichkeit 32,8%.

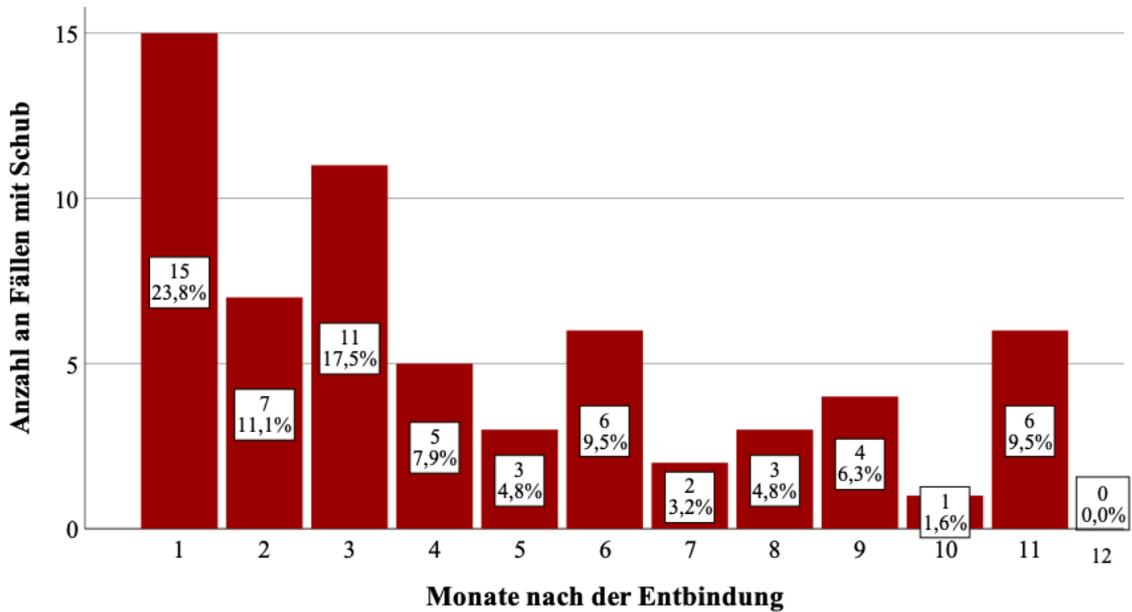


Abb. 7: Absolute Häufigkeiten und Anteile der Schübe zu verschiedenen Zeitpunkten im ersten Jahr nach der Entbindung

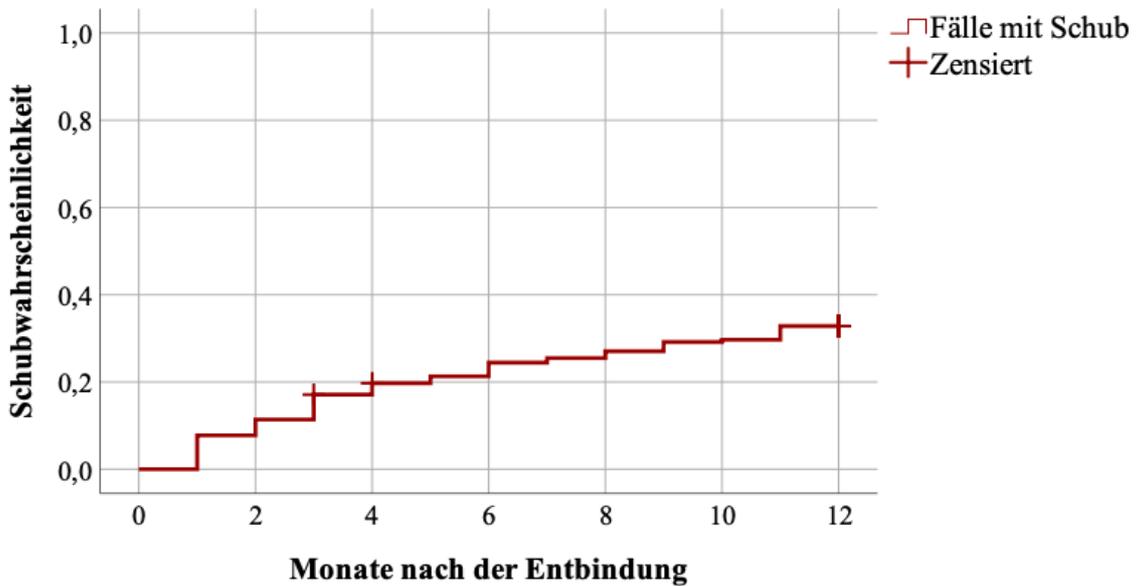


Abb. 8: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung

Tab. 9: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung

Monate nach Entbindung	2	4	6	8	10	12
Schubwahrscheinlichkeit (%)	11,4	19,7	24,4	27,1	29,7	32,8

3.9.1 Schubwahrscheinlichkeiten im Verlauf innerhalb der Krankheitsübergruppen

In der Übergruppe „RA, SpA, JIA“ betrug die Schubwahrscheinlichkeit zwei Monate nach der Entbindung 27,3% (siehe Abb. 9 und Tab. 10). Nach zwei weiteren Monaten lag sie um 5,4% höher. Sechs, acht bzw. zehn Monate nach der Entbindung stieg sie auf 40,0%, 45,5% bzw. 49,1%. Für das ganze erste Jahr nach der Geburt war die Wahrscheinlichkeit einen Krankheitsschub zu erleiden 50,9%.

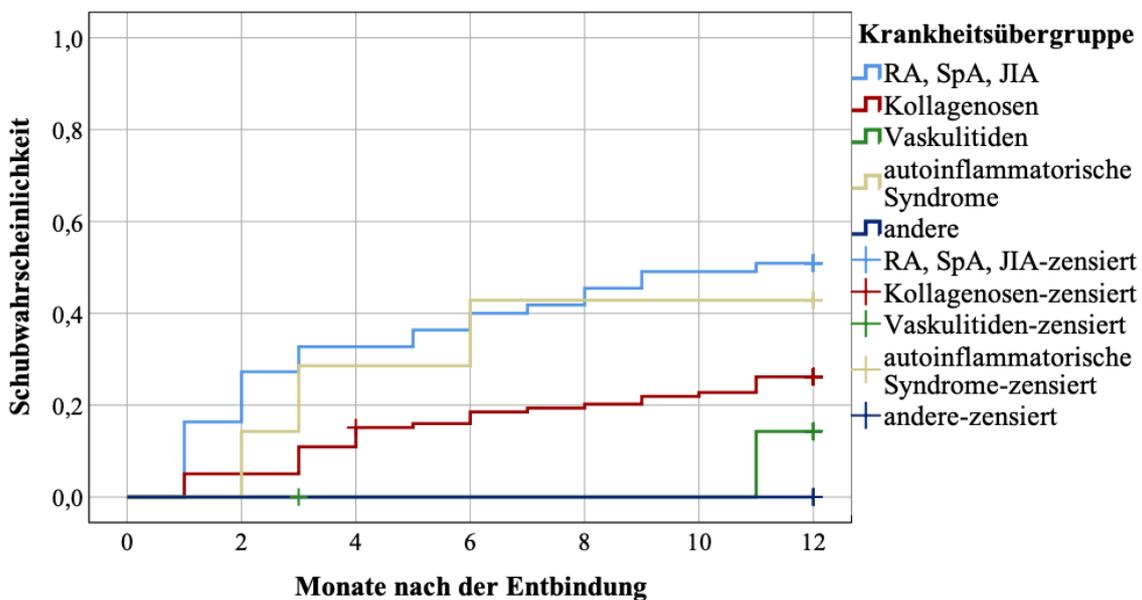


Abb. 9: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen

Bei den Kollagenosen war ein Schub in den ersten zwei Monaten zu 5,0% wahrscheinlich. Nach vier Monaten postpartal stieg die Rate um 10,1% auf 15,1%. Ein halbes Jahr nach der Entbindung betrug sie 18,5%. Acht, zehn bzw. zwölf Monate nach der Geburt war das Auftreten eines Schubs zu 20,2%, 22,8% bzw. 26,2% wahrscheinlich. Im Vergleich mit der Übergruppe „RA, SpA, JIA“ hatten Kollagenosen mit einem p-Wert von 0,001 ein signifikant unterschiedliches Auftreten eines Schubes. Das Risiko für einen Schub im ersten Jahr postpartal betrug bei den Kollagenosen nur das 0,414-fache (95%-KI: 0,248-0,691).

Tab. 10: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung innerhalb der Krankheitsübergruppen sowie p-Werte und HR der Cox-Regression („RA, SpA, JIA“ als Vergleichsgruppe)

	Monate nach der Entbindung	2	4	6	8	10	12	p-Wert (Referenz RA, SpA, JIA)	HR
Schubwahrscheinlichkeit einer Krankheitsübergruppe (%)	RA, SpA, JIA	27,3	32,7	40,0	45,5	49,1	50,9		
	Kollagenosen	5,0	15,1	18,5	20,2	22,8	26,2	0.001	0,414 [0,248-0,691]
	Vaskulitiden	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3	0.101	0,189 [0,026-1,387]
	Autoinflammatorische Syndrome	14,3	28,6	42,9	42,9	42,9	42,9	0.677	0,776 [0,236-2,554]
	andere	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0.971	0,000 [0,0-8,676x10 ²⁹⁰]

In den ersten Monaten nach der Entbindung ereigneten sich bei den Vaskulitiden zunächst keine Schübe. Nach einem Jahr lag die Schubrate bei 14,3%. Im Vergleich mit der RA, SpA, JIA-Gruppe ließ sich kein signifikanter Risikounterschied für einen Schub bei den Vaskulitiden feststellen ($p = 0.101$, $HR = 0,189$, 95%-KI: 0,026-1,387).

Autoinflammatorische Syndrome zeigten eine Schubwahrscheinlichkeit von 14,3% bzw. 28,6% nach zwei bzw. vier Monate postpartal. Ab sechs Monaten nach der Entbindung blieb die Rate bei 42,9%. Ein signifikant unterschiedliches Risiko des Schubauftretens im ersten Jahr nach der Entbindung war bei autoinflammatorischen Syndromen im

Vergleich zur Gruppe „RA, SpA, JIA“ nicht feststellbar (p-Wert = 0.677, HR = 0,776, 95%-KI: 0,236-2,554).

In der Übergruppe „andere“ ereigneten sich keine Schübe. Somit lag die Schubwahrscheinlichkeit postpartal bei 0%. Mit einem p-Wert von 0.971 war auch hier kein signifikanter Unterschied der Schubraten bei dieser Übergruppe im Vergleich zur RA, SpA, JIA-Gruppe erkennbar (HR = 0,00, 95%-KI: 0,00-8,676x10²⁹⁰).

3.9.2 Schubwahrscheinlichkeiten im Verlauf innerhalb der spezifischen Krankheiten

Bei der RA lag die Schubwahrscheinlichkeit zwei Monate nach der Entbindung bei 27,3% (siehe Abb. 10 und Tab. 11). Nach vier, sechs bzw. acht Monaten stieg sie auf 31,8%, 40,1% bzw. 50,0%. Nach zehn Monaten betrug die Schubwahrscheinlichkeit 54,5% und blieb bis Ende des Beobachtungszeitraums auf diesem Niveau.

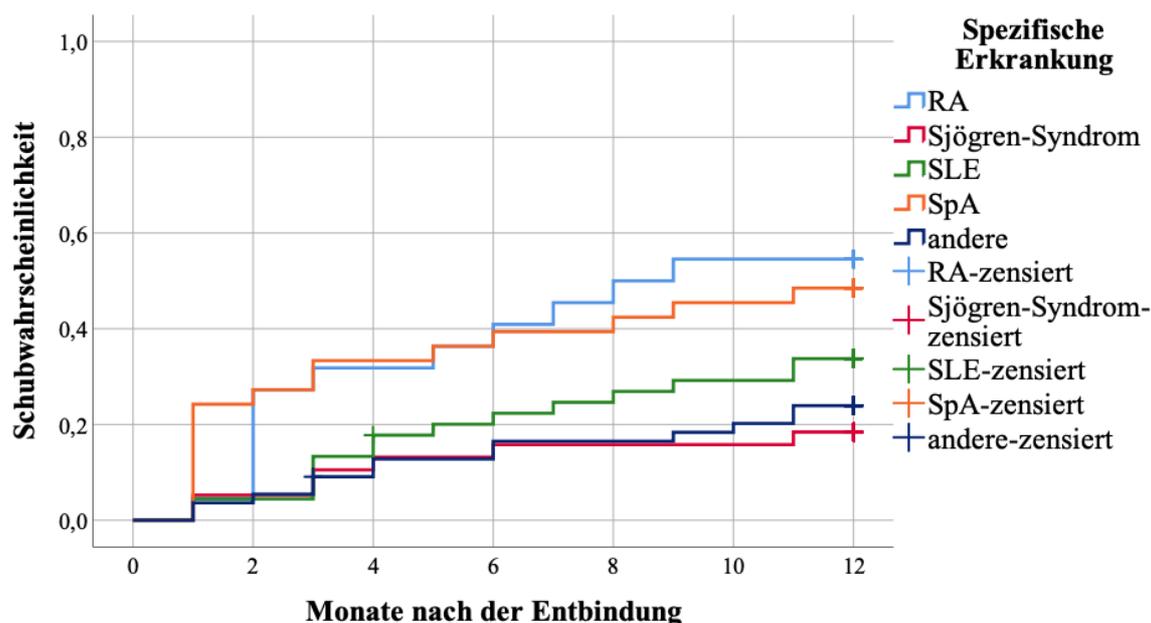


Abb. 10: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen

Beim Sjögren-Syndrom war ein Schub zwei Monate postpartal zu 5,3% wahrscheinlich. In den folgenden zwei Monaten stieg die Wahrscheinlichkeit auf 13,2%. Mehr als die Hälfte aller Sjögren-Syndrom-Schübe fielen auf die ersten drei Monate. Nach einem halben Jahr lag die Schubwahrscheinlichkeit bei 15,8%, blieb dann konstant und betrug am Ende 18,4%. Vergleich man diese Gruppe mit den RA-Fällen, so war erkennbar, dass

beim Sjögren-Syndrom ein signifikant niedrigeres Schubrisiko im ersten Jahr nach der Entbindung bestand (p-Wert = 0.005). Das Risiko beim Sjögren-Syndrom war 73,4% geringer als bei der RA (HR = 0,266, 95%-KI: 0,105-0,676).

Tab. 11: Schubwahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung innerhalb der spezifischen Erkrankungen sowie p-Werte und HR der Cox-Regression (RA als Vergleichsgruppe)

	Monate nach der Entbindung	2	4	6	8	10	12	p-Wert (Referenz RA)	HR [95%-KI]
Schubwahrscheinlichkeit einer spezifischen Erkrankung (%)	RA	27,3	31,8	40,1	50,0	54,5	54,5		
	Sjögren-Syndrom	5,3	13,2	15,8	15,8	15,8	18,4	0.005	0,266 [0,105-0,676]
	SLE	4,4	17,8	22,3	26,9	29,2	33,8	0.084	0,511 [0,239-1,094]
	SpA	24,2	33,3	39,4	42,4	45,5	48,5	0.755	0,888 [0,420-1,877]
	andere	5,5	12,8	16,5	16,5	20,2	23,9	0.008	0,346 [0,158-0,760]

Die Schubwahrscheinlichkeit bei SLE-Patienten lag nach zwei Monaten bei 4,4% und nach vier Monaten bei 17,8%. Nach sechs, acht bzw. zehn Monaten lag sie bei 22,3%, 26,9% bzw. 29,2%. Ein Jahr nach der Entbindung war die Wahrscheinlichkeit 33,8%. Mit einem p-Wert von 0.084 bestand beim SLE mit RA als Referenz kein signifikanter Unterschied beim Schubrisiko (HR = 0,511, 95%-KI: 0,239-1,094).

Bei den SpA betrug die Schubwahrscheinlichkeit nach der Geburt 24,2% bzw. 33,3% nach zwei bzw. vier Monaten. Ein halbes Jahr postpartum war ein Schub zu 39,4% wahrscheinlich. Bis zum Beobachtungsende stieg die Wahrscheinlichkeit von 42,4% über 45,5% auf 48,5%. Im Vergleich mit der RA hatten SpA kein signifikant unterschiedliches

Risiko eines Schubes in den ersten zwölf Monaten postpartal (p-Wert = 0.755, HR = 0,888, 95%-KI: 0,420-1,877).

Bei der Gruppe der anderen Erkrankungen war ein Schub zwei bzw. vier Monate postpartal zu 5,5% bzw. zu 12,8% wahrscheinlich. Nach einem halben Jahr und auch noch nach acht Monaten lag die Schubwahrscheinlichkeit bei 16,5%. In den folgenden vier Monaten stieg sie von 20,2% auf schließlich 23,9%. Mit der RA als Vergleich betrug in der Gruppe „andere“ im ersten Jahr nach der Entbindung das Schubrisiko nur das 0,346-fache. (p-Wert = 0.008, 95%-KI des HR = 0,158-0,760).

3.10 Stillverhalten

Bei 193 Fällen war bekannt, ob die Frau gestillt hatte oder nicht. Gestillt wurde in 152 Fällen (78,8%). Zu 164 Fällen lagen zusätzlich Daten über die Dauer des Stillens vor (Abb. 11 und Tab. 12).

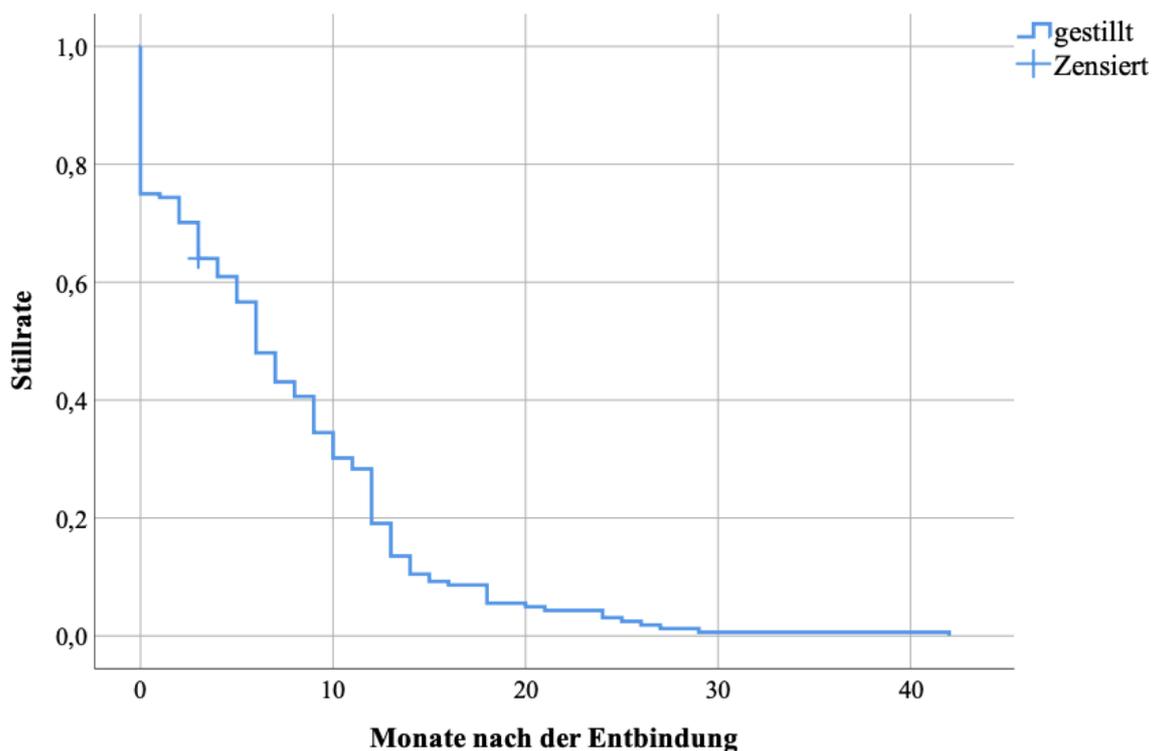


Abb. 11: Stillrate im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung

Ein Monat nach der Entbindung wurde in 74,4% der Fälle gestillt. Nach drei Monaten postpartal sank diese Rate um 10,4% auf 64,0%. Ein halbes Jahr nach der Geburt lag die Stillrate bei 48,0%. Nach einem dreiviertel Jahr war sie bei 34,5%. In 19,1% der Fälle

wurde mindestens ein Jahr gestillt. Nach 15 ,18 bzw. 24 Monaten war die Stillrate bei 9,2%, 5,5% bzw. 1,4%.

Tab. 12: Stillraten zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung

Monate nach der Entbindung	1	3	6	9	12	15	18	24
Stillrate (%)	74,4	64,0	48,0	34,5	19,1	9,2	5,5	1,4

3.11 Einflussfaktoren auf das Schubaufreten

3.11.1 Einfluss des Stillens

Bei 183 Fällen war sowohl das Stillverhalten als auch das mögliche Auftreten eines postpartalen Schubs bekannt. Die Schubwahrscheinlichkeit bei Patientinnen, die gestillt hatten, lag bei 33,5% (siehe Abb. 12). Ohne Stillen war sie 25,5%. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0.459 jedoch nicht signifikant.

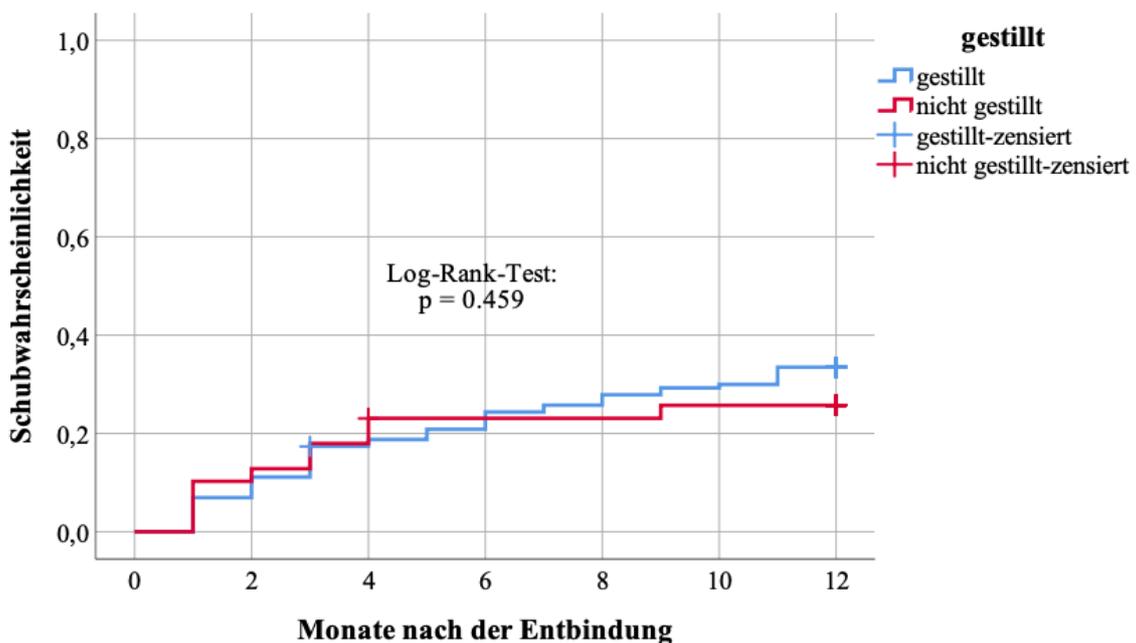


Abb. 12: Schubwahrscheinlichkeit im Verlauf der ersten zwölf Monate nach der Entbindung von Fällen mit und ohne Stillen sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests

3.11.2 Einfluss der Stilldauer

Bei 162 Fällen war sowohl die Stilldauer als auch ein eventueller Schub im ersten Jahr nach der Geburt bekannt. Mit einem p-Wert von 0.475 und einem HR von 0,985 (95%-

KI: 0,947-1,026) hatte die Stilldauer keinen signifikanten Einfluss auf das Schubrisiko in den ersten zwölf Monaten postpartal.

3.11.3 Einfluss des Alters

Das Alter der Mütter bei Entbindung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines Schubes in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung (p-Wert = 0.062, HR = 0,952, 95%-KI: 0,904-1,002).

3.11.4 Einfluss der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft auf die postpartale Schubhäufigkeit

Bei Fällen, die eine Aktivitätszunahme in der Schwangerschaft erfahren hatten, lag die Schubwahrscheinlichkeit drei Monate postpartal bei einem Viertel (siehe Abb. 13 und Tab. 13). Sechs Monate nach der Geburt war sie bei 40,6% und nach neun Monaten bei 48,5%. Im gesamten Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten war es bei dieser Gruppe zu 52,5% wahrscheinlich, einen Schub zu erleiden.

Bei den Schwangerschaften ohne Aktivitätsveränderungen lag die Schubwahrscheinlichkeit drei, sechs bzw. neun Monate nach der Entbindung bei 8,6%, 13,6% bzw. 14,8%. Nach einem Jahr war sie bei 17,3%.

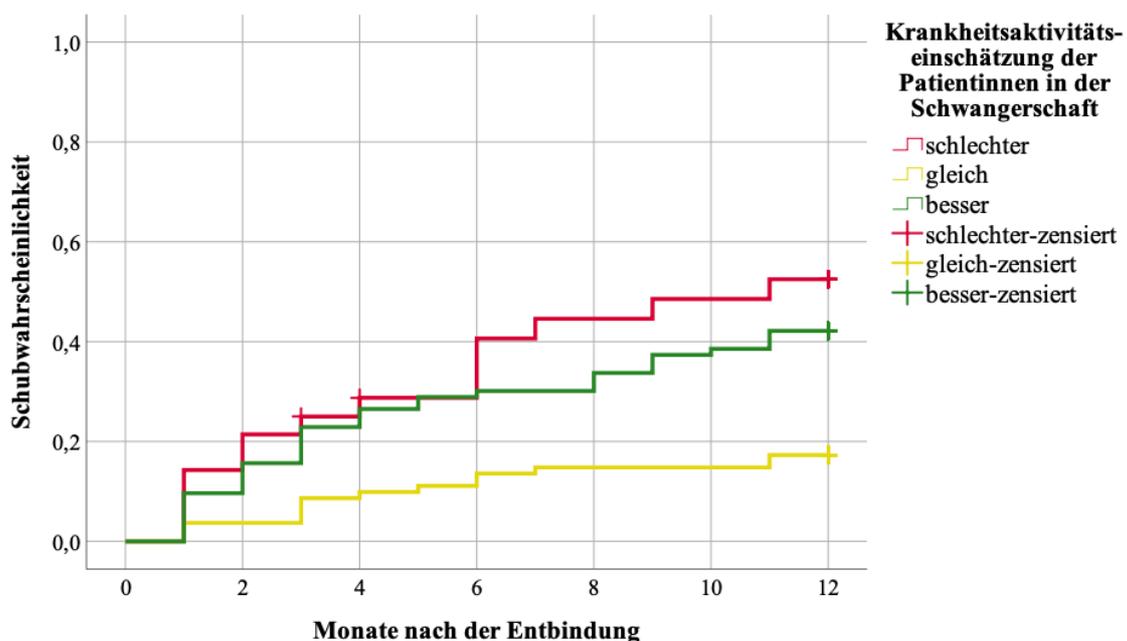


Abb. 13: Schubwahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Entbindung bei verschiedenen Krankheitsaktivitätseinschätzungen in der Schwangerschaft

Tab. 13: Schubwahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Entbindung bei verschiedenen Krankheitsaktivitätseinschätzungen in der Schwangerschaft sowie p-Werte und HR der Cox-Regression („gleich“ als Referenz)

	Monate nach der Entbindung	3	6	9	12	p-Wert (Referenz „gleich“)	HR [95%-KI]
Schubwahrscheinlichkeit (%)	Schlechter (n = 28)	25,0	40,6	48,5	52,5	<0.001	3,739 [1,779- 7,856]
	Gleich (n = 81)	8,6	13,6	14,8	17,3		
	Besser (n = 83)	22,9	30,1	37,3	42,2	0.001	2,829 [1,521- 5,261]

Wenn während der Schwangerschaft die Krankheitsaktivität als geringer empfunden wurde, so lag die Schubwahrscheinlichkeit nach einem viertel bzw. halben Jahr postpartal bei 22,9% bzw. 30,1%. Nach neun Monaten war das Auftreten eines Schubs zu 37,3% wahrscheinlich und nach einem Jahr postpartal zu 42,2%.

Vergleicht man die Fälle mit einer Aktivitätszunahme in der Schwangerschaft mit denen, die keine Krankheitsaktivitätsveränderung angaben, ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen (p-Wert < 0.001) (siehe Tab. 13). Fälle mit einer verstärkten Aktivität in der Schwangerschaft hatten ein rund 3,7-fach höheres Risiko im ersten Jahr nach der Entbindung einen Schub zu erfahren, als bei Fällen mit einer gleichbleibenden Aktivität in der Schwangerschaft (HR = 3,739, 95%-KI: 1,779-7,856).

Im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Krankheitsaktivitätsveränderung haben Fälle mit einer geringeren Aktivität in den Trimenen ein signifikant höheres Risiko einen Schub in den ersten zwölf Monaten postpartal zu erleiden (p-Wert = 0.001). Das Risiko ist dabei rund 2,8-fach höher (HR = 2,829, 95%-KI: 1,521-5,261).

3.11.5 Multivariable Analyse der Einflussfaktoren

Tab. 14 zeigt, welche Einflüsse die Variablen Alter bei Entbindung, Erkrankung (mit RA als Referenz), Krankheitsaktivitätseinschätzung während der Schwangerschaft (mit

„gleich“ als Referenz) und Stilldauer bei gemeinsamer Betrachtung auf das postpartale Schubrisiko hatten.

Tab. 14: Multivariable Analyse der Einflussfaktoren des postpartalen Schubauftretens mit p-Werten und HR der Cox-Regression

Einflussfaktoren des postpartalen Schubauftretens		p-Wert	HR [95%-KI]
Alter bei Entbindung		0.973	1,001 [0,934-1,073]
Erkrankung (RA als Referenz)	Sjögren-Syndrom	0.010	0,239 [0,081-0,712]
	SLE	0.062	0,448 [0,192-1,042]
	SpA	0.230	0,605 [0,266-1,375]
	andere	0.067	0,450 [0,191-1,059]
Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft („gleich“ als Referenz)	schlechter	0.008	3,328 [1,366-8,111]
	besser	0.025	2,230 [1,108-4,486]
Stilldauer (Monate)		0,531	0,986 [0,945-1,030]

Ein signifikanter Einfluss war bei der gemeinsamen Analyse dieser Variablen beim Sjögren-Syndrom (p-Wert = 0.010) und bei einer veränderten Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft festzustellen (p-Wert für „schlechter“ = 0.008, p-Wert für „besser“ = 0.025). Im Vergleich zur RA ist das Risiko eines Schubs in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung beim Sjögren-Syndrom 76,1% geringer.

Bei einer vermehrten Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft war das Risiko für einen postpartalen Schub rund 3,3-mal höher als bei Fällen ohne Aktivitätsveränderung während der Schwangerschaft.

Wurde die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft besser eingeschätzt, so war das Risiko rund 2,2-mal größer einen Schub zu erleiden, als bei gleichbleibender Aktivität in den Trimenen.

Mit p-Werten von 0.062 bzw. 0.067 haben SLE-Fälle bzw. die Erkrankungsgruppe „andere“ das Signifikanzniveau nicht erreicht.

4 Diskussion

Eine Schwangerschaft sowie die postpartale Phase können großen Einfluss auf entzündlich-rheumatische Krankheiten nehmen. Die Beratung der Patientinnen mit diesen, teilweise seltenen, Erkrankungen ist auf Untersuchungen von Studien mit meist wenigen Probandinnen und Fallberichten angewiesen. Diese prospektive Studie mit ergänzender retrospektiven Fragebogenauswertung liefert neue und ergänzende Erkenntnisse zu postpartalen Schüben sowie deren Einflussfaktoren, die Aktivitätseinschätzung in der Schwangerschaft, das Entbindungsalter der Mütter und das Stillverhalten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Hierfür wurden Fälle von 214 Schwangerschaften von Frauen analysiert, die in der Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen betreut wurden.

Das durchschnittliche Alter bei der Entbindung dieser Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen lag mit 32,3 Jahren nur ein Jahr über dem deutschen Schnitt von 2018 mit 31,3 Jahren [114]. Diesem deutschen Durchschnittsalter sehr nahe sind Fälle mit autoinflammatorischen Syndromen mit einem Schnitt von 31,2 Jahren, SpA mit 31,6 Jahren und SLE mit 31,7 Jahren. Trotz der Feststellung eines erniedrigten AMH bei SpA und SLE scheint sich dies nicht auf das Entbindungsalter auszuwirken und passt zu den bisherigen Erkenntnissen einer normalen Fertilität [33, 46, 65, 95, 109].

Mütter mit RA wiesen bei der Geburt ein durchschnittliches Alter von 32,1 Jahren auf. Somit sind sie etwas älter als der Durchschnitt in Deutschland 2018. Ein möglicher Grund hierfür ist zum einen der Erkrankungsbeginn, der meist erst zwischen dem 35.-50. Lebensjahr liegt [104]. Die erfassten Schwangerschaften gehören dadurch tendenziell zu älteren Müttern. Auch die angenommene Fertilitätsminderung bei Frauen mit RA könnte dazu beitragen [11].

Das höchste mittlere Entbindungsalter lag bei den Vaskulitiden mit 33,9 Jahren vor. Aufgrund der geringen Fallzahl von acht ist eine Bewertung allerdings kritisch zu betrachten.

Fälle von Kollagenosen mit einem durchschnittlichen Entbindungsalter von 32,7 Jahren, darunter auch jene mit Sjögren-Syndromen mit 33,7 Jahren, waren ebenso älter als der Durchschnitt in Deutschland im Jahr 2018. Laut Skopouli et al. sei die Fertilität bei Sjögren-Syndrom-Patientinnen nicht eingeschränkt [113]. Im Allgemeinen ist ein möglicher Grund, der ein erhöhtes Entbindungsalter in dieser Studie erklären könnte, eine Verunsicherung der Eltern bei der Familienplanung durch die Erkrankung. Es ist bekannt, dass Fälle mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als Risikoschwangerschaften gelten. Dies könnte dazu führen, dass sich der Entschluss der Eltern für ein Kind hinauszögert. Des Weiteren wird empfohlen, dass eine Konzeption nicht während einer floriden Erkrankungsphase stattfinden soll. Dies hat zur Folge, dass Frauen erst eine Remission oder eine stabile milde Krankheitsaktivität abwarten müssen. Dadurch können geplante Schwangerschaften erst später erfolgen.

Die Patientinneneinschätzung der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und die postpartalen Schubwahrscheinlichkeiten wurden anhand der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gruppiert analysiert. Dadurch konnte mit einer ersten Einteilung in Krankheitsübergruppen ein Überblick für ähnliche rheumatische Erkrankungen erfolgen. Allerdings konnten dabei Unterschiede innerhalb der verschiedenen spezifischen Erkrankungen einer Übergruppe nicht erkannt werden. Daher wurden anschließend die häufigsten spezifischen Krankheiten einzeln analysiert.

Eine Limitation dieser Studie bestand darin, dass die analysierten Patientinnen aus einer Spezialsprechstunde stammten. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen die Betreuung in einem spezialisierten Zentrum nicht in Anspruch nehmen, weil sie keine Probleme während und nach einer Schwangerschaft haben. Daher könnten Angaben von vermehrten Krankheitsaktivitäten vor und nach einer Entbindung bei dem vorliegenden Patientinnenkollektiv höher sein, als es in Wirklichkeit bei allen Schwangerschaften von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wäre. Ebenso können Daten aus der retrospektiven Erhebung mittels

Fragebögen zu verzerrten Ergebnissen führen. Allerdings ist diese Methode aufgrund der Seltenheit der meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oft die einzige Möglichkeit, um an Informationen zu gelangen.

Bezüglich der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft gab die Übergruppe der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung „RA, SpA, JIA“ zu 29,5% an, eine Verschlechterung erfahren zu haben. Bei 21,3% der Schwangerschaften wurde eine gleichbleibende Aktivität berichtet. Mit 49,2% bemerkte fast die Hälfte eine verringerte Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft im Vergleich zu vor der Konzeption. Somit war hier erkennbar, dass in den meisten Fällen die entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen während einer Schwangerschaft keine negativen Veränderungen aufwiesen. Trotz des häufigen Auftretens einer Symptomlinderung deutet der Anteil von fast einem Drittel der Schwangerschaften mit einer verstärkten Aktivität darauf hin, dass eine regelmäßige rheumatologische Betreuung während der Schwangerschaft wichtig ist.

Etwas mehr als die Hälfte (50,9%) der Übergruppe „RA, SpA, JIA“ erlitt postpartal eine verstärkte Aktivität der Erkrankung, sodass die Medikation angepasst werden musste. Besonders schnell stieg die Schubwahrscheinlichkeit in den ersten drei Monaten an. Dies deutet darauf hin, dass ein möglicher positiver Effekt einer Schwangerschaft auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen der Gelenke (49,2% gaben in der Schwangerschaft eine Symptomverbesserung an) nach der Entbindung abklingt und bei vielen Fällen Exazerbationen auftreten.

Die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaften von Frauen mit RA wurde von ihnen in dieser Studie bei 26,1% schlechter eingestuft, bei 17,4% gleichbleibend und bei der Mehrheit mit 56,5% als besser im Vergleich zur Situation vor der Schwangerschaft. Die Tendenz der Krankheitsaktivitätsveränderung und auch der ungefähre Anteil sind mit dem bisherigen Kenntnisstand vergleichbar. Andere Studien vermerkten bei 66-75% der Fälle eine Symptomverbesserung [6, 29, 94].

Erklärungen für diesen Krankheitsverlauf sind zum einen die Verschiebung der Zytokinausschüttung vom TH1-Typ zum TH2-Typ in der Schwangerschaft [77, 92]. Zum anderen soll eine HLA-Klasse-II-Antigen-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind zu

einer Verbesserung der RA führen, da dabei das Immunsystem herunter reguliert werden muss, um den Fötus nicht abzustößen [81, 135]. Weiterhin gibt es eine Korrelation zwischen dem Serumspiegel an zellfreier fetaler DNA und einer geringen Krankheitsaktivität [131]. Ebenso steht eine vermehrte Galaktosylierung von IgG in der Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer Beschwerdeabnahme [125].

Eine Schwangere mit RA kann also in den meisten Fällen einen erfreulichen Verlauf ihrer Erkrankung erwarten. Dennoch sollte man sich nicht darauf verlassen. Unsere Daten zeigen, dass 26,1% der Schwangeren ihre Beschwerden als verstärkt empfinden, daher sollte eine regelmäßige rheumatologische Betreuung auch hier nicht vernachlässigt werden.

Mehr als jeder zweite Fall mit RA (54,5%) erlebte einen Krankheitsschub im ersten postpartalen Jahr. Über die Hälfte dieser Exazerbationen (58,3%) geschah in den ersten drei Monaten nach der Geburt. Dieser beobachtete Zeitraum unterstützt die Erkenntnisse von anderen Arbeiten, die von vermehrten Schüben in den ersten ein bis vier Monaten berichteten [6, 29]. Der festgestellte Anteil an Schüben ist gut mit der Studie von de Man et al. vergleichbar. Sie fanden 26 Wochen nach der Entbindung bei 39,3% der Fälle einen RA-Schub [29]. In der vorliegenden Analyse betrug die Schubrate nach sechs Monaten 40,1%. Bei Barrett et al. gaben 77% der Frauen sechs Monate nach der Entbindung an, vermehrt Schmerzen zu verspüren [6]. Dieser Anteil ist zwar höher als die Schubrate hier, allerdings wurden schwächere Krankheitsaktivierungen, die noch keine Therapieintensivierungen erforderten, in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Daher können die subjektiven Angaben zu vermehrten Schmerzen höher als die Schubrate ausfallen. In der Literatur sind aber auch höhere Raten von Exazerbationen zu finden. Bei Klipple et al. erfuhren nach sechs bis acht Monaten nach der Geburt 90% der Frauen mit RA Exazerbationen [59].

Die oben beschriebenen immunologischen und molekularen Effekte durch eine Schwangerschaft, welche die RA-Beschwerden verringern, verschwinden nach der Entbindung wieder [92, 125]. Durch deren Wegfall verstärkt sich die Krankheitsaktivität. Dies liefert eine mögliche Erklärung für die postpartal vermehrten Schübe, wie sie auch in unserer Studie zu finden waren.

Bei der Behandlung und Beratung von RA-Patientinnen ist es daher wichtig, die Patientinnen über eine wahrscheinliche Krankheitsverschlechterung nach der Entbindung aufzuklären. Besonders in den ersten Monaten postpartal sollte eine engere rheumatologische Betreuung erfolgen.

Bei 31,6% der 38 Patientinnen mit SpA ging laut ihrer Selbsteinschätzung die Schwangerschaft mit einer erhöhten Krankheitsaktivität einher. Eine gleichbleibende Krankheitsaktivität wurde bei 23,7% angegeben und eine Verbesserung bei 44,7%. Somit ähnelten die Anteile der verschiedenen Verläufe denen der RA-Schwangerschaften. Bei dieser Analyse stellte eine SpA im Vergleich zu einer RA auch keinen signifikanten Faktor für eine Aktivitätszunahme in der Schwangerschaft dar.

Analysierte man die Schwangerschaften der SpA ohne die JIA-Fälle, zeichnete sich durch die Angabe eine Verstärkung bei 42,3% und ein Gleichbleiben bei 23,1% eine leichte Tendenz zur Verschlechterung ab. Bei Studien zur AS wurde ebenso kein vorteilhafter Effekt durch eine Schwangerschaft entdeckt. Es wurden keine Veränderungen der Krankheitsaktivität nach einer Konzeption bzw. fast gleiche Anteile einer Verschlechterung, eines Gleichbleibens und einer Verbesserung vermerkt [95, 118]. Dagegen liegen bei der PsA sowohl Berichte von häufigen Beschwerdeabnahmen vor als auch von Verschlechterungen bei 57% der Schwangerschaften [10, 89, 101].

Anders sah es innerhalb der zwölf JIA-Schwangerschaften aus. Es gab die Angabe einer Verschlechterung bei nur 8,3% und einer Verbesserung bei 66%. Hier scheint sich eine Schwangerschaft positiv auf eine JIA auszuwirken. Ebenso beobachteten die wenigen bestehenden Forschungen zur JIA in der Schwangerschaft keine verstärkten Aktivitätsentwicklungen der JIA nach einer Konzeption. Østensen et al. konnten zeigen, dass eine Remission der JIA in der Schwangerschaft nicht wieder reaktiviert wird. Bei bestehenden milden Beschwerden erfuhren die Patientinnen sogar eine Symptomverbesserung [87]. In zwei anderen Studien wurde ein relativ konstanter Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft festgestellt bzw. eine Aktivitätsminderung bei zwei Dritteln wie auch in der vorliegenden Analyse [116, 124]. Folglich ist erkennbar, dass Krankheitsschübe einer JIA bei Schwangeren eine Ausnahme darstellen. Symptome

tendieren konstant zu bleiben oder sich sogar zu verbessern. Es ist anzumerken, dass die Erkrankung, die bei den Frauen in ihrer Kindheit zu der Diagnose JIA geführt hat, bei Erwachsenen als RA oder SpA diagnostiziert werden würde. Auch wenn versucht wird, die Diagnose bei Erwachsenen genauer zuzuordnen, gelingt dies häufig nicht. Daher stellt die Gruppe der JIA wahrscheinlich eine Mischung aus den Diagnosen RA und SpA dar. Trotzdem scheint der Verlauf der Erkrankung während einer Schwangerschaft bei diesen Patientinnen besser auszufallen als bei der RA oder anderen SpA.

Bei den unterschiedlichen Erkrankungen innerhalb der SpA gibt es wohl teils gegensätzliche Symptomverläufe in einer Schwangerschaft. In einer gemeinsamen Analyse können diese aber nicht erkennbar sein. Trotz der Zuordnung der Erkrankungen zu SpA kann nicht von einem verallgemeinerbaren Effekt einer Schwangerschaft auf jede der SpA-Formen ausgegangen werden. Daher scheint es sinnvoller, eine separate Auswertung der einzelnen SpA anzustreben.

Die SpA wiesen eine Schubwahrscheinlich von 48,5% im ersten Jahr nach der Entbindung auf. Nur bei der RA kamen innerhalb der spezifischen Erkrankungsgruppen mehr Schübe vor (54,4%). Die Hälfte aller SpA-Schübe trat im ersten Monat nach der Geburt auf. Ohne JIA-Fälle erlitten 47,6% der SpA einen Schub. Vergleiche mit Studien zur AS ergeben etwas höhere Schubraten nach sechs Monaten postpartal von 50% bzw. 60% [93, 95]. Es sind aber auch niedrigere Anteile von 30% in der Literatur zu finden [119]. Bei PsA kam es meist zu ähnlichen Häufigkeiten. Berman et al. kamen mit 48% im ersten Jahr fast zur gleichen Schubrate wie hier bei den SpA [10]. Bei Polachek et al. war eine PsA im Verlauf der ersten acht Monate nach der Entbindung bei 40% gleich schlecht oder schlimmer [101]. Deutlich häufigere Verschlechterungen der PsA ermittelten Østensen et al. mit Schüben bei 80% der Fälle innerhalb der erst drei Monate sowie Mouyis et al., bei denen postpartal 71% eine moderate oder hohe PsA-Aktivität aufwiesen [78, 88].

Bei der Hälfte der Fälle mit JIA kam es in dieser Arbeit zu einer Exazerbation ein Jahr postpartal. In der Literatur sind bisher Schubraten von 50-60% beschrieben [80, 88, 116]. Diese beziehen sich aber nur bis maximal sechs Monate nach der Entbindung. Somit sind

hier JIA-Schübe etwas weniger aufgetreten. Ursin et al. vermerkten von der Konzeption bis ein Jahr nach der Entbindung insgesamt einen beinahe konstanten Verlauf der Krankheitsaktivität. Nur innerhalb der ersten sechs Wochen postpartal war eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum ersten Trimenon zu finden [124]. Dies unterstützt auch die Beobachtung dieser vorliegenden Studie mit einem starken Anstieg der Schubwahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Monats nach der Entbindung bei SpA. Nach diesem Kenntnisstand ist eine rheumatologische Betreuung auch bei dieser Subgruppe in den ersten Wochen nach der Geburt von großer Bedeutung.

Insgesamt scheint ein Schub bei SpA in den postpartalen Monaten keine Seltenheit zu sein. Anders als bei der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft gab es unter den verschiedenen SpA postpartal keine großen Unterschiede.

Die Frauen der 128 Schwangerschaften mit einer Kollagenose schätzten nur zu 11,7% ihre Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft verstärkt ein. Die Aktivität wurde bei fast der Hälfte (47,7%) als gleichbleibend angegeben und bei 52 Fällen mit Kollagenosen (40,6%) als besser. In unserer Analyse hatte eine Schwangerschaft selten einen negativen Effekt auf die Krankheitsaktivität der Kollagenosen. Im Vergleich zu der Gruppe „RA, SpA, JIA“ wurde von Patientinnen mit Kollagenosen signifikant seltener eine Zunahme der Krankheitsaktivität angegeben. Die Gruppe der Kollagenosen hatten dabei eine 68% geringere Chance für eine verstärkte Krankheitsaktivität. Die Daten in unserem Kollektiv sprechen daher für eine günstige Veränderung von Kollagenosen durch eine Schwangerschaft. Eventuell könnte auch eine gute Einstellung der Kollagenosen, die in unserer Spezialsprechstunde bei der Planung einer Schwangerschaft angestrebt wird, zu diesem positiven Ergebnis beitragen.

Ein Krankheitsschub im Verlauf der ersten zwölf Monate postpartal war bei der Übergruppe der Kollagenosen zu rund 26% wahrscheinlich. Etwas mehr als die Hälfte aller dieser Schübe ereignete sich innerhalb der ersten drei Monate. Allerdings war die Schubrate zu diesem Zeitpunkt mit rund 15% nicht sonderlich hoch. Die meisten der Mütter erlebten keine verstärkte Krankheitsaktivität in ihrer Schwangerschaft und viele gaben sogar eine Symptomlinderung an. Daher würde man nach einer Konzeption

vermehrt Schübe erwarten, da ein möglicher positiver Effekt durch eine Schwangerschaft wegfällt. Dies war hier jedoch nicht zu beobachten.

Innerhalb der Kollagenosen gibt es viele verschiedene Erkrankungen. Deshalb wurden die zwei Erkrankungen mit den größten Anteilen an der Gruppe der Kollagenosen einzeln analysiert. Dies waren das Sjögren-Syndrom und der SLE.

Eine verstärkte Aktivität eines Sjögren-Syndroms wurde in 14,6% der 41 Schwangerschaften angegeben. Bei 51,2% der Fälle blieb die Aktivität konstant. Eine Verbesserung erfuhren 34,1%. Im Vergleich zur RA gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft.

Insgesamt lässt sich hierbei sagen, dass Frauen mit Sjögren-Syndrom erfreulicherweise in den meisten Fällen während der Schwangerschaft keine Probleme mit einer verstärkten Krankheitsaktivität erfuhren. Auch Priori et al. berichteten von Krankheitsschüben von nur 5% [103]. Dabei ist zu betonen, dass es sich in der vorliegenden Arbeit bei einer Aktivitätsverschlechterung nicht unbedingt um einen Schub wie bei Priori et al. handeln muss, sondern hier die subjektive Einschätzung der Frauen erfragt wurde. Nicht jede Symptomverschlechterung genügt aus, um als Schub zu gelten. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Raten der Aktivitätsverschlechterung etwas höher ausfallen als vergleichbare Raten von Krankheitsschüben.

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Entbindung einen Sjögren-Syndrom-Schub zu erfahren lag bei 18,4%. Nach drei Monaten hatten sich schon mehr als die Hälfte aller Schübe ereignet. Die hier ermittelte Schubrate wird durch die Studie von Priori et al. unterstützt. Sie beobachteten bei 10% der Fälle eine Exazerbation im ersten Jahr postpartal [103]. Es zeichnet sich also ab, dass für die meisten Mütter mit Sjögren-Syndrom weder eine Schwangerschaft noch die postpartalen Monate Zeiten von vermehrten Exazerbationen darstellen.

Bei 12,5% der 48 Schwangerschaften mit SLE wurde eine Aktivitätsverschlechterung angegeben. Es vermerkten 39,6% der SLE-Fälle eine gleichbleibende Krankheit und 47,9% eine Verbesserung. Somit gab es auch bei SLE-Patientinnen bei der Mehrheit

keine negative Auswirkung auf die Krankheitsaktivität durch eine Schwangerschaft. Das Ergebnis fällt sogar noch etwas besser aus als das beim Sjögren-Syndrom. Im Vergleich zur RA hatte ein SLE keinen signifikanten Einfluss bezüglich einer Aktivitätsverschlechterung.

Die in der Einleitung erwähnten Studien erfassten teils weit auseinanderweichende Schubraten zwischen 13,5%-60% [15, 16, 39, 54, 100, 122]. Diese Abweichungen können aufgrund unterschiedlicher Definitionen von Schüben, Therapien und Studiendesigns auftreten. Auch spielt der Anteil an Frauen mit einer aktiven Krankheit vor einer Konzeption eine Rolle. Bei einem aktiven SLE besteht ein höheres Risiko für Exazerbationen in der Schwangerschaft [122]. In Studien, bei denen weniger als 7% der Fälle vor der Schwangerschaft eine Krankheitsaktivität aufwiesen, waren nur bei 13,5%-28,3% Schübe aufgetreten [15, 16, 39]. Die hier ermittelte subjektive Krankheitsverschlechterung in der Schwangerschaft bei 12,5% kommt diesen Beobachtungen nahe. In der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde wird Patientinnen mit Kinderwunsch geraten, eine Konzeption nur bei einer Remission oder einer stabil milden Krankheitsaktivität zu planen. Zwar wurde in dieser Studie nicht die Krankheitsaktivität vor der Konzeption ermittelt, dennoch könnte dies ein Grund für die erfreulich niedrige Rate an Aktivitätsverschlechterungen in den Schwangerschaften der Frauen mit SLE sein. Andere oben erwähnte Studien wiesen mit bis zu 60% Exazerbationen höhere Anteile an SLE-Schüben auf [54, 100, 122]. Allerdings waren auch die Anteile an aktiven SLE-Fällen vor der Schwangerschaft höher. Im Schnitt kam es bei rund der Hälfte der Schwangerschaften zu Schüben.

Unsere Daten unterstützen also die These, dass beim SLE eine gute Einstellung vor der Konzeption viel zu einer komplikationslosen Schwangerschaft beitragen kann.

Im Jahr nach der Entbindung trat bei Fällen mit SLE bei 34,1% ein Krankheitsschub auf. Häufiger traten innerhalb der analysierten Erkrankungen nur bei RA und SpA Schübe auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutter mit SLE innerhalb des ersten postpartalen Jahres einen Schub erleidet, betrug 33,8%. Insgesamt war der Anstieg der Schubwahrscheinlichkeit kontinuierlich im Verlauf der zwölf Monate. Lediglich zu Beginn war der Anstieg etwas steiler, sodass die Hälfte aller postpartalen Schübe bereits nach drei Monaten erfolgt war.

Eine Studie von Petri et al. kam zu einer ähnlichen Schubrate von etwa 30% der 108 SLE-Fälle [100]. Ebenso sind die Ergebnisse von Lima et al., die bei ca. 20% der Entbundenen in den ersten zwölf Wochen einen Krankheitsschub ermittelten, mit den Ergebnissen dieser Analyse vereinbar [67]. Hier lag die Schubwahrscheinlichkeit drei Monate nach der Entbindung bei 13,3%. Dagegen kamen andere Studien zu weitaus höheren Raten mit ungefähr 60% im ersten Jahr bzw. ca. 16% nach zwei Monaten (in der vorliegenden Analyse lag die Schubwahrscheinlichkeit nach zwei Monaten bei 4,4%) [22, 107]. Zu gegensätzlichen Erkenntnissen kamen Tincani et al. sowie Derksen et al. Sie beobachteten keine Exazerbationen des SLE nach der Entbindung [31, 120]. Auch hier können unterschiedliche Definitionen eines Schubes sowie verschiedene Studienmodelle zu abweichenden Ergebnissen führen. Auch wenn es noch viele Diskrepanzen bezüglich der Schubhäufigkeit nach einer Schwangerschaft gibt, tendieren die meisten Frauen dazu, keine SLE-Exazerbationen zu erfahren. Wenn doch, fallen diese häufig auf die ersten Monate nach der Entbindung.

Bei der Übergruppe der Vaskulitiden erfuhren zwei der acht Schwangeren eine Aktivitätsverstärkung. Die restlichen 75% gaben keine Veränderung ihrer Erkrankung an. Ein signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung im Vergleich zur „RA, SpA, JIA“-Übergruppe war nicht festzustellen.

Trotz der geringen Fallzahl haben die bisherigen Erkenntnisse ähnliche Ergebnisse: Eine Verschlechterung von Vaskulitiden wurde bei 18% bzw. 35,4% der Schwangerschaften erfasst [21, 37]. Eine weitere Studie berichtete, dass eine Schwangerschaft keinen großen Einfluss auf Vaskulitiden habe [98]. Einer der hier vorliegenden Fälle mit einer subjektiv verstärkten Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft fand bei einem der sechs (16,7%) Patientinnen mit Morbus Behçet statt. Diese Rate befindet sich in der Spanne von 8%-25%, die zu dem Anteil an Schwangerschaften mit einer verstärkten Morbus Behçet-Aktivität in neueren Studien zu finden ist [52, 53, 84, 86]. Der andere Fall lag bei der einzigen Granulomatose mit Polyangiitis vor. Ein Vergleich bei dieser Vaskulitis mit anderen Studien ist daher nicht wirklich möglich. Die bisherigen Arbeiten mit Schwangerschaften bei Granulomatose mit Polyangiitis lassen mit weit auseinanderweichenden Raten von ca. 7% bzw. 45% erkennen, dass noch viele weitere Untersuchungen dieser seltenen Erkrankung nötig sind [23, 38].

Die Wahrscheinlichkeit im Verlauf des ersten Jahres nach der Entbindung einen Vaskulitisschub zu erleiden betrug 14,3%. Der einzige Schub der Gruppe der Vaskulitiden fand nach elf Monaten bei einem der sechs Fälle (16,7%) mit Morbus Behçet statt. Aufgrund der geringen Fallzahl sollte ein Vergleich mit anderen Arbeiten nur vorsichtig erfolgen. Zwei Studien mit über 70 Schwangerschaften bei Morbus Behçet ermittelten bei rund 17% Exazerbationen in der postpartalen Periode bzw. bei ca. 24% in den ersten drei Monaten postpartal [53, 84]. Eine Studie mit weniger als 30 Schwangerschaften berichtete bei nur 4% eine Verschlechterung im Puerperium [72]. Es zeichnet sich sowohl in dieser Analyse als auch in bisherigen Studien ab, dass die meisten Frauen mit Vaskulitiden während und nach einer Schwangerschaft keine Exazerbationen erfahren. Möglicherweise haben eine Schwangerschaft und die postpartale Phase sogar einen vorteilhaften Effekt bei Morbus Behçet. Jadon et al. vermerkten signifikant häufiger Remissionen in dieser Zeit [53]. Auch eine weitere Studie bemerkte in der Schwangerschaft eine verringerte Aktivität des Morbus Behçet als außerhalb von Schwangerschaften [84].

In der Übergruppe mit autoinflammatorischen Syndromen wurde in 20% der Schwangerschaften die Krankheitsaktivität als schlechter im Vergleich zu davor eingestuft. Bei je 40% war sie gleich bzw. verringert. Im Vergleich mit der Gruppe „RA, SpA, JIA“ ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung. Bei der Mehrheit war somit ein erfreulicher Verlauf der autoinflammatorischen Syndrome in der Schwangerschaft feststellbar. Allerdings hat dies bei einer Fallzahl von nur neun eine geringe Aussagekraft. Dennoch ist auch eine tendenziell positive Krankheitsentwicklung in den Trimenen in der Literatur beschrieben. Es gibt Beobachtungen von schubreifen Verläufen und eine Reduktion der Attacken [32, 58, 132, 133].

Die Wahrscheinlichkeit für einen Schub im ersten Jahr nach der Entbindung betrug bei den autoinflammatorischen Syndromen 42,9%. Alle beobachteten Schübe kamen innerhalb der ersten sechs Monate bei Fällen mit FMF vor. Aus der Literatur liegen keine Erkenntnisse zum Vergleich vor. In Anbetracht, dass die meisten Frauen keine Probleme

während der Schwangerschaft hatten, zeichnete sich hier eine vermehrte Verschlechterung eines FMF nach der Entbindung ab.

Bei der Übergruppe „andere“ kam es bei einem der vier Fälle zu einer Aktivitätsveränderung in der Schwangerschaft. Es war kein signifikanter Einfluss auf die Angabe einer Verschlechterung im Vergleich zur Gruppe „RA, SpA, JIA“ zu finden. Allerdings ist die Fallzahl zu gering, um aussagekräftige Vergleiche durchführen zu können.

Einer der vier Fälle der Übergruppe „andere“ erlebte einen postpartalen Schub. Somit traten bei der Mehrheit vor oder nach der Entbindung keine Probleme mit ihrer entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung auf. Dies hat jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nur wenig Aussagekraft.

Die Gruppe „andere“ der zweiten Einteilung nach spezifischen Krankheiten enthielt 60 Schwangerschaften. Hier gaben 11,7% eine Krankheitsaktivitätsverstärkung, 56,7% ein Gleichbleiben und 31,7% eine Verminderung an.

Im Vergleich mit der RA bestand kein signifikanter Einfluss auf die Angabe einer Verstärkung.

Bei 24,1% kam in dieser Gruppe ein Krankheitsschub im ersten Jahr nach der Entbindung vor. Etwas mehr als die Hälfte der Schübe trat innerhalb der ersten vier Monate nach der Entbindung auf. So scheinen auch in dieser Gruppe mit verschiedenen Erkrankungen vor allem die ersten Monate nach der Geburt von Bedeutung zu sein.

Betrachtete man das Gesamtkollektiv, so erfolgten mehr als die Hälfte aller postpartalen Schübe (52,4%) innerhalb der ersten drei Monate. Im ersten Monat nach der Entbindung kamen die meisten Krankheitsschübe (23,8% aller Schübe) vor. Im dritten Monat postpartal ereigneten sich die Schübe am zweithäufigsten (17,5% aller Schübe) und im zweiten Monat nach der Geburt am dritthäufigsten (11,1% der Schübe). Dass die ersten drei Monate eine sensible Phase darstellen, war auch bei fast allen Einzel-auswertungen erkennbar. Bei der Übergruppe der Kollagenosen, beim SLE, beim Sjögren-Syndrom, bei autoinflammatorischen Syndromen, bei der Übergruppe der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen „RA, SpA, JIA“, bei der RA und sogar bei der Gruppe „andere“ mit

unterschiedlichen spezifischen Erkrankungen geschahen jeweils mindestens 50% der Schübe in dieser Zeit. Bei der SpA war sogar schon im ersten Monat die Hälfte aller Schübe aufgetreten. Lediglich bei den Vaskulitiden und der Krankheitsübergruppe „andere“ war dies nicht zu beobachten. Jedoch waren diese Gruppen mit sechs bzw. zwei Fällen zu klein, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung ziehen zu können.

Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen umfassen eine Vielzahl unterschiedlichster Krankheiten. Dennoch ist davon auszugehen, dass bei fast allen dieser Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen Schub in den ersten drei Monaten nach der Entbindung besteht im Vergleich zu der restlichen Zeit im ersten Jahr nach der Entbindung. Lediglich die Höhe der Schubwahrscheinlichkeit variiert innerhalb der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Der Fokus der postpartalen rheumatologischen Betreuung sollte auf den ersten drei Monaten liegen und deren Intensität kann nach der Schubwahrscheinlichkeit der jeweiligen Erkrankung ausgerichtet werden.

Insgesamt gaben 78,8% der Fälle an, ihr Kind gestillt zu haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mindestens einen Monat stillten betrug 74,4%. Für drei Monate bzw. ein halbes Jahr nach der Entbindung lag diese Rate nur noch bei 64,0% bzw. 48,0% und für mindestens ein Jahr bei 19,1%.

Laut einer Studie in Bayern stillten ca. 90% der Mütter gleich nach der Geburt. Mindestens vier bzw. sechs Monate wurden 60,6% bzw. 51,6% der Kinder gestillt [60]. Vergleicht man diese Zahlen mit den hier ermittelten Anteilen, ist erkennbar, dass weniger Frauen mit rheumatischen Erkrankungen überhaupt mit dem Stillen begannen als in der durchschnittlichen bayerischen Bevölkerung. Mögliche Gründe dafür könnten die Angst vor Nebenwirkungen der Medikamente auf das Baby sein, oder eine einschränkende aktive Erkrankung der Mutter. Die Beobachtungen in den weiteren Monaten ergaben ähnliche Stillraten. Es ist also erkennbar, dass Frauen trotz einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung ähnlich oft stillen wie der Durchschnitt. Ince-Askan et al. konnten bei Patientinnen mit RA nur eine Stillrate nach 26 Wochen von 9% vermerken. Die Mehrheit der Abbrüche wurde mit einer Wiederaufnahme von Medikamenten begründet. Jedoch gelten diese oft auch in der Stillzeit als verträglich [51]. Dass die in der vorliegenden Arbeit analysierten Patientinnen nicht so selten stillten wie bei Ince-Askan et al., könnte an der spezialisierten Risikoschwangerensprechstunde

liegen. Hierbei erfuhren die Mütter eine Betreuung von spezialisierten Rheumatologen in enger Zusammenarbeit mit Gynäkologen. Bei Ince-Askan et al. lag eine Kohorte aus den ganzen Niederlanden vor. Daher ist nicht davon auszugehen, dass jede der Patientinnen solch eine Beratung an einem spezialisierten Zentrum erfahren hatte. So könnte es häufiger dazu kommen, dass die Mütter unnötigerweise das Stillen wegen der Medikamenteneinnahme abgebrochen oder erst gar nicht begonnen haben.

Bei Fällen, die gestillt hatten und jene, die nicht gestillt hatten, erlitten 33,5% bzw. 25,5% einen Schub im Verlauf des ersten Jahres nach der Entbindung. Eine signifikant unterschiedliche Schubwahrscheinlichkeit ließ sich dabei nicht feststellen (p-Wert = 0.459). Bei diesem Vergleich wurde allerdings die Dauer des Stillens nicht beachtet. Das heißt, auch Frauen, die nur wenige Wochen gestillt hatten, wurden der Kategorie „gestillt“ zugeordnet. Deshalb wurde im Weiteren die Stilldauer in Bezug auf das Auftreten eines Schubs untersucht. Auch hier ergab sich kein signifikanter Einfluss (p-Wert = 0.475). Andere Studien beschrieben einen proinflammatorische Effekt von Prolaktin [1, 55]. Demnach würde man höhere Schubraten bei stillenden Müttern erwarten. Dies konnte jedoch hier nicht festgestellt werden. Barrett et al. gaben eine erhöhte Krankheitsaktivität sechs Monate nach der Entbindung von Frauen mit RA und inflammatorischer Arthritis an, die das erste Mal gestillt hatten. Die Bewertung der Krankheitsaktivität erfolgte unter anderem anhand der Patienteneinschätzung, was eine objektive Wertung erschwert [5]. Bei den Patientinnen der Risikoschwangerensprechstunde wurde in dieser Analyse allerdings keine Aufteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vorgenommen. Möglicherweise könnte sich das Stillen nur bei einigen der unterschiedlichen Erkrankungen auswirken. Dies wäre aber in einer Auswertung mit allen Erkrankungen nicht erkennbar. Um sicher zu gehen, dass die erkrankten Mütter durch das Stillen keine Nachteile haben, sind noch weitere Untersuchungen nötig.

Das Alter der Mütter bei der Geburt ihres Kindes hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Schubes in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung. Der ermittelte p-Wert von 0.062 verfehlte das Signifikanzniveau jedoch nur knapp. Die Hazard Ratio von 0,952 deutet an, dass ein höheres Alter der Frau mit einer sehr leichten Risikoreduktion einhergehen könnte.

Bei Fällen, die in der Schwangerschaft eine Krankheitsaktivitätsveränderung sowohl in die eine als auch in die andere Richtung angaben, gab es ein signifikant erhöhtes Risiko für einen postpartalen Schub im Vergleich zu Fällen mit einer gleichbleibenden Aktivität in der Schwangerschaft.

Wurde die Erkrankungsaktivität in der Schwangerschaft als schlechter empfunden, so bestand ein rund 3,7-fach höheres Risiko für einen Schub im ersten Jahr nach der Geburt. Bei der Angabe einer verringerten Aktivität nach der Konzeption ergab sich ein rund 2,8-mal höheres Schubrisiko in den ersten zwölf Monaten nach der Entbindung.

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die in der Schwangerschaft vornehmlich einen milderen Verlauf aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass es immunologische und molekulare Veränderungen nach der Konzeption mit einem positiven Effekt auf diese Erkrankungen gibt. Ein Beispiel ist hierfür die RA [81, 92, 125, 131, 135]. Nach der Entbindung fallen diese Effekte weg. Daher ist es nicht verwunderlich, dass hier postpartal ein erhöhtes Schubrisiko gefunden wurde. Weiterhin kann es dazu kommen, dass die Patientinnen wegen der Symptomverbesserung ihre Medikamente in der Schwangerschaft absetzen. Nach der Entbindung ist dann das Risiko für einen Schub ohne die Medikamente und ohne die vorherigen positiven Effekte erhöht.

Überraschenderweise war das Risiko für das Auftreten eines Schubes auch bei einer gegensätzlichen Krankheitseinschätzung in der Schwangerschaft signifikant erhöht im Vergleich zu den Fällen mit einer konstanten Aktivitätseinschätzung. Möglicherweise scheint eine Aktivierung der Erkrankung in einer Schwangerschaft längerfristig anzuhalten. Das Abklingen der immunologischen und molekularen Veränderungen nach einer Geburt ergibt sich hier nicht als ausreichend, um die Erkrankung wieder zu bremsen. Ein weiterer Grund für eine hohe Krankheitslast prä- und postpartal könnten die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit sein. Ebenso haben viele Frauen Angst, ihrem Kind mit einer Therapie zu schaden und zögern, Medikamente einzunehmen. Dies alles erschwert es, eine aktive Krankheit in den Griff zu bekommen. Insgesamt ist es mit Blick auf die Zeit nach der Entbindung für Frauen vorteilhaft, wenn eine Schwangerschaft weder positive oder negative Auswirkungen auf ihre entzündlich-rheumatische Erkrankung aufweist.

An der vorliegenden Analyse ist anzumerken, dass die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft die eigenen Einschätzungen der Patientinnen darstellt. Durch diesen subjektiven Parameter kann es leicht Verzerrungen geben. Der Einbezug von objektiven Parametern zur Bewertung der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft wäre hilfreich, um den Zusammenhang weiter zu untersuchen.

Innerhalb der Krankheitsübergruppen wiesen Patientinnen mit Kollagenosen ein signifikant niedrigeres Schubrisiko auf (p -Wert = 0.001) als jene der Erkrankungsübergruppe „RA, SpA, JIA“. Das Risiko bei einer Kollagenose in den zwölf Monaten postpartal einen Schub zu erleiden war 0,414-fach geringer. Bei Vaskulitiden, autoinflammatorischen Syndromen und der Übergruppe „andere“ ergab sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings hatten diese drei Gruppen nur wenige Fälle. Daher sind weitere Untersuchungen mit mehr Fällen nötig, um genauere Aussagen zu deren Einfluss auf postpartale Schübe machen zu können.

Die verschiedenen spezifischen Krankheiten wurden hier jeweils mit der RA verglichen, da zum postpartalen Verlauf bei dieser die meisten Erkenntnisse vorliegen. Das Vorliegen einer SpA hatte im Vergleich mit der RA keinen signifikanten Einfluss auf das Schubauftreten in den ersten zwölf Monaten postpartal (p -Wert = 0.755). Bei einem SLE bestand mit einem p -Wert von 0.084 knapp keine Signifikanz für ein vermindertes Schubrisiko.

Das Sjögren-Syndrom wies ein deutlich niedrigeres Schubrisiko auf (p -Wert = 0.005). Es stellt somit einen signifikanten Einflussfaktor auf die postpartale Krankheitsaktivität dar. Dabei betrug das Risiko für einen Schub innerhalb der ersten zwölf Monate nur das 0,266-fache zu jenem der RA. Ebenso ergab sich bei der Gruppe „andere“ ein signifikantes Ergebnis (p -Wert = 0.008). Hier betrug das Risiko für eine Exazerbation nur das 0,346-fache. Da diese Gruppe sehr seltene heterogene Krankheiten enthielt, ist die Aussagekraft eingeschränkt.

Das Auftreten eines entzündlich-rheumatischen Schubs wird natürlich nicht nur durch einen einzelnen Faktor beeinflusst. Das Zusammenspiel aller Effekte ist schlussendlich

ausschlaggebend. Daher wurde in dieser Arbeit eine multivariable Analyse der Einflussfaktoren durchgeführt. Die gemeinsame Auswertung enthielt die Faktoren

- Alter bei Entbindung
- Erkrankung (RA als Referenz)
- Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft („gleich“ als Referenz) und
- Stilldauer.

Hierbei hatten drei Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Schubrisiko: Wie auch in der separaten Analyse war die Krankheitsaktivitätseinschätzung in der Schwangerschaft von Bedeutung. Bei einer Verstärkung war das Risiko eines Schubes um rund das 3,3-fache erhöht verglichen mit einem konstanten Verlauf. Bei einer Abschwächung war es rund 2,2-mal so groß. Auch in der multivariablen Analyse hatten diese Faktoren noch einen großen Einfluss auf die Schubwahrscheinlichkeit. Die HR der beiden Ausprägungen sind nur geringfügig kleiner als bei der einzelnen Analyse. Weiterhin war innerhalb der Erkrankungen auch das Sjögren-Syndrom ein Einflussfaktor. Mit der RA als Referenz betrug das Risiko für einen postpartalen Schub nur rund das 0,2-fache und ist somit als gering einzuschätzen. Hier bestand ebenso nur ein leicht verringertes HR im Gegensatz zur Einzelanalyse der Erkrankungen.

Das Signifikanzniveau wurde beim SLE knapp nicht erreicht (p -Wert = 0.062). Dennoch scheint das Vorliegen eines SLE im Vergleich zur RA bezüglich des Schubrisikos von Vorteil zu sein (HR = 0,448). Bei der Gruppe „andere“ war die Schubwahrscheinlichkeit weniger als halb so groß wie bei der RA, jedoch reichte der p -Wert mit 0.067 nicht für eine Signifikanz aus. Allerdings lassen sich aufgrund der verschiedenen Krankheiten, die diese Gruppe beinhaltet, kaum bedeutsame Schlüsse ziehen. Das Alter bei der Entbindung und die Stilldauer stellten bei den Frauen der Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen keine Einflussfaktoren dar.

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Krankheitsaktivitäten in der Schwangerschaft und die ermittelten postpartalen Schubhäufigkeiten die bisherigen Erkenntnisse der Literatur unterstützen und ergänzen. Bei den Kollagenosen war in unserem Patientenkollektiv ein besonders erfreulicher Verlauf der Krankheit vor und nach der Geburt zu vermerken. Sehr häufig kamen postpartale Krankheitsschübe bei

autoinflammatorischen Syndromen und rheumatisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der RA und den SpA vor. Die Intensität der rheumatologischen Betreuung sollte sich daher an der Diagnose sowie an der Aktivität der Erkrankungen in der Schwangerschaft orientieren und sich besonders auf die ersten drei Monate nach der Entbindung fokussieren.

5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie mit ergänzender retrospektiver Fragebogenauswertung wurden 214 Schwangerschaften von 161 Frauen mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten analysiert. Diese Patientinnen wurden in der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen betreut. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Ermittlung der postpartalen Schubhäufigkeit sowie deren Einflussfaktoren. Weiterhin wurden die Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität der Mütter während der Schwangerschaft, das Entbindungsalter sowie das Stillverhalten ermittelt.

Bei 60,7% der Schwangerschaften ($n = 130$) lag eine Kollagenose vor und bei 29,4% ($n = 63$) eine rheumatisch-entzündliche Gelenkerkrankung. Neun Fälle (4,2%) hatten autoinflammatorische Syndrome und 3,7% ($n = 8$) Vaskulitiden. Der Rest von 1,9% litt an anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die häufigsten spezifischen Erkrankungen waren der SLE (23,4% des Gesamtkollektivs, $n = 50$), das Sjögren-Syndrom (19,2%, $n = 41$), SpA (17,8%, $n = 38$) und die RA (11,7%, $n = 25$).

Das durchschnittliche Entbindungsalter der Kohorte lag bei 32,3 Jahren ($SD \pm 4,7$ Jahre) und war mit dem deutschen Durchschnitt vergleichbar.

Die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft bewerteten die Patientinnen insgesamt zu 17,6% als verstärkt, zu 41,4% als gleichbleibend und zu 40% als verringert im Vergleich zu davor. Innerhalb der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen sowie in den Gruppen der RA und der SpA gaben die Mehrheit eine verminderte oder gleichbleibende Krankheitsaktivität an. Bei Fällen mit RA kam es mit 56,5% sogar am häufigsten zu einer Verbesserung. Allerdings wiesen entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen gleichzeitig auch die größten Anteile einer Beschwerdezunahme von knapp 30% auf. Die Übergruppe der Kollagenosen, Sjögren-Syndrom- und SLE-Patientinnen gaben nur in weniger als 15% der Fälle eine Aktivitätszunahme in der Schwangerschaft an. Im Vergleich zur Übergruppe „RA, SpA, JIA“ hatten Patientinnen mit Kollagenosen eine 68% niedrigere Wahrscheinlichkeit eine verstärkte Krankheit in der Schwangerschaft zu erfahren. Die Mehrheit der autoinflammatorischen Syndrome wurden von den Schwangeren als gleichbleibend oder verbessert bewertet. Ein Anteil von 22,2% gab eine Verschlechterung an. Ein Viertel der Schwangeren mit Vaskulitiden gab eine verstärkte Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft an und drei Viertel ein

Gleichbleiben. Bei anderen spezifischen Erkrankungen vermerkten nur 11,7% der Fälle eine Verschlechterung.

Bei rund einem Drittel aller Fälle trat im ersten Jahr nach der Entbindung ein Krankheitsschub auf, der eine Medikationsanpassung erforderlich machte. Mehr als die Hälfte aller Schübe erfolgten innerhalb der ersten drei Monate. Folgende Schubwahrscheinlichkeiten für den Zeitraum der ersten zwölf postpartalen Monate wurden ermittelt: 50,9% bei der Übergruppe „RA, SpA, JIA“, 42,9% bei autoinflammatorischen Syndromen, 26,2% bei Kollagenosen, 14,3% bei Vaskulitiden, 54,5% bei Fällen mit RA, 48,5% bei SpA, 33,8% bei SLE, 18,4% bei Sjögren-Syndromen sowie 23,9% bei anderen spezifischen Erkrankungen.

Insgesamt 78,8% der Mütter gaben an, ihr Kind gestillt zu haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass drei bzw. sechs Monate gestillt wurde, betrug 64% bzw. 48%. Dies ist mit den Stillraten der Allgemeinbevölkerung im Rahmen einer bayerischen Studie gut vergleichbar.

Das Stillen und das Entbindungsalter der Mutter hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Schubrisiko. Verglichen mit der Übergruppe der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen „RA, SpA, JIA“ hatten Kollagenosen ein signifikantes 0,4-fach niedrigeres Risiko für einen postpartalen Schub. Innerhalb der spezifischen Erkrankungsgruppen wiesen Fälle mit Sjögren-Syndromen bzw. die Gruppe „andere“ signifikant niedrigere Schubrisiken um das 0,27-fache bzw. das 0,35-fache im Vergleich zur RA auf. Bei der multivariablen Analyse ergab sich allerdings knapp keine Signifikanz mehr für die Gruppe „andere“. Im Vergleich zu Fällen, bei denen eine gleichbleibende Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft angegeben wurde, war das Schubrisiko bei einer veränderten Aktivität signifikant höher. Bei einer Verstärkung war es in der multivariablen Analyse um das 3,33-fache und bei einer Verbesserung um das 2,23-fache erhöht.

Diese Studie zeigte somit, dass entzündlich-rheumatische Krankheitsschübe im ersten Jahr nach der Entbindung keine Seltenheit sind. Insbesondere wenn sich die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft verändert oder beim Vorliegen einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung, muss häufiger mit postpartalen Schüben gerechnet werden. Daher ist vor allem in den ersten drei Monaten nach der Entbindung

eine engmaschige rheumatologische Betreuung sinnvoll, deren Intensität anhand der vorliegenden Einflussfaktoren auf postpartale Schübe bestimmt werden kann.

6 Anhang

Fragebogen für Patientinnen:

Fragebogen des Tübinger Rheuma Kinderwunsch- und Risikoschwangerenregisters

1. Bitte teilen Sie uns den Geburtstermin Ihres Kindes bzw. die Geburtstermine Ihrer Kinder mit:

1. Kind: __/__/____	ggf. 2. Kind: __/__/____	ggf. 3. Kind: __/__/____
---------------------	--------------------------	--------------------------

2. Was würden Sie sagen: Wie hat sich die Erkrankung während der Schwangerschaft(en) verhalten?

	eher geringer ausgeprägt	eher schwerer ausgeprägt	unverändert
Beim 1. Kind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ggf. beim 2. Kind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ggf. beim 3. Kind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kommentar: _____

3. Mussten Sie innerhalb des ersten Jahres nach der Entbindung Ihre Rheuma-Medikation anpassen, weil sich die Erkrankung verschlimmerte (Krankheitsschub)?

	Krankheitsschub	Wenn ja: Welche Medikamenten- änderung wurde vorgenommen?
Beim 1. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate nach der Entbindung	
Ggf. beim 2. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate nach der Entbindung	
Ggf. beim 3. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate nach der Entbindung	

4. Stillen Sie oder haben Sie gestillt?

		Wenn nein, warum?
Beim 1. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate lang bzw. _____ Monate sind geplant	<input type="checkbox"/> Hat nicht geklappt <input type="checkbox"/> Angst vor Nebenwirkung der Medikamente <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ _____
Ggf. beim 2. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate lang bzw. _____ Monate sind geplant	<input type="checkbox"/> Hat nicht geklappt <input type="checkbox"/> Angst vor Nebenwirkung der Medikamente <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ _____
Ggf. beim 3. Kind	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____ Monate lang bzw. _____ Monate sind geplant	<input type="checkbox"/> Hat nicht geklappt <input type="checkbox"/> Angst vor Nebenwirkung der Medikamente <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7 Literaturverzeichnis

1. Adán, N., et al., *Arthritis and prolactin: A phylogenetic viewpoint*. General and Comparative Endocrinology, 2014. **203**: p. 132-136 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.01.011>.
2. Auzary, C., et al., *Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2000. **59**(10): p. 800-804 DOI: 10.1136/ard.59.10.800.
3. Bandoli, G., et al., *A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes*. Rheumatic diseases clinics of North America, 2017. **43**(3): p. 489-502 DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.013.
4. Bang, D., et al., *The influence of pregnancy on Behcet's disease*. Yonsei Med J, 1997. **38**(6): p. 437-43 DOI: 10.3349/ymj.1997.38.6.437.
5. Barrett, J.H., et al., *Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(5): p. 1010-5 DOI: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1010::Aid-anr8>3.0.Co;2-o.
6. Barrett, J.H., et al., *Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(6): p. 1219-27 DOI: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1219::Aid-anr19>3.0.Co;2-g.
7. Barut, K., et al., *Juvenile Idiopathic Arthritis*. Balkan medical journal, 2017. **34**(2): p. 90-101 DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.
8. Ben-Chetrit, E., et al., *Pregnancy outcomes in women with Familial Mediterranean Fever receiving colchicine: Is amniocentesis justified?* Arthritis Care & Research, 2010. **62**(2): p. 143-148 DOI: 10.1002/acr.20061.
9. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial Mediterranean fever*. The Lancet, 1998. **351**(9103): p. 659-664 DOI: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
10. Berman, M., et al., *The Effect of Pregnancy on Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis*. The Journal of Rheumatology, 2018. **45**(12): p. 1651-1655 DOI: 10.3899/jrheum.171218.
11. Bermas, B.L. and L.R. Sammaritano, *Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Fertil Res Pract, 2015. **1**: p. 13 DOI: 10.1186/s40738-015-0004-3.
12. Bielfeld, A., et al., *Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft*. 2017, Berlin: De Gruyter.
13. Boumpas, D.T., et al., *Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy*. Annals of Internal Medicine, 1993. **119**(5): p. 366-369 DOI: 10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00003.
14. Brucato, A., et al., *Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2011. **40**(1): p. 27-41 DOI: 10.1007/s12016-009-8190-6.
15. Buyon, J.P., et al., *Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study*. Annals of internal medicine, 2015. **163**(3): p. 153-163 DOI: 10.7326/M14-2235.
16. Carmona, F., et al., *Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. **83**(2): p. 137-42 DOI: 10.1016/s0301-2115(98)00312-1.

17. Castagnetta, L., et al., *Endocrine End-Points in Rheumatoid Arthritis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1999. **876**(1): p. 180-192 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07637.x.
18. Chakravarty, E., et al., *Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004081 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004081.
19. Clowse, M.E.B., et al., *Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care & Research, 2012. **64**(5): p. 668-674 DOI: 10.1002/acr.21593.
20. Clowse, M.E.B., et al., *A national study of the complications of lupus in pregnancy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008. **199**(2): p. 127.e1-127.e6 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.012>.
21. Clowse, M.E.B., et al., *Pregnancy Outcomes Among Patients With Vasculitis*. Arthritis Care & Research, 2013. **65**(8): p. 1370-1374 DOI: 10.1002/acr.21983.
22. Cortés-Hernández, J., et al., *Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies*. Rheumatology, 2002. **41**(6): p. 643-650 DOI: 10.1093/rheumatology/41.6.643.
23. Croft, A.P., et al., *Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis*. Kidney International, 2015. **87**(4): p. 807-811 DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.329>.
24. Cutolo, M., et al., *Estrogens and autoimmune diseases*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1089**: p. 538-47 DOI: 10.1196/annals.1386.043.
25. Davatchi, F., et al., *Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Expert Review of Clinical Immunology, 2017. **13**(1): p. 57-65 DOI: 10.1080/1744666X.2016.1205486.
26. DAVID, J., et al., *Effects of Testosterone, 17β-Estradiol, and Downstream Estrogens on Cytokine Secretion from Human Leukocytes in the Presence and Absence of Cortisol*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1069**(1): p. 168-182 DOI: 10.1196/annals.1351.015.
27. De Carolis, S., et al., *The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: Our series and review of the literature*. Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(2): p. 103-107 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.09.003>.
28. de Man, Y.A., R.J. Dolhain, and J.M. Hazes, *Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy*. Curr Opin Rheumatol, 2014. **26**(3): p. 329-33 DOI: 10.1097/bor.0000000000000045.
29. de Man, Y.A., et al., *Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1241-8 DOI: 10.1002/art.24003.
30. Debby, A., A. Tanay, and H. Zakut, *Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg-Strauss Vasculitis) in Pregnancy*. International Archives of Allergy and Immunology, 1993. **102**(3): p. 307-308 DOI: 10.1159/000236543.
31. Derksen, R.H.W.M., et al., *Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus: a Prospective Study*. Lupus, 1994. **3**(3): p. 149-155 DOI: 10.1177/096120339400300304.
32. Ehrenfeld, E.N., M. Eliakim, and M. Rachmilewitz, *Recurrent polyserositis (familial mediterranean fever; Periodic disease): A report of fifty-five cases*. The

- American Journal of Medicine, 1961. **31**(1): p. 107-123 DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90227-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90227-3).
33. Ekblom-Kullberg, S., et al., *Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2009. **38**(5): p. 375-380 DOI: 10.1080/03009740902763099.
 34. Ernst, D. and T. Witte, *Sjogren's syndrome*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(8): p. 544-50 DOI: 10.1055/s-0041-111436.
 35. Ficco, H.M., G. Citera, and J.A.M. Cocco, *Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria*. Clinical Rheumatology, 2014. **33**(10): p. 1489-1493 DOI: 10.1007/s10067-014-2651-x.
 36. Fischer-Betz, R. and C. Specker, *Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2017. **31**(3): p. 397-414 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.011>.
 37. Fredi, M., et al., *Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies*. Autoimmunity Reviews, 2015. **14**(8): p. 686-691 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.009>.
 38. Gatto, M., et al., *Pregnancy and vasculitis: A systematic review of the literature*. Autoimmunity Reviews, 2012. **11**(6): p. A447-A459 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.019>.
 39. Georgiou, P.E., et al., *Outcome of lupus pregnancy: a controlled study*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(9): p. 1014-9 DOI: 10.1093/rheumatology/39.9.1014.
 40. Götestam Skorpen, C., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016. **75**(5): p. 795-810 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
 41. Götestam Skorpen, C., et al., *Disease Activity During Pregnancy and the First Year Postpartum in Women With Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Care & Research, 2017. **69**(8): p. 1201-1208 DOI: 10.1002/acr.23102.
 42. Gromnica-Ihle, E., *Rheuma hat viele Gesichter*, in *Rheuma ist behandelbar: Ratgeber für Betroffene*. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 3-5.
 43. Gromnica-Ihle, E. and M. Ostensen, *[Pregnancy in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory spondylarthropathies]*. Z Rheumatol, 2006. **65**(3): p. 209-12, 214-6 DOI: 10.1007/s00393-006-0053-4.
 44. Häring, H.-U., B. Balletshofer, and C.D. Claussen, *Hämatologie, Rheumatologie, Dermatologie : [fallorientierte Einführung in die klinische Medizin]*. Tübinger Curriculum ; 4. 2013, Stuttgart ; New York, NY: Thieme. 298 Seiten.
 45. Henes, J.C., et al., *High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study*. Rheumatology International, 2014. **34**(2): p. 227-234 DOI: 10.1007/s00296-013-2876-z.
 46. Henes, M., et al., *Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(9): p. 1709-12 DOI: 10.1093/rheumatology/kev124.

47. Henes, M., et al., *Anti-Müllerian hormone levels are not reduced in patients with adult autoinflammatory diseases compared to healthy controls*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2017. **46**(2): p. 165-166 DOI: 10.1080/03009742.2016.1218930.
48. Herold, G., *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2019, Köln: Gerd Herold. 1002 Seiten.
49. Hiyama, J., et al., *Churg-Strauss syndrome associated with pregnancy*. Intern Med, 2000. **39**(11): p. 985-90 DOI: 10.2169/internalmedicine.39.985.
50. Ibrahim, G., R. Waxman, and P.S. Helliwell, *The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1373-8 DOI: 10.1002/art.24608.
51. Ince-Askan, H., J.M.W. Hazes, and R.J.E.M. Dolhain, *Breastfeeding among Women with Rheumatoid Arthritis Compared with the General Population: Results from a Nationwide Prospective Cohort Study*. The Journal of Rheumatology, 2019: p. jrheum.180805 DOI: 10.3899/jrheum.180805.
52. Iskender, C., et al., *Behçet's disease and pregnancy: A retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2014. **40**(6): p. 1598-1602 DOI: 10.1111/jog.12386.
53. Jadaon, J., et al., *Behçet's disease and pregnancy*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2005. **84**(10): p. 939-944 DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00761.x.
54. Jakobsen, I.M., R.B. Helmig, and K. Stengaard-Pedersen, *Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990–2010*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2015. **44**(5): p. 377-384 DOI: 10.3109/03009742.2015.1013982.
55. Jara, L.J., et al., *Prolactin, immunoregulation, and autoimmune diseases*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1991. **20**(5): p. 273-284 DOI: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90028-X](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90028-X).
56. Jennette, J.C., *Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides*. Clinical and experimental nephrology, 2013. **17**(5): p. 603-606 DOI: 10.1007/s10157-013-0869-6.
57. Karreman, M.C., et al., *Prevalence of Psoriatic Arthritis in Primary Care Patients With Psoriasis*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(4): p. 924-31 DOI: 10.1002/art.39530.
58. Kim, K.T., et al., *Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy*. Intestinal research, 2015. **13**(3): p. 287-290 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.287.
59. Klipple, G.L. and F.A. Cecere, *Rheumatoid arthritis and pregnancy*. Rheum Dis Clin North Am, 1989. **15**(2): p. 213-39.
60. Kohlhuber, M., et al., *Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study*. British Journal of Nutrition, 2008. **99**(5): p. 1127-1132 DOI: 10.1017/S0007114508864835.
61. Koukoura, O., et al., *Successful term pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and literature review*. Fertility and Sterility, 2008. **89**(2): p. 457.e1-457.e5 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.054.

62. Lainka, E., et al., *Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population*. European Journal of Pediatrics, 2012. **171**(12): p. 1775-1785 DOI: 10.1007/s00431-012-1803-8.
63. Langford, C.A. and G.S. Kerr, *Pregnancy in vasculitis*. Current Opinion in Rheumatology, 2002. **14**(1): p. 36-41.
64. Lateef, A. and M. Petri, *Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2017. **43**(2): p. 215-226 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.12.009>.
65. Lawrenz, B., et al., *Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Muellerian hormone*. Lupus, 2011. **20**(11): p. 1193-1197 DOI: 10.1177/0961203311409272.
66. Lima, F., et al., *Pregnancy in granulomatous vasculitis*. Annals of the rheumatic diseases, 1995. **54**: p. 604-6 DOI: 10.1136/ard.54.7.604.
67. Lima, F., et al., *Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1995. **25**(3): p. 184-192 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(95\)80030-1](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(95)80030-1).
68. Makol, A., K. Wright, and S. Amin, *Rheumatoid Arthritis and Pregnancy*. Drugs, 2011. **71**(15): p. 1973-1987 DOI: 10.2165/11596240-000000000-00000.
69. Marder, W., E.A. Littlejohn, and E.C. Somers, *Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2016. **30**(1): p. 63-80 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.05.002>.
70. Mariette, X., et al., *Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. **77**(2): p. 228-233 DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212196.
71. Marker-Hermann, E. and R. Fischer-Betz, *Rheumatic diseases and pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. **22**(6): p. 458-65 DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283404d67.
72. Marsal, S., et al., *Behçet's disease and pregnancy relationship study*. Rheumatology, 1997. **36**(2): p. 234-238 DOI: 10.1093/rheumatology/36.2.234.
73. Mavragani, C.P. and H.M. Moutsopoulos, *The geoepidemiology of Sjögren's syndrome*. Autoimmunity Reviews, 2010. **9**(5): p. A305-A310 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.004>.
74. Mease, P.J., et al., *Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 729-735 DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.023.
75. Mijatovic, V., P.G.A. Hompes, and M.G.A.J. Wouters, *Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2003. **108**(2): p. 171-176 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00417-7](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00417-7).
76. Morel, N., et al., *Study of Anti-Müllerian Hormone and Its Relation to the Subsequent Probability of Pregnancy in 112 Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Exposed or Not to Cyclophosphamide*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(9): p. 3785-3792 DOI: 10.1210/jc.2013-1235.
77. Mosmann, T.R. and S. Sad, *The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more*. Immunol Today, 1996. **17**(3): p. 138-46.

78. MOUYIS, M.A., et al., *Pregnancy Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis*. The Journal of Rheumatology, 2017. **44**(1): p. 128-129 DOI: 10.3899/jrheum.160929.
79. Murray, K., et al., *A multidisciplinary approach to reproductive healthcare in women with rheumatic disease*. Ir J Med Sci, 2019 DOI: 10.1007/s11845-019-02040-5.
80. Musiej-Nowakowska, E. and R. Ploski, *Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis*. Ann Rheum Dis, 1999. **58**(8): p. 475-80 DOI: 10.1136/ard.58.8.475.
81. Nelson, J.L., et al., *Maternal-Fetal Disparity in HLA Class II Alloantigens and the Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(7): p. 466-471 DOI: 10.1056/nejm199308123290704.
82. Nielen, M.M., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 380-6 DOI: 10.1002/art.20018.
83. Nodler, J., et al., *Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset*. BMC pregnancy and childbirth, 2009. **9**: p. 11-11 DOI: 10.1186/1471-2393-9-11.
84. Noel, N., et al., *Behçet's Disease and Pregnancy*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(9): p. 2450-2456 DOI: 10.1002/art.38052.
85. Ofir, D., et al., *Familial Mediterranean fever during pregnancy: An independent risk factor for preterm delivery*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **141**(2): p. 115-118 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.025>.
86. Orgul, G., F. Aktoz, and M.S. Beksac, *Behcet's disease and pregnancy: what to expect?* Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. **38**(2): p. 185-188 DOI: 10.1080/01443615.2017.1336614.
87. Ostensen, M., *Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(7): p. 881-7.
88. Ostensen, M., *The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis*. Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 235-7.
89. Østensen, M., *Pregnancy in Psoriatic Arthritis*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1988. **17**(1): p. 67-70 DOI: 10.3109/03009748809098763.
90. Østensen, M., et al., *State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases*. Autoimmunity Reviews, 2015. **14**(5): p. 376-386 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.011>.
91. Østensen, M., et al., *Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases*. Rheumatology, 2010. **50**(4): p. 657-664 DOI: 10.1093/rheumatology/keq350.
92. Østensen, M., et al., *Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(6): p. 839-844 DOI: 10.1136/ard.2004.029538.
93. Østensen, M., et al., *A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments*. Annals

- of the Rheumatic Diseases, 2004. **63**(10): p. 1212-1217 DOI: 10.1136/ard.2003.016881.
94. Ostensen, M. and G. Husby, *A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1983. **26**(9): p. 1155-9.
 95. Ostensen, M. and H. Ostensen, *Ankylosing spondylitis--the female aspect*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(1): p. 120-4.
 96. Ostensen, M., P.M. Villiger, and F. Forger, *Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(6-7): p. A437-46 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.013.
 97. Østenson, M., *Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999. **876**(1): p. 131-144 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x.
 98. Pagnoux, C., et al., *Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies*. *Rheumatology*, 2010. **50**(5): p. 953-961 DOI: 10.1093/rheumatology/keq421.
 99. Peichl, P., *Rheumatische Therapien in der Schwangerschaft*. *DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis*, 2011. **2**(2): p. e153-e156 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcjwkp.2011.07.010>.
 100. Petri, M., D. Howard, and J. Repke, *Frequency of lupus flare in pregnancy: The hopkins lupus pregnancy center experience*. *Arthritis & Rheumatism*, 1991. **34**(12): p. 1538-1545 DOI: 10.1002/art.1780341210.
 101. Polachek, A., et al., *Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum*. *Semin Arthritis Rheum*, 2017. **46**(6): p. 740-745 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.002.
 102. Polachek, A., et al., *Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls*. *Clinical Rheumatology*, 2019. **38**(3): p. 895-902 DOI: 10.1007/s10067-018-4385-7.
 103. Priori, R., et al., *Outcome of Pregnancy in Italian Patients with Primary Sjögren Syndrome*. *The Journal of Rheumatology*, 2013. **40**(7): p. 1143-1147 DOI: 10.3899/jrheum.121518.
 104. Puchner, R., *Rheumatologie aus der Praxis : Ein Kurzlehrbuch der entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Fallbeispielen*, in *SpringerLink : Bücher*, R. Puchner, Editor. 2012, Springer: Vienna.
 105. Puchner, R., *Medikamentöse Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen*, in *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen*, R. Puchner, Editor. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 161-177.
 106. Reed, B.R., et al., *Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block*. *The Journal of Pediatrics*, 1983. **103**(6): p. 889-891 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80707-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80707-0).
 107. Ruiz-Irastorza, G., et al., *INCREASED RATE OF LUPUS FLARE DURING PREGNANCY AND THE PUERPERIUM: A PROSPECTIVE STUDY OF 78 PREGNANCIES*. *Rheumatology*, 1996. **35**(2): p. 133-138 DOI: 10.1093/rheumatology/35.2.133.
 108. Scott, J.S., et al., *Connective-Tissue Disease, Antibodies to Ribonucleoprotein, and Congenital Heart Block*. *New England Journal of Medicine*, 1983. **309**(4): p. 209-212 DOI: 10.1056/nejm198307283090403.

109. Shabanova, S., et al., *Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008. **26**(3): p. 436.
110. Shelly, S., M. Boaz, and H. Orbach, *Prolactin and autoimmunity*. *Autoimmunity Reviews*, 2012. **11**(6): p. A465-A470 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.009>.
111. Siegal, S., *Familial paroxysmal polyserositis: Analysis of fifty cases*. *The American Journal of Medicine*, 1964. **36**(6): p. 893-918 DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90119-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90119-6).
112. Skomsvoll, J.F., et al., *Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women*. *The Journal of Rheumatology*, 2001. **28**(10): p. 2310-2314.
113. Skopouli, F.N., et al., *Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1994. **53**(9): p. 569-573 DOI: 10.1136/ard.53.9.569.
114. Statistisches Bundesamt. *Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018*. 03.09.2019 [cited 04.03.2020]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html>.
115. Stojanov, S. and P. Lohse, *Autoinflammatorische Erkrankungen als wichtige Differenzialdiagnosen in der Rheumatologie – ein Update*. *Akt Rheumatol*, 2011. **36**(04): p. 226-235 DOI: 10.1055/s-0031-1277186.
116. Studemann, K., et al., *Pregnancies in Females with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Who Were Exposed to Biologics and/or Methotrexate - Results from a Biologic Register*. *Arthritis & Rheumatology*, 2014. **66**: p. S128-S129.
117. Tchórzewski, H., et al., *IL-12, IL-6 and IFN- γ ; production by lymphocytes of pregnant women with rheumatoid arthritis remission during pregnancy*. *Mediators of Inflammation*, 2000. **9**(6) DOI: 10.1080/09629350020027609.
118. Tham, M., et al., *Reduced pro-inflammatory profile of $\gamma\delta T$ cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Research & Therapy*, 2016. **18** DOI: 10.1186/s13075-016-0925-1.
119. Timur, H., et al., *Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. **29**(15): p. 2469-2473 DOI: 10.3109/14767058.2015.1089432.
120. Tincani, A., et al., *Systemic lupus erythematosus in pregnancy*. *The Lancet*, 1991. **338**(8769): p. 756-757 DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91474-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91474-9).
121. Tincani, A., et al., *Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016*. *Autoimmunity Reviews*, 2016. **15**(10): p. 975-977 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.017>.
122. Urowitz, M.B., et al., *Lupus and pregnancy studies*. *Arthritis & Rheumatism*, 1993. **36**(10): p. 1392-1397 DOI: 10.1002/art.1780361011.
123. Ursin, K., et al., *Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study*. *Rheumatology*, 2018. **57**(6): p. 1064-1071 DOI: 10.1093/rheumatology/key047.
124. Ursin, K., et al., *Disease Activity of Juvenile Idiopathic Arthritis during and after Pregnancy: A Prospective Multicenter Study*. *The Journal of Rheumatology*, 2018. **45**(2): p. 257-265 DOI: 10.3899/jrheum.161410.

125. van de Geijn, F.E., et al., *Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study*. *Arthritis Research & Therapy*, 2009. **11**(6): p. R193 DOI: 10.1186/ar2892.
126. Vanni, V.S., et al., *Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs)*. *Expert Opin Drug Saf*, 2019 DOI: 10.1080/14740338.2019.1636964.
127. Vieira Borba, V., K. Sharif, and Y. Shoenfeld, *Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2018. **79**(1): p. e12778 DOI: 10.1111/aji.12778.
128. Watts, R.A. and D.G. Scott, *Epidemiology of the vasculitides*. *Curr Opin Rheumatol*, 2003. **15**(1): p. 11-6 DOI: 10.1097/00002281-200301000-00003.
129. Wilder, R.L., *Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity*. *Annu Rev Immunol*, 1995. **13**: p. 307-38 DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.001515.
130. Wilder, R.L., *Hormones, Pregnancy, and Autoimmune Diseases*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998. **840**(1): p. 45-50 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09547.x.
131. Yan, Z., et al., *Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(7): p. 2069-2073 DOI: 10.1002/art.21966.
132. Yazıcıoğlu, A., *Pregnancy Outcome in Women With Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases With a 10-Year Experience*. *Archives of Rheumatology*, 2014. **29**: p. 94-98 DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2014.3707.
133. Zadeh, N., T. Getzug, and W.W. Grody, *Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic*. *Genetics in Medicine*, 2011. **13**(3): p. 263-269 DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
134. Zayed, A., et al., *Subfertility in women with familial Mediterranean fever*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2012. **38**(10): p. 1240-1244 DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01857.x.
135. Zrour, S.H., et al., *The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome: the role of maternofetal HLA class II disparity*. *Joint Bone Spine*, 2010. **77**(1): p. 36-40 DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.11.009.

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie unter Betreuung von Prof. Dr. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jörg Henes.

Die Daten aus dem Rheuma-Risikoschwangerenregister (Stand 11.2019) wurden von Prof. Dr. Jörg Henes zur Verfügung gestellt. Die weitere Datenerhebung aus elektronischen Krankenakten und mittels Fragebögen sowie deren Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen bei Frau Lina Maria Serna Higuaita. Nach dieser Beratung wurde die statistische Auswertung von mir durchgeführt.

Prof. Dr. Jörg Henes, Dr. med. Ann-Christin Pecher und Monika Fischer haben das Manuskript korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Jörg Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

9 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patientinnen, die durch ihre Teilnahme die Studie ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Jörg Henes für die hervorragende und unkomplizierte Betreuung, die schnellen hilfreichen Korrekturen sowie die stetige Bereitschaft zur Beantwortung meiner Fragen.

Auch Frau Dr. med. Ann-Christin Pecher und Monika Fischer danke ich für die nützlichen Ratschläge und Korrekturen des Manuskripts.

Frau Lina Maria Serna Higueta danke ich für die freundliche und kompetente statistische Beratung.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern und allen anderen, die mich im Studium und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.