

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin II

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,  
Rheumatologie)

**Anämie und Eisenmangel bei Patientinnen mit  
rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft**

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

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

**vorgelegt von**

**Bach, Samuel Christian**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Juniorprofessor Dr. M. Weiß

Tag der Disputation: 16.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	- 3 -
Abbildungsverzeichnis .....	- 6 -
Tabellenverzeichnis .....	- 8 -
1. Einleitung.....	- 10 -
1.1. Rheumatologische Erkrankungen .....	- 10 -
Kollagenosen .....	- 10 -
Entzündliche Gelenkerkrankungen .....	- 12 -
Vaskulitiden .....	- 13 -
Autoinflammatorische Erkrankungen .....	- 15 -
Andere Erkrankungen.....	- 15 -
1.2. Schwangerschaften bei rheumatologischen Erkrankungen.....	- 16 -
1.3. Eisenmangel und Anämie in der Schwangerschaft .....	- 19 -
1.4. Ferritin als Surrogatmarker für Eisenmangel.....	- 22 -
1.5. Anämie bei rheumatologischen Erkrankungen.....	- 24 -
1.6. Therapiemöglichkeiten der Anämie in der Schwangerschaft.....	- 26 -
1.7. Fragestellung.....	- 28 -
2. Material und Methodik.....	- 30 -
2.1. Ziele der Studie .....	- 30 -
2.2. Ethische Begutachtung.....	- 30 -
2.3. Patientenselektion .....	- 30 -
2.4. Datenerfassung .....	- 31 -
2.5. Definitionen.....	- 33 -
Anämie .....	- 33 -
Eisenmangel.....	- 34 -
Maternale Komplikationen .....	- 34 -
Kindliche Komplikationen:.....	- 35 -
Eisensubstitution.....	- 36 -
2.6. Statistik.....	- 36 -
3. Ergebnisse.....	- 38 -
3.1. Patientencharakteristika.....	- 38 -
3.2. Verteilung der Hb-Werte in der Gesamtkohorte .....	- 46 -
3.3. Verteilung der Hb-Werte in Abhängigkeit von der Erkrankungsgruppe.....	- 48 -

3.4. Zusammenhang zwischen Serum-Ferritin und Hb-Werten .....	- 49 -
3.5. Anämieprävalenz in der Schwangerschaft.....	- 54 -
3.6. Supplementation von Eisen .....	- 56 -
3.7. Komplikationen in Abhängigkeit von Anämie und Eisenstatus .....	- 58 -
Korrelation Eisen und Hämoglobin mit Geburtsgewicht.....	- 59 -
Mütterliche Komplikationen in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	- 60 -
Kindliche Komplikationen in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	- 61 -
<i>Receiver Operating Characteristic</i> Kurven: mütterliche und kindliche Komplikationen .....	- 63 -
4. Diskussion .....	- 65 -
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	- 65 -
Anämie und Eisenmangel bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen .-	65 -
Komplikationen in Zusammenhang mit Anämie und Eisenmangel .....	- 66 -
4.2. Diskussion unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstands .....	- 70 -
4.3. Limitationen .....	- 72 -
4.4. Schlussfolgerung .....	- 73 -
5. Zusammenfassung .....	- 75 -
6. Anhang .....	- 78 -
6.1. Literaturverzeichnis.....	- 78 -
6.2. Erklärung zum Eigenanteil.....	- 84 -
6.3. Liste der Veröffentlichungen .....	- 85 -
6.4. Ethikvotum.....	- 85 -

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AID	Autoinflammatorische Erkrankung
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
aPL	Antiphospholipidantikörper
APS	primäres Antiphospholipidsyndrom
ARDS	Akutes Lungenversagen
AUC	Area under the curve
axSpA	Axiale Spondylarthritis
ASS	Acetylsalicylsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center of Disease Control
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CTD	Kollagenose
CVID	Common variable immunodeficiency
df	Freiheitsgrade
DgRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DM	Dermatomyositis
dsDNA	Doppelstrang-DNA
EFN	Erythroferron
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
Evtl.	eventuell
EULAR	European League Against Rheumatism
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
FPN	Ferroportin

GC	Glukokortikoide
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
Hb	Hämoglobin
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
HLA	Human leukocyte antigen
ID	Immundefekt
IJD	Inflammatorischen Gelenkerkrankung
IL	Interleukin
IUGR	Intrauterine Wachstumsverzögerung
IVIG	Immunglobuline
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
MCP	Metacarpophalangealgelenke
MCTD	Mischkollagenose
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
NMH	Niedermolekulares Heparin
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PM	Polymyositis
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PsA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RBC	Rote Blutzellen
RF	Rheumafaktor
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis
SF	Serum-Ferritin
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SpA	Spondylarthritis
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
SSW	Schwangerschaftswoche

TAK	Takayasu-Arteriitis
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Altersverteilung der Prävalenz von rheumatischen Krankheitsbildern: (A) Rheumatoide Arthritis (RA), (B) axiale Spondylarthritis (axSpA), (C) Psoriasisarthritis (PsA) sowie (D) Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Daten entstammen der **Rheumatologischen Kerndokumentation für Erwachsene der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Stand 2021.** ..... - 17 -
- Abbildung 2:** Verlauf des Eisenbedarfs bei Frauen in der Menstruation und während der Schwangerschaftswochen (SSW). Darstellung der verschiedenen Kompartimente: Kind (Plazenta & Fetus), Mutter und rote Blutzellen (RBC) sowie der basale Turnover. Adaptiert nach <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F116876&topicKey=HEME%2F115637&search=an%C3%A4mie%20bei%20schwangerschaft&rank=1~150&source=s>, abgerufen am 27.12.2023 ..... - 21 -
- Abbildung 3:** Regulation des Eisenstoffwechsels beim Menschen adaptiert nach Pasricha SR et al. (Pasricha et al., 2021). Bei gewissen Triggerfaktoren (Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 [IL-6], Erythroferron [ERF]) wird die Hepcidin-Produktion gesteigert, was über die Reduktion des Eisentransporters an Darmzellen Ferroportin (FPN) reduziert. Erstellt mit **BioRender.com**..... - 25 -
- Abbildung 4:** Verteilung der Erkrankung, 29% litten an einer inflammatorischen Gelenkerkrankung (RA, SpA, JIA), 61% an einer Kollagenose, 3% an einer Vaskulitis und 6% an einer autoinflammatorischen Erkrankung (Autoinflamm.) und <1% an einer anderen autoimmunen Erkrankung (Andere). ..... - 41 -
- Abbildung 5:** Altersverteilung der Kohorte: 22% waren >35 Jahre, 41% 31-35 Jahre, 29% 26-30 Jahre und 8% 25 Jahre oder jünger alt. .... - 42 -
- Abbildung 6:** Anzahl der Schwangerschaft bei Analyse. In 42% handelte es sich um die erste Schwangerschaft, in 30% um die 2. Schwangerschaft, in 17% um die 3. Schwangerschaft und in 11% der Fälle um die mindestens 4. Schwangerschaft. ... - 43 -
- Abbildung 7:** Anzahl der Aborte im Vorfeld: Bei 72% der Patientinnen waren keine, bei 18% ein Abort und bei jeweils 5% zwei oder mindestens drei Aborte aufgetreten. ... - 44 -
- Abbildung 8:** Abbildung 8: Schwangerschaftsausgang der analysierten Schwangerschaften. (A) Die Lebendgeburtenrate betrug 94%, (B) mit leichtem Überwiegen weiblicher Neugeborener. (C) Davon erfüllten 60% nach strenger Definition alle geburtshilflichen Parameter (dunkelblau), bei 40% wurde mindestens ein Kriterium nicht erfüllt (orange) vgl. Kapitel 2.5. Definition kindlicher Komplikationen. - 45 -
- Abbildung 9:** Verlauf der Messung von Hämoglobin (Hb) bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. (A) Hb-Werte im Verlauf der gesamten Schwangerschaft mit einem Gipfel bei 11,2-11,6 g/dl bzw. über (B) im 1. Trimenon (T), Gipfel bei 12,2-12,6 g/dl , (C) 2. Trimenon, Gipfel 11,7-12,1 g/dl und (C) 3. Trimenon, Gipfel bei 11,2-11,6 g/dl. .... - 47 -
- Abbildung 10:** Hb-Werte der verschiedenen Erkrankungsgruppen in den drei Trimestern der Schwangerschaft. .... - 48 -

**Abbildung 11:** Bei entleerten Eisenspeichern gemessen am Serum-Ferritin (SF) lag der Hb im Median bei 11,6 g/dl signifikant unter den Werten bei knappen (Hb 12 g/dl), Grauzonen (11,9 g/dl) und gefüllten Eisenspeichern (12 g/dl), jeweils \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ . Adaptiert nach Pecher et al. Abbildung 2 (Pecher et al., 2023) ..... - 51 -

**Abbildung 12:** Mediane CRP-Werte und Verteilung. Die CRP Werte lagen bei Serum-Ferritin (SF) >50 signifikant höher mit 0,64 mg/dl versus 0,45 mg/dl, weitere Unterschiede waren nicht signifikant. .... - 52 -

**Abbildung 13:** Mediane Serum-Ferritinwerte (SF) sowie Verteilung in den vier verschiedenen Gruppen..... - 53 -

**Abbildung 14:** Häufigkeit von Anämie und Eisenmangel im Verlauf der Schwangerschaft. (A) Im Median über die gesamte Schwangerschaft waren 27% der Patientinnen von einer Anämie betroffen, im 1. Trimenon 17,5%, im 2. Trimenon 26,6% und im 3. Trimenon bereits 32,5%. (B) Serum-Ferritin (SF) im Verlauf der Schwangerschaft: SF lag im 1. Trimenon bei 2,9 µg/l und damit signifikant höher als im Vergleich zum 2. Trimenon bei 1,4 µg/l ( $p < 0,001$ ) und zum 3. Trimenon bei 1,2 µg/l ( $p < 0,0001$ ). Adaptiert nach Pecher et al., Abbildung 1 (Pecher et al., 2023) ..... - 55 -

**Abbildung 15:** Hb-Werte im Verlauf der Schwangerschaft in der Gruppe mit und ohne Eisensubstitution. In den ersten 2 Trimestern zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Adaptiert nach Pecher et al., Abbildung 3 (Pecher et al., 2023). ..... - 57 -

**Abbildung 16:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven für Komplikationen nach Einbeziehung von Alter, mittleren Hämoglobin-, und Serum-Ferritin- und CRP-Werten der Mutter, sowie Vorliegen einer Kollagenose oder Antiphospholipidantikörpern. (A) Mütterliche Komplikationen: Area under the curve (AUC) 0,70 (95%-CI 0,63-0,76,  $p < 0,0001$ ), negativer prädiktiver Wert (NPV) 59%, positiver prädiktiver Wert (PPV) 75%. (B) Kindliche Komplikationen: AUC 0,70 (95%-CI 0,62-0,79,  $p < 0,0001$ ), NPV 83%, PPV 86%. Vergleiche Publikation (Pecher et al., 2023). ..... - 63 -

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Definition des Eisenmangels bei normalen C-reaktiven Protein (CRP)-Werten. Adaptiert von Pasricha SR et al. (Pasricha et al., 2021) .....	- 23 -
<b>Tabelle 2:</b> Untere Grenzwerte ab denen nach World Health Organization (WHO) und Center of Disease Control (CDC) eine Anämie definiert wird. ....	- 27 -
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht über die Patientencharakteristika. Angabe der wichtigsten klinischen Patienten- und Krankheitsmerkmale.....	- 39 -
<b>Tabelle 4:</b> Zusammenhang zwischen Ferritinwerten im Serum (SF), Hämoglobin (Hb) sowie C-reaktivem Protein (CRP). Etwa 28% der Patientinnen mit entleerten Eisenspeichern litten im Verlauf der Schwangerschaft unter einer Anämie definiert als Hb <11 g/dl. ....	- 49 -
<b>Tabelle 5:</b> Korrelationsanalysen zwischen Hämoglobinwerten und CRP-Werten in den verschiedenen Trimestern der Schwangerschaft. ....	- 54 -
<b>Tabelle 6:</b> Verteilung der gemessenen Serum-Ferritin (SF) Werte im Verlauf der Schwangerschaft und Einteilung in die verschiedenen Gruppen.....	- 56 -
<b>Tabelle 7:</b> Korrelation von Auftreten einer Anämie in den drei Trimestern (T1-3) einer Schwangerschaft mit Eisensubstitution. * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,01$ .....	- 56 -
<b>Tabelle 8:</b> Verlauf des Hämoglobins (Hb) in der Schwangerschaft. Von 289 Patientinnen lagen der komplette Hb-verlauf und ob Eisen eingenommen wurde vor. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Eisensubstitution und Verlauf des Hb. -	58 -
<b>Tabelle 9:</b> Geburtsparameter der Lebendgeburten (n=322). Dreimal handelte es sich um Zwillinge, einmal um Drillinge.....	- 58 -
<b>Tabelle 10:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen dem Gewicht des Kindes bei Geburt und den Serum-Ferritin (SF) Werten der Mutter in den drei Trimestern der Schwangerschaft. ** $p > 0,01$ .....	- 60 -
<b>Tabelle 11:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen dem Gewicht des Kindes bei Geburt und den Hämoglobin (Hb) Werten der Mutter in den drei Trimestern der Schwangerschaft. ....	- 60 -
<b>Tabelle 12:</b> Beurteilung der möglichen Prädiktoren für mütterliche Komplikationen. Serum-Ferritin (SF) und Alter waren irrelevant wohingegen Hämoglobin (Hb), C-reaktives Protein (CRP) und Kollagenose als relevant beurteilt wurden. OR = Odds ratio, df = Freiheitsgrade, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. ....	- 61 -
<b>Tabelle 13:</b> Beurteilung der möglichen Prädiktoren für kindliche Komplikationen. Alter, Antiphospholipidantikörper (aPL) und C-reaktives Protein (CRP) waren irrelevant wohingegen Serum-Ferritin (SF), Hämoglobin (Hb), und Kollagenose als relevant beurteilt wurden. OR = = Odds ratio, df = Freiheitsgrade, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. ....	- 62 -

# 1. Einleitung

## 1.1. Rheumatologische Erkrankungen

Zu den rheumatischen Erkrankungen gehören autoimmunbedingte, entzündliche Veränderungen unter anderem des Bewegungsapparates, aber auch systemische Erkrankungen mit Beteiligung verschiedener Organsysteme oder Gefäße, sowie auch Stoffwechselerkrankungen wie die Arthritis urica. Im Folgenden werden nur autoimmunbedingte entzündlich-rheumatische Erkrankungen betrachtet. Diese lassen sich anhand von Gemeinsamkeiten in folgende Kategorien einteilen:

### Kollagenosen

Unter einer Kollagenose (Connective tissue disease; CTD) versteht man eine chronische, nicht-organspezifische, d.h. systemische Erkrankung des Bindegewebes und auch der Gefäße, die durch ein dysreguliertes Immunsystem bedingt ist und zumeist mit dem Auftreten typischer Autoantikörper einhergeht.

Die CTD werden weiter unterteilt in Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Systemische Sklerose (SSc), Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Sjögren- Syndrom (SS) und die Mischkollagenose (MCTD) oder auch Sharp-Syndrom. Außerdem gibt es die Gruppe der undifferenzierten Kollagenosen, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuteilen lassen. Für alle Erkrankungen existieren Klassifikationskriterien, eine Diagnose wird aber oft dadurch erschwert, dass sich die Erkrankungen auch überlappen können. Allen gemeinsam ist das häufige Auftreten von B-Symptomen und dem sogenannten Raynaud-Phänomen, sowie der Nachweis spezifischer Auto-Antikörper aus der Gruppe der Antinukleären Antikörper (ANAs).

Typische Symptome des SLE (Tsokos, 2011) sind Photosensibilität, Polyserositis, Arthritis, Aphthen, Nephritis, Blutbildveränderungen, Enzephalopathie und das Auftreten von ANA, sowie im Besonderen Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), Smith-Antigen und / oder Antiphospholipidantikörpern (aPL).

Patienten mit SSc leiden typischerweise unter einem Raynaud-Phänomen, einer Hautverdickung beginnend proximal der Metacarpophalangealgelenke (MCP) oder auch ödematöser Schwellung der Finger, Dysphagie, Lungenbeteiligung im Sinne einer pulmonalen Hypertonie und interstitiellen Lungenerkrankung, Teleangiektasien und digitalen Ulzerationen. Sonderformen wie SSc ohne Hautbeteiligungen kommen aber vor (SSc *sine scleroderma*). Die typischen Marker-Antikörper sind gegen Centromere, Topoisomerase I oder RNA-Polymerase III gerichtet. (Gabielli et al., 2009)

Die Leitsymptome der Myositiden (Lundberg et al., 2018) wie PM und DM sind die namensgebende Muskelentzündung mit Schwäche und Schmerzen vorrangig der (proximalen) Extremitätenmuskulatur, parallel zu erhöhten CK Werten. Typischerweise treten auch Dysphagie, Raynaud-Syndrom, Arthralgien, und bei der DM auch Hautsymptome wie Hyperkeratosen, Nagelfalzveränderungen, typische (fliederfarbene) Erytheme und Calcinosis cutis auf.

Patienten mit SS berichten häufig über trockene Schleimhäute, insbesondere der Augen und des Mundes, verbunden mit Komplikationen wie Parotitis, Keratitis und Karies, sowie Arthralgien, Myalgien und Fatigue-Symptomatik. Auch hier ist der Befall diverser Organe möglich, tritt aber deutlich seltener als bei anderen CTD auf. Typische Marker-Antikörper sind gegen SS-A und SS-B gerichtet. (Brito-Zeron et al., 2016)

Unter der Diagnose Mischkollagenose werden Patienten zusammengefasst, deren Symptome eine Mischung aus oben genannten CTD aufweisen.

Typischerweise treten Antikörper gegen verschiedene Epitope von *small nuclear ribonucleoprotein particles* auf, die U1-RNP-Antikörper. (Alves and Isenberg, 2020)

Die Pathogenese ist für alle Erkrankungen nicht definitiv geklärt, allerdings geht man wie bei den meisten autoimmunen Erkrankungen von einem Zusammenspiel aus genetischen Veränderungen und Umweltfaktoren aus. Allerdings gibt es bekannte Risikofaktoren, wie Sonnen-/ UV-Licht-Exposition und weibliche Hormone beim SLE (Tsokos, 2011), maligne Tumore bei der DM (Lundberg et al., 2018) oder Vinylchlorid bei der SSc (Gabrielli et al., 2009).

Patientinnen mit primärem Antiphospholipidsyndrom (APS) wurden ebenfalls in die Gruppe der Kollagenosen gerechnet, da hier eine hohe Assoziation besteht auch wenn es sich streng genommen nicht um das Vollbild einer Kollagenose handelt. Charakterisiert ist es durch typische Autoantikörper gegen Phospholipide oder Phospholipid-bindende Proteine (beta-2-Glykoprotein, Cardiolipin) bzw. das Lupusantikoagulans und Blutbildveränderungen, Thrombosen, wiederholte Aborte sowie ischämische Komplikationen. Ein sekundäres APS tritt im Zusammenhang mit einer rheumatologischen Erkrankung wie SLE, SS oder auch RA auf. (Uthman et al., 2019)

## Entzündliche Gelenkerkrankungen

Bei inflammatorischen Gelenkerkrankungen (IJD) besteht eine Entzündung eines oder mehrerer Gelenke im weiteren Sinne, d.h. Synovia, Bänder, Bursen, Knochen und Sehnen betreffend, durch ein fehlgesteuertes Immunsystem.

Unter IJD werden die Rheumatoide Arthritis (RA), die Spondylarthritiden (SpA) mit ihren Vertretern Ankylosierende Spondylitis (AS), Psoriasisarthritis (PsA), enteropathische Arthritis bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Morbus Whipple, Reaktive Arthritis sowie Juvenile idiopathische Arthritis

(JIA; ausgenommen Still-Syndrom) und das SAPHO (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis)-Syndrom zusammengefasst.

Die RA wird je nach Vorliegen der Autoantikörper Rheumafaktor (RF) und Anti-CCP-AK in seropositive, bzw. -negative RA unterteilt. Das typische Befallsmuster ist in beiden Fällen meist eine symmetrische Polyarthritits (d.h. mindestens fünf entzündliche Gelenke) der kleinen Gelenke, wobei auch oligoartikuläre Verlaufsformen und Beteiligung der großen Gelenke durchaus vorkommen. Morgensteifigkeit, Rheumaknoten, (gelenknahe) Osteoporose sowie die mögliche Organbeteiligung (unter anderem Haut, Auge, Lunge) sind weitere potentielle Manifestationen. (Aletaha and Smolen, 2018)

Für die SpA im Allgemeinen ist das Vorliegen des Human leukocyte antigen (HLA)-Markers HLA-B27 typisch, sowie Enthesitis und Arthritis der peripheren und / oder axialen Gelenke. Extraartikuläre Manifestationen sind Uveitis, Psoriasis, Urethritis und Enteritis. (Dougados and Baeten, 2011)

Bei der JIA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die definitionsgemäß vor dem 16. Lebensjahr beginnt und über mehr als sechs Wochen persistiert. Sie wird nach klinischer und serologischer Präsentation in weitere Gruppen wie Oligoarthritits, Polyarthritits, Juvenile PsA und Enteritis-assoziierte Arthritis aufgeteilt. Da die JIA im Erwachsenenalter persistieren kann, findet sie auch in dieser Arbeit Eingang. (Zaripova et al., 2021)

## Vaskulitiden

Hierunter versteht man eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen der Blutgefäße, die weiter je nach Größe der Blutgefäße (Chapel Hill Klassifikation (Jennette et al., 2013)) differenziert wird. Für alle Erkrankungen gemeinsam gilt eine B-Symptomatik und Erhöhung der Entzündungsparameter. Die einzelnen

Organmanifestationen unterscheiden sich dann vorrangig anhand der betroffenen Gefäße.

Vaskulitiden der großen Gefäße sind die Takayasu-Arteriitis (TAK) und die Riesenzellarteriitis, wobei letztere für diese Arbeit keine Rolle spielt, da sie definitionsgemäß erst ab dem 50. Lebensjahr auftritt. Die TAK führt typischerweise zu Gefäßverschlüssen mit Pulsabschwächung durch entzündliche Wandverdickung, Ischämieschmerz sowie Durchblutungsstörungen an ZNS, Herz und Nieren. Auto-Antikörper sind hier nicht bekannt.

Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße sind die Panarteriitis nodosa und das Kawasaki-Syndrom, für beide Gruppen liegen in dieser Arbeit keine Patientinnen vor.

Unter den Kleingefäßvaskulitiden relevant für diese Arbeit sind die Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) wie Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und Mikroskopische Polyangiitis (MPA). Diese betreffen bis auf die EGPA ebenfalls vorrangig Personen im späteren Lebensalter, sind hier also selten vertreten. Sie teilen sich pathologische und klinische Gemeinsamkeiten. Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein, am häufigsten sind jedoch der Respirationstrakt sowie die Nieren involviert. (Kitching et al., 2020)

Der Morbus Behçet kann alle Gefäße betreffen, typische Symptome sind orale und genitale Aphthen, Augen-, Haut-, und Gelenkbeteiligung sowie das Pathergiephänomen. Es besteht eine Assoziation mit HLA-B51. (Bettioli et al., 2020). Auto-Antikörper sind hier nicht bekannt

## Autoinflammatorische Erkrankungen

Autoinflammatorische Erkrankung (AID) sind durch eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems definiert, mit häufig schubweise verlaufender systemischer Entzündungsreaktion verbunden mit Fieber, Serositis, Lymphadenopathie und Erhöhung von Entzündungswerten wie Serumamyloid A, wobei für viele dieser Erkrankungen häufiger ein genetischer Hintergrund vorhanden ist als bei anderen rheumatologischen Erkrankungen (Krainer et al., 2020). Für diese Arbeit relevant sind das Familiäre mediterrane Mittelmeerfieber (FMF) und das Still-Syndrom (adulte und juvenile Form). Auto-Antikörper spielen hier keine Rolle.

Das FMF ist typischerweise mit Mutationen im Pyrin-Gen verbunden und führt zu einer fehlenden Regulation des Zytokin-Sekretionsmusters und damit einer allgemeinen Entzündungsreaktion. Diese zeigt sich in Tage-anhaltenden Fieberattacken, Pleuritis, Peritonitis, Gelenkbeteiligung, Hauteffloreszenzen, Myalgien, gefolgt von Phasen der kompletten Beschwerdefreiheit. (Ozen, 2021)

Das Still-Syndrom manifestiert sich meist in der Form von Fieber, Arthralgien und einem typischen Exanthem. Andere klinische Symptome sind Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Fehlen von ANA und RF, aber deutlicher Erhöhung des Ferritins sowie des löslichen Interleukin 2 Rezeptors. (Efthimiou et al., 2021)

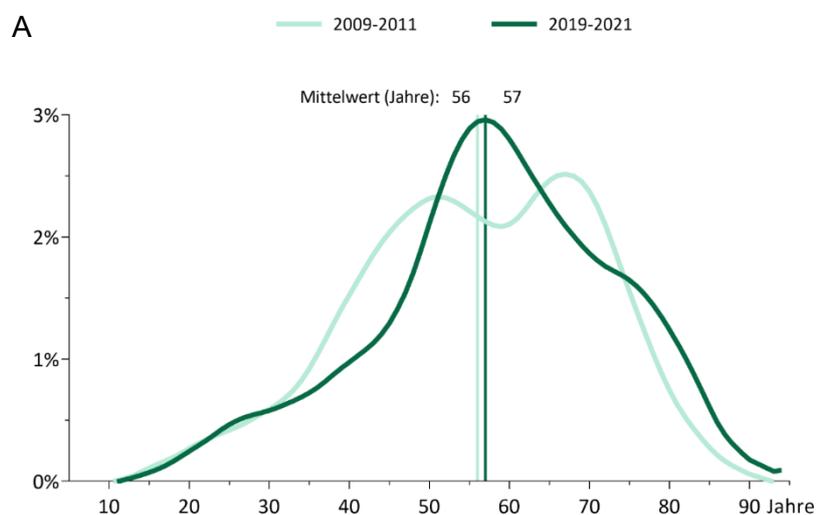
## Andere Erkrankungen

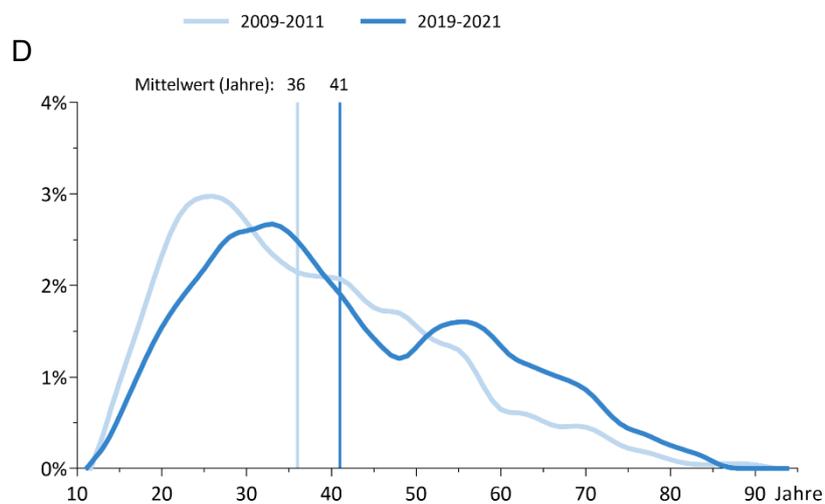
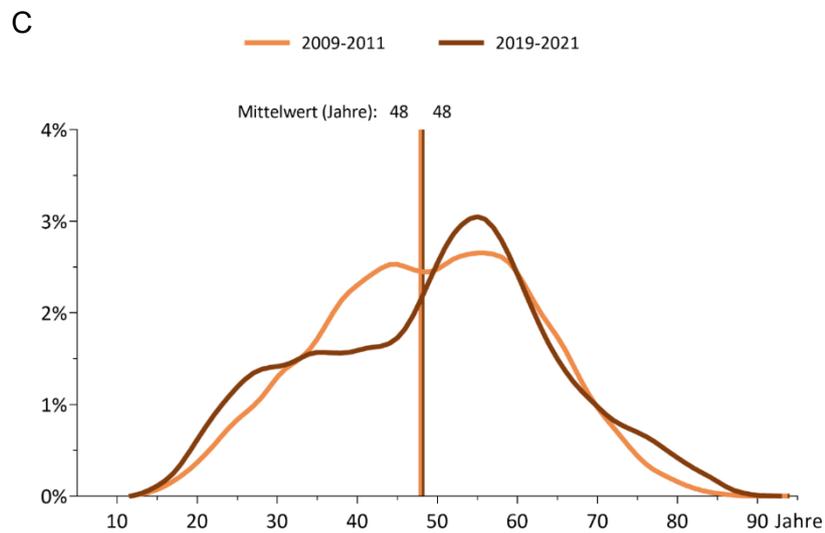
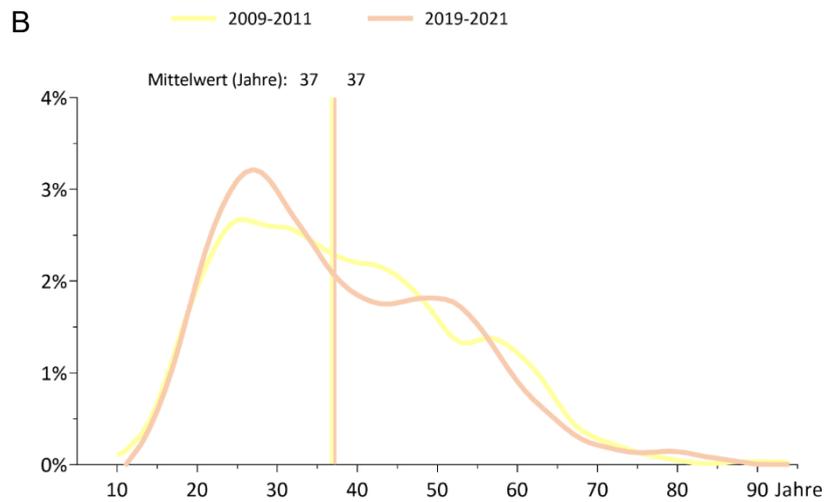
Im Register wurden ebenfalls Patienten mit Immundefekten (*common variable immunodeficiency*, CVID) sowie Patientinnen mit Sarkoidose eingeschlossen, die im weitesten Sinne einer autoimmunen Erkrankung zugeordnet werden können.

Die Sarkoidose ist eine entzündliche, multi-systemische Erkrankung, welche durch nicht verkäsende Granulome charakterisiert ist. Sie kann Patienten jeden Alters betreffen, aber 50-70% manifestieren sich im 25. - 40. Lebensjahr. Auch kann sie in allen Organen auftreten, zu 90% betrifft sie hiläre Lymphknoten mit potentiell begleitender Noduli entlang der lymphatischen pulmonalen Strukturen. Andere typische Manifestationen sind Uveitis, sowie Herz-, Leber- und Hautbeteiligung. (Seve et al., 2021)

## 1.2. Schwangerschaften bei rheumatologischen Erkrankungen

Rheumatologische Erkrankungen betreffen gehäuft Frauen, so tritt z.B. der SLE etwa 10x häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Chakravarty et al., 2007, Lahita, 1999). Zudem manifestieren sich gerade Kollagenosen, zu denen der SLE gehört, häufig in der 2. - 4. Lebensdekade, sodass Frauen nicht selten im gebärfähigen Alter von entzündlich rheumatischen Erkrankungen affiziert sind (Haase and Fischer-Betz, 2021), vergleiche Abbildung (Abb.) 1. Aber auch in der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) und vor allem auch die Spondylarthritis bzw. axialen Spondylarthritis (axSpA) als einer ihrer Vertreter, treten in reproduktionsfähigem Alter auf.





**Abbildung 1:** Altersverteilung der Prävalenz von rheumatischen Krankheitsbildern: (A) Rheumatoide

*Arthritis (RA), (B) axiale Spondylarthritis (axSpA), (C) Psoriasisarthritis (PsA) sowie (D) Systemischer Lupus erythematoses (SLE). Daten entstammen der **Rheumatologischen Kerndokumentation für Erwachsene der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Stand 2021.***

Auch zum heutigen Standpunkt der Medizin ist die Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko verbunden. Dies wird wahrscheinlich durch die Auswirkungen der Hormonumstellung verursacht, welche unter anderem auch das Immunsystem beeinflussen. So stimulieren Östrogene z.B. Thymozyten, *Cluster of differentiation* (CD)8 positive und CD4 positive T Zellen, B Zellen und Makrophagen und diverse Zytokine (Cohen-Solal et al., 2008, Cutolo and Straub, 2020).

Andere verkomplizierende Faktoren sind aber auch die teilweise notwendige immunsuppressive Medikation, die z.T. negative Auswirkungen auf die Fertilität oder auch teratogene Auswirkungen haben kann (Skorpen et al., 2016), insbesondere zu nennen sind hier Cyclophosphamid, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil. Auch eine potentielle Organbeteiligung, wie sie bei systemischen Erkrankungen nicht selten der Fall ist, kann je nach Schwere der Organbeteiligung / -schädigung ein erhöhtes Risiko oder gar eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft darstellen. Vorrangig stellen eine kardiale, pulmonale oder renale Beteiligung ein mögliches Risiko für Schwangerschaft dar.

Im Vergleich zu Normalbevölkerung treten verstärkt mütterliche und fetale Komplikationen auf, wobei die Daten je nach Studie und Erkrankung variieren. Mütterliche Komplikationen sind z.B. Präeklampsie, arterielle Hypertonie und Krankheitsschübe. Dabei ist das Präeklampsie-Risiko vorrangig bei

Kollagenosen und Vaskulitiden erhöht und Schübe sind ebenfalls vor allem bei Kollagenosen gefürchtet. Fetale Komplikationen betreffen unter anderem Frühgeburtlichkeit, Wachstumsverzögerung, Aborte und Todgeburten.

Inzwischen ist aber bekannt, dass eine sorgfältige Planung unter anderem bezugnehmend auf eine Schwangerschafts-kompatible Medikation, behandelbare Risikofaktoren wie Präeklampsie, Remissionsstatus und Organbeteiligung vor Konzeption eindrücklich zu einem positiven Schwangerschaftsverlauf beitragen kann. So wird bei entzündlichen Gelenkerkrankungen eine Remission von mindestens 3-4 Monaten und beim SLE eine Remission von mindestens 6 Monaten empfohlen (Haase and Fischer-Betz, 2021, Pecher et al., 2020). Das Risiko einer Präeklampsie, welches bei Patientinnen mit SLE bis zu 3-5x erhöht ist, sodass fast 25% der SLE Patientinnen betroffen sind (Clowse et al., 2008), lässt sich wahrscheinlich durch den Einsatz von Acetylsalicylsäure ab der Frühschwangerschaft verbessern (Dekker and Sibai, 1993, Rolnik et al., 2017, Crandon and Isherwood, 1979). Aber auch weitere krankheitsspezifische Risikofaktoren wie SS-A Antikörper, Antiphospholipidantikörper und allgemeine Risikofaktoren wie Übergewicht, Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Alter, Glukosetoleranzstörung sollten im Vorfeld betrachtet werden. Ausführliche Empfehlungen gibt es in internationalen Leitlinien der *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Andreoli et al., 2017, Skorpen et al., 2016) sowie des *American College of Rheumatology* (ACR) (Sammaritano et al., 2020).

### 1.3. Eisenmangel und Anämie in der Schwangerschaft

Die Anämie allgemein ist definiert als ein Zustand, bei der die Sauerstoff-Verteilungskapazität dem physiologischen Bedarf (abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht etc.) nicht gerecht wird und entspricht in der Regel einer Verminderung von einem oder mehreren laborchemischen Parametern, die die

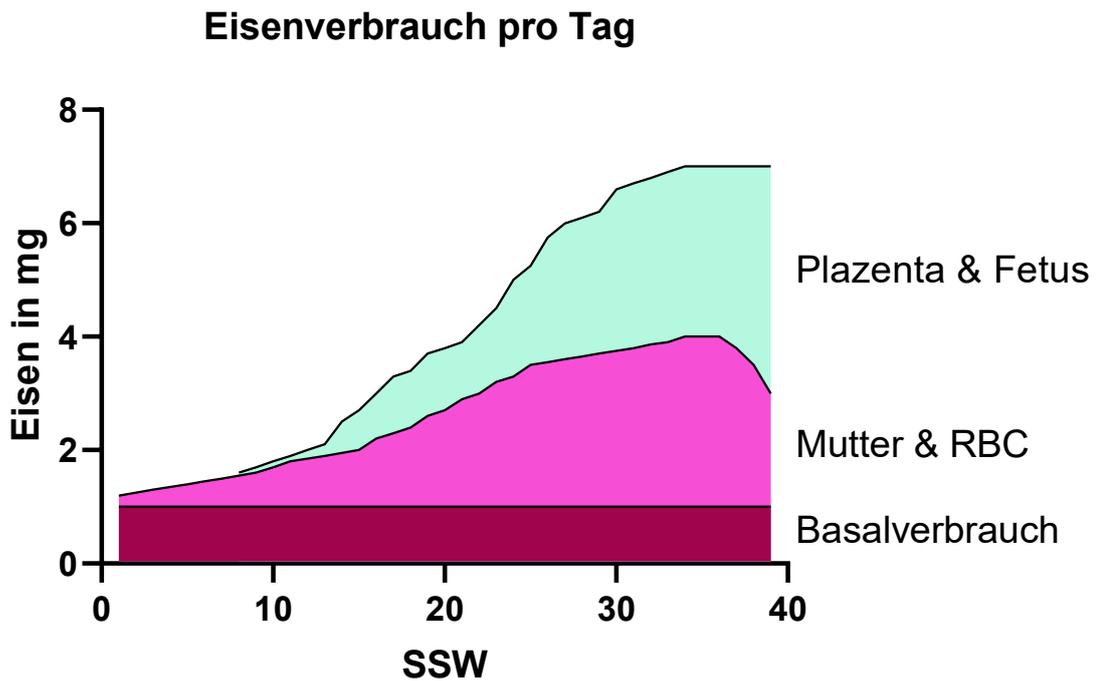
Anzahl der roten Blutkörperchen beschreibt: Hämoglobin, Hämatokrit und / oder Anzahl der roten Blutkörperchen pro definierter Menge Blut.

Anämie in der Schwangerschaft lässt sich nach ihrer Ursache grob in folgende Gruppen einteilen: Dilutionsanämie, Eisenmangelanämie und weitere wie zum Beispiel angeborene Hämoglobinopathien, Erythrozytendefekte oder Mangel an Baustoffen wie Eisen, Folsäure und / oder Vitamin B12.

Dabei stellen die Eisenmangelanämie und die Dilutionsanämie die häufigsten Ursachen dar (American College of and Gynecologists' Committee on Practice, 2021). Ursächlich sind vorrangig die physiologischen Veränderungen im Laufe einer Schwangerschaft. Obwohl es zu einer deutlichen Zunahme an roten Blutkörperchen während der Schwangerschaft kommt (etwa 15-25%), wird diese durch die Zunahme des Plasmavolumens (etwa 40-50%) deutlich übertroffen (American College of and Gynecologists' Committee on Practice, 2021) und führt daher zu einer gewissen Verdünnung des Blutes.

Ein Eisenmangel in der Schwangerschaft entsteht einerseits durch Blutungsverluste, aber hauptsächlich durch die Zunahme des Eisenbedarfs (vergleiche Abb. 2), der im zweiten und dritten Trimenon auf bis etwa 6 mg/Tag ansteigt. Dieser Bedarf ist bedingt durch eine rapide Zunahme der mütterlichen und fetalen Erythrozyten (siehe oben) und in der Folge entsprechende Entleerung der mütterlichen Eisenspeicher. Eine normale Schwangerschaft entnimmt der Mutter etwa 500-800 mg Eisen (Means, 2020).

Zum Vergleich, in 100g Rindersteak stecken circa 2,5mg Eisen, das bedeutet, dass allein für die 6mg Eisenbedarf jeden Tag 250mg Steak gegessen werden müssten, wenn diese voll verwertet werden könnten. Im Laufe der Schwangerschaft entsteht also ein unvermeidliches Defizit, da durch eine ausgewogene Mischkost täglich zwar 15-20 mg Eisen aufgenommen, aber nur 1-3 mg vom Darm resorbiert werden können (Wallace, 2016).



**Abbildung 2:** Verlauf des Eisenbedarfs bei Frauen in der Menstruation und während der Schwangerschaftswochen (SSW). Darstellung der verschiedenen Kompartimente: Kind (Plazenta & Fetus), Mutter und rote Blutzellen (RBC) sowie der basale Turnover. Adaptiert nach <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F116876&topicKey=HEME%2F115637&search=an%C3%A4mie%20bei%20schwangerschaft&rank=1~150&source=s>, abgerufen am 27.12.2023

Tatsächlich sind Anämie und Eisenmangel die am häufigsten auftretenden Pathologien in der Schwangerschaft (Christoph et al., 2012). Die Zahlen schwanken je nach ethnischer Zugehörigkeit und sozioökonomischen Standards (Xiong et al., 2003, Adebisi and Strayhorn, 2005). Die *World Health Organization* (WHO) geht von einer weltweiten Prävalenz von etwa 40% aus (Casey et al., 2013). Risikofaktoren sind unter anderem ein niedriger Sozialstatus, bestimmte Ernährungsgewohnheiten, eine rasche Schwangerschaftsfolge, Mehrlinge, chronische Darmerkrankungen und chronische Blutverluste (Bencaiova et al., 2012).

Zudem stellt Eisenmangel und Anämie einen wichtigen Risikofaktor für maternale und fetale Komplikationen in der Schwangerschaft dar (Levy et al., 2005, Drukker et al., 2015, Kozuki et al., 2012). So kommt es z.B. gehäuft zu Frühgeburtlichkeit, Babys mit zu kleinem Geburtsgewicht (*Small for gestational age* [SGA]) und intrauteriner Wachstumsverzögerung (*Intrauterine growth retardation* = IUGR) sowie vermehrter Notwendigkeit von Kaiserschnitten und der Gabe von Blutprodukten. Aber auch die Entwicklung bzw. das Gehirnwachstum des Kindes kann bei Eisenmangel eingeschränkt sein (WHO Guideline, (2020)). Maternale Komplikationen wie reduzierte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe, Schwindel, Restless-Legs-Symptome etc. sind typische Symptome, korrelieren aber oft nicht mit dem Schweregrad der Anämie.

#### 1.4. Ferritin als Surrogatmarker für Eisenmangel

Von den insgesamt 3-4 g Eisen im menschlichen Körper sind etwa 2 g im Hämoglobin (Hb) enthalten, 0,5-1 g in Makrophagen und Hepatozyten und 0,5 g in Myoglobin, Ferritin und eisenhaltigen Enzymen in anderen Zelltypen (Ginzburg, 2019).

In der Regel beschränken sich die Kontrollen, wie sie bei niedergelassenen betreuenden Gynäkologen stattfinden, hinsichtlich einer potentiellen Anämie im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge auf die Bestimmung von Hämoglobin, welche laut Mutterschaftsrichtlinie in der 1. Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung sowie in der etwa 28. Schwangerschaftswoche (SSW) vorgesehen sind. Dieser Wert gibt jedoch keine Auskünfte über den aktuellen Zustand der Eisenhomöostase. Goldstandard wäre die Überprüfung des Eisenspeichers im Knochenmark, welche aufgrund der Invasivität jedoch nur bestimmten, zumeist onkologischen, Fragestellungen vorbehalten ist.

Ferritin im Serum ist ein geeigneter Surrogatmarker für den Eisenstatus (Tabelle 1), da hier ein Fließgleichgewicht zwischen Zellen und Serum besteht (Pasricha et al., 2021). In den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2009 wird eine routinemäßige Bestimmung des Serum-Ferritins sowie eine Substitution bei entsprechend niedrigen Werten empfohlen, wenn auch diese Empfehlung bislang nicht Eingang in die Routine gefunden hat und der Grenzwert nicht einheitlich festgelegt ist (Bergmann RL, 2009). Zwar sind die Grenzwerte für Serum-Ferritin nicht einheitlich definiert, Tabelle 1 gibt aber eine häufig verwendete Definition wieder.

**Tabelle 1:** Definition des Eisenmangels bei normalen C-reaktiven Protein (CRP)-Werten. Adaptiert von Pasricha SR et al. (Pasricha et al., 2021)

	Ferritin-Wert
Eisenspeicher vollständig entleert	<15 µg/l
Knappe Eisenspeicher	15-30 µg/l
Grauzone	30-50 µg/l
Ausreichende Eisenspeicher	>50 µg/l
Definitiver Eisenmangel bei Vorliegen einer Entzündungskonstellation	<70 µg/l

Allerdings kann die Höhe des Serum-Ferritins als Akute-Phase-Protein durch diverse pathologische Zustände, z.B. maligne Erkrankungen, oder Lebererkrankungen sowie entzündliche Prozesse beeinflusst werden. Bei erhöhten CRP-Werten (>0,5 mg/dl) kann die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors zur Abklärung herangezogen werden (Baillie et al., 2003). Dieser wird jedoch noch seltener als Ferritin in der Routineblutentnahme bestimmt.

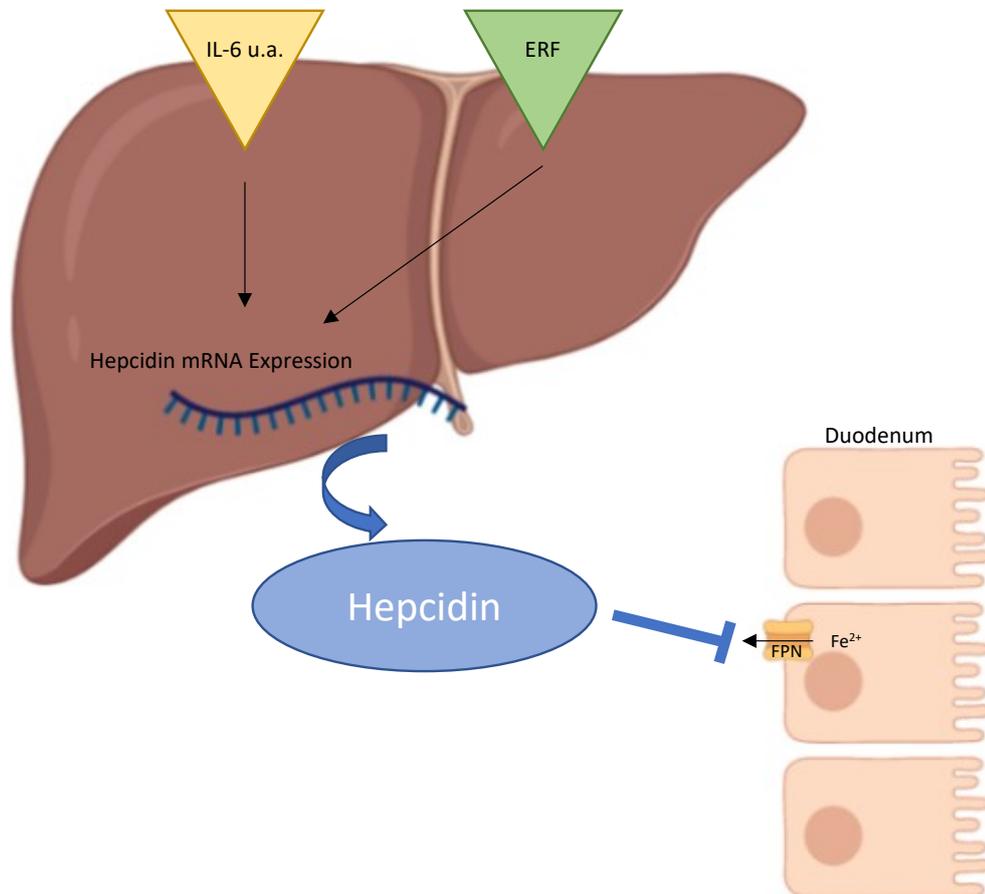
## 1.5. Anämie bei rheumatologischen Erkrankungen

Patienten mit rheumatischen Erkrankungen leiden gehäuft unter Anämien (Weiss and Schett, 2013, Francis et al., 2005). Literaturangaben belaufen sich auf eine Prävalenz zwischen 15-60% (Weiss and Schett, 2013, Peeters et al., 1996), unter anderem abhängig von der Art der Erkrankung (höhere Raten liegen bei Patienten mit Systemischen Lupus erythematodes [SLE], niedriger Raten bei Patienten mit Spondylarthritis [SpA]), vom Geschlecht (bei Frauen ist die Prävalenz erhöht), sowie Schwere der Erkrankung (in fortgeschrittenen Stadien ist die Prävalenz ebenfalls erhöht).

Die Ursachen von Anämien bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen sind vielfältig. Dies kann eine sogenannte Anämie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen darstellen, wobei der Mechanismus einer chronischen Entzündungsanämie vorrangig durch den Einfluss der systemischen Entzündungsprozesse auf den Eisenhaushalt sowie die Erythropoese bedingt ist (Kneitz et al., 2017), vergleiche Abbildung 3. So führen Entzündungsmediatoren wie Interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) zur vermehrten Produktion von Heparin. Heparin bindet wiederum an den zellulären Eisentransporter Ferroportin im Duodenum. Ferroportin (*iron regulated protein*) als zelluläres Eisen-Transportprotein, an das Eisen in Form von Fe<sup>2+</sup> gebunden werden kann und Eisen aus dem Zellinneren nach außen transportiert, befindet sich an der basolateralen Enterozytenmembran sowie an der Membran von Monozyten und Hepatozyten. Heparin inaktiviert Ferroportin in den Dünndarmmucosazellen und führt zu dessen Abbau (Ginzburg, 2019). Dies hat zur Folge, dass Eisen aus der Nahrung durch die Enterozyten im Darm reduziert aufgenommen und die Eisenfreigabe durch Makrophagen ebenfalls reduziert wird (Nicolas et al., 2002, Nicolas et al., 2001).

Außerdem beeinflussen sich die Erythropoese und Heparin gegenseitig, das Ausmaß der Erythropoese korreliert invers mit den Heparinspiegeln und Heparin reguliert die Eisenzufuhr im Erythron (Ginzburg, 2019).

Entzündungsmediatoren können darüber hinaus eine hemmende Wirkung auf die erythropoetischen Vorläuferzellen ausüben (Nemeth et al., 2004).



**Abbildung 3:** Regulation des Eisenstoffwechsels beim Menschen adaptiert nach Pasricha SR et al. (Pasricha et al., 2021). Bei gewissen Triggerfaktoren (Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 [IL-6], Erythroferron [ERF]) wird die Hepcidin-Produktion gesteigert, was über die Reduktion des Eisentransporters an Darmzellen Ferroportin (FPN) reduziert. Erstellt mit **BioRender.com**

Selbstverständlich können aber auch die Therapie der rheumatologischen Erkrankung (z.B. zytoreduktive Therapien wie Cyclophosphamid), Mangel an Bausteinen (u.a. Vitamin B12, Folsäure, Eisen), Blutungsverluste (insbesondere in Verbindung mit Einnahme Nichtsteroidaler Antirheumatika [NSAR] und Glukokortikoiden [GC]) und v.a. bei Kollagenosen auch (Autoimmun-)Hämolyse ursächlich für eine Anämie sein.

Anämie ist mit einer hohen Morbidität verbunden (WHO Guideline (2020, Francis et al., 2005) und führt z.B. zu Fatigue und Leistungsminderung sowie Kopfschmerzen, Tachykardien, Dyspnoe, funktionellen Herzgeräuschen und vielen mehr. Daher sollte diese auch behandelt werden. Eine chronische Entzündungsanämie wird vorrangig durch eine gute Kontrolle der Grunderkrankung therapiert, bei Mangel an Bausteinen erfolgt eine entsprechende Substitution, während Blutungsverluste möglichst ursächlich behoben werden sollten. Die hämolytische Anämie, welche immerhin bei bis zu 10% der Patienten mit SLE vorliegt, wird nach einem Stufenkonzept, meist beginnende mit hochdosierten GC therapiert, alternativ stehen weitere Immunsuppressiva und ggf. auch intravenöse Immunglobuline (IVIg) zur Verfügung.

Bei vielen Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen, insbesondere aber nicht nur bei Kollagenosen, ist es bekannt, dass es gehäuft zu SGA Babys, Frühgeburtlichkeit und IUGR kommt (Pecher et al., 2020). Daher ist zu befürchten, dass sich ein Eisenmangel während der Schwangerschaft weiter negativ auf diese Parameter auswirken kann.

## 1.6. Therapiemöglichkeiten der Anämie in der Schwangerschaft

Eine Anämie in der Schwangerschaft und Wochenbett wird von der WHO (Organization, 2012) als Hb-Werte  $<11$  g/dl definiert, das *Center of Disease Control* (CDC) ergänzt (Centers for Disease, 1989) zudem eine weitere Unterteilung im 2. Trimenon, um den physiologischen Veränderungen Rechnung zu tragen (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Untere Grenzwerte ab denen nach World Health Organization (WHO) und Center of Disease Control (CDC) eine Anämie definiert wird.

Zeitpunkt	Grenz- Hb-Wert für Anämie
Frau außerhalb einer Schwangerschaft	<12 g/dl
Erstes und drittes Trimenon	<11 g/dl
Zweites Trimenon	<11 g/dl nach WHO <10,5 g/dl nach CDC
Wochenbett	<10 g/dl

Primär sollte eine Eisensubstitution oral erfolgen, da es unter der intravenösen Substitution zu schweren Nebenwirkungen wie Anaphylaxie kommen kann (Christoph et al., 2012). Vor allem war dies bei den ersten hochmolekularen dextranhaltigen Verbindungen der Fall, die heute nicht mehr zur Anwendung kommen. Ein systematischer Review von 2015 (Avni et al., 2015) konnte zeigen, dass die analysierten nicht-hochmolekularen Dextran-Formulierungen nicht mit schweren Nebenwirkungen verbunden war (relatives Risiko 1,04; Konfidenzintervall 0,93-1,17), allerdings traten häufig milde Nebenwirkungen wie Urtikaria, Kopfschmerzen und Arthralgien auf und eine Überwachung bis eine Stunde nach Applikation wird weiterhin von den Herstellern empfohlen. Zudem ist die orale Substitution zumeist ausreichend effektiv und im Vergleich zur intravenösen Formulierung mit geringeren Kosten verbunden.

Andererseits wird auch die orale Substitution nicht von allen Schwangeren gut vertragen, da es insbesondere im Zeitraum der Schwangerschaft bereits unabhängig von Eisensubstitution zu abdominellen Schmerzen, Obstipation und Magenbeschwerden kommen kann. Literaturangaben zu Nebenwirkungen einer oralen Eisensubstitution belaufen sich auf 12% Obstipation, 11% Übelkeit, 8% Diarrhoe (Pasricha et al., 2021). In diesen Fällen kann eine intravenöse Substitution sinnvoll werden.

Auch zeigen nicht alle Frauen unter der oralen Substitution einen adäquaten Anstieg. Ein direkter Vergleich zwischen intravenöser und oraler Gabe zeigte einen deutlich schnelleren Anstieg des Hb-Wertes unter intravenöser Substitution (Govindappagari and Burwick, 2019). Daher sollte eine intravenöse Gabe (im zweiten und dritten Trimenon) erwogen werden, falls:

- eine schwere Anämie (Hb <9g/dl) vorliegt,
- fehlendes Ansprechen auf die orale Substitution verzeichnet wird oder
- Unverträglichkeit der oralen Eisensubstitution besteht bzw.
- bei drohenden (Blutungs-)Komplikationen, um eine ausreichende Reserve zu gewährleisten.

Als Ultima Ratio müssen Fremdbluttransfusionen in Betracht gezogen werden. Offizielle Grenzwerte liegen nicht vor, üblicherweise wird dies bei Hb-Werten um 6-7 g/dl erwogen. Letztendlich bleibt es aber eine individuelle Betrachtung des einzelnen Falls, da selbstverständlich auch Akutkomplikationen sowie soziale Faktoren wie Zugehörigkeit zu bestimmten Religionsgemeinschaften herangezogen werden müssen.

## 1.7. Fragestellung

Eisenmangelanämien sind sowohl bei Schwangeren als auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen häufig. Über die Inzidenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen in der Schwangerschaft, sowie mögliche negative Einflüsse auf den Verlauf der Schwangerschaft in diesem Risikoschwangerenkollektiv, ist bisher allerdings wenig bekannt.

In dieser Analyse wurde die Häufigkeit von Anämie und Eisenmangel in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen mit Hilfe des Tübinger Rheuma-Risikoschwangerenregisters untersucht und mit dem Verlauf

bzw. dem Auftreten von Komplikationen in der Schwangerschaft und postpartal verglichen.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Ziele der Studie

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prävalenz der Anämie und des Eisenmangels bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft.

Sekundäre Ziele waren das Erfassen von Komplikationen der Mutter bzw. des Kindes in Schwangerschaft und bis zur postpartalen Kontrolle (etwa drei Monate nach Geburt) sowie Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungen und die Effektivität der Eisensubstitution bei Patientinnen mit Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis in der Schwangerschaft.

### 2.2. Ethische Begutachtung

Vor Studienbeginn wurde das Studiendesign des Tübinger Rheuma-Risikoschwangerenregisters von der Ethikkommission unter der Nummer 721/2022BO2 begutachtet. Es bestanden keine Einwände. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis

### 2.3. Patientenselektion

Bei denen für die Studie rekrutierten Patientinnen handelt es sich um elektive ambulante Vorstellungen in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen.

Einschlusskriterien waren:

- Patientin mit gesicherter rheumatischer Erkrankung: SLE, Dermatomyositis, Polymyositis, Systemische Sklerose, Sjögren-Syndrom, Undifferenzierte Kollagenose, Mischkollagenose (MCTD), Overlap-Syndrome, Rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis, undifferenzierte Arthritis, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, Morbus Behçet, Familiäres Mittelmeerfieber, Sarkoidose, primäres Antiphospholipidsyndrom nach den jeweiligen Klassifikationskriterien
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Vorliegende Schwangerschaft, unabhängig von der Schwangerschaftswoche

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlendes Einverständnis des Patienten
- Nicht klar-definierte rheumatologische Erkrankung
- Fehlen jeglicher Blutentnahmen

## 2.4. Datenerfassung

Für diese Arbeit wurden Daten von 368 Patientinnen analysiert, die von Oktober 2013 bis zum April 2022 in der Rheumatologischen Ambulanz des Uniklinikums Tübingen im Rahmen der Risikoschwangerschaftssprechstunde der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingens untersucht und betreut wurden.

Im Rahmen der Risikoschwangerensprechstunde erfolgt eine interdisziplinäre Betreuung von Patientinnen mit rheumatologischen Schwangerschaften. Diese werden sowohl von einem Rheumatologen als auch einem Gynäkologen am selben Tag untersucht. Zudem erfolgen weitere Vorstellungen in regelmäßigen Abständen, wobei der Abstand vor allem von der Art der Erkrankung und dem bisherigen Verlauf abhängt. Patientinnen mit Kollagenosen wie Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom (SS), Systemische Sklerose

(SSc), Mischkollagenose (MCTD) und Vaskulitiden wie Takayasu-Arteriitis (TAK), primäres Antiphospholipidsyndrom (APS), Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitis (AAV), Morbus Behçet oder Autoinflammationssyndrome wie Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) werden in der Regel einmal monatlich beobachtet.

Bei Patientinnen mit Erkrankungen aus dem Kreis der entzündlichen Gelenkerkrankungen wie Spondylarthritis (SpA), Rheumatoide Arthritis (RA) und Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und stabilem Krankheitsverlauf sind meist Kontrollen einmal im Trimenon ausreichend. Die regulären gynäkologischen Kontrollen beim niedergelassenen Kollegen bleiben davon unberührt.

Nach erfolgter Aufklärung erhielten die Patientinnen zu Beginn der Schwangerschaft bzw. bei Erstvorstellung und postpartal einen Patientenfragebogen. Die postpartale Kontrolle erfolgte etwa zwei bis drei Monate nach Geburt. Zudem wurden durch die betreuenden Ärzte weitere klinische Parameter erhoben, diese umfassten unter anderem:

- Erkrankungsdauer
- Erkrankungsart
- Typische Autoantikörper
- Therapie während der Schwangerschaft
- Beratung vor der Schwangerschaft durch RheumatologIn
- Remissionsstatus der rheumatologischen Erkrankung vor Eintritt der Schwangerschaft
- Antikoagulantien während der Schwangerschaft
- Maternale und fetale Komplikationen, Definitionen siehe Kapitel 3.5.
- Kindliche Parameter wie
  - Apgar-Index jeweils zu Minute 1/5/10
  - Nabelschnur pH
  - Gewicht bei Geburt
  - Größe bei Geburt

- Geschlecht
- Entbindungsart und -ort
- Ferritin und Hämoglobinwerte in jedem Trimenon im Verlauf der Schwangerschaft
- Eisensubstitution

Patientinnen, die in diesen beiden Fragebögen keine vollständigen Angaben machen konnten (z.B. Mutterpass vergessen) sendeten wir einen dritten Fragebogen zu, mit Bitte um Vervollständigung und Rücksendung via beigefügtem frankiertem Rückumschlag.

Alle Patientinnen stellen sich zumindest einmalig in jedem Trimenon vor, bei besonderen Risikopatientinnen wie Patientinnen mit Kollagenosen erfolgt eine Betreuung in vierwöchentlichen Abständen. Im Rahmen jeder Vorstellung ist eine Blutentnahme vorgesehen, welche immer ein Blutbild sowie Eisenwerte in Form von Ferritin und Eisen im Blut umfasste. Auch erfolgte die Bestimmung der CRP und BSG.

Es wurden alle Patientinnen unabhängig von dem Schwangerschaftsfortschritt bzw. ihrer Schwangerschaftswoche und auch Patientinnen mit Aborten eingeschlossen, um Komplikationen nicht falsch negativ zu selektieren. Allerdings sind daher nicht bei allen Patientinnen Angaben für alle 3 Trimester vorhanden.

## 2.5. Definitionen

### Anämie

Die Anämie in der Schwangerschaft wird durch die WHO und CDC erst bei einem Hb unter 11 g/dl im ersten und dritten sowie unter 10,5 im zweiten Trimester

definiert. Diese Definition kam unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit zur Anwendung.

## Eisenmangel

Eisenmangel als diskrete Variable – also numerische Variable, welche zwischen zwei Werten eine zählbare Anzahl von Werten aufweist – wurde nach dem offiziellen Grenzwert des Zentrallabors Tübingen ab einem Serum-Ferritin von kleiner 10 µg/l bzw. 1 µg/dl definiert. Für die Gruppeneinteilung bzgl. der Füllung der Eisenspeicher wurde eine übliche Einteilung (vergleiche Tabelle 1) verwendet.

Bei gleichzeitig erhöhtem CRP wurde zudem die Transferrinsättigung bestimmt, wenn sich diese <15% zeigte wurde ebenfalls ein Eisenmangel angenommen. Eine routinemäßige Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors erfolgte nicht.

## Maternale Komplikationen

Als maternale Komplikationen wurden gewertet:

- neu aufgetretene oder durch die Schwangerschaft zunehmend verlaufende (> 140/90 mmHg bzw. Anstieg um 30 mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch) und therapiebedürftige arterielle Hypertonie
- Blutungen
- Präeklampsie: Hypertonie (> 140/90 mmHg bzw. Anstieg um 30 mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch) und gleichzeitig auftretende Proteinurie (Protein/Kreatinin-Quotient >0,3 mg/mg bzw. 30 mg/mmol im Spontanurin) oder Organdysfunktion ohne andere Ursache (Störungen des zentralen Nervensystems mit Sehstörungen oder atypischen Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörung mit Transaminasenanstieg > 2-fach der oberen Normgrenze, Thrombopenie <10.000/µl Blut,

- Nierenfunktionsstörung mit Serum-Kreatinin >1,1 mg/dl oder Lungenödem)
- HELLP-Syndrom (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*) als Kombination verschiedener Komplikationen im Rahmen einer Präeklampsie
  - Eklampsie: Auftreten von Krampfanfällen in der Schwangerschaft, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können
  - Postpartales Lungenödem
  - Thromboembolische Komplikationen
  - Gestationsdiabetes
  - Krankheitsschub mit Notwendigkeit einer medizinischen Intervention im Sinne einer Anpassung der immunmodulierenden Medikation und / oder Infiltration von Gelenken mit Glukokortikoid-haltigen Medikamenten

#### Kindliche Komplikationen:

- Frühgeburt <37. SSW
- Übertragung >42. SSW
- Fehlgeburt
- Stillgeburt
- Postpartale Anpassungsstörungen wie
  - Hypoglykämie
  - Atemschwierigkeiten
  - Infektionen und Notwendigkeit einer Therapie
- Fehlbildungen
- Babys mit zu kleinem Geburtsgewicht (*Small for gestational age* [SGA]), d.h. Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile nach Voigt (Voigt et al., 2014)
- Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR), definiert durch den behandelnden Gynäkologen
- Nabelschnur pH <7,2

Als gesund wurde gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden: pH der Nabelschnur mindestens 7,2, keine Komplikationen, kein zu kleines Geburtsgewicht (SGA).

### Eisensubstitution

Als Eisensubstitution wurde nur gewertet, falls eine intravenöse Eisensubstitution erfolgte oder eine orale Eisensubstitution von mindesten 30 mg täglich. Explizit nicht gewertet wurde die niedrig-dosierte Eisensubstitution in diversen Nahrungsergänzungsmitteln, welche als Kombinationspräparate in der Schwangerschaft eingesetzt werden (die maximale Menge beträgt hier 15mg/Tag). Daneben enthalten sie oft andere Mineralien, die die Eisenabsorbtion hemmen können (Stoffel et al., 2020).

## 2.6. Statistik

Zur Auswertung und Darstellung der Daten wurden GraphPad Prism 9 (San Diego, CA, USA) and SPSS 28 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet.

Bei Vergleich normalverteilter Daten wurde der Student's t-test verwendet. Der Mann-Whitney U Test wurde für nicht normalverteilte Daten verwendet.

Der lineare Zusammenhang zweier Variablen wurde mit der Pearson Korrelation berechnet. Die Interpretation des Pearson-Korrelationskoeffizienten folgte analog Cohen et al (Cohen, 1992): so galten Werte ab  $|r| = 0,1$  als kleine, ab  $|r| = 0,3$  als mittlere und ab  $|r| = 0,5$  als große Effekte.

Um die Einflussfaktoren mehrerer Variablen auf die dichotome, abhängige Variable „Komplikationen“ zu untersuchen kam die logistische Regression zur Anwendung. Zuvor wurden die unabhängigen Variablen zentriert, indem der

Mittelwert jeder Variable von jedem einzelnen Messwert subtrahiert wurde, um eine Multikollinearität zu mindern.

Mittels *Receiver Operating Characteristic* (ROC) wurden Risikomodelle bewertet. Der Wert der *Area under the curve* (AUC) wurde nach Hosmer et al. zur Beurteilung des Modells herangezogen (Hosmer et al., 2013): 0,5 = keine Diskriminierung, 0,5-0,7 = schwache Diskriminierung, 0,7-0,8 = akzeptable Diskriminierung, 0,8 – 0,9 = exzellente Diskriminierung, >0,9 = herausragende Diskriminierung. Der (maximale) Youden-Index wurde herangezogen, um den besten Schwellenwert für die ROC zu bestimmen, bei dem sich die Gruppen voneinander unterscheiden.

Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristika

In die Auswertung wurden 368 Patientinnen eingeschlossen, die von Oktober 2013 bis zum April 2022 in der Rheumatologischen Ambulanz des Uniklinikums Tübingen im Rahmen der Risikoschwangerschaftssprechstunde der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingens untersucht und betreut wurden. Ein Teil dieser Auswertung wurde kürzlich in der rheumatologischen Fachzeitschrift *Joint Bone Spine* publiziert (Pecher et al., 2023).

Tabelle 3 fasst die wichtigsten Merkmale der Patientinnen, des Krankheitsverlaufs sowie wichtige Erhebungen bzgl. der Schwangerschaft wie Medikation und Krankheits- sowie Schwangerschaftsmerkmale, welche den Verlauf einer Schwangerschaft beeinflussen können, zusammen. Fast 2/3 der Patientinnen (65%) wurden auch vor Eintritt der Schwangerschaft durch einen Rheumatologen hinsichtlich ihres Kinderwunsches beraten. Die meisten Patientinnen (87%) befanden sich erfreulicherweise in einer Remission ihrer Erkrankung vor Eintreten einer Schwangerschaft, die vor Eintritt einer Schwangerschaft empfohlen wird. Auch traten die meisten Schwangerschaften (89%) auf natürlichem Weg, d.h. ohne Wahrnehmung einer Kinderwunschbehandlung ein.

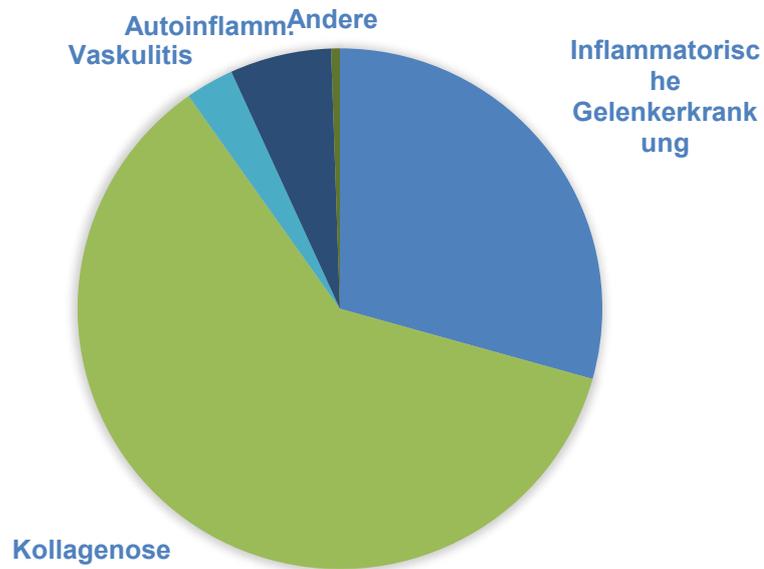
**Tabelle 3:** Übersicht über die Patientencharakteristika. Angabe der wichtigsten klinischen Patienten- und Krankheitsmerkmale.

<b>Charakteristikum</b>	<b>Anzahl (%)</b>
<b>Patientendaten</b>	
<i>Alter (Median, range)</i>	32 (17- 44)
<i>Inflammatorische Gelenkerkrankungen</i>	107 (29)
<i>Kollagenosen (CTD)</i>	224 (61)
<i>Vaskulitiden</i>	12 (3)
<i>Autoinflammatorische Erkrankungen</i>	22 (6)
<i>Andere</i>	3 (2)
<b>Autoantikörper</b>	
<i>Antinukleäre Antikörper</i>	207 (56,3)
<i>Antikörper gegen SS-A und / oder SS-B</i>	121 (32,4)
<i>Antiphospholipidantikörper</i>	65 (17,4)
<i>Antikörper gegen dsDNA</i>	70 (19)
<b>Schwangerschaftsbegleitung</b>	
<i>Remission</i>	308 (87)
<i>Beratung vor Konzeption</i>	238 (65)
<i>Kinderwunschtherapie</i>	41 (11)
<b>Medikation</b>	
<i>Prednisolon</i>	142 (39)
<i>Hydroxychloroquin</i>	153 (42)
<i>NSAID</i>	43 (12)
<i>Azathioprin</i>	39 (11)
<i>Sulfasalazin</i>	21 (6)
<i>Colchicin</i>	8 (2)
<i>Biologika</i>	49 (13)

<b>Charakteristikum</b>	<b>Anzahl (%)</b>
<i>andere</i>	97 (26)
<i>Acetylsalicylsäure (ASS)</i>	145 (39)
<i>Niedermolekulares Heparin (NMH)</i>	83 (23)
<b>Gynäkologische Anamnese</b>	
<i>Erste Schwangerschaft</i>	156 (42)
<i>Zweite Schwangerschaft</i>	108 (30)
<i>&gt;2. Schwangerschaft</i>	102 (28)
<i>Aborte im Vorfeld</i>	103 (28)

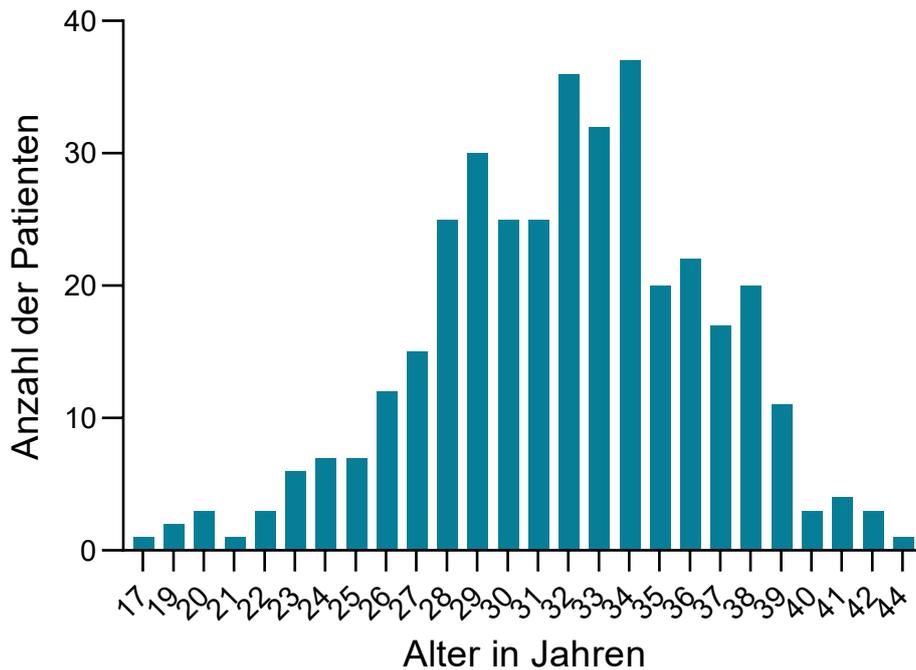
Die Abbildung 4 illustriert die Verteilung der verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen in der untersuchten Kohorte:

Der Großteil der 368 Patientinnen litt an einer Kollagenose ([CTD], n=224; 61%, mit folgender Verteilung der Subgruppen: 45% Systemischer Lupus erythematodes, 30% Sjögren Syndrom, 13% undifferenzierte Kollagenose, 6% Systemische Sklerose und 6% Mischkollagenose), gefolgt von inflammatorischen Gelenkerkrankungen ([IJD], n=107; 29%, mit folgender Verteilung der Subgruppen: 16% Rheumatoide Arthritis oder Juvenile idiopathische Arthritis, 14% Spondylarthritis). Weniger häufig waren Patienten von folgenden Erkrankungen betroffen: Vaskulitiden (n=12; 3%) und autoinflammatorischen Erkrankungen (n=22; 6%).



**Abbildung 4:** Verteilung der Erkrankung, 29% litten an einer inflammatorischen Gelenkerkrankung (RA, SpA, JIA), 61% an einer Kollagenose, 3% an einer Vaskulitis und 6% an einer autoinflammatorischen Erkrankung (Autoinflamm.) und <1% an einer anderen autoimmunen Erkrankung (Andere).

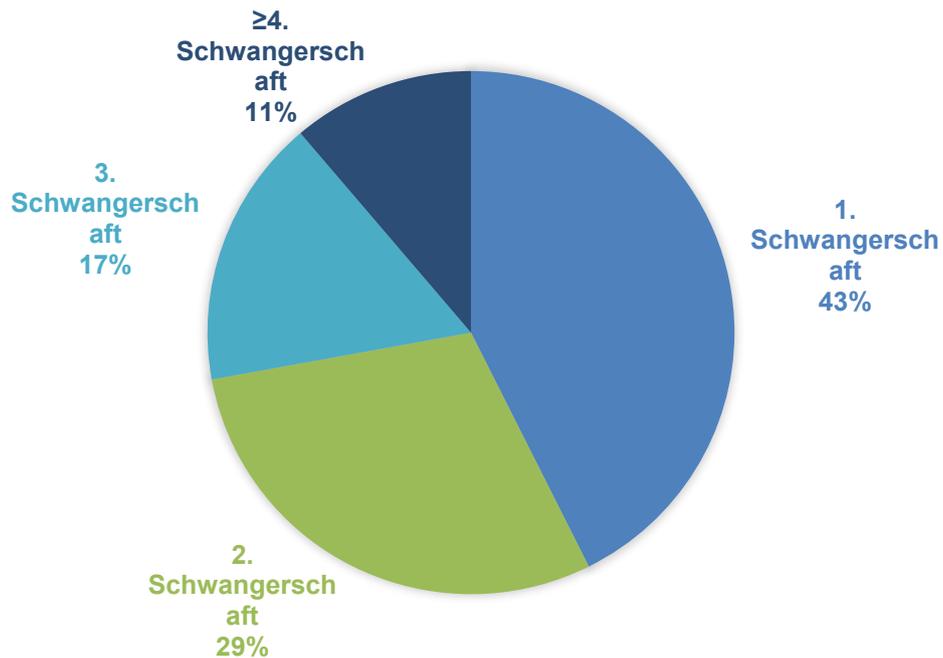
Im Median waren die Patientinnen bei Feststellen der Schwangerschaft 32 Jahre alt (Verteilung: 17-44 Jahre, Abb. 5). Das ist etwas älter als der Durchschnitt in Deutschland, bei der Geburt des ersten Kindes waren 2020 die Mütter durchschnittlich 30 Jahre alt ([https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html), abgerufen am 27.12.2023).



**Abbildung 5:** Altersverteilung der Kohorte: 22% waren >35 Jahre, 41% 31-35 Jahre, 29% 26-30 Jahre und 8% 25 Jahre oder jünger alt.

Bei einem Großteil der Schwangeren handelte es sich um eine geplante Schwangerschaft (83%), zumeist hatten knapp 2/3 eine Beratung im Vorfeld wahrgenommen (65%) und befanden sich im Vorfeld der Konzeption in einer mindestens 6-monatigen Remission ihrer rheumatologischen Erkrankung (87%).

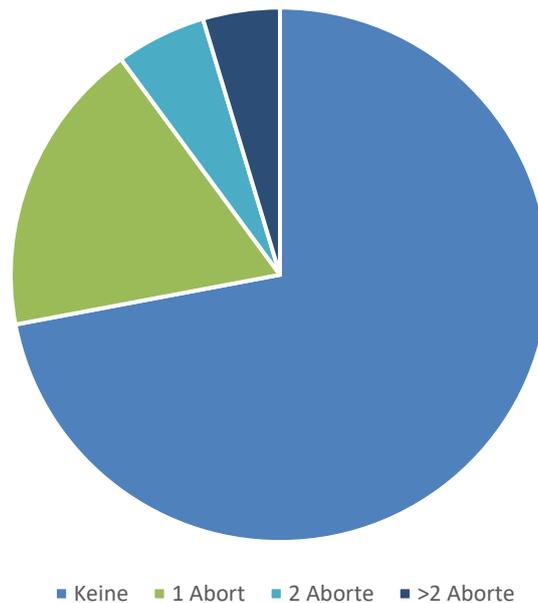
Bei n=156 Patientinnen handelte es sich um die erste, bei n=108 um die zweite, bei n=61 um die dritte und bei n=41 um die mindestens vierte Schwangerschaft (Abb. 6).



**Abbildung 6:** Anzahl der Schwangerschaft bei Analyse. In 42% handelte es sich um die erste Schwangerschaft, in 30% um die 2. Schwangerschaft, in 17% um die 3. Schwangerschaft und in 11% der Fälle um die mindestens 4. Schwangerschaft.

Bezüglich Schwangerschafts-relevanter Autoantikörper (Tabelle 3) zeigten sich 207 Patientinnen positiv für Antinukleäre Antikörper (ANA), 70 positiv für Antikörper gegen dsDNA, 112 positiv für SS-A oder SS-B Antikörper sowie 22 positiv für Antiphospholipidantikörper (aPL), d.h. es gelang der Nachweis von anti-Cardiolipin, anti-beta2 Glykoprotein und/oder Lupusantikoagulans.

Bei etwa 11% der Patientinnen erfolgte die Konzeption nach einer Kinderwunschtherapie und im Vorfeld war es bei 28% zu einem Abort gekommen (Abb. 7).



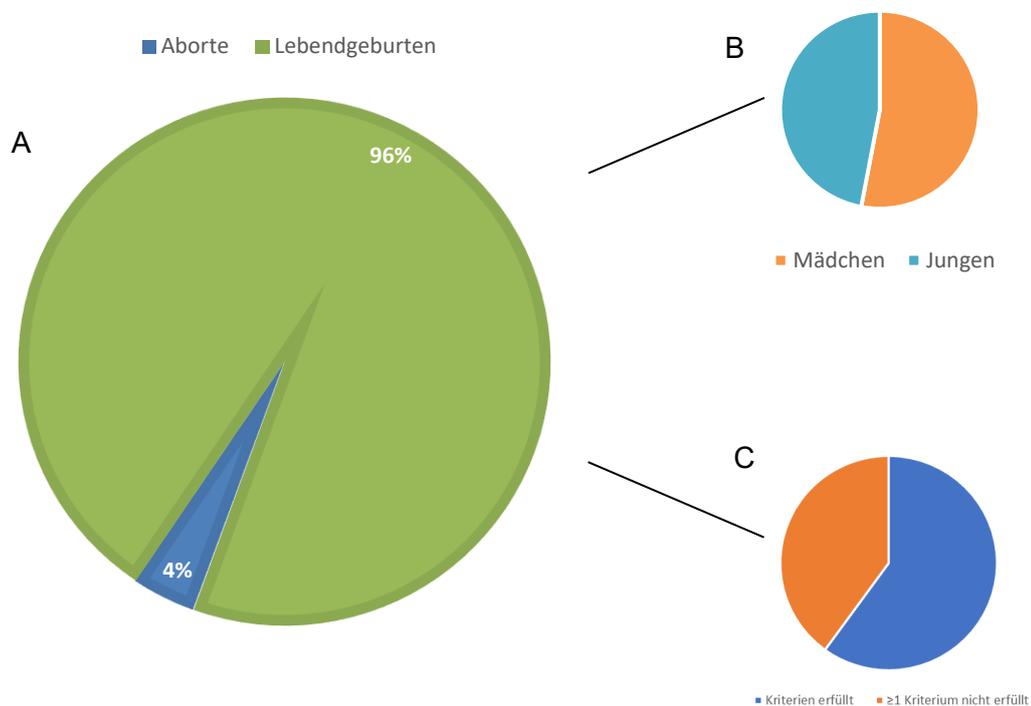
**Abbildung 7:** Anzahl der Aborte im Vorfeld: Bei 72% der Patientinnen waren keine, bei 18% ein Abort und bei jeweils 5% zwei oder mindestens drei Aborte aufgetreten.

39% der Patientinnen nahmen in der Schwangerschaft Prednisolon ein, 42% Hydroxychloroquin, 12% NSAID, 11% Azathioprin, 6% Sulfasalazin, 2% Colchicin und 13% ein „Biologikum“, also einen therapeutischen monoklonalen Antikörper, (Tabelle 3). Andere immunmodulierende Medikamente wurden von 26% der Patientinnen eingenommen bzw. in manchen Fällen wie Methotrexat bis Bekanntwerden der Schwangerschaft.

In 39% der Fälle erfolgte eine antithrombozytäre Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS), d.h. meist 100mg pro Tag, und in 23% eine Therapie mit niedermolekularem Heparin ([NMH], davon zu 86% in der prophylaktischen Dosierung).

In 335 Fällen ist der Ausgang der Schwangerschaft bekannt (siehe Abb. 8), die Lebendgeburtenrate betrug 96%, in 4 Fällen handelte es sich um eine Mehrlingsgeburt (dreimal Zwillinge, einmal Drillinge). Wenn der Ausgang bekannt war, kam es in 4% zu einem Abort. Von den 322 Lebendgeburten (mit

Mehrlingsgeburten separat gerechnet), d.h. 96% der bekannten Schwangerschaftsausgänge, waren 53% Mädchen und der Großteil gesund (n=192, 60%) nach der Definition pH der Nabelschnur mindestens 7,2, keine Komplikationen, kein zu kleines Geburtsgewicht (SGA). In 53 (16%) der bekannten Fälle war der Nabelschnur-pH <7,2, als SGA wurden 56 (17%) Kinder eingeordnet und 52 (16%) als Frühgeburt. Bei 51% der Geburten (n=163) war diese spontan möglich, bei 39% erfolgte eine Sectio (n=82 primär, n=45 sekundär), die restlichen Geburten wurden zumeist via Saugglocke entbunden (n=23).

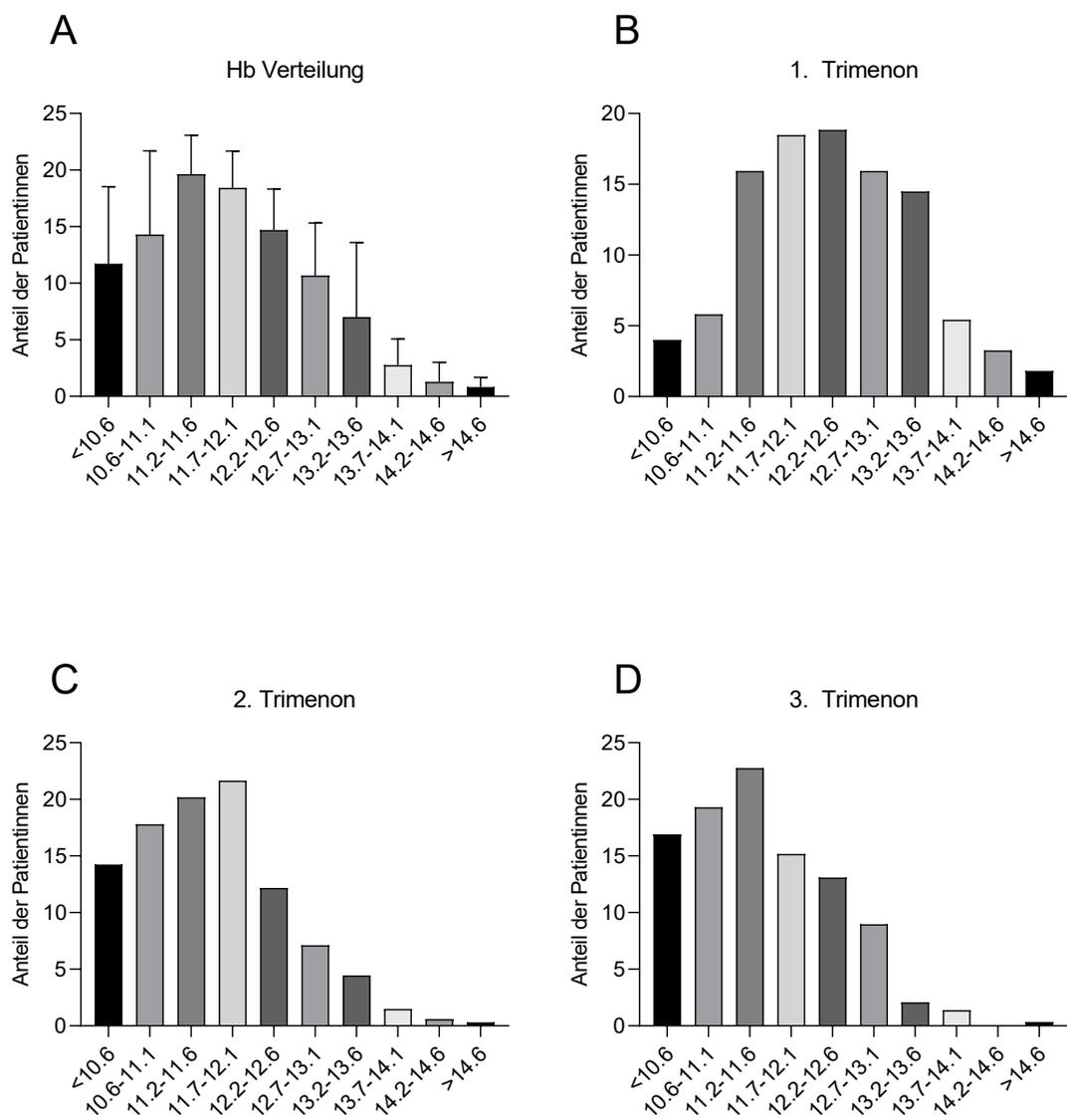


**Abbildung 8:** *Abbildung 8: Schwangerschaftsausgang der analysierten Schwangerschaften. (A) Die Lebendgeburtenrate betrug 94%, (B) mit leichtem Überwiegen weiblicher Neugeborener. (C) Davon erfüllten 60% nach strenger Definition alle geburtshilflichen Parameter (dunkelblau, rechts), bei 40% wurde mindestens ein Kriterium nicht erfüllt (orange, links) vgl. Kapitel 2.5. Definition kindlicher Komplikationen.*

### 3.2. Verteilung der Hb-Werte in der Gesamtkohorte

Die Hb-Werte veränderten sich erwartungsgemäß im Verlauf der Schwangerschaft. Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Hämoglobinmessung bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft.

Dabei nahm der Scheitelpunkt der Verteilung der Hb-Werte im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich ab: im 1. Trimenon (Abb. 9B) lag er noch bei Hb-Werten zwischen 12,2-12,6 g/dl (n=276; 18,84% aller auswertbarer Patientinnen), im 2. Trimenon (Abb. 9C) bei Hb-Werten zwischen 11,7-12,1 g/dl (n=337; 21,66% aller auswertbarer Patientinnen) und im 3. Trimenon (Abb. 9D) dann bei 11,2-11,6 g/dl (n=290; 22,76 % aller auswertbarer Patientinnen).

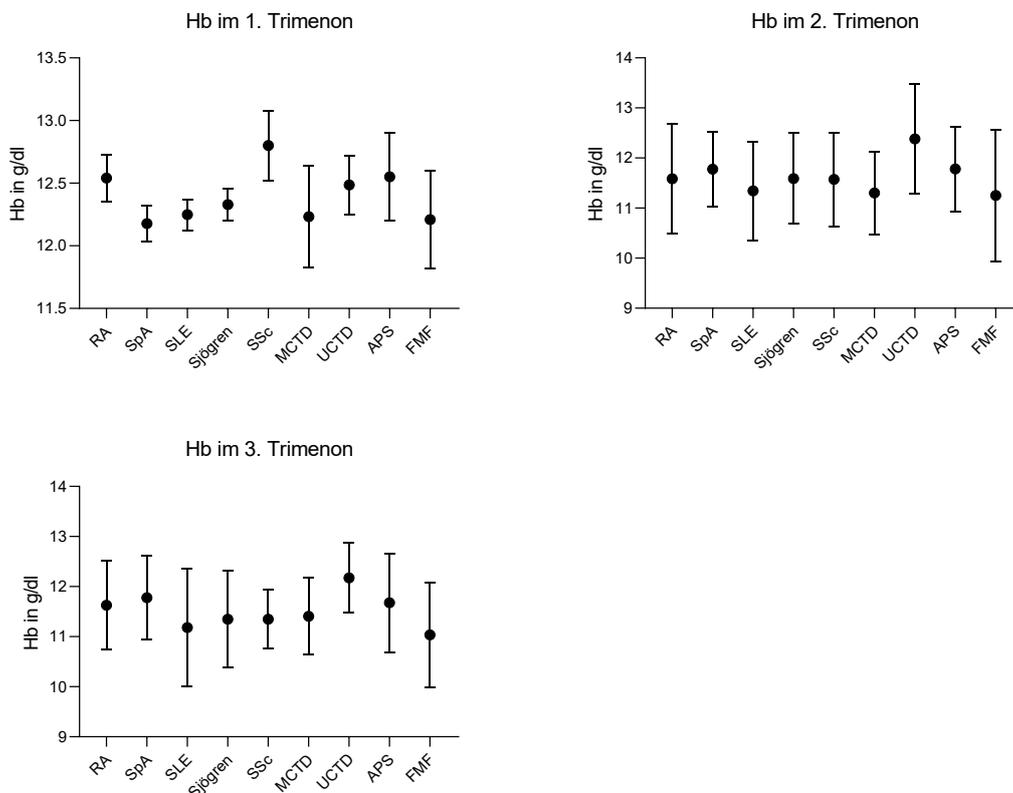


**Abbildung 9:** Verlauf der Messung von Hämoglobin (Hb) bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. (A) Hb-Werte im Verlauf der gesamten Schwangerschaft mit einem Gipfel bei 11,2-11,6 g/dl bzw. über (B) im 1. Trimenon (T), Gipfel bei 12,2-12,6 g/dl, (C) 2. Trimenon, Gipfel 11,7-12,1 g/dl und (D) 3. Trimenon, Gipfel bei 11,2-11,6 g/dl.

### 3.3. Verteilung der Hb-Werte in Abhängigkeit von der Erkrankungsgruppe

Zusätzlich untersuchten wir die verschiedenen Subgruppen der rheumatologischen Erkrankungen auf das Auftreten von Anämie in der Schwangerschaft und ob es beim Vergleich der verschiedenen Erkrankungen Unterschiede in der Höhe der Hb-Werte gibt (Abbildung 10).

Dabei zeigte sich zwischen den meisten Gruppen kein signifikanter Unterschied. Allerdings waren die Werte der SSc Patientinnen im 1. Trimenon deutlich höher als die der Patientinnen mit SpA (12,2 g/dl vs. 12,8 g/dl,  $p < 0.05$ ) und die Hb-Werte der SLE Patientinnen im 3. Trimenon signifikant niedriger als die der Patientinnen mit RA (11,2 g/dl vs. 11,6 g/dl,  $p < 0.05$ ).



**Abbildung 10:** Hb-Werte der verschiedenen Erkrankungsgruppen in den drei Trimestern der Schwangerschaft.

### 3.4. Zusammenhang zwischen Serum-Ferritin und Hb-Werten

Serum-Ferritin als Surrogatparameter für den körpereigenen Eisenspeicher wurde in 883 Fällen zeitgleich mit einer Hb-Abnahme bestimmt. Diese Fälle wurden weiter analysiert. Dabei wurden die Patienten in 4 Gruppen analog zu Tabelle 1 eingeteilt (leere Eisenspeicher SF <15, knappe Eisenspeicher SF = 15-30, Grauzone SF = 31-50 und gefüllte Eisenspeicher SF >50) und auch die Medianwerte von dem Entzündungsparameter CRP neben Serum-Ferritin und Hämoglobin berechnet (Tabelle 4).

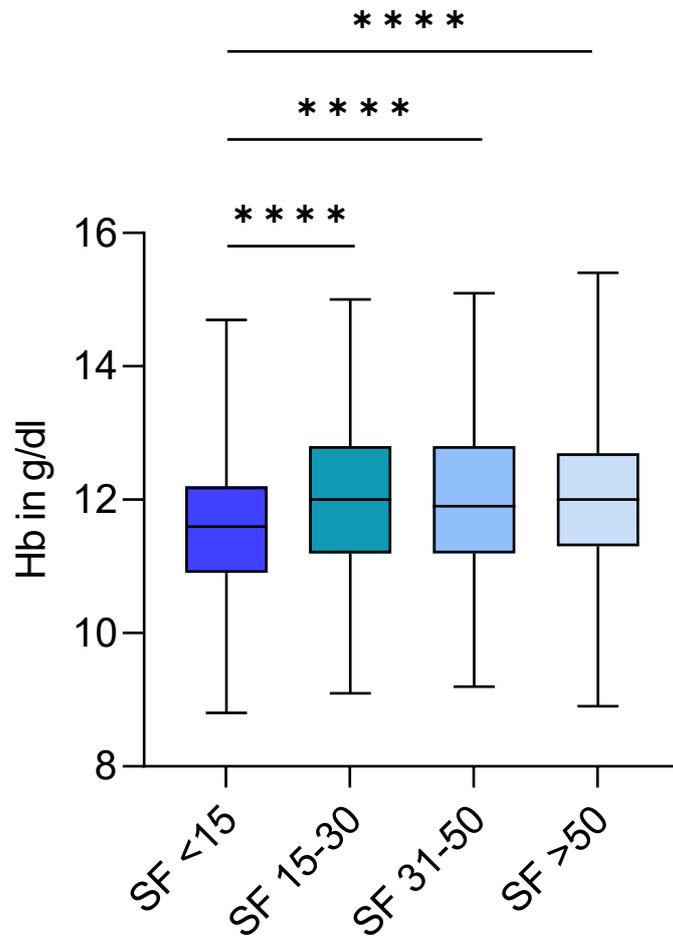
Bei dem größten Anteil der Blutproben lagen entleerte (n=391, 46,4%) oder knappe Eisenspeicher (n=240, 28,5%) vor. Der mediane Hb lag mit 12 g/dl in der Gruppe „knappe Eisenspeicher“ und „gefüllte Eisenspeicher“ am höchsten und am niedrigsten mit 11,6 g/dl in der Gruppe „leere Eisenspeicher“, verteilte sich aber über alle Gruppen ähnlich (der mediane Hb in der Gruppe „Grauzone“ lag bei 11,9 g/dl).

**Tabelle 4:** Zusammenhang zwischen Ferritinwerten im Serum (SF), Hämoglobin (Hb) sowie C-reaktivem Protein (CRP). Etwa 28% der Patientinnen mit entleerten Eisenspeichern litten im Verlauf der Schwangerschaft unter einer Anämie definiert als Hb <11 g/dl.

<b>SF &lt;15 µg/l</b>	<b>n=399</b>	
	Median Hb (g/dl)	11,6 (8,8-14,7)
	Median Ferritin (µg/l)	0,9 (0,5-1,4)
	Median CRP (mg/dl)	0,45 (0,01-10,14)
	Anämie (Hb <11 g/dl)	100 (25,06%)
<b>SF 15-30 µg/l</b>	<b>n=246</b>	
	Median Hb (g/dl)	12 (9,1-15)
	Median Ferritin (µg/l)	2 (1,5-3)

	Median CRP (mg/dl)	0,45 (0,01-5,53)
	Anämie (Hb <11 g/dl)	48 (19,51%)
<b>SF 31-50 µg/l</b>	<b>n=111</b>	
	Median Hb (g/dl)	11,9 (9,2-15,1)
	Median Ferritin (µg/l)	3,8 (3,1-5)
	Median CRP (mg/dl)	0,61 (0,01-10,58)
	Anämie (Hb <11 g/dl)	15 (13,51%)
<b>SF &gt;50 µg/l</b>	<b>n=127</b>	
	Median Hb (g/dl)	12 (8,9-15,4)
	Median Ferritin (µg/l)	7,2 (5,1-44)
	Median CRP (mg/dl)	0,64 (0,01-17,28)
	Anämie (Hb <11 g/dl)	21 (16,54%)

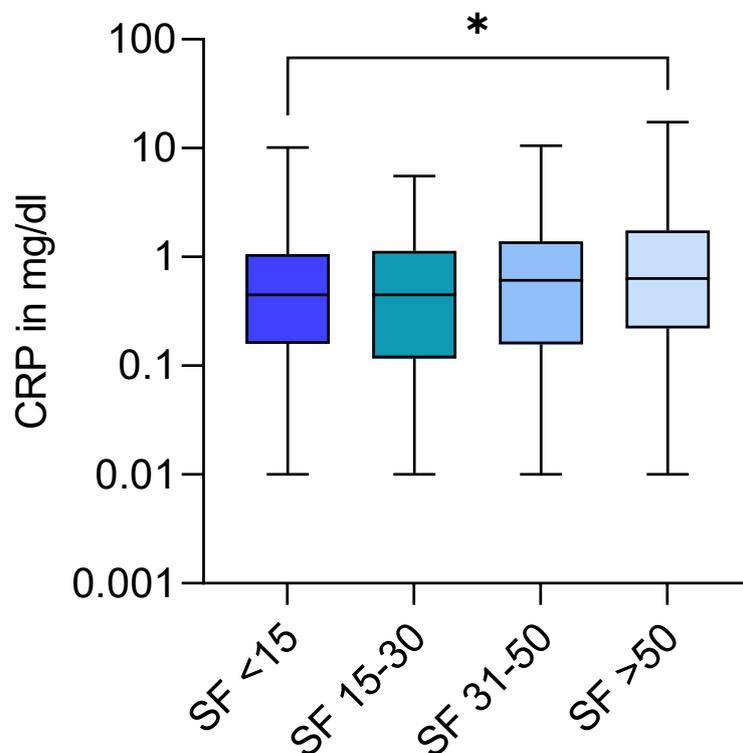
Abbildungen 11-13 zeigen nochmals die Verteilung der Hb- und CRP-Werte in Abhängigkeit vom Serum-Ferritin mit der 25%- und 75%-Perzentile sowie die Verteilung der gemessenen Serum-Ferritin-Werte. Die Serum-Ferritinwerte wurden wiederum in die vier Kategorien „entleert“, „knapp“, „Grauzone“ und „gefüllt“ eingeteilt.



**Abbildung 11:** Bei entleerten Eisenspeichern gemessen am Serum-Ferritin (SF) lag der Hb im Median bei 11,6 g/dl signifikant unter den Werten bei knappen (Hb 12 g/dl), Grauzonen (11,9 g/dl) und gefüllten Eisenspeichern (12 g/dl), jeweils \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ . Adaptiert nach Pecher et al. Abbildung 2 (Pecher et al., 2023)

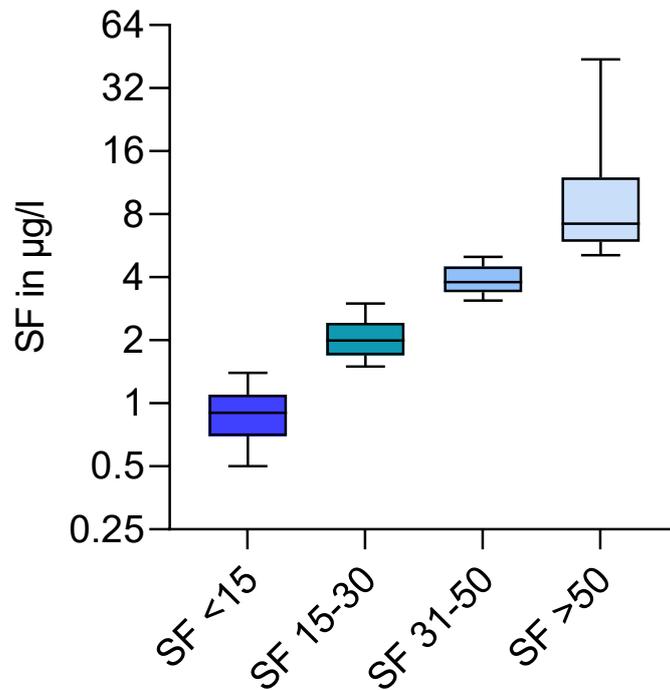
Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Hb-Werten beim Vergleich der Gruppen mit entleerten und knappen ( $p < 0,0001$ ), Grauzonen ( $p < 0,0001$ ) und gefüllten Eisenspeichern ( $p < 0,0001$ ), Abbildung 11. Zwischen den anderen Gruppen unterschiedlicher Füllung des Eisenspeichers bestand jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,76-0,91$ ).

Die CRP-Werte zeigten sich mit zunehmenden Eisenspeicherwerten ansteigend (Abb. 12): Bei entleerten Eisenspeicher lagen die CRP-Werte bei 0,45 mg/dl (Verteilung: 0,01-10,14), dies war jedoch nicht signifikant zu knappen Eisenspeichern [CRP 0,45 mg/dl (Verteilung: 0,01-5,53)] und zur Grauzone [CRP 0,61 mg/dl (Verteilung: 0,01-10,58)]. Im Vergleich von entleerten und gefüllten Eisenspeichern [CRP 0,64 mg/dl (Verteilung: 0,01-17,28)] gemessen nur am Serum-Ferritin zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) mit höheren Werten im Bereich Serum-Ferritin  $> 50 \mu\text{g/l}$ .



**Abbildung 12:** Mediane CRP-Werte und Verteilung. Die CRP Werte lagen bei Serum-Ferritin (SF)  $> 50$  signifikant höher mit 0,64 mg/dl versus 0,45 mg/dl, weitere Unterschiede waren nicht signifikant.

In der Gruppe mit gefülltem Eisenspeicher zeigte sich eine breite Streuung der Absolutwerte für das Serum-Ferritin, wie es in den anderen Gruppen nicht beobachtet wurde (Abb. 13).



**Abbildung 13:** *Mediane Serum-Ferritinwerte (SF) sowie Verteilung in den vier verschiedenen Gruppen.*

Entzündung kann zu Anämie führen. Tatsächlich beobachteten wir auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Hb-Werten im 1. und 2. Trimenon mit den CRP Werten im 1. und 2. Trimenon (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Korrelationsanalysen zwischen Hämoglobinwerten und CRP-Werten in den verschiedenen Trimestern der Schwangerschaft.**

		Hb 1. Trimester	Hb 2. Trimester	Hb 3. Trimester	CRP 1. Trimester	CRP 2. Trimester	CRP 3. Trimester
Hb 1. Trimester	Pearson-Korrelation		,603**	,344**	-,212**	-,172**	-,106
	Sig. (2-seitig)		<,001	<,001	,002	,007	,121
	N		241	208	213	243	216
Hb 2. Trimester	Pearson-Korrelation	,603**		,636**	-,205**	-,258**	-,109
	Sig. (2-seitig)	<,001		<,001	,004	<,001	,077
	N	241		270	193	311	267
Hb 3. Trimester	Pearson-Korrelation	,344**	,636**		-,175*	-,096	-,070
	Sig. (2-seitig)	<,001	<,001		,024	,119	,258
	N	208	270		168	266	265

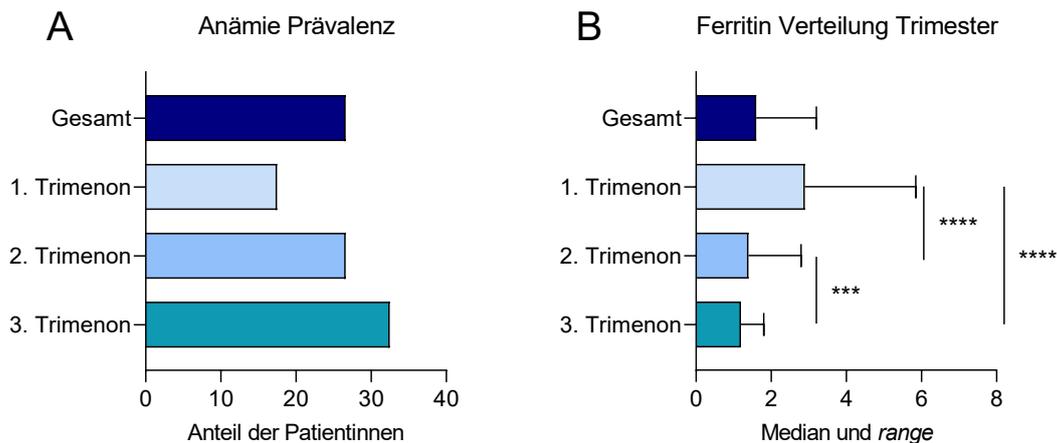
\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

### 3.5. Anämieprävalenz in der Schwangerschaft

Die Häufigkeit der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft unterschied sich auch abhängig vom Zeitpunkt der Schwangerschaft. Daher wurde die Prävalenz auch in Abhängigkeit vom jeweiligen Trimester angegeben (Abbildung 14).

Dabei zeigte sich der Anteil der anämischen Patientinnen mit Voranschreiten der Schwangerschaft zunehmend (Abbildung 14A): im 1. Trimenon lag der Anteil noch bei 17,5%, im 2. Trimenon bei 26,6% und im 3. Trimenon bereits bei 32,5%.



**Abbildung 14:** Häufigkeit von Anämie und Eisenmangel im Verlauf der Schwangerschaft. (A) Im Median über die gesamte Schwangerschaft waren 27% der Patientinnen von einer Anämie betroffen, im 1. Trimenon 17,5%, im 2. Trimenon 26,6% und im 3. Trimenon bereits 32,5%. (B) Serum-Ferritin (SF) im Verlauf der Schwangerschaft: SF lag im 1. Trimenon bei 2,9 µg/l und damit signifikant höher als im Vergleich zum 2. Trimenon bei 1,4 µg/l ( $p < 0,001$ ) und zum 3. Trimenon bei 1,2 µg/l ( $p < 0,0001$ ). Adaptiert nach Pecher et al., Abbildung 1 (Pecher et al., 2023)

Entgegengesetzt entwickelten sich die im Serum gemessenen Ferritinwerte (Abb. 14B und Tabelle 6): diese lagen im 1. Trimenon bei im Median 2,9 µg/l, mit den meisten Patientinnen im Bereich der „knappen“ und „gefüllten Eisenspeicher“ (29,5% bzw. 31,7%). Im 2. Trimenon lag der mediane Serum-Ferritinwert nur noch bei 1,4 µg/l und bereits über die Hälfte der Patientinnen litten unter „entleerten Eisenspeichern“. Im 3. Trimenon war Serum-Ferritin dann bei 1,2 µg/l und 62,4% der Patientinnen wiesen „entleerte Eisenspeicher“ auf.

Die Werte für Serum-Ferritin lagen im Median signifikant höher im 1. Trimenon im Vergleich zum 2. und 3. Trimenon ( $\Delta 1,5$  µg/l bzw.  $\Delta 1,7$  µg/l; jeweils  $p < 0,0001$ ) und auch beim Vergleich zum 2. Trimenon zum 3. Trimenon zeigte sich die Abnahme von 1,4 µg/l auf 1,2 µg/l signifikant ( $\Delta 0,2$  µg/l;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 6:** Verteilung der gemessenen Serum-Ferritin (SF) Werte im Verlauf der Schwangerschaft und Einteilung in die verschiedenen Gruppen.

	Gesamte Schwangerschaft	Erstes Trimenon	Zweites Trimenon	Drittes Trimenon
<b>Anzahl</b>	883	281	331	271
<b>Median</b>	2	2,9	1,4	1,2
<b>SF &lt;15</b>	399 (45,2%)	61 (27,7%)	169 (51,1%)	169 (62,4%)
<b>SF 15-30</b>	246 (27,9%)	84 (29,9%)	84 (25,4%)	75 (27,7%)
<b>SF 31-50</b>	111 (12,6%)	47 (16,7%)	47 (14,2%)	16 (5,9%)
<b>SF &gt;50</b>	127 (14,4%)	89 (31,7%)	33 (10%)	13 (4,8%)

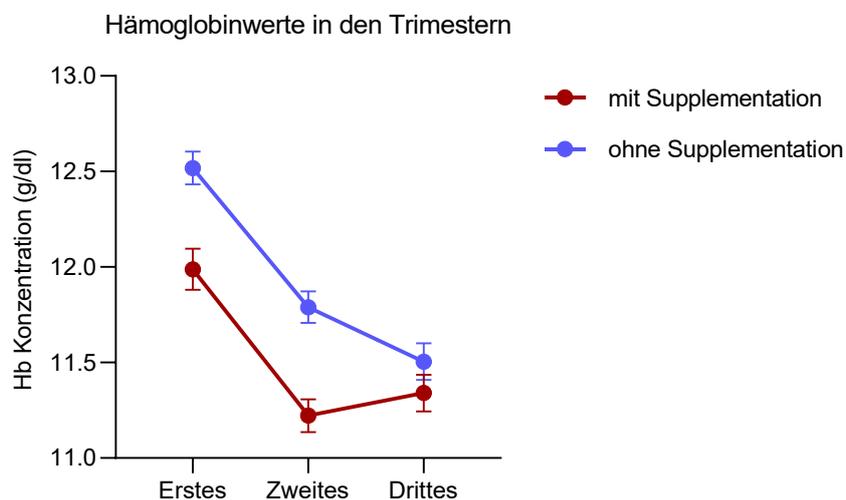
### 3.6. Supplementation von Eisen

Wie unter Methoden beschrieben wurde eine Eisensubstitution nur gewertet, wenn sie mit Hilfe von Präparaten von mindestens 30mg/Tag erfolgte. Eine so definierte Eisensubstitution erfolgte bei 127 der Patientinnen (34,5%).

**Tabelle 7:** Korrelation von Auftreten einer Anämie in den drei Trimestern (T1-3) einer Schwangerschaft mit Eisensubstitution. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

		Anämie T1	Anämie T2	Anämie T3
Eisen-substitution	Pearson-Korrelation	,153*	,208**	,104
	Sig. (2-seitig)	,025	,003	,122
	N	213	197	224

Es zeigte sich eine positive Korrelation der Eisensubstitution mit dem Auftreten einer Anämie, dies war im 1. und 2. Trimester signifikant (Tabelle 7 und Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Hb-Werte im Verlauf der Schwangerschaft in der Gruppe mit und ohne Eisensubstitution. In den ersten 2 Trimestern zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Adaptiert nach Pecher et al., Abbildung 3 (Pecher et al., 2023).

Von 289 Patientinnen lagen der Hb-Verlauf zwischen dem 1. und 3. Trimenon und die Information, ob Eisen eingenommen wurde, vor. Diese wurden je nach Hb Verlauf in der Schwangerschaft in die vier Gruppen normwertiger Hb im 1. Trimenon, Anämie im 3. Trimenon „Hb Abfall“, Anämie im 1. und 3. Trimenon „persistierend niedrig“, durchwegs normwertiger Hb „persistierend hoch“ und Anämie im 1. Trimenon aber normwertiger Hb im 3. Trimenon „Hb Anstieg“ eingeteilt. In der „Anstieg“-Gruppe nahmen 70% der Patientinnen Eisen ein, in der „persistierend hoch“-Gruppe nur etwa ein Drittel und in der „Abfall“ bzw. „persistierend niedrig“-Gruppe etwa die Hälfte (Tabelle 8). Allerdings bestand keine signifikante Korrelation (Chi-square 2,796, df 3,  $p=0,42$ ) zwischen Eisensubstitution und Verlauf des Hb im Verlauf der Schwangerschaft.

**Tabelle 8:** Verlauf des Hämoglobins (Hb) in der Schwangerschaft. Von 289 Patientinnen lagen der komplette Hb-verlauf und ob Eisen eingenommen wurde vor. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Eisensubstitution und Verlauf des Hb.

Verlauf Hb	Alle Patienten	Eisensubstitution
<b>Hb Abfall</b>	76	37 (49%)
<b>Persistierend niedrig</b>	7	4 (57%)
<b>Persistierend hoch</b>	196	66 (34%)
<b>Hb Anstieg</b>	10	7 (70%)

### 3.7. Komplikationen in Abhängigkeit von Anämie und Eisenstatus

Tabelle 9 fasst die wichtigsten Parameter der Neugeborenen zusammen. Das mediane Geburtsgewicht lag bei 3110 g (590-4320 g), die mediane Geburtsgröße bei 50 cm (32-56 cm) und die mediane Entbindungswoche bei der 39. SSW (26.-43. SSW) und der mediane Nabelschnur pH bei 7,28 (6,96-7,46), vergleiche Tabelle 8. In 52 Fällen (16%) handelte es sich um eine Frühgeburt (83% waren zeitgerecht, <1% übertragen, d.h. nach der 42. SSW).

**Tabelle 9:** Geburtsparameter der Lebendgeburten (n=322). Dreimal handelte es sich um Zwillinge, einmal um Drillinge.

**Geburtsparameter** (Median, range)

Weibliches Geschlecht (n; %)

168 (53)

<i>Schwangerschaftswoche</i>	39 (26-43)
<i>Anteil &lt;37. SSW (n; %)</i>	52 (16)
<i>Geburtsgewicht (Gramm)</i>	3110 (590-4320)
<i>Größe bei Geburt (cm)</i>	50 (32-56)
<i>SGA (n; %)</i>	56 (17)
<i>Nabelschnur pH</i>	7,28 (6,96-7,46)
<i>APGAR zu Minute 1 / 5 / 10</i>	9 (1-10) / 10 (3-10) / 10 (7-10)
<i>Spontane Entbindung (n; %)</i>	163 (51)
<i>Sectio caesarea (n; %)</i>	127 (39)
<i>Primär (n)</i>	82
<i>Sekundär (n)</i>	45
<i>Forceps (n; %)</i>	23 (7)
<i>Fehlbildung, nur Lebendgeburten (n; %)</i>	8 (2)

#### Korrelation Eisen und Hämoglobin mit Geburtsgewicht

In der Korrelation mit den Serumeisenwerten sowie den Hb-Werten der Mutter zeigte sich eine signifikante Korrelation des Geburtsgewichts zu allen drei Zeitpunkten der Schwangerschaft mit den Serum-Ferritinwerten der Mutter (Tabelle 10):  $|r| = -0,157$  im 1. Trimenon ( $p < 0,05$ ),  $|r| = -0,162$  im 2. Trimenon ( $p < 0,01$ ) und  $|r| = -0,171$  im 3. Trimenon ( $p < 0,01$ ). Eine signifikante Korrelation mit den Hb-Werten bestand nicht (Tabelle 11).

**Tabelle 10:** Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen dem Gewicht des Kindes bei Geburt und den Serum-Ferritin (SF) Werten der Mutter in den drei Trimestern der Schwangerschaft. \*\*  $p > 0,01$

<b>Geburtsgewicht und Ferritin im Serum der Mutter</b>				
	Geburtsgewicht	SF1	SF2	SF3
Pearson-Korrelation	1	-,157*	-,162**	-,171**
Sig. (2-seitig)		,016	,006	,007
n	319	235	283	245

**Tabelle 11:** Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen dem Gewicht des Kindes bei Geburt und den Hämoglobin (Hb) Werten der Mutter in den drei Trimestern der Schwangerschaft.

<b>Geburtsgewicht und Hb-Werte der Mutter</b>				
	Geburtsgewicht	Hb1	Hb2	Hb3
	ht			
Pearson-Korrelation	1	,048	,047	,009
Sig. (2-seitig)		,462	,428	,883
N	319	240	288	263

#### Mütterliche Komplikationen in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Bei 16 % der schwangeren Patientinnen traten Schübe der Grunderkrankung auf, ansonsten kam es in weiteren 20% der Fälle zu anderen Komplikationen (Infektionen, Blutungen, HELLP, (Prä)Eklampsie und hypertensive Entgleisungen, Schwangerschaftsdiabetes, Thrombosen).

In der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 12) zeigte sich für den mittleren Hb-Wert (in g/dl) eine *Odds ratio* (OR) von 1,47 (95%-Konfidenzintervall [CI] 1,09-1,99), für den mittleren CRP-Wert (in mg/dl) eine OR von 0,74 (95%-CI 0,57-0,94)

und für die Variable „Vorliegen einer Kollagenose“ (ja/nein) eine OR von 0,51 (95%-CI 0,30-0,88). Das Alter (in Jahren) sowie SF (in µg/l) waren nach Wald-Statistik nicht relevant.

**Tabelle 12:** Beurteilung der möglichen Prädiktoren für mütterliche Komplikationen. Serum-Ferritin (SF) und Alter waren irrelevant wohingegen Hämoglobin (Hb), C-reaktives Protein (CRP) und Kollagenose als relevant beurteilt wurden. OR = Odds ratio, df = Freiheitsgrade, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall.

	Wald	df	Signifikanz	OR	95%-CI
<b>Mittlerer Hb</b>	6,271	1	<b>0,012</b>	<b>1,47</b>	<b>1,09-1,99</b>
Mittleres SF	0,216	1	0,642	1,02	0,95-1,10
<b>Mittleres CRP</b>	5,273	1	<b>0,022</b>	<b>0,74</b>	<b>0,57-0,94</b>
Alter	0,281	1	0,596	0,99	0,93-1,04
<b>Kollagenose</b>	5,796	1	<b>0,016</b>	<b>0,51</b>	<b>0,30-0,88</b>

#### Kindliche Komplikationen in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Fetale Komplikationen traten in 24% der Fälle auf (13 Schwangerschaftsverluste, zweimal AV-Block, Mitralklappenfehler, zweimal hypoplastisches Linksherz, Antrumseptumdefekt, unzureichender Ductus botalli Verschluss, zweimal weiterer nicht näher bekannter Herzfehler, jeweils einmalig: Trisomie 21, Trisomie 13, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Leistenbruch, Sakrumagenesie, Makrosomie. Vorrangig traten Anpassungsstörungen und postpartale Infektionen).

In der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 13) zeigten sich für die abhängige Variable „kindliche Komplikationen“ die Parameter

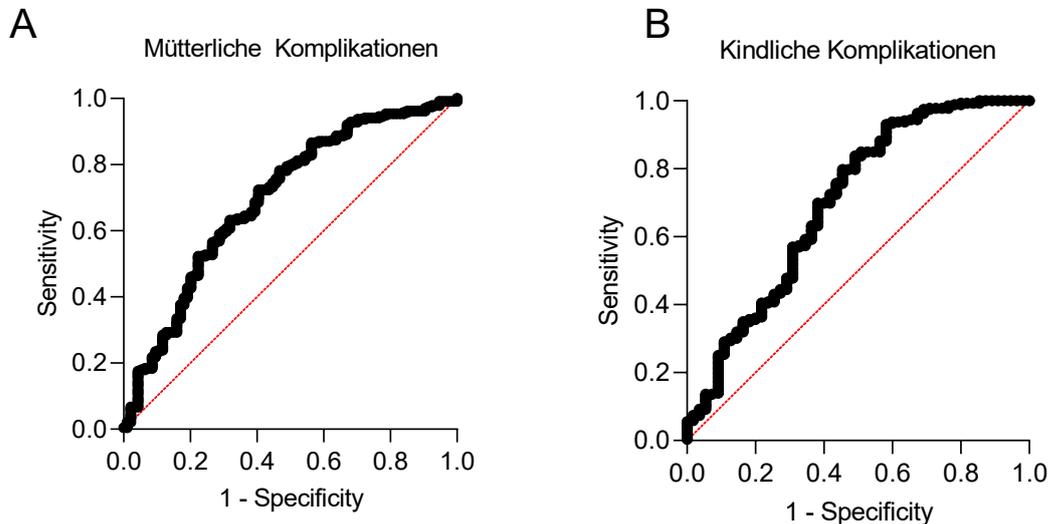
- mittlerer Hb (OR 0,52; 95%-CI 0,36-0,73),
- mittleres SF (OR 0,86; 95%-CI 0,79-0,93) und ob

- eine Kollagenose vorlag (OR 2,14; 95%-CI 1,02-4,73) relevant.  
Auch hier war das Alter irrelevant, zudem war nicht von signifikanter Bedeutung, ob aPL vorlagen und das mittlere CRP.

**Tabelle 13:** Beurteilung der möglichen Prädiktoren für kindliche Komplikationen. Alter, Antiphospholipidantikörper (aPL) und C-reaktives Protein (CRP) waren irrelevant wohingegen Serum-Ferritin (SF), Hämoglobin (Hb), und Kollagenose als relevant beurteilt wurden. OR = Odds ratio, df = Freiheitsgrade, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall.

	Wald	df	Signifikanz	OR	95%-CI
<b>Mittlerer Hb</b>	13,322	1	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,52</b>	<b>0,36-0,73</b>
<b>Mittleres SF</b>	14,941	1	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,86</b>	<b>0,79-0,93</b>
Mittleres CRP	2,188	1	0,139	0,75	0,53-1,05
Alter	1,451	1	0,228	1,04	0,97-1,1
<b>Kollagenose</b>	4,203	1	<b>0,040</b>	<b>2,14</b>	<b>1,02-4,73</b>
aPL Antikörper	2,893	1	0,089	0,61	0,34-1,11

## Receiver Operating Characteristic Kurven: mütterliche und kindliche Komplikationen



**Abbildung 16:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven für Komplikationen nach Einbeziehung von Alter, mittleren Hämoglobin-, und Serum-Ferritin- und CRP-Werten der Mutter, sowie Vorliegen einer Kollagenose oder Antiphospholipidantikörpern. (A) Mütterliche Komplikationen: Area under the curve (AUC) 0,70 (95%-CI 0,63-0,76,  $p < 0,0001$ ), negativer prädiktiver Wert (NPV) 59%, positiver prädiktiver Wert (PPV) 75%. (B) Kindliche Komplikationen: AUC 0,70 (95%-CI 0,62-0,79,  $p < 0,0001$ ), NPV 83%, PPV 86%. Vergleiche Publikation (Pecher et al., 2023).

Um das Vermögen der verschiedenen Parameter Hb-Wert, CRP-Wert und Serum-Ferritin der Mutter sowie bekannte Risikofaktoren wie aPL, Alter und Vorliegen einer CTD das Auftreten von Komplikationen zu bestimmen, wurden ROC Kurven erstellt (Abb. 14).

Da Alter und Antiphospholipid-Antikörper etablierte Risikofaktoren darstellen, wurden diese ebenfalls auch aufgenommen, auch wenn in der Wald-Statistik, mit

Hilfede, die man Erklärungsvariablen in einem Modell auf ihre Signifikanz überprüfen kann, diese Variablen nicht relevant waren. Hier zeigte sich für beide Modelle eine AUC von 0,7. Der maximale Youden-Index für maternale Komplikationen lag bei einem Hb von 13,9 g/dl, bei einem Serum-Ferritin von 2,1 µg/dl und bei einem CRP von 1,2 mg/dl. Für die kindlichen Komplikationen zeigte sich der maximale Youden-Index bei einem Hb von 12,4 mg/dl, bei einem Serum-Ferritin von 5,1 µg/dl und bei einem CRP von 2,6 mg/dl.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

#### Anämie und Eisenmangel bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen

Anämie und Eisenmangel sind die am häufigsten auftretenden Pathologien in der Schwangerschaft (Christoph et al., 2012). Dies konnten wir auch bei unserem Kollektiv an rheumatologischen Patientinnen in der Schwangerschaft demonstrieren: in vielen Fällen trat eine Anämie auf, im Median über die gesamte Schwangerschaft waren etwa ein Drittel der Patientinnen (27%) von einer Anämie betroffen, im 1. Trimenon 18%, im 2. Trimenon 27% und im 3. Trimenon bereits 33%. Auch ein Eisenmangel wurde häufig nachgewiesen: Das Serum-Ferritin lag im 1. Trimenon noch bei 2,9 µg/l und damit signifikant höher als im Vergleich zum 2. Trimenon bei 1,4 µg/l ( $p < 0,001$ ) und zum 3. Trimenon bei 1,2 µg/l ( $p < 0,0001$ ). Zudem nahm der Anteil der Patientinnen mit entleerten Eisenspeichern kontinuierlich zu, von knapp einem Drittel (28%) im 1. Trimenon, über etwa die Hälfte (51%) im 2. Trimenon bis zu fast zwei Drittel (62%) der Patientinnen im 3. Trimenon.

Da Eisenmangel und Anämie bekanntermaßen gehäuft in der Schwangerschaft auftreten, erfolgte auch häufig eine Eisensubstitution, in der Regel per os. In dem hier vorliegend Kollektiv kam eine Supplementation von Eisen von mindestens 30mg/Tag in etwa einem Drittel (35%) der Patientinnen zur Anwendung. Das entspricht in etwa dem Anteil der Patientinnen, bei denen im letzten Schwangerschaftsdrittel auch eine laborchemische Anämie nach den WHO-Kriterien vorlag. Zu beachten ist aber, dass insgesamt fast doppelt so viele Patienten einen laborchemischen Eisenmangel aufwiesen, wie eine Substitution erfolgte. Es ist jedoch unklar, zu welchem Zeitpunkt eine Substitution mit Eisenpräparaten in der Schwangerschaft erfolgen sollte, d.h. ob prophylaktisch vor einer manifesten Anämie, da diese eventuell absehbar ist oder erst bei einem

Hb <11 g/dl bzw. Hb <10,5 g/dl. Hilfreich wäre es daher unter anderem zu wissen, ob eine Eisensubstitution die Entstehung und den Verlauf einer Anämie beeinflussen kann. In der hier vorliegenden Analyse zeigte sich eine signifikante, schwache, positive Korrelation für das Vorliegen einer Anämie im 1. und 2. Trimenon mit einer Eisensubstitution (Trimenon 1: Pearson Korrelation 0,153,  $p < 0,05$  bzw. Trimenon 2: Pearson Korrelation 0,208,  $p < 0,01$ ). Dies spiegelt wahrscheinlich wieder, dass Patientinnen mit Anämie gehäuft Eisen verschrieben wurde und nicht, ob eine Anämie durch die Eisensubstitution verhindert werden konnte, wo man von einer inversen Korrelation ausgehen würde. Daher wurde zusätzlich noch ein anderer Ansatz gewählt: Bei einem Vergleich der Hb Werte im 1. Trimenon mit denen im 3. Trimenon kann man eine – wenn auch grobe – Aussage über die Entwicklung des Hb Wertes im Verlauf der Schwangerschaft treffen. Hierzu wurden die Patientinnen je nach Verlauf in vier Gruppen eingeteilt: ansteigender Hb, Hb persistierend im Normbereich, abfallender Hb und Hb persistierend im anämischen Bereich. In unserem Kollektiv gab es keine signifikante Korrelation zwischen Eisensubstitution und dem Verlauf des Hb-Werts, wenn auch der Anteil von Eisensubstitution in der Gruppe, bei denen der Hb im Verlauf der Schwangerschaft zunahm deutlich höher war, als in der Gruppe, in der der Hb Wert sank (Anteil Eisensubstitution in den jeweiligen Gruppen: Hb-Wert ansteigend 70% versus Hb-Wert abfallend 49%). Das heißt in der Gruppe, in der der Hb-Wert im Verlauf in normale Bereiche anstieg, wurde zu einem höheren Anteil Eisen supplementiert, man könnte daher hypothesieren, dass Eisensubstitution durchaus zu einem Anstieg des Hb-Werts führt, auch wenn dies – möglicherweise aufgrund der geringen Gruppengröße – nicht statistisch signifikant war.

#### Komplikationen in Zusammenhang mit Anämie und Eisenmangel

Weiter untersucht wurden die Auswirkungen auf das Auftreten von Komplikationen bei Mutter und Kind in Abhängigkeit von Serum-Ferritin und

Hämoglobin sowie bekannten Risikofaktoren wie z.B. das Alter, das Vorliegen einer Kollagenose und Antiphospholipid-Antikörpern.

Insbesondere das Geburtsgewicht spielt bekanntermaßen für das Auftreten von kindlichen Komplikationen eine große Rolle. Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile gemessen an der Schwangerschaftswoche werden als *Small for gestational age* (SGA) bezeichnet. SGA geht mit einem erhöhten Risiko für perinatale Komplikationen einher, zu nennen sind neben erhöhter Mortalität auch Akutes Lungenversagen (ARDS) und Sepsis, sowie Langzeitkomplikationen, erwähnenswert ist auch ein erhöhtes Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder chronischen Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter zu leiden, (Baer et al., 2016, Barker, 1999, Barker, 1995, Chauhan et al., 2017, Kaijser et al., 2008, Ray et al., 2017, Vikse et al., 2008). Das Risiko für Morbidität und Mortalität nimmt exponentiell mit Abnahme der Geburtsgewichtszentile zu (Manning, 1995). Wobei häufig mit dem Terminus SGA allerdings nicht zwischen Kindern unterschieden wird, die aufgrund von exogenen Einflussfaktoren in ihrer Entwicklung zurückbleiben, gegenüber Kindern mit konstitutionellem SGA. Dies ist insofern von Bedeutung, da letztere wahrscheinlich nicht von erhöhter Morbidität und Mortalität betroffen sind (Battaglia and Lubchenco, 1967).

Es zeigte sich, dass das Serum-Ferritin, aber nicht der Hb-Wert (jeweils der Mutter) mit dem Geburtsgewicht korreliert. Die signifikant positive Korrelation von Serum-Ferritin und Geburtsgewicht zeigte zwar nur einen relativ kleinen Effekt (T1:  $|r|= 0,16$ ,  $p<0,05$ ; T2:  $|r|= 0,16$ ,  $p<0,01$ ; T3:  $|r|= 0,17$ ,  $p<0,01$ ), allerdings sprechen die Daten für eine Zunahme des Geburtsgewichts bei besser gefüllten Eisenspeichern. Dies wäre ein leicht beeinflussbarer und gegebenenfalls protektiver Faktor bei diesem Patientenkollektiv, da wie beschrieben gerade Patientinnen mit Kollagenosen gehäuft Kinder, die als SGA definiert werden, gebären. Erwähnenswert ist aber, dass viele Störfaktoren diesen Effekt zwischen Serum-Ferritin und Geburtsgewicht verändern können: so ist bekannt, dass Serum-Ferritin durch zahlreiche Parameter, unter anderem CRP, beeinflusst wird

und andererseits z.B. fortgeschrittenes Alter, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, das Vorliegen einer Kollagenose bei der Mutter und auch manche Medikamente wie z.B. Glukokortikoide einen Einfluss auf das Geburtsgewicht haben können (Blankenship et al., 2020, Nam and Lee, 2018, Pecher et al., 2020).

Daher wurde ein Risikomodell mit verschiedenen Prädiktoren (Serum-Ferritin, Hb, CRP, Alter der Mutter, Vorliegen einer Kollagenose und Antiphospholipidantikörper) für die abhängige Variable „kindliche Komplikationen“, in der mehrere Parameter kombiniert wurden (Frühgeburt <37. SSW, Abort, Stillgeburt, Fehlbildungen, SGA, IUGR, Anpassungsstörungen, Infektionen, Nabelschnur-pH <7,2), generiert. Hier zeigte sich eine AUC von 70% (95%-CI 0,62-0,79), sodass dieses Modell nach Hosmer et al. (Hosmer et al., 2013) als akzeptabel eingestuft werden kann. In der logistischen Regressionsanalyse waren für kindliche Komplikationen am bedeutendsten der Hb-Wert der Mutter (OR 0,52), das Serum-Ferritin der Mutter (OR 0,86) und das Vorliegen einer Kollagenose (OR 2,16). Das heißt, mit Zunahme des Hb-Wertes und des Serum-Ferritins zeigte sich eine Abnahme kindlicher Komplikationen. Bei Vorliegen einer Kollagenose war das Risiko für Komplikationen mehr als doppelt so hoch, was die Bedeutung dieser Parameter in dieser Studie zeigt. Als Cut-off zur Trennung der Gruppen „kindliche Komplikationen ja/nein“ (mittels maximalem Youden-Index) ergaben sich Hb = 12,4mg/dl, Serum-Ferritin = 5,1µg/dl und CRP = 2,6 mg/dl. Damit zeigte sich sowohl für Hb als auch Serum-Ferritin hoch-normale Werte, die nur von wenigen Patientinnen (n=48, 13%) erreicht wurden. Interessanterweise zeigt sich an unserem Kollektiv das Alter und aPL (wie unter anderem auch andere Autoantikörper wie ANA und dsDNA-Antikörper) nicht als signifikant für das Auftreten von kindlichen Komplikationen. Allerdings befand sich auch der Großteil dieser Kohorte in einem Alter von 21-35 (vergleiche Abb. 4B), sodass das Alter gemessen an anderen Risikofaktoren eventuell in diesem Patientenkollektiv von untergeordneter Rolle ist. Keiner der Patientinnen war aktiver Raucher, so dass dieser Risikofaktor nicht untersucht werden konnte.

Ein ähnliches Regressionsmodell wurde mit den Prädiktoren Hb, Serum-Ferritin, CRP, Alter und Vorliegen einer Kollagenose auch für die abhängige Variable „mütterliche Komplikationen“, in die Blutungen, thrombembolische Ereignisse, Gestosen und andere Blutdruckkomplikationen, Diabetes gravidarum und Krankheitsschübe einfließen, erstellt. Hier zeigte sich eine AUC von 70% (95%-CI 0,63-0,76), sodass auch dieses Modell nach Hosmer et al. (Hosmer et al., 2013) ebenfalls als akzeptabel eingestuft werden kann. In der logistischen Regressionsanalyse waren für mütterliche Komplikationen am bedeutendsten der Hb-Wert der Mutter (OR 1,5), CRP der Mutter (OR 0,7) und ob bei der Mutter eine Kollagenose vorlag (OR 0,5). Das bedeutet mit einem höheren Hb und höheren CRP steigt das Risiko der Mutter für Komplikationen und es nimmt ab, wenn eine Kollagenose vorliegt. Die Berechnung des Schwellenwertes (mittels maximalem Youden-Index) ergab dann, dass der Cut-off zur Trennung maternale Komplikationen bei Hb = 13,9 g/dl, Serum-Ferritin = 2,1 µg/dl und CRP = 1,2 mg/dl liegt. Damit war der Hb-Schwellenwert sogar noch höher als für kindliche Komplikationen, der Serum-Ferritin-Schwellenwert jedoch im „Graubereich Eisenspeicherfüllung“. Auf den ersten Blick scheint es widersprüchlich, dass die Komplikationen der Mutter konträr zu den fetalen Komplikationen zum Hb-Wert betrachtet entwickeln. Es ist zu vermuten, dass das Einbeziehen der mütterlichen Komplikation, welche wahrscheinlich Hb-unabhängig sind, z.B. „Schub“, „Gestationsdiabetes“, „Thrombembolie“, eine Rolle spielt.

Nichtsdestotrotz könnte man auf Basis dieser Daten hypothetisieren, dass bei weiteren Risikofaktoren für o.g. kindliche und mütterliche Komplikationen eventuell die beeinflussbaren Faktoren Hb-Wert und Serum-Ferritin im hochnormalen Bereich gehalten werden sollten.

## 4.2. Diskussion unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstands

Dies ist die erste Arbeit, die untersucht hat, welche Prävalenz Anämie und Eisenmangel in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben und welche möglichen Zusammenhänge mit diesen Parametern und ungünstigem Schwangerschaftsausgang in diesem Patientenkollektiv. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden daher 2023 auch in der rheumatologischen Fachzeitschrift *Joint Bone Spine* publiziert (Pecher et al., 2023).

Eine 2016 erschienene Studie von schwangeren Frauen aus der deutschen Gesamtbevölkerung (Kirschner W, 2016) analysierte die Häufigkeit von Eisenmangel und Anämie in eben diesem Kollektiv. Hier zeigte sich eine Prävalenz der Anämie von 3% im ersten / 11% im zweiten / 24% im dritten Trimester und damit deutlich niedriger als in unserer Kohorte (18% / 27% / 33%). Ähnliches gilt - wie zu erwarten - auch für die Serum-Ferritin Werte: 49µg/l / 26,5µg/l / 18µg/l (versus 3µg/l / 1,4 µg/l / 1,2 µg/l) bzw. der Anteil der Schwangeren mit entleertem Eisenspeicher, d.h. einem Serum-Ferritin <15 µg/l: 3,4% / 38% / 43% (versus 28% / 51% / 62%). Auch wenn ein direkter Vergleich beider Studien nicht möglich ist, zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zu Ungunsten der hier untersuchten Kohorte von Schwangeren mit rheumatischen Erkrankungen. Auch andere Studien zeigen ein deutlich geringeres Auftreten von Eisenmangel und Anämie in Populationen mit anderen ethnischen Hintergründen in der Schwangerschaft (Means, 2020, Shen et al., 2010, James et al., 2008, Milman et al., 2000).

Somit scheint das Risiko für Anämie und Eisenmangel in der Schwangerschaft für Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht zu sein. Zudem zeigt sich in der hier vorliegenden Analyse ein erhöhtes Risiko für kindliche und mütterliche Komplikationen bei niedrigeren Hb-Werten und Serum-Ferritin der Schwangeren. Darauf fußend

sollte eine Eisensubstitution zum Erreichen oben genannter Grenzwerte diskutiert werden. Dennoch stellt sich die Frage, ob eine Substitution in dem hier vorliegenden Kollektiv praktikabel und machbar ist:

Im Anbetracht der Zahlen der Patientinnen mit Anämie in dieser Kohorte entspricht die Häufigkeit der Substitution etwa dem gleichen Anteil, auch wenn nicht jede Frau mit Eisenmangel ein entsprechend hoch dosiertes Eisenpräparat erhalten hat. Möglicherweise erfolgt die Substitution insgesamt zu selten und erst bei einer manifesten Anämie, da Patientinnen und Ärzte die potentiellen, vorrangig gastrointestinalen Nebenwirkungen der oralen Eisenpräparate fürchten (Stoffel et al., 2020). Es lässt sich hypothetisieren, ob durch eine frühere Substitution bei bereits knappen oder entleerten Eisenspeichern sich das Auftreten einer Anämie verhindern ließe und damit eventuell auch die potentiellen Risiken für Mutter und Kind (Levy et al., 2005, Drukker et al., 2015, Kozuki et al., 2012, Means, 2020). Für diese Fragestellung, die auch bei ansonsten gesunden Schwangeren bereits intensiv debattiert wurde (Duarte et al., 2021, McLaren and Skikne, 2019), reicht jedoch die Größe dieses Patientenkollektivs nicht aus und müsste in weiterführenden Analysen untersucht werden. Die Empfehlung zur prophylaktischen Eiseneinnahme in der Schwangerschaft wird jedoch bereits von manchen Instituten / Gesellschaften ausgesprochen (Brannon and Taylor, 2017, Stoffel et al., 2020).

Zudem ist der Effekt der Eisensubstitution auf den Verlauf des Hb Wertes in dieser Analyse nicht eindeutig. Neben der geringen Größe der Subgruppe, bei denen alle Daten zu Supplementierung von Eisen und Hb-Verläufen vorlagen, wird auch die Form der Eisensubstitution im Allgemeinen debattiert. Eine Bevorzugung der intravenösen Gabe gegenüber der oralen Substitution könnte sich als günstig erweisen, denn erwiesenermaßen ist die intravenöse Gabe effektiver (Pasricha et al., 2021). Dennoch kommt in erster Linie aufgrund befürchteter Nebenwirkungen die orale Supplementation zur Anwendung. Auch hier sind Unterschiede möglich: für die orale Eisensubstitution können sowohl Eisen-II-Salze und Eisen-III-Salze verwendet werden, allerdings zeigen sich

beide Formulierungen durch eine schlechte Bioverfügbarkeit von gerade mal 5-30% aus (Stoffel et al., 2017). Diese kann durch bestimmte Anwendungsanweisungen (Einnahme morgens und nüchtern etwa 1 Stunde vor dem Frühstück, Einnahme mit Vitamin-C-haltigen Nahrungsmitteln oder Säften und Vermeidung von Kaffee und Milch sowie gewissen Teesorten) oder Präparationen mit Vitamin C oder Galakto-Oligosacchariden verbessert werden (Stoffel et al., 2020). Geplant ist eine weitere Analyse innerhalb des Registers mit Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors für alle Patientinnen und standardisierte Substitution ab Ferritin  $<1\mu\text{g/dl}$  sowie Hb  $<12,4\text{ g/dl}$  – sofern verträglich – um den Einfluss der Substitution auf den Verlauf besser abschätzen zu können.

Auch die optimale Dosierung wurde immer wieder untersucht, da bereits bekannt ist, dass größere Dosen oder zu häufige Gaben über die Stimulation von Hepsidin die Eisenaufnahme hemmen können (Moretti et al., 2015). So konnte gezeigt werden, dass 33% mehr Eisen aufgenommen wird, wenn Eisen nur jeden zweiten Tag anstelle täglich eingenommen wurde (Stoffel et al., 2017). Neuere Ansätze sind die Kombination von Eisen mit Transportstoffen, die Nebenwirkungen minimieren und die Aufnahme verbessern, wie z.B. Eisen(III)-Maltol (FERACCRU®) und Sucrosomial-Eisen (Sideral® Forte).

### 4.3. Limitationen

Da in dieser Kohorte alle Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen aufgenommen wurden und dies auch unabhängig von der Schwangerschaftswoche geschah, entstehen viele Subgruppen, die einen Vergleich aufgrund der großen Heterogenität erschweren. Einerseits können die verschiedenen Krankheitsentitäten sowohl Auswirkungen auf die Hb- und Serum-Ferritinwerte haben, als auch den Schwangerschaftsverlauf massiv beeinflussen, da u.a. Kollagenosen erwiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf sowie postnatal einhergehen.

Allerdings wird durch Ausschluss von einzelnen Schwangerschaften aufgrund fehlender Daten (wie nach Abort oder Einschluss nur bis zu einer bestimmten Schwangerschaftswoche) auch eine Stichprobenverzerrung (*Selection bias*) erstellt, der in diesem Register zu vermeiden versucht wurde. Bei anderen Erkrankungen ist aufgrund ihrer Seltenheit (z.B. treten manche der per se bereits seltenen Vaskulitiden fast gar nicht im gebärfähigen Alter auf) gar keine Evaluation einer homogenen Gruppe möglich, da kaum ein ausreichend großes Kollektiv zustande kommen kann.

Um die Häufigkeit von Anämie und Eisenmangel in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen besser einordnen zu können, wäre zudem ein Vergleichskollektiv interessant gewesen, welches sowohl gesunde Probandinnen der Normalbevölkerung sowie wünschenswerter Weise auch andere chronisch erkrankte Patienten mit Schwangerschaften erfasst hätte. Bei ansonsten gesunden Schwangeren ist jedoch keine regelmäßige Kontrolle über die Hb-Kontrolle bei Erstvorstellung und in der 28. SSW hinaus vorgesehen, sodass hier keine ausreichenden Vergleichswerte vorliegen.

Andere Probleme stellen auch die Kombination der Endpunkte „mütterliche Komplikationen“ bzw. „kindliche Komplikationen“ dar, in die viele Krankheitsbilder (Gestose, Erkrankungsschub, Frühgeburt etc.) einfließen, die eine sehr heterogene Ätiologie besitzen. Dadurch sind die Einflussgrößen Hb-Wert, Serum-Ferritin und CRP je nach Untergruppe von unterschiedlicher Bedeutung.

#### 4.4. Schlussfolgerung

Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Anämie-Risiko. Die Prävalenz von Eisenmangel und Anämie in dieser Kohorte an Schwangeren mit rheumatologischen Erkrankungen war sehr hoch und auch deutlich höher als in anderen bisher veröffentlichten Populationen bei gesunden Schwangeren. Daher scheint der Risikofaktor einer rheumatologischen

Erkrankung sich mit dem Risikofaktor Schwangerschaft auf die Entstehung einer Anämie zu addieren.

Eisensubstitution verbesserte in diesem Kollektiv tendenziell den Hb-Wert, dieser Zusammenhang war aber nicht signifikant. Zu diskutieren bleiben der optimale Beginn (prophylaktisch – bei entleerten Eisenspeichern – erst bei vorliegender Anämie), die optimale Häufigkeit (täglich bzw. alternierend) und die optimale Formulierung (intravenös versus oral; bei letzterer Gabe auch diverse Zusammensetzungen) einer Eisengabe.

Serum-Ferritin ist auch in diesem Kollektiv mit Anämie vergesellschaftet. Beide Werte können in einem Risikomodell für die Entwicklung von Komplikationen sowohl der Mutter, als auch des Kindes verwendet werden, um die beiden Gruppen (das Auftreten von Komplikationen) zu differenzieren.

Wir würden aufgrund der bisherigen Daten empfehlen standardisiert auch Serum-Ferritin zu bestimmen und bei diesem Risikokollektiv frühzeitig eine Substitution mit oralen Eisenpräparaten ab einem Hb 12,4 mg/dl einzuleiten.

## 5. Zusammenfassung

Rheumatologische Erkrankungen lassen sich anhand ihrer Pathophysiologie und Klinik in verschiedene Gruppen einteilen: inflammatorische Gelenkerkrankungen, Kollagenosen, Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen. Viele dieser Erkrankungen können in jungen Jahren auftreten und betreffen daher auch Patientinnen im gebärfähigen Alter. Einige Erkrankungen gehen auch mit einem erhöhten Risiko für den Schwangerschaftsverlauf /-ausgang dar.

Unabhängig davon stellen Eisenmangel und vor allem Eisenmangelanämie Risikofaktoren für eine erhöhte peripartale Morbidität und Mortalität sowohl für das Kind als auch die Mutter dar. Aufgrund der physiologischen Veränderungen, aber auch durch Blutungsverluste, entsteht ein sehr hoher Eisenbedarf in der Schwangerschaft, der aus den Eisenreserven der werdenden Mutter zehrt. Daher sind Eisenmangel und Anämie im Rahmen einer Schwangerschaft sehr häufige Pathologien. Aufgrund der rheumatologischen Erkrankung selbst (z.B. Entzündungsanämie, Resorptionsstörungen) sowie begleitenden Therapien (z.B. Nichtsteroidale Antiphlogistika, Glukokortikoide und andere) haben Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen per se ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Anämie.

Über die Häufigkeit des Eisenmangels und der Anämie bei Schwangeren mit rheumatologischen Erkrankungen ist wenig bekannt. Diese Arbeit analysierte erstmals Patientinnen aus dem Rheuma-Risikoschwangerenregisters Kollektiv auf Hämoglobin-, Serum-Ferritin- und CRP-Werte sowie den möglichen Zusammenhang mit Eisensubstitution und unerwünschten Schwangerschaftsausgängen.

In der Analyse konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Eisenmangel (28-62% je nach Trimenon) und Anämie (18-33% je nach Trimenon) im Vergleich mit anderen bisher veröffentlichten (nicht-rheumatologischen) Populationen deutlich

erhöht ist. Erwartungsgemäß zeigte sich eine Progredienz sowohl des Eisenmangels als auch der Anämie im Verlauf der Schwangerschaft.

Da bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen häufig Entzündungswerte erhöht sind, könnte eine Beeinflussung des Serum-Ferritins (SF) vermutet werden, allerdings zeigte sich an unserem Kollektiv, dass Serum-Ferritin gut mit dem Hb-Wert korreliert und die Anämie somit durch den Eisenmangel bedingt ist.

Patientinnen, bei denen eine Eisensubstitution erfolgte, hatten signifikant niedrigere Hb-Werte bei Beginn der Substitution. Hier ist davon auszugehen, dass die Anämie die Verordnung des Eisenpräparats getriggert hat. Daher wurde auch verglichen, wie sich der Hb-Wert bei Patientinnen mit Eisensubstitution entwickelt. Es zeigte sich ein vermehrter Anteil an Patientinnen mit Eisensubstitution in der Gruppe mit ansteigendem Hb, somit eine Tendenz hin zu Besserung, dies war jedoch nicht signifikant.

Zudem konnte gezeigt werden, dass das SF aber nicht der Hb-Wert der Mutter in allen drei Trimestern mit dem Geburtsgewicht korreliert.

Zuletzt untersuchten wir mit Hilfe von Regressionsanalysen und ROC-Kurven die Güte der Diskriminierung zwischen komplikativem Verlauf bei Mutter und Kind durch die unabhängigen Variablen Hb, SF und CRP. Für kindliche Komplikationen waren Hb (OR 0,52), SF (OR 0,86) und das Vorliegen einer Kollagenose am bedeutendsten (OR 2,16). Als Cut-off konnte für den Hb 12,4g/dl und für SF 5,1µg/l bestimmt werden. Für mütterliche Komplikationen waren am entscheidendsten Hb (OR 1,5), CRP (OR 0,7) und ob eine Kollagenose vorlag (OR 0,5), der Cut-off lag bei Hb 13,9 g/dl, bzw. SF 2,1 µg/dl. Interessant ist, dass sich für mütterliche Komplikationen zeigte, dass im Gegensatz zu den kindlichen Komplikationen ein höherer Hb Wert mit einem erhöhten Risiko einherging.

Zusammenfassend scheint eine zusätzliche Messung des SF während der Schwangerschaft sinnvoll. Ggf. ist hier eine (prophylaktische bei anderen

Anämiedefinitionen in der Schwangerschaft) frühzeitige Eisensubstitution vor bei Risikofaktoren zu erwägen, um o.g. Cut-offs zu erreichen.

## 6. Anhang

### 6.1. Literaturverzeichnis

2020. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. Geneva.
- ADEBISI, O. Y. & STRAYHORN, G. 2005. Anemia in pregnancy and race in the United States: Blacks at risk. *Family Medicine*, 37, 655-662.
- ALETAHA, D. & SMOLEN, J. S. 2018. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320, 1360-1372.
- ALVES, M. R. & ISENBERG, D. A. 2020. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*, 20, 159-166.
- AMERICAN COLLEGE OF, O. & GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE, B.-O. 2021. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*, 138, e55-e64.
- ANDREOLI, L., BERTSIAS, G. K., AGMON-LEVIN, N., BROWN, S., CERVERA, R., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DORIA, A., FISCHER-BETZ, R., FORGER, F., MORAES-FONTES, M. F., KHAMASHTA, M., KING, J., LOJACONO, A., MARCHIORI, F., MERONI, P. L., MOSCA, M., MOTTA, M., OSTENSEN, M., PAMFIL, C., RAIIO, L., SCHNEIDER, M., SVENUNGSSON, E., TEKTONIDOU, M., YAVUZ, S., BOUMPAS, D. & TINCANI, A. 2017. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 476-485.
- AVNI, T., BIEBER, A., GROSSMAN, A., GREEN, H., LEIBOVICI, L. & GAFTER-GVILI, A. 2015. The Safety of Intravenous Iron Preparations: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 90, 12-23.
- BAER, R. J., ROGERS, E. E., PARTRIDGE, J. C., ANDERSON, J. G., MORRIS, M., KUPPERMANN, M., FRANCK, L. S., RAND, L. & JELLIFFE-PAWLOWSKI, L. L. 2016. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J Perinatol*, 36, 1008-1013.
- BAILLIE, F. J., MORRISON, A. E. & FERGUS, I. 2003. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clinical and Laboratory Haematology*, 25, 353-357.
- BARKER, D. J. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311, 171-4.
- BARKER, D. J. 1999. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*, 80, 305-7.
- BATTAGLIA, F. C. & LUBCHENCO, L. O. 1967. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 71, 159-63.
- BENCAIOVA, G., BURKHARDT, T. & BREYMAN, C. 2012. Anemia--prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*, 23, 529-33.
- BERGMANN RL, D. J., ENNEN JC, KAINER F, RATH W, SCHMIDT S, VETTER K 2009. Diagnostik und Behandlung der Anämie und des Eisenmangels in

- der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 69, 682-686.
- BETTIOL, A., PRISCO, D. & EMMI, G. 2020. Behcet: the syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 59, iii101-iii107.
- BLANKENSHIP, S. A., BROWN, K. E., SIMON, L. E., STOUT, M. J. & TUULI, M. G. 2020. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2, 100215.
- BRANNON, P. M. & TAYLOR, C. L. 2017. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients*, 9.
- BRITO-ZERON, P., BALDINI, C., BOOTSMA, H., BOWMAN, S. J., JONSSON, R., MARIETTE, X., SIVILS, K., THEANDER, E., TZIOUFAS, A. & RAMOS-CASALS, M. 2016. Sjogren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16047.
- CASEY, G. J., MONTRESOR, A., CAVALLI-SFORZA, L. T., THU, H., PHU, L. B., TINH, T. T., TIEN, N. T., PHUC, T. Q. & BIGGS, B. A. 2013. Elimination of iron deficiency anemia and soil transmitted helminth infection: evidence from a fifty-four month iron-folic acid and de-worming program. *PLoS Negl Trop Dis*, 7, e2146.
- CENTERS FOR DISEASE, C. 1989. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 38, 400-4.
- CHAKRAVARTY, E. F., BUSH, T. M., MANZI, S., CLARKE, A. E. & WARD, M. M. 2007. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*, 56, 2092-4.
- CHAUHAN, S. P., RICE, M. M., GROBMAN, W. A., BAILIT, J., REDDY, U. M., WAPNER, R. J., VARNER, M. W., THORP, J. M., JR., LEVENO, K. J., CARITIS, S. N., PRASAD, M., TITA, A. T. N., SAADE, G., SOROKIN, Y., ROUSE, D. J., TOLOSA, J. E., MSCE, F. T. E. K. S. N. I. O. C. H. & HUMAN DEVELOPMENT MATERNAL-FETAL MEDICINE UNITS, N. 2017. Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies. *Obstet Gynecol*, 130, 511-519.
- CHRISTOPH, P., SCHULLER, C., STUDER, H., IRION, O., DE TEJADA, B. M. & SURBEK, D. 2012. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*, 40, 469-74.
- CLOWSE, M. E., JAMISON, M., MYERS, E. & JAMES, A. H. 2008. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 127 e1-6.
- COHEN-SOLAL, J. F., JEGANATHAN, V., HILL, L., KAWABATA, D., RODRIGUEZ-PINTO, D., GRIMALDI, C. & DIAMOND, B. 2008. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17, 528-32.
- COHEN, J. 1992. A power primer. *Psychol Bull*, 112, 155-9.
- CRANDON, A. J. & ISHERWOOD, D. M. 1979. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet*, 1, 1356.

- CUTOLO, M. & STRAUB, R. H. 2020. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 628-644.
- DEKKER, G. A. & SIBAI, B. M. 1993. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*, 168, 214-27.
- DOUGADOS, M. & BAETEN, D. 2011. Spondyloarthritis. *Lancet*, 377, 2127-37.
- DRUKKER, L., HANTS, Y., FARKASH, R., RUCHLEMER, R., SAMUELOFF, A. & GRISARU-GRANOVSKY, S. 2015. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*, 55, 2799-806.
- DUARTE, A. F. M., CARNEIRO, A., PEIXOTO, A., MONTENEGRO, D. F. P., CAMPOS, D. S. C., ALVES, A. P. R., COSTA, A. & FINO, A. P. M. 2021. Oral Iron Supplementation in Pregnancy: Current Recommendations and Evidence-Based Medicine. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 43, 782-788.
- EFTHIMIOU, P., KONTZIAS, A., HUR, P., RODHA, K., RAMAKRISHNA, G. S. & NAKASATO, P. 2021. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*, 51, 858-874.
- FRANCIS, J., SHERIDAN, D., SAMANTA, A. & NICHOL, F. E. 2005. Iron deficiency anaemia in chronic inflammatory rheumatic diseases: low mean cell haemoglobin is a better marker than low mean cell volume. *Ann Rheum Dis*, 64, 787-8.
- GABRIELLI, A., AVVEDIMENTO, E. V. & KRIEG, T. 2009. Scleroderma. *N Engl J Med*, 360, 1989-2003.
- GINZBURG, Y. Z. 2019. Hpcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm*, 110, 17-45.
- GOVINDAPPAGARI, S. & BURWICK, R. M. 2019. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*, 36, 366-376.
- HAASE, I. & FISCHER-BETZ, R. 2021. [State of the art: fertility and pregnancy in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol*, 80, 699-706.
- HOSMER, D. W., LEMESHOW, S. & STURDIVANT, R. X. 2013. Applied Logistic Regression, 3rd Edition. *Applied Logistic Regression, 3rd Edition*, 1-500.
- JAMES, T. R., REID, H. L. & MULLINGS, A. M. 2008. Are published standards for haematological indices in pregnancy applicable across populations: an evaluation in healthy pregnant Jamaican women. *BMC Pregnancy Childbirth*, 8, 8.
- JENNETTE, J. C., FALK, R. J., BACON, P. A., BASU, N., CID, M. C., FERRARIO, F., FLORES-SUAREZ, L. F., GROSS, W. L., GUILLEVIN, L., HAGEN, E. C., HOFFMAN, G. S., JAYNE, D. R., KALLENBERG, C. G., LAMPRECHT, P., LANGFORD, C. A., LUQMANI, R. A., MAHR, A. D., MATTESON, E. L., MERKEL, P. A., OZEN, S., PUSEY, C. D., RASMUSSEN, N., REES, A. J., SCOTT, D. G., SPECKS, U., STONE, J. H., TAKAHASHI, K. & WATTS, R. A. 2013. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 65, 1-11.
- KAIJSER, M., BONAMY, A. K., AKRE, O., CNATTINGIUS, S., GRANATH, F., NORMAN, M. & EKBOM, A. 2008. Perinatal risk factors for ischemic heart

- disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*, 117, 405-10.
- KIRSCHNER W, A. H., DUDENHAUSEN JW, NEUBER R, MÜLLER M, RÖCKER L, KUNZ A 2016. Diagnostik der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 57, 1146-55.
- KITCHING, A. R., ANDERS, H. J., BASU, N., BROUWER, E., GORDON, J., JAYNE, D. R., KULLMAN, J., LYONS, P. A., MERKEL, P. A., SAVAGE, C. O. S., SPECKS, U. & KAIN, R. 2020. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 71.
- KNEITZ, C., ATTA, J. & BURKHARDT, H. 2017. *Z Rheumatol*, 76, 63-74.
- KOZUKI, N., LEE, A. C., KATZ, J. & CHILD HEALTH EPIDEMIOLOGY REFERENCE, G. 2012. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*, 142, 358-62.
- KRAINER, J., SIEBENHANDL, S. & WEINHAUSEL, A. 2020. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*, 109, 102421.
- LAHITA, R. G. 1999. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 11, 352-6.
- LEVY, A., FRASER, D., KATZ, M., MAZOR, M. & SHEINER, E. 2005. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 122, 182-186.
- LUNDBERG, I. E., DE VISSER, M. & WERTH, V. P. 2018. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*, 14, 269-278.
- MANNING, F. A. 1995. *Fetal Medicine: Principles and Practice*, Norwalk, Appleton and Lange.
- MCLAREN, G. D. & SKIKNE, B. 2019. Iron Deficiency without Anemia. *Nutritional Anemia: Scientific Principles, Clinical Practice, and Public Health*, 69-84.
- MEANS, R. T. 2020. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*, 12.
- MILMAN, N., BYG, K. E. & AGGER, A. O. 2000. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79, 89-98.
- MORETTI, D., GOEDE, J. S., ZEDER, C., JISKRA, M., CHATZINAKOU, V., TJALSMA, H., MELSE-BOONSTRA, A., BRITTENHAM, G., SWINKELS, D. W. & ZIMMERMANN, M. B. 2015. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*, 126, 1981-1989.
- NAM, H. K. & LEE, K. H. 2018. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 23, 9-13.
- NEMETH, E., RIVERA, S., GABAYAN, V., KELLER, C., TAUDORF, S., PEDERSEN, B. K. & GANZ, T. 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 113, 1271-6.
- NICOLAS, G., BENNOUN, M., DEVAUX, I., BEAUMONT, C., GRANDCHAMP, B., KAHN, A. & VAULONT, S. 2001. Lack of hepcidin gene expression and

- severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 8780-5.
- NICOLAS, G., BENNOUN, M., PORTEU, A., MATIVET, S., BEAUMONT, C., GRANDCHAMP, B., SIRITO, M., SAWADOGO, M., KAHN, A. & VAULONT, S. 2002. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 4596-601.
- ORGANIZATION, W. H. 2012. *Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women.* , Geneva.
- OZEN, S. 2021. Update in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 33, 398-402.
- PASRICHA, S. R., TYE-DIN, J., MUCKENTHALER, M. U. & SWINKELS, D. W. 2021. Iron deficiency. *Lancet*, 397, 233-248.
- PECHER, A. C., BACH, S., PAULUSCHKE-FROHLICH, J., ABELE, H., HENES, J. & HENES, M. 2023. Anemia and iron deficiency in pregnant women with rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*, 91, 105650.
- PECHER, A. C., KAGAN, K. O., WAGNER, M., ABELE, H., PAULUSCHKE-FROEHLICH, J., TENEV, A., HENES, M. & HENES, J. C. 2020. Pregnancy outcome is favorable in patients with rheumatic diseases under specialized surveillance - Data from the Tuebingen registry for pregnancy in rheumatic diseases in 238 pregnancies. *Joint Bone Spine*.
- PEETERS, H. R., JONGEN-LAVRENCIC, M., RAJA, A. N., RAMDIN, H. S., VREUGDENHIL, G., BREEDVELD, F. C. & SWAAK, A. J. 1996. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*, 55, 162-8.
- RAY, J. G., PARK, A. L. & FELL, D. B. 2017. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics*, 140.
- ROLNIK, D. L., WRIGHT, D., POON, L. C., O'GORMAN, N., SYNGELAKI, A., DE PACO MATALLANA, C., AKOLEKAR, R., CICERO, S., JANGA, D., SINGH, M., MOLINA, F. S., PERSICO, N., JANI, J. C., PLASENCIA, W., PAPAIOANNOU, G., TENENBAUM-GAVISH, K., MEIRI, H., GIZURARSON, S., MACLAGAN, K. & NICOLAIDES, K. H. 2017. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 377, 613-622.
- SAMMARITANO, L. R., BERMAS, B. L., CHAKRAVARTY, E. E., CHAMBERS, C., CLOWSE, M. E. B., LOCKSHIN, M. D., MARDER, W., GUYATT, G., BRANCH, D. W., BUYON, J., CHRISTOPHER-STINE, L., CROWHERCHER, R., CUSH, J., DRUZIN, M., KAVANAUGH, A., LASKIN, C. A., PLANTE, L., SALMON, J., SIMARD, J., SOMERS, E. C., STEEN, V., TEDESCHI, S. K., VINET, E., WHITE, C. W., YAZDANY, J., BARBHAIYA, M., BETTENDORF, B., EUDY, A., JAYATILLEKE, A., SHAH, A. A., SULLIVAN, N., TARTER, L. L., TALABI, M. B., TURGUNBAEV, M., TURNER, A. & D'ANCI, K. E. 2020. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care & Research*, 72, 461-488.
- SEVE, P., PACHECO, Y., DURUPT, F., JAMILLOUX, Y., GERFAUD-VALENTIN, M., ISAAC, S., BOUSSEL, L., CALENDER, A., ANDRODIAS, G.,

- VALEYRE, D. & EL JAMMAL, T. 2021. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*, 10.
- SHEN, C., JIANG, Y. M., SHI, H., LIU, J. H., ZHOU, W. J., DAI, Q. K. & YANG, H. 2010. A prospective, sequential and longitudinal study of haematological profile during normal pregnancy in Chinese women. *J Obstet Gynaecol*, 30, 357-61.
- SKORPEN, C. G., HOELTZENBEIN, M., TINCANI, A., FISCHER-BETZ, R., ELEFANT, E., CHAMBERS, C., DA SILVA, J., NELSON-PIERCY, C., CETIN, I., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DOLHAIN, R., FORGER, F., KHAMASHTA, M., RUIZ-IRASTORZA, G., ZINK, A., VENCOVSKY, J., CUTOLO, M., CAEYERS, N., ZUMBUHL, C. & OSTENSEN, M. 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75, 795-810.
- STOFFEL, N. U., CERCAMONDI, C. I., BRITTENHAM, G., ZEDER, C., GEURTS-MOESPOT, A. J., SWINKELS, D. W., MORETTI, D. & ZIMMERMANN, M. B. 2017. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*, 4, e524-e533.
- STOFFEL, N. U., VON SIEBENTHAL, H. K., MORETTI, D. & ZIMMERMANN, M. B. 2020. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med*, 75, 100865.
- TSOKOS, G. C. 2011. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 365, 2110-21.
- UTHMAN, I., NOURELDINE, M. H. A., RUIZ-IRASTORZA, G. & KHAMASHTA, M. 2019. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 78, 155-161.
- VIKSE, B. E., IRGENS, L. M., LEIVESTAD, T., HALLAN, S. & IVERSEN, B. M. 2008. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 19, 151-7.
- VOIGT, M., ROCHOW, N., SCHNEIDER, K. T., HAGENAH, H. P., SCHOLZ, R., HESSE, V., WITTEWER-BACKOFEN, U., STRAUBE, S. & OLBERTZ, D. 2014. [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 218, 210-7.
- WALLACE, D. F. 2016. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev*, 37, 51-62.
- WEISS, G. & SCHETT, G. 2013. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 9, 205-15.
- XIONG, X., BUEKENS, R., FRASER, W. D. & GUO, Z. 2003. Anemia during pregnancy in a Chinese population. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 83, 159-164.
- ZARIPOVA, L. N., MIDGLEY, A., CHRISTMAS, S. E., BERESFORD, M. W., BAILDAM, E. M. & OLDERSHAW, R. A. 2021. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*, 19, 135.

## 6.2. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, Tübingen, Abteilung Innere Medizin II (Ärztliche Direktorin Frau Prof. Dr. med. Claudia Lengerke), unter Betreuung von Prof. Dr. med. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Datenerhebung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jörg Henes, Dr. med. Ann-Christin Pecher, Dr. med. Jan Pauluschke-Fröhlich, Prof. Dr. med. Harald Abele und PD Dr. med. Melanie Henes.

Die Datenerhebung wurde von mir nach Einarbeitung durch Frau Dr. med. Ann-Christin Pecher selbstständig durchgeführt. Die Verfassung des Manuskripts erfolgte eigenständig.

Die statistische Auswertung sowie Erstellung der Abbildungen und Tabellen erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Ann-Christin Pecher.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in der Publikation Pecher et al. gezeigt und freundlicherweise von Dr. med. Ann-Christin Pecher bereitgestellt.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Jörg Henes und Dr. med. Ann-Christin Pecher selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 10.01.2024

---

Samuel Bach

### 6.3. Liste der Veröffentlichungen

Auszüge dieser Arbeit wurden 2023 veröffentlicht:

Pecher AC, Bach S, Pauluschke-Fröhlich J, Abele H, Henes J, Henes M. Anemia and iron deficiency in pregnant women with rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2023 Oct 4;91(1):105650. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105650. Epub ahead of print. PMID: 37802469.

### 6.4. Ethikvotum

Die Studie wurde unter der Nummer 721/2022BO2 von der Ethikkommission Tübingen begutachtet. Ein positives Votum liegt vor.