

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

**Das Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit
der rheumatologischen Grunderkrankung und der
Therapie Daten aus dem Tübinger
Rheuma-Schwangerenregister**

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

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

vorgelegt von

Bacher, Johanna Magdalena

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Weiß

Tag der Disputation: 25.06.2025

Tim und Maja gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	6
II. Tabellenverzeichnis.....	8
III. Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	13
1.1 Schwangerschaft	13
1.1.1 Schwangerschaftswochen, Frühgeburt, andere Entbindungszeitpunkte, Aborte und Totgeburten und Entbindungsmodi	13
1.1.2 Schwangerschaftskomplikationen	15
1.2 Rheumatische Erkrankungen.....	17
1.3 Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen	18
1.3.1 Rheumatoide Arthritis.....	18
1.3.2 Juvenile idiopathische Arthritis	19
1.3.3 Spondylarthritiden	19
1.3.4 Schwangerschaft und entzündliche Gelenkerkrankungen	20
1.4 Kollagenosen und Gerinnungsstörungen.....	22
1.4.1 Systemischer Lupus erythematodes	22
1.4.2 Antiphospholipidsyndrom	23
1.4.3 Sjögren Syndrom.....	24
1.4.4 Systemische Sklerose	25
1.4.5 Schwangerschaft und Kollagenosen	26
1.5 Vaskulitiden.....	27
1.5.1 ANCA-assoziierte Vaskulitis.....	28
1.5.2 Morbus Behcet	28
1.5.3 Schwangerschaft und Vaskulitiden	29
1.6 Autoinflammatorische Erkrankungen	30
1.6.1 Schwangerschaft und autoinflammatorische Erkrankungen	30
1.7 Medikamente	31
1.7.1 Glucocorticoide und Nichtsteroidale- Antirheumatika.....	31
1.7.2 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs.....	32
1.7.3 Antikoagulation.....	34
1.8 Zielsetzung und Fragestellung.....	34

2	<i>Material und Methoden</i>	35
2.1	Datenerfassung und Übersicht	35
2.2	Studiendesign	40
2.3	Statistische Auswertung.....	40
2.3.1	Skalenniveau.....	42
2.4	Sonstiges	43
3	<i>Ergebnisse</i>	44
3.1	Charakteristika des gesamten Kollektivs	44
3.2	Risikoanalyse auf Frühgeburtlichkeit nach Patientinnencharakteristika	52
3.2.1	Kategorisierung der Frühgeburten	55
3.2.2	Mehrlingsschwangerschaften.....	57
3.2.3	Rheumatologische Erkrankungen	59
3.2.4	Rheumatologische Erkrankungsgruppen	62
3.2.5	Alter der Rheumapatientinnen und Kontrollpatientinnen.....	65
3.2.5.1	Ursachen für die Frühgeburtenrate in verschiedenen Altersklassen	68
3.2.6	Vorausgegangene Aborte	70
3.2.7	Medikamenteneinnahme	71
3.2.7.1	Prednisolonäquivalent	72
3.2.7.2	Hydroxychloroquin	76
3.2.7.3	Acetylsalicylsäure	79
3.2.7.4	Therapeutische Antikoagulation und prophylaktische Antikoagulation.....	84
3.3	Risikoanalyse auf Frühgeburtlichkeit während der Schwangerschaft.....	92
3.3.1	Schwangerschaftskomplikationen	92
3.3.2	Geschlechts des Kindes.....	97
3.4	Risikoanalyse der Frühgeburtlichkeit für Entbindungen vor und nach 2017 ..	98
4	<i>Diskussion</i>	103
5	<i>Zusammenfassung</i>	130
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	133
7	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i>	147
8	<i>Danksagung</i>	148

I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prävalenzangaben der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen in Deutschland in 2021 (Albrecht et al., 2023).....	18
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen im Patientinnenkollektiv	45
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsgruppen im Patientinnenkollektiv	46
Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung bei Entbindung von Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen	48
Abbildung 5: Häufigkeiten des Geschlechts des Kindes bei den Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen	49
Abbildung 6: Vorausgegangene Aborte bei Kontrollpatientinnen	50
Abbildung 7: Vorausgegangene Aborte bei Rheumapatientinnen	51
Abbildung 8: Mittlere Entbindungswoche aller Kontrollpatientinnen und aller Patientinnen mit rheumatologisch- entzündlicher Gelenkerkrankung	53
Abbildung 9: Geburtsausgang der Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen nach Zeitpunkt der Entbindung.....	54
Abbildung 10: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankungen und bei den Kontrollpatientinnen	60
Abbildung 11: Häufigkeiten der Geburtszeitpunkte in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungen.....	61
Abbildung 12: Mittlere Entbindungswoche in unterschiedlichen Erkrankungsgruppen bei Rheumapatientinnen und bei Kontrollkohorte.....	63
Abbildung 13 : Geburtszeitpunkt nach Erkrankungsgruppen.....	64
Abbildung 14: Mittlere Entbindungswoche der Kontrollpatientinnen und der Rheumapatientinnen aufgeteilt nach Altersklassen	66
Abbildung 15: Frühgeburtenhäufigkeit in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen	67
Abbildung 16: Histogramm Prednisolonäquivalentdosis in mg	73
Abbildung 17: Anteile der Prednisolonäquivalentgabe bei den verschiedenen Erkrankungen.....	74
Abbildung 18: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit und ohne Prednisolonäquivalent.....	75

Abbildung 19: Histogramm der Hydroxychloroquindosis in mg	76
Abbildung 20: Anteile der HCQ-Gabe bei den verschiedenen Erkrankungen ..	77
Abbildung 21: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit SLE und SJS mit und ohne HCQ	78
Abbildung 22: Anteile der ASS-Gabe bei den verschiedenen Erkrankungen ...	80
Abbildung 23: Anteil der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit APS, SLE, SJS und SSc mit und ohne ASS	81
Abbildung 24: Anteile der therapeutischen Antikoagulation bei den verschiedenen Erkrankungen	85
Abbildung 25: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit einem SLE oder APS mit und ohne therapeutische Antikoagulation	86
Abbildung 26: Anteile der prophylaktischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei den verschiedenen Erkrankungen	87
Abbildung 27: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit einem SLE, SJS, APS oder SSc mit und ohne prophylaktische Antikoagulation	88
Abbildung 28: Häufigkeiten der vorangegangenen Aborte bei Rheumapatientinnen mit SLE, SJS, SSc oder APS und prophylaktischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin	89
Abbildung 29: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen bei verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen	96
Abbildung 30: Anteile der Frühgeburten in Prozent in Abhängigkeit des Geschlechts des Kindes	98
Abbildung 31: Anteile der Entbindungen bei Rheumapatientinnen vor und nach 2017	99
Abbildung 32: Anzahl und Anteile der Erkrankungen von allen Rheumapatientinnen in den beiden Zeiträumen	100
Abbildung 33: Anteile der Frühgeburten in Prozent in den zwei untersuchten Zeiträumen	101

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sapporo- Kriterien zusammengefasst (Gressner und Gressner, 2019, Sammaritano et al., 2020).....	23
Tabelle 2: Verteilung der Rheumapatientinnen auf die Erkrankungen und Erkrankungsgruppen.....	47
Tabelle 3: Charakteristika des Patientinnenkollektivs und des Kontrollkollektivs	52
Tabelle 4: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen.....	55
Tabelle 5: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei einzelnen Rheumaerkrankungen	56
Tabelle 6: Häufigkeiten der Frühgeburtenart in den Altersklassen	57
Tabelle 7: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei Mehrlingsschwangerschaften bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen	59
Tabelle 8: Schwangerschaftskomplikationen in den unterschiedlichen Altersklassen bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen.....	69
Tabelle 9: Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten in Abhängigkeit der Medikamenteneinnahme.....	72
Tabelle 10: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit Prednisolonäquivalentgabe.....	76
Tabelle 11: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit SLE und SJS mit HCQ- Gabe.....	79
Tabelle 12: Häufigkeiten vorausgegangener Aborte bei den einzelnen Erkrankungen mit und ohne ASS- Therapie	83
Tabelle 13: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit SLE, SJS, SSc oder APS und ASS- Gabe	84
Tabelle 14: Häufigkeiten vorausgegangener Aborte bei den einzelnen Erkrankungen mit und ohne niedermolekulare Heparin- Prophylaxe	90
Tabelle 15: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit einem SLE, SJS, APS oder einer SSc und niedermolekularer Heparin- Prophylaxe	91

Tabelle 16: Geschlecht des Kindes und Anteile der Schwangerschaftskomplikationen bei Kontrollpatientinnen und in den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen bei Rheumapatientinnen.....	92
Tabelle 17: Schwangerschaftskomplikationen bei Kontrollpatientinnen und in den unterschiedlichen Erkrankungen, Anzahl der Komplikation bei jeder Erkrankung sowie Anteil der Komplikation innerhalb der Erkrankung	94
Tabelle 18: Anteile Frühgeburten bei einzelnen Schwangerschaftskomplikationen für Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen.....	95
Tabelle 19: Vergleichsparameter im Zeitraum 2013-2017 und 2018-2022.....	102

III. Abkürzungsverzeichnis

AA Amyloidose	Serum-Amyloid-A-Protein Amyloidose
AAV	ANCA- assoziierte Vaskulitis
ACA	Anti-Cardiolipin-Ak
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
ANOVA	Analysis of Variance, engl. Für Varianzanalyse
Anti-CCP-Ak	Antikörper gegen cyclisches Citrullin
Anti-dsDNA-Ak	Antikörper gegen doppelsträngige DNA
Anti-MPO-Ak	Anti-Myeloperoxidase Antikörper
Anti-RNA-Polymerase-Ak	Anti-Ribonukleinsäure-Polymerase Antikörper
Anti-β2-GPI-Ak	Anti-β2-Glykoprotein 1-Ak
Anti-Scl 70-Ak	Anti-Topoisomerase Antikörper
AOSD	Adult-onset Still's Disease, engl. für Morbus Still des Erwachsenen
APLA	Antiphospholipid- Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASS	Acetylsalicylsäure
AZA	Azathioprin
bDMARD	Biological, biologische DMARDs
BMI	Body Mass Index
cANCA	zytoplasmatische Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CHB	Congenital heart block, engl. für kongenitaler Herzblock
csDMARD	Conventional synthetic Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs, engl. für konventionelle synthetische DMARD
CVID	„common variable immunodeficiency“, engl. für variables Immundefektsyndrom
CYC	Cyclophosphamid
DE	Deutschland
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHWi	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften
DMARD	Disease Modifying Anti- Rheumatic Drug, engl. für krankheitsmodifizierende Antirheumatische Medikamente
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ED	Erstdiagnose
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ERE	Entzündlich- rheumatische Erkrankungen
ERG	Entzündlich- rheumatische Gelenkerkrankung

EULAR	European League Against Rheumatism
FG	Frühgeburt
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GC	Glucocorticoide
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HCQ	Hydroxychloroquin
HELLP	Hämolyse, Elevated Liver Enzymes, engl. für erhöhte Leberenzyme, Low Platelet count, engl. für niedrige Thrombozytenzahl/Thrombozytopenie
HG	Handgelenk
HLA	Humane Leukozytenantigene
HTN	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
IBM SPSS Statistics	International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences Statistics
Ig	Immunglobuline
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IL-6	Interleukin 6
IUGR	Intrauterine growth restriction, engl. für intrauterine Wachstumsrestriktion
J.	Jahre
JAK-Inhibitor	Januskinase-Inhibitor
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LA	Lupusantikoagulanz
LEF	Leflunomid
MB	Morbus Behcet
MCH	Main Histocompatibility Complex, engl. für Haupthistokompatibilitätskomplex
MCP	Meta-Carpo-Phalangealgelenk
MCTD	„mixed connective tissue disease“, engl. für Mischkollagenosen
MMF	Mycophenolat mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MTP	Meta-Tarso-Phalagealgelenk
MTX	Methotrexat
N	Anzahl
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ÖGÖ	Öffentliches Gesundheitsportal Österreich

oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio, engl. für Quotenverhältnis
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
pANCAs	Perinukleäre Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
PIP	Proximales Interphalangealgelenk/Grundphalanx
PsA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
ReA	Reaktive Arthritis
RF	Rheumafaktor
RTX	Rituximab
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age, engl. für "klein für das Geburtsalter"; niedriges Geburtsgewicht
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
SJS	Sjögren Syndrom
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
Sm-Ak	Smith-Antikörper
SpA	Spondylarthritiden
SS	Schwangerschaft
SSA	Sjögrenspezifische Antikörper A/ Ro-Antikörper
SSB	Sjögrenspezifische Antikörper B/ La- Antikörper
SSc	Systemische Sklerose
SSW	Schwangerschaftswoche
SSZ	Sulfasalazin
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
tsDMARDs	Targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, engl. für zielgerichtete synthetische DMARDs
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKR	Uniklinikum Regensburg
UKT	Uniklinikum Tübingen
US	United States, engl. Für Vereinigte Staaten von Amerika
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
WHO	World Health Organisation, engl. für Weltgesundheitsorganisation
WS	Wirbelsäule
ZG	Zeitgerechte Geburt
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schwangerschaft

1.1.1 Schwangerschaftswochen, Frühgeburt, andere Entbindungszeitpunkte, Aborte und Totgeburten und Entbindungsmodi

Die Dauer einer Schwangerschaft wird in Schwangerschaftswochen (SSW) angegeben. Die Berechnung der SSW orientiert sich am ersten Tag der letzten Menstruation der Mutter. Geburten zwischen der 37. und 42. SSW werden als zeitgerechte Geburten gewertet. In der Regel wird mit 40. SSW bis zum Entbindungstermin gerechnet.

Als Frühgeburt wird eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW bezeichnet. Die Rate einer Frühgeburt (<37. SSW) liegt in Deutschland (DE) seit 2008 relativ stabil bei knapp über 8%, die Rate einer Frühgeburt <32. SSW bei ca. 1% (Berger et al., 2020). Europaweit liegt die Frühgeborenenrate <37. SSW zwischen 5-12% (DGGG et al., 2022a).

Frühgeburten tragen mit einem großen Anteil zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Die Mortalitätsrate zeitgerecht entbundener Kinder liegt in den USA und in DE bei 0,1-0,4%, die perinatale Mortalität für frühgeborene Kinder <28. SSW betrug 2020 35% und verringert sich von 7,93% für Frühgeborene zwischen der 28. und 32. SSW auf 1,62% für Frühgeborene zwischen der 32. und 36. SSW (Berger et al., 2020, DGGG et al., 2022a). Auch wenn sich das Risiko mit jeder vollendeten SSW verringert, sind frühgeborene Kinder gefährdet, da sie häufig Schäden davontragen (DGGG et al., 2022a). Hierzu zählen Hypoglykämien, respiratorische Probleme und Apnoen, Hyperbilirubinämie und ggf. Kernikterus, aber auch langfristige Probleme wie neurologische Komplikationen und Entwicklungsstörungen (Kalia et al., 2009, De Luca et al., 2009, Bastek et al., 2008). Typische Risikofaktoren für eine Frühgeburt sind Infektionen, der mütterliche Body Mass Index (BMI), Rauchen, das Alter der Mutter, vorausgegangene Frühgeburten und Aborte, ein Diabetes mellitus und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sowie Mehrlingsschwangerschaften (Friese et al., 2003, Friese und Husslein, 2014).

Ursächlich für eine Frühgeburt sind in über 60% eine vorzeitige Wehentätigkeit mit oder ohne vorzeitigem Blasensprung. Eine Frühgeburt kann aber auch medizinisch indiziert sein, z.B. durch eine nicht therapierbare Präeklampsie. Eine frühzeitige Wehentätigkeit kann beispielsweise durch eine bakterielle Entzündung, Progesteronentzug, vaskuläre Erkrankungen und deziduale Blutungen auftreten. Vaskuläre Erkrankungen können zu placentaren Gefäßschäden und Läsionen führen, was eine reduzierte Perfusion zur Folge hat. Zusätzlich kann die Gefäßdilatation durch fehlerhafte Transformation der Spiralarterien ausbleiben, was häufig auch bei einer Präeklampsie der Fall ist (DGGG et al., 2022a).

Bei einer Übertragung handelt es sich um eine Geburt >42. SSW. Dies kommt deutlich seltener vor als eine Frühgeburt, weltweit in weniger als 5% der Fälle, in DE betrug die Wahrscheinlichkeit 2011 0,6% (Weiss, 2015).

Als Abort bzw. Fehlgeburt wird die Geburt eines toten Kindes mit einem Geburtsgewicht <500g bezeichnet, was am häufigsten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten passiert (ÖGÖ, 2019). Die Inzidenz für einen Abort gibt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit 1-3% bei Paaren im reproduktionsfähigen Alter an (DGGG et al., 2022b). Von einer Totgeburt wird gesprochen, wenn ein Kind entweder tot geboren wird oder unter der Geburt verstirbt und ein Geburtsgewicht >500g hat (ÖGÖ, 2019), laut WHO handelt es sich bei der Geburt eines toten Kindes ab der 22. SSW um eine Totgeburt (Muin, 2023). Die Inzidenz einer Totgeburt lag 2020 in Deutschland bei 0,41% (Muin, 2023). Zu den Risikofaktoren bzw. als mögliche Auslöser für Aborte und Totgeburten zählen unter anderem ein erhöhtes Alter der Mutter, Chromosomenstörungen des Embryos, Infektionen, Gebärmutterfehlbildungen, Vorerkrankungen der Mutter wie ERE, Übergewicht und Diabetes mellitus sowie Nikotin- und Alkoholkonsum der Mutter (Muin, 2023, ÖGÖ, 2019).

Unter einer spontanen Geburt versteht man eine natürliche vaginale Geburt ohne Hilfsmittel bzw. Eingriffe (BZgA, 2024). Der Anteil der Spontangeburt nahm seit

2013 zu und lag 2017 in Deutschland bei ca. 61% (DGGG und DGHWi, 2020). Vaginal-operative Geburten umfassen Vakuumextraktionen mittels Saugglocke und Forcepsentbindungen mittels Geburtszange. Der Anteil der vaginal-operativen Entbindungen nahm in Deutschland seit 2008 stetig zu und betrug 2020 ungefähr 7%, wobei der Anteil der Vakuumextraktionen zunahm und der der Forcepsentbindungen leicht abnahm (DGGG und DGHWi, 2020, DGGG und DGHWi, 2023). Von den vaginal-operativen Geburten erfolgten 96% per Vakuumentbindung und 4% per Forcepsentbindung (DGGG und DGHWi, 2023). Zusätzlich gibt es die Sectio caesarea als operative Entbindungsform. Hierunter fallen primäre und sekundäre Sectiones. Eine primäre Sectio findet vor einer begonnenen Geburt statt, d.h. es gab noch keinen Blasensprung und keine muttermundswirksame Wehentätigkeit (DGGG et al., 2020). Eine sekundäre Sectio findet statt, nachdem die Geburt bereits begonnen hat. Das bedeutet, dass bereits ein Blasensprung stattgefunden hat oder schon muttermundswirksame Wehentätigkeit vorliegt (DGGG et al., 2020). Die Sectioraten stiegen bis 2011 an und nahmen seither in Deutschland bis 2017 ab. 2017 betrug der Anteil ca. 32% (DGGG und DGHWi, 2020, DGGG et al., 2020).

1.1.2 Schwangerschaftskomplikationen

Die in dieser Arbeit betrachteten Schwangerschaftskomplikationen sind der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Gemäß der WHO- Klassifikation und der S3 Leitlinie definiert sich ein GDM als Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mittels 75-g-oralem Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostiziert wird. Er liegt vor, wenn der Nüchtern-Blutzuckerwert im Blutplasma >92 mg/dl (5,1mmol/l) bzw. der 2-h-Wert nach einem oGTT >153 mg/dl (8,5 mmol/l) beträgt (DDG und DGGG, 2018). Die weltweite Prävalenz liegt abhängig der Studien und der diagnostischen Kriterien zwischen 2% und 25%, in DE liegt sie bei 5%. Die Tendenz der Prävalenz eines GDM war über die letzten Jahre steigend. Die Einnahme von GC in der Schwangerschaft erhöhen das Risiko für Hyperglykämien und damit auch das Risiko für einen GDM. Ein GDM erhöht das Risiko für ein erhöhtes Geburtsgewicht >90 . Perzentile, eine Geburtseinleitung

oder eine Sectio, eine Frühgeburt und damit einhergehende mütterliche und kindliche Komplikationen. Problematisch für die Patientinnen mit einem GDM ist nicht zuletzt das einhergehende Risiko für schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen (DDG und DGGG, 2018).

Zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zählen der schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (HTN), die Präeklampsie und ihre Komplikationen, die Eklampsie und das Syndrom mit Hämolyse, Elevated Liver Enzymes und low platelet count (HELLP-Syndrom). In 6-8% der Schwangerschaften treten hypertensive Erkrankungen auf (DGGG et al., 2019). Definitionsgemäß laut der S2-Leitlinie handelt es sich bei einem HTN um einen in der Schwangerschaft neu aufgetretenen Hypertonus mit Blutdruckwerten >140/90 mmHg bei zuvor normotensiven Schwangeren (DGGG et al., 2019). Bei einer Präeklampsie kommen zum erhöhten Blutdruck noch Organmanifestationen, wie eine Proteinurie (>300 mg/d), ein Protein/Kreatinin-Quotient >30 mg/mmol, andere Funktionseinschränkungen oder präeklampsiespezifische Marker, wie angiogene Faktoren, hinzu (DGGG et al., 2019). Die Prävalenz für eine Präeklampsie liegt bei 2-8%. Sie zählt zu einer der häufigsten Gründe der Müttersterblichkeit, ist für 15% aller Frühgeburten, 28% der intrauterinen growth restriction/Wachstumsrestriktionen (IUGR) und für eine hohe perinatale Mortalität verantwortlich (Schneider und Baumann, 2013). Kommt es zusätzlich zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, häufig in Assoziation mit einer Präeklampsie, ohne andere neurologische Ursachen, so handelt es sich um eine Eklampsie. Eine Eklampsie kann jedoch auch ohne Hypertonie auftreten (DGGG et al., 2019).

Das HELLP-Syndrom ist definiert durch die Trias Hämolyse, erhöhte Transaminasen und erniedrigte Thrombozytenwerte (<100 G/l), ebenfalls häufig assoziiert mit einer Präeklampsie (DGGG et al., 2019). Sowohl beim HELLP-Syndrom als auch bei der Eklampsie handelt es sich um lebensbedrohliche Zustände (DGGG et al., 2019).

Zu den Risikofaktoren für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zählen das APS, andere Autoimmunerkrankungen, der Zustand nach Präeklampsie, ein vorbestehender Diabetes mellitus oder ein GDM (DGGG et al., 2019).

Als effektive Prävention bei hohem Präeklampsierisiko wird derzeit laut der S2-Leitlinie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS 150 mg/Tag) empfohlen (DGGG et al., 2019). Es gibt Möglichkeiten der medikamentösen Therapie, jedoch stellt die Entbindung die einzig kausale Therapieoption dar (DGGG et al., 2019).

1.2 Rheumatische Erkrankungen

Deutschlandweit leiden rund 2-3% der Erwachsenen, 1,5-2,1 Mio. Betroffene, und 14 000 Kinder und Jugendliche (0,098%) an entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (ERE), mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 8% für Frauen und 5% für Männer (Zink und Albrecht, 2016, Albrecht et al., 2023). Betrachtet man nur die Frauen im gebärfähigen Alter, so leiden rund 3% an einer ERE, wobei zahlenmäßig die Rheumatoide Arthritis (RA), Spondylarthritiden (SpA) und der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) am häufigsten vertreten sind (Fischer-Betz und Østensen, 2017). Deutlich seltener finden sich die Systemische Sklerose (SSc) und Vaskulitiden, jedoch stellen sie aufgrund eines erhöhten Risikos in der Schwangerschaft (SS) ebenfalls eine Relevanz dar (Fischer-Betz und Østensen, 2017). ERE gehören zur Gruppe der chronisch verlaufenden Autoimmunerkrankungen meist unbekannter Ätiologie, bei denen das körpereigene Immunsystem den eigenen Körper angreift (Zink und Albrecht, 2016). Hierbei können, je nach Antikörper (Ak), ganz unterschiedliche Oberflächen und Organe das Ziel sein und als Folge beschädigt werden, was zur Entstehung unterschiedlicher Rheumaarten führt. Am häufigsten finden sich die Entzündungen an Gelenken, etwas seltener an der Wirbelsäule (WS), dem Bindegewebe, den Speicheldrüsen oder auch Gefäßen. Nicht zu vernachlässigen sind die Komorbiditäten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie beispielsweise arterielle Hypertonie (36%), Herzerkrankungen (12%) und Diabetes mellitus (11%) (Schneider et al., 2020), die ebenfalls Probleme und ein erhöhtes Risikoprofil bei Schwangeren darstellen.

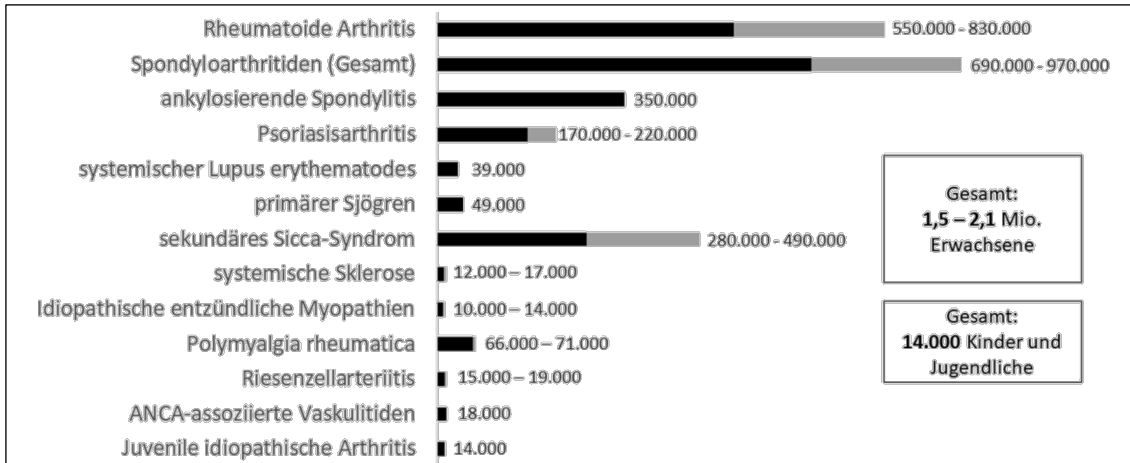


Abbildung 1: Prävalenzangaben der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen in Deutschland in 2021 (Albrecht et al., 2023)

1.3 Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen

1.3.1 Rheumatoide Arthritis

Zu den entzündlichen-rheumatischen Gelenkerkrankungen (ERG) zählt unter anderem die Rheumatoide Arthritis (RA). Diese gehört gemäß der S3-Leitlinie zu den Autoimmunerkrankungen des Muskel- und Skelettsystems, die über eine Destruktion der Synovialis (Gelenkinnenhaut) im Verlauf zu einer persistierenden, entzündlichen und auch destruierenden Gelenkerkrankung führen kann. Sie ist charakterisiert durch Schmerzen, Schwellung und Steifheit, insbesondere der Hand- (HG), Meta-Carpo-Phalangeal- (MCP), proximalen Interphalangeal- (PIP) und Meta-Tarso-Phalangealgelenke (MTP) (Schneider et al., 2020). Das Befallsmuster ist hierbei symmetrisch und betrifft mindestens 3 Gelenke. In Abgrenzung zur Arthrose, die überwiegend belastungsabhängig ist, ist die Arthritis auch in Ruhe schmerzhaft und zeichnet sich durch eine ausgeprägte Morgensteifigkeit aus (Schneider et al., 2020).

Typisch in der Diagnostik für die RA ist ein positiver IgM-Rheumafaktor (RF), der bei 65-80% der Patientinnen nachgewiesen werden kann. Häufig finden sich auch Antikörper (Ak) gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA), zu denen Ak gegen cyclisches Citrullin (Anti- CCP) zählen, die bei über 95% äußerst spezifisch für die RA sind, sowie der Nachweis von Knochenerosionen in 3 oder mehr Gelenken (Schneider et al., 2020).

Laut nationalen und internationalen Studien beträgt die Prävalenz der RA 0,3-1,85%, sowie die Inzidenz in Nordeuropa und Nordamerika 0,01-0,05 % pro Jahr (Zink und Albrecht, 2016, Albrecht et al., 2023). Frauen erkranken ca. 3-mal häufiger als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter für Frauen liegt zwischen dem 55. und 64., für Männer zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr (Zink und Albrecht, 2016). Als Risikofaktoren gelten das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter, genetische Prädisposition, Rauchen und Übergewicht (Zink und Albrecht, 2016).

1.3.2 Juvenile idiopathische Arthritis

Eine Arthritis unklarer Ätiologie, die vor dem 16. Lebensjahr auftritt und länger als 6 Wochen dauert, bezeichnet man als juvenile idiopathische Arthritis (JIA) (Martini et al., 2022). Sie unterteilt sich weiter in die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA), Oligoarthritis (OA), Polyarthritis (RF-negativ, RF-positiv), Psoriasisarthritis (PsA), Enthesitis-assoziierte Arthritis und eine Arthritis, die nicht eindeutig definiert werden kann (Prasad T. Oommen und (GKJR), 2019). Bei ca. 50% der JIA-Patientinnen bleibt die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter aktiv (Prasad T. Oommen und (GKJR), 2019). Die Prävalenz der juvenilen idiopathischen Arthritis (0-18 Jährigen) beläuft sich auf ca. 0,1% (Albrecht et al., 2023).

1.3.3 Spondylarthritiden

Zusätzlich zählen die Spondylarthritiden (SpA) zu den entzündliche Gelenkerkrankungen. Hierbei sind die Wirbelsäule (WS) und ggf. auch periphere Gelenke betroffen (Herold, 2020). Zur Gruppe der SpA gehören die ankylosierende Spondylitis (AS, früher Morbus Bechterew), die reaktive Arthritis (ReA), die Psoriasis- Arthritis (PsA), die undifferenzierte SpA und die Enteropathische Arthritis mit Sakroiliitis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (Herold, 2020). Typische Symptome sind entzündlicher Rückenschmerz, hauptsächlich morgens und nachts und infolge der Entzündung strukturelle und funktionelle Schäden mit Verknöcherungen bis hin zur kompletten Einsteifung (Braun und Sieper, 2007, Rudwaleit und Sieper,

2005, Kiltz et al., 2019), sowie die asymmetrische OA oder der Gelenkbefall im Strahl (Daktylitis) (Herold, 2020). Zusätzlich finden sich oft typische Komorbiditäten bzw. extraartikuläre Manifestationen, welche bei der Behandlung und auch im Falle einer Schwangerschaft mitberücksichtigt werden müssen. Hierzu zählen die Psoriasis (Haut- und Nagelveränderungen), die Enthesitis, eine Entzündung der Sehnenansätze, eine verringerte Knochendichte, die anteriore Uveitis (eine Entzündung der Iris und des Ziliarkörpers), CED, Lungen- und Nierenbeteiligung (z.B. Pleuritis und Nephropathien) und kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Perikarditis) (Kiltz et al., 2019, Herold, 2020). Die Hauptsymptome der AS sind die Entzündung der WS und die Sakroiliitis, der ReA (postinfektiös) eine Arthritis mit Urethritis und Konjunktivitis/Iritis, der PsA die Arthritis mit Hautmanifestationen und der enteropathischen Arthritis eine CED mit Arthritis und Sakroiliitis (Herold, 2020).

Die Prävalenz der SpA liegt zwischen 0,4-2% (Kiltz et al., 2019), für die AS bei 0,32-0,5%, für die PsA bei 0,11-0,32% (Albrecht et al., 2023) und für die ReA bei 0,04% (Herold, 2020). Die Inzidenz der AS liegt zwischen 0,5 und 14 pro 100 000 Personen pro Jahr (Braun und Sieper, 2007).

Von der AS sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Zink und Albrecht, 2016). Das Geschlechterverhältnis der anderen Gruppen liegt bei 1:1 (Kiltz et al., 2019, Herold, 2020). Die AS beginnt deutlich früher als die RA, meist schon zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und erhält dadurch eine besondere Relevanz in der Schwangerschaftsplanung (Rudwaleit und Sieper, 2005). Typisch in der Diagnostik der SpA ist das Main Histocompatibility Complex (MHC)- Klasse- I- Oberflächenantigen Humanes Leukozytenantigen (HLA)-B27 (Kiltz et al., 2019, Rudwaleit und Sieper, 2005, Braun und Sieper, 2007). Unter den AS- Patientinnen sind mehr als 90% HLA-B27 positiv (Zink et al., 2010), bei der reaktiven Arthritis findet sich in 60-80% der Fälle eine Assoziation zu HLA-B27 (Herold, 2020).

1.3.4 Schwangerschaft und entzündliche Gelenkerkrankungen

Bei ERG scheint eine hohe Krankheitsaktivität einen Einfluss auf Komplikationen, wie Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (SGA), hypertensive

Schwangerschaftserkrankungen, Frühgeburten, vermehrte Sectio-Entbindungen und neonatale Infektionen in der Schwangerschaft zu haben (Haase und Fischer-Betz, 2018, Wallenius et al., 2014, Gabriel und Michaud, 2009, Nørgaard et al., 2010, Langen et al., 2013). Die erhöhte Frühgeburtsrate kann durch erhöhte Zytokinlevel, stimulierte Prostaglandine und dadurch vermehrte Uteruskontraktionen sowie Komorbiditäten erklärt werden (Keeling et al., 2020, Smith et al., 2019). Eine erfolgreich eingetretene Schwangerschaft kann einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der ERG nehmen. Ca. 50% der AS-Patientinnen sprechen von einer Verbesserung im 1. Trimester der Schwangerschaft, wobei die Schmerzreduktion deutlich stärker spürbar ist als die Verbesserung der Steifheit, und einer möglichen Verschlechterung im weiteren Schwangerschaftsverlauf (Lui et al., 2011). Patientinnen mit einer PsA berichten von einer Verbesserung ihrer Krankheitssymptome in 80% der Fälle, bei RA-Patientinnen kann es in ungefähr 60% zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität kommen (Fischer-Betz, 2023, Chen et al., 2013, Lui et al., 2011). Eine niedrige Krankheitsaktivität, Seronegativität und das Fortführen der Basistherapie fördern die Remission (Haase und Fischer-Betz, 2018). Postpartal kommt es bei ERG hingegen häufig zu einem Krankheitsschub (De Man et al., 2008, Barrett et al., 1999, Ursin et al., 2018, Keeling et al., 2020).

Bei JIA wurden zusätzlich vermehrt Nachblutungen nach Geburt festgestellt, wobei dies in Zusammenhang mit einer erhöhten NSAR-Gabe stehen könnte (Chen et al., 2013).

Im Vergleich zur RA geben SpA-Patientinnen mehr Schmerzen an, was zu höheren Medikamentendosen führt (Østensen et al., 2004). Die erhöhte Kaiserschnitttrate bei SpA-Patientinnen kann durch eine Sakroiliitis und eingeschränkte Beweglichkeit erklärt werden, wobei alle Komplikationen aufgrund guter leitliniengerechter Therapie mit TNFi in den letzten Jahren (J.) rückläufig sind (Oberhofer, 2023, Keeling et al., 2020). Insgesamt ist das Schwangerschaftsoutcome bei SpA-Patientinnen gut (Al Emadi et al., 2024).

Bei der PsA konnten bisher keine negativen Auswirkungen auf das Ungeborene gefunden werden (Gromnica-Ihle und Ostensen, 2006).

1.4 Kollagenosen und Gerinnungsstörungen

Kollagenosen sind systemische Autoimmunerkrankungen, typischerweise mit Beteiligung von Bindegewebe und Gefäßen, bei denen Antikörper gegen körpereigene Zellkernbestandteile nachweisbar sind (Zink und Albrecht, 2016).

1.4.1 Systemischer Lupus erythematodes

Eine der häufigsten Kollagenosen ist der Systemische Lupus Erythematodes (SLE). Er zeigt einen klinisch sehr variablen Verlauf mit Allgemeinbeschwerden, Arthritiden ohne Erosionen, Hautveränderungen mit dem typischen Schmetterlingserythem im Gesicht, Zytopenien und neurologischen Veränderungen (Herold, 2020). Schwerwiegende Organmanifestationen sind kardiopulmonale Schäden und die Lupus-Nephritis (Herold, 2020).

Die Prävalenz des SLE liegt in Deutschland (DE) zwischen 0,037-0,14% (Albrecht et al., 2023) und ist somit deutlich geringer als die Prävalenz der RA. Die Inzidenz beträgt in Nordeuropa 0,003-0,005% pro Jahr, wobei Frauen 10-mal häufiger erkranken als Männer (Zink und Albrecht, 2016). Zu den häufigsten Risikofaktoren und als mögliche auslösende Faktoren gelten hier das weibliche Geschlecht, evtl. bedingt durch weibliche Geschlechtshormone, Sonnenlicht, Medikamente, Infektionen und Rauchen (Zink und Albrecht, 2016). Die Erkrankung tritt häufig schon im gebärfähigen Alter auf, das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 30 Lebensjahren (Gabriel und Michaud, 2009).

Die Mortalitätsrate unbehandelter SLE-Patientinnen ist aufgrund der Nierenbeteiligung, des kardiovaskulären Risikos und einem erhöhten Infektionsrisiko 2-bis 4-mal höher als die behandelte SLE-Patientinnen, weshalb der SLE eine therapiebedürftige Erkrankung darstellt (Stojan und Petri, 2018, Herold, 2020), wobei die 10-Jahres Überlebensrate heute bei 85-90% liegt und sich in den letzten Jahren deutlich verbessert hat (Zink et al., 2010, Herold, 2020). Differentialdiagnostisch werden Autoantikörper bestimmt. Hierzu zählen die Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA-Ak), die bei 70% der Patientinnen nachzuweisen sind und mit der Krankheitsaktivität korrelieren,

sowie Anti-Smith(Sm)- und die Sjögren spezifischen Antikörper A/B (SSA/SSB)-Ak (Herold, 2020).

Auf ein parallel bestehendes Anti-Phospholipid-Syndrom (APS), das ca. 40% der SLE-Patientinnen entwickeln und welches in 1.4.2 genauer beschrieben wird, muss geachtet werden, daher gehört zur Diagnostik auch der Test auf Anti-Phospholipid-Antikörper (APLA) (Herold, 2020, von Figura et al., 2015).

1.4.2 Antiphospholipidsyndrom

Es gibt zwei Formen des APS, das primäre APS ohne Grunderkrankung und das sekundäre APS mit Grunderkrankungen, wie einem SLE oder Malignomen (Herold, 2020). Beide Formen treten ungefähr gleich häufig auf (Herold, 2020). Das APS wird charakterisiert durch klinische Ereignisse und das Auftreten von APLA (Herold, 2020). Unter den APLAs fasst man die Immunglobuline IgG- oder IgM-Anti-Cardiolipin-Ak (ACA), IgG- oder IgM-Anti- β 2-Glykoprotein 1-Ak (Anti- β 2-GPI-Ak) und das Lupusantikoagulanz (LA) zusammen (Müller et al., 2004). Um ein APS zu diagnostizieren muss ein klinisches und ein serologisches Kriterium vorliegen (Gressner und Gressner, 2019). Sind alle 3 Ak vorhanden, so handelt es sich um Triple-Positivität. Betreffen thrombembolische Ereignisse mehr als 3 Organsysteme, ggf. trotz Antikoagulation, so spricht man von einem katastrophalen APS (Herold, 2020, Specker, 2022).

Tabelle 1: Sapporo- Kriterien zusammengefasst (Gressner und Gressner, 2019, Sammaritano et al., 2020)

Klinische Kriterien	Serologische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • eine oder mehrere Episoden von arteriellen, venösen oder Kleingefäß-Thrombosen in Gewebe oder Organ mit bildgebender oder histopathologischer Bestätigung • eine oder mehr Totgeburten nach der 10. SSW bei morphologisch normalem Fetus 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiver, mindestens zweifacher Nachweis von IgM-und/oder IgG-Anti-β2-GPI mit Titer >99. Perzentile • Positiver LA- Nachweis • Zweiter mittlerer oder hoher ACA-Titer (>40 Units/ >99. Perzentile) nach bereits positivem Titer innerhalb von 3 Monaten

<ul style="list-style-type: none"> • Eine oder mehrere Frühgeburten <34. SSW aufgrund Präeklampsie, Eklampsie oder Plazentainsuffizienz bei morphologischem Normalbefund • 3 oder mehr Spontanaborte <10. SSW bei Ausschluss anderer Ursachen 	
APS sehr wahrscheinlich, wenn zwischen APLA-Nachweis und einem klinischen Ereignis max. 5 Jahre liegen	

Anmerkung: SSW: Schwangerschaftswoche; APS: Antiphospholipidsyndrom; Ak: Antikörper; APLA: Antiphospholipidantikörper; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G; IgG-Anti-β2-GPI: IgG-Anti-β2-Glykoprotein-1-Ak; LA: Lupusantikoagulans; ACA: Anti-Cardiolipin-Ak

Finden sich mehrere APLAs, Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen in der Eigenanamnese, so ist das Risiko für komplizierte Schwangerschaften deutlich erhöht (von Figura et al., 2015).

In der Bevölkerung sind ungefähr 2-5% APLA positiv, jedoch erkranken nicht alle (Herold, 2020). Die geschätzte Inzidenz beträgt 1-2 pro 100 000 Personen pro Jahr, die Prävalenz ca. 40-50 pro 100 000. Die Mortalität von APS-Patientinnen ist aufgrund thromboembolischer Ereignisse, malignen Komorbiditäten und möglicher Herz- und Nierenbeteiligung höher als in der gesunden Bevölkerung (Dabit et al., 2022, Reshetniak et al., 2003). Das APS tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern, die Zahlen variieren zwischen 2- bis 9-mal häufiger, auch abhängig davon, ob es sich um das primäre oder sekundäre APS handelt (Herold, 2020). Ein APS tritt meistens erst postpubertär auf (Specker, 2016).

1.4.3 Sjögren Syndrom

Beim Sjögren Syndrom (SJS) werden Tränen- und Speicheldrüsen, aber auch anderes Drüsengewebe, zum Beispiel vaginal, angegriffen (Zink und Albrecht, 2016). Das SJS führt zu trockenen Schleimhäuten mit der typischen Sicca-Symptomatik (trockener Mund, trockene Augen, Scheidentrockenheit) (Krüger, 2018). Als Komplikationen können Nieren- und Lungenbeteiligungen auftreten (Krüger, 2018). Das SJS kann als primäre und sekundäre Form auftreten, die

Ätiologie der primären Form ist unbekannt, die sekundäre Form kann als Begleitsymptomatik bei der RA oder Kollagenosen auftreten (Herold, 2020). Die Prävalenz für ein SJS beträgt in Deutschland ungefähr 0,07-0,77% (Albrecht et al., 2023). Auch beim SJS sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer, mindestens 9-mal häufiger (Zink und Albrecht, 2016). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50 J. (Bowman, 2018). In ca. 70% der Fälle sind die charakteristischen Antikörper SSA/SSB vorhanden, die auch schon beim SLE erwähnt wurden (Bowman, 2018).

1.4.4 Systemische Sklerose

Bei der Systemischen Sklerose (SSc) handelt es sich um eine Kollagenose, bei der es zur Fibrosierung der Haut und Gefäßwänden kommt (Brückle, 2020) mit Verschießung kleiner Gefäße (Herold, 2020). Zusätzlich sind häufig innere Organe betroffen, es kann zur Lungenfibrose, einem Herz- oder Nierenbefall oder auch einem Befall des Gastrointestinaltraktes kommen (Brückle, 2020). Auch die Sexualorgane können betroffen sein und es kann, wie beim SJS oder auch beim SLE, zu vaginaler Sicca-Symptomatik, Dyspareunie und erektiler Dysfunktion beim Mann kommen, was zu einer eingeschränkten Sexualität führen kann (Henes und Pecher, 2021). Ein weiteres typisches Symptom ist das Raynaud-Syndrom, bei dem es durch Vasospasmen der Blutgefäße der Finger zu Ulzerationen und Nekrosen kommen kann (Herold, 2020). Die Prognose hängt ab vom Ausmaß der Organbeteiligung, ist aber insgesamt eher eingeschränkt (Herold, 2020).

Die Prävalenz der SSc liegt bei ca. 0,012-0,03%, die Inzidenz bei 0,5-2 pro 100 000 pro Jahr (Zink und Albrecht, 2016). Frauen sind im Durchschnitt 4- bis 6-mal häufiger betroffen als Männer (Zink und Albrecht, 2016), das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30-50 Jahren (Herold, 2020).

Charakteristisch für die SSc sind der Nachweis von Antinukleären Ak (ANA), Anti-Scl 70 Ak, Anti-Centromer-Antikörpern oder Anti-Ribonukleinsäure-Polymerase III Ak (Anti-RNA-Polymerase-Ak) sowie eine typische Hautsklerose (Herold, 2020).

1.4.5 Schwangerschaft und Kollagenosen

Da der SLE bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten kann, sind die Patientinnen häufig mit der Frage des Kinderwunsches und einer Schwangerschaft konfrontiert. Durch bessere Therapieoptionen und intensive Betreuung während einer Schwangerschaft, hat sich der Ausgang und Verlauf in den letzten Jahren verbessert, es kommt seltener zu Fehlgeburten und Komplikationen und die Frühgeburtenrate reduzierte sich laut Daten aus dem Schwangerenregister Rhekiss von 66% auf etwa 16% (Schenk, 2019). Trotzdem ist nach wie vor eine Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen mit einem erhöhten mütterlichen und kindlichen Risiko verbunden und erfordert eine engmaschige Kontrolle (Betz, 2011). Zu gängigen Komplikationen beim SLE zählen auf mütterlicher Seite Lupusschübe, ein erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes und Präeklampsie (Risiko beträgt 15%, bei Lupusnephritis 60% (Herold, 2020)), auf Kindsseite Fehlgeburten, Frühgeburten, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und das neonatale Lupussyndrom (Petri, 2020, Bramham et al., 2012).

Das neonatale Lupussyndrom stellt eine besondere Gefahr für den Feten bzw. das Neugeborene dar mit einer neonatalen Mortalität von 15-30% (Lee, 2004). Es kann durch transplazentar übertragbare SSA/SSB-Ak ausgelöst werden und äußert sich durch Hauterscheinungen, Schleimhautschäden, Hepatitiden, Blutbildveränderungen und im gravierendsten Fall mit einem kongenitalen Herzblock (CHB) (Neiman et al., 2000), wobei Studienergebnisse zeigten, dass die Einnahme von Hydroxychloroquin (HCQ) das erneute Auftreten eines kongenitalen Herzblocks reduzieren konnte (Ambrosi und Wahren-Herlenius, 2012). Wichtig für einen möglichst komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf ist das Verhindern einer aktiven Lupusnephritis, eines erhöhten Blutdrucks und anderer schwerer Organschäden (Lungenfibrose, SLE-bedingte Herzinsuffizienz) (Petri, 2020, Herold, 2020).

Studien zeigen, dass ca. 10% der ungeklärten Schwangerschaftsverluste auf das APS zurückzuführen sind, das wie oben beschrieben, auch bei 40% der SLE-Patientinnen gleichzeitig auftreten kann. Ohne adäquate Therapie führt das APS zu einer erhöhten Thromboseneigung, was zu plazentaren Thrombosen führt

(Andreoli et al., 2013, Ostensen et al., 2015). Dies kann in der Folge zu Aborten, Plazentainsuffizienz, Schwangerschaftsverlusten, Fehlgeburten, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), Präeklampsie, Frühgeburten und fetalen Herzrhythmusstörungen führen (Müller et al., 2004, Herold, 2020). Unter strengem Befolgen des präventiven Therapieregimes mit Acetylsalicylsäure (ASS) und ggf. zusätzlich niedermolekularem Heparin (NMH), konnte eine Lebendgeburtenraten von 70% bei Patientinnen mit APS erreicht werden (Branch und Khamashta, 2003, Herold, 2020).

Das SJS tritt meist erst nach dem 40. Lebensjahr auf, weshalb nur selten Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem SJS aufgezeichnet werden (Carvalheiras et al., 2012). Es treten jedoch auch hier in bis zu 70% SSA/SSB-Ak auf, die schon präklinisch vorhanden sein können, was das Risiko für einen CHB oder ein neonatales Lupussyndrom nochmals erhöht (Herold, 2020).

Da die SSc selten ist und meist erst nach dem gebärfähigen Alter auftritt (Riemekasten und Ahmadi-Simab, 2017), ist die Studien- und Datenlage zu Schwangerschaften bei SSc-Patientinnen gering. Eine Studie mit 109 SSc-Schwangerschaften konnte zeigen, dass es im Vergleich zu Gesunden sehr viel häufiger zu einer intrauterinen Wachstumsstörung (IUGR) (6% vs. 1%), sehr niedrigem Geburtsgewicht (5% vs. 1%), Frühgeburten (25% vs. 12%) und schweren Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswochen (SSW) (10% vs. 5%) kommt, möglicherweise aufgrund der plazentaren Vaskulopathie (Taraborelli et al., 2012). Andere Studien betätigten dies und stellten darüber hinaus fest, dass SSc häufig mit Aborten und mütterlichem Schwangerschaftshypertonus einher geht (Blagojevic et al., 2020). Eine besondere Gefahr für die Mutter aufgrund hoher Mortalität stellt eine mittelschwere bis schwere pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) dar, die sich im Verlauf der Schwangerschaft deutlich verschlechtern und somit eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft darstellen kann (Anjum und Surani, 2021).

1.5 Vaskulitiden

Bei den Vaskulitiden handelt es sich um autoimmunologisch bedingte entzündliche Gefäßerkrankungen, die große, mittlere oder kleine Gefäße

betreffen können und auch danach klassifiziert werden (Zink und Albrecht, 2016). Für diese Auswertung spielen nur Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper (ANCA)- assoziierte Vaskulitiden (AAV) und der Morbus Behçet (MB) eine Rolle (Moosig, 2022). Da Vaskulitiden häufig erst nach dem gebärfähigen Alter auftreten, ist die Datenlage zu Fertilität und Schwangerschaft gering, es gibt nur wenige Untersuchungen von Schwangerschaften bei Vaskulitispatientinnen. Die Takayasu Arteriitis ist eine sehr seltene Vaskulitisform, die bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten kann (Herold, 2020). Da diese Erkrankung in dieser Untersuchung nicht vorkam, wird sie in dieser Arbeit nicht weiter ausgewertet.

1.5.1 ANCA-assoziierte Vaskulitis

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind Kleingefäßvaskulitiden, zu denen die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Prävalenz: 0,005%), die mikroskopische Polyangiitis (MPA, Prävalenz: 0,001%) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Prävalenz: 0,0001%) zählen (UKR, 2023, Herold, 2020). Da die AAV meist erst nach dem 40. Lebensjahr auftreten, werden nur selten Schwangerschaften bei diesen Patientinnen verzeichnet (Gatto et al., 2012). Jedoch zählen die AAV zu den Vaskulitiden, die am häufigsten zum ersten Mal in der Schwangerschaft auftreten können (Henes und Pecher, 2021).

Diagnostisch sind bei der GPA zytoplasmatische Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper (cANCA), bei der EGPA perinukleäre Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper (pANCA) und bei der MPA Anti-Myeloperoxidase-Ak (Anti-MPO-Ak) zu finden (Herold, 2020). ANCAs richten sich gegen zytoplasmatische Ak, z.B. das neutrophile Leukozyten Proteinase 3 Protein oder die Myeloperoxidase (Kitching et al., 2020).

1.5.2 Morbus Behçet

Der MB wird den Vaskulitiden zugeordnet und geht mit einem Entzündungsprozess der großen und kleinen Venen und Arterien und einem Organbefall typischerweise von Augen, Haut und Schleimhäuten einher (Brückle, 2023). Typische Symptome sind Aphten der Mund- und Genitalschleimhaut, anteriore und posteriore Uveitis (Panuveitis, Optikusneuritis), Arthritis ohne

Gelenkzerstörung und deutlich seltener Ulzera des Gastrointestinaltraktes. Als Komplikationen kann es zur Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS), Herz- und Nierenbeteiligungen, einem erhöhten Thromboserisiko mit Gefäßverschlüssen, Venenentzündungen und Arterienaneurysmen kommen (Brückle, 2023, Herold, 2020, Förger und Mayer-Pickel, 2020). Charakteristisch für den MB ist das Gewebsantigen bzw. Oberflächenantigen HLA B51, das bei 50- 70% der Patientinnen nachgewiesen werden kann (Brückle, 2023).

Der MB betrifft häufig junge Frauen im gebärfähigen Alter mit einem mittleren Erkrankungsalter von 20-40 Jahren, weshalb eine Betrachtung dieser Erkrankung von Relevanz ist (Doria et al., 2006). Es handelt sich um eine Erkrankung, die gehäuft im Mittelmeerraum und bei türkischstämmigen Menschen auftritt (Brückle, 2023). Die Prävalenz in der Türkei liegt bei 0,08-0,3% bei türkischstämmigen Personen in Deutschland bei 0,02% und in der Allgemeinbevölkerung in West- und Mitteleuropa bei 0,001% (Brückle, 2023). Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf und kommt im Verhältnis 3:1 etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vor (Brückle, 2023, Herold, 2020).

1.5.3 Schwangerschaft und Vaskulitiden

Eine Schwangerschaft ist auch bei Vaskulitispatientinnen mit Komplikationen verbunden und sollte geplant werden, wenn sich die Vaskulitis in Remission befindet. Bei einem akuten Schub in der Schwangerschaft sollte aggressiv behandelt werden (Gatto et al., 2012). Zu den Komplikationen der AAV und des MB zählen Präeklampsie, Hypertonie, Blutungen, retroplazentare Hämatom, IUGR und SGA (Pagnoux et al., 2011, Doria et al., 2008). Aktive Vaskulitiden erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt (auf 33,8%) oder eine Frühgeburt (auf 23,3%) (Clowse et al., 2013a, Gatto et al., 2012, Doria et al., 2008). Ursächlich beim MB könnten Gefäßentzündungen mit erhöhtem Thromboserisiko sowie nekrotische Veränderungen in der Plazenta mit Endothelschäden sein (Gatto et al., 2012, Hwang et al., 2009). Problematisch beim MB ist außerdem die Diffusion beschädigter Lymphozyten, die auf den Feten übergehen und den neonatalen MB verursachen können (Hwang et al., 2009). Auch eine Übertragung von ANCAs auf das Neugeborene konnte gezeigt

werden. Diese sind möglicherweise für Glomerulonephritiden und systemische Vaskulitiden mit pulmonaler Beteiligung bei den Neugeborenen verantwortlich (Doria et al., 2008).

1.6 Autoinflammatorische Erkrankungen

Zu den autoinflammatorischen Erkrankungen zählt das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), auf das im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher eingegangen wird. Charakteristisch für das autosomal-rezessiv vererbte FMF sind wiederkehrende Fieberepisoden mit Polyserositiden, Schmerzen in Gelenken und im Bauch- und Brustraum. Als schwerwiegende Komplikation kann es zur Amyloidose vom Typ AA kommen, was eine Herz- und Niereninsuffizienz verursachen und zum Tode führen kann (Freye, 2021, Puchner, 2017). Das FMF kommt hauptsächlich bei Personen aus dem östlichen Mittelmeerraum vor mit einer Prävalenz von 0,005% bei allen <16-Jährigen und 0,1% bei türkischstämmigen Jugendlichen <16 J. Meist beginnt die Erkrankung schon im Kindesalter (Henes und Saur, 2022, Paschke et al., 2013).

1.6.1 Schwangerschaft und autoinflammatorische Erkrankungen

Beim FMF kommt es zu reduzierter Fertilität, da rezidivierende Peritonitiden zu Fehldiagnosen (Ovarialzyste, Endometriose) und damit zu nicht nötigen Operationen und Verwachsungen im Bauchraum führen. Dies kann wiederum zu einer erschwerten Einnistung führen. Außerdem kann es zu Amyloidoseablagerungen in den Geschlechtsorganen kommen (Henes und Henes, 2017). Die Auswirkung der Schwangerschaft auf Schübe ist nicht gänzlich geklärt, es wird sowohl von einer Verbesserung als auch Zunahme der Erkrankung während einer Schwangerschaft berichtet. Einige Studien konnten auch eine erhöhte Rate an Frühgeburten, Aborten und Sectio-Entbindungen feststellen, begründet durch uterine Kontraktionen aufgrund Peritonitiden (Henes und Henes, 2017).

1.7 Medikamente

Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere reduzieren oder verzichten häufig auf eine Medikamenteneinnahme, um eine mögliche Auswirkung auf das Ungeborene zu vermeiden. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist dies allerdings nicht immer möglich, da die Therapie für eine geringe Krankheitsaktivität und einen stabilen Krankheitszustand wichtig und teilweise notwendig ist. Es gibt mittlerweile gut erprobte Medikamente, die in der Schwangerschaft als sicher gelten und eingenommen werden können, andere hingegen müssen schon vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Eine gute Beratung und Betreuung durch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen ist hierbei unerlässlich. Da negative, toxische oder teratogene Effekte erst mit einer Verzögerung festgestellt werden können und an Schwangeren keine klinischen Studien durchgeführt werden, basiert die Empfehlungen zur Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft auf epidemiologischen Studien, Statistiken und Fallsammlungen (Schenk, 2019).

1.7.1 Glucocorticoide und Nichtsteroidale- Antirheumatika

Glucocorticoide (GC) stellen die häufigsten verwendeten Medikamente bei schwangeren Rheumapatientinnen dar (Kuriya et al., 2011). Ursächlich hierfür ist, dass die Erfahrung bei GC hoch ist und sie bei schweren Schüben oder auch Organbeteiligung gegeben werden können und die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung schnell einsetzt (Herold, 2020, Kiltz et al., 2019). Laut mehreren Publikationen ist die Gabe von GC, hauptsächlich Prednisolon und Methylprednisolon, in Dosierungen unter 20 mg/Tag, besser noch in Dosierungen < 5 mg/Tag falls möglich, in jedem Trimester der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit als sicher einzuschätzen (Flint et al., 2016b, Birru Talabi und Clowse, 2020, Göttestam Skorpen et al., 2016, Förger et al., 2024). Da Prednisolon keine Schübe verhindern kann (Carmona et al., 1999) und viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Osteoporose, Infektionen durch Immunsuppression, Herz- Kreislauf- Erkrankungen, erhöhte gastrointestinale Ulkusgefahr, eine gestörte Glukosetoleranz sowie avaskuläre Nekrosen aufweist (Schneider et al., 2020), sollte auf eine generelle prophylaktische Gabe verzichtet

und als Langzeittherapie auf Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) umgestellt werden. Andere Studien zeigen, dass die Gabe von GC das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (VBS) erhöht, was wiederum ein niedriges Geburtsgewicht und eine erhöhte Rate an Frühgeburten (40% vs. 21%) nach sich zieht (Taraborelli et al., 2012). Zudem konnten Studienergebnisse zeigen, dass nach GC-Gabe eine erhöhte Rate an Gestationsdiabetes (GDM) auftritt, was Infektionen und Sepsis bei Neugeborenen und Müttern verursachen kann (Ghalandari et al., 2020, Birru Talabi und Clowse, 2020, Ostensen et al., 2015).

Nichtsteroidale-Antirheumatika (NSARs) werden gerne symptomatisch bei leichten Verläufen eingesetzt, ohne eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf zu haben (Østensen und Förger, 2013). Laut einigen Forschungsergebnissen können NSARs in der Schwangerschaft unter besonderer Vorsicht bis zur Mitte des 2. Trimenons gegeben werden, in Ausnahmefällen auch bis zur 32. SSW. Nach der 32. SSW ist die Gabe von NSAR kontraindiziert aufgrund des erhöhten Risikos eines frühzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli, einer möglichen Einschränkung der fetalen Nierenfunktion und eines erhöhten Blutungsrisikos durch die Thrombozytenaggregationshemmung (Birru Talabi und Clowse, 2020, Flint et al., 2016a, Schenk, 2019).

1.7.2 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs

Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) stellen eine Ergänzung oder Alternative zu GC und NSAR dar und werden besonders in der Langzeittherapie von ERE eingesetzt. Hier unterscheidet man zwischen Conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) (Methotrexat (MTX), Sulfasalazin (SSZ), Hydroxychloroquin (HCQ), Azathioprin (AZA)), Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs) (Tumornekrosefaktorinhibitoren (TNFi), Interleukin-1-Inhibitoren (IL-1-Inhibitoren), Interleukin-6-Inhibitoren (IL-6-Inhibitoren), Rituximab (RTX)) und Targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (tsDMARDs) (Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren)). Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass HCQ, SSZ und AZA sowohl in der Schwangerschaft als auch in der

Stillzeit sicher sind (Götestam Skorpen et al., 2016). AZA wird primär bei schweren, lebensbedrohlichen Verläufen mit Organbeteiligung oder als Remissionserhaltung verwendet, SSZ eher bei leichten Krankheitsverläufen bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Østensen und Förger, 2013).

HCQ ist ein entzündungshemmendes Malariamittel, das beim SLE als Mittel der 1. Wahl sowie auch bei leichten RA-Verläufen eingesetzt wird (Herold, 2020). HCQ kann Krankheitsschübe, Frühgeburten, IUGR und die Entstehung eines CHB bei SSA/SSB positiven Müttern verhindern (Birru Talabi und Clowse, 2020, Leroux et al., 2015, Østensen und Förger, 2013). Außerdem kann die Gabe das Risiko für Thrombosen durch APLAs und die Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie deutlich senken (Petri, 2020). Negative Auswirkungen von HCQ auf eine Schwangerschaft, ihren Verlauf und das Ungeborene konnten bisher nicht festgestellt werden (Petri, 2020).

bDMARDs sind Ak-Fragmente, rekombinant hergestellte Ak oder fusionierte Proteine (Herold, 2020). Laut der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und anderen Publikationen können TNFi in der Schwangerschaft bei schweren und auch therapieresistenten Verläufen von ERG gegeben werden ohne erhöhtes Risiko für Frühgeburten oder niedriges Geburtsgewicht (Götestam Skorpen et al., 2016, Ghalandari et al., 2020, Russell et al., 2022, Mahadevan et al., 2012, Förger et al., 2024). Besonders gut verträglich in der kompletten Schwangerschaft ist der TNFi Certolizumab Pegol, da dieser kaum plazentagängig ist und keinen Fc- Rezeptor aufweist (Flint et al., 2016b, Birru Talabi und Clowse, 2020).

Es gibt jedoch auch DMARDs, die in der Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund ihrer Teratogenität und Toxizität kontraindiziert sind. Hierzu gehört der Folsäureantagonist MTX, der Neuralrohrdefekte, diverse Dismorphien und laut Studien Geburtsschäden (6-10% vs. 2,9% bei Gesunden) und Fehlgeburten (bis zu 40%) verursachen kann (Birru Talabi und Clowse, 2020, Schenk, 2019). Auch Leflunomid (LEF), ein Pyrimidinsynthese-Inhibitor (Bermas, 2014), Cyclophosphamid (CYC, zumindest im 1. Trimester) und Mycophenolat mofetil (MMF) greifen in die Zellteilung ein, wirken teratogen und sind ebenfalls

kontraindiziert. Die Medikamente sollten einige Zeit vor Konzeption abgesetzt werden, sodass sie aus dem Blut ausgewaschen werden und keine Effekte auf die frühe Organogenese haben (Østensen und Förger, 2013).

1.7.3 Antikoagulation

Als Antikoagulantien, die in der Schwangerschaft verwendet werden können, gelten Heparin, besonders niedermolekulares Heparin (NMH), Danaparoid, ein Heparinoid und Fondaparinux, ein selektiver Faktor Xa-Inhibitor, sowie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) bis 150 mg/Tag (Scheres et al., 2019), die bei einem APS mit Spontanaborten oder SLE mit APLA und erhöhtem Präeklampsierisiko zur Reduktion dieses Risikos in der Schwangerschaft eingesetzt werden (Herold, 2020, DGGG et al., 2019, Deguchi et al., 2017). Heparine sind nicht plazentagängig (Sanofi-Aventis, 2020, Ratiopharm, 2020). Grundsätzlich können NSARs, damit auch ASS, zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen, weshalb nur low-dose ASS zur Anwendung kommen sollte (Ratiopharm, 2019). In der Stillzeit können diese Medikamente weitergegeben werden, wobei hier auch auf Vitamin-K-Antagonisten, wie Warfarin, umgestellt werden kann (Flint et al., 2016a, von Kieseritzky, 2017). Während der Schwangerschaft sollte auf Vitamin-K-Antagonisten verzichtet werden, da hier das Risiko für fetale Fehlbildungen und Spontanaborte erhöht ist (Flint et al., 2016a). Untersuchungen ergaben, dass direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) sowohl während der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit aufgrund möglicher Toxizität kontraindiziert sind (Flint et al., 2016a).

1.8 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Arbeit sollen die Auswirkungen verschiedener entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen sowie deren medikamentöse Therapie auf die Schwangerschaft mit Fokus auf die Frühgeburtlichkeit überprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerfassung und Übersicht

Die Daten der Rheumapatientinnen entstammten dem Tübinger Rheuma-Risikoschwangerenregister. Hierfür erfolgte eine Analyse der Daten von Patientinnen, die im Zeitraum von Oktober 2013 bis Oktober 2022 in der Rheumaambulanz des Uniklinikums Tübingen (UKT) in der Risiko-Schwangerensprechstunde vorstellig und betreut wurden und in diesem Zeitraum ein oder mehrere Kinder zur Welt brachten. In der Gruppe der Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen wurden 354 Schwangerschaften erfasst. Davon waren 337 Einlingsschwangerschaften, 7 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingschwangerschaft.

Aus Arztbriefen wurden die folgenden allgemeinen Parameter erhoben und mit Daten der Datenbank ergänzt:

- Alter der Mutter zum Entbindungszeitraum in Jahren
- Gestationsalter bzw. Entbindungswoche
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Parität (Anzahl der Geburten nach der 20. SSW)
- Geschlecht des Kindes
- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen: GDM, Präeklampsie, HTN, HELLP, Eklampsie
- Aborte und Totgeburten in der Vorgeschichte

Folgende krankheitsspezifische Daten wurden erhoben:

- Erkrankungsgruppe: RA/SpA, Kollagenose und Gerinnungsstörungen, Vaskulitiden, Autoinflammatorische Erkrankung
- Spezifische Erkrankung: RA, SpA, SLE, SJS, SSc, MB, AAV, primäres APS, FMF, Andere
- Medikamenteneinnahme und Dosis zu Beginn der Schwangerschaft: Prednisolonäquivalent, ASS, HCQ, prophylaktische und therapeutische Antikoagulation in der Schwangerschaft
- Abort in der bestehenden Schwangerschaft und Ausschluss dieser

Unter der allgemeinen Kategorie „Andere“ wurden Erkrankungen zusammengefasst, die nicht einzeln aufgeschlüsselt und betrachtet werden. Zu diesen zählten in der Erkrankungsgruppe der Kollagenosen die Dermatomyositis und Myositis, Mixed connective tissue diseases (MCTD) und undifferenzierte Kollagenosen. In der Erkrankungsgruppe der Vaskulitiden wurden unter „Andere“ nicht weiter spezifizierte Vaskulitiden und in der Erkrankungsgruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen die Sarkoidose und die Adult-onset Still's Disease (AOSD) zusammengefasst.

Unabhängig der Erkrankungsgruppen zählte zu „Andere“ das Common variable immunodeficiency-Syndrom (CVID).

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es ein primäres und sekundäres APS. Im Ergebnis- und Diskussionsabschnitt wurde als APS das primäre APS bezeichnet. Da das sekundäre APS Patientinnen mit einem APS und einer anderen ERE, meist einer Kollagenose, umfasst, wurden diese Patientinnen nicht mit aufgeführt, da Patientinnen mit mehreren Erkrankungen nicht betrachtet wurden. Ausschließlich bei der Untersuchung der Erkrankungsgruppen wurden diese Patientinnen zu den Kollagenosepatientinnen zusammengefasst, sodass Patientinnen mit einem primären APS und einer Kollagenose, d.h. einem sekundären APS, dabei sein könnten. Hier wurde das APS allerdings nicht gesondert aufgeführt oder genannt.

Werden im Ergebnisteil die Auswirkungen einzelner konkreter Erkrankungen auf die Frühgeburtslichkeit untersucht, so wurden keine Patientinnen mit mehreren Erkrankungen gewertet, sondern nur die Patientinnen mit einer Erkrankung.

Bei der Auswertung der Erkrankungsgruppen, wurden Patientinnen mit mehreren Erkrankungen, die jedoch der gleichen Erkrankungsgruppe zugeordnet werden können, mit einbezogen und ausgewertet. Patientinnen mit Erkrankungen, die unterschiedlichen Erkrankungsgruppen zugeordnet werden, wurden dagegen bei der Auswertung über Krankheitsgruppen ausgeschlossen.

Bei Auswertungen, in denen das Rheumapatientinnenkollektiv gesamthaft betrachtet wurde, z.B. der Medikamente, wurden alle Patientinnen, auch mit

mehreren Erkrankungen einbezogen und ausgewertet, da hierbei der Fokus auf dem untersuchten Aspekt und nicht auf der Erkrankung lag.

Die Daten der Kontrollpatientinnen entstammten der Perinataldatenbank der Geburtshilfe der Uniklinik Tübingen. Die Daten der Kontrollkohorte wurden seit 2003 erhoben, für die Auswertung wurden jedoch nur die neusten Daten von 2013 und 2014 verwendet. Die Kohorte der Kontrollen schließt 1258 Patientinnen ein. Darunter befinden sich 1187 Einlingsschwangerschaften, 31 Zwillingschwangerschaften und 3 Drillingschwangerschaften.

Folgende Daten wurden aus der Perinataldatenbank übernommen:

- Alter der Mutter zum Entbindungszeitraum in Jahren
- Gestationsalter bzw. Entbindungswoche
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Parität (Anzahl der Geburten nach der 20. SSW)
- Geschlecht des Kindes
- Abort der bestehenden Schwangerschaft und Ausschluss dieser

Zusätzlich wurden folgende Daten aus den Arztbriefen erhoben:

- Begleiterkrankungen und Erfassung rheumatologischer Grunderkrankungen und Ausschluss dieser
- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen: GDM, Präeklampsie, HTN, HELLP, Eklampsie
- Vorausgegangene Schwangerschaften und Geburten
- Aborte und Totgeburten in der Vorgeschichte

Eingeschlossen in die Auswertung wurden weibliche Patientinnen, die älter als 18 Jahre alt waren, mit einer gesicherten Schwangerschaft und bekannter Entbindungswoche. Kriterium für den Einschluss ins Rheumapatientinnenkollektiv war zusätzlich eine gesicherte rheumatologische Grunderkrankung.

Der Entbindungsort der Kontrollpatientinnen war bei allen das Uniklinikum Tübingen (UKT). Bei den Rheumapatientinnen erfolgte die Betreuung der Schwangerschaft in der Rheumaambulanz des UKT, die Entbindung erfolgte

nicht zwangsläufig am UKT, allerdings musste die Entbindungswoche immer bekannt sein.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Rheumapatientinnen mit zusätzlichen anderen Autoimmunerkrankungen mit möglichem Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit.

Zu den Ausschlusskriterien der Kontrollpatientinnen zählten Risikoschwangerschaften, die vom betreuenden ärztlichen Personal als solche definiert und in der Datenliste so geführt wurden, andere Grund- oder Infektionserkrankungen vor und während der Schwangerschaft, sowie eine Medikamenteneinnahme in der bestehenden Schwangerschaft.

Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien zählten Drogen- oder anderer Substanzabusus und Aborte in der aktuellen Schwangerschaft.

Die Kontrollpatientinnen und die Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen wurden in vergleichbare Altersgruppen aufgeteilt und dahingehend auf den primären Endpunkt Frühgeburt und sekundäre Endpunkte, wie z.B. Mittelwert der Entbindungswoche, „altersgematcht“ verglichen. Das Alter der Mutter bei Entbindung in Jahren wurde in die Altersklassen <30 J., 30-35 J. und >35 J. aufgeteilt.

Als Frühgeburt wurde in folgender Arbeit eine Geburt vor der 37. SSW bezeichnet, als extreme Frühgeburt eine Geburt vor der 28. SSW. Als sehr frühe Frühgeburt wurde eine Geburt zwischen der 28. und 32. SSW definiert, als moderate Frühgeburt eine Geburt zwischen der 32. und 34. SSW und als späte Frühgeburt eine Geburt zwischen der 34. und der 37. SSW. Kam das Kind zwischen der 37. SSW und der 42. SSW auf die Welt, wurde dies als zeitgerechte Geburt definiert, bei Geburten >42. SSW handelte es sich um eine Übertragung.

Als Schub wurde eine nötige Steigerung der Immunsuppression und somit eine Therapieumstellung in der Schwangerschaft definiert.

Trotz einiger Veröffentlichungen in den letzten Jahren zum Thema Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und optimierten allgemeinen Handlungs- und Behandlungsstrategien, gibt es nach wie vor wenig Daten zur Auswirkung von rheumatischen Erkrankungen auf Frühgeburten. Aufgrund vieler verschiedener Einflussfaktoren, die entzündlich-rheumatische Erkrankungen auf die Schwangerschaft und auch auf die Frühgeburtslichkeit haben können, bleibt dieses Thema ein wichtiges Forschungsziel.

Da an schwangeren Patientinnen keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt werden dürfen, ist die Forschung darauf angewiesen, retrospektiv auf existierende Daten und Fälle zurückzugreifen, diese auszuwerten und daraus mögliche Risikofaktoren abzuleiten.

Ziel war die Erfassung verschiedener Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine medikamentöse Therapie einen positiven Einfluss auf das Schwangerschaftsoutcome hat.

Hierzu wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

- Als primärer Endpunkt wurde die Häufigkeit von Frühgeburten bei Patientinnen mit verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, verglichen mit einer Kontrollgruppe, untersucht.
- Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Fragestellungen verfolgt:
 - Häufigkeit von Frühgeburten bei Patientinnen mit verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.
 - a) Entzündlich- rheumatische Gelenkerkrankungen
 - b) Kollagenosen
 - c) Vaskulitiden
 - d) Autoinflammatorische Erkrankungen
- Vergleich aller Fälle im Zeitraum 2013-2022 und Vergleich der Fälle in den Zeiträumen 2013-2017 und 2018-2022
- Welche Rolle spielt das Alter der Patientinnen bezogen auf die mittlere Entbindungswoche und die Häufigkeit von Frühgeburten?

- Kommt es bei einer Einnahme von Glucocorticoiden häufiger zu Frühgeburten bzw. kann die Medikamenteneinnahme von HCQ, ASS und Antikoagulanzen den Schwangerschaftsverlauf stabilisieren und die Häufigkeit von Frühgeburten reduzieren?
- Häufigkeit von Frühgeburten bei Rheumapatientinnen und Kontrollpatientinnen mit verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen.

In der Auswertung wurden bei der Betrachtung einzelner Aspekte und Risikofaktoren ausschließlich die Einlingsschwangerschaften betrachtet und ausgewertet, da die Mehrlingsschwangerschaften anzahlmäßig zu gering für aussagekräftige, signifikante Ergebnisse waren. Mehrlingsschwangerschaften (Zwillings- und Drillingschwangerschaften) wurden separat nur bei der Betrachtung der Frühgeburten im Unterpunkt 3.2.2 deskriptiv hinsichtlich Geburtszeitpunkt dargestellt und ausgewertet.

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie.

2.3 Statistische Auswertung

Zur Vorbereitung auf die statistische Auswertung wurden die zusätzlichen Daten mittels der Kliniksoftware „Systemanalyse Programmentwicklung“, kurz SAP, aus Arztbriefen und Geburtsberichten erhoben und mit den schon bestehenden Informationen und Daten der Datenbank in Microsoft Excel übertragen und gesammelt. Im Anschluss wurden die für die Auswertung relevanten Daten codiert und bereinigt und in das Statistikprogramm „International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences Statistics“ (IBM SPSS Statistics, Version 29) übertragen, untersucht und graphisch dargestellt. Zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen wurde für die Signifikanzprüfung der Chi-Quadrat-Test und bei erwarteten Häufigkeiten <5 der exakte Test nach Fisher verwendet. Der phi-Wert kann für 2x2-Kreuztabellen angegeben werden und liegt zwischen 0 und 1. Je näher der Wert an 1 ist, desto

eher gibt es einen Zusammenhang. Der Wert nach Pearson gibt die Teststatistik an. Die Odds Ratio (OR) ist ein Maß für die Effektstärke und gibt die Stärke des Zusammenhangs an. Für $OR > 1$ erhöht das Vorhandensein des einen Merkmals die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des anderen Merkmals. Für $OR < 1$ senkt das Vorhandensein des einen Merkmals die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des anderen Merkmals. Die OR gibt jedoch keine Kausalität an. Mehrere Variablen wurden mittels Analysis of Variance/Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanzen innerhalb der Gruppe überprüft.

Von der Entbindungswoche und dem Alter der Patientinnen bei Entbindungstermin wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) berechnet und ggf. die Mittelwerte mittels ANOVA, post hoc Test mit dem Korrekturfaktor nach Sidak oder dem t-Test verglichen und auf Signifikanz überprüft. Der T-Wert gibt die Größe der Differenz geteilt durch die Streuung wieder. Je größer der T-Wert, desto eher kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Der Wert df gibt die Freiheitsgrade an. Cohen d gibt die Effektstärke eines gemessenen Unterschieds zwischen zwei Gruppen an. Von 0 bis 0,2 gibt es keinen bzw. sehr geringen Effekt, ab 0,8 ist es ein starker Effekt.

Der F-Wert in ANOVA stellt die Prüfgröße der Varianz dar. Er ergibt sich aus dem Quotienten der mittleren Quadratsummen der Varianz zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen. Je größer der F-Wert, desto eher gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ω^2 ist ein Maß für die Effektgröße und schätzt die Varianz bestimmter Variablen, vorallem bei kleinen Stichproben. Ω^2 kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Eine kleine Effektgröße wird mit 0,01, eine mittlere Effektgröße mit 0,06 und eine große Effektgröße mit 0,14 angegeben. Größere Effektgrößen erfordern kleinere Stichprobengrößen, kleinere Effektgrößen hingegen größere Stichprobengrößen.

Die Signifikanz wird stets auf dem Signifikanzniveau $p < 0.05$ angegeben. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein gefundener Unterschied nur zufällig ist.

2.3.1 Skalenniveau

Nominal:

- Kategorie (Kontrollpatientinnen/Rheumapatientinnen)
- Geburtszeitpunkt (Frühgeburt, zeitgerechte Geburt (ZG), Übertragung)
- Anzahl (Einling, Zwilling, Drilling)
- Geschlecht Kind (männlich/weiblich)
- Erkrankungen (RA, SpA, SLE, SJS, SSc, MB, AAV, APS, FMF, Andere)
- Erkrankungsgruppen (ERG, Kollagenosen, Vaskulitiden, autoinflammatorische Erkrankungen)
- Prednisolonäquivalentgabe (ja/nein)
- HCQ-Gabe (ja/nein)
- NMH-Prophylaxe (ja/nein)
- Therapeutische Antikoagulation (ja/nein)
- Frühgeburt (ja/nein)
- Schwangerschaftskomplikationen (GDM, Präeklampsie, HTN, HELLP, Eklampsie)
- Vorangegangener Abort (ja/nein)
- Gruppierung der Daten bei Entbindung (2013-2017/2018-2022)
- **Test:** Chi- Quadrat- Test, für kleine Zellgrößen <5: exakter Test nach Fisher

Ordinal:

- Kategorie Altersklassen (<30 J./30-35 J./>35 J.)
- **Test:** Mann-Whitney-U- Test

Metrisch:

- Aborte in Vorgeschichte (Anzahl)
- Prednisolonäquivalentdosis in mg
- HCQ- Dosis in mg
- Alter der Mutter bei Entbindung
- Entbindungswoche
- **Test:** ANOVA, Post hoc mit Korrektur nach Sidak oder T-Test

2.4 Sonstiges

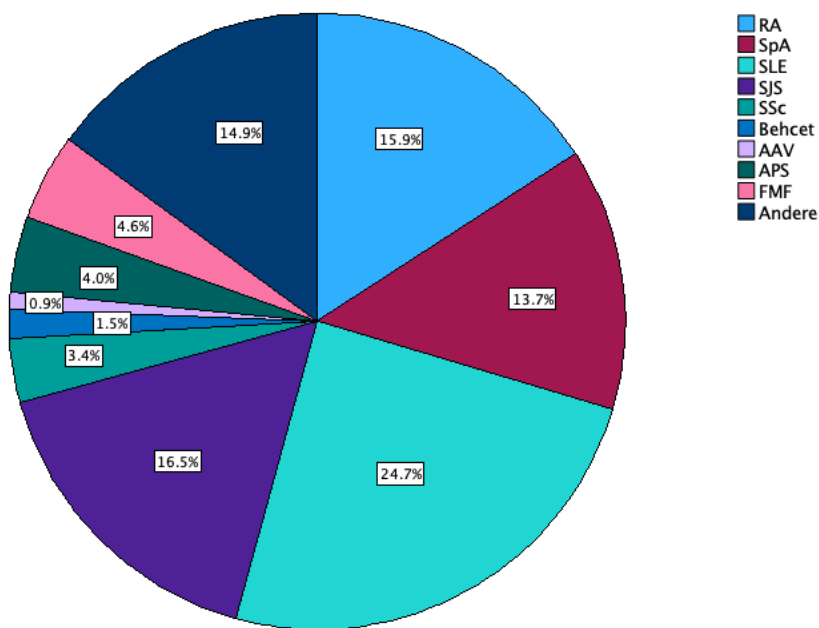
Die Dissertationsschrift wurde mithilfe des Textverarbeitungsprogramms Microsoft Word verfasst und das Literaturverzeichnis durch Anwendung des Literaturverwaltungsprogramms EndNote (Version 29.0.0) erstellt. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 29. Vor Beginn der Studie wurden der Ethikkommission die Unterlagen der geplanten Studie vorgelegt (Nr. 450/2013BO2 und 095/2023BO2). Es bestanden seitens der Ethikkommission keine Einwände. Die untersuchten Patientinnen wurden über die Studie informiert und erhielten eine Einverständniserklärung, die wir unterschrieben zurückerhielten.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des gesamten Kollektivs

Im ersten Teil der Auswertung wurde das Patientinnenkollektiv und das der Kontrollpatientinnen deskriptiv dargestellt.

Den größten Anteil an Erkrankungen im Patientinnenkollektiv nahm die Kollagenose SLE ein. Auch das SJS fand sich häufig unter den Patientinnen sowie die RA und SpA. Das primäre APS, die SSc, das FMF sowie alle Vaskulitiden kamen selten vor. Unter „anderen Erkrankungen“ wurden folgende zusammengefasst: Dermatomyositis, Myositis, Mixed connective tissue diseases (MCTD), undifferenzierte Kollagenosen, nicht weiter spezifizierte Vaskulitiden, Sarkoidose, Adult-onset Still's Disease, Common variable immunodeficiency-Syndrom.



Anmerkung: RA: Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritis; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; Behcet: Morbus Behcet; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; APS: Antiphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere: Dermatomyositis, Myositis, Mixed connective tissue diseases, undifferenzierte Kollagenosen, nicht weiter spezifizierete Vaskulitiden, Sarkoidose, Adult-onset Still's Disease, Common variable immunodeficiency-Syndrom

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen im Patientinnenkollektiv

Um größere Stichproben zu erhalten, wurden die einzelnen Erkrankungen zu Erkrankungsgruppen zusammengefasst. Zu den ERG gehören die RA und die SpA. Der SLE, das SJS, die SSc und die Gerinnungsstörung APS wurden zur Gruppe der Kollagenosen zusammengefügt. Zu den Vaskulitiden zählen der Morbus Behcet und die AAV. Das FMF gehört zur Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen.

Unter den Erkrankungsgruppen waren am häufigsten Kollagenosen vertreten, gefolgt von ERG. Autoinflammatorische Erkrankungen und Vaskulitiden kamen nur sehr selten vor. Anteilmäßig verteilen sich die Erkrankungsgruppen wie in Abbildung 3 dargestellt über das Patientinnenkollektiv.

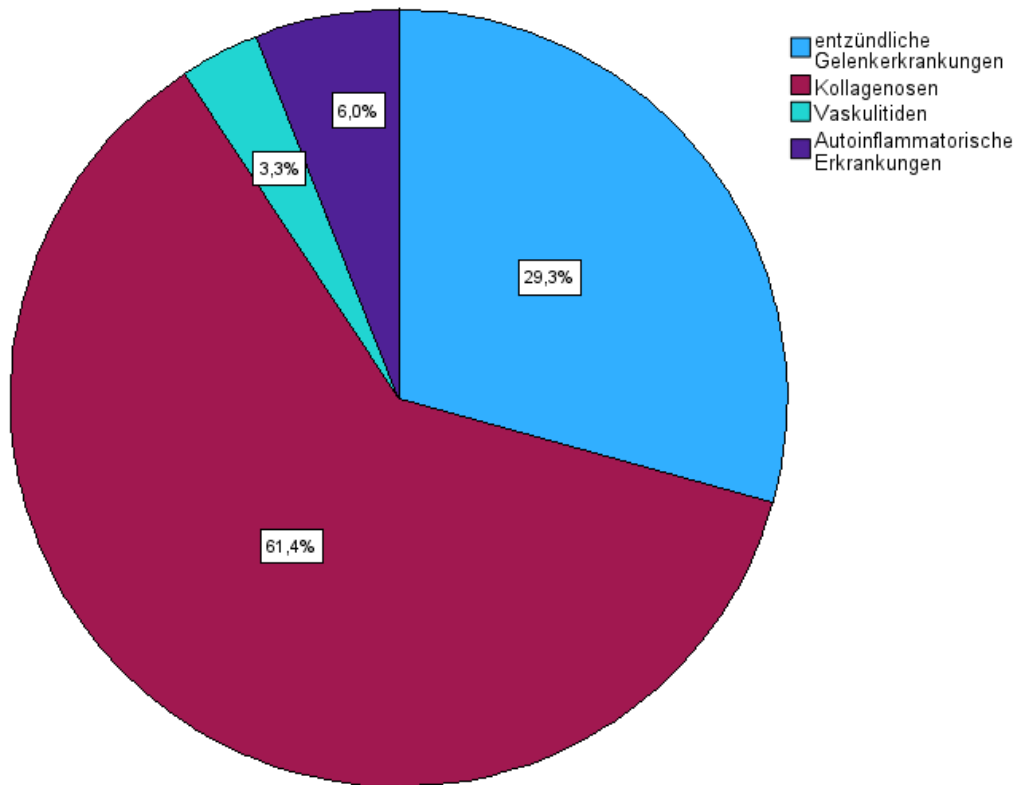


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsgruppen im Patientinnenkollektiv

Tabelle 2 fasst die Häufigkeit und genauen Anzahlen der Erkrankungen und Erkrankungsgruppen im Patientinnenkollektiv nochmal zusammen.

Die teilweise geringen Fallzahlen müssen in der Auswertung und bei der Signifikanztestung auf Frühgeburtlichkeit unter den Erkrankungen und Erkrankungsgruppen berücksichtigt werden, da hier eine Aussage aufgrund der geringen Stichprobe nur eingeschränkt möglich war.

Tabelle 2: Verteilung der Rheumapatientinnen auf die Erkrankungen und Erkrankungsgruppen

Erkrankungsgruppe	Erkrankung	Anzahl	% in Gruppe	% über Alle
entzündliche Gelenkerkrankungen	RA	52	53,6%	15,9%
	SpA	45	46,4%	13,7%
	Gesamt	97	100,0%	29,6%
Kollagenosen	SLE	81	40,9%	24,7%
	SJS	54	27,3%	16,5%
	SSc	11	5,6%	3,4%
	APS	13	6,6%	4,0%
	Andere	39	19,7%	12,0%
	Gesamt	198	100,0%	60,6%
Vaskulitiden	Behcet	5	45,5%	1,5%
	AAV	3	27,3%	0,9%
	Andere	3	27,3%	0,9%
	Gesamt	11	100,0%	3,4%
Autoinflammatorische Erkrankungen	FMF	15	78,9%	4,6%
	Andere	4	21,1%	1,2%
	Gesamt	19	100,0%	5,8%
Gesamt Alle		325	-	100,0%

Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritiden; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; Behcet: Morbus Behcet; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere Kollagenosen: Dermatomyositis/Myositis, Mixed connective tissue diseases, undifferenzierte Kollagenosen; Andere Vaskulitiden: nicht spezifizierte Vaskulitiden; Andere autoinflammatorische Erkrankungen: Sarkoidose, Adult-onset Still's Disease

Die Altersverteilung bei Entbindung wurde für beide Kohorten ausgewertet. Sie war, wie in Abbildung 4 ersichtlich, in beiden Kollektiven normalverteilt. Bei den Kontrollpatientinnen waren die meisten Frauen bei Entbindung 33 Jahre alt, bei den Rheumapatientinnen 34 Jahre alt.

Das mittlere Alter der Kontrollkohorte bei Entbindung lag bei $31,3 \pm 4,5$ Jahren (Range: 17-43), bei den Rheumapatientinnen lag es bei $32,0 \pm 4,4$ Jahren (Range: 17-42).

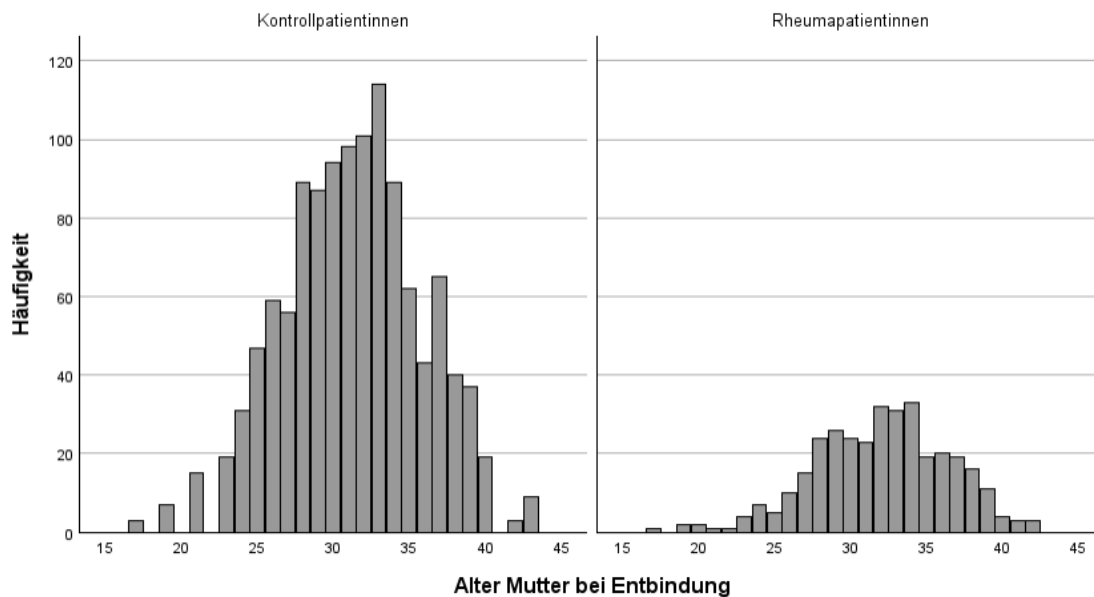


Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung bei Entbindung von Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

Zusätzlich wurden die Rheumapatientinnen und die Kontrollpatientinnen in die Altersgruppen <30 J., 30-35 J. und >35 J. aufgeteilt.

Bei den Kontrollpatientinnen befanden sich von 1187 Frauen 413 Frauen (34,8%) in der ersten Altersklasse, 558 Schwangere (47,0%) in der zweiten Altersklasse und 216 Schwangere (18,2%) in der dritten.

Von 336 Rheumapatientinnen waren 98 Patientinnen (29,2%) unter 30 J., 162 Frauen (48,2%) zwischen 30 und 35 J. und 76 Schwangere (22,8%) über 35 J.

Ebenso wurde das Geschlecht des Kindes für beide Kohorten erhoben. In der Kontrollgruppe (n=1183) wurden 619 Mädchen (52,3%) und 564 Jungen (47,7%), in der Kohorte der ERE (n=336) 180 Mädchen (53,6%) und 156 Jungen (46,4%) geboren.

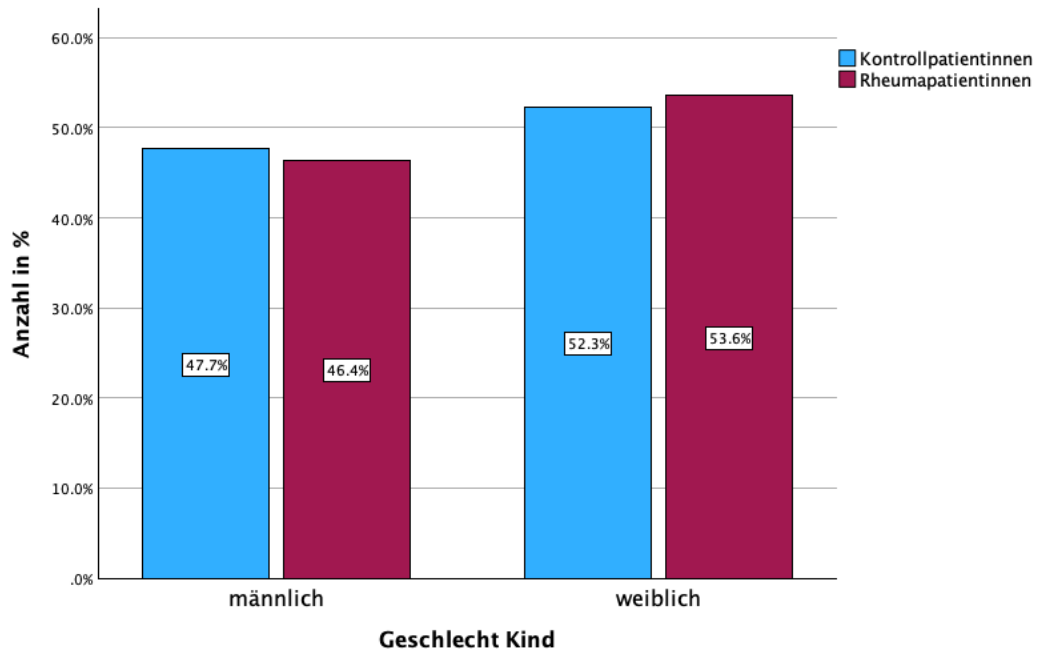
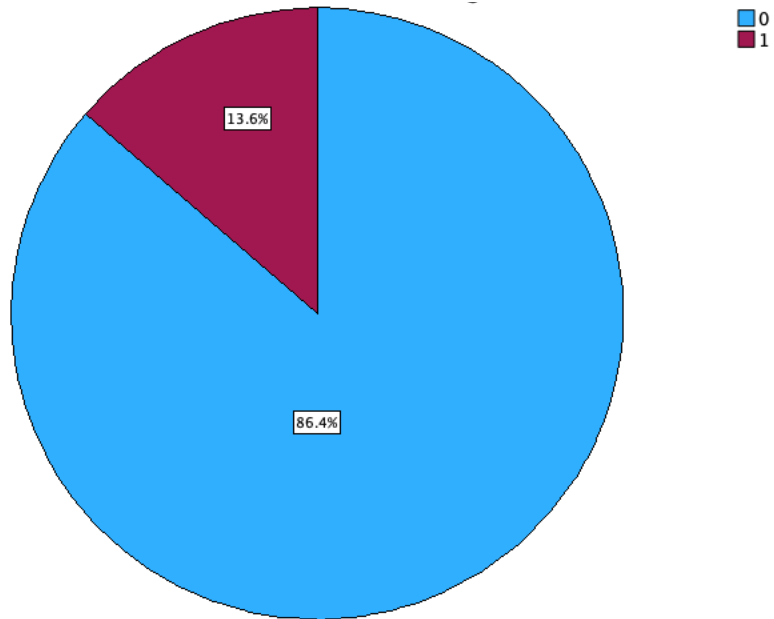


Abbildung 5: Häufigkeiten des Geschlechts des Kindes bei den Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

Auch Aborte in der Vorgeschichte wurden sowohl für die Kontrollpatientinnen als auch für die Rheumapatientinnen betrachtet.

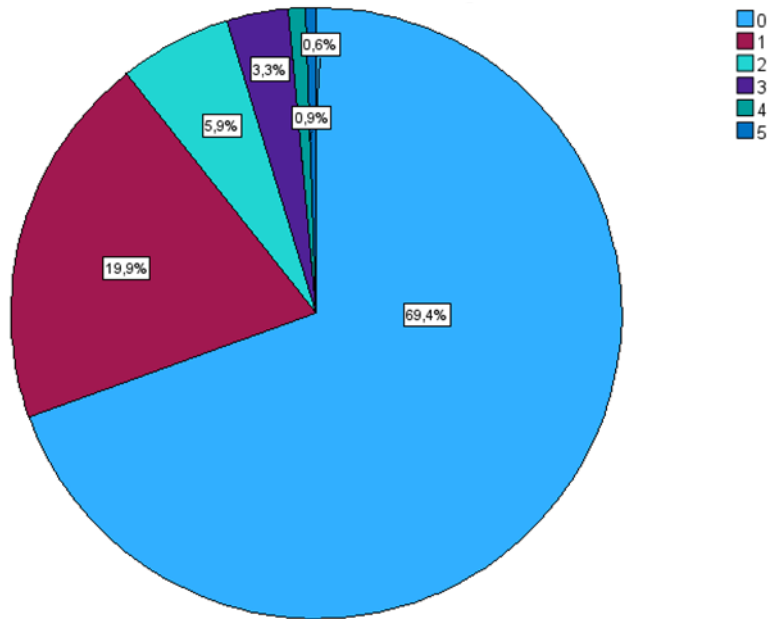
Die Kontrollpatientinnen hatten maximal einen Abort in der Vorgeschichte. Von 1187 Kontrollpatientinnen, bei denen vorangegangene Aborte erfasst wurden, hatten, wie in Abbildung 6 ersichtlich, 162 Frauen (13,6%) einen Abort in der Vorgeschichte, es gab im Mittel $0,14 \pm 0,343$ Aborte (Range 0-1).



Anmerkung: Anzahl der Aborte in Legende

Abbildung 6: Vorausgegangene Aborte bei Kontrollpatientinnen

Bei den Rheumapatientinnen wiesen von 337 Patientinnen, 30,6% (n=103) einen oder mehrere Aborte in der Vorgeschichte auf. Darunter hatten, wie in Abbildung 7 dargestellt, die meisten einen Abort (n=67, 19,9%), 20 Patientinnen hatten 2 Aborte (5,9%) und einzelne 3 Aborte oder mehr. Im Mittel hatten die Rheumapatientinnen $0,48 \pm 0,89$ Aborte (Range 0-5).



Anmerkung: Anzahl der Aborte in Legende

Abbildung 7: Vorausgegangene Aborte bei Rheumapatientinnen

Die exakten Werte der vorangegangenen Aborte der einzelnen Erkrankungsgruppen können Tabelle 3 entnommen werden.

Nachfolgende Tabelle 3 fasst teilweise die vorangegangenen und weitere zusätzliche Charakteristika bezüglich Schwangerschaftsverlauf und -ausgang bei den Kontrollpatientinnen und den einzelnen Erkrankungsgruppen zusammen, die für die weitere Auswertung relevant sind. In der Tabelle 3 werden nur die Einlingsschwangerschaften betrachtet.

Bei den Medikamenten ist zu beachten, dass eine Patientin mehrere Medikamente einnehmen und deshalb mehrfach in der Häufigkeit enthalten sein kann. Die Anteile in Prozent geben daher den Anteil für einzelne Medikamente in jeder Erkrankungsgruppe an.

Tabelle 3: Charakteristika des Patientinnenkollektivs und des Kontrollkollektivs

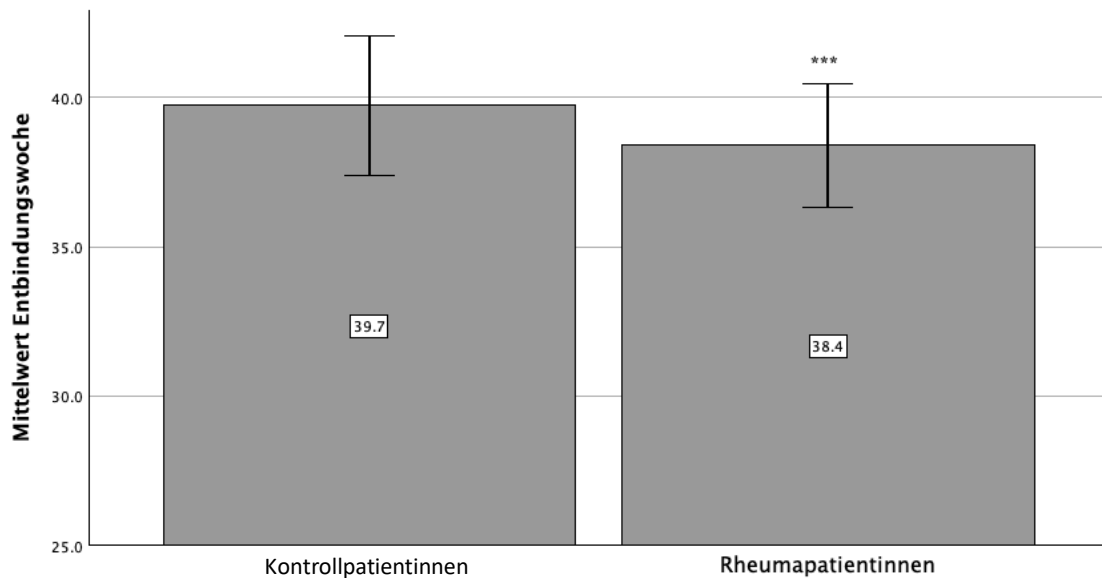
KI=95%	Kontrolle	Entzündliche Gelenkerkrankungen	Kollagenosen	Vaskulitiden	Auto-inflammatorische Erkrankungen	Gesamt	
Alter Mutter bei Entbindung [Jahre]	31.3±4.5 n=1187	31.8±4.5 n=97	32.1±4.4 n=203	33.9±4.6 n=11	30.4±4.2 n=19	31.4±4.5 n=1517	
Aborte in Vorgeschichte [Anzahl (%)]	0	1025 (86.4%)	78 (80.4%)	131 (64.5%)	8 (72.7%)	13 (68.4%)	1255 (82.7%)
	1	162 (13.6%)	13 (13.4%)	44 (21.7%)	2 (18.2%)	6 (31.6%)	227 (15.0%)
	2	0	2 (2.1%)	16 (7.9%)	1 (9.1%)	0	19 (1.3%)
	3	0	2 (2.1%)	9 (4.4%)	0	0	11 (0.7%)
	4	0	1 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	3 (0.2%)
	5	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.1%)
Medikament [Anzahl (%)]	GC	-	40 (41.2%)	75 (36.9%)	6 (54.5%)	3 (15.8%)	124 (8.2%)
	HCQ	-	8 (8.2%)	128 (63.1%)	0	0	136 (9.0%)
	ASS	-	14 (14.4%)	121 (59.6%)	1 (9.1%)	4 (21.1%)	140 (9.2%)
Prophylaktische Antikoagulation [Anzahl (%)]	-	8 (8.2%)	53 (26.2%)	3 (27.3%)	0	64 (19.5%)	
Therapeutische volle Antikoagulation [Anzahl (%)]	-	0	11 (5.4%)	1 (9.1%)	0	12 (3.6%)	
Geburtszeitpunkt	Frühgeburt	85 (7.2%)	10 (10.3%)	33 (16.3%)	2 (18.2%)	3 (15.8%)	133 (8.8%)
	Zeitgerecht	1077 (91.3%)	85 (87.6%)	170 (83.7%)	8 (72.7%)	15 (78.9%)	1355 (89.8%)
	Übertragung	17 (1.4%)	2 (2.1%)	0	1 (9.1%)	1 (5.3%)	21 (1.4%)
	Gesamt	1179	97	203	11	19	1509

Anmerkung: n: Anzahl; Kontrolle: Kontrollpatientinnen; GC: Glucocorticoide; HCQ: Hydroxychloroquin; ASS: Acetylsalicylsäure; Frühgeburt war definiert als Entbindung <37. SSW, zeitgerechte Geburt als Entbindung zwischen 37. SSW und 42. SSW und Übertragung als Entbindung >42. SSW; KI: Konfidenzintervall; KI=95% für Standardabweichung beim Alter der Mutter bei Entbindung

3.2 Risikoanalyse auf Frühgeburtslichkeit nach

Patientinnencharakteristika

Bevor die Geburtszeitpunkte zur besseren Auswertung in die Kategorien Frühgeburt, zeitgerechte Geburt und Übertragung kategorisiert wurden, wurde der Geburtszeitpunkt anhand der mittleren Entbindungswoche graphisch in Abbildung 8 dargestellt und zwischen den Kontrollpatientinnen und allen Rheumapatientinnen verglichen.

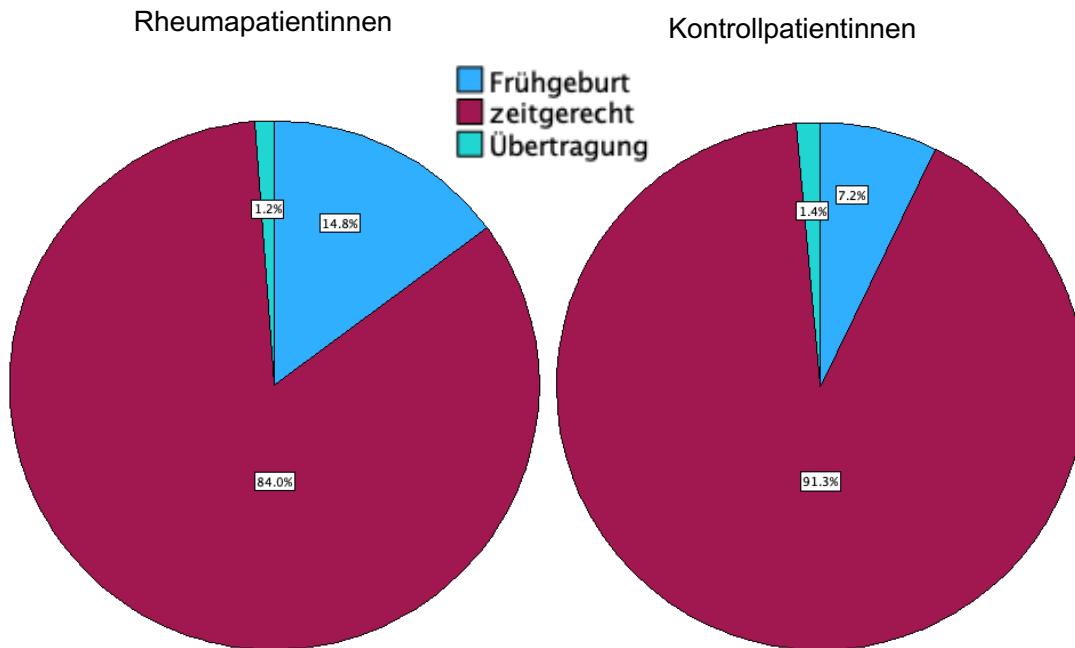


Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte
 Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; Fehlerbalken +/- eine Standardabweichung

Abbildung 8: Mittlere Entbindungswoche aller Kontrollpatientinnen und aller Patientinnen mit rheumatologisch-entzündlicher Gelenkerkrankung

Wie in Abbildung 8 zu sehen, unterschied sich der mittlere Entbindungszeitpunkt signifikant zwischen der Kontrollkohorte und den Rheumapatientinnen ($p < 0.001$, $T = 9.433$, $df = 598.195$, Cohen's $d = 0.583$; $KI_{95\%} = \{0.460; 0.706\}$), d.h. Rheumapatientinnen gebären im Durchschnitt früher als die Kontrollpatientinnen. Die Mittelwerte der beiden Gruppen lagen jedoch im Normbereich und entsprachen einer zeitgerechten Geburt.

In Abbildung 9 wurde der Geburtszeitpunkt bei Rheumapatientinnen und Kontrollpatientinnen in die Kategorien Frühgeburt, zeitgerechte Geburt und Übertragung kategorisiert und anhand dieser Kategorien betrachtet. Das besondere Augenmerk lag hierbei auf den Frühgeburten.



Anmerkung: Frühgeburt war definiert als Entbindung <37. SSW, zeitgerechte Geburt als Entbindung zwischen 37. SSW und 42. SSW und Übertragung als Entbindung >42. SSW.

Abbildung 9: Geburtsausgang der Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen nach Zeitpunkt der Entbindung.

Von den 337 erfassten Rheumapatientinnen, kam es bei 50 Frauen (14,8%) zu einer Frühgeburt, bei 283 Frauen (84,0%) zu einer ZG, bei 4 Patientinnen (1,2%) zu einer Übertragung.

Von den 1179 Kontrollpatientinnen mit bekanntem Geburtszeitpunkt hatten 85 Patientinnen (7,2%) eine Frühgeburt, 1077 Frauen (91,3%) entbanden zeitgerecht und 17 Schwangere (1,4%) hatten übertragen.

Beim Kontrollkollektiv traten Frühgeburten nur halb so oft auf, dafür kam es der Anzahl nach öfter zu einer zeitgerechten Geburt und zu einer Übertragung.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass es bei Rheumapatientinnen signifikant häufiger ($p < 0.001$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=18.796, phi-Wert=0.111; OR: 2.242; KI95%={1.545;3.255}) zu Frühgeburten kam. Die Chance als Rheumapatientin eine Frühgeburt zu haben war doppelt so groß.

3.2.1 Kategorisierung der Frühgeburten

Nachfolgend wurden die Frühgeburten nochmal genauer betrachtet und analysiert. Evaluiert wurde die Art der Frühgeburt und ob es einen Zusammenhang mit bestimmten Rheumaerkrankungen, dem Alter und einer Prednisolonäquivalenteinnahme gab. Da nicht bei allen der exakte Zeitpunkt der Entbindung in Form von Schwangerschaftswoche plus Schwangerschaftstage festgehalten wurde, sondern bei einigen nur die allgemeine Schwangerschaftswoche und ob es sich um eine Frühgeburt, zeitgerechte Geburt oder Übertragung handelte, war die Kohorte dieser Statistik etwas kleiner als in Tabelle 3 beschrieben.

Sowohl bei den Rheumapatientinnen als auch bei den Kontrollpatientinnen kam es numerisch am häufigsten zu einer späten Frühgeburt, alle anderen Arten traten sehr selten auf. Späte Frühgeburten traten bei Rheumapatientinnen signifikant häufiger auf ($p < 0.001$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=18.992, phi-Wert=0.112; OR: 2.601; KI95%={1.669;4.053}). Bei den anderen Frühgeburtenarten ergaben sich aufgrund der geringen Stichprobengröße keine signifikanten Unterschiede. Extreme Frühgeburten traten bei Rheumapatientinnen prozentual häufiger auf, sehr frühe Frühgeburten waren bei den Kontrollpatientinnen prozentual häufiger. Die genauen Zahlen können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

Art der Frühgeburt	Kontrolle	Rheuma
Extrem	7 (0.6%)	3 (0.9%)
Sehr früh	13 (1.1%)	3 (0.9%)
Moderat	10 (0.8%)	3 (0.9%)
Spät	52 (4,4%)	36 (10.7%)

Anmerkung: Extrem: <28. SSW; sehr früh: 28.-32. SSW; moderat: 32.-34. SSW; spät: 34.-37. SSW; SSW: Schwangerschaftswoche; Kontrolle: Kontrollpatientinnen; [Anzahl (%]): Anzahl im Kollektiv und Häufigkeiten der Frühgeburten im Kontrollkollektiv und bei Rheumapatientinnen.

Wie in Tabelle 5 ersichtlich, traten extreme und sehr frühe Frühgeburten nur beim APS und bei anderen Erkrankungen auf. Moderate Frühgeburten verteilten sich auf die Kollagenosen SLE, SSc und die autoinflammatorische Erkrankung FMF. Späte Frühgeburten verteilten sich über alle Erkrankungen. Bei einer AAV und einem FMF traten keine späten Frühgeburten auf, prozentual am öftesten traten sie beim SLE, der SSc und dem MB auf.

Tabelle 5: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei einzelnen Rheumaerkrankungen

Art FG	RA	SpA	SLE	SJS	SSc	MB	AAV	APS	FMF	Andere
Extrem	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (4.1)
Sehr früh	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0
Moderat	0	0	1 (1.2)	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (6.7)	0
Spät	5 (9.4)	4 (8.9)	11 (13.6)	6 (11.1)	2 (18.2)	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	4 (8.2)

Anmerkung: FG: Frühgeburt; Extrem: <28. SSW; sehr früh: 28.-32. SSW; Moderat: 32.-34. SSW; spät: 34.-37. SSW; SSW: Schwangerschaftswoche; RA; Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritiden; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; MB: Morbus Behcet; APS: Antiphospholipidsyndrom; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere: Andere Erkrankungen; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten von allen Geburten in jeder Erkrankung.

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Frühgeburten in den unterschiedlichen Altersklassen. In allen drei Altersklassen trat jeweils eine extreme Frühgeburt auf. Sehr frühe Frühgeburten traten ausschließlich in der Altersklasse der 30-35-Jährigen auf, moderate Frühgeburten fanden sich in der Altersklasse der 30-35-Jährigen und der >35-Jährigen. Die Verteilung der späten Frühgeburten war über alle drei Altersklassen ähnlich. Durch die geringe Stichprobengröße konnten keine Unterschiede der Art der Frühgeburten zwischen den Altersklassen gefunden werden.

Tabelle 6: Häufigkeiten der Frühgeburtenart in den Altersklassen bei Rheumapatientinnen

Art der FG	<30 J.	30-35 J.	>35 J.
Extrem	1 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)
Sehr früh	0	3 (1.9%)	0
Moderat	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
Spät	11 (11.1%)	15 (9.3%)	10 (13.2%)

Anmerkung: FG: Frühgeburt; Extrem: <28. SSW; sehr früh: 28.-32. SSW; Moderat: 32.-34. SSW; spät: 34.-37. SSW; SSW: Schwangerschaftswoche; J.: Jahre; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten in jeder Altersklasse

Es gab keine Fälle von extremen und sehr frühen Frühgeburten nach einer Prednisolonäquivalentgabe. Nach einer Prednisolonäquivalentgabe traten bei 1,6% (n=2) der Rheumapatientinnen eine moderate Frühgeburt und bei 10,7% (n=13) der Rheumapatientinnen eine späte Frühgeburt auf. Auf Frühgeburten, ohne Differenzierung der Art der Frühgeburt, nach einer GC-Gabe wird in Kapitel 3.2.7.1 genauer eingegangen.

3.2.2 Mehrlingsschwangerschaften

Bei der separaten Analyse der Mehrlingsschwangerschaften, die nur in diesem Kapitel betrachtet werden, fiel bei Rheumapatientinnen auf, dass es bei den untersuchten 7 Zwillingschwangerschaften bei 5 Schwangerschaften (71,4%) zu einer Frühgeburt kam. Bei den Frühgeburten handelte es sich um moderate und späte. Die beiden anderen Geburten fanden zeitgerecht statt. Die Drillingschwangerschaft endete in einer moderaten Frühgeburt (vgl. Tabelle 7). Bei den Kontrollpatientinnen endeten 18 der 31 Zwillingschwangerschaften (60,7%) und alle 3 Drillingschwangerschaften in einer Frühgeburt. Die übrigen 12 Zwillingschwangerschaften wurden zeitgerecht entbunden (vgl. Tabelle 7). Sowohl bei den Kontrollpatientinnen als auch bei den Rheumapatientinnen endeten Mehrlingsschwangerschaften meistens in einer Frühgeburt. Zu einer Übertragung kam es weder bei den Kontrollpatientinnen noch bei den Rheumapatientinnen.

Sowohl bei den Rheumapatientinnen als auch bei den Kontrollpatientinnen wurden alle Drillingschwangerschaften mit einer Sectio entbunden. Bei den Rheumapatientinnen wurden zusätzlich 6 der 7 Zwillingschwangerschaften per Sectio entbunden, darunter alle Schwangerschaften, die in einer Frühgeburt endeten. Bei den Kontrollpatientinnen wurden 13 der 18 Mehrlingsschwangerschaften, die in einer Frühgeburt endeten, per Sectio entbunden, 5 Zwillingspaare kamen spontan zu früh zur Welt. Von den 13 Zwillingschwangerschaften, die zeitgerecht entbunden wurden, wurden 11 per Sectio beendet und 2 mit einer spontanen Geburt.

Bei der Drillingschwangerschaft der Rheumapatientin trat eine Präeklampsie auf, die Erkrankung der Mutter war eine Kollagenose und das Alter lag bei 31 Jahren.

Alle 5 Rheumapatientinnen mit einer Zwillingschwangerschaft, die in einer Frühgeburt endete, litten unter einer Kollagenose. Eine Rheumapatientin war 29 Jahre alt, und jeweils 2 Patientinnen 33 Jahre und 36 Jahre alt. Bei den Zwillingschwangerschaften der Rheumapatientinnen, die in einer Frühgeburt endeten, trat bei einer Patientin eine Präeklampsie auf und bei einer eine Eklampsie. Für die anderen Zwillingschwangerschaften wurden keine Schwangerschaftskomplikationen erfasst. Zwei Rheumapatientinnen hatten bereits einen Abort in der Vorgeschichte.

Die Betrachtung der Kontrollpatientinnen mit den 3 Drillingschwangerschaften ergab, dass keine dieser Kontrollpatientinnen unter einer Schwangerschaftskomplikation litt, eine Frau 26 Jahre, eine Frau 29 Jahre und eine Frau 32 Jahre alt war und eine Kontrollpatientin bereits einen Abort in der Vorgeschichte hatte.

Bei der Analyse der Kontrollpatientinnen mit einer Zwillingschwangerschaft, die in einer Frühgeburt endete, liegt die Altersspanne zwischen 24 Jahren und 37 Jahren. 8 Frauen waren unter 30 Jahre alt, 11 Frauen waren 30 Jahre alt oder älter. 3 Frauen hatten bereits einen Abort in der Vorgeschichte. Als Schwangerschaftskomplikationen trat bei einer Kontrollpatientin ein GDM, bei einer eine Präeklampsie und bei einer ein HELLP-Syndrom auf.

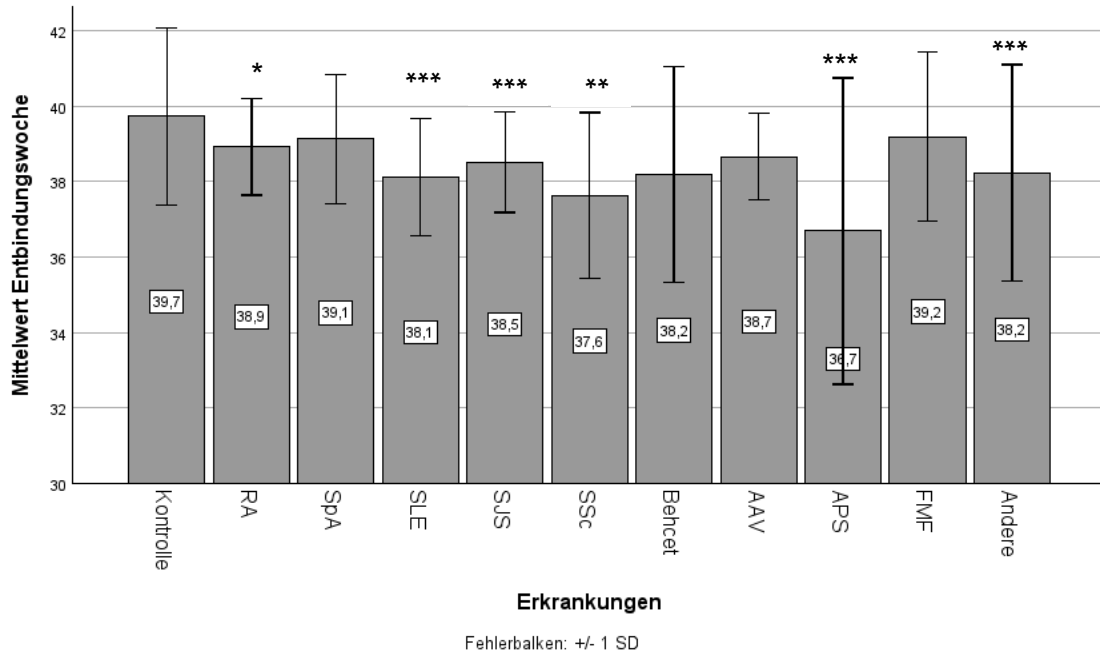
Tabelle 7: Häufigkeiten der Frühgeburtenart bei Mehrlingsschwangerschaften bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

Art der FG	Zwillinge	Drillinge	Zwillinge	Drillinge
	Kontrolle	Kontrolle	Rheuma	Rheuma
Extrem	1 (3.2%)	0	0	0
Sehr früh	1 (3.2%)	1 (33.3%)	0	0
Moderat	2 (6.5%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (100.0%)
Spät	14 (45.2%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0
Zeitgerecht	13 (41.9%)	0	2 (28.6%)	0
Übertragung	0	0	0	0

Anmerkung: FG: Frühgeburt; Extrem: <28. SSW; sehr früh: 28.-32. SSW; Moderat: 32.-34. SSW; spät: 34.-37. SSW; zeitgerecht: 37.-42. SSW; Übertragung: >42.SSW; SSW: Schwangerschaftswoche; Kontrolle: Kontrollpatientinnen; [Anzahl (%): Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen bei Mehrlingsschwangerschaften

3.2.3 Rheumatologische Erkrankungen

Nachfolgend wurde die mittlere Entbindungswoche bei den unterschiedlichen Erkrankungen analysiert und mit den Kontrollpatientinnen verglichen. Anschließend wurde die Frühgeburtenhäufigkeit bei den Erkrankungen betrachtet und auch diese mit den Kontrollpatientinnen verglichen.



Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte
 Signifikanzniveau: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; SD: Standardabweichung; Fehlerbalken: +/-
 eine Standardabweichung; RA; Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritiden; SLE:
 Systemischer Lupus Erythematoses, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose;
 Behcet: Morbus Behcet; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden; APS: Antiphospholipidsyndrom;
 FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere: Andere Erkrankungen

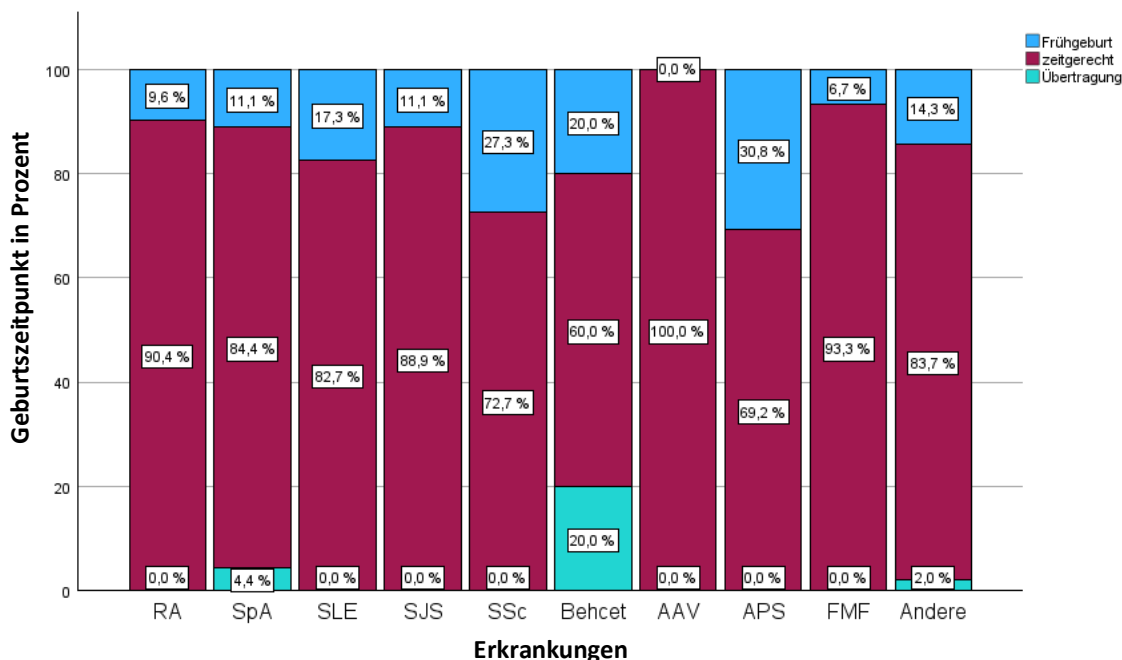
Abbildung 10: Mittlere Entbindungswoche aufgeteilt nach Erkrankungen und bei den Kontrollpatientinnen

Abbildung 10 kann entnommen werden, dass die Werte der mittleren Entbindungswoche bei allen Erkrankungen, bis auf das primäre APS, im Normbereich lagen. Beim APS entsprach die mittlere Entbindungswoche mit 36,7 Wochen einer Frühgeburt.

Für die mittlere Entbindungswoche bei RA im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen (39,7 Wochen) ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.013$, $F(1,1237) = 6.171$, $\Omega^2 = 0.004$). Ebenso ergaben sich signifikante Unterschiede für die mittlere Entbindungswoche im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen beim SLE ($p < 0.001$, $F(1,1265) = 36.643$, $\Omega^2 = 0.027$), dem SJS ($p < 0.001$, $F(1,1239) = 14.340$, $\Omega^2 = 0.011$), der SSc ($p = 0.003$, $F(1,1196) = 8.740$, $\Omega^2 = 0.006$), dem APS ($p < 0.001$, $F(1,1198) = 21.213$, $\Omega^2 = 0.017$) und für andere Erkrankungen ($p < 0.001$, $F(1,1235) = 18.658$,

Omega²=0.014). Für die SpA, den MB, die AAV und das FMF ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

In Abbildung 11 werden die Geburtszeitpunkte bei den verschiedenen Erkrankungen graphisch dargestellt.



Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45); SLE: Systemischer Lupus Erythematodes (n=81), SJS: Sjögren Syndrom (n=54); SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15); Andere: Andere Erkrankungen (n=49); Frühgeburt Geburt <37.SSW; zeitgerecht: 37.-42. SSW; Übertragung: >42.SSW; SSW: Schwangerschaftswoche

Abbildung 11: Häufigkeiten der Geburtszeitpunkte in Prozent aufgeteilt nach Erkrankungen

Abbildung 11 zeigt, dass die Frühgeburtenraten bei den meisten Erkrankungen nur geringfügig voneinander abwichen und es keine ersichtlichen großen Unterschiede gab. Das APS und FMF hingegen hatten einen höheren bzw. deutlich geringeren Frühgeburtenanteil. Beim APS kam es bei 30,8% zu einer Frühgeburt und beim FMF nur bei 5,9%, was einen großen Unterschied darstellt. Aus diesem Grund wurde ein allgemeiner Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der alle Erkrankungen erfasste und miteinander verglich und überprüfte, ob es

insgesamt statistisch relevante Unterschiede gab. Der Test gab eine Evidenz, dass Paare nicht weiter verglichen werden müssen. Der Chi-Quadrat-Test lieferte kein signifikantes Ergebnis zwischen den einzelnen Erkrankungen ($p=0.509$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert =8.250, phi-Wert=0.154), weshalb keine weiteren gesonderten Tests folgten.

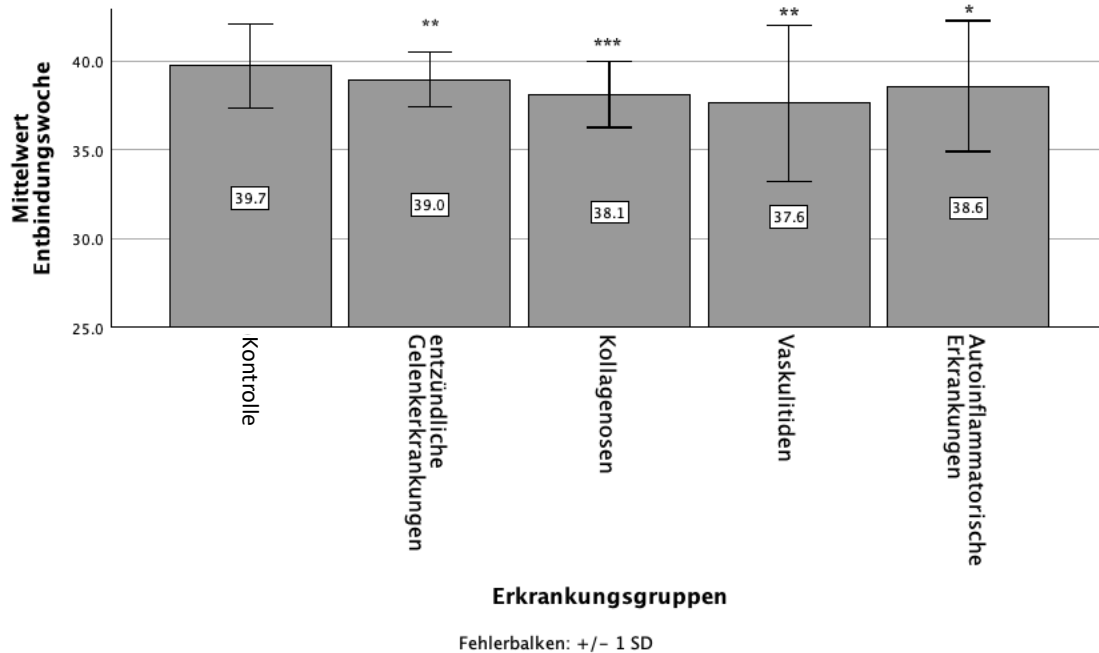
Anschließend wurden die einzelnen Erkrankungen mit den Kontrollpatientinnen verglichen, diesmal bezogen auf die Frühgeburtlichkeit.

Für die Chi-Quadrat-Tests wurden bei SLE-Patientinnen ($p=0.001$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=10.625, phi-Wert=0.092, OR: 2.689; KI95%={1.451;4.983}), SSc-Patientinnen ($p=0.011$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=6.406, phi-Wert=0.073, OR: 4.826; KI95%={1.257;18.527}) und APS-Patientinnen ($p=0.001$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert 10.330, phi-Wert=0.093, OR: 5.720; KI95%=1.726;18.959) signifikante Unterschiede in der Frühgeburtlichkeit im Vergleich zur Kontrollkohorte gefunden.

Bei den Frühgeburtenhäufigkeiten der anderen Erkrankungen ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

3.2.4 Rheumatologische Erkrankungsgruppen

Nachfolgend wurden in Abbildung 12 die mittleren Entbindungswochen bei den verschiedenen Erkrankungsgruppen dargestellt und im Anschluss mit der mittleren Entbindungswoche der Kontrollpatientinnen verglichen.

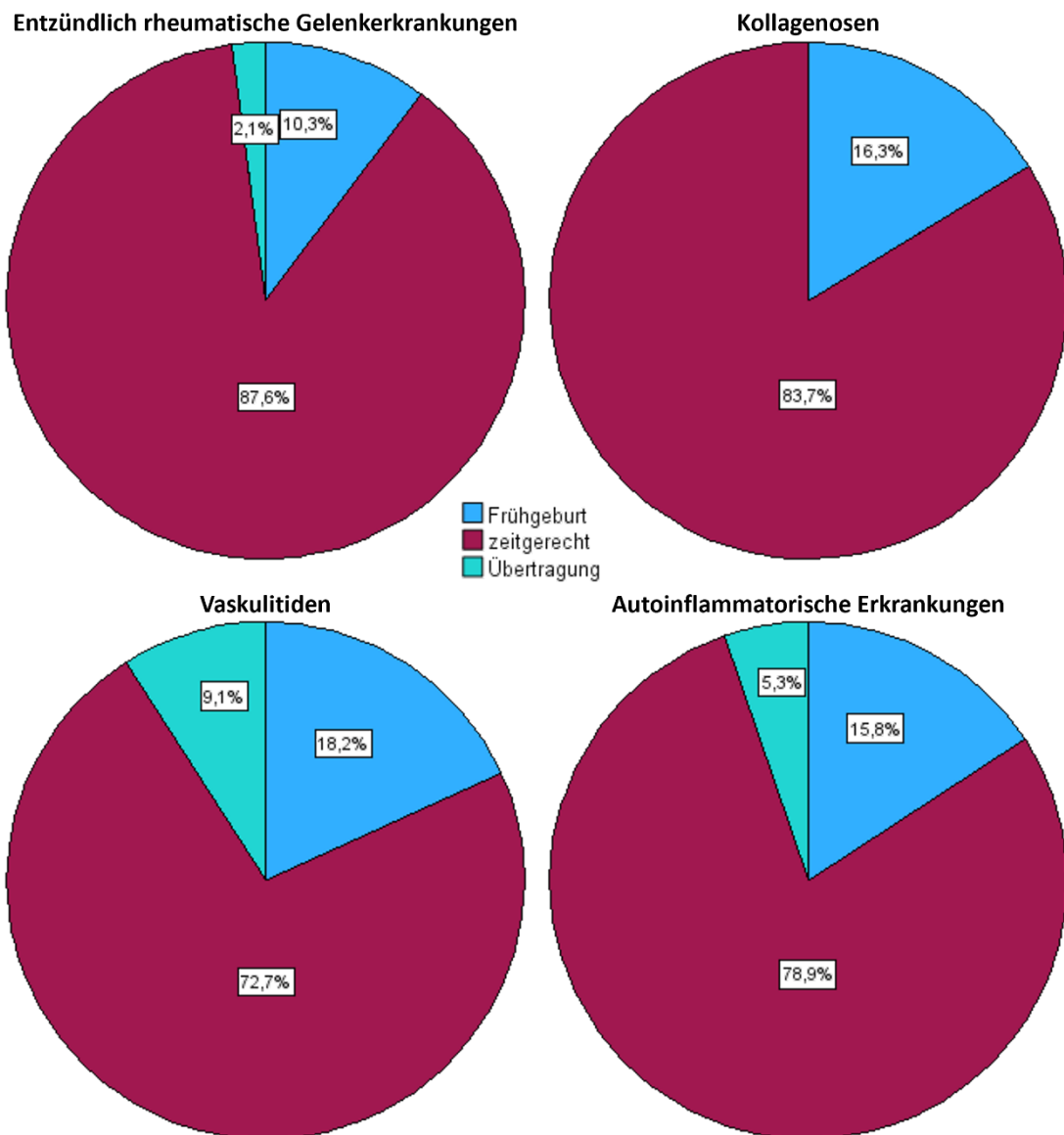


Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte
 Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; SD: Standardabweichung, Fehlerbalken: +/- eine Standardabweichung

Abbildung 12: Mittlere Entbindungswoche in unterschiedlichen Erkrankungsgruppen bei Rheumapatientinnen und bei Kontrollkohorte

In jeder Erkrankungsgruppe lag die mittlere Entbindungswoche signifikant unter dem Mittelwert der Kontrollen. Patientinnen mit ERG entbanden durchschnittlich in der $39,0 \pm 1,5$ (Range: 34-43) Woche ($p = 0.003$, $F(1,1282) = 8.747$, $\Omega^2 = 0.006$), Kollagenosepatientinnen in der $38,1 \pm 1,9$ (Range: 27-41) Woche ($p < 0.001$, $F(1,1387) = 84.995$, $\Omega^2 = 0.057$), Vaskulitispatientinnen nach $37,6 \pm 4,4$ (Range: 26-42) Wochen ($p = 0.004$, $F(1,1196) = 8.552$, $\Omega^2 = 0.006$) und Patientinnen mit autoinflammatorischen Erkrankungen nach $38,6 \pm 3,8$ (Range: 26-42) Wochen ($p = 0.035$, $F(1,1204) = 4.446$, $\Omega^2 = 0.003$). Trotz der signifikanten Unterschiede lagen alle mittleren Entbindungszeitpunkte im Normbereich und entsprachen einer zeitgerechten Geburt (ZG).

Zusätzlich wurden die Anteile der Frühgeburten, zeitgerechten Geburten und Übertragungen in den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen und im Anschluss nur der Anteil der Frühgeburten vergleichend unter den Erkrankungsgruppen dargestellt. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 3 zu finden und werden nachfolgend graphisch dargestellt.



Anmerkung: als Frühgeburt war eine Geburt <37.SSW definiert, als zeitgerechte Geburt eine Geburt zwischen der 37. SSW bis 42. SSW, als Übertragung eine Geburt >42. SSW; SSW: Schwangerschaftswoche

Abbildung 13 : Geburtszeitpunkt nach Erkrankungsgruppen

In Abbildung 13 erkennt man, dass in allen Erkrankungsgruppen der größte Anteil die ZG war. Im Gegensatz zu allen anderen Erkrankungsgruppen gab es bei den Kollagenosen keine Übertragungen, der Anteil der Frühgeburten (n=33, 15,5%) war hoch.

Der Anteil an Frühgeburten war bei Vaskulitiden und Kollagenosen am höchsten und lag bei 15,4% und 15,5%. Bei ERG ist er am niedrigsten und lag bei 10,6%.

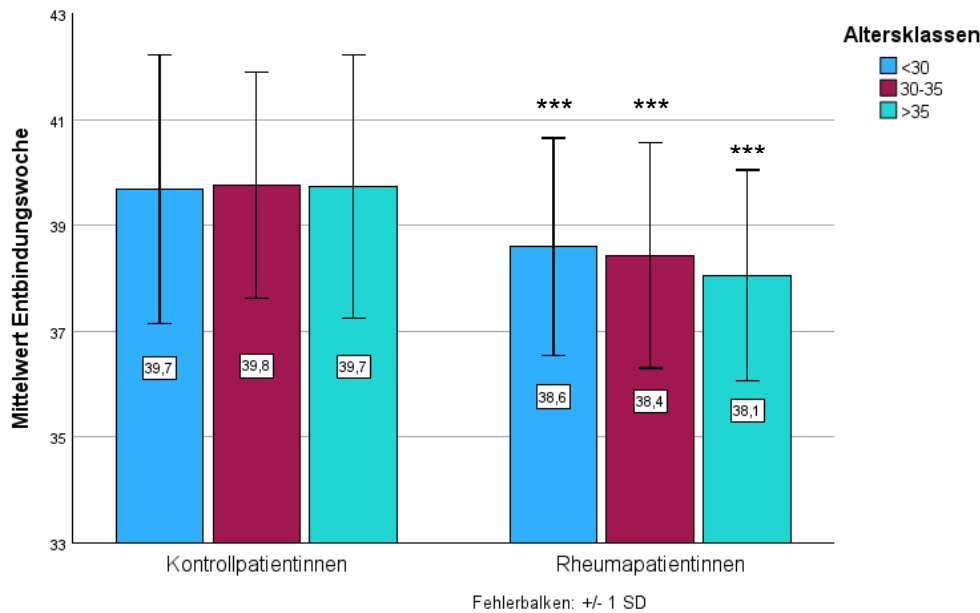
Allerdings war die Frühgeburtenrate bei allen Erkrankungsgruppen im ähnlichen Bereich und es kann angenommen werden, unter der Voraussetzung, dass keine Tests auf Signifikanz zwischen den einzelnen Erkrankungen gemacht wurden, dass es keine ersichtlichen großen Unterschiede gab. Um dies zu bestätigen, wurde, wie schon bei den Erkrankungen, ein allgemeiner Chi-Quadrat-Test gemacht, der alle Erkrankungsgruppen erfasst und vergleicht. Der Chi-Quadrat-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0.649$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=1.646, phi-Wert=0.068), weshalb keine gesonderten Tests folgten.

Der Vergleich der Frühgeburtenhäufigkeit zwischen den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen und Kontrollpatientinnen ergab nur für die Gruppe der Kollagenosen ein signifikantes Ergebnis ($p<0.001$, Pearson-Chi-Quadrat-Wert=18.150, phi-Wert=0.115, OR: 2.498; KI95%={1.620;3.853}). Bei den anderen Erkrankungsgruppen trat eine Frühgeburt nicht signifikant häufiger auf. Bei Vaskulitiden und autoinflammatorischen Erkrankungen könnte die geringe Stichprobengröße Grund hierfür sein.

3.2.5 Alter der Rheumapatientinnen und Kontrollpatientinnen

Die Altersverteilung beider Kohorten war normalverteilt. Das mittlere Alter der Kontrollkohorte bei Entbindung lag bei $31,3 \pm 4,5$ Jahren (Range: 17-43), bei den Rheumapatientinnen lag es bei $31,8 \pm 4,6$ Jahren (Range:17-44). Es lag im Rheumapatientinnenkollektiv signifikant ($p=0.025$, $T=-2.239$, $df=1595$, Cohen's $d=-0.128$) über dem des Kontrollkollektivs, d.h. die Rheumapatientinnen sind in diesem Kollektiv etwa 0,5 Jahre älter in der Schwangerschaft und bei Entbindung als das betrachtete Kontrollkollektiv.

Im nächsten Schritt wurden die Rheumapatientinnen und die Kontrollpatientinnen in die Altersgruppen <30 J., 30-35 J. und >35 J. aufgeteilt und in Abbildung 14 die mittlere Entbindungswoche dargestellt.



Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte
 Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; Fehlerbalken: +/- eine Standardabweichung;
 Alter in Jahren in Legende

Abbildung 14: Mittlere Entbindungswoche der Kontrollpatientinnen und der Rheumapatientinnen aufgeteilt nach Altersklassen

Es wurde verglichen, ob es einen Unterschied der Mittelwerte der Entbindungswoche in den Altersklassen zwischen Kontrollpatientinnen und erkrankten Frauen gab und ob eine Abhängigkeit der Frühgeburten vom Alter bestand.

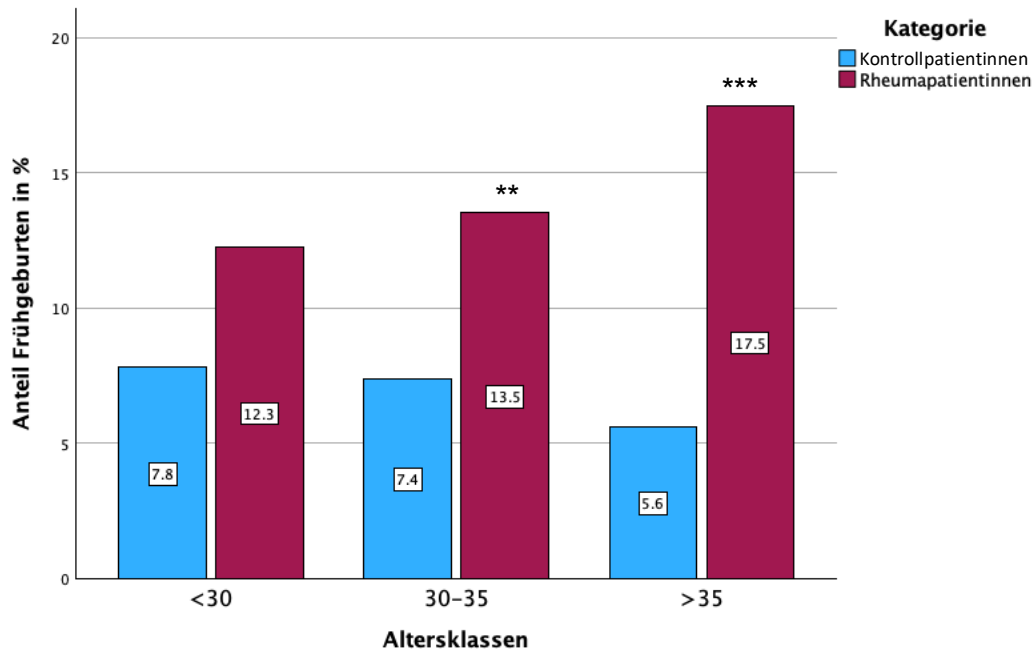
In allen Altersklassen entbanden Rheumapatientinnen signifikant früher als die Kontrollpatientinnen.

Mit steigendem Alter verlagerte sich der Mittelwert bei Rheumapatientinnen nach unten, d.h. sie entbanden im Durchschnitt mit steigendem Alter etwas früher, wobei sich die Mittelwerte alle im Normbereich (37. SSW - 42. SSW) befanden. Die Unterschiede der mittleren Entbindungswoche bei Rheumapatientinnen waren zwischen allen Altersklassen signifikant.

In Altersklasse 1 entbanden Rheumapatientinnen im Mittel signifikant später als in Altersklasse 2 ($p < 0.001$, $F(1,816)=15.221$, $\Omega^2=0.016$) und Altersklasse 3 ($p=0.007$, $F(1,389)=7.330$, $\Omega^2=0.017$). In Altersklasse 2 entbanden Rheumapatientinnen ebenfalls signifikant später als in Altersklasse 3 ($p < 0.001$, $F(1,799)=39442$, $\Omega^2=0.046$).

Bei den Kontrollpatientinnen gab es zwischen den unterschiedlichen Altersklassen keine nennenswerten Unterschiede der Mittelwerte.

Abbildung 15 stellt die Frühgeburtenhäufigkeiten in den Altersklassen bei den Kontrollpatientinnen und den Rheumapatientinnen dar.



Anmerkung: Alter in Jahren, Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte in der jeweiligen Altersklasse; Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; Alter in Jahren in Legende

Abbildung 15: Frühgeburtenhäufigkeit in Prozent aufgeteilt nach Altersklassen

In der Altersklasse <30 J. kam es im Vergleich zwischen Rheumapatientinnen und Kontrollpatientinnen bei Rheumapatientinnen nicht signifikant häufiger zu Frühgeburten ($p=0.087$, Pearson-Chi-Quadrat= 2.921, $\phi=0.076$). In den Altersklassen 30-35 J. ($p=0.007$, Pearson-Chi-Quadrat= 7.154, $\phi=0.100$) und >35 J. ($p < 0.001$, Pearson-Chi-Quadrat= 11.282, $\phi=0.197$) hingegen kam es signifikant häufiger zu einer Frühgeburt. Die Odds für eine Frühgeburt bei Rheumapatientinnen im Vergleich zur Kontrollkohorte war in der Altersklasse 30-35 J. doppelt so hoch (OR: 2.074; KI95%={1.204;3.574}), in der Altersklasse >35 Jahren 3,8-mal so hoch (OR: 3.801; KI95%={1.671;8.647}). Auffällig ist, dass die Frühgeburtenhäufigkeit bei den Rheumapatientinnen mit steigendem Alter anstieg, d.h. je älter die Rheumapatientinnen waren, desto größer war die

Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt. Bei den Kontrollen hingegen fiel die Frühgeburtenhäufigkeit mit steigendem Alter ab. Die anteilmäßig wenigsten Frühgeburten kamen in der Kontrollkohorte in der Altersgruppe >35 J. vor, bei den Rheumapatienten gab es hier die meisten Frühgeburten.

Werden nur die Rheumapatientinnen betrachtet, so ließ sich feststellen, dass es beim Vergleich der einzelnen Altersklassen untereinander bezogen auf Frühgeburten keine signifikanten Unterschiede gab. Die Chance für eine Frühgeburt war in keiner der Altersklassen gegenüber der anderen stark erhöht. Bei Betrachtung der Kontrollpatientinnen gab es zwischen den Altersklassen keine signifikanten Unterschiede.

3.2.5.1 Ursachen für die Frühgeburtenrate in verschiedenen Altersklassen

Um mögliche Ursachen zu finden, weshalb die Frühgeburtenhäufigkeit bei den Kontrollpatientinnen mit steigendem Alter abnahm, wurden die Komplikationen in den Altersklassen betrachtet und in Tabelle 8 dargestellt.

Bei den Kontrollpatientinnen fanden sich die meisten GDM- Fälle in der Altersklasse 30-35 J., ebenso die meisten HELLP- Syndrome und HTN- Fälle. Die Präeklampsie trat jedoch am häufigsten in der Altersklasse <30 J. auf mit absteigender Häufigkeit in steigendem Alter. Eklampsiefälle traten nur in den ersten beiden Altersklassen auf, ebenso HELLP-Syndrome.

Bei den Rheumapatientinnen stieg die Wahrscheinlichkeit für eine HTN mit dem Alter, beim GDM kamen die meisten Fälle in der Altersklasse >35 J. vor, die wenigsten in der Altersklasse 30-35 J. Das HELLP-Syndrom kam am häufigsten in der Altersklasse 30-35 J. vor, am seltensten in der Altersklasse <30 J. Präeklampsie- Fälle traten am häufigsten in der zweiten Altersklasse auf, am seltensten in der ersten Altersklasse. Eklampsiefälle traten ausschließlich in der zweiten Altersklasse auf.

Tabelle 8: Schwangerschaftskomplikationen in den unterschiedlichen Altersklassen bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

	Altersklasse	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Kontrolle	<30	17 (4.1%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	12 (2.9%)
	30-35	35 (6.3%)	4 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (1.8%)
	>35	12 (5.6%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Rheuma	<30	4 (3.2%)	1 (0.9%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)
	30-35	4 (1.3%)	2 (1.3%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)	9 (5.8%)
	>35	7 (9.3%)	1 (1.3%)	7 (9.3%)	0	2 (2.7%)

Anmerkung: Kontrolle: Kontrollpatientinnen; GDM: Gestationsdiabetes; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; HTN: Schwangerschaftshypertonus; [Anzahl (%): Anzahl und Häufigkeiten jeder einzelnen Komplikation bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen in jeder Altersklasse selbst

Zusätzlich wurde noch überprüft, ob die Parität eine Auswirkung auf die Frühgeburtenhäufigkeit hatte, bzw. ob es bei Nulliparität häufiger zu einer Frühgeburt kam.

Bei den Rheumapatientinnen <30 J. handelte es sich bei n=54 (55,1%) um die erste Geburt, bei unseren Rheumapatientinnen zwischen 30-35 J. handelte es sich bei n=68 (42,0%) und in der dritten Altersklasse bei n=17 (22,4%) um die erste Geburt.

Wie zu erwarten, zeigen die Ergebnisse mit steigendem Alter einen steigenden Anteil der Parität.

In der Altersklasse 1 gab es unter den Nullipara-Frauen n=5 (9,3%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=44), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=8 (18,2%) Frühgeburten.

In der Altersklasse 2 gab es unter den Nullipara-Frauen n=11 (16,2%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=94), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=12 (12,8%) Frühgeburten.

In der Altersklasse 3 gab es unter den Nullipara-Frauen n=3 (17,6%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=59), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=11 (18,6%) Frühgeburten.

Je älter die Rheumapatientinnen waren, desto mehr Frühgeburten gab es unter den Nullipara-Frauen. Der Frühgeburtenanteil unter den Frauen, die schon mehrere Kinder geboren hatten, war in der Altersklasse 2 am niedrigsten, in Altersgruppe 1 und 3 annähernd gleich. Zusätzlich war der Frühgeburtenanteil in der Altersgruppe 3 unter den Nullipara- Frauen und den Mehrgebärenden annähernd gleich.

Bei unseren Kontrollpatientinnen <30 J. handelte es sich bei n=320 (77,5%) um die erste Geburt, bei unseren Kontrollpatientinnen zwischen 30-35 J. handelte es sich bei n=340 (60,9%) und in der dritten Altersklasse bei n=58 (26,9%) um die erste Geburt. Auch hier zeigte sich mit steigendem Alter eine abnehmende Anzahl an Nulliparität.

In der Altersklasse 1 gab es unter den Nullipara-Frauen n=31 (9,8%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=93), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=1 (1,1%) Frühgeburten.

In der Altersklasse 2 gab es unter den Nullipara-Frauen n=31 (9,2%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=217), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=10 (4,6%) Frühgeburten.

In der Altersklasse 3 gab es unter den Nullipara-Frauen n=3 (5,4%) Frühgeburten, unter den Frauen (n=76), die schon mehrere Kinder geboren hatten gab es n=14 (18,4%) Frühgeburten.

Es fällt auf, dass unter den Kontrollpatientinnen die anteilmäßig häufigsten Frühgeburten bei Nulliparität in der Altersgruppe 1 auftraten und mit steigendem Alter abnahmen. Der Frühgeburtenanteil unter den Kontrollpatientinnen, die schon mehrere Kinder geboren hatten, nahm hingegen mit steigendem Alter zu.

3.2.6 Vorausgegangene Aborte

Wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben, kam es bei den Kontrollpatientinnen zu maximal einem Abort in der Vorgeschichte, 13,6% der Frauen hatten einen vorangegangenen Abort. Bei den Rheumapatientinnen hatten 30,6% der Frauen

einen vorangegangenen Abort. Zudem gab es Patientinnen, die auch mehr als einen Abort in der Vorgeschichte hatten.

Das Testergebnis zeigte, dass es bei Rheumapatientinnen signifikant häufiger ($p < 0.001$, Pearson-Chi-Quadrat=52.286, $\phi=0.185$) zu einem oder mehreren Aborten in der Vorgeschichte kam (OR: 2.785; KI95%={2.095;3.703}).

Im Anschluss wurde noch getestet, ob es nach einem vorangegangenen Abort bei einer erneuten Schwangerschaft bei Rheumapatientinnen und bei Kontrollpatientinnen häufiger zu einer Frühgeburt kam. Bei Rheumapatientinnen kam es nach einem vorangegangenen Abort signifikant häufiger ($p=0.025$, Pearson-Chi-Quadrat=4.994, $\phi=0.122$) zu einer Frühgeburt als ohne vorangegangenen Abort. Die Chance für eine Frühgeburt nach einem vorangegangenen Abort war doppelt so groß (OR: 1.998; KI95%={1.081;3.695}). Bei Kontrollpatientinnen kam es nach einem vorangegangenen Abort nicht signifikant häufiger zu einer Frühgeburt als ohne Abort in der Vorgeschichte.

3.2.7 Medikamenteneinnahme

Die Medikamenteneinnahme während einer bestehenden Schwangerschaft kann einen Einfluss auf den Geburtszeitpunkt in der Schwangerschaft nehmen, oder auch Ausdruck der Krankheitsschwere bzw. -aktivität sein. Aus diesem Grund wurden GC (Prednisolonäquivalent), HCQ, ASS und NMH, als Vollantikoagulation und als prophylaktische Gabe in der Schwangerschaft untersucht. Außerdem könnten vorangegangene Aborte oder Schwangerschaftskomplikationen, wie in der Einleitung beschrieben, Gründe für eine Medikamentengabe in der Schwangerschaft sein, weshalb auch dies analysiert wurde.

Tabelle 9: Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten in Abhängigkeit der Medikamenteneinnahme

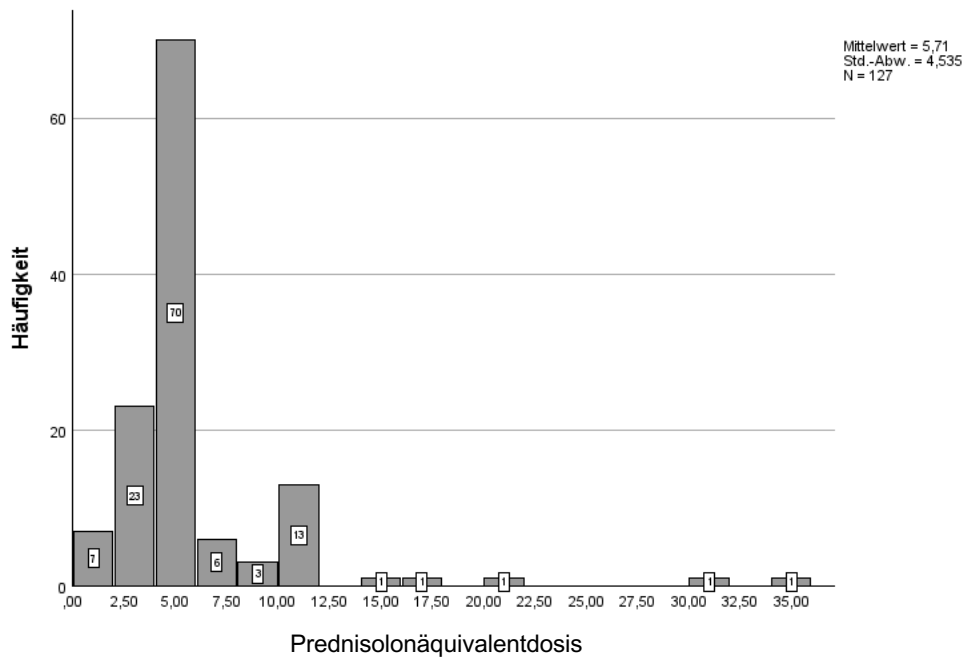
Therapie	Frühgeburt
Prednisolonäquivalent	19 (15.0%)
HCQ	23 (16.7%)
ASS	30 (21.0%)
NMH	13 (20.0%)
Volle Antikoagulation	3 (25.0%)

Anmerkung: NMH: niedermolekulares Heparin, ASS: Acetylsalicylsäure, HCQ: Hydroxychloroquin; Frühgeburt: Geburt <37.SSW; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten bei Rheumapatientinnen bei den verschiedenen Medikamenten

3.2.7.1 Prednisolonäquivalent

Wird das gesamte Rheumapatientinnenkollektiv mit Einlingsschwangerschaften (n=337) betrachtet, so betrug die mittlere Prednisolonäquivalentdosis pro Tag bei Erfassung zu Beginn der Schwangerschaft $2,2 \pm 3,9$ mg (Range: 0-35mg).

Werden nur die Rheumapatientinnen betrachtet, die ein Prednisolonäquivalent nahmen (n=127; 37,7%), so betrug hier die mittlere Dosis pro Tag bei Erfassung zu Beginn der Schwangerschaft $5,7 \pm 4,5$ mg (Range: 1-35mg).



Anmerkung: Std.-Abw.: Standardabweichung; N: Anzahl

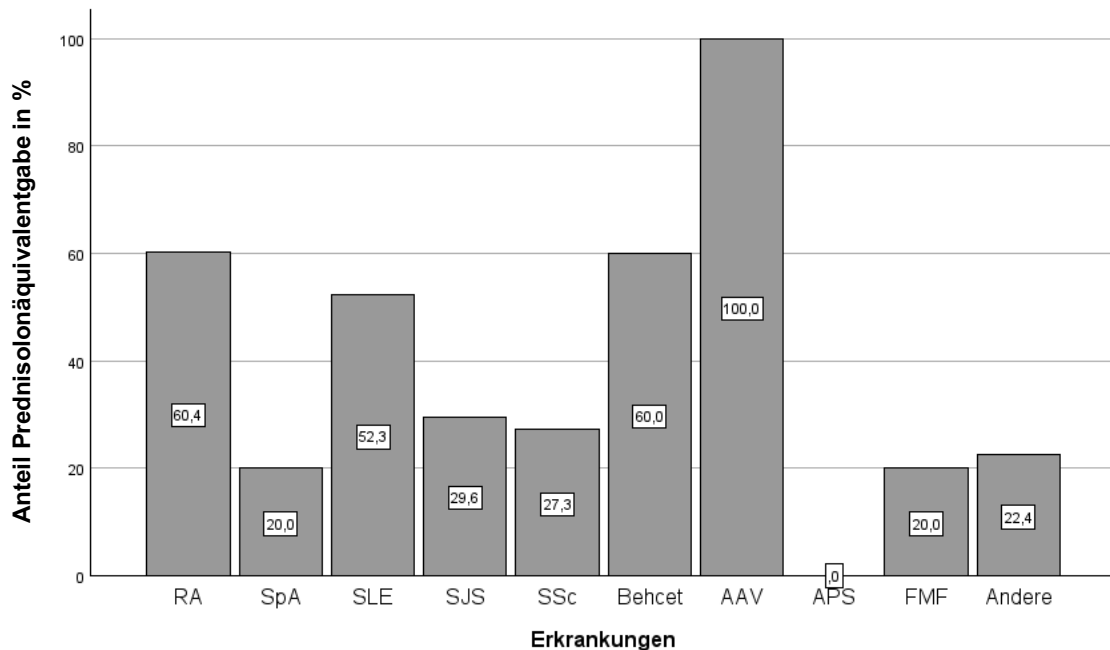
Abbildung 16: Histogramm Prednisolonäquivalentdosis in mg

Wie in Abbildung 16 zu sehen, wurde am häufigsten 5 mg pro Tag gegeben. Weitere häufige Dosierungen pro Tag waren 2,5 mg und 10,0 mg, etwas seltenere Dosierungen waren 1,0 mg, 2,0 mg, 4,0 mg und 7,5 mg.

Hohe Dosen eines Prednisolonäquivalents wurden nur in einzelnen Fällen gegeben, nur drei Patientinnen erhielten Dosen ≥ 20 mg pro Tag. Bei einer dieser Patientinnen, mit einer AAV, wurde ein Schub, was eine Steigerung der Immunsuppression nötig machte, in der Schwangerschaft erfasst, andere Schwangerschaftskomplikationen gab es bei keiner dieser drei Patientinnen. Die anderen beiden Patientinnen mit Dosen ≥ 20 mg pro Tag hatten eine SpA und eine andere, nicht näher definierte Erkrankung. Zwei der drei Patientinnen entbanden zeitgerecht, eine Patientin hatte eine späte Frühgeburt.

Prednisolonäquivalentdosen zwischen 10 mg und 20 mg pro Tag erhielten ebenfalls nur drei Patientinnen. Eine dieser Patientinnen hatte eine SpA, die anderen beiden eine RA. Zwei der drei Patientinnen hatten einen Schub, andere Schwangerschaftskomplikationen hatten diese Patientinnen nicht. Alle drei Patientinnen entbanden zeitgerecht.

Die Häufigkeit der GC-Einnahme in den Erkrankungsgruppen kann Tabelle 3 entnommen werden, die Häufigkeit der Einnahme in den einzelnen Erkrankungen Abbildung 17.



Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45) SLE: Systemischer Lupus Erythematodes (n=81), SJS: Sjögren Syndrom (n=54) SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15), Andere: Andere Erkrankungen (n=49); n=Anzahl gibt die Gesamtzahl der Patientinnen der jeweiligen Erkrankung an

Abbildung 17: Anteile der Prednisolonäquivalentgabe bei den verschiedenen Erkrankungen

Abbildung 17 kann entnommen werden, dass über die Hälfte der RA- und SLE-Patientinnen ein Prednisolonäquivalent einnahmen. Über die Hälfte der MB-Patientinnen und alle AAV- Patientinnen nahmen Prednisolonäquivalente. In den übrigen Erkrankungen wurden zu ungefähr einem Fünftel Prednisolonäquivalente eingenommen.

Abbildung 18 stellt die Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit und ohne Prednisolonäquivalent graphisch dar.

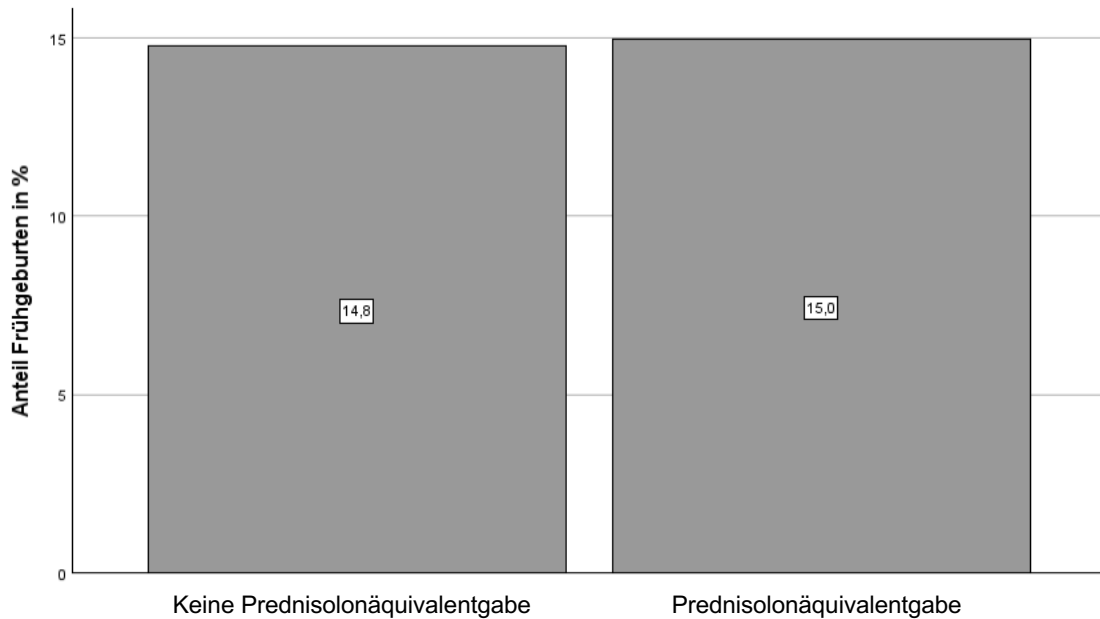


Abbildung 18: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit und ohne Prednisolonäquivalent

Bei 127 Patientinnen mit einer GC-Einnahme war der Geburtszeitpunkt bekannt. Bei 19 Patientinnen (15,0%) kam es zu einer Frühgeburt. Von 210 ohne GC-Einnahme kam es bei 31 Patientinnen (14,8%) zu einer Frühgeburt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Unter den 14 Patientinnen mit einer Prednisolonäquivalentgabe, die auch eine Schwangerschaftskomplikation hatten, kam es numerisch am häufigsten zu einem HTN, gefolgt von einem GDM und einer Präeklampsie. Ein HELLP-Syndrom trat nur bei zwei Patientinnen auf, eine Eklampsie trat nicht auf (vgl. Tabelle 10). Keine der Komplikationen trat unter einer GC- Therapie signifikant häufiger gegenüber der nicht-exponierten Gruppe auf.

Tabelle 10: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit Prednisolonäquivalentgabe

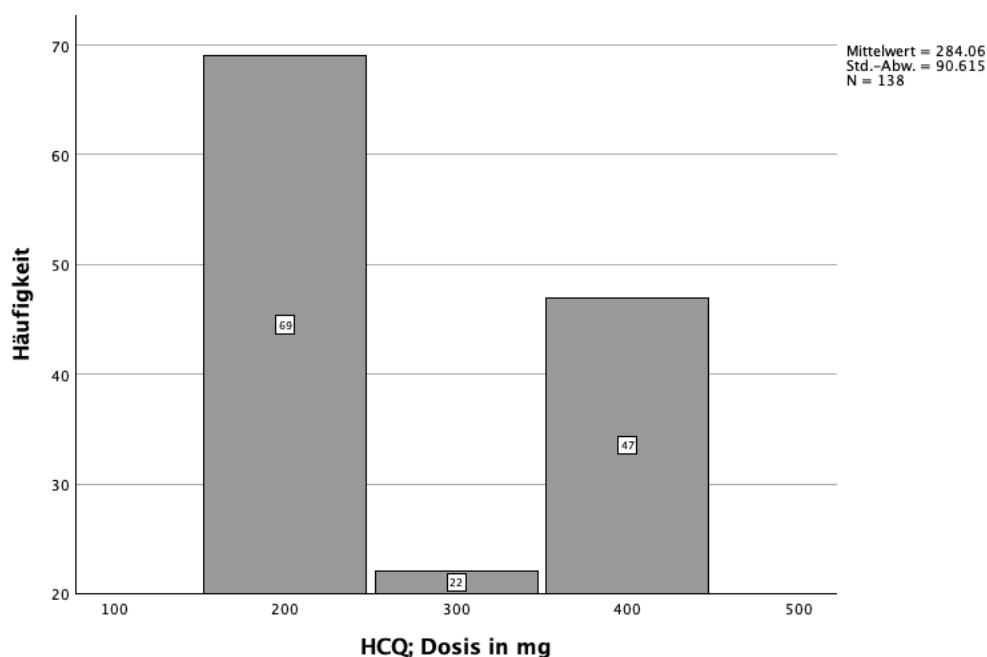
	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Anzahl	4 (3,2%)	2 (1,6%)	9 (7,1%)	0	4 (3,2%)

GDM: Gestationsdiabetes; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; HTN: Schwangerschaftshypertonus; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der jeweiligen Schwangerschaftskomplikation unter Prednisolonäquivalenttherapie

3.2.7.2 Hydroxychloroquin

Wurden alle Rheumapatientinnen (n=337) betrachtet, so betrug die mittlere HCQ-Dosis pro Tag 116,32 ± 151,39 mg (Range: 0-400 mg).

Die mittlere HCQ-Dosis pro Tag für die Rheumapatientinnen, die HCQ erhielten (n=138, 40,9%), lag bei 284,06 ± 90,62 mg (Range:200-400 mg).

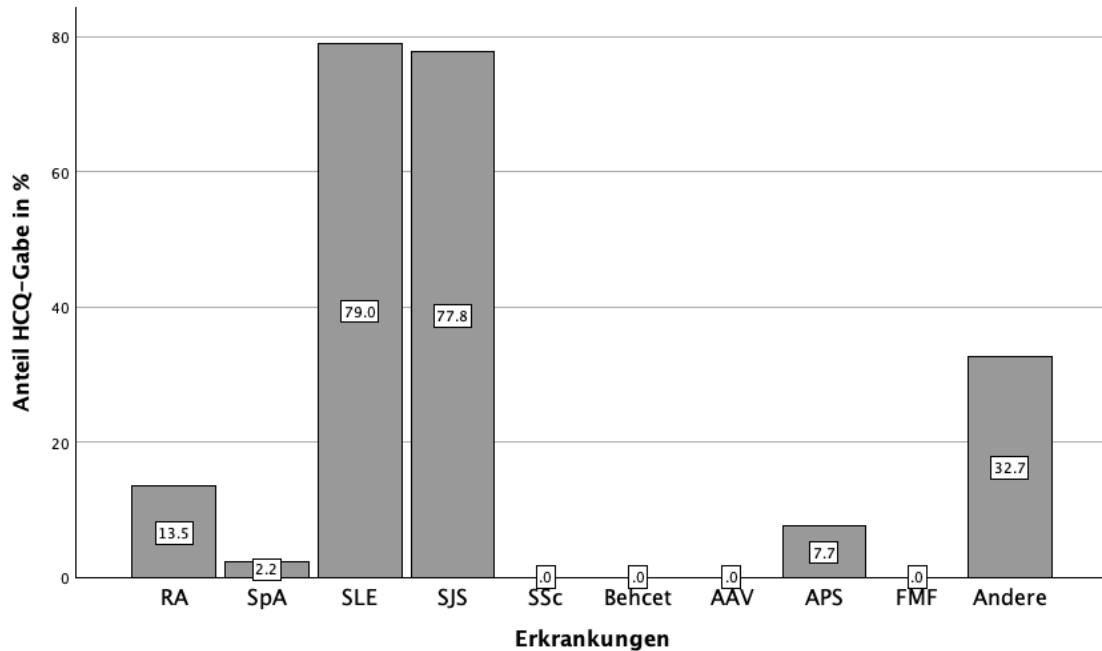


Anmerkung: Std.-Abw.: Standardabweichung; N: Anzahl

Abbildung 19: Histogramm der Hydroxychloroquindosis in mg

Abbildung 19 zeigt, dass die häufigste Dosierung 200 mg pro Tag betrug (50%), gefolgt von 400 mg (34,1%). Nur 22 Patientinnen (15,9%) erhielten 300 mg.

Die Verteilung der HCQ- Einnahme auf die Erkrankungsgruppen ist in Tabelle 3 dargestellt, die Verteilung auf die einzelnen Erkrankungen kann Abbildung 20 entnommen werden.

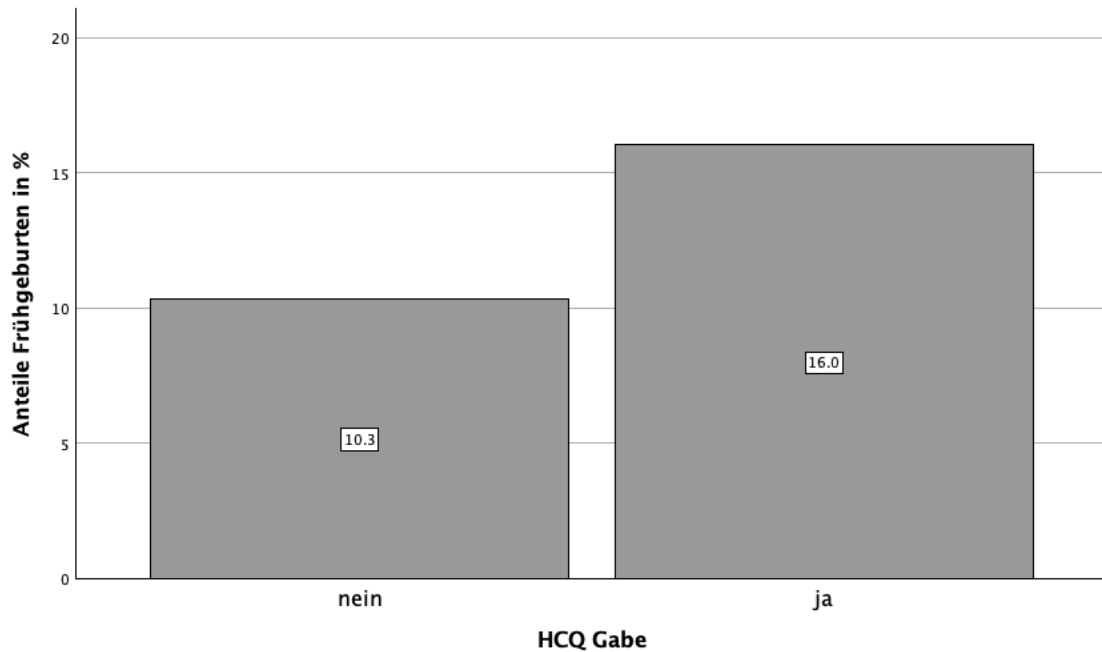


Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45) SLE: Systemischer Lupus Erythematodes (n=81), SJS: Sjögren Syndrom (n=54) SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15), Andere: Andere Erkrankungen (n=49); HCQ: Hydroxychloroquin; n=Anzahl gibt die Gesamtzahl der Patientinnen der jeweiligen Erkrankung an

Abbildung 20: Anteile der HCQ-Gabe bei den verschiedenen Erkrankungen

Es erhielten fast ausschließlich Kollagenosepatientinnen das Medikament HCQ. Patientinnen mit SLE und SJS erhielten jeweils zu 79,0% und 77,8% HCQ. Andere Kollagenosepatientinnen und Patientinnen mit ERG erhielten nur in wenigen Fällen HCQ.

Da größtenteils SLE-Patientinnen und SJS-Patientinnen HCQ erhielten, werden ausschließlich diese Patientinnen als Gruppe im weiteren Abschnitt betrachtet, um eine sinnvolle Vergleichsgruppe für das in diesen Krankheitsentitäten häufig verwendete Medikament zu haben.



Anmerkung: HCQ: Hydroxychloroquin, SLE: Systemischer Lupus Erythematoses, SJS: Sjögren Syndrom

Abbildung 21: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit SLE und SJS mit und ohne HCQ

Abbildung 21 stellt die Frühgeburtenhäufigkeit bei den SLE- und SJS-Patientinnen, die HCQ erhielten, graphisch dar. Von 106 Patientinnen, die HCQ bekamen, hatten 17 Patientinnen (16,0%) eine Frühgeburt. Von 29 Patientinnen, die keine HCQ- Therapie erhielten, hatten 3 Patientinnen (10,3%) eine Frühgeburt. Der Unterschied in der Frühgeburtenhäufigkeit bei Patientinnen mit oder ohne HCQ-Gabe war nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Schwangerschaftskomplikationen bei SLE- und SJS-Patientinnen, die HCQ erhielten, war die numerisch häufigste Komplikation ein HTN und eine Präeklampsie. Insgesamt waren alle Komplikationen selten, ein GDM und ein HELLP-Syndrom gab es jeweils nur bei einer Patientin, eine Eklampsie trat nicht auf (vgl. Tabelle 11).

Keine Schwangerschaftskomplikation trat unter einer HCQ-Gabe signifikant häufiger auf.

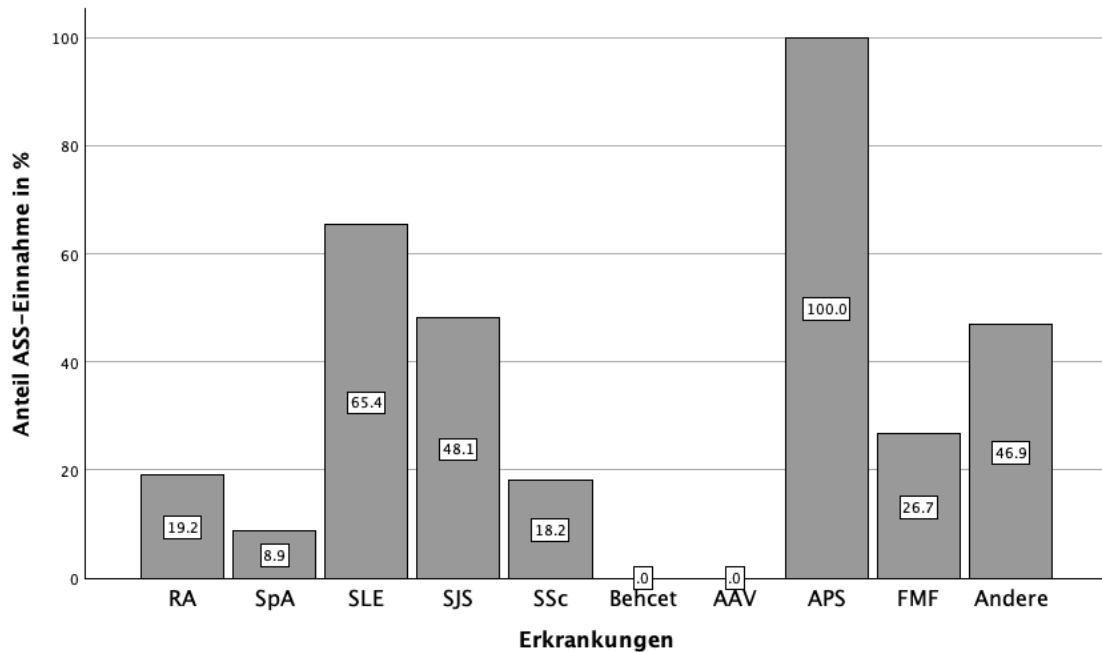
Tabelle 11: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit SLE und SJS mit HCQ- Gabe

	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Anzahl	1 (1,0%)	1 (1,0%)	4 (3,8%)	0	4 (3,8%)

GDM: Gestationsdiabetes; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; HTN: Schwangerschaftshypertonus; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der jeweiligen Schwangerschaftskomplikation unter HCQ- Therapie; HCQ: Hydroxychloroquin; SLE: Sytemischer Lupus Erythematoses; SJS: Sjögren Syndrom

3.2.7.3 Acetylsalicylsäure

In der gesamten Kohorte (n=337) nahmen 143 Patientinnen (42,4%) ASS ein. Die anteilmäßige ASS-Einnahme innerhalb der Erkrankungsgruppen kann Tabelle 3 entnommen werden, die ASS-Einnahme innerhalb der verschiedenen Erkrankungen Abbildung 22.

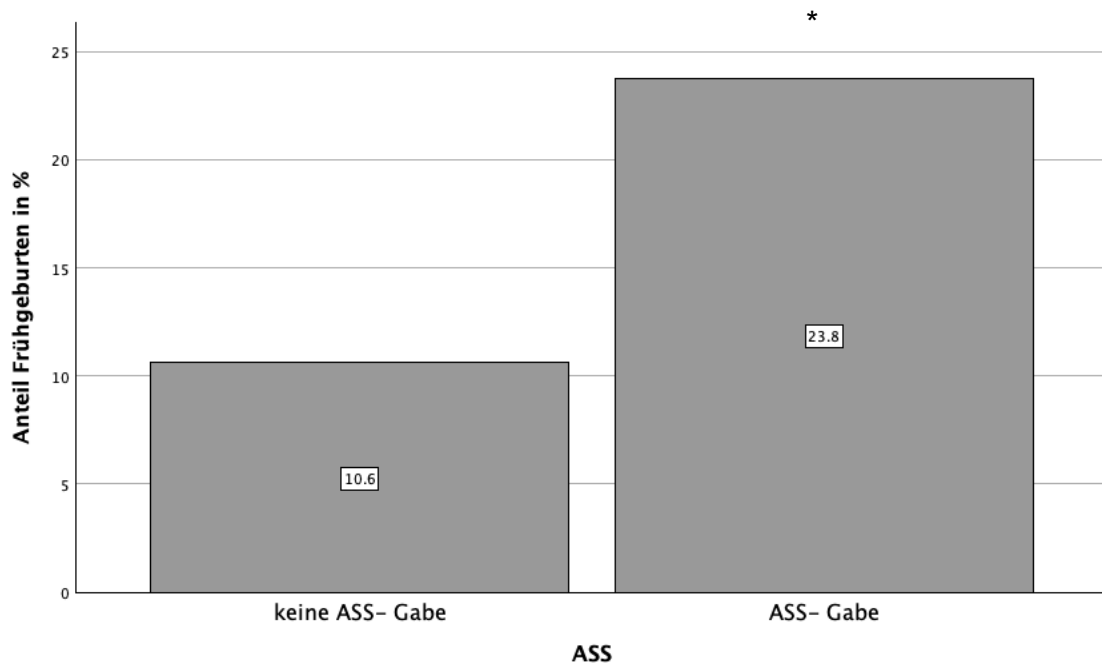


Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45); SLE: Systemischer Lupus Erythematodes (n=81), SJS: Sjögren Syndrom (n=54) SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15), Andere: Andere Erkrankungen (n=49); ASS: Acetylsalicylsäure; n=Anzahl gibt die Gesamtzahl der Patientinnen der jeweiligen Erkrankung an

Abbildung 22: Anteile der ASS-Gabe bei den verschiedenen Erkrankungen

In Abbildung 22 ist zu erkennen, dass v.a. Kollagenosepatientinnen mit einem APS, einem SLE und einem SJS ASS einnahmen. Patientinnen mit einem SSc erhielten ebenfalls ASS, jedoch in geringerem Anteil. Deutlich seltener erhielten Patientinnen mit einer ERG (RA, SpA) ASS.

Da hauptsächlich Kollagenosepatientinnen ASS erhielten, werden im weiteren Abschnitt ausschließlich die Kollagenosepatientinnen mit einem SLE, SJS und einer SSc sowie die Gerinnungsstörung APS als Gruppe zusammengefasst, betrachtet und ausgewertet, um eine sinnvolle Vergleichsgruppe für das in diesen Krankheitsentitäten häufig verwendete Medikament ASS zu haben. Abbildung 23 stellt die Frühgeburtenhäufigkeit bei diesen Patientinnen graphisch dar.



Anmerkung: ASS: Acetylsalicylsäure; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; Sternchen zeigen signifikanten Unterschied der Frühgeburten zwischen der Gruppe mit ASS-Gabe zu keiner ASS-Gabe ; Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Abbildung 23: Anteil der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit APS, SLE, SJS und SSc mit und ohne ASS

Von 101 Patientinnen, die ASS einnahmen und bei denen der Geburtszeitpunkt bekannt war, hatten 24 Patientinnen eine Frühgeburt. Von 66 Patientinnen, die kein ASS einnahmen, erlitten 7 Frauen eine Frühgeburt. In der Gruppe der Patientinnen, die ASS einnahmen, wurden signifikant mehr Frühgeburten beobachtet ($p = 0.033$, Pearson-Chi-Quadrat=4.570, $\phi = 0.165$, OR: 2.627; KI95%={1.060;6.511}).

Nachfolgend werden die Patientinnen genauer betrachtet und auf mögliche Ursachen untersucht, weshalb sie ASS erhalten haben.

Von 94 Patientinnen die ASS einnahmen und bei denen Aborte in der Vorgeschichte erfasst wurden, erlitten 26 Patientinnen (27,7%) einen Abort und 14 Patientinnen (14,9%) mehr als einen Abort in der Vorgeschichte. Somit hatten 42,6% der ASS einnehmenden Patientinnen zuvor mindestens einen Abort. Bei den Patientinnen mit APS, die ASS einnahmen, trat bei $n = 3$ (23,1%) ein Abort in

der Vorgeschichte auf, bei n=6 (46,2%) mehr als ein Abort in der Vorgeschichte. Die APS-Patientinnen, die kein ASS einnahmen, hatten keine Aborte in der Vorgeschichte. Bei den SLE-Patientinnen mit ASS-Einnahme trat bei n=17 (32,1%) ein und bei n=4 (7,5%) mehr als ein Abort in der Vorgeschichte auf. Die SLE-Patientinnen ohne ASS-Einnahme hatten in 28,6% der Fälle (n=8) einen Abort und in 14,3% der Fälle (n=3) mehr als einen vorangegangenen Abort. Bei Patientinnen mit einem SJS und einer ASS- Einnahme lag bei n=6 (23,1%) ein und bei n=4 (15,4%) mehr als ein Abort in der Vorgeschichte vor. SJS-Patientinnen ohne ASS-Einnahme hatten in 17,9% der Fälle (n=5) einen Abort und in 14,3% der Fälle (n=4) mehr als einen Abort in der Vorgeschichte. Keine Patientin mit einer SSc, weder mit noch ohne ASS-Einnahme, hatte einen vorausgegangenen Abort (vgl. Tabelle 12). Es lässt sich beobachten, dass die Aborthäufigkeiten in der Vorgeschichte in den Gruppen mit ASS-Einnahme und ohne ASS-Einnahme sehr ähnlich waren, jedoch in der Gruppe mit ASS-Einnahme leicht höher. Die etwas häufigeren Aborte in der Vorgeschichte könnte bei diesen Patientinnen auch der Grund für die ASS-Einnahme sein.

Tabelle 12: Häufigkeiten vorausgegangener Aborte bei den einzelnen Erkrankungen mit und ohne ASS- Therapie

		1 Abort	>1 Abort
SLE	ASS	17 (32.1%)	4 (7.5%)
	Kein ASS	8 (28.6%)	4 (14.3%)
SJS	ASS	6 (23.1%)	4 (15.4%)
	Kein ASS	5 (17.9%)	4 (14.3%)
SSc	ASS	0	0
	Kein ASS	0	0
APS	ASS	3 (23.1%)	6 (46.2%)
	Kein ASS	0	0
Gesamt	ASS	26 (27.7%)	14 (14.9%)
	Kein ASS	13 (20.0%)	8 (12.3%)

Anmerkung: SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten vorangegangener und aktueller Aborte innerhalb der Erkrankung unter ASS- Therapie beziehungsweise ohne ASS- Therapie selbst

Unter den 16 Patientinnen, die ASS einnahmen und eine Schwangerschaftskomplikation erfasst wurde, war die häufigste Komplikation mit 7,1% (n=7) eine Präeklampsie (OR: 4.946 (KI95%={0.594;41.171}). Ein GDM, HELLP-Syndrom und ein HTN trat jeweils bei drei Patientinnen (3,0%) auf. Es trat keine Eklampsie auf (vgl. Tabelle 13). Die Odds Ratio für diese Komplikationen war nicht erhöht. Unter den Präeklampsiepatientinnen befanden sich jeweils 3 Patientinnen (42,9%) mit einem SLE (alle ohne APLA), 3 Patientinnen mit einem APS (42,9%) und eine Patientin (14,3%) mit einem SJS. Die meisten Präeklampsiepatientinnen litten somit unter einer Kollagenose. An einem HELLP-Syndrom litt eine Patientin mit einem SJS (50,0%) und eine Patientin mit einem APS (50,0%). Bei einer Patientin mit einem HELLP-Syndrom ist die Erkrankung nicht erfasst worden. An einem GDM litt eine Patientin mit einem SLE (50,0%) und eine APS-Patientin (50,0%). Auch hier war bei einer Patientin mit einem GDM die Erkrankung nicht bekannt. An einem HTN litten drei SLE-Patientinnen.

Tabelle 13: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit SLE, SJS, SSc oder APS und ASS- Gabe

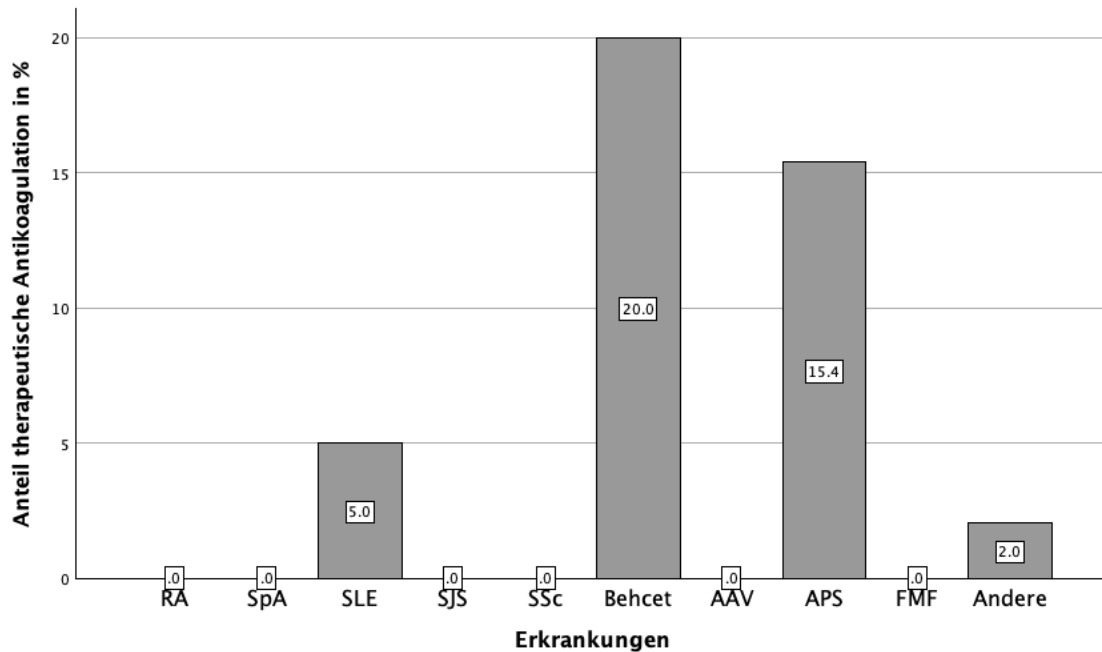
	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Anzahl	3 (3.0%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	7 (7.1%)

GDM: Gestationsdiabetes; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; HTN: Schwangerschaftshypertonus; SLE: Systemischer Lupus Erythematoses, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Komplikationen unter ASS- Therapie

3.2.7.4 Therapeutische Antikoagulation und prophylaktische Antikoagulation

In der gesamten Kohorte (n=337) erhielten 12 Patientinnen (3,6%) eine therapeutische Antikoagulation.

Die Verteilung der therapeutischen Antikoagulation auf die Erkrankungsgruppen ist in Tabelle 3 ersichtlich, die Verteilung auf die einzelnen Erkrankungen in Abbildung 24.

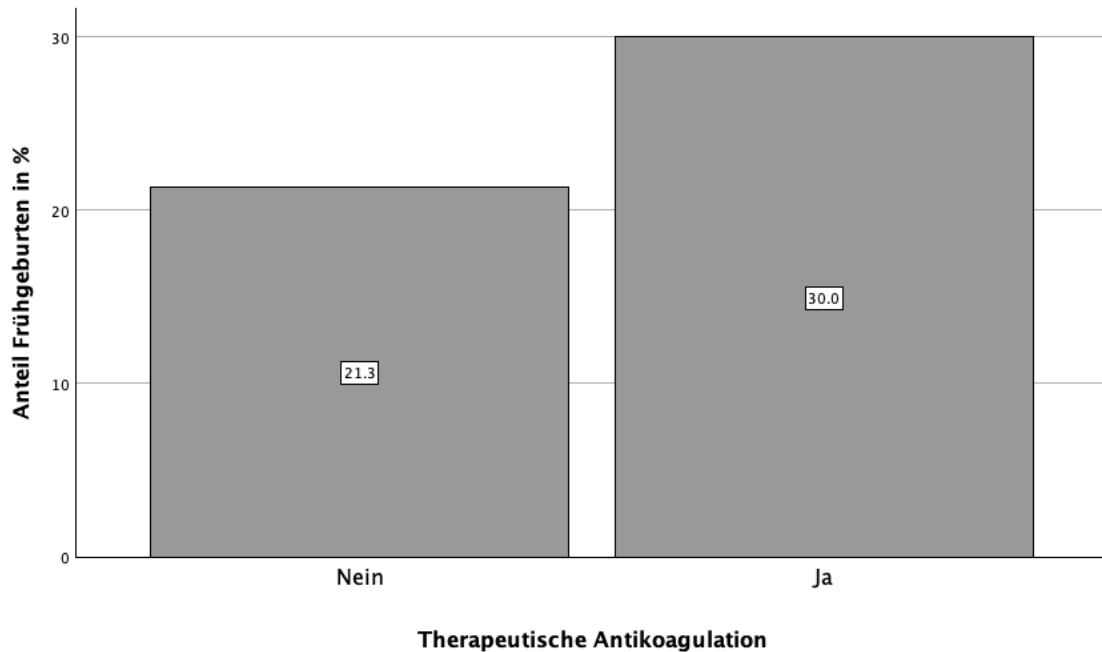


Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45) SLE: Systemischer Lupus Erythematoses (n=80), Sjögren Syndrom (n=54) SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15), Andere: Andere Erkrankungen (n=49); n=Anzahl gibt die Gesamtzahl der Patientinnen der jeweiligen Erkrankung an

Abbildung 24: Anteile der therapeutischen Antikoagulation bei den verschiedenen Erkrankungen

Eine therapeutische Antikoagulation erhielten 8 Patientinnen mit einem SLE, eine Patientin mit einem MB, 6 Patientinnen mit einem APS und eine Patientin mit einer anderen ERE. 4 Patientinnen hatten sowohl einen SLE und ein APS.

Da vor allem SLE- und APS-Patientinnen eine therapeutische Antikoagulation erhielten, werden nur diese zwei Patientinnengruppen im Folgenden ausgewertet, um eine sinnvolle Vergleichsgruppe für die in diesen Krankheitsentitäten häufig verwendete therapeutische Antikoagulation zu haben.



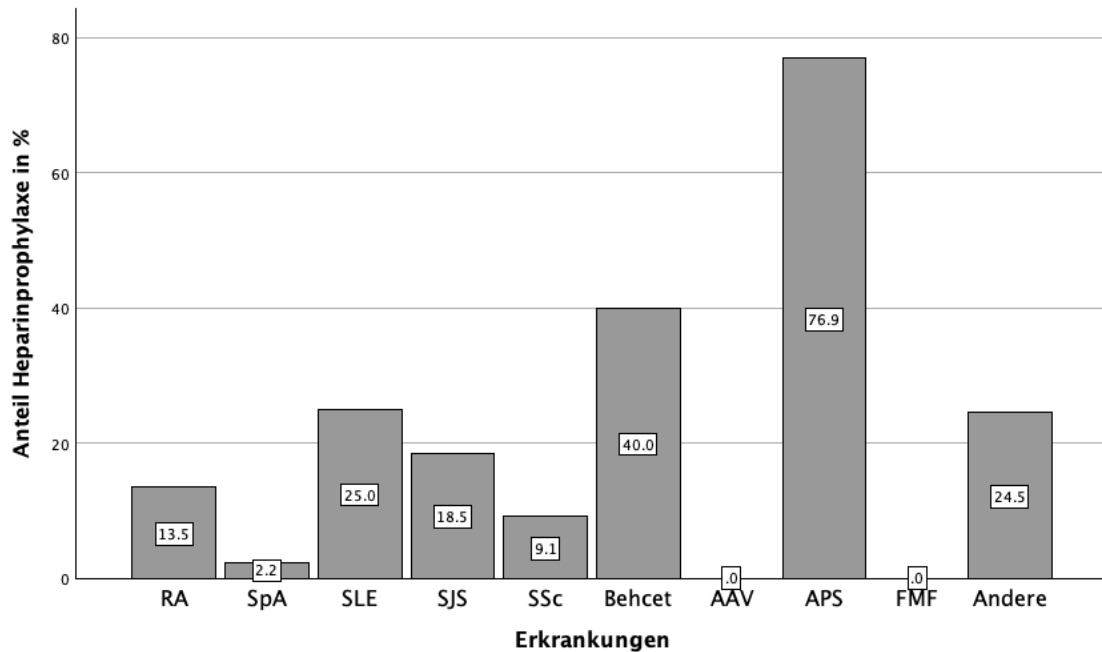
Anmerkung: SLE: Systemischer Lupus Erythematoses, APS: Antiphospholipidsyndrom

Abbildung 25: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit einem SLE oder APS mit und ohne therapeutische Antikoagulation

Abbildung 25 stellt die Frühgeburtenhäufigkeit bei diesen Patientinnen, die eine therapeutische Antikoagulation erhielten, graphisch dar.

Bei 3 (30,0%) von 12 Patientinnen kam es unter einer therapeutischen Antikoagulation zu einer Frühgeburt, ohne Antikoagulation kam es bei 19 von 89 Patientinnen (21,3%) zu einer Frühgeburt. Der Unterschied und die OR waren nicht signifikant (OR: 1.579; KI95%={0.372;6.694}).

Eine prophylaktische Antikoagulation aus niedermolekularem Heparin (NMH) erhielten hingegen 65 Patientinnen (19,3%) im gesamten untersuchten Kollektiv (n=337). Tabelle 3 kann entnommen werden, wie sich die Einnahme einer prophylaktischen NMH-Gabe auf die Erkrankungsgruppen verteilte, Abbildung 26 kann die Verteilung auf die einzelnen Erkrankungen entnommen werden.

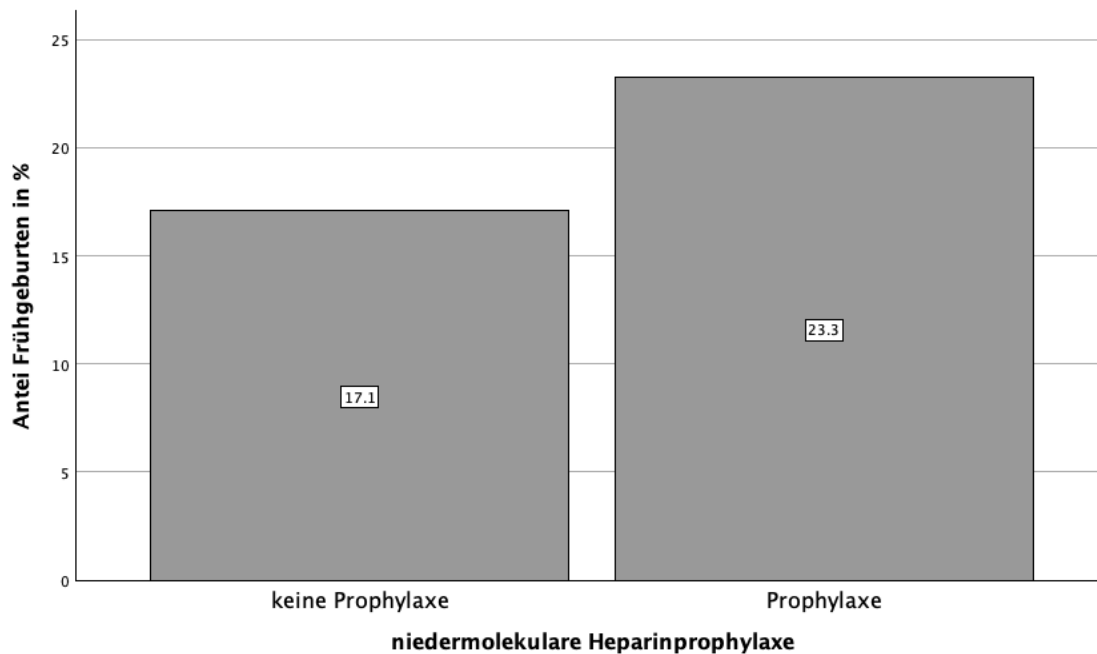


Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis (n=52); SpA: Spondylarthritiden (n=45) SLE: Systemischer Lupus Erythematodes (n=80); SJS: Sjögren Syndrom (n=54); SSc: Systemische Sklerose (n=11); Behcet: Morbus Behcet (n=5); AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=3); APS: Antiphospholipidsyndrom (n=13); FMF: Familiäres Mittelmeerfieber (n=15), Andere: Andere Erkrankungen (n=49); n=Anzahl gibt die Gesamtzahl der Patientinnen der jeweiligen Erkrankung an

Abbildung 26: Anteile der prophylaktischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei den verschiedenen Erkrankungen

Am häufigsten erhielten Patientinnen mit Kollagenosen oder Gerinnungsstörungen, genauer einem SLE, einem SJS, einer SSc und einem APS, eine NMH- Prophylaxe. Um eine sinnvolle Vergleichsgruppe für die in diesen Krankheitsentitäten häufig verwendete prophylaktische Antikoagulation mit NMH zu haben, werden ausschließlich die Patientinnen mit diesen Erkrankungen im weiteren Verlauf betrachtet und ausgewertet.

Abbildung 27 stellt den Anteil an Frühgeburten bei den Patientinnen mit und ohne einer prophylaktischen Antikoagulation graphisch dar.



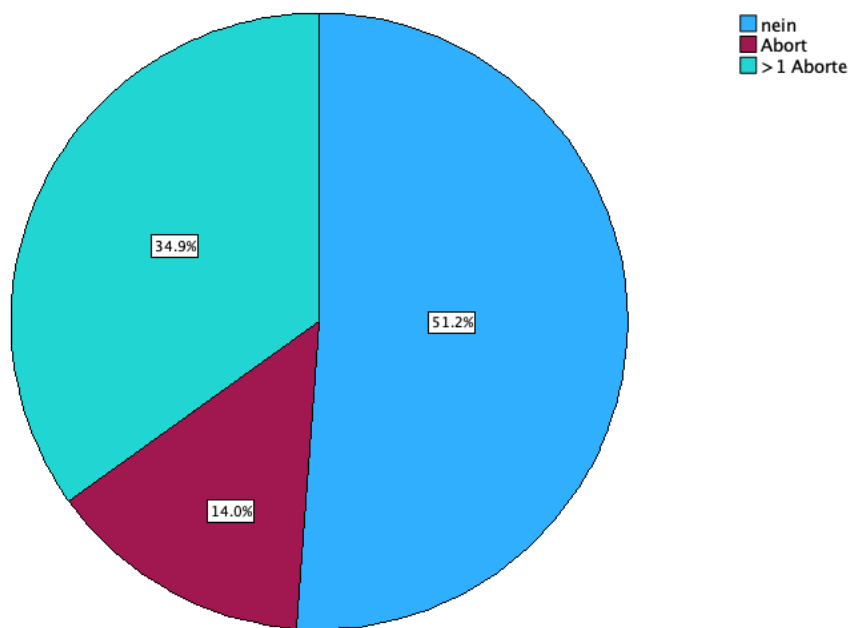
Anmerkung; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom

Abbildung 27: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Rheumapatientinnen mit einem SLE, SJS, APS oder SSc mit und ohne prophylaktische Antikoagulation

Von 43 Patientinnen mit einer Prophylaxe und bekanntem Geburtsausgang kam es bei 10 Patientinnen zu einer Frühgeburt, ohne Prophylaxe kam es bei 21 von 123 Rheumapatientinnen zu einer Frühgeburt. Der Unterschied war nicht signifikant. Auch die Odds war für Patientinnen mit einem APS, SLE, SJS oder einer SSc und einer prophylaktischen NMH-Gabe nicht signifikant (OR: 1.472; KI95%={0.630;3.221}).

Nachfolgend werden auch diese Patientinnen genauer betrachtet und auf mögliche Ursachen untersucht, weshalb sie eine prophylaktische NMH-Therapie erhalten haben.

In Abbildung 28 werden die vorangegangenen Aborte bei diesen Patientinnen graphisch dargestellt.



Anmerkung: Häufigkeiten der Aborte; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom

Abbildung 28: Häufigkeiten der vorangegangenen Aborte bei Rheumapatientinnen mit SLE, SJS, SSc oder APS und prophylaktischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin

Von gesamt 43 Rheumapatientinnen die prophylaktisch NMH erhielten und bei denen Aborte in der Vorgeschichte erfasst wurden, hatten 6 Patientinnen (14,0%) einen Abort und 15 Patientinnen (34,9%) mehr als einen Abort in der Vorgeschichte. Somit hatten fast die Hälfte dieser Patientinnen mindestens einen Abort in der Vorgeschichte.

Vier SLE-Patientinnen (20,0%) mit einer prophylaktischen NMH-Gabe hatten bereits einen Abort in der Vorgeschichte, drei SLE-Patientinnen (15,0%) hatten bereits mehr als einen vorangegangenen Abort. Von den SLE-Patientinnen ohne NMH- Prophylaxe hatten 20 Patientinnen (33,3%) einen Abort und 5 Patientinnen (8,3%) mehr als einen Abort. Zwei Patientinnen (20,0%) mit einem APS und einer NMH- Prophylaxe erlitten bereits einen vorangegangenen Abort, 5 APS-Patientinnen (50,0%) mit NMH- Prophylaxe hatten schon mehr als einen Abort in der Vorgeschichte. Von den APS-Patientinnen ohne NMH- Prophylaxe hatte eine Patientin (33,3%) einen Abort und eine Patientin (33,3%) bereits mehr als einen vorausgegangenen Abort. 6 Patientinnen mit einem SJS und einer NMH-

Prophylaxe hatten schon mindestens einen Abort in der Vorgeschichte, ohne NMH- Prophylaxe hatten 11 Patientinnen (25,0%) einen Abort und 2 Patientinnen (4,5%) mehr als einen vorangegangenen Abort. Patientinnen mit einem SSc hatten weder mit noch ohne NMH- Prophylaxe einen Abort in der Vorgeschichte (vgl. Tabelle 14). Es lässt sich beobachten, dass es bei den Patientinnen ohne NMH- Prophylaxe tendenziell etwas häufiger nur einen Abort in der Vorgeschichte gab, mehr als einen Abort gab es hingegen etwas häufiger in den Gruppen mit NMH- Prophylaxe. Es ist allerdings zu beachten, dass die Stichproben klein waren.

Tabelle 14: Häufigkeiten vorausgegangener Aborte bei den einzelnen Erkrankungen mit und ohne niedermolekulare Heparin- Prophylaxe

		1 Abort	>1 Abort
SLE	NMH	4 (20.0%)	3 (15.0%)
	Kein NMH	20 (33.3%)	5 (8.3%)
SJS	NMH	0	6 (60.0%)
	Kein NMH	11 (25.0%)	2 (4.5%)
SSc	NMH	0	0
	Kein NMH	0	0
APS	NMH	2 (20.0%)	5 (50.0%)
	Kein NMH	1 (33.3%)	1 (33.3 %)
Gesamt	NMH	6 (14.6%)	14 (34.1%)
	Kein NMH	32 (27.4%)	8 (6.8%)

Anmerkung: SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; NMH: niedermolekulares Heparin; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten vorangegangener Aborte innerhalb der Erkrankung unter niedermolekularer Heparin- Prophylaxe beziehungsweise ohne niedermolekulare Heparin- Prophylaxe

Von den Patientinnen, die prophylaktisch NMH erhielten und bei denen Schwangerschaftskomplikationen erfasst wurden, kam es anteilmäßig (9,3%) am häufigsten zu einer Präeklampsie. Bei n=3 (7,0%) kam es zu einem HTN, bei n=2

(4,7%) zu einem GDM und bei n=1 (2,3%) zu einem HELLP-Syndrom (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen bei Rheumapatientinnen mit einem SLE, SJS, APS oder einer SSc und niedermolekularer Heparin- Prophylaxe

	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Anzahl	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	0	4 (9.3%)

Anmerkung: GDM: Gestationsdiabetes; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; HTN: Schwangerschaftshypertonus; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; APS: Antiphospholipidsyndrom; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Komplikationen unter niedermolekularer Heparin- Prophylaxe

Unter den Präeklampsiepatientinnen befanden sich 3 Patientinnen mit einem APS und 1 Patientin mit einem SLE, die keine APLA hatte. Bei der Patientin mit einem HELLP-Syndrom handelte es sich um eine APS-Patientin, bei den zwei Patientinnen mit einem GDM handelte es sich um eine SLE- und eine APS-Patientin und die drei Patientinnen mit einem HTN waren alle SLE-Patientinnen.

3.3 Risikoanalyse auf Frühgeburtlichkeit während der Schwangerschaft

In Tabelle 16 sind das Geschlecht des Kindes und verschiedene Schwangerschaftskomplikationen in den verschiedenen Erkrankungsgruppen der Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen aufgelistet.

Bei den Schwangerschaftskomplikationen ist zu beachten, dass eine Patientin mehrere Komplikationen haben konnte, die in der Häufigkeit mehrfach enthalten sein können. Die Anteile in Prozent geben daher den Anteil für das Vorkommen jeder einzelnen Komplikation in der Erkrankungsgruppe an.

Tabelle 16: Geschlecht des Kindes und Anteile der Schwangerschaftskomplikationen bei Kontrollpatientinnen und in den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen bei Rheumapatientinnen

KI=95%			Kontrolle	Entzündliche Gelenkerkrankungen	Kollagenosen	Vaskulitiden	Autoinflammatorische Erkrankungen	Gesamt
Geschlecht Kind [Anzahl (%)]	männlich	564 (47.7%)	42 (43.3%)	98 (48.5%)	4 (36.4%)	7 (36.8%)	715 (47.3%)	
	weiblich	619 (52.3%)	55 (56.7%)	104 (51.5%)	7 (63.6%)	12 (63.2%)	797 (52.7%)	
Schwangerschaftskomplikationen [Anzahl (%)]	GDM	64 (5.4%)	5 (5.2%)	5 (2.5%)	1 (9.1%)	1 (5.3%)	76 (5.0%)	
	Präeklampsie	23 (1.9%)	3 (3.1%)	9 (4.5%)	0	1 (5.3%)	36 (2.4%)	
	HTN	9 (0.8%)	5 (5.2%)	5 (2.5%)	0	4 (21.1%)	23 (1.5%)	
	HELLP	6 (0.5%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)	0	0	10 (0.7%)	
	Eklampsie	2 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	4 (0.3%)	

Anmerkung: SS: Schwangerschaft; Kontrolle: Kontrollpatientinnen; GDM: Gestationsdiabetes; HTN: Schwangerschaftshypertonus; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; [Anzahl (%)]: Anzahl und Häufigkeiten des Auftretens der Komplikationen bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

3.3.1 Schwangerschaftskomplikationen

Im Kontrollkollektiv (n=1187) kam es bei 92 Frauen (7,8%) zu Schwangerschaftskomplikationen, 1095 Patientinnen (92,2%) hatten keine Komplikation. Bei 334 Rheumapatientinnen wurden Schwangerschaftskomplikationen erfragt. Hiervon wiesen 42 Patientinnen (12,5%) Schwangerschaftskomplikationen und 292 Patientinnen (87,4%) keine

Komplikationen auf. Rheumapatientinnen hatten signifikant häufiger ($p=0.006$, Pearson-Chi-Quadrat=7.551, $\phi=0.070$ OR: 1.712; KI95%={1.162;2.521}) Schwangerschaftskomplikationen. Werden die Komplikationen einzeln betrachtet, ergibt sich folgende Verteilung der Auftretenshäufigkeiten jeder einzelnen Komplikation bei den Rheumapatientinnen aus der gesamten Kohorte: 13 Rheumapatientinnen hatten einen GDM (3,9%), 14 Rheumapatientinnen einen HTN (4,2%), 13 Patientinnen eine Präeklampsie (3,9%), vier Patientinnen ein HELLP-Syndrom (1,2%) und zwei Patientinnen eine Eklampsie (0,6%). Es lässt sich feststellen, dass die numerisch häufigste Komplikation bei ERE der HTN waren, gefolgt von einem GDM und der Präeklampsie.

Bei den Kontrollpatientinnen waren es folgende Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen aus der gesamten Kontrollkohorte: 64 Patientinnen hatten einen GDM (5,4%), 23 Patientinnen eine Präeklampsie (1,9%), 9 Patientinnen einen HTN (0,8%), 6 Patientinnen ein HELLP-Syndrom (0,5%) und zwei Patientinnen eine Eklampsie (0,2%).

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv kam es bei Rheumapatientinnen signifikant häufiger zu einem HTN ($p<0.001$, Pearson-Chi-Quadrat=20.632, $\phi=0.116$), die Chance war deutlich erhöht (OR: 5.726; KI95%={2.456;13.350}). Außerdem kam es bei Rheumapatientinnen signifikant häufiger zu einer Präeklampsie ($p=0.038$, Pearson-Chi-Quadrat=4.309, $\phi=0.053$; OR: 2.050; KI95%={1.027;4.091}). Für die anderen Schwangerschaftskomplikationen bestand kein signifikanter, aber dennoch ein kleiner Unterschied.

Die Anteile der Schwangerschaftskomplikationen von allen Kontrollpatientinnen und in den jeweiligen Erkrankungsgruppen können Tabelle 16 entnommen werden. Die Anteile in den einzelnen Erkrankungen sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Schwangerschaftskomplikationen bei Kontrollpatientinnen und in den unterschiedlichen Erkrankungen, Anzahl der Komplikation bei jeder Erkrankung sowie Anteil der Komplikation innerhalb der Erkrankung

	GDM	HELLP	HTN	Eklampsie	Präeklampsie
Kontrolle	64 (5.4%)	6 (0.5%)	9 (0.8%)	2 (0.2%)	23 (1.9%)
RA	2 (3.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0	2 (3.8%)
SpA	3 (6.7%)	0	3 (6.7%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
SLE	1 (1.3%)	0	4 (5.0%)	0	3 (3.8%)
SJS	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
SSc	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Behcet	0	0	0	0	0
AAV	1 (33.3%)	0	0	0	0
APS	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	0	3 (25.0%)
FMF	1 (6.7%)	0	3 (20.0%)	0	1 (6.7%)
Andere	1 (2.1%)	0	2 (4.2%)	0	1 (2.1%)
Gesamt	76 (5.0%)	9 (0.6%)	23 (1.5%)	4 (0.3%)	36 (2.4%)

Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritiden; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; Behcet: Morbus Behcet; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden; APS: Antiphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere: Andere Erkrankungen; GDM: Gestationsdiabetes; HTN: Schwangerschaftshypertonus; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; [Anzahl (%): Anzahl und Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen innerhalb der Erkrankung, des Kontroll- und Gesamtkollektivs

Kollagenosepatientinnen litten am öftesten an einer Präeklampsie, Patientinnen mit ERG am häufigsten an einem GDM. Bei autoinflammatorischen Erkrankungen kam ein HTN am häufigsten vor, alle anderen Komplikationen traten nur selten auf. Eine Vaskulitis war nur selten mit einer Schwangerschaftskomplikation assoziiert, nur eine Patientin hatte einen GDM. Eine Eklampsie trat bei allen Erkrankungen nur vereinzelt auf. Bei Betrachtung der einzelnen Erkrankungen lässt sich feststellen, dass ein GDM bei allen Erkrankungen anteilmäßig ungefähr gleich häufig auftrat. Nur bei der AAV war der Anteil größer, allerdings gab es auch hier nur einen Fall, der hohe Anteil kommt durch die geringe Stichprobengröße zustande. Bei SLE- Patientinnen war

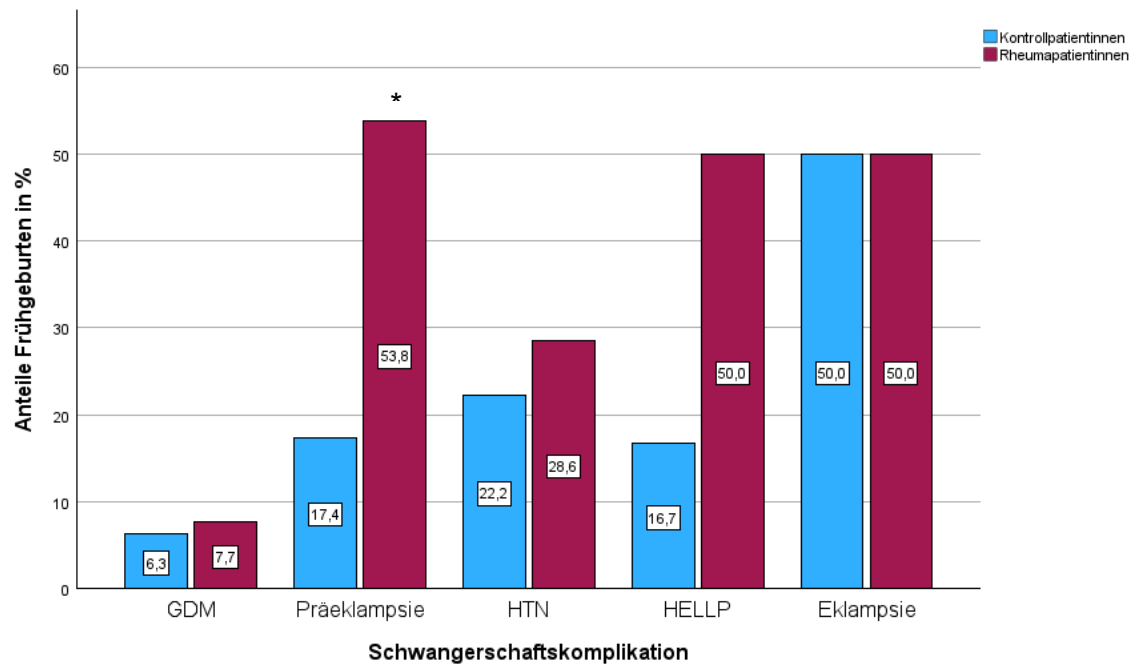
er selten. Ein HELLP- Syndrom trat am häufigsten bei APS- Patientinnen auf, bei den anderen Erkrankungen war es sehr selten. Ein HTN trat am häufigsten bei FMF- Patientinnen auf, ansonsten konnte er noch bei RA, SpA und SLE nachgewiesen werden, ca. in 5% der Fälle. Eine Eklampsie trat nur bei SSc- und SpA- Patientinnen auf. Eine Präeklampsie war häufig assoziiert mit einem APS, außerdem noch mit einem FMF und einer SSc. Bei Vaskulitiden trat sie gar nicht auf (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 18 zeigt die Anzahl und Anteile der Frühgeburten bei den Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen in Abhängigkeit der Schwangerschaftskomplikation. Bei den Kontrollen kam es am häufigsten bei einem GDM und einer Präeklampsie zu einer Frühgeburt, bei den Rheumapatientinnen bei einer Präeklampsie, einem HTN und einem HELLP-Syndrom. Bei allen Komplikationen, bis auf den GDM, kam es bei Rheumapatientinnen deutlich häufiger zu einer Frühgeburt.

Tabelle 18: Anteile Frühgeburten bei einzelnen Schwangerschaftskomplikationen für Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen

	GDM	Präeklampsie	HTN	HELLP	Eklampsie
Kontrolle	4 (6.3%)	4 (17.4%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)
Rheuma	1 (7.7%)	7 (53.8%)	4 (28.6%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)

Anmerkung: Kontrolle: Kontrollpatientinnen; GDM: Gestationsdiabetes; HTN: Schwangerschaftshypertonus; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; [Anzahl (%]): Anzahl und Häufigkeiten der Frühgeburten in Zusammenhang mit Komplikationen im Kontroll- und Rheumakollektiv



Anmerkung: GDM: Gestationsdiabetes; HTN: Schwangerschaftshypertonus; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollkohorte bei verschiedenen Komplikationen; Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$;

Abbildung 29: Anteile der Frühgeburten in Prozent bei Kontrollpatientinnen und Rheumapatientinnen bei verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen

Beim Vergleich der Frühgeburtenhäufigkeiten zwischen den beiden Kohorten wurde festgestellt, dass es bei Rheumapatientinnen im direkten Vergleich zur Kontrolle nur bei Präeklampsie signifikant häufiger zu Frühgeburten kam ($p = 0.023$; Pearson-Chi-Quadrat=5.202, $\phi = 0.380$) (vgl. Tabelle 18, Abbildung 29). Die Odds für eine Frühgeburt bei Rheumapatientinnen mit einer Präeklampsie verglichen mit den Kontrollpatientinnen mit Präeklampsie war mit 5,5 (OR:5.542; KI95%={1.196;25.682}) erhöht.

Es konnte keine signifikante Häufung von Frühgeburten bei den anderen Schwangerschaftskomplikationen festgestellt werden.

Zusätzlich wurde noch der Geburtsmodus bei den verschiedenen Komplikationen analysiert.

Rheumapatientinnen mit einer Präeklampsie hatten in 38,5% ($n = 5$) eine primäre Sectio und im Rahmen einer Frühgeburt in 42,9% ($n = 3$) der Fälle. Die Kontrollpatientinnen mit Präeklampsie hatten in 21,7% ($n = 5$) eine primäre Sectio

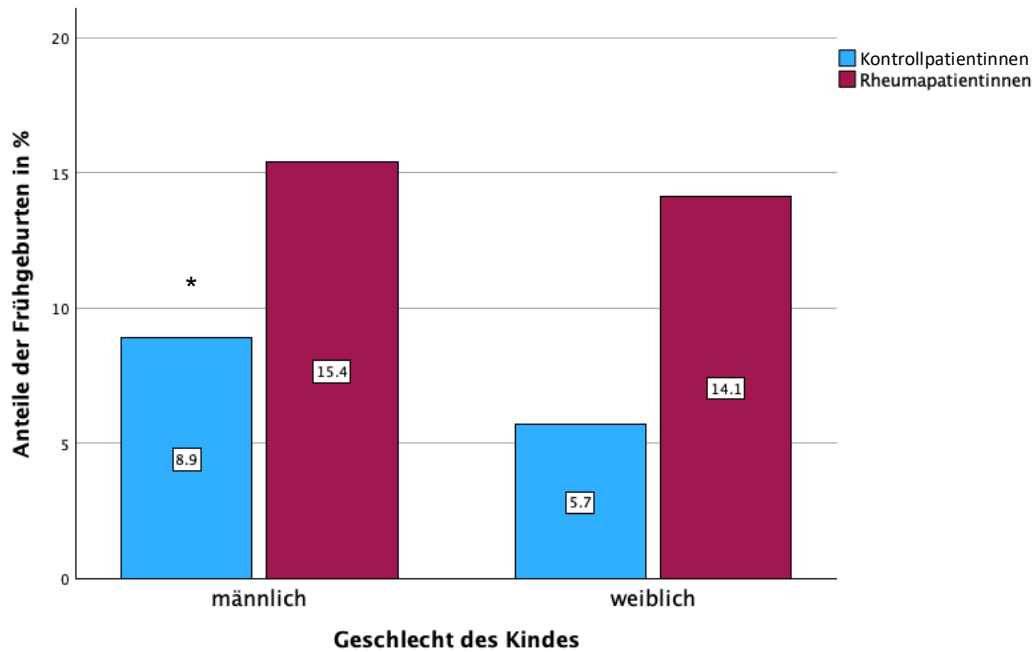
und in 75,0% (n=3) eine primäre Sectio im Rahmen einer Frühgeburt. Der Unterschied war nicht signifikant.

Bei den beiden Rheumapatientinnen mit einer Eklampsie, gab es eine spontane Geburt und eine primäre Sectio. Die Frühgeburt bei der Rheumapatientin mit Eklampsie erfolgte spontan. Bei den beiden Kontrollpatientinnen mit einer Eklampsie erfolgte eine Geburt mittels Vakuumextraktion und eine als sekundäre Sectio. Die Frühgeburt bei der Kontrollpatientin mit einer Eklampsie war eine sekundäre Sectio.

Von den Rheumapatientinnen mit einem HELLP-Syndrom wurde ein Kind spontan geboren (25,0%), ein Kind mittels primärer Sectio (25,0%) und zwei Kinder mittels sekundärer Sectio (50,0%). Eine Frühgeburt dieser Patientinnen war eine primäre Sectio (50,0%) und eine Frühgeburt war eine sekundäre Sectio (50,0%). Bei den Kontrollpatientinnen mit einem HELLP-Syndrom gab es zwei primäre Sectios (33,3%), drei sekundäre Sectios (50,0%) und eine Vakuumextraktion (16,7%). Die Frühgeburt der Kontrollpatientin mit einem HELLP-Syndrom erfolgte mittels primärer Sectio.

3.3.2 Geschlechts des Kindes

Es wurde überprüft, ob es in der Kontrollkohorte und der Kohorte der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen selbst einen Unterschied der Frühgeburtlichkeit zwischen den Geschlechtern gab, Abbildung 30 stellt dies graphisch dar.



Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen in der Kontrollgruppe; Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Abbildung 30: Anteile der Frühgeburten in Prozent in Abhängigkeit des Geschlechts des Kindes

Im Kontrollkollektiv kam es bei männlichen Neugeborenen ($n=564$, 47,7%) verglichen mit weiblichen Neugeborenen ($n=619$, 52,3%) signifikant häufiger ($p=0.034$, Pearson-Chi-Quadrat=4.504, $\phi=-0.062$, OR: 0.618; KI95%={0.395;0.967}) zu einer Frühgeburt.

In der Kohorte der Rheumapatientinnen gab es keinen signifikanten Unterschied.

3.4 Risikoanalyse der Frühgeburtslichkeit für Entbindungen vor und nach 2017

Außerdem wurde untersucht, ob es eine Änderung der Frühgeburtslichkeit seit 2017 gab. Im Jahr 2017 erfolgte eine große Veröffentlichung einer Studie, die eine ASS-Gabe als Präeklampsieprophylaxe für alle APS- und Kollagenosepatientinnen empfiehlt. Hierzu wurde der Datenerhebungszeitraum von 2013-2022 in die Zeiträume 2013-2017 und 2018-2022 aufgeteilt. 2013 wurden nur 7 Patientinnen in der Rheuma-Risikosprechstunde betreut, in den darauffolgenden Jahren wurden jährlich ungefähr 45 Patientinnen betreut, ab

2018 jährlich wenige mehr. Im Jahr 2021 wurden bis zum Ende der Datenerfassung für diese Arbeit 15 Patientinnen betreut und im Register aufgenommen. Abbildung 31 stellt die Verteilung der Rheumapatientinnen auf die beiden Zeiträume graphisch dar.

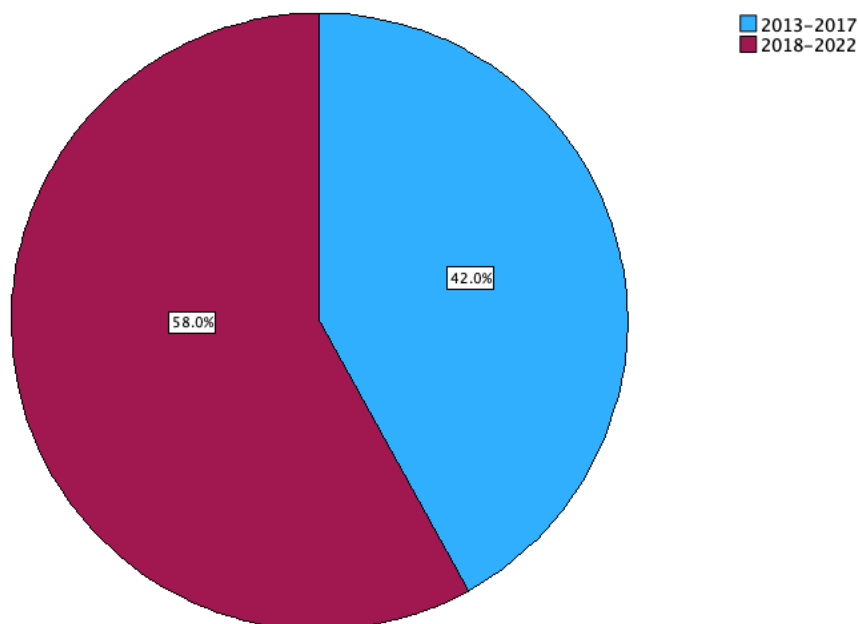
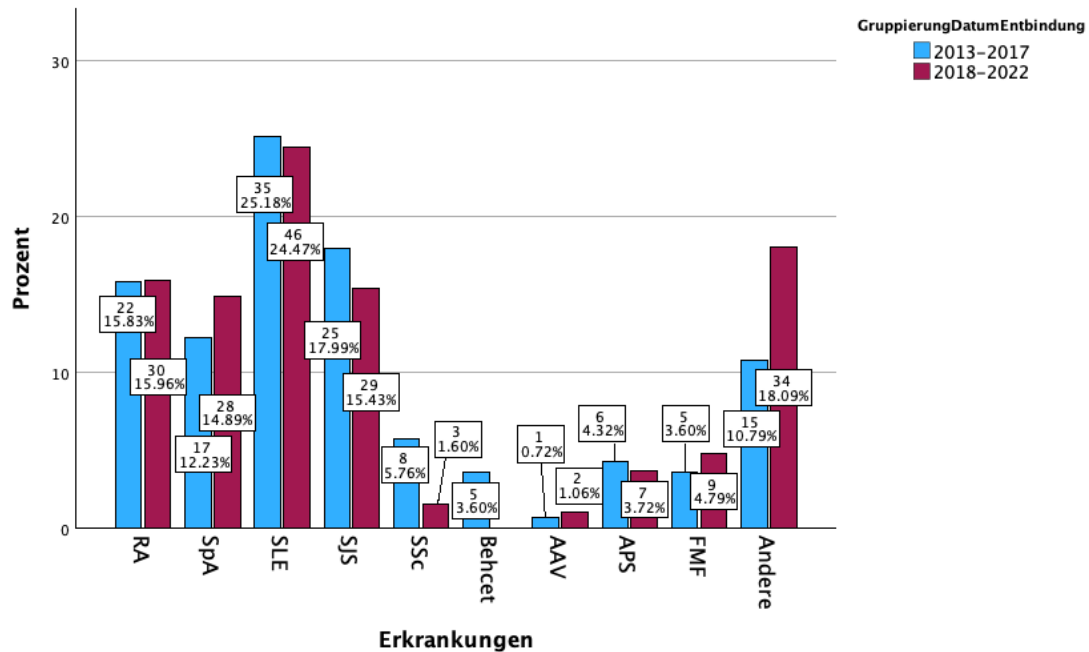


Abbildung 31: Anteile der Entbindungen bei Rheumapatientinnen vor und nach 2017

Im ersten Zeitraum wurden 141 Patientinnen (42,0%) in der Schwangerensprechstunde der Rheumaambulanz betreut, im Zeitraum 2018-2022 wurden 195 Patientinnen (58,0%) betreut.

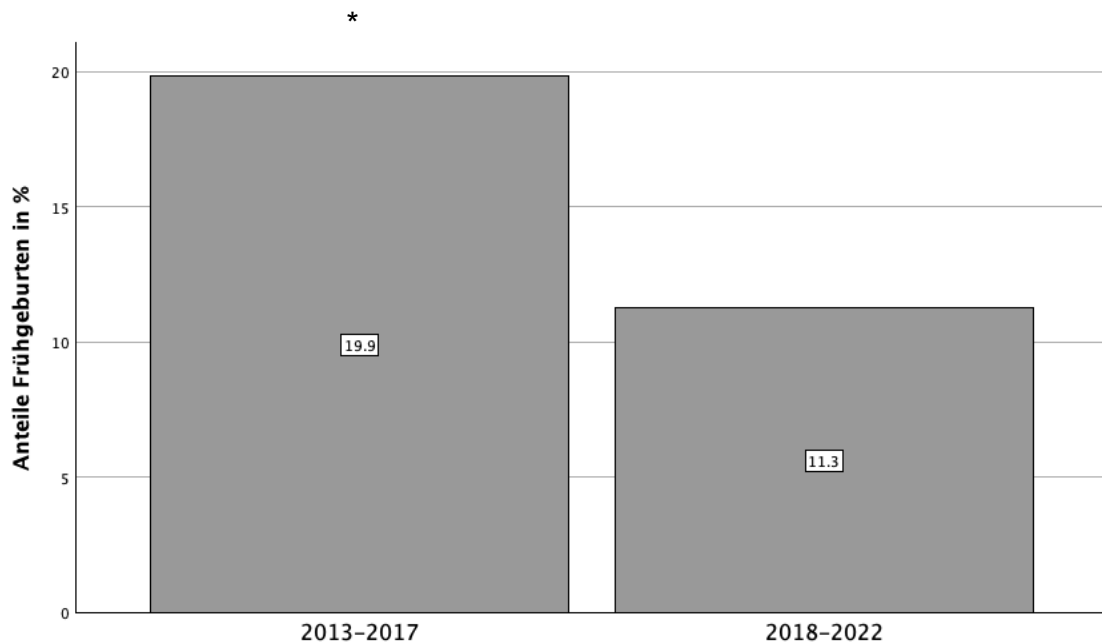
Um beide Gruppen vergleichen zu können wurde in Abbildung 32 untersucht, ob in beiden Zeiträumen das Patientinnenkollektiv hinsichtlich der Krankheitsbilder ähnlich war.



Anmerkung: RA; Rheumatoide Arthritis; SpA: Spondylarthritiden; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, SJS: Sjögren Syndrom; SSc: Systemische Sklerose; Behcet: Morbus Behcet; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitiden; APS: Antiphospholipidsyndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; Andere: Andere Erkrankungen

Abbildung 32: Anzahl und Anteile der Erkrankungen von allen Rheumapatientinnen in den beiden Zeiträumen

Der Anteil der Patientinnen war bei jeder Erkrankung ähnlich, sodass die beiden Gruppen verglichen werden konnten. Es wurden nicht die einzelnen Erkrankungen, sondern das komplette Patientinnenkollektiv gesamt betrachte. Anschließend wurden in Abbildung 33 die Frühgeburtenraten in beiden Zeiträumen betrachtet und verglichen.



Anmerkung: Sternchen zeigen signifikanten Unterschied im Vergleich beider Zeiträume; Signifikanzniveaus: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Abbildung 33: Anteile der Frühgeburten in Prozent in den zwei untersuchten Zeiträumen

Es fällt auf, dass im Zeitraum 2013-2017 signifikant mehr Frühgeburten ($p = 0.029$, Pearson-Chi-Quadrat=4.752, $\phi = -0.119$) zu verzeichnen waren.

Die Odds, eine Frühgeburt im zweiten Zeitraum zu haben, war nur halb so groß wie im ersten Zeitraum (OR: 0.513; KI95%={0.280;0.941}).

Um mögliche Ursachen zu finden, wurden die Patientinnen in beiden Zeiträumen bezüglich einiger Parameter verglichen (vgl. Tabelle 19).

Im früheren Zeitraum erhielten 58 Patientinnen (41,1%) ein Prednisolonäquivalent, im späteren Zeitraum 68 Patientinnen (34,9%). Es wurden somit zwischen 2013-2017 häufiger Prednisolonäquivalente gegeben, jedoch nicht signifikant mehr. Auch die mittlere Prednisolonäquivalentdosis unterschied sich nicht signifikant voneinander und die am häufigsten verabreichte Dosen waren gleich.

Von 2013-2017 erhielten 48 Patientinnen (34,0%) ASS, von 2018-2022 erhielten 94 Patientinnen (48,2%) ASS. Signifikant mehr Patientinnen erhielten

prophylaktisch ab dem Jahr 2018 ASS ($p=0.009$, Pearson-Chi-Quadrat=6.726, $\phi=0.141$, OR: 1.803; KI95%={1.153;2.821}).

Hinsichtlich der vorangegangenen Aborte und der meisten Komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Der einzige signifikante Unterschied bestand bei der Häufigkeit eines HTN ($p=0.045$; Pearson-Chi-Quadrat=4.027; $\phi=0.110$), wobei die OR nicht signifikant war (OR: 4.224, KI95%={0.921;19.365}). Im zweiten Zeitraum gab es mehr Rheumapatientinnen mit einem HTN. Die Häufigkeiten eines HELLP-Syndroms oder einer Präeklampsie nahmen nach Einführung der Prophylaxe nicht ab, anteilmäßig gab es minimal weniger Eklampsiefälle. Das mittlere Alter der Mutter unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 19: Vergleichsparameter im Zeitraum 2013-2017 und 2018-2022

	2013-17	2018-22
Prednisolonäquivalentgabe	58 (41.1%)	68 (34.9%)
ASS	48 (34.0%)	94 (48.2%)
Krankheitsschub	13 (14.1%)	38 (20.3%)
GDM	3 (2.1%)	10 (5.2%)
HELLP	1 (0.7%)	3 (1.6%)
HTN	2 (1.4%)	11 (5.7%)
Eklampsie	1 (0.7%)	1 (0.5%)
Präeklampsie	5 (3.5%)	8 (4.2%)
Alter Mutter bei Entbindung	32±5	32±4
Aborte in Vorgeschichte	0.45±0.85	0.50±0.92

Anmerkung: ASS: Acetylsalicylsäure; GDM: Gestationsdiabetes; HTN: Schwangerschaftshypertonus; HELLP-Syndrom: Hämolyse, Elevated Liver Enzymes Low Plateled Count; [Anzahl (%): Anzahl und Häufigkeiten der Medikamentengabe, eines Schubes und der Komplikationen in den Zeiträumen 2013-2017 und 2018-2022

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Rheumaerkrankungen und der Frühgeburtlichkeit herzustellen und Risikofaktoren für Frühgeburten zu eruieren, um daraus Ansätze zu generieren, die die Frühgeburtenraten weiter minimieren. Außerdem wurden therapeutische und prophylaktische Medikamente, die schwangeren Rheumapatientinnen gegeben werden können hinsichtlich Komplikationen und Wirksamkeit analysiert. Obwohl in den letzten Jahren die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Schwangerschaft bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen angestiegen ist und die Lebendgeburtenrate heutzutage bei Rheumapatientinnen 95% beträgt (Pecher et al., 2023), werden die Schwangerschaften einiger Grunderkrankungen nach wie vor aufgrund eines erhöhten Komplikationsrisikos für Mutter und Kind als Risikoschwangerschaften eingestuft (Fischer-Betz et al., 2021). Einige ERE stellen einen Risikofaktor dar, der auch Aborte begünstigt (Clowse et al., 2008), weshalb das übergeordnete Ziel in der Therapie von Rheumapatientinnen ist, Aborte zu verhindern und einen guten, komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf und -ausgang zu erzielen. Um dieses übergeordnete Ziel zu erreichen, kann das unter Umständen auch die Einleitung einer Frühgeburt bedeuten, um die Gesundheit der Mutter und des Kindes zu schützen.

In der untersuchten Stichprobe wurden circa dreimal so viele Kontrollpatientinnen wie Rheumapatientinnen untersucht (vgl. Kapitel 2.1). Die Größe der Kontrollgruppe wurde so gewählt, dass die Kohorte, bezogen auf die Frühgeburtenrate, möglichst die gesunde Allgemeinbevölkerung repräsentiert. Mit einer Frühgeburtenrate von 7,2% in unserer Kohorte und einer Rate von 8% in der deutschen Allgemeinbevölkerung ist uns dies gelungen (Berger et al., 2020).

Die 337 Schwangerschaften der Rheumapatientinnen stellen eine, aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen, im Vergleich zu anderen Studien, große Stichprobe dar. Mit unserer umfangreichen Stichprobe konnten wir Ergebnisse, die die Literatur bereits bei kleineren Stichproben beschreibt, bestätigen und neue

Erkenntnisse bezüglich einer verringerten Frühgeburtenrate nach Einnahme einer antikoagulatorischen Medikation gewinnen.

Insgesamt gab es im Kollektiv der Rheumapatientinnen viele Patientinnen mit Kollagenosen, sodass gerade Vergleiche mit dieser seltenen Erkrankungsgruppe aussagekräftige Ergebnisse erbrachten. Auch ERG waren als großer Anteil in der Kohorte vertreten. Aufgrund der Stichprobengröße war auch eine weitere Aufschlüsselung dieser beiden Erkrankungsgruppen in die einzelnen Erkrankungen möglich. Einschränkungen für aussagekräftige Ergebnisse gab es für Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen, die selten im Kollektiv vertreten waren.

Frühgeburten tragen zu einem großen Teil der perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Hier machen bereits wenige Wochen einen elementaren Unterschied. Je früher ein Kind geboren wird, desto höher ist die Morbidität und das Mortalitätsrisiko des Kindes aufgrund der Risiken, die mit einer Frühgeburt einher gehen. Durch eine engmaschige Überwachung und einen besonderen Fokus auf Frühgeburtslichkeit in der Schwangerenvorsorge können Risikofaktoren rechtzeitig bemerkt und falls nötig, präventive Maßnahmen eingeleitet werden. Ob Rheumaerkrankungen allgemein einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellen, ist nicht vollständig geklärt und wurde in dieser Arbeit analysiert.

Der Anteil für Frühgeburten <37. SSW lag im Kollektiv der Rheumapatientinnen bei Einlingsschwangerschaften bei 14,8%, bei Kontrollpatientinnen lag er bei Einlingsschwangerschaften bei nur 7,2%. Der Unterschied war hier statistisch signifikant ($p < 0.001$). Die Inzidenz der Frühgeburten lag bei Rheumapatientinnen deutlich über der Frühgeburteninzidenz der Normalbevölkerung in DE von 8% (Berger et al., 2020), bei unseren Kontrollpatientinnen war die Inzidenz, wie zu erwarten, vergleichbar mit der in DE, was somit einen Vergleich möglich macht. Moderate und späte Frühgeburten traten überwiegend bei Patientinnen mit Kollagenosen auf (SLE, SJSs, SSc, APS), wenige bei Patientinnen mit ERG und nur eine bei einer Patientin mit MB (vgl. Kapitel 3.2.1). Verglichen mit der Literatur findet man Inzidenzangaben für Frühgeburten <37. SSW bei APS-Patientinnen von 25% (Bouvier et al., 2014). Eine andere Studie gibt für SLE-Patientinnen in

zwei Drittel der Fälle moderate und späte, in einem Drittel der Fälle Frühgeburten <32. SSW an (Simard et al., 2019). Für das SJS bestätigt die Literatur moderate bis späte Frühgeburten, im Mittel handelte es sich um Frühgeburten in etwa der 35. SSW (Willemsen et al., 1999, Staps et al., 2018). Auch für die SSc verglichen mit der Normalbevölkerung werden leicht erhöhte Frühgeburtenraten für Frühgeburten <37. SSW sowie für Frühgeburten <34. SSW angegeben (10% vs. 5%), im Vergleich zu anderen Rheumaerkrankungen wie der RA waren die Frühgeburtenraten nicht bis kaum erhöht (Taraborelli et al., 2012, Steen et al., 1989).

Zu extremen und sehr frühen Frühgeburten kam es nur vereinzelt, Frühgeburten vor der 32. SSW traten ausschließlich bei APS- Patientinnen auf. In einer Studie von 2014 findet man für das APS eine Frühgeburteninzidenz <34. SSW von 12% an (Bouvier et al., 2014).

Korrelationen extremer und sehr früher Frühgeburten zwischen dem Alter oder einer GC-Einnahme konnten nicht festgestellt werden, da aus den Daten der Zusammenhang nicht hergestellt werden konnte.

Bei Einlingsschwangerschaften betrug die Inzidenz einer Frühgeburt < 32. SSW in der Kontrollkohorte 1,7% und bei Rheumapatientinnen 1,8% und lag somit bei Rheumapatientinnen nur minimal höher. Beide Werte lagen deutlich über den Werten des Schweizer Bundesamt für Statistik 2022 (0,6%) und der Bundesauswertung in Deutschland für 2022 (0,81%) (BFS, 2022, IQTIG, 2022). Ursache für die höheren Werte in beiden Kohorten ist sicherlich der Zentrumsbias: Schwangere mit sehr frühen Frühgeburten bzw. drohenden sehr frühen Frühgeburten werden meist in Zentren, größere Kliniken oder Unikliniken, wie in diesem Fall die Uniklinik Tübingen, verlegt.

Die Rate einer Übertragung wird in der Literatur mit unter 5% weltweit, in Deutschland mit 0,6% angegeben (Weiss, 2015). Sowohl die Übertragungsrate bei den Kontrollpatientinnen als auch bei den Rheumapatientinnen lag in diesem Bereich, sodass diese der Norm entsprachen und nicht auffällig waren. Die etwas niedrigere Rate bei Rheumapatientinnen (1,1% vs. 1,4%) könnte der Tatsache geschuldet sein, dass es sich um Risikoschwangerschaften handelt und deshalb nicht bis 42+0 SSW gewartet, sondern häufig zu einer Eileitung geraten wird.

Auch bei Nicht- Risikoschwangerschaften wird nur noch selten bis 42+0 SSW gewartet, da empfohlen wird, die Geburt ab 41+0 SSW einzuleiten (Weiss, 2015). Geburtseinleitungen wurden in dieser Auswertung nicht erhoben und betrachtet.

Bei Betrachtung der Mehrlingsschwangerschaften zeigten die Ergebnisse, dass es deutlich häufiger zu Frühgeburten kam. Sowohl bei den Kontrollpatientinnen als auch bei den Rheumapatientinnen endeten mehr als die Hälfte der Mehrlingsschwangerschaften in einer Frühgeburt. Die in dieser Arbeit untersuchten Frühgeburtenraten bei den Kontrollpatientinnen lagen für Zwillinge bei 58,1% für Frühgeburten <37. SSW und bei 12,9% für Frühgeburten <34. SSW. Für Drillinge lagen sie bei 100% für Frühgeburten <37. SSW und mit 66,6% für Frühgeburten <34. SSW. Bei den Rheumapatientinnen lagen die Raten bei Zwillingen für <37. SSW bei 71,5% und bei 42,9% für Frühgeburten <34. SSW und somit 4-mal so hoch wie bei den Kontrollpatientinnen. Bei Drillingen lagen die Raten bei 100% für Frühgeburten vor der 34. SSW. Die Literatur bestätigt die erhöhten Frühgeburtenraten bei Mehrlingsschwangerschaften. Das Department of Health and Human Services der USA gibt für Zwillinge für Frühgeburten <37. SSW eine Rate von 60,32% an, für frühe Frühgeburten <34. SSW eine Rate von 19,52% (Martin et al., 2019). Für Drillingsschwangerschaften betrug die Frühgeburtenrate für frühe Frühgeburten <34. SSW 63,09%, für Frühgeburten <37. SSW 98,32% (Martin et al., 2019). Die Werte der in dieser Arbeit aufgeführten Kontrollpatientinnen sind vergleichbar mit der Literatur, die Rheumapatientinnen wiesen noch höhere Raten auf. Zudem war auffällig, dass Mehrlinge, bei unseren Rheumapatientinnen in über 80% der Fälle, bei unseren Kontrollpatientinnen in 70% der Fälle, per Sectio entbunden wurden. Dies weist darauf hin, dass Mehrlingsschwangerschaften, die als Risikoschwangerschaften gelten, ggf. auch als Frühgeburt mittels Sectio entbunden und damit auch beendet werden.

Mehrlingsschwangerschaften stellen allein schon einen Risikofaktor für Frühgeburten und häufig eine Indikation für eine primäre Sectio vor der 37. SSW dar, zusätzlich gibt die Literatur ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie bei Mehrlingsschwangerschaften an, was die Gefahr für eine Frühgeburt weiter

erhöht (Barilaro et al., 2022). Eine erhöhtes Präeklampsierisiko und signifikante Unterschiede konnte bei unseren Rheuma- und Kontrollpatientinnen mit Mehrlingen aufgrund der sehr kleinen Stichprobe nicht festgestellt werden.

Die Gesamtschau der Ergebnisse und die berechnete OR (OR: 2.242; KI95%={1.545;3.255}) zeigten, dass ERE das Risiko für Frühgeburten erhöhen. Der erhöhte Frühgeburtenanteil und der geringe Anteil an Übertragungen korrelieren mit der im Mittel 10 Tage früheren Entbindung bei Rheumapatientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (39,7 Wochen). Trotz der früheren Entbindung entspricht der mittlere Entbindungstermin bei Rheumapatientinnen von 38,4 Wochen einer zeitgerechten Geburt.

Bei Betrachtung der Erkrankungsgruppen wurde festgestellt, dass der größte Anteil der untersuchten Patientinnen unter einer Kollagenose, der zweitgrößte Anteil an ERG litt. Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen kamen nur sehr selten im Patientinnenkollektiv vor. Die häufigsten Erkrankungen waren der SLE, das SJS, die RA und die SpA (vgl. Tabelle 2). Dies ist begründet auf der Tatsache, dass diese Erkrankungen bei Frauen im gebärfähigen Alter vorkommen und die meisten Neuerkrankung bereits im jüngeren Alter auftreten. Vaskulitiden, wie die AAV, treten hingegen häufig erst im höheren Alter auf und betreffen meist Frauen außerhalb des gebärfähigen Alters. Der MB kann bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten, zählt aber zu den seltenen ERE und kam deshalb nur vereinzelt im Datensatz vor.

Der Vergleich der mittleren Entbindungswoche zeigte, dass die Patientinnen aller Erkrankungsgruppen und der meisten einzelnen Erkrankungen (RA, SLE, SJS, SSc, APS, Andere) früher entbinden als die Kontrollpatientinnen. Erfreulicherweise lagen jedoch auch die Werte der Entbindungswoche im Normbereich, d.h. der Großteil der Geburten fand zeitgerecht statt (zwischen 61,5% und 85,6% für die unterschiedlichen Entitäten). Ausschließlich beim APS entsprach die mittlere Entbindungswoche einer Frühgeburt. Im Vergleich zu unseren Kontrollpatientinnen ließ sich feststellen, dass besonders schwere systemische rheumatische Erkrankungen, die auch innere Organe und Gefäße

betreffen und zu denen z.B. Kollagenosen gehören, einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellten. So kam es bei Kollagenosen bei 15,3% der Frauen zu einer Frühgeburt, im Vergleich zu 7,2% der Kontrollpatientinnen. Bei ERG kam es bei 10,6% der Patientinnen zu einer Frühgeburt, auch dieser Wert liegt über dem der Kontrollpatientinnen. Bei autoinflammatorischen Erkrankungen und Vaskulitiden kam es ebenfalls häufiger zu Frühgeburten. Nur bei Kollagenosen waren diese Ergebnisse jedoch statistisch signifikant, bei den anderen Erkrankungsgruppen gab es, wahrscheinlich auch aufgrund der kleinen Stichprobe, keine statistisch belastbaren Ergebnisse. Die genauere Analyse der einzelnen Erkrankungen bestätigen die Ergebnisse der Erkrankungsgruppe. Die Kollagenosen SLE, SSc und das APS führten einzeln im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger zu einer Frühgeburt, die Chance einer Frühgeburt war bei allen drei Erkrankungen erhöht. Auch in anderen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten bei Kollagenosepatientinnen gefunden (Petri, 2020, Taraborelli et al., 2012, Herold, 2020).

Bei Betrachtung der Erkrankungen konnte festgestellt werden, dass im vorliegenden Kollektiv 30,8% der Kinder von APS-Patientinnen frühgeboren wurden (vgl. Abbildung 11). Dieser Anteil lag im oberen Bereich der in der Literatur gefundenen Frühgeborenenrate von APS-Patientinnen zwischen 16,3%-33,3% (Bouvier et al., 2014, Motta et al., 2012, Liu und Sun, 2019). Aufgrund der komplexen Diagnosestellung eines APS, der Komplikationen, die häufig mit einem APS einhergehen, der Häufigkeit vorangegangener Aborte und Fehlgeburten, dem unterschiedlichen Auftreten und der Anzahl von APS-Antikörpern (nur einzelne Ak oder Double- bzw. Triple-Positivität) sowie der Auswirkung einer Therapie und Prophylaxe, kann die Frühgeburtenrate variieren. Dies könnte Ursache für diese große Spanne in der Literatur sein. Die Ergebnisse von Bouvier et al. zeigten unterschiedliche Frühgeburtenraten abhängig der vorangegangenen Aborte und Fehlgeburten. Zudem wiesen die Mütter teilweise nur einen spezifischen Ak auf, andere hingegen waren triplepositiv (Bouvier et al., 2014). Allerdings nahmen die untersuchten Frauen in beiden Studien niedrigdosiertes ASS sowie niedermolekulares Heparin, teilweise kombiniert mit HCQ und GC (Bouvier et al., 2014, Motta et al., 2012).

Der Frühgeborenenanteil von 25,0% bei unseren betrachteten SSc-Patientinnen lag im Bereich von 24,2%-30,2% (Chen et al., 2015, Barilaro et al., 2022), den die Literatur beschreibt.

Für das SJS fand man in Studien eine Frühgeborenenrate zwischen 11%-39% (Chen et al., 2015, De Carolis et al., 2014), der eigens ermittelte Wert von 10,7% lag damit leicht darunter.

Für den SLE, die RA und die SpA finden sich in der Literatur die meisten Daten. Die Frühgeburtenrate für den SLE wird zwischen 9,0% - 30,1% (Kolstad et al., 2020, Buyon et al., 2015, Clowse et al., 2008, Moroni et al., 2016) angegeben. Eine eindeutige zeitliche Veränderung bzw. Abnahme der Frühgeburtenrate über die Jahre konnte in den angegebenen Studien nicht identifiziert werden. Die geringste Frühgeburtenrate fand sich in der Studie aus dem Jahr 2015, die Raten aus den Jahren 2008 und 2020 waren annähernd gleich. Die Frühgeburtenrate unserer betrachteten SLE- Patientinnen lag mit 15,9% genau in dem oben genannten Bereich, der aus verschiedenen Studien ermittelt werden konnte. Die große Spanne der Literatur kann durch ähnliche Gründe wie beim APS hervorgerufen werden.

Wie in der Einleitung beschrieben, stehen auch entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen mit Frühgeburten in Zusammenhang (Jakobsson et al., 2016, Wallenius et al., 2014). Die in der Literatur angegebene Frühgeburtenrate für SpA liegt zwischen 7,6%-11,4% (Remaeus et al., 2022, Mork et al., 2021). In unserem SpA-Kollektiv gab es 10,9% Frühgeburten.

Für die RA findet man Raten von 15,9%-18,2% (Zbinden et al., 2018, Smith et al., 2019). Die vorliegende Frühgeburtenrate unserer RA-Patientinnen war deutlich geringer (9,3%). Die Rate liegt kaum über der der Allgemeinbevölkerung, ursächlich könnte eine gute medikamentöse Einstellung und engmaschige Betreuung vor und während der Schwangerschaft sein. Außerdem hatten unsere RA-Patientinnen kaum Schwangerschaftskomplikationen. In nur knapp 4% der Fälle hatten sie schwerwiegende Komplikationen wie eine Präeklampsie, was für die geringe Frühgeburtenrate mit verantwortlich sein kann.

Unter den 3 analysierten AAV-Patientinnen trat keine Frühgeburt auf, in der Literatur wird der Anteil mit 15,6%-24,5% angegeben (Chen et al., 2015, Mettler

et al., 2023). Frühgeburten werden als häufige Komplikation angegeben, besonders bei aktiver Erkrankung während der Schwangerschaft (Doria et al., 2006). Die zuvor beschriebene geringe Stichprobe könnte für die Abweichung zur Literatur ursächlich sein.

Beim MB traten bei den n=5 untersuchten Patientinnen in 20,0% Frühgeburten auf, dieser Wert liegt deutlich über dem, der in der Studie von Chen et al. gefunden wurde (12,5%) (Chen et al., 2015). Die Literatur gibt für den MB ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und GDM sowie Fehlgeburten, jedoch kein stark erhöhtes Risiko für Frühgeburten an (Jadaon et al., 2005, Noel et al., 2013). In unseren Untersuchungen schien der MB ein höheres Risiko darzustellen, allerdings wurden nur sehr wenige Patientinnen mit MB untersucht, was die Abweichung erklären könnte.

Von 15 untersuchten Patientinnen mit FMF erlitt eine Patientin eine Frühgeburt. Unsere Frühgeburtenrate von 5,9% lag deutlich unter der in der Literatur angegebenen Rate von 12,6% (Ofir et al., 2008). Im Gegensatz zu unserem Ergebnis, das unter der Frühgeborenenrate der Allgemeinbevölkerung liegt, werden in der Literatur leicht erhöhte Frühgeburtenraten für das FMF angegeben (Yasar et al., 2014, Ofir et al., 2008). Insgesamt werden jedoch Schwangerschaften bei FMF-Patientinnen als unkompliziert beschrieben (Henes und Pecher, 2021), was wir durch unsere ermittelte niedrige Frühgeborenenrate in dieser größeren Kohorte nochmals bestätigen können. Jedoch war auch hier die Stichprobe sehr gering, was für die Abweichung zur Literatur ursächlich sein könnte.

Es lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit ähnlich den gefundenen Ergebnissen in der Literatur sind. Bei den RA- und AAV-Patientinnen gab es deutlich seltener Frühgeburten, beim MB traten im betrachteten Kollektiv mehr Frühgeburten auf. Bei den anderen Erkrankungen wichen die Ergebnisse nur gering von den Ergebnissen anderer Studien ab.

Zusammengefasst, liegen die Frühgeburtenraten von Rheumapatientinnen, über der Frühgeborenenrate in der Normalbevölkerung. Nicht nur Kollagenosen, sondern ERE insgesamt, führen häufiger zu Frühgeburten und erhöhen das Risiko hierfür.

Die ähnlichen, häufig etwas besseren Werte aus unserer Studie zur Literatur, lassen auf eine optimierte und gute interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen schließen.

Der Frühgeburtenvergleich der einzelnen Erkrankungen und Erkrankungsgruppen untereinander ergab keine signifikanten Unterschiede. Bei Kollagenosen im Vergleich zu RA kam es häufiger zu Frühgeburten, allerdings war die Stichprobe beider Erkrankungen für einen Vergleich zu klein. Auch bei Vaskulitiden und autoinflammatorischen Erkrankungen traten häufiger Frühgeburten auf als bei der RA, hier war die Stichprobe jedoch ebenfalls zu gering.

In der Literatur findet man Unterschiede zwischen den Erkrankungen bezogen auf die Frühgeburtenhäufigkeit. In Studien wurden bei einem SSc deutlich häufiger Frühgeburten festgestellt als bei einem SLE (24,2% vs. 7,5%). Im Vergleich der SSc mit APS-Patientinnen wurde hingegen kein signifikanter Unterschied der Frühgeburtenhäufigkeit gefunden (Barilaro et al., 2022, Steen und Medsger, 1999). Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass die Kohorten sehr klein waren, weshalb die Unterschiede kritisch betrachtet werden müssen. Es wurden in dieser Studie nur 21 Patientinnen mit einem SSc, sowie 26 Patientinnen mit einem SLE und 31 Patientinnen mit einem APS betrachtet. In anderen Studien wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine zu frühe Geburt bei Kollagenosen am höchsten war und diese häufiger zu Frühgeburten <32. SSW führen als eine RA oder JIA (Strouse et al., 2019, Kolstad et al., 2020).

Die Altersverteilung in der Kontrollpatientinnen- und Rheumapatientinnenkohorte war normalverteilt und sehr ähnlich, weshalb beide Kohorten gut vergleichbar waren (vgl. Tabelle 3).

Laut statistischem Bundesamt betrug das mittlere Alter der Mutter bei Entbindung des ersten Kindes 2022 in Deutschland 29,9 J., unabhängig der Parität betrug es 2022 in Deutschland 31,4 J. (eurostat, 2024). Das mittlere Alter bei Entbindung unserer Kontrollkohorte unabhängig der Parität betrug 31,3 J. und war somit im selben Bereich, wohingegen das durchschnittliche Alter unserer Rheumapatientinnen mit 31,8 J. etwas höher lag. Das Alter der Patientinnen mit ERG (32,0 J.) und Kollagenosen (32,0 J.) lag etwas über dem allgemeinen Durchschnitt der Rheumapatientinnen und dem der Allgemeinbevölkerung. Das mittlere Alter bei Entbindung von Vaskulitispatientinnen (31,6 J.) entsprach dem der Allgemeinbevölkerung, das von Patientinnen mit autoinflammatorischen Erkrankungen lag mit 30,2 J. sogar darunter.

Auch in anderen Studien findet man ein leicht erhöhtes Alter von Rheumapatientinnen zum Zeitpunkt der ersten Entbindung (Fischer-Betz, 2012, Wallenius et al., 2011). In den Untersuchungen von Clowse et al. findet man für Patientinnen mit SLE ein Alter von 30,0 J. im Vergleich zu 27,5 J. für Schwangere ohne SLE, womit das Alter der SLE-Patientinnen etwas höher lag (Clowse et al., 2013b, Clowse et al., 2008). Laut der Literatur sind schwangere AAV-Patientinnen im Durchschnitt 5 J. älter als gesunde Schwangere (Clowse et al., 2013a). Für die anderen Erkrankungen konnten in der Literatur keine genauen Angaben zum Alter gefunden werden. Die gefundenen Ergebnisse der Literatur bestätigten die Ergebnisse eines leicht erhöhten Alters bei Rheumapatientinnen, teilweise mit noch größeren Altersunterschieden.

Zusätzlich wurde in unserer Studie überprüft, ob das Alter einen Einfluss auf den Entbindungszeitpunkt nimmt. In den unterschiedlichen Altersklassen lag der Entbindungszeitpunkt bei Rheumapatientinnen unter dem der Kontrollpatientinnen, jedoch im Normalbereich. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter der Rheumapatientinnen die Kinder eher früher entbunden wurden und es häufiger zu Frühgeburten kam.

Bei den >35-Jährigen traten 17,5% Frühgeburten auf im Vergleich zu 12,3% Frühgeburten bei den <30-Jährigen.

Bei den Kontrollpatientinnen war es gegensätzlich. Hier traten in der Altersklasse <30 J. die meisten und in der Altersklasse >35 J. die wenigsten Frühgeburten

auf. Die mittlere Entbindungswoche war in allen Altersklassen gleich. Vergleichbare Ergebnisse oder Erklärungsansätze konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Stattdessen wird in der Literatur die Frühgeburtslichkeit in Relation mit dem Alter häufig als U-Form angegeben. Die niedrigste Frühgeburtsrate für Frühgeburten <37. SSW und <32. SSW trat in diesen Studien in der Altersklasse 30-35 J. auf. Für Mütter >35 J. und <25 J. stieg das Frühgeburtsrisiko an und fiel nicht wie bei uns mit steigendem Alter als lineare Gerade weiter ab. Es lässt sich somit sagen, dass unsere Kohorte der Kontrollpatientinnen bezogen auf das Alter aus dem Rahmen fällt und ungewöhnlich, im Vergleich zu bereits publizierter Literatur, ist. Das höchste Risiko für eine Frühgeburt hatten Schwangere >40 J. Dort kam es in höherem Alter zu indizierten Frühgeburten aufgrund von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen und einem GDM und bei jüngeren Schwangeren (20-24 J.) zu spontanen Frühgeburten (Fuchs et al., 2018). Andere Risikofaktoren für Frühgeburten, die vermehrt bei jüngeren Frauen auftreten können, waren Nullipara, sozioökonomischer Status, starkes Übergewicht und Rauchen (Fuchs et al., 2018, Ferré et al., 2016). Bei unseren Kontrollpatientinnen zeigt sich tatsächlich, dass die höchste Frühgeburtsrate bei Nulliparität in der Altersklasse <30 J. lag. Somit schien bei unseren Kontrollpatientinnen Nulliparität bei jungen Frauen ein Risikofaktor für Frühgeburten gewesen zu sein. Bei unseren Rheumapatientinnen stieg der Anteil der Frühgeburten bei Nullipara-Frauen mit steigendem Alter an. Zum sozioökonomischen Status und dem Gewicht der Frauen lagen uns keine Informationen vor, da unsere Ergebnisse aus retrospektiven Daten stammen. Deshalb kann hierzu keine Aussage getroffen werden. Rauchen galt bei uns als Ausschlusskriterium.

Eine andere Studie fand statt einer U-Form ein erhöhtes Frühgeburtslichkeitsrisiko mit steigendem Alter. In dieser Studie war selbst nach herausrechnen anderer altersassoziierter Komplikationen (HTN, GDM) das Ergebnis für eine erhöhte Frühgeburtslichkeit in höherem Alter signifikant (Waldenstrom et al., 2017).

Ursächlich für die abnehmende Frühgeburtswahrscheinlichkeit mit dem Alter bei unseren Kontrollpatientinnen, könnte, neben der oben erwähnten Nulliparität, das Auftreten verschiedener Schwangerschaftskomplikationen gewesen sein.

Wie in der Einleitung unter Kapitel 1.1.2 erläutert, stellen ein GDM und hypertensive Erkrankungen Risikofaktoren für Frühgeburten dar. Der Anteil an Präeklampsie-Fällen war in der Kontrollgruppe in der jüngsten Altersgruppe am höchsten, mit zunehmendem Alter abnehmend. Dies könnte die inverse Frühgeburtenhäufigkeit unserer Kontrollpatientinnen erklären, ist jedoch auch eher ein ungewöhnliches Ergebnis und entgegen unseren Erwartungen. Das häufigste Auftreten eines GDM in der mittleren Altersklasse hingegen würde man so erwarten.

Bei den Rheumapatientinnen nahm die Häufigkeit eines HTN und einer Präeklampsie mit zunehmendem Alter zu, was die zunehmende Frühgeburtenrate mit steigendem Alter zusätzlich erklären könnte.

Allgemein kann gesagt werden, dass Schwangerschaften bei älteren Patientinnen häufiger zu Frühgeburten führen und als Risikoschwangerschaften gewertet werden, obwohl unsere Kontrollkohorte diese These nicht bestätigte. Im betrachteten Kollektiv der Rheumapatientinnen hingegen konnte ein Zusammenhang zwischen Frühgeburten und dem Alter gefunden werden. Es spielen jedoch auch andere Einflussfaktoren, die Grunderkrankung, Komplikationen etc. eine Rolle für die Frühgeburtenhäufigkeit, weshalb das Alter nicht als einziger Risikofaktor gelten sollte.

Unsere Untersuchungen ergaben, dass es bei Rheumapatientinnen häufiger zu Aborten kommt. Bei einem Drittel der Rheumapatientinnen kam es zu mindestens einem Abort, einige davon erlitten auch schon mehrere Aborte in der Vorgeschichte. Im Gegensatz hierzu wiesen die Kontrollpatientinnen maximal einen Abort in der Vorgeschichte auf und insgesamt nur 13,6%. Jedoch lag die Abortrate in beiden Kohorten über den von der WHO angegebenen 1-3% (DGGG et al., 2022b). Grund für diese sehr geringe Abortrate der WHO könnte sein, dass nach wie vor selten Aborte erfragt und berichtet und diese somit nicht erfasst werden. Auch sehr frühe Aborte werden nur selten erfasst. Dies dürfte auch der Grund in der Kontrollgruppe sein. Bei unseren rheumatologisch Erkrankten wurde nach Aborten in der Vorgeschichte gefragt.

Bei unseren Rheumapatientinnen war die Odds (OR: 1.998; KI95%={1.081;3.695}) für eine Frühgeburt nach einem vorangegangenen Abort doppelt so groß. Dies macht deutlich, dass auch ein Abort in der Vorgeschichte einen möglichen Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit darstellen könnte. Ebenso stellen rheumatische Erkrankungen einen Risikofaktor für Aborte dar, besonders Kollagenosen (Bramham et al., 2012, Gatto et al., 2012, Henes und Henes, 2019). Grund hierfür können plazentare Thrombosen und eine Plazentainsuffizienz sein (Andreoli et al., 2013, Herold, 2020). Kollagenosen prädestinieren zusätzlich für eine Frühgeburt, was wieder im Umkehrschluss die erhöhte Frühgeburtlichkeit bei vorangegangenen Aborten erklären kann.

In der untersuchten Kohorte nahmen rund ein Drittel (37,7%) der Rheumapatientinnen ein Prednisolonäquivalent in der Schwangerschaft ein. Wie in der Einleitung beschrieben, erhöht laut Literatur eine GC-Einnahme das Risiko für einen VBS und Frühgeburten (Taraborelli et al., 2012). Auch in anderen Studien fand sich ein Zusammenhang zwischen einer Prednisoloneinnahme und Frühgeburten (Al Arfaj und Khalil, 2010). Zusätzlich wurde ein Zusammenhang einer verfrühten Geburt bei SLE- und RA-Patientinnen und der Prednisolondosis beschrieben (Palmsten et al., 2021). Besonders hochdosierte Prednisolongaben in der Frühschwangerschaft und Gaben von >20mg/Tag in der Spätschwangerschaft, in diesem Fall bei SLE-Patientinnen, erhöhten das Frühgeburtlichkeitsrisiko von 25% ohne GC-Gabe auf 61% mit hochdosierten GC (Palmsten et al., 2021). Bei den RA-Patientinnen fanden sich signifikant häufiger Frühgeburten bei einer Gabe >10mg/Tag, jedoch nicht signifikant häufiger Frühgeburten bei einer Gabe <10mg/Tag (Palmsten et al., 2020). Die Ergebnisse unserer Auswertung lieferten keinen direkten Zusammenhang einer Prednisolonäquivalentgabe und einer Frühgeburt. Grund hierfür könnte die geringe Dosis bei einer durchschnittlichen Dosis von 5,7mg/Tag sein. In unserer Klinik wird explizit darauf geachtet, möglichst wenig Steroide während der Schwangerschaft zu geben. Insgesamt war die durchschnittliche Prednisolonäquivalentdosis im gesamten Rheumapatientinnenkollektiv mit 2,2mg/Tag sehr gering. Hohe Dosen >20mg/Tag wurden nur drei Patientinnen

gegeben, nur eine dieser Patientinnen hatte eine späte Frühgeburt. Weiteren drei Patientinnen wurden Dosen >10mg/Tag gegeben, diese Frauen hatten keine Frühgeburt. Da die Stichprobe der Patientinnen mit hohen Prednisolonäquivalentdosen sehr gering war, ist es schwierig, hier eindeutige Aussagen bezüglich eines erhöhten Frühgeburtsrisikos zu treffen, es macht jedoch nicht den Anschein.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass die GC-Dosis bei einer aktiven Erkrankung erhöht wird. Eine erhöhte Krankheitsaktivität ist unter anderem ein Prädiktor für Frühgeburten (Nguyen et al., 2021, Clowse et al., 2005). Dies kann ebenfalls Grund für das in den Studien gefundene erhöhte Frühgeburtsrisiko bei einer höheren Prednisolondosis sein. Im Umkehrschluss kann man schließen, dass die niedrigen GC-Dosen bei uns für eher niedrige Krankheitsaktivitäten bei unseren Patientinnen sprechen, somit die Grunderkrankung stabil war, was wiederum die Notwendigkeit einer Steroiderhöhung reduzierte und dies ursächlich für die niedrige Frühgeburtsrate beim Vergleich mit und ohne Prednisolonäquivalentgabe war.

Eine Studie bestätigte unsere Ergebnisse. Sie fand unter einer niedrigen GC-Dosis mit durchschnittlich 6mg/Tag eine niedrige Krankheitsaktivität und keine erhöhte Frühgeburtsrate, sondern einen zeitgerechten mittleren Entbindungszeitpunkt in der 39. SSW (Palmsten et al., 2018). Es erweckt somit den Anschein, dass auch niedrigdosierte GC die Grunderkrankung gut einstellen können und aufgrund der geringen Frühgeburtsrate und Nebenwirkungen als ungefährlich eingestuft werden können. Wie auch außerhalb einer Schwangerschaft wird teilweise in der Literatur ein Zusammenhang zwischen einer GC-Einnahme und einem HTN sowie einem GDM angegeben (Machen und Clowse, 2017). Die eigenen Ergebnisse lieferten keinen signifikanten Unterschied für Schwangerschaftskomplikationen mit und ohne Prednisolonäquivalenteinnahme, was ebenfalls an unserer niedrigen Dosis liegen könnte.

Da in unseren Ergebnissen weder die Frühgeburtsrate erhöht war noch Schwangerschaftskomplikationen häufiger unter einer GC-Therapie auftraten,

befürworten wir eine niedrigdosierte GC- Therapie als Mittel der Wahl bei einem Schub bzw. Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft.

HCQ wurde von 40,9% der schwangeren Rheumapatientinnen eingenommen. Die Einnahme wird hauptsächlich Patientinnen mit SLE und SJS empfohlen, was in unseren Ergebnissen klar ersichtlich war. Von unseren SLE-Patientinnen erhielten 79,0% der Frauen HCQ und 77,8% der SJS-Patientinnen. Wünschenswert wäre, wenn ein noch größerer Anteil an erkrankten Frauen HCQ einnehmen würde. Allerdings stellen sich immer wieder Patientinnen, vorallem SJS-Patientinnen, ohne HCQ-Therapie in bereits fortgeschrittener Schwangerschaft vor, wenn eine HCQ-Gabe als Prophylaxe nicht mehr oder nur noch selten neu begonnen wird. Aus diesem Grund erreichten wir keine vollständige Abdeckung aller Kollagenosepatientinnen mit einer HCQ-Therapie. Unsere Ergebnisse bei Betrachtung der SLE- und SJS-Patientinnen zeigten keinen signifikanten Unterschied der Frühgeburtslichkeit mit oder ohne HCQ-Einnahme in der Schwangerschaft (vgl. Kapitel 3.2.7.2).

In der Literatur findet man einen protektiven Effekt von HCQ auf die Frühgeburtslichkeit (Leroux et al., 2015, Kroese et al., 2017, Sciascia et al., 2016), sowie eine deutlich verringerte Aktivität eines SLE unter einer HCQ-Einnahme (Clowse et al., 2006).

Für schwere Schwangerschaftskomplikationen stellt eine HCQ-Gabe keinen Risikofaktor dar, sondern senkt das Präeklampsierisiko bei Frauen mit SLE, was zu einer Risikoreduktion für Frühgeburten führt (Seo et al., 2019). Somit können wir sagen, dass HCQ bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden sollte, sondern die Einnahme weiterhin dringend empfohlen wird. Es stellt keinen Risikofaktor für Frühgeburten oder andere Komplikationen dar, kann diesbezüglich sogar protektiv wirken und vermindert zudem noch die Krankheitsaktivität.

Eine ASS- Therapie erhielten 42,2% der untersuchten Rheumapatientinnen, der Großteil dieser Patientinnen litt unter einer Kollagenose oder einem APS. In unserer Kohorte wurde seit 2017, nach der Veröffentlichung einer großen

Publikation (Rolnik et al., 2017), allen Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie eine niedrigdosierte ASS-Therapie als Präeklampsieprophylaxe empfohlen. Grund hierfür ist, dass sowohl Kollagenosen als auch ein APS aufgrund der Gerinnungsstörung, mit einem erhöhten Präeklampsierisiko einher gehen (Petri, 2020, Bramham et al., 2012, Andreoli et al., 2013, Ostensen et al., 2015). Die Empfehlung für Schwangere mit einem primären oder sekundären APS ist eine Therapie mit niedrigdosiertem ASS und unfraktioniertem Heparin (UFH) oder NMH (Deguchi et al., 2017, DGGG et al., 2019). Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien, die in einem Review betrachtet wurden, kann gesagt werden, dass durch die Gabe von ASS, v.a. mit Beginn vor der 16. SSW und Dosen $\geq 100\text{mg/Tag}$, das Frühgeburtlichkeitsrisiko aufgrund einer Präeklampsie um fast 70% gesenkt werden konnte (Rolnik et al., 2017, Roberge et al., 2018).

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten aber, dass die Patientinnen, die eine ASS-Therapie aufgrund ihrer schweren Grunderkrankungen erhielten, signifikant häufiger eine Frühgeburt hatten. Bei der Analyse der Patientinnen, die ASS einnahmen, hatten 7,1% eine Präeklampsie, das Auftreten einer Präeklampsie war erhöht. Außerdem erhalten, wie bereits erwähnt, v.a. Patientinnen mit Kollagenosen und einem APS das Medikament ASS. Sowohl eine Präeklampsie als auch Kollagenosen und das APS stellen einen Risikofaktor für Frühgeburten dar und gehen vermehrt mit diesen einher. Da das Isolieren einzelner Risikofaktoren, z.B. der Grunderkrankung, die Stichprobe zu sehr verkleinern würde, konnten einzelne Faktoren nicht herausgerechnet und deshalb ASS nicht als alleiniger Risikofaktor für Frühgeburten identifiziert werden. Mit größter Wahrscheinlichkeit war für die gefundene erhöhte Frühgeburtlichkeit somit nicht die ASS-Gabe, sondern die Grunderkrankung und Komorbiditäten ursächlich.

Studienergebnisse zeigten, dass eine ASS-Gabe das Frühgeburtlichkeitsrisiko senken konnte und die Gabe keine negativen Effekte auf die Schwangerschaft hatte (Hoffman et al., 2020). Der Startzeitpunkt der ASS-Gabe in der Schwangerschaft scheint entscheidend für die Reduktion des Präeklampsie-Risikos und den Schwangerschaftsausgang zu sein (Bujold et al., 2009). Wird eine niedrig dosierte ASS-Therapie schon vor einer Schwangerschaft begonnen,

scheint dies, durch eine verringerte Vasokonstriktion, eine verbesserte Ausbildung der Spiralarterien und einen gesteigerten plazentaren Blutfluss, als unabhängiger Faktor, das Risiko für Frühgeburten zu senken (Groeneveld et al., 2013, Deguchi et al., 2017). Leider liegen für unsere Auswertung keine Angaben über den Startzeitpunkt vor, daher kann hierzu keine Aussage getroffen werden. Der Beginn der Prophylaxe könnte jedoch eine Auswirkung auf die Frühgeburtslichkeit genommen haben, was in weiteren Studien analysiert werden sollte (DGGG et al., 2019). Da die Literatur sogar ein reduziertes Frühgeburtslichkeitsrisiko unter ASS-Gabe angibt, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen unter niedrigdosiertem ASS bekannt sind (Ratiopharm, 2019), sowie für unsere leicht erhöhte Frühgeburtslichkeit sehr wahrscheinlich die Grunderkrankung ursächlich ist, sollte die ASS-Gabe als Prophylaxe unbedingt weiterhin empfohlen werden.

Eine therapeutische Antikoagulation mit NMH erhielten 12 Patientinnen (3,6%), die zuvor ein thrombotisches Ereignis hatten, darunter 8 Patientinnen (5,0%) mit einem SLE und zusätzlich 6 Patientinnen (15,4%) mit einem primären oder auch sekundären APS. Die Patientinnen, die aufgrund ihrer schweren Grunderkrankungen eine therapeutische Antikoagulation erhielten, hatten etwas häufiger eine Frühgeburt, jedoch war der Unterschied und die Odds nicht signifikant (OR: 1.579; KI95%={0.372;6.694}).

Eine prophylaktische Antikoagulation mit NMH erhielten 65 Patientinnen (19,3%). Diese Prophylaxe wurde den Patientinnen häufig auch in Kombination mit ASS empfohlen, als Präeklampsieprophylaxe und wenn sie bereits Aborte, jedoch keine Thrombosen, in der Vorgeschichte hatten. Fast die Hälfte der Patientinnen, die ASS und/oder NMH erhielten, hatten mindestens einen Abort in der Vorgeschichte, was die Indikation dieser Therapie bestätigt und ersichtlich macht. Die Patientinnen, die kein NMH als Prophylaxe erhielten, haben den größten Anteil in der Gruppe mit genau einem Abort in der Vorgeschichte. Die Patientinnen, die eine NMH-Prophylaxe erhielten, haben hingegen den größten Anteil in der Gruppe mit mehr als einem vorangegangenen Abort, was wieder die Indikation dieser Therapie bestätigt.

Aufgrund mehrerer Studien, die in einem Review zusammengefasst wurden, empfehlen die Fachgesellschaften Frauen mit einem APS und den einhergehenden Komplikationen, mit oder ohne zusätzlichen SLE, eine Kombination aus niedrigdosiertem ASS und NMH in prophylaktischer, ggf. je nach Schwere der Komplikationen, auch in therapeutischer Dosierung (Specker, 2022).

Die Patientinnen, die aufgrund ihrer schweren Grunderkrankung eine prophylaktische NMH- Therapie erhielten, hatten etwas häufiger eine Frühgeburt, der Unterschied war allerdings nicht signifikant (vgl. Abbildung 27 und Kapitel 3.2.7.4).

Die Betrachtung der Komplikationen zeigte, dass trotz der prophylaktischen Heparin-Gabe die häufigste Komplikation eine Präeklampsie (9,3%, n=4) war (vgl. Tabelle 15 und Kapitel 3.2.7.4.).

Wie bereits erwähnt wird eine NMH-Prophylaxe bei APS bzw. SLE eingesetzt. Zudem gehen beide Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten und Aborte einher (Herold, 2020, Branch und Khamashta, 2003). Der Großteil unserer Patientinnen mit einer NMH- Prophylaxe litt an einer Kollagenose oder einem APS, weshalb es wahrscheinlich ist, dass, wie bei der ASS-Gabe allein, die Grunderkrankungen für die erhöhte Frühgeburtenrate ursächlich war. Denn in der Literatur findet man Angaben darüber, dass Patientinnen unter einer kombinierten Therapie mit ASS und NMH eine erhöhte Rate an Lebendgeburten aufwiesen und keine signifikanten Unterschiede bezüglich Komplikationen wie Präeklampsie oder Frühgeburten zu verzeichnen waren (Mak et al., 2009, Derksen et al., 2004). In anderen Studien fand man sogar ein geringeres Präeklampsierisiko, jedoch keine signifikante Reduzierung in der Frühgeburtenrate (Guerby et al., 2021). Bis auf kleine Blutungen, konnten keine schweren Nebenwirkungen bei Mutter und Kind festgestellt werden, die Morbidität von Mutter und Neugeborenem war unter einer NMH-Therapie nicht erhöht (Guerby et al., 2021).

Da mit größter Wahrscheinlichkeit nicht die NMH-Gabe, sondern die Grunderkrankungen, für die Frühgeburten ursächlich waren und in der Literatur eine verbesserte Lebendgeburtenrate ohne schwere Nebenwirkungen

beschrieben wird, kann die Gabe als sicher angesehen werden und als Thrombose- und Abortprophylaxe uneingeschränkt empfohlen werden.

In unserem Kollektiv hatten 7,8% der Kontrollpatientinnen und 12,5% der Rheumapatientinnen eine Schwangerschaftskomplikation. Als solche wurden ein GDM, ein HTN, ein HELLP-Syndrom, eine Präeklampsie und eine Eklampsie gewertet. Rheumapatientinnen hatten signifikant häufiger (OR: 1.712; KI95%={1.162;2.521}) Komplikationen als die Kontrollpatientinnen.

In der Kontrollkohorte trat am numerisch häufigsten ein GDM auf (5,4%), gefolgt von einer Präeklampsie (1,9%). Sehr selten, in unter 1%, wurde ein HTN (0,8%), ein HELLP- Syndrom (0,5%) und eine Eklampsie (0,2%) diagnostiziert.

Bei den Rheumapatientinnen waren die anzahlmäßig häufigsten Komplikationen der HTN (4,2%), die Präeklampsie (3,9%) und der GDM (3,9%). Bis auf den GDM, der etwas seltener bei Rheumapatientinnen auftrat als bei den Kontrollpatientinnen, wurden alle anderen Komplikationen häufiger bei Rheumapatientinnen diagnostiziert. Ein HELLP-Syndrom (1,2%) und eine Eklampsie (0,6%) traten trotz allem auch bei Rheumapatientinnen nur vereinzelt auf, was ein sehr gutes Ergebnis und für eine erfolgreiche Prophylaxe spricht. Ein HTN und eine Präeklampsie traten bei den Rheumapatientinnen signifikant häufiger auf, die Odds Ratio war für diese Komplikationen erhöht (vgl. Kapitel 3.3.1).

Grund für die erhöhte Anzahl an hypertensiven Erkrankungen bei Rheumapatientinnen könnte sein, dass Kollagenosen und das APS aufgrund von Vaskulopathien und Gerinnungsstörungen, häufig mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen assoziiert sind und das Risiko für diese erhöhen (Herold, 2020, Müller et al., 2004, Petri, 2020, Blagojevic et al., 2020, Wallenius et al., 2014).

Es finden sich Studienergebnisse, die bei SLE- Patientinnen ein erhöhtes Risiko für einen GDM angeben (Gernaat et al., 2022). Die Untersuchungen anderer Studien gaben hingegen keinen Zusammenhang zwischen einem GDM und einem SLE (Wu et al., 2018). Bei den SLE- Patientinnen (1,3%) trat der GDM numerisch seltener auf als bei den Kontrollpatientinnen (5,4%).

Die Inzidenz einer Präeklampsie und eines HTN wird laut Literatur durch einen SLE erhöht (Tsuda et al., 2020, Petri, 2020, Bramham et al., 2012). Beide Komplikationen traten auch bei unseren SLE- Patientinnen (in 5,0% ein HTN und in 3,8% eine Präeklampsie) häufiger auf als im Kontrollkollektiv (HTN: 0,8% und Präeklampsie: 1,9%) und können diese These somit bestätigen. Die Literatur gibt beim SLE als Häufigkeit für einen HTN Werte zwischen 6,7%-15,1% und für eine Präeklampsie Werte zwischen 15,0%-35% an, Werte im höheren Bereich für SLE-Patientinnen mit einer Lupusnephritis (Tsuda et al., 2020, Bramham et al., 2012). Die in der Literatur angegebenen Werte liegen somit deutlich über unseren Werten. Auffallend war hierbei, dass die Patientinnen in den Untersuchungen von Tsuda et al. kein ASS einnahmen und in den Untersuchungen von Chen et al. nur in 11,1% der Fälle ASS einnahmen (Tsuda et al., 2020, Chen et al., 2019). Unsere, im Vergleich zur Literatur, niedrigeren Werte hypertensiver Erkrankungen könnten die positive Wirkung von ASS, das rund zwei Drittel unserer SLE-Patientinnen einnahm, erneut bestätigen.

Patientinnen mit RA scheinen ein erhöhtes Risiko für einen GDM zu haben (Aljary et al., 2020, Tian et al., 2021). Im RA-Kollektiv war der GDM (3,8%) seltener als in der Kontrollkohorte (5,4%). Für die Erkrankungen SJS, SSc, MB und AAV wird in der Literatur ein Zusammenhang mit einem HTN angegeben, wohingegen kein Zusammenhang mit einem GDM gefunden wurde (Chen et al., 2015). Außerdem wird ein Zusammenhang von Vaskulitiden, besonders der AAV, mit einer Präeklampsie beschrieben (Veltri et al., 2018, Pagnoux et al., 2013). In unserer Untersuchung traten keine Präeklampsiefälle bei AAV-Patientinnen auf. Insgesamt waren die Komplikationshäufigkeiten beim SJS, SSc, MB und der AAV numerisch gering. Teilweise traten in den Erkrankungen auch keine Komplikationen auf, weshalb wir mit unserer Untersuchung die zuvor genannten Zusammenhänge nicht bestätigen können.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass auch die hier untersuchten Schwangerschaftskomplikationen, bis auf den GDM, Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit nehmen (vgl. Tabelle 18). Wie in der Einleitung beschrieben, erhöhen die untersuchten Komplikationen, besonders die hypertensiven

Schwangerschaftskomplikationen, die Müttersterblichkeit und gefährden das Neugeborene.

Studienergebnisse zeigten, dass ein HTN assoziiert mit einem SLE einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellt (Al Arfaj und Khalil, 2010). Aufgrund der Daten konnten wir die HTN-Fälle nicht konkret mit den Erkrankungen und dem Schwangerschaftsoutcome bzw. Frühgeburten matchen, jedoch kam es beim HTN bei unseren Rheumapatientinnen etwas häufiger zu einer Frühgeburt verglichen mit den Kontrollpatientinnen (28,6% vs. 22,2%).

Kommt es zur Manifestation eines HELLP-Syndroms, einer Präeklampsie oder einer Eklampsie, so ist oft die einzige kausale Therapie die Geburtseinleitung. Da hier schnell gehandelt und rasch eine Geburtseinleitung eingeleitet werden sollte und diese ggf. auch vor der 37. SSW indiziert sein kann, nimmt dies entsprechend Einfluss auf den Geburtszeitpunkt und erhöht damit die Anzahl der Frühgeburten (DGGG et al., 2019, Schneider und Baumann, 2013). Obwohl der Stichprobenumfang unserer Patientinnen mit Komplikationen und Frühgeburten gering war, so ließ sich beobachten, dass knapp die Hälfte der Präeklampsiepatientinnen mit einer ERE (42,9%) mit einer primären Sectio entbunden hatten und auch die HELLP-Patientinnen mit einer Frühgeburt jeweils mit einer primären und einer sekundären Sectio entbanden. Diese Ergebnisse tendieren in dieselbe Richtung wie die Literatur, dass Patientinnen mit schweren Komplikationen häufig eingeleitet werden, was zu Frühgeburten führen kann. Unseren Rheumapatientinnen hatten mit einer Präeklampsie signifikant häufiger ($p=0.023$; Pearson-Chi-Quadrat=5.202, $\phi=0.380$; OR:5.542; KI95%={1.196;25.682}) eine Frühgeburt als unsere Kontrollpatientinnen mit dieser Komplikation und eine deutlich erhöhte Odds. Außerdem fiel auf, dass hypertensive Schwangerschaftskomplikationen gehäuft bei Kollagenosen auftraten, die, wie bereits erwähnt, ebenfalls einen eigenständigen Risikofaktor für Frühgeburten darstellen. Dies erklärt die höhere Frühgeburtenrate der Rheumapatientinnen gegenüber der Kontrollpatientinnen bei einer Präeklampsie, da mehrere Risikofaktoren zusammenkommen. Im Umkehrschluss kann jedoch auch das vermehrte Auftreten einer Präeklampsie bei Kollagenosepatientinnen und dem APS für die erhöhte Frühgeburtslichkeit bei

Kollagenose-, APS- und Rheumapatientinnen ausschlaggebend sein. Dieser Frage könnte in einer weiteren Arbeit mit einer größeren Stichprobe nachgegangen werden, wenn die Stichprobengröße das Herausrechnen einzelner Risikofaktoren zulässt und eindeutige Rückschlüsse möglich macht.

Laut Leitlinie und Studienuntersuchungen stellt auch ein GDM einen Risikofaktor für eine Frühgeburt dar (DDG und DGGG, 2018, Köck et al., 2010, Kibret et al., 2019, Hedderson et al., 2003). Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, es gab nur eine Frühgeburt bei einer Rheumapatientin mit einem GDM. Es kam bei einem GDM weder in der Kontrollgruppe noch bei den Rheumapatientinnen häufiger zu einer Frühgeburt. Eine regelmäßige Betreuung und eine gute medikamentöse Einstellung des GDM könnte der Grund gewesen sein.

Es kann somit bestätigt werden, dass hypertensive Erkrankungen generell einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellen und die Rheumaerkrankungen die Wahrscheinlichkeit für eine Komplikation und damit einer Frühgeburt weiter erhöhen.

In beiden Kohorten gab es etwas mehr weibliche als männliche Neugeborene. In der Kontrollgruppe wurden männliche Kinder signifikant früher ($p=0.034$, Pearson-Chi-Quadrat=4.504, $\phi=-0.062$, OR: 0.618, KI95%={0.395;0.967}) geboren als weibliche Kinder (8,9% Frühgeburten bei männlichen Neugeborenen vs. 5,7% Frühgeburten bei weiblichen Neugeborenen). Die Ergebnisse eines Reviews und einer Studie stellten ebenfalls bei gesunden Schwangeren eine erhöhte Frühgeburtslichkeit bei männlichen verglichen mit weiblichen Neugeborenen fest (Ingemarsson, 2003, Cooperstock und Campbell, 1996). Als mögliche Gründe werden ein höheres mittleres Geburtsgewicht genannt, was das Risiko einer Frühgeburt steigert (Hall und Carr-Hill, 1982) und geschlechtsassoziierte biochemische Prozesse die wehenfördernd wirken können, wie erhöhte IL-1- oder Östrogenspiegel (Cooperstock und Campbell, 1996).

Bei unseren Rheumapatientinnen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings wurden auch hier Jungen etwas früher zur Welt gebracht als Mädchen (15,4% vs. 14,1%).

In einem Vorgängerprojekt, das 2019 mit Daten der Schwangerensprechstunde der Rheumaambulanz durchgeführt wurde, wurden bereits einige Aspekte auf Frühgeburtlichkeit getestet. Im Jahr 2017, im Anschluss an die Publikation von Rolnik et al. (Rolnik et al., 2017), wurde die prophylaktische Therapie mit ASS, vorallem für unserer Kollagenose- und APS-Patientinnen, angepasst und festgesetzt. Da seither das Rheumakollektiv noch größer geworden ist und Beobachtungsjahre seit 2017 hinzugekommen sind, wurde die größere Kohorte erneut untersucht und zusätzlich zum Vergleich die gesamte Kohorte in zwei Gruppen aufgeteilt und verglichen. Eine Gruppe umfasst alle Rheumapatientinnen von 2013-2017, die andere Gruppe die betreuten Patientinnen von 2018-2022.

Wie in Abbildung 31 zu sehen, wurden im zweiten Zeitraum etwas mehr Patientinnen betreut (195 vs. 141 Patientinnen), wobei im Durchschnitt jährlich 45 Patientinnen betreut wurden mit leicht steigender Tendenz über die Jahre. Die Erkrankungen und die Anzahl der Patientinnen waren in beiden Zeiträumen im Verhältnis zu allen Patientinnen sehr ähnlich, weshalb beide Gruppen vergleichbar waren (vgl. Abbildung 32).

Abbildung 33 zeigt, dass von 2013-2017 signifikant mehr Frühgeburten auftraten. Die Odds Ratio für eine Frühgeburt im zweiten Zeitraum war nur noch halb so groß.

Über die Jahre konnte die GC-Gabe kontinuierlich gesenkt werden, was sich positiv auf die Frühgeburtenrate auswirkte, da Prednisolon einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellen kann (Al Arfaj und Khalil, 2010).

Zudem wurde, wie bereits erwähnt, 2017 die Verordnung von ASS geändert. ASS wird nun allen Kollagenose- und APS-Patientinnen als Präeklampsieprophylaxe empfohlen. Dies war zuvor nicht der Fall. Signifikant mehr Patientinnen erhielten im zweiten Zeitraum (48,2% vs. 34,0%) ASS. Entgegen der Erwartung nahm die Rate an Präeklampsie-, HELLP- und HTN-Fällen im zweiten Zeitraum jedoch

nicht ab, sondern zu. Eklampsiefälle gab es in beiden Zeiträumen einen, der prozentuale Anteil war im zweiten Zeitraum etwas niedriger und stellt damit eine gute Tendenz dar. Trotz der steigenden Anteile einiger Schwangerschaftskomplikationen, die nicht erklärbar sind, nahm die Frühgeburtenrate ab.

Die Einführung der ASS-Prophylaxe und die konsequente Steroideinsparung führten über die Jahre zu einem Rückgang der Frühgeburtenrate, was eine sehr positive Entwicklung ist.

Im großen Datensatz konnten signifikante Ergebnisse zu Frühgeburten bei Rheumaerkrankungen und Medikamentenauswirkungen ausgewertet werden. Um auch in der detaillierteren Auswertung signifikante Ergebnisse zu erhalten, wurde versucht, die Stichprobe einiger Aspekte zu maximieren. Bei der Betrachtung der einzelnen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wurden Patientinnen mit mehreren Erkrankungen ausgeschlossen, da sonst die Konsequenzen einer Erkrankung nicht mehr eindeutig zuzuordnen gewesen wären. Bei der Betrachtung ganzer Erkrankungsgruppen wurden hingegen Patientinnen mit mehreren Erkrankungen, die allerdings zur gleichen Erkrankungsgruppe gehören, in der Stichprobe belassen. Damit konnte der Stichprobenumfang für die Erkrankungsgruppen maximal gehalten werden, die Auswirkungen in dieser Erkrankungsgruppe wurde jedoch trotzdem nicht verfälscht. Einige Erkrankungsgruppen wiesen trotz allem nur geringe Patientenzahlen auf. In diesen Gruppen konnten keine statistisch belastbaren Ergebnisse festgestellt werden, weshalb hier deskriptiv beschrieben wurde. Bei den Analysen der einzelnen rheumatischen Erkrankungen trat diese Einschränkung noch häufiger auf, da nach Ausschluss der Patientinnen mit mehreren Erkrankungen teilweise nur noch vereinzelte Patientinnen übrigblieben.

Bei der Betrachtung von Aspekten, in denen das gesamte Rheumapatientinnenkollektiv ausgewertet wurde, wie beispielsweise Medikamente und Komplikationen, wurden zur Maximierung der

Stichprobengröße Patientinnen mit mehreren Erkrankungen im Kollektiv belassen.

Da entzündlich-rheumatische Erkrankungen selten sind und noch seltener bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten, würde eine statistisch belastbare Analyse eine Datenerhebung über einen noch längeren Zeitraum oder eine viel größere Population bedeuten. Eine weitere Option wäre es, Erkrankungen, die jüngere Frauen betreffen, wie die Takayasu Arteriitis, mit hinzuzunehmen und Vaskulitiden als gesamtes Kollektiv zu betrachten und auszuwerten. Um all dies zu realisieren, bedarf es multizentrischer Erfassung, weshalb das deutschlandweite Register Rhekiss seit 2015 geführt wird. In diesem Register werden der Schwangerschaftsverlauf und -ausgang von Patientinnen mit ERE erhoben, mit dem Ziel, den Erkrankungsverlauf vor, während und nach der Schwangerschaft sowie die adäquate Therapie in der Schwangerschaft zu verbessern und anzupassen.

Da die Daten über einen Zeitraum von 9 Jahren erhoben wurden und über die Jahre neue Fragestellungen und Parameter hinzukamen, lagen nicht zu allen Rheumapatientinnen die gleichen Informationen vor, was zu fehlenden Werten im Datensatz geführt hat. Aufgrund fehlender Kontaktdaten, konnten nachträglich die fehlenden Informationen nicht ergänzt werden. Hierdurch waren manche Rückschlüsse oder Zusammenhänge nur schwer auszuwerten. Die fehlenden Werte führten zu einer verringerten Stichprobe. Außerdem hat sich in der Arbeit bei einigen Untersuchungen die Größe der Stichprobe geändert, da nicht alle Aspekte (z.B. Schwangerschaftskomplikationen) von allen Patientinnen vorhanden waren.

Als Einschränkung der Stichprobe muss genannt werden, dass keine Informationen bezüglich einiger Risikofaktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit nehmen können, erfasst wurden. Beispielsweise gab es in beiden Kohorten keine Informationen über den BMI, das allgemeine Gesundheitsbewusstsein und demografische Informationen.

Zu den Ausschlusskriterien bei den Kontrollpatientinnen zählten Risikoschwangerschaften. Hierbei war problematisch, dass die Risikoschwangerschaften vom betreuenden ärztlichen Personal als solche

definiert und in die Datenliste aufgenommen wurden. Für mich als auswertende Person war allerdings nicht klar ersichtlich, welche Aspekte zu einer Risikoschwangerschaft geführt haben und welche Schwangerschaften als solche gewertet wurden. Mehr Informationen diesbezüglich, zur besseren Definition dieser Risikoschwangerschaften und Einschränkung der Verwendung in der Auswertung, wäre hier wünschenswert gewesen und eine mögliche Verbesserung für weitere Auswertungen.

Aufgrund der relevanten Auswirkung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen auf eine Schwangerschaft, ihren Verlauf und Ausgang, ist eine interdisziplinäre, regelmäßige Betreuung der Schwangeren unerlässlich. Für eine optimale Betreuung und Therapie der Rheumapatientinnen ist es essenziell, die Zusammenhänge und Auswirkungen verschiedener rheumatischer Erkrankungen auf die Schwangerschaft und die Auswirkungen einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf zu kennen. Zudem ist ein sicherer Umgang mit Medikamenten bei rheumatischen Erkrankungen während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit notwendig. Aus diesem Grund ist es wichtig, weitere Studien im Bereich rheumatologischer Erkrankungen und Schwangerschaft/Stillzeit mit größeren Stichproben, gerade in der Erkrankungsgruppe der Kollagenosen sowie der autoinflammatorischen Erkrankungen und Vaskulitiden zu betreiben. Mit größeren Stichproben, zum Beispiel mit Hilfe des Rhekiss- Registers in Deutschland oder dem ARTIS- Register in Schweden, könnte in Folgearbeiten auch die Grunderkrankung herausgerechnet werden und die Auswirkung einzelner Risikofaktoren oder Medikamente betrachtet werden. Zum Beispiel könnten die Auswirkungen auf Frühgeburten und Aborte von ASS, NMH und einer Präeklampsie bei Kollagenosepatientinnen genauer betrachtet werden, nachdem die Grunderkrankung herausgerechnet wurde. Zusätzlich wäre es interessant, die Zusammenhänge von Medikamenten auf den Schwangerschaftsverlauf (z.B. Schübe, Antikörperlevel) genauer zu betrachten und die Auswirkung der betrachteten Aspekte nicht nur auf die Frühgeburtslichkeit zu untersuchen, sondern auf andere Endpunkte, wie z.B. Aborte, Entwicklung der Kinder nach

Geburt, einen Schub nach Geburt. Außerdem könnte untersucht werden, ob Medikamente Komplikationen bei Kindern, z.B. Herzfehler, mindern können. Generell wäre eine Analyse der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufs während der Stillzeit, in Kombination mit einer Medikamenteneinnahme, interessant und thematisch sinnvoll. Dies wären Inhalte, die in anderen Studien beleuchtet werden könnten. Anschließend an diese Arbeit könnte den Ursachen für die verringerte Frühgeburtlichkeit nach 2018 weiter nachgegangen werden. Es könnte genauer auf die Einnahme von ASS im Verlauf der Zeit eingegangen werden. Zudem könnte untersucht werden, ob sich auch die Schub- und Abortshäufigkeit über die letzten Jahre verändert hat. Ein Follow-up nach Geburt mit einer Analyse des Krankheitsverlaufs der Mutter, aber auch der Kindesentwicklung bzw. möglicher Probleme der Kinder (CHB, Entwicklungsstörung, Folgen einer Frühgeburt) könnte zusätzliche Inhalte für eine weitere Forschungsarbeit liefern und die optimale Betreuung von Rheumapatientinnen, auch über eine Schwangerschaft hinaus, verbessern.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass Frühgeburten bei Rheumapatientinnen häufiger auftreten, die meisten Patientinnen jedoch zeitgerecht entbinden. Eine regelmäßige Betreuung und Vorabberaterung von Risikoschwangerschaften ist entscheidend, um potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und präventiv oder therapeutisch mit Medikamenten entgegenzuwirken. Die geringere Rate an Frühgeburten in der durchgeführten Studie im Vergleich zur Literatur spricht für diese effektive Betreuung und Behandlung. Insgesamt weisen unsere Ergebnisse in eine vielversprechende Richtung. Die verbesserten Therapien über die letzten Jahre mit einer effektiven HCQ-Therapie, einer Reduktion der Steroidtherapie sowie die präventive Einführung der ASS-Therapie als Präeklampsieprophylaxe, scheinen die Grunderkrankung zu stabilisieren und damit positive Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf sowie eine reduzierte Frühgeburtenrate zu haben. Zusätzliche therapeutische und präventive Maßnahmen sollten durch weitere Studien untersucht werden, um die Rate an Frühgeburten und Aborten weiter zu senken.

5 Zusammenfassung

Viele rheumatische Erkrankungen betreffen Frauen im gebärfähigen Alter und können zu verschiedenen Komplikationen führen. Beispiele hierfür sind eine erhöhte Krankheitsaktivität, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Früh- und Fehlgeburten. Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen gelten daher als Risikoschwangerschaften und sollten engmaschig betreut werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Ziel dieser Studie war es, auf Basis retrospektiver klinischer Daten die Auswirkung verschiedener Rheumaerkrankungen auf das Schwangerschaftsoutcome hinsichtlich Frühgeburten zu untersuchen. Unterschiedliche Parameter, wie Schwangerschaftskomplikationen und der Einfluss einiger Medikamente, wurden hierzu innerhalb der Gruppe der Rheumapatientinnen untersucht und der Kontrollkohorte gegenübergestellt.

Insgesamt wurden 354 Rheumapatientinnen mit 337 Einlingsschwangerschaften betrachtet. Diese wurden von Oktober 2013 bis Oktober 2022 in der Rheumaambulanz des Uniklinikums Tübingen betreut. Die Kontrollkohorte enthielt 1258 Kontrollpatientinnen mit 1187 Einlingsschwangerschaften, welche ebenfalls in Tübingen entbunden hatten und mit den Rheumapatientinnen verglichen wurden.

Der Datensatz deckte folgende Erkrankungen ab: die Kollagenosen SLE, SJS, SSc, die Gerinnungsstörung APS, die entzündlichen Gelenkerkrankungen RA und SpA, die Vaskulitiden AAV und MB und die autoinflammatorische Erkrankung FMF.

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass Rheumapatientinnen signifikant früher entbunden als unsere Kontrollpatientinnen (38,4 Wochen vs. 39,7 Wochen, $p > 0.001$) und signifikant häufiger Frühgeburten (14,8% vs. 7,2%) auftraten, wobei trotz allem der Großteil der Geburten zeitgerecht stattfand. Besonders hohe Frühgeburtenraten traten bei Kollagenosen, besonders dem SLE und dem APS, auf. Ebenso fanden sich bei diesen Erkrankungsgruppen und Erkrankungen erhöhte Raten an vorangegangenen Aborten und Schwangerschaftskomplikationen, wie z.B. eine Präeklampsie, die wiederum das

Risiko für Frühgeburten erhöhen. Schwangerschaftskomplikationen traten bei unseren Rheumapatientinnen 1,5-mal so häufig auf wie bei unseren Kontrollpatientinnen.

Ein erhöhtes Alter korrelierte nur bei unseren Rheumapatientinnen mit einem erhöhten Anteil an Frühgeburten. Bei Rheumapatientinnen >35 J. kam es, verglichen mit den Kontrollpatientinnen, mehr als dreimal so häufig zu einer Frühgeburt. Bei den Kontrollpatientinnen nahm die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt mit steigendem Alter ab, wofür unter anderem das verminderte Auftreten von Komplikationen in höherem Alter bei dieser Kontrollkohorte ursächlich sein könnte.

Eine ASS-Einnahme, sowie die prophylaktische und therapeutische NMH-Therapie, fand sich gehäuft bei Patientinnen mit Frühgeburten, was durch die Grunderkrankungen, die diese Therapien notwendig machen, erklärbar ist. Die Ergebnisse aus der Literatur und die Gabe bei schweren systemischen Erkrankungen verstärken die Vermutung, dass nicht das Medikament, sondern die Grunderkrankung oder Komorbiditäten für die erhöhte Frühgeburtslichkeit verantwortlich ist. Das Ergebnis einer deutlich reduzierten, fast halbierten, Frühgeburtsrate im Zeitraum 2018-2022 (11,3%) verglichen mit dem Zeitraum 2013-2017 (19,9%), ab dem prophylaktisch allen Kollagenose- und APS-Patientinnen ASS empfohlen wurde, unterstreicht diese Vermutung. Zudem zeigte der Vergleich der Patientinnen in diesen beiden Zeiträumen, dass sich eine reduzierte Steroidgabe positiv auf den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang auswirken konnte. Um einen möglichst komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf zu gewährleisten, wird eine gut dosierte und verträgliche Medikation empfohlen. Niedrigdosierte Prednisolonäquivalente, Hydroxychloroquin bei Kollagenosen sowie eine Acetylsalicylsäure- und niedermolekulare Heparin-Prophylaxe können zur Vorbeugung von Komplikationen empfohlen werden. In dieser sowie anderen Studien konnten bei diesen Therapien keine negativen Einflüsse auf Schwangerschaft, Mutter und Kind festgestellt werden. Jedoch wird die Krankheitsaktivität gemindert und der Schwangerschaftsverlauf positiv beeinflusst.

Durch geeignete Therapie und eine engmaschige Betreuung können Schwangerschaften bei Rheumapatientinnen erfolgreich verlaufen und enden. Ziel wird es aber auch in Zukunft bleiben, die Rate an Frühgeburten und Aborten weiter zu senken und die Prophylaxe und Therapie weiter zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- AL ARFAJ, A. S. & KHALIL, N. 2010. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*, 19, 1665-73. DOI:10.1177/0961203310378669. ISSN:0961-2033.
- AL EMADI, S., HADWAN, N. N., SALEH, R., SATTI, E. & SINGH, R. 2024. Impact of Spondyloarthritis on Pregnancy Outcome: A Descriptive Analysis from a Specialized Center in Qatar. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 16, 21-29. DOI:10.2147/OARRR.S449343.
- ALBRECHT, K., BINDER, S., MINDEN, K., PODDUBNYI, D., REGIERER, A. C., STRANGFELD, A. & CALLHOFF, J. 2023. Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 82, 727-738. DOI:10.1007/s00393-022-01305-2. ISSN:1435-1250.
- ALJARY, H., CZUZOJ-SHULMAN, N., SPENCE, A. R. & ABENHAIM, H. A. 2020. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33, 618-624. DOI:10.1080/14767058.2018.1498835. ISSN:1476-7058.
- AMBROSI, A. & WAHREN-HERLENIUS, M. 2012. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis research & therapy*, 14, 1-11.
- ANDREOLI, L., CHIGHIZOLA, C. B., BANZATO, A., PONS-ESTEL, G. J., DE JESUS, G. R., ERKAN, D. & ACTION, A. 2013. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*, 65, 1869-1873. ISSN:2151-464X.
- ANJUM, H. & SURANI, S. 2021. Pulmonary hypertension in pregnancy: a review. *Medicina*, 57, 259. ISSN:1648-9144.
- BARILARO, G., CASTELLANOS, A., GOMEZ-FERREIRA, I., LLEDÓ, G. M., DELLA ROCCA, C., FERNANDEZ-BLANCO, L., CERVERA, R., BAÑOS, N., FIGUERAS, F. & ESPINOSA, G. 2022. Systemic sclerosis and pregnancy outcomes: a retrospective study from a single center. *Arthritis Research & Therapy*, 24, 91. DOI:10.1186/s13075-022-02783-0. ISSN:1478-6362.
- BARRETT, J. H., BRENNAN, P., FIDDLER, M. & SILMAN, A. J. 1999. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum?: Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 42, 1219-1227. ISSN:0004-3591.
- BASTEK, J. A., SAMMEL, M. D., PARÉ, E., SRINIVAS, S. K., POSENCEG, M. A. & ELOVITZ, M. A. 2008. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 367.e1-367.e8. DOI:10.1016/j.ajog.2008.08.002. ISSN:0002-9378.
- BERGER, R., ABELE, H., GARNIER, Y., KUON, R., RATH, W. & MAUL, H. 2020. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe*, 53, 331-337. DOI:10.1007/s00129-020-04584-5. ISSN:1433-0393.
- BERMAS, B. L. 2014. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 26, 334-340. DOI:10.1097/bor.000000000000054. ISSN:1040-8711.
- BETZ, R. F.-. 2011. Schwangerschaft bei systemischem Lupus erythematodes- Wie hoch ist das Risiko im 21. Jahrhundert? *Arthritis und Rheuma*. DOI:10.1055/s-0037-1618076.
- BFS. 2022. *Gesundheit der Neugeborenen*. [Online]. Schweizer Eidgenossenschaft- Bundesamt für Statistik. URL: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheit-neugeborenen.html> [Zugriff 24.02.2024].
- BIRRU TALABI, M. & CLOWSE, M. E. B. 2020. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*, 32, 238-246. DOI:10.1097/bor.0000000000000710. ISSN:1040-8711.

- BLAGOJEVIC, J., ALODHAIBI, K. A., ALY, A. M., BELLANDO-RANDONE, S., LEPRI, G., BRUNI, C., MOGGI-PIGNONE, A., GUIDUCCI, S., MECACCI, F. & MATUCCI-CERINIC, M. 2020. Pregnancy in systemic sclerosis: results of a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, 47, 881-887. ISSN:0315-162X.
- BOUVIER, S., COCHERY-NOUVELLON, E., LAVIGNE-LISSALDE, G., MERCIER, E., MARCHETTI, T., BALDUCCHI, J. P., MARES, P. & GRIS, J. C. 2014. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*, 123, 404-13. DOI:10.1182/blood-2013-08-522623. ISSN:1528-0020 (Electronic)
- 0006-4971 (Linking).
- BOWMAN, S. J. 2018. Primary Sjogren's syndrome. *Lupus*, 27, 32-35. DOI:10.1177/0961203318801673. ISSN:1477-0962 (Electronic)
- 0961-2033 (Linking).
- BRAMHAM, K., SOH, M. & NELSON-PIERCY, C. 2012. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*, 21, 1271-1283. ISSN:0961-2033.
- BRANCH, D. W. & KHAMASHTA, M. A. 2003. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics & Gynecology*, 101, 1333-1344. ISSN:0029-7844.
- BRAUN, J. & SIEPER, J. 2007. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369, 1379-1390. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60635-7. ISSN:1474-547X (Electronic)
- 0140-6736 (Linking).
- BRÜCKLE, W. 2020. *Systemische Sklerose (Sklerodermie) - 4. Auflage* [Online]. URL: https://www.rheumaliga.de/fileadmin/public/main_domain/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/3.7_systemische_Sklerose.pdf [Zugriff 23.03.2024].
- BRÜCKLE, W. 2023. *Merkblatt Morbus Behcet- 5. Auflage* [Online]. URL: <https://www.rheumaliga.de/rheuma/krankheitsbilder/morbus-behcet> [Zugriff 02.12.2023].
- BUJOLD, E., MORENCY, A.-M., ROBERGE, S., LACASSE, Y., FOREST, J.-C. & GIGUÈRE, Y. 2009. Acetylsalicylic Acid for the Prevention of Preeclampsia and Intra-uterine Growth Restriction in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31, 818-826. DOI:10.1016/S1701-2163(16)34300-6. ISSN:1701-2163.
- BUYON, J. P., KIM, M. Y., GUERRA, M. M., LASKIN, C. A., PETRI, M., LOCKSHIN, M. D., SAMMARITANO, L., BRANCH, D. W., PORTER, T. F., SAWITZKE, A., MERRILL, J. T., STEPHENSON, M. D., COHN, E., GARABET, L. & SALMON, J. E. 2015. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 163, 153-63. DOI:10.7326/M14-2235. ISSN:1539-3704 (Electronic)
- 0003-4819 (Print)
- 0003-4819 (Linking).
- BZGA. 2024. *Spontangeburt* [Online]. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung-Familienplanung.de. URL: <https://www.familienplanung.de/service/lexikon/spontangeburt/> [Zugriff 20.05.2024].
- CARMONA, F., FONT, J., CERVERA, R., MUÑOZ, F., CARARACH, V. & BALASCH, J. 1999. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 83, 137-142. DOI:10.1016/S0301-2115(98)00312-1. ISSN:0301-2115.
- CARVALHEIRAS, G., FARIA, R., BRAGA, J. & VASCONCELOS, C. 2012. Fetal outcome in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 11, A520-A530. ISSN:1568-9972.
- CHEN, D., LAO, M., CAI, X., LI, H., ZHAN, Y., WANG, X. & ZHAN, Z. 2019. Hypertensive disorders of pregnancy associated with adverse pregnant outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study. *Clinical Rheumatology*, 38, 3501-3509. DOI:10.1007/s10067-019-04696-x. ISSN:1434-9949.

- CHEN, J. S., FORD, J. B., ROBERTS, C. L., SIMPSON, J. M. & MARCH, L. M. 2013. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology*, 52, 1119-1125. DOI:10.1093/rheumatology/kes428. ISSN:1462-0324.
- CHEN, J. S., ROBERTS, C. L., SIMPSON, J. M. & MARCH, L. M. 2015. Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases. *Arthritis & Rheumatology*, 67, 3314-3323. ISSN:2326-5191.
- CLOWSE, M. E., JAMISON, M., MYERS, E. & JAMES, A. H. 2008. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199, 127. e1-127. e6. ISSN:0002-9378.
- CLOWSE, M. E., MAGDER, L., WITTER, F. & PETRI, M. 2006. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54, 3640-3647. ISSN:0004-3591.
- CLOWSE, M. E., MAGDER, L. S., WITTER, F. & PETRI, M. 2005. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 52, 514-521. ISSN:0004-3591.
- CLOWSE, M. E., RICHESON, R. L., PIEPER, C., MERKEL, P. A. & CONSORTIUM, V. C. R. 2013a. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis care & research*, 65, 1370-1374. ISSN:2151-464X.
- CLOWSE, M. E., WALLACE, D. J., WEISMAN, M., JAMES, A., CRISCIONE-SCHREIBER, L. G. & PISETSKY, D. S. 2013b. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 72, 1536-1539. ISSN:0003-4967.
- COOPERSTOCK, M. & CAMPBELL, J. 1996. Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth. *Obstetrics & Gynecology*, 88, 189-193. DOI:10.1016/0029-7844(96)00106-8. ISSN:0029-7844.
- DABIT, J. Y., VALENZUELA-ALMADA, M. O., VALLEJO-RAMOS, S. & DUARTE-GARCIA, A. 2022. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*, 23, 85. DOI:10.1007/s11926-021-01038-2. ISSN:1534-6307 (Electronic)
- 1523-3774 (Print)
- 1523-3774 (Linking).
- DDG & DGGG. 2018. S3- Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge.vol.: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf [Zugriff 03.02.2024].
- DE CAROLIS, S., SALVI, S., BOTTA, A., GAROFALO, S., GARUFI, C., FERRAZZANI, S. & DE CAROLIS, M. P. 2014. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: Our series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 13, 103-107. DOI:10.1016/j.autrev.2013.09.003. ISSN:1568-9972.
- DE LUCA, R., BOULVAIN, M., IRION, O., BERNER, M. & PFISTER, R. E. 2009. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics*, 123, e1064-71. DOI:10.1542/peds.2008-2407. ISSN:1098-4275 (Electronic)
- 0031-4005 (Linking).
- DE MAN, Y. A., DOLHAIN, R. J., VAN DE GEIJN, F. E., WILLEMSSEN, S. P. & HAZES, J. M. 2008. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 59, 1241-1248. ISSN:0004-3591.
- DEGUCHI, M., YAMADA, H., SUGIURA-OGASAWARA, M., MORIKAWA, M., FUJITA, D., MIKI, A., MAKINO, S. & MURASHIMA, A. 2017. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *J Reprod Immunol*, 122, 21-27. DOI:10.1016/j.jri.2017.08.001. ISSN:1872-7603 (Electronic)
- 0165-0378 (Linking).

DERKSEN, R. H., KHAMASHTA, M. A. & BRANCH, D. W. 2004. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 50, 1028-39. DOI:10.1002/art.20105. ISSN:0004-3591 (Print)

0004-3591 (Linking).

DGGG & DGHWI. 2020. S3- Leitlinie: Vaginale Geburt am Termin: Langfassung.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-083l_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin_2021-03.pdf [Zugriff 20.05.2024].

DGGG & DGHWI. 2023. S2k- Leitlinie: Vaginal- operative Geburtshilfe Teil 1: Vaginal-operative Geburt; Version 4.0.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-083l_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin_2021-03.pdf [Zugriff 20.05.2024].

DGGG, OEGGG & SGGG. 2019. S2k- Leitlinie: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf [Zugriff 03.02.2024].

DGGG, OEGGG & SGGG. 2020. S3- Leitlinie: Sectio caesarea- Version 1.0.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-084l_S3_Sectio-caesarea_2020-06_1_02.pdf [Zugriff 20.05.2024].

DGGG, OEGGG & SGGG. 2022a. S2k- Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt- Version 5.0.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025l_S2k_Praevension-Therapie-Fruehgeburt_2022-09.pdf [Zugriff 03.02.2024].

DGGG, OEGGG & SGGG. 2022b. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten-Version 6.1.vol.: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050l_S2k_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte_2022-08.pdf [Zugriff 08.02.2024].

DORIA, A., BAJOCCHI, G., TONON, M. & SALVARANI, C. 2008. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology*, 47, iii13-iii15. ISSN:1462-0332.

DORIA, A., IACCARINO, L., GHIRARDELLO, A., ARIENTI, S., ZAMPIERI, S., RAMPUDDA, M., TINCANI, A. & TODESCO, S. 2006. Seltene autoimmune rheumatische erkrankungen in der schwangerschaft: systemische sklerose, dermato-polymyositis und vaskulitiden. *ZEITSCHRIFT FÜR RHEUMATOLOGIE*, 65, 200-208. DOI:10.1007/s00393-006-0059-y. ISSN:0340-1855.

EUROSTAT. 2024. *Fruchtbarkeitsziffern- Durchschnittsalter der Mutter bei Entbindung* [Online]. URL: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_FIND_custom_10061770/default/table?lang=en [Zugriff 05.06.2024].

FERRÉ, C., CALLAGHAN, W., OLSON, C., SHARMA, A. & BARFIELD, W. 2016. Effects of maternal age and age-specific preterm birth rates on overall preterm birth rates—United States, 2007 and 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65, 1181-1184. ISSN:0149-2195.

FISCHER-BETZ, R. 2012. Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Internist*, 53, 1047-1053. DOI:10.1007/s00108-012-3029-2. ISSN:1432-1289.

FISCHER-BETZ, R. 2023. [Update on pregnancy in inflammatory rheumatic diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*, 148, 342-346. DOI:10.1055/a-1644-0992. ISSN:1439-4413 (Electronic)

0012-0472 (Linking).

FISCHER-BETZ, R. & ØSTENSEN, M. 2017. *Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft*, Berlin, Boston, De Gruyter. DOI:10.1515/9783110461664. ISBN:9783110461664.

- FISCHER-BETZ, R., STRANGFELD, A. & FÖRGER, F. 2021. Relevantes zu Reproduktion und Rheuma. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80, 697-698. DOI:10.1007/s00393-021-01108-x. ISSN:1435-1250.
- FLINT, J., PANCHAL, S., HURRELL, A., VAN DE VENNE, M., GAYED, M., SCHREIBER, K., ARTHANARI, S., CUNNINGHAM, J., FLANDERS, L., MOORE, L., CROSSLEY, A., PURUSHOTHAM, N., DESAI, A., PIPER, M., NISAR, M., KHAMASHTA, M., WILLIAMS, D., GORDON, C., GILES, I., BSR, BHPR STANDARDS, G. & AUDIT WORKING, G. 2016a. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*, 55, 1698-702. DOI:10.1093/rheumatology/kev405. ISSN:1462-0332 (Electronic)
- 1462-0324 (Linking).
- FLINT, J., PANCHAL, S., HURRELL, A., VAN DE VENNE, M., GAYED, M., SCHREIBER, K., ARTHANARI, S., CUNNINGHAM, J., FLANDERS, L., MOORE, L., CROSSLEY, A., PURUSHOTHAM, N., DESAI, A., PIPER, M., NISAR, M., KHAMASHTA, M., WILLIAMS, D., GORDON, C., GILES, I., BSR, O. B. O. T., BHPR STANDARDS, G. & GROUP, A. W. 2016b. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*, 55, 1693-1697. DOI:10.1093/rheumatology/kev404. ISSN:1462-0324.
- FÖRGER, F. & MAYER-PICKEL, K. 2020. Rheumatologische Krankheiten und Schwangerschaft: Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipidsyndrom, rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis, systemische Sklerose, entzündliche Myopathien und Vaskulitis. In: VON KAISENBERG, C., KLARITSCH, P. & HÖSLI-KRAIS, I. (eds.) *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-44369-9_72-1. ISBN:978-3-662-44369-9.
- FÖRGER, F., PLUMA SANJURJO, A., RÜEGG, L., HAMROUN, S., CECCHI, I., PEREZ, L. F., ANDERSON, P., ANDREOLI, L., BADREH, S., BOYADZHIEVA, V., CHAMBERS, C., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DOLHAIN, R. J. E. M., FISCHER-BETZ, R., GILES, I., GÖTESTAM SKORPEN, C., HOELTZENBEIN, M., MARCHIORI, F., MAYER-PICKEL, K., MOLTÓ, A., NELSON-PIERCY, C., NIELSEN, O. H., TINCANI, A., WALLENIUS, M., ZBINDEN, A., MEISSNER, Y. & FINCKH, A. 2024. AB1439 UPDATE OF THE EULAR POINTS TO CONSIDER FOR USE OF ANTIRHEUMATIC DRUGS IN REPRODUCTION, PREGNANCY AND LACTATION. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83, 2075-2076. DOI:10.1136/annrheumdis-2024-eular.2854.
- FREYE, R. 2021. Familiäres Mittelmeerfieber. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 163, 78-78. DOI:10.1007/s15006-021-9611-6. ISSN:1613-3560.
- FRIESE, K., DUDENHAUSEN, J. W., KIRSCHNER, W., SCHAFFER, A. & ELKELES, T. 2003. [Risk factors of premature birth and their significance for prevention and health promotion--an analysis based on the BabyCare Program]. *Gesundheitswesen*, 65, 477-85. DOI:10.1055/s-2003-42391. ISSN:0941-3790 (Print)
- 0941-3790 (Linking).
- FRIESE, K. & HUSSLEIN, P. 2014. Frühgeburt und Frühgeborenes. *Der Gynäkologe*, 47, 832-832. DOI:10.1007/s00129-014-3361-9. ISSN:1433-0393.
- FUCHS, F., MONET, B., DUCRUET, T., CHAILLET, N. & AUDIBERT, F. 2018. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*, 13, e0191002. DOI:10.1371/journal.pone.0191002. ISSN:1932-6203 (Electronic)
- 1932-6203 (Linking).
- GABRIEL, S. E. & MICHAUD, K. 2009. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-16.
- GATTO, M., IACCARINO, L., CANOVA, M., ZEN, M., NALOTTO, L., RAMONDA, R., PUNZI, L. & DORIA, A. 2012. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 11, A447-A459. ISSN:1568-9972.
- GERNAAT, S. A. M., SIMARD, J. F., WIKSTROM, A. K., SVENUNGSSON, E. & ARKEMA, E. V. 2022. Gestational Diabetes Mellitus Risk in Pregnant Women With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 49, 465-469. DOI:10.3899/jrheum.210087. ISSN:1499-2752 (Electronic)

0315-162X (Print)

0315-162X (Linking).

GHALANDARI, N., DOLHAIN, R., HAZES, J. M. W., VAN PUIJENBROEK, E. P., KAPUR, M. & CRIJNS, H. 2020. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*, 80, 1699-1722. DOI:10.1007/s40265-020-01376-y. ISSN:1179-1950 (Electronic)

0012-6667 (Print)

0012-6667 (Linking).

GöTESTAM SKORPEN, C., HOELTZENBEIN, M., TINCANI, A., FISCHER-BETZ, R., ELEFANT, E., CHAMBERS, C., DA SILVA, J., NELSON-PIERCY, C., CETIN, I., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DOLHAIN, R., FÖRGER, F., KHAMASHTA, M., RUIZ-IRASTORZA, G., ZINK, A., VENCOVSKY, J., CUTOLO, M., CAEYERS, N., ZUMBÜHL, C. & ØSTENSEN, M. 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*, 75, 795-810. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208840. ISSN:0003-4967.

GRESSNER, A. M. & GRESSNER, O. A. 2019. Sapporo-Kriterien. In: GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. (eds.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-48986-4_2736. ISBN:978-3-662-48986-4.

GROENEVELD, E., LAMBERS, M., LAMBALK, C., BROEZE, K., HAAPSAMO, M., DE SUTTER, P., SCHOOT, B. C., SCHATS, R., MOL, B. & HOMPES, P. 2013. Preconceptional low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. *Human Reproduction*, 28, 1480-1488. ISSN:1460-2350.

GROMNICA-IHLE, E. & ØSTENSEN, M. 2006. [Pregnancy in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory spondylarthropathies]. *Z Rheumatol*, 65, 209-12, 214-6. DOI:10.1007/s00393-006-0053-4. ISSN:0340-1855 (Print)

0340-1855 (Linking).

GUERBY, P., FILLION, A., O'CONNOR, S. & BUJOLD, E. 2021. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50, 101974. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101974. ISSN:2468-7847.

HAASE, I. & FISCHER-BETZ, R. 2018. Update zu rheumatischen Erkrankungen und Familienplanung. *rheuma plus*, 17, 208-213. DOI:10.1007/s12688-018-0205-z. ISSN:2191-2610.

HALL, M. H. & CARR-HILL, R. 1982. Impact of sex ratio on onset and management of labour. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 285, 401-403. ISSN:0007-1447.

HEDDERSON, M. M., FERRARA, A. & SACKS, D. A. 2003. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*, 102, 850-856. DOI:10.1016/S0029-7844(03)00661-6. ISSN:0029-7844.

HENES, J. & HENES, M. 2017. Fiebersynndrome: Kinderwunsch und Schwangerschaft. *Aktuelle Rheumatologie*, 42, 76-80. DOI:10.1055/s-0042-118699. ISSN:0341-051X

1438-9940.

HENES, J. & HENES, M. 2019. Fiebersynndrome: Kinderwunsch und Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79, 37-41. DOI:10.1055/a-0770-2019. ISSN:0016-5751

1438-8804.

HENES, J. & PECHER, A.-C. 2021. Neues zu seltenen rheumatologischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80, 707-715. DOI:10.1007/s00393-021-01074-4. ISSN:1435-1250.

HENES, J. & SAUR, S. 2022. Familiäres Mittelmeerfieber – Rolle der Interleukin-1-Blockade in der Therapie. *rheuma plus*, 21, 99-103. DOI:10.1007/s12688-021-00485-0. ISSN:1868-260X

2191-2610.

HEROLD, G. 2020. *Innere Medizin*, Köln.

HOFFMAN, M. K., GOUDAR, S. S., KODKANY, B. S., METGUD, M., SOMANNAVAR, M., OKITAWUTSHU, J., LOKANGAKA, A., TSHEFU, A., BOSE, C. L., MWAPULE, A., MWENECHANYA, M., CHOMBA, E., CARLO, W. A., CHICUY, J., FIGUEROA, L., GARCES, A., KREBS, N. F., JESSANI, S., ZEHRA, F., SALEEM, S., GOLDENBERG, R. L., KURHE, K., DAS, P., PATEL, A., HIBBERD, P. L., ACHIENG, E., NYONGESA, P., ESAMAI, F., LIECHTY, E. A., GOCO, N., HEMINGWAY-FODAY, J., MOORE, J., NOLEN, T. L., MCCLURE, E. M., KOSOTHOMAS, M., MODOVNIK, M., SILVER, R., DERMAN, R. J. & GROUP, A. S. 2020. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 395, 285-293. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32973-3. ISSN:1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Print)

0140-6736 (Linking).

HWANG, I., LEE, C.-K., YOO, B. & LEE, I. 2009. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease. *Human pathology*, 40, 135-138. ISSN:0046-8177.

INGEMARSSON, I. 2003. Gender aspects of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, 34-38. DOI:10.1016/S1470-0328(03)00022-3. ISSN:1470-0328.

Perinatalmedizin: Geburtshilfe [online]. IQTIG-Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2022 [Zugriff 22.03.2024]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2022/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2022_BUAW_Bund_2023-07-20.pdf.

JADAON, J., SHUSHAN, A., EZRA, Y., SELA, H. Y., OZCAN, C. & ROJANSKY, N. 2005. Behcet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84, 939-44. DOI:10.1111/j.0001-6349.2005.00761.x. ISSN:0001-6349 (Print)

0001-6349 (Linking).

JAKOBSSON, G. L., STEPHANSSON, O., ASKLING, J. & JACOBSSON, L. T. 2016. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 1838-1842. ISSN:0003-4967.

KALIA, J. L., VISINTAINER, P., BRUMBERG, H. L., PICI, M. & KASE, J. 2009. Comparison of enrollment in interventional therapies between late-preterm and very preterm infants at 12 months' corrected age. *Pediatrics*, 123, 804-9. DOI:10.1542/peds.2008-0928. ISSN:1098-4275 (Electronic)

0031-4005 (Linking).

KEELING, S. O., BOWKER, S. L., SAVU, A. & KAUL, P. 2020. A Population-level Analysis of the Differing Effects of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Peripartum Outcomes. *J Rheumatol*, 47, 197-203. DOI:10.3899/jrheum.181320. ISSN:1499-2752 (Electronic)

0315-162X (Linking).

KIBRET, K. T., CHOJENTA, C., GRESHAM, E., TEGEGNE, T. K. & LOXTON, D. 2019. Maternal dietary patterns and risk of adverse pregnancy (hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus) and birth (preterm birth and low birth weight) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 22, 506-520. DOI:10.1017/S1368980018002616. ISSN:1368-9800.

KILTZ, U., BRAUN, J., BECKER, A., CHENOT, J. F., DREIMANN, M., HAMMEL, L., HEILIGENHAUS, A., HERMANN, K. G., KLETT, R., KRAUSE, D., KREITNER, K. F., LANGE, U., LAUTERBACH, A., MAU, W., MÖSSNER, R., OBERSCHELP, U., PHILIPP, S., PLEYER, U., RUDWALEIT, M., SCHNEIDER, E., SCHULTE, T. L., SIEPER, J., STALLMACH, A., SWOBODA, B., WINKING, M., DGRH, DEGAM, DWG, DVMB, DOG, DRG, DGMM, DGPMR/DGRW, PHYSIO, D., DDG, DGOOC, DGIM, DGOOC/DGORH & DGNC. 2019. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Zeitschrift für Rheumatologie* [Online], vol. 78. URL: <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0670-3>

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00393-019-0670-3.pdf> [Zugriff 03.02.2024].

- 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. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 71. DOI:10.1038/s41572-020-0204-y. ISSN:2056-676X.
- KöCK, K., KöCK, F., KLEIN, K., BANCHER-TODESCA, D. & HELMER, H. 2010. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23, 1004-1008. DOI:10.3109/14767050903551392. ISSN:1476-7058.
- KOLSTAD, K. D., MAYO, J. A., CHUNG, L., CHAICHIAN, Y., KELLY, V. M., DRUZIN, M., STEVENSON, D. K., SHAW, G. M. & SIMARD, J. F. 2020. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. *BJOG*, 127, 70-78. DOI:10.1111/1471-0528.15970. ISSN:1471-0528 (Electronic)
- 1470-0328 (Print)
- 1470-0328 (Linking).
- KROESE, S. J., DE HAIR, M. J. H., LIMPER, M., LELY, A. T., VAN LAAR, J. M., DERKSEN, R. H. W. M. & FRITSCH-STORK, R. D. E. 2017. Hydroxychloroquine Use in Lupus Patients during Pregnancy Is Associated with Longer Pregnancy Duration in Preterm Births. *Journal of Immunology Research*, 2017, 2810202. DOI:10.1155/2017/2810202. ISSN:2314-8861.
- KRÜGER, K. 2018. *Sjögren Syndrom - 5. Auflage* [Online]. München. URL: https://www.rheumaliga.de/fileadmin/public/main_domain/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1.11_Sjogren_Syndrom.pdf [Zugriff 23.03.2024].
- KURIYA, B., HERNANDEZ-DIAZ, S., LIU, J., BERMAS, B. L., DANIEL, G. & SOLOMON, D. H. 2011. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 721-8. DOI:10.1002/acr.20422. ISSN:2151-4658 (Electronic)
- 2151-464X (Linking).
- LANGEN, E. S., CHAKRAVARTY, E. F., LIAQUAT, M., EL-SAYED, Y. Y. & DRUZIN, M. L. 2013. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *American journal of perinatology*, 009-014. ISSN:0735-1631.
- LEE, L. A. 2004. Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Findings and Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 9, 52-56. DOI:10.1111/j.1087-0024.2004.00827.x. ISSN:1087-0024.
- LEROUX, M., DESVEAUX, C., PARCEVAUX, M., JULLIAC, B., GOUYON, J. B., DALLAY, D., PELLEGRIN, J. L., BOUKERROU, M., BLANCO, P. & LAZARO, E. 2015. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*, 24, 1384-91. DOI:10.1177/0961203315591027. ISSN:0961-2033.
- LIU, L. & SUN, D. 2019. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98, e15733. DOI:10.1097/MD.00000000000015733. ISSN:1536-5964 (Electronic)
- 0025-7974 (Print)
- 0025-7974 (Linking).
- LUI, N. L., HAROON, N., CARTY, A., SHEN, H., COOK, R. J., SHANMUGARAJAH, S., GLADMAN, D. D. & INMAN, R. D. 2011. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *The Journal of rheumatology*, 38, 2442-2444. ISSN:0315-162X.
- MACHEN, L. & CLOWSE, M. E. 2017. Vasculitis and pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics*, 43, 239-247. ISSN:0889-857X.
- MAHADEVAN, U., MARTIN, C. F., SANDLER, R. S., KANE, S. V., DUBINSKY, M., LEWIS, J. D., SANDBORN, W. J. & SANDS, B. E. 2012. 865 PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*, 142, S-149.

- MAK, A., CHEUNG, M. W.-L., CHEAK, A. A.-C. & HO, R. C.-M. 2009. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*, 49, 281-288. DOI:10.1093/rheumatology/kep373. ISSN:1462-0324.
- MARTIN, J. A., HAMILTON, B. E., OSTERMAN, M. J. & DRISCOLL, A. K. 2019. Births: final data for 2018.
- MARTINI, A., LOVELL, D. J., ALBANI, S., BRUNNER, H. I., HYRICH, K. L., THOMPSON, S. D. & RUPERTO, N. 2022. Juvenile idiopathic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 8, 5. DOI:10.1038/s41572-021-00332-8. ISSN:2056-676X.
- METTLER, C., BEEKER, N., COLLIER, M., LE GUERN, V., TERRIER, B. & CHOUCIANA, L. 2023. Risk of Hypertensive Disorders and Preterm Birth in Pregnant Women With Systemic Vasculitides: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. DOI:10.1002/art.42747. ISSN:2326-5205 (Electronic)
- 2326-5191 (Linking).
- MOOSIG, F. 2022. *Vaskulitis* [Online]. Deutsche Rheuma- Liga. URL: <https://www.rheuma-liga.de/rheuma/krankheitsbilder/vaskulitis> [Zugriff 24.11.2023].
- MORK, S., VOSS, A., MOLLER, S. & BLIDDAL, M. 2021. Spondyloarthritis and Outcomes in Pregnancy and Labor: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 73, 282-288. DOI:10.1002/acr.24111. ISSN:2151-4658 (Electronic)
- 2151-464X (Linking).
- MORONI, G., DORIA, A., GIGLIO, E., TANI, C., ZEN, M., STRIGINI, F., ZAINA, B., TINCANI, A., DE LISO, F. & MATINATO, C. 2016. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *Journal of autoimmunity*, 74, 6-12. ISSN:0896-8411.
- MOTTA, M., BOFFA, M. C., TINCANI, A., AVCIN, T., DE CAROLIS, S. & LACHASSINNE, E. 2012. Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary data from the European neonatal registry. *Lupus*, 21, 761-3. DOI:10.1177/0961203312446387. ISSN:1477-0962 (Electronic)
- 0961-2033 (Linking).
- MUJIN, D. A. 2023. Die Geburtshilfe - Der späte intrauterine Fruchttod. *Springer Medizin* [Online], vol. 2024. URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-geburtshilfe/der-spaete-intrauterine-fruchttod?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44369-9_63.
- MÜLLER, A., FERSTL, B., HARRER, T., BECKMANN, M. & SCHILD, R. 2004. Geburtshilfliches Management bei Patientinnen mit primärem Antiphospholipid-Syndrom (APS)-Literaturübersicht und Fallbeispiel. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 64, 730-734. ISSN:0016-5751.
- NEIMAN, A. R., LEE, L. A., WESTON, W. L. & BUYON, J. P. 2000. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *The Journal of pediatrics*, 137, 674-680. ISSN:0022-3476.
- NGUYEN, V., WUEBBOLT, D., PAGNOUX, C. & D'SOUZA, R. 2021. Pregnancy outcomes in women with primary systemic vasculitis: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 34, 2771-2777. DOI:10.1080/14767058.2019.1671329. ISSN:1476-4954 (Electronic)
- 1476-4954 (Linking).
- NOEL, N., WECHSLER, B., NIZARD, J., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., BOUTIN DU, L. T., DOMMERMUES, M., VAUTHIER-BROUZES, D., CACOUB, P. & SAADOUN, D. 2013. Behcet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum*, 65, 2450-6. DOI:10.1002/art.38052. ISSN:1529-0131 (Electronic)
- 0004-3591 (Linking).
- NØRGAARD, M., LARSSON, H., PEDERSEN, L., GRANATH, F., ASKLING, J., KIELER, H., EKBOM, A., SØRENSEN, H. T. & STEPHANSSON, O. 2010. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish

- and Swedish nationwide prevalence study. *Journal of internal medicine*, 268, 329-337. ISSN:0954-6820.
- OBERHOFER, E. 2023. Schwangerschaftskomplikationen bei axialer Spondyloarthritis rückläufig. *Orthopädie & Rheuma*, 26, 48-48. DOI:10.1007/s15002-023-4285-3. ISSN:2196-5684.
- OFIR, D., LEVY, A., WIZNITZER, A., MAZOR, M. & SHEINER, E. 2008. Familial Mediterranean fever during pregnancy: An independent risk factor for preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 141, 115-118. DOI:10.1016/j.ejogrb.2008.07.025. ISSN:0301-2115.
- ÖGÖ. 2019. *Fehlgeburt und Totgeburt* [Online]. Gesundheit.GV.AT- Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. URL: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/geburt/geburtsvorbereitung/fehlgeburt.html> [Zugriff 19.05.2024].
- OSTENSEN, M., ANDREOLI, L., BRUCATO, A., CETIN, I., CHAMBERS, C., CLOWSE, M. E., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., CUTOLO, M., DOLHAIN, R., FENSTAD, M. H., FORGER, F., WAHREN-HERLENIUS, M., RUIZ-IRASTORZA, G., KOKSVIK, H., NELSON-PIERCY, C., SHOENFELD, Y., TINCANI, A., VILLIGER, P. M., WALLENIUS, M. & VON WOLFF, M. 2015. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 14, 376-86. DOI:10.1016/j.autrev.2014.12.011. ISSN:1873-0183 (Electronic) 1568-9972 (Linking).
- ØSTENSEN, M. & FÖRGER, F. 2013. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current Opinion in Pharmacology*, 13, 470-475. DOI:10.1016/j.coph.2013.03.004. ISSN:1471-4892.
- ØSTENSEN, M., FUHRER, L., MATHIEU, R., SEITZ, M. & VILLIGER, P. M. 2004. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Annals of the rheumatic diseases*, 63, 1212-1217. ISSN:0003-4967.
- PAGNOUX, C., LE GUERN, V., GOFFINET, F., DIOT, E., LIMAL, N., PANNIER, E., WARZOCHA, U., TSATSARIS, V., DHOTE, R. & KARRAS, A. 2011. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology*, 50, 953-961. ISSN:1462-0332.
- PAGNOUX, C., MAHENDIRA, D. & LASKIN, C. A. 2013. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27, 79-94. DOI:10.1016/j.berh.2013.02.002. ISSN:1521-6942.
- PALMSTEN, K., BANDOLI, G., VAZQUEZ-BENITEZ, G., XI, M., JOHNSON, D. L., XU, R. & CHAMBERS, C. D. 2020. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)*, 59, 1262-1271. DOI:10.1093/rheumatology/kez405. ISSN:1462-0332 (Electronic) 1462-0324 (Print)
- 1462-0324 (Linking).
- PALMSTEN, K., BANDOLI, G., WATKINS, J., VAZQUEZ-BENITEZ, G., GILMER, T. P. & CHAMBERS, C. D. 2021. Oral Corticosteroids and Risk of Preterm Birth in the California Medicaid Program. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9, 375-384.e5. DOI:10.1016/j.jaip.2020.07.047. ISSN:2213-2198.
- PALMSTEN, K., ROLLAND, M., HEBERT, M. F., CLOWSE, M. E. B., SCHATZ, M., XU, R. & CHAMBERS, C. D. 2018. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 27, 430-438. DOI:10.1002/pds.4410. ISSN:1099-1557 (Electronic)
- 1053-8569 (Print)
- 1053-8569 (Linking).
- PASCHKE, S., BEIL, M. & BEN-CHETRIT, E. 2013. Das familiäre Mittelmeerfieber. *Gastroenterologie up2date*, 9, 283-292. DOI:10.1055/s-0033-1344507. ISSN:1616-9670 1616-9727.

- PECHER, A. C., NIESSEN, J., JAKUBOWSKI, P., ABELE, H. & HENES, J. 2023. POS0560 OUTCOME OF NEONATES BORN TO PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES COMPARED TO HEALTHY CONTROLS. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82, 547-548. DOI:10.1136/annrheumdis-2023-eular.2998.
- PETRI, M. 2020. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 64, 24-30. ISSN:1521-6934.
- PRASAD T. OOMMEN, C. S. G. F. K.-U. J. & (GKJR), D. G. F. K.-U. J. D., AWMF 2019. S2k- Leitlinie: Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis- 3. Auflage.vol. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf [Zugriff 03.02.2024].
- PUCHNER, R. 2017. Familiäres Mittelmeerfieber. In: PUCHNER, R. (ed.) *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-53569-1_5. ISBN:978-3-662-53569-1.
- RATIOPHARM. 2019. *Fachinformation ASS-ratiopharm® 100mg TAH- Tabletten* [Online]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/ASS-ratiopharm%20100%20mg%20TAH%20Tabletten%20-%203.pdf?pzn=1343676> [Zugriff 10.03.2024].
- RATIOPHARM. 2020. *Fachinformation Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®* [Online]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Heparin-Natrium-25000-ratiopharm%20-%203.pdf?pzn=3029843> [Zugriff 10.03.2024].
- REMAEUS, K., JOHANSSON, K., GRANATH, F., STEPHANSSON, O. & HELLGREN, K. 2022. Pregnancy Outcomes in Women With Psoriatic Arthritis in Relation to Presence and Timing of Antirheumatic Treatment. *Arthritis Rheumatol*, 74, 486-495. DOI:10.1002/art.41985. ISSN:2326-5205 (Electronic)
- 2326-5191 (Linking).
- RESHETNIAK, T. M., ALEKBEROVA, Z. S., KOTEL'NIKOVA, G. P., ALEKSANDROVA, E. N., MACH, E. S., RADENSKA-LOPOVOK, S. G., KALASHNIKOVA, L. A. & NASONOVA, V. A. 2003. [Survival and prognostic factors of death risk in antiphospholipid syndrome: results of 8-year follow-up]. *Ter Arkh*, 75, 46-51. ISSN:0040-3660 (Print)
- 0040-3660.
- RIEMEKASTEN, G. & AHMADI-SIMAB, K. 2017. Systemische Sklerose. *Arthritis und Rheuma*, 33, 235-243. DOI:10.1055/s-0037-1618189. ISSN:0176-5167
- 2567-5753.
- ROBERGE, S., BUJOLD, E. & NICOLAIDES, K. H. 2018. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218, 287-293. e1. ISSN:0002-9378.
- ROLNIK, D. L., WRIGHT, D., POON, L. C., O'GORMAN, N., SYNGELAKI, A., DE PACO MATA LLANA, 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. DOI:10.1056/NEJMoa1704559. ISSN:1533-4406 (Electronic)
- 0028-4793 (Linking).
- RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2005. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 130, 1882-1886. ISSN:0012-0472.
- RUSSELL, M. D., DEY, M., FLINT, J., DAVIE, P., ALLEN, A., CROSSLEY, A., FRISHMAN, M., GAYED, M., HODSON, K., KHAMASHTA, M., MOORE, L., PANCHAL, S., PIPER, M., REID, C., SAXBY, K., SCHREIBER, K., SENVAR, N., TOSOUNIDOU, S., VAN DE VENNE, M., WARBURTON, L., WILLIAMS, D., YEE, C.-S., GORDON, C., GILES, I., BSR STANDARDS, A. & GROUP, G. W. 2022. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and

- breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*, 62, e48-e88. DOI:10.1093/rheumatology/keac551. ISSN:1462-0324.
- 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., CHRISTOPHERSTINE, L., CROW-HERCHER, 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., BIRRU TALABI, M., 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 Res (Hoboken)*, 72, 461-488. DOI:10.1002/acr.24130. ISSN:2151-4658 (Electronic)
- 2151-464X (Linking).
- SANOFI-AVENTIS. 2020. *Fachinformation Clexane® multidose* [Online]. URL: <https://www.mixinfo.de/x/pdf/clexane%20fachinfo.pdf> [Zugriff 10.03.2024].
- SCHENK, M. 2019. *Rheuma und Schwangerschaft: Ein gesundes Kind trotz Therapie* [Online]. Dtsch Arztebl 2019; 116(37): A-1601 / B-1322 / C-1300: Deutsches Ärzteblatt 2019. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/209682/Rheuma-und-Schwangerschaft-Ein-gesundes-Kind-trotz-Therapie> [Zugriff 25.11. 2023].
- SCHERES, L. J. J., BISTERVELS, I. M. & MIDDELDORP, S. 2019. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*, 33, 82-97. DOI:10.1016/j.blre.2018.08.001. ISSN:1532-1681 (Electronic)
- 0268-960X (Linking).
- SCHNEIDER, H. & BAUMANN, M. 2013. Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage. *Der Gynäkologe*, 46, 193-198. DOI:10.1007/s00129-013-3140-z. ISSN:0017-5994
- 1433-0393.
- SCHNEIDER, M., BASELER, G., FUNKEN, O., HEBERGER, S., KILTZ, U., KLOSE, P., KRÜGER, K., LANGHORST, J., MAU, W. & OLTMAN, R. 2020. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79, 1-38. DOI:10.1007/s00393-020-00775-6. ISSN:0340-1855.
- SCIASCIA, S., HUNT, B., TALAVERA-GARCIA, E., LLISO, G., KHAMASHTA, M. & CUADRADO, M. 2016. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214, 273. e1-273. e8. ISSN:0002-9378.
- SEO, M., CHAE, J., KIM, Y., CHA, H., CHOI, S., OH, S. & ROH, C.-R. 2019. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*, 28, 722-730. ISSN:0961-2033.
- SIMARD, J. F., CHAICHIAN, Y., ROSSIDES, M., WIKSTROM, A. K., SHAW, G. M. & DRUZIN, M. L. 2019. Preterm Delivery Phenotypes in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies. *Am J Perinatol*, 36, 964-968. DOI:10.1055/s-0038-1675648. ISSN:1098-8785 (Electronic)
- 0735-1631 (Linking).
- SMITH, C. J. F., FORGER, F., BANDOLI, G. & CHAMBERS, C. D. 2019. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 71, 1019-1027. DOI:10.1002/acr.23730. ISSN:2151-4658 (Electronic)
- 2151-464X (Print)
- 2151-464X (Linking).
- SPECKER, C. 2016. Antiphospholipidsyndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75, 570-574. DOI:10.1007/s00393-016-0153-8. ISSN:1435-1250.
- SPECKER, C. 2022. Therapeutische Aspekte beim Antiphospholipidsyndrom. *Aktuelle Rheumatologie*, 47, 483-489. DOI:10.1055/a-1927-0834. ISSN:0341-051X

- 1438-9940.
 STAPS, P., HOGEVEEN, M., FUIJKSCHOT, J., VAN DRONGELEN, J. & WILLEMSSEN, M. 2018. Understanding fetal factors that contribute to preterm birth: Sjogren-Larsson syndrome as a model. *J Perinat Med*, 46, 523-529. DOI:10.1515/jpm-2017-0187. ISSN:1619-3997 (Electronic)
- 0300-5577 (Linking).
 STEEN, V. D., CONTE, C., DAY, N., RAMSEY-GOLDMAN, R. & MEDSGER, T. A., JR. 1989. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 32, 151-7. DOI:10.1002/anr.1780320207. ISSN:0004-3591 (Print)
- 0004-3591 (Linking).
 STEEN, V. D. & MEDSGER, T. A. 1999. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 763-768. DOI:10.1002/1529-0131(199904)42:4<763::Aid-anr21>3.0.Co;2-v. ISSN:0004-3591
- 1529-0131.
 STOJAN, G. & PETRI, M. 2018. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*, 30, 144-150. DOI:10.1097/bor.0000000000000480. ISSN:1040-8711 (Print)
- 1040-8711.
 STROUSE, J., DONOVAN, B. M., FATIMA, M., FERNANDEZ-RUIZ, R., BAER, R. J., NIDEY, N., FORBESS, C., BANDOLI, G., PAYNTER, R., PARIKH, N., JELIFFE-PAWLOWSKI, L., RYCKMAN, K. K. & SINGH, N. 2019. Impact of autoimmune rheumatic diseases on birth outcomes: a population-based study. *RMD Open*, 5, e000878. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000878. ISSN:2056-5933 (Print)
- 2056-5933 (Electronic)
- 2056-5933 (Linking).
 TARABORELLI, M., RAMONI, V., BRUCATO, A., AIRÒ, P., BAJOCCHI, G., BELLISAI, F., BIASI, D., BLAGOJEVIC, J., CANTI, V. & CAPORALI, R. 2012. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis & Rheumatism*, 64, 1970-1977. ISSN:0004-3591.
- TIAN, Z., MCLAUGHLIN, J., VERMA, A., CHINYOY, H. & HEALD, A. H. 2021. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, 10, 125-131. DOI:10.1097/xce.0000000000000244. ISSN:2574-0954.
- TSUDA, S., SAMESHIMA, A., SEKINE, M., KAWAGUCHI, H., FUJITA, D., MAKINO, S., MORINOBU, A., MURAKAWA, Y., MATSUI, K., SUGIYAMA, T., WATANABE, M., SUZUKI, Y., NAGAHORI, M., MURASHIMA, A., ATSUMI, T., OKU, K., MITSUDA, N., TAKEI, S., MIYAMAE, T., TAKAHASHI, N., NAKAJIMA, K., SAITO, S., LABOUR, F. T. M. O. H. & AGE", W. W. G. F. G. F. T. T. O. R. A. O. I. B. D. B. W. I. C.-B. 2020. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Modern Rheumatology*, 30, 852-861. DOI:10.1080/14397595.2019.1661592. ISSN:1439-7595.
- UKR. 2023. *Systemerkrankungen- ANCA- Vaskulitis und SLE* [Online]. UKR Universitätsklinikum Regensburg: Nephrologie. URL: <https://www.ukr.de/nephrologie/leistungsspektrum/vaskulitis> [Zugriff 04.12.2023].
- URSIN, K., LYDERSEN, S., SKOMSVOLL, J. F. & WALLENIUS, M. 2018. Disease Activity of Juvenile Idiopathic Arthritis during and after Pregnancy: A Prospective Multicenter Study. *J Rheumatol*, 45, 257-265. DOI:10.3899/jrheum.161410. ISSN:1499-2752 (Electronic)
- 0315-162X (Linking).
 VELTRI, N. L., HLADUNEWICH, M., BHASIN, A., GARLAND, J. & THOMSON, B. 2018. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clinical Kidney Journal*, 11, 659-666. DOI:10.1093/ckj/sfy011. ISSN:2048-8505.

- VON FIGURA, A., PATSCHAN, S., BOCK, N. & MÜLLER, G. A. 2015. Rheumatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 48, 117-123. DOI:10.1007/s00129-014-3411-3. ISSN:1433-0393.
- VON KIESERITZKY, K. 2017. Nicht-Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen bei tiefer Venenthrombose. *CardioVasc*, 17, 52-52. DOI:10.1007/s15027-017-1231-9. ISSN:1618-3851.
- WALDENSTROM, U., CNATTINGIUS, S., VIXNER, L. & NORMAN, M. 2017. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG*, 124, 1235-1244. DOI:10.1111/1471-0528.14368. ISSN:1471-0528 (Electronic) 1470-0328 (Linking).
- WALLENIUS, M., SALVESEN, K. Å., DALTVEIT, A. K. & SKOMSVOLL, J. F. 2014. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 93, 302-307. ISSN:0001-6349.
- WALLENIUS, M., SKOMSVOLL, J. F., IRGENS, L. M., SALVESEN, K. Å., NORDVÅG, B. Y., KOLDINGSNES, W., MIKKELSEN, K., KAUFMANN, C. & KVIEN, T. K. 2011. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis & Rheumatism*, 63, 1534-1542. ISSN:0004-3591.
- WEISS, E., ABELE H., SCHNEIDER H. 2015. Die Geburtshilfe- Terminüberschreitung und Übertragung der Schwangerschaft. *Spinger Medizin e.Medpedia*.
- WILLEMSSEN, M., ROTTEVEEL, J., VAN DOMBURG, P., GABREËLS, F., MAYATEPEK, E. & SENGERS, R. 1999. Preterm birth in Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics*, 30, 325-327. ISSN:0174-304X.
- WU, J., MA, J., BAO, C., DI, W. & ZHANG, W.-H. 2018. Pregnancy outcomes among Chinese women with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Bmj Open*, 8, e020909. ISSN:2044-6055.
- YASAR, O., ISKENDER, C., KAYMAK, O., TAFLAN YAMAN, S., UYGUR, D. & DANISMAN, N. 2014. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27, 733-736. DOI:10.3109/14767058.2013.837446. ISSN:1476-7058.
- ZBINDEN, A., VAN DEN BRANDT, S., ØSTENSEN, M., VILLIGER, P. M. & FÖRGER, F. 2018. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology*, 57, 1235-1242. DOI:10.1093/rheumatology/key053. ISSN:1462-0324.
- ZINK, A. & ALBRECHT, K. 2016. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol*, 75, 346-53. DOI:10.1007/s00393-016-0094-2. ISSN:1435-1250 (Electronic) 0340-1855 (Linking).
- ZINK, A., MINDEN, K. & LIST, S. Entzündlich- rheumatische Erkrankungen. Heft 49. 2010:10- 12. ISSN:1437-5478.

7 Erklärung zum Eigenanteil

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

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

Die Datenbereitstellung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Henes.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung von Herr Dr. Jacoby des Instituts für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das von mir am heutigen Tage eingereichte Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet und alle wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommenen Aussagen als solche gekennzeichnet zu haben.

Tübingen, den

.....
Unterschrift Johanna Bacher

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt

... meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Henes für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, die hervorragende Betreuung und Hilfestellungen, die prompte Beantwortung aller meiner Fragen und Anliegen sowie seine Geduld und sein Verständnis in allen Phasen dieser Arbeit.

... Dr. Ann-Christin Pecher für die Durchsicht der Arbeit, die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und hilfreichen Hinweise.

... Dr. Johann Jacoby des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die methodische Beratung und Unterstützung meiner statistischen Auswertung und die Zeit und Mühe, die er mir bei weiteren Fragen geschenkt hat.

... der Rheumaambulanz und der gynäkologischen Ambulanz Tübingen für die Bereitstellung der Daten.

...meinen Schwiegereltern für die verschaffte freie Zeit zur Erstellung dieser Arbeit.

... Lisa & Valentin für die hilfreichen Tipps, ihre Beratung und stete Motivation und Ermutigungen.

... meinen Eltern für ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen, bei der Erstellung dieser Arbeit, und dass sie mir mein Studium ermöglicht haben.

... meiner Tochter Maja, für ihre Geduld und ihre Energie, die immer ansteckend war

...meinem Mann Tim, der an mich geglaubt, immer wieder motiviert und ermutigt und mich in jeder Phase unterstützt hat. Auf ihn ist immer Verlass und er ist immer für unsere Familie da. Danke, für Alles!