

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II**

**Intensivierte Risikoschwangerenbetreuung bei  
Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen –  
wird der Schwangerschaftsausgang  
positiv beeinflusst?**

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

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

**vorgelegt von**

**Tenev, Alina**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Holzer

Tag der Disputation: 07.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis ..... IX

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>13</b>
1.1	Rheumatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft .....	13
1.2	Kollagenosen .....	16
1.2.1	Das Antiphospholipidsyndrom .....	16
1.2.1.1	Epidemiologie .....	16
1.2.1.2	Klinik .....	16
1.2.1.3	Fertilität .....	18
1.2.1.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin .....	18
1.2.1.5	Risiko für der Fetus .....	19
1.2.2	Der Systemische Lupus erythematoses .....	20
1.2.2.1	Epidemiologie .....	20
1.2.2.2	Typische Antikörper .....	20
1.2.2.3	Klinik .....	20
1.2.2.4	Fertilität .....	23
1.2.2.5	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin .....	23
1.2.2.6	Risiko für der Fetus .....	24
1.2.3	Das Sjögren Syndrom .....	25
1.2.3.1	Epidemiologie .....	25
1.2.3.2	Klinik .....	26
1.2.3.3	Fertilität .....	27
1.2.3.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin .....	27
1.2.3.5	Risiko für der Fetus .....	27
1.2.4	Das Sharp Syndrom = mixed connective tissue disease .....	28
1.2.4.1	Epidemiologie .....	28
1.2.4.2	Klinik .....	28
1.2.4.3	Fertilität .....	29
1.2.4.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin .....	30
1.2.4.5	Risiko für der Fetus .....	30
1.2.5	Die Systemische Sklerose / Sklerodermie. ....	30
1.2.5.1	Epidemiologie .....	30
1.2.5.2	Klinik .....	30
1.2.5.3	Fertilität .....	33

	1.2.5.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin . . . . .	33
	1.2.5.5	Risiko für der Fetus . . . . .	34
1.3	Rheumatologische Gelenkerkrankungen . . . . .		35
	1.3.1	Die Rheumatoide Arthritis und Juvenile idiopathische Arthritis . . . . .	35
	1.3.1.1	Epidemiologie . . . . .	35
	1.3.1.2	Klinik . . . . .	35
	1.3.1.3	Fertilität . . . . .	37
	1.3.1.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin . . . . .	38
	1.3.1.5	Risiko für der Fetus . . . . .	38
	1.3.2	Die Spondyloarthritiden . . . . .	39
	1.3.2.1	Epidemiologie . . . . .	39
	1.3.2.2	Klinik . . . . .	40
	1.3.2.3	Fertilität . . . . .	42
	1.3.2.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin . . . . .	42
	1.3.2.5	Risiko für der Fetus . . . . .	43
1.4	Vaskulitiden . . . . .		44
	1.4.1	Der Morbus Behçet . . . . .	44
	1.4.1.1	Epidemiologie . . . . .	44
	1.4.1.2	Klinik . . . . .	44
	1.4.1.3	Fertilität . . . . .	45
	1.4.1.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin . . . . .	46
	1.4.1.5	Risiko für der Fetus . . . . .	46
1.5	Autoinflammatorische Erkrankungen . . . . .		47
	1.5.1	Das Familiäre Mittelmeerfieber . . . . .	47
	1.5.1.1	Epidemiologie . . . . .	47
	1.5.1.2	Klinik . . . . .	47
	1.5.1.3	Fertilität . . . . .	49
	1.5.1.4	Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin . . . . .	50
	1.5.1.5	Risiko für der Fetus . . . . .	50
1.6	Pharmakologische Therapieoptionen . . . . .		51

<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>55</b>
2.1	Übersicht	55
2.2	Erkrankungsgruppen	58
2.3	Erfassung und Auswertung der Daten	59
2.3.1	Epidemiologie	60
2.3.2	Mütterliche Komplikationen	61
2.3.3	Schwangerschaftsergebnisse/Kinder	63
 <b>3.</b>	 <b>Ergebnisse</b>	 <b>65</b>
3.1	Gesamtkohorte	65
3.2	Patientinnen	66
3.2.1	Erkrankungsgruppen	66
3.2.1.1	Kollagenosen	67
3.2.1.2	Antikörper bei Kollagenosen	67
3.2.1.3	Rheumatologische Gelenkerkrankungen	69
3.2.1.4	Vaskulitiden	70
3.2.1.5	Autoinflammatorische Erkrankungen	70
3.3	Schwangerschaften	71
3.3.1	Schwangerschaftsanzahl	71
3.3.2	Krankheitsdauer zum Eintritt der Schwangerschaft in vollen Jahren	72
3.3.2.1	Übersicht	72
3.3.2.2	Nach Erkrankungsgruppen	72
3.3.3	Alter zum Schwangerschaftseintritt	73
3.3.3.1	Übersicht	73
3.3.3.2	Nach Erkrankungsgruppen	73
3.3.4	Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft	74
3.3.5	Geplante Schwangerschaft und Beratung	74
3.3.6	Remission zum Zeitpunkt der Konzeption	75
3.3.7	Vorherige Schwangerschaften	76
3.3.7.1	Geburten	76
3.3.7.2	Aborte in der Vorgeschichte	77
3.3.7.3	Zeitpunkt der Aborte in der Vorgeschichte	78
3.4	Schwangerschafts-Ergebnisse/Kinder	79
3.4.1	Übersicht	79
3.4.2	Entbindungszeitpunkt	80
3.4.2.1	Übersicht	80
3.4.2.2	Nach Erkrankungsgruppen	80
3.4.2.3	Geburten im Verhältnis zum errechneten Geburtstermin	81
3.4.3	Entbindungsmodus	83

3.4.4	Geschlecht . . . . .	84
3.4.5	Biometrische Daten . . . . .	84
3.4.5.1	Geburtsgröße . . . . .	84
3.4.5.2	Geburtsgewicht . . . . .	85
3.4.5.3	Trophik des Kindes . . . . .	86
3.4.6	APGAR-Score 1/5/10 . . . . .	86
3.4.6.1	APGAR-Score nach 1 min . . . . .	86
3.4.6.2	APGAR-Score nach 5 min . . . . .	87
3.4.6.3	APGAR-Score nach 10 min . . . . .	88
3.4.7	pH-Wert des Nabelschnurbluts . . . . .	89
3.4.8	Sonstige Auffälligkeiten bei lebend geborenen Kindern .	90
3.4.8.1	Übersicht . . . . .	90
3.4.8.2	Nach Erkrankungsgruppen . . . . .	92
3.4.8.3	Bei Mehrlingsschwangerschaften. . . . .	93
3.5	Komplikationen/Besonderheiten in der Schwangerschaft . . . . .	94
3.5.1	Übersicht . . . . .	94
3.5.2	Nach Erkrankungsgruppen . . . . .	94
3.5.2.1	Übersicht . . . . .	94
3.5.3	Schwangerschaftskomplikationen . . . . .	95
3.5.4	Besonderheiten . . . . .	99
3.6	Medikamente . . . . .	100
3.6.1	Übersicht . . . . .	100
3.6.2	Nach Erkrankungsgruppen . . . . .	103
3.6.2	Medikamente bei Abort . . . . .	104
3.7	Korrelationen Kinder . . . . .	105
3.7.1	Komplikationen bei lebend geborenen Kindern und Komplikationen bei der Mutter . . . . .	105
3.7.1.1	Trophikstörung bei Kindern von Müttern mit speziellen Komplikationen . . . . .	105
3.7.2	Medikamenteneinfluss auf das Kind . . . . .	105
3.7.2.1	Komplikationen und Medikamenteneinnahme . . . . .	105
3.7.2.2	Medikamente bei Fehlbildungen . . . . .	107
3.7.3	Risikofaktoren für einen Abort . . . . .	107
3.7.4	Risikofaktoren für Komplikationen bei lebend geborenen Kindern . . . . .	108
3.7.4.1	Übersicht . . . . .	108
3.7.4.2	Kindliche Komplikationen bei positiven mütterlichen aPL AK . . . . .	109

3.8	Schwangerschaften Korrelationen . . . . .	111
3.8.1	Beratung vorab in Abhängigkeit von der Remission zum Zeitpunkt der Konzeption/Aborten in der Vorgeschichte .	111
3.8.2	Komplikationen der Mütter in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren. . . . .	112
3.8.3	Medikamenteneinfluss auf die Schubhäufigkeit . . . . .	114
3.9	Ergänzende Auswertung . . . . .	115
3.9.1	Thrombose in der Vorgeschichte . . . . .	115
3.9.2	Schilddrüsenerkrankungen . . . . .	115
3.9.3	Ängste . . . . .	117
<b>4.</b>	<b>Diskussion . . . . .</b>	<b>119</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung . . . . .</b>	<b>153</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang . . . . .</b>	<b>159</b>
	<b>Literaturverzeichnis . . . . .</b>	<b>163</b>
	<b>Erklärung zum Eigenanteil . . . . .</b>	<b>181</b>
	<b>Danksagung . . . . .</b>	<b>182</b>





## Abkürzungsverzeichnis

ABA	Abatacept
aCL AK	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACA	Anti-Centromer-Antikörper
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AK	Antikörper
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
anti- $\beta$ 2GP	Anti- $\beta$ -2-Glykoprotein-Antikörper
anti-CCP	Anti-zyklische citrullinierte Peptide
anti-MCV	Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
anti-Pm-Scl AK	Anti-Exosom-Antikörper
aPL AK	Antiphospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
ARDIS®	Arthritis und Rheumatologie Dokumentations- und Informationssystem
AS	Ankylosierende Spondylitits
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis
CHB	Kongenitaler Herzblock (congenital heart block)

---

Abkürzungsverzeichnis

---

CQ	Chloroquin
CRP	C-Reaktives Protein
CTD	Connective tissue disease = Kollagenose
CTG	Kardiotokographie
CVID	Variables Immundefektsyndrom
CYC	Cyclophosphamid
CZP	Certolizumab pegol
dcSSc	Diffuse kutane Systemische Sklerose
dsDNA AK	Doppelstrang-DNA-Antikörper
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GPL	G-Phospholipid-Einheit
HCQ	Hydroxychloroquin
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HLA	Humane Leukozytenantigene
ICBD	International criteria for Behçet's Disease
Ig	Immunglobulin
ILD	Interstitial lung disease = Interstitielle Lungenerkrankung
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IUGR	Intrauterine growth retardation = intrauterine Wachstumsretardierung
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
Jo1 AK	Jo-1-Antikörper
LA	Lupus-Antikoagulans
LAURIS®	Labor Anforderungs- und Report-Informationssystem
IcSSc	Limitiert kutane Systemische Sklerose

---

Abkürzungsverzeichnis

---

LDA	Low-dose-Aspirin
LEF	Leflunomid
LGA	large for gestational age
LN	Lupusnephritis
MB	Morbus Behçet
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MCTD	Mixed connective tissue disease = Mischkollagenose
MEFV	Mediterranean fever
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPL	M-Phospholipid-Einheit
MTX	Methotrexat
NLE	Neonataler Lupus erythematoses
OSS	Ocular staining score = Schirmer-Test
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
POF	Premature ovarian failure = vorzeitige Ovarialinsuffizienz
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PROMISSE	Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Anti-phospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus
PsA	Arthritis psoriatica = Psoriasis Arthritis
pSS	Primäres Sjögren Syndrom
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RNP AK	Anti-Ribonuklein-Antikörper
RTX	Rituximab
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis
Scl-70 AK	Anti-Topoisomerase I Antikörper = Scleroderma 70 kDa-Antikörper
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLICC	Systemic Lupus International Collaboration Clinics

Sm-AK	Smith-Antikörper
SpA	Spondyloarthritis
SS	Sjögren Syndrom
SSA/Ro-AK	Sjögrenspezifische Antikörper A/ Ro-Antikörper
SSB/La-AK	Sjögrenspezifische Antikörper B/ La-Antikörper
SSc	Systemische Sklerose/Sklerodermie
sSS	Sekundäres Sjögren Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
SSZ	Sulfasalazin
TCZ	Tocilizumab
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

# 1. Einleitung

## 1.1 Rheumatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Rheumatologische Erkrankungen reagieren sehr unterschiedlich auf eine Schwangerschaft. Manche bleiben gleich aktiv, verschlechtern sich, oder werden deutlich besser. Es gibt zwar bereits Tendenzen, bei welchen Erkrankungen eine Verschlechterung oder Besserung zu erwarten ist, allerdings besteht noch viel Unsicherheit, besonders auf Seiten der Patientinnen. Auch die behandelnden Ärzte raten häufig, aufgrund von Unsicherheit oder mangelnder Datenlage, von einer Schwangerschaft ab. Jedoch konnte in zahlreichen Studien [1] [2] [3] und anhand von positiven Beispielen erfolgreich verlaufener Schwangerschaften bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen gezeigt werden, dass sicherlich nicht grundsätzlich von einer Schwangerschaft abgeraten werden muss.

Besonders Frauen, welche nicht nur eine Manifestation der Erkrankung an den Gelenken, sondern auch an anderen Organen oder dem Gefäßsystems zeigen, sollten nicht ungeplant schwanger werden. Sie sollten genau abklären, ob eine Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt möglich ist. Bei diesen Patientinnen ist die Gefahr besonders groß, eine schwerwiegende Komplikation während der Schwangerschaft zu entwickeln und mögliche irreversible Schäden davonzutragen. Auch die Komplikationsrate für das Kind, mit vermehrter Frühgeburtlichkeit und häufigerem Auftreten von kongenitalem Herzblock und Fehlbildungen, ist erhöht. Deshalb ist für diese Patientinnen eine frühzeitige Schwangerschaftsplanung, eine Überwachung von Mutter und Kind an einem spezialisierten Zentrum und eine gegebenenfalls notwendige Anpassung der Medikation besonders wichtig.

Es ist von Vorteil, wenn eine Schwangerschaft nicht während eines Schubs der Erkrankung eintritt und die Erkrankung sollte optimaler Weise zum Schwangerschaftsbeginn für mindestens sechs Monate in Remission sein.

Um eine ungewollte Schwangerschaft zu vermeiden sind Verhütungsmaßnahmen notwendig. Bei den meisten rheumatologischen Erkrankungen gibt es kaum Einschränkungen was die Wahl der Verhütungsmittel anbelangt. Da Östrogene die Gerinnungsbereitschaft des Blutes beeinflussen können, sollten östrogenhaltige orale Kontrazeptiva nicht eingenommen werden, wenn die Patienten erkrankungsbedingt schon eine erhöhte Thromboseneigung aufweist. Dies betrifft insbesondere Frauen mit Antiphospholipidsyndrom (APS), welche zu arteriellen und venösen Verschlüssen neigen.

Jedoch beschäftigt die Patientinnen nicht nur die Angst vor einer potentiellen Schwangerschaftskomplikation durch die Erkrankung oder die Verstärkung ihrer Symptome, sondern auch die Angst von möglichen negativen Auswirkungen der Medikamente auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf das ungeborene Kind. Tritt eine Schwangerschaft ein, sei es geplant oder ungewollt, sollten keinesfalls alle Medikamente sofort abgesetzt werden, sondern mit dem betreuenden Rheumatologen und Gynäkologen besprochen werden. Es ist wichtig bereits im Rahmen der ersten Therapieplanung bei einer jungen Frau auf möglichen Kinderwunsch einzugehen und die Medikation dementsprechend zu gestalten. Es gibt Medikamente, die vor und während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden sollten, bzw. in höherer Dosierung, wie im Fall von Cyclophosphamid (CYC), zu Unfruchtbarkeit der Frau führen können. Einige der Medikamente schaden jedoch nach aktuellem Wissenstand weder Mutter noch Kind, so dass diese auch während der Schwangerschaft eingenommen werden können. Die Einnahme von Kortison, Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (bis zur 27. Schwangerschaftswoche (SSW)) und einigen der Basistherapeutika, wie z.B. Sulfasalazin (SSZ) (mit Folsäuregabe), ist auch während der Schwangerschaft zur Kontrolle der rheumatologischen Erkrankung möglich.

Obwohl es schon einige Erkenntnisse über rheumatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft gibt, ist das Wissen in bestimmten Bereichen noch nicht ausreichend, um bei allen Patientinnen Vorhersagen über den Schwangerschaftsverlauf und damit auch über das Outcome des Kindes treffen zu können. Je mehr über die einzelnen physiologischen und pathophysiologischen Prozesse, über die Konstellation von prognostischen Parametern und dem daraus re-

sultierenden Risiko für eine Komplikation, sowie die Nebenwirkungsspektren von Medikamenten während der Schwangerschaft bekannt wird, desto besser kann eine optimale Betreuung von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen und Kinderwunsch gewährleistet werden. Außerdem erfordern die neuen Therapiemöglichkeiten auch eine Kontrolle der Wirkungen und Nebenwirkungen sowie gegebenenfalls eine Anpassung der Medikation.

Aufgrund dessen bieten wir am Universitätsklinikum Tübingen eine spezialisierte Sprechstunde für Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen und Kinderwunsch an. Hier können sich Patientinnen bereits vor einer Schwangerschaft zur Beratung und/oder während der Schwangerschaft zur Überwachung vorstellen. Im Rahmen dieser Betreuung haben wir im Jahr 2015 unser Tübinger Rheumarisikoschwangerenregister etabliert indem alle Schwangerschaften erfasst werden.

Die (Zwischen)Auswertung des Rheumarisikoschwangerenregisters soll einen Beitrag zur besseren Generierung und Untersuchung von Daten zum Schwangerschaftsausgang von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen leisten und mögliche Einflussgrößen für Schwangerschaftskomplikation identifizieren. Auch soll die Frage beantwortet werden, ob die in diesem Rahmen erfolgte enge Betreuung der Patientinnen den Schwangerschaftsausgang positiv beeinflussen kann.

Im Folgenden wird der aktuelle Wissensstand über die Erkrankungen, der in dieser Arbeit betrachteten Patientinnen in Hinblick auf Epidemiologie, Klinik, Fertilität und Risiko einer Schwangerschaft für die Patienten und den Fetus zusammengefasst.

## **1.2 Kollagenosen**

### **1.2.1 Das Antiphospholipidsyndrom**

#### **1.2.1.1 Epidemiologie**

Das APS ist eine erworbene Thrombophilie [4], die über vaskuläre Thrombosen (venös, arteriell oder in kleinen Gefäßen) und/oder Erkrankungen in der Schwangerschaft (wiederholte Fehlgeburten, Präeklampsie, Frühgeburten und Tod des Feten), die in Zusammenhang mit persistierenden positiven Antiphospholipid-Antikörper (aPL AK), explizit dem Lupus-Antikoagulans (LA), Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL AK) und/oder Anti- $\beta$ -2-Glykoprotein-Antikörper (anti- $\beta$ 2GP AK) stehen, definiert wird. Das APS kann bei sonst gesunden Personen, ohne zu Grunde liegende systemische Autoimmunerkrankungen, auftreten (primäres APS) oder in Gegenwart einer systemischen Autoimmunerkrankungen (sekundäres APS), besonders häufig bei Systemischem Lupus erythematoses (SLE).

Die Prävalenz von aPL AK schwankt zwischen 1-10% in der Gesamtbevölkerung und liegt für Patienten mit RA bei 16% und zwischen 30-40% bei SLE Patienten [5]. Nahezu ein Drittel der aPL AK positiven SLE Patientinnen entwickelt ein APS [6]. Das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt zwischen 2:1 und 9:1. Asymptomatische (ohne vaskuläre Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen) aPL-positive Patienten haben ein jährliches Risiko von 0-4% eine Thrombose zu entwickeln. Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen sind eher am oberen Ende dieser Risikostkala einzuschätzen [5]. Fünf bis 20% der Patienten mit einer Thrombose sind aPL AK positiv [5].

#### **1.2.1.2 Klinik**

2005 wurden die Sapporo-Klassifikationskriterien von 1999 überarbeitet und 2006 veröffentlicht [7]. Zu den klinischen Kriterien zählen:

1. Gefäßverschlüsse

„Eine oder mehrere klinische Episoden einer arteriellen oder venösen Thrombose in irgendeinem Gewebe oder Organ“ [8].



## 2. Schwangerschaftskomplikationen

- a. „Einmaliger oder mehrfacher unerklärbarer Tod eines morphologisch unauffälligen Fetus in oder nach der 10. SSW, mit einer normalen fetalen Morphologie oder
- b. Einmalige oder mehrfache Frühgeburt eines morphologisch normalen Neugeborenen vor der 34. SSW, wegen einer
  - i. Eklampsie oder schweren Präeklampsie oder
  - ii. einer plazentaren Insuffizienz, oder
- c. Drei oder mehr unerklärbare aufeinanderfolgende Spontanaborte vor der 10. SSW, bei denen mütterliche anatomische oder hormonelle Anomalien und väterliche und mütterliche chromosomale Ursachen ausgeschlossen sind“ [8].

Zu den Laborkriterien gehören:

1. „Nachweis von LA im Plasma, zweimal oder mehrfach im Abstand von 12 Wochen
2. Erhöhte aCL AK Titer (Immunglobulin (Ig) der Klasse G und/oder M (IgG/IgM)) in Serum oder Plasma (> 40 G- oder M-Phospholipid-Einheiten (GPL oder MPL), oder > der 99. Perzentile), zweimal oder mehrfach gemessen durch eine standardisierte „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) im Abstand von mindestens 12 Wochen
3. Erhöhte anti- $\beta$ 2GP AK von IgG und/oder IgM in Serum oder Plasma (Titer > der 99. Perzentile), zweimal oder mehrfach gemessen durch eine standardisierte ELISA-Untersuchung im Abstand von mindestens 12 Wochen“ [8].

Ein APS liegt vor, wenn mindestens ein klinisches und ein serologisches Kriterium erfüllt sind, wobei davon abgesehen werden sollte ein APS zu klassifizieren, wenn weniger als 12 Wochen und mehr als 5 Jahre zwischen dem positiven aPL-Test und der klinischen Manifestation liegen [8].

Tiefe Venenthrombosen sind die häufigsten venösen und Hirninfarkte die häufigsten arteriellen Ereignisse, die bei Patienten mit APS auftreten [5]. Hautmani-

festationen von APS sind neben Livedo reticularis auch Hautulzerationen, pseudo-vaskuläre Läsionen, digitale Gangrän, superfizielle Phlebitis, maligne atrophische Papulose ähnliche Läsionen, subunguale Splinterhämorrhagien und Anetodermie. Sie sind selten, deshalb nicht Bestandteil der Klassifikationskriterien [7].

### **1.2.1.3 Fertilität**

Es gibt Studien, welche die Fertilität bei Frauen mit SLE und/oder APS unter dem Gesichtspunkt von Hormontiterleveln (einschließlich des Anti-Müller-Hormons (AMH)) oder dem antralen Follikelcount, bestimmt per Ultraschall, untersuchten. Es ergab sich hierbei kein Anhaltspunkt, dass die Erkrankung per se zu einer Einschränkung der Fertilität führt [9] [10]. Allerdings untersuchten Yamakami et al. die ovarielle Reserve bei Frauen mit primärem APS. Hier zeichnete sich der Trend ab, dass niedrige AMH Level häufiger bei Frauen mit APS als in der Kontrollgruppe gefunden werden konnten. Es konnte keine Assoziation zwischen bestimmten aPL AK und niedriger ovarieller Reserve festgestellt werden [11].

### **1.2.1.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Bei Patientinnen mit unbehandeltem APS und bekannten Komplikationen in einer vorherigen Schwangerschaft, kann das Risiko erneuter Komplikationen bis zu 90% betragen [5].

Es konnte beobachtet werden, dass Präeklampsie in 18-48% und Plazentain-suffizienz in etwa 50% der Fälle auftritt [12]. Das HELLP Syndrom (HELLP= hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) tritt in 10-12% der Schwangerschaften mit Präeklampsie auf und ist bei APS Patienten bis zu 100 Mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung zu finden [12].

Intrauterine Wachstumsretardierung (intrauterin growth retardation = IUGR), Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und HELLP können mit aPL AK assoziiert sein [5] [6]. Als IUGR, oder Synonym auch fetale Hypotrophie, wird eine vorgeburtliche Wachstumsverzögerung unterschiedlicher Genese bezeichnet. Neonatologen definieren die IUGR häufig als pathologische Wachstumsverzögerung unter

der zehnten Perzentile, eine etwas engere Definition orientiert sich jedoch an der fünften Perzentile.

Eine Erkenntnis der PROMISSE (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus) Studie ist, dass besonders das Vorliegen von LA und nicht so sehr das von aCL oder anti- $\beta$ 2GP AK ein prädiktiver Faktor für ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome ist [13]. Außerdem haben Patientinnen, die auf mehrere Antikörper positiv getestet wurden, durchschnittlich eine schwerwiegendere Erkrankung und eine höhere Rezidivrate trotz Behandlung, weshalb sie eine besondere Risikogruppe unter den Schwangeren mit APS darstellen [6].

#### **1.2.1.5 Risiko für den Fetus**

Es muss beachtet werden, dass das Outcome sehr unterschiedlich sein kann, je nach Vorliegen eines primären oder sekundären APS, Erfüllung bestimmter Kriterien bei Diagnosestellung und Vorliegen oder Höhe von aPL AK Titern. Ein sekundäres APS ist allgemein mit einem schlechten Schwangerschaftsverlauf vergesellschaftet [14].

Eine erfolglose Schwangerschaft kann in bis zu 90% bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten und positiven aPL ohne Behandlung auftreten [12]. Besonders Aborte, die in Verbindung mit aPL AK gebracht werden können, treten häufig erst nach der 10. SSW auf [5]. In der Euro-Phospholipid-Projekt-Kohorte wurden 1580 Schwangerschaften bei 590 Frauen analysiert. Hier zeigte sich ein Abort in 35,4%, fetaler Tod in 16,9% und eine Frühgeburt in 10,6% der Fälle [15]. In einer Studie von Simchen et al. wurde der Einfluss des Titers von aCL AK auf das Outcome untersucht. Hier ergab sich, dass aCL AK Titer, die mehr als vierfach höher als der Normwert lagen, 5,7mal häufiger zu negativem Outcome für den Feten führten, als bei Schwangerschaften bei denen aCL AK niedrigtitrig vorhanden war. Nur etwas 35% der Hochtiter-Schwangerschaften erreichte eine volle Schwangerschaftsdauer [16]. Außerdem ist in 12-24% der Fälle IUGR mit einem positiven aCL AK Titer assoziiert [17]. Schwangerschaften von Patientinnen mit positivem LA Titer haben ein besonders schlechtes Outcome [12].

## **1.2.2 Der Systemische Lupus erythematoses**

### **1.2.2.1 Epidemiologie**

Der SLE betrifft vor allem Frauen im gebärfähigen Alter [18]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 39,3 Jahren [19]. In einer großen, populationsbasierten Studie von 2014 wurde eine Inzidenz von 5,5 pro 100.000/Jahr und eine Prävalenz von 72,8 pro 100.000 Einwohner ermittelt. Die Inzidenz und Prävalenz bei Frauen lag bei 9,3-128,7 von 100.000 und damit etwa zehnfach höher als bei Männern [19].

### **1.2.2.2 Typische Autoantikörper**

Typische Autoantikörper sind hohe Titer von Antikörpern (AK) gegen Zellkerne, bzw. deren Bestandteile, sogenannte antinukleäre Antikörpern (ANA). Diese finden sich bei über 95% der Patienten. Jedoch ist ein niedrigtitriger Nachweis auch bei ca. 20-30% der gesunden Bevölkerung zu finden und damit wenig spezifisch. Doppelstrang-DNA-Antikörper (dsDNA AK) sind deutlich spezifischer für den SLE und kommen bei ca. 70% der Patienten vor, insbesondere bei renaler oder zentralnervöser Beteiligung. Sie zeigen eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität. Sogenannte Smith-Antikörper (Sm-AK) findet man zwar nur bei ca. 25-30% der Patienten, sie sind jedoch hochspezifisch und kaum bei anderen Kollagenosen zu finden [20]. Außerdem weisen bei subakut kutanem Lupus erythematoses ca. 60% der Patienten Sjögrenspezifische Antikörper A (anti-SSA AK = anti-Ro AK) und 20% Sjögrenspezifische Antikörper B (anti-SSB AK = anti-La AK) auf. aPL AK können bei 35% der Patienten gefunden werden und Hinweis auf ein sekundäres APS sein.

### **1.2.2.3 Klinik**

Der SLE ist eine Autoimmunerkrankung, die multiple Organsysteme befallen kann und durch den Verlust der immunologischen Selbsttoleranz gekennzeichnet ist. Die unterschiedlichen klinischen Präsentationsformen reichen von Arthritis, Exanthem, über Zytopenien, bis hin zu Serositis, Nephritis und Manifestationen des Zentralen Nervensystems [21].

Da sich der SLE mit einem breiten Spektrum von verschiedenen Symptomen

und Zeichen zeigen kann, die zudem häufig unspezifisch sind, kann die Diagnosestellung eine Herausforderung sein [22]. Der SLE kann anhand von unterschiedlichen Kriterien, wie zum Beispiel den Kriterien des **American College of Rheumatology** (ACR Kriterien) [23] oder anhand der SLICC-Klassifikationskriterien (**S**ystemic **L**upus **I**nternational **C**ollaboration **C**linics, 2012) [24], klassifiziert werden.

Tab. 1: SLICC [24]/ACR Kriterien [23] für SLE

SLICC-Klassifikationskriterien	ACR-Kriterien
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Akuter kutaner Schub</li> <li>2. Chronischer kutaner Lupus</li> <li>3. Alopezie (nach Ausschluss anderer Ursachen)</li> <li>4. Orale/nasale Ulzera</li> <li>5. Arthritis (in &gt;2 Gelenken)</li> <li>6. Serositis</li> <li>7. Nierenbeteiligung (Proteinurie <math>\geq 500\text{mg/d}</math> oder Zylindrurie)</li> <li>8. Neurologische Beteiligung</li> <li>9. Hämolytische Anämie</li> <li>10. Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder Lymphopenie (<math>\leq 1000/\text{mm}^3</math>)</li> <li>11. Thrombozytopenie (<math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>)</li> <li>12. Immunologische Befunde: ANA, dsDNA AK, Sm AK, aPL AK, Komplementerniedrigung, direkter Coombs-Test positiv</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schmetterlingserythem</li> <li>2. Diskoider kutaner Lupus</li> <li>3. Photosensibilität</li> <li>4. Schleimhautulzerationen in Mund oder Nase</li> <li>5. Arthritis (nicht erosiv)</li> <li>6. Nephritis (Zylinder oder Proteinurie <math>&gt; 500\text{mg/Tag}</math>)</li> <li>7. Enzephalopathie (Zerebrale Krampfanfälle oder Psychose)</li> <li>8. Pleuritis oder Perikarditis</li> <li>9. Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie</li> <li>10. Nachweis von ANA</li> <li>11. Nachweis von dsDNA AK oder Sm-AK</li> </ol>
<p>Liegen vier oder mehr, davon mindestens ein klinisches und ein immunologisches, Kriterium oder gesicherte Lupusnephritis (LN) und positive ANA oder dsDNA AK vor [24], so kann mit einer Sensitivität von 94% und Spezifität von 92% ein SLE diagnostiziert werden.</p>	<p>Liegen vier von elf Kriterien seriell oder simultan vor, kann mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 96% die Diagnose eines SLE angenommen werden [23].</p>

Schübe sind laborchemisch schwer zu greifen, da meist nur unspezifische Veränderungen, wie eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), der alpha2/gamma-Globuline oder eine Anämie zu finden sind. Das C-Reaktive Protein (CRP) kann normwertig sein. Spezifischere Laborveränderungen, wie der Anstieg des dsDNA AK Titers und niedrige Level der Komplementfaktoren C3/C4 und CH50 korrelieren mit der Krankheitsaktivität, sind ohne klinische Symptome jedoch nicht ausreichend für Therapieentscheidungen [22].

#### **1.2.2.4 Fertilität**

Bezüglich der Fertilität gibt es verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte in einer Arbeit von Gayed et al. keine Beeinträchtigung der Fertilität bei SLE-Patientinnen gezeigt werden [25]. Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit SLE lag mit 2,0-2,4 Schwangerschaften pro Patientin nicht niedriger als in der Gesamtbevölkerung. Eine Studie, welche die Fertilität vor und nach Diagnosestellung von SLE verglich, konnte jedoch zeigen, dass die Fertilitätsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe von 3,4% auf 2,1% abfiel [26]. Es treten Veränderungen in der Menstruation auf, die ganz unterschiedlich ausgeprägt und fertilitätsbeeinflussend sein können. Menorrhagien, meistens bedingt durch Thrombozytopenie und/oder aPL AK, zeitweise Amenorrhö und verfrühte Menopause sind keine Seltenheit bei Patientinnen mit SLE [18].

Mit Hilfe des AMH konnte ein negativer Einfluss des SLE auf die ovarielle Reserve gezeigt werden [27]. Auch wenn die Datenlage zum Einfluss von Medikamenten auf die ovarielle Reserve, außer zu CYC, eher limitiert ist, können diese Ergebnisse ein Indikator dafür sein, dass die Erkrankung selbst einen negativen Einfluss auf die ovarielle Reserve bei SLE Patientinnen hat [27].

#### **1.2.2.5 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Verschlechterungen in der Krankheitsaktivität, Präeklampsie, Aborte, IUGR und Frühgeburt sind bekannte Risiken bei SLE Schwangerschaften [28].

Allgemein lässt sich sagen, dass Patientinnen, die an irreversiblen Organschäden aufgrund ihrer Grunderkrankung leiden, häufiger mit Komplikationen in der Schwangerschaft zu rechnen haben [29]. Das Risiko von Komplikationen wäh-

rend der Geburt und die mütterliche Mortalität sind besonders erhöht, wenn eine Hypertension aufgrund einer aktiven LN vorliegt [22]. Aktive LN zur Zeit der Konzeption stellt außerdem das größte Risiko für Schübe der Krankheit dar [28]. Deshalb wird empfohlen mindestens sechs, jedoch besser 12-18 Monate nach Remission der Nierenerkrankung mit einer Schwangerschaft zu warten. Die Rate erfolgreicher Schwangerschaften bei Patientinnen mit LN schwanken zwischen 65-92% und die Rate der Schübe liegt zwischen 8-30% [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36].

Es besteht ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine Entbindung mittels Sectio caesarea, Präeklampsie oder Eklampsie, besonders bei Frauen, die hohe Dosen Prednisolon einnehmen [29] [37].

#### **1.2.2.6 Risiko für den Fetus**

##### *Aborte und Neugeborenensterblichkeit*

Das Risiko des Verlustes eines Feten ist deutlich erhöht, wenn ein vorzeitiges Schwangerschaftsende in einer vorhergegangenen Schwangerschaft zu verzeichnen war, außerdem, wenn eine LN während der Konzeption aktiv ist, ein erhöhtes Serum-Kreatinin vorliegt, oder bei einer Proteinurie >500mg/Tag. Zudem ist das Risiko höher bei einer vorbestehenden Hypertension [22] [28].

Aus Metadatenanalysen von 2010 gingen 16% spontane Aborte, 3,6% Totgeburten und 2,5% neonataler Tode hervor [28]. Hier gibt es jedoch beruhigendere Zahlen einer großen aktuelleren Studie, bei der sich fetaler Tod nur in 4% und neonataler Tod in 1% der Fälle beobachten ließ [38].

##### *Frühgeburlichkeit*

Die Häufigkeit des vorzeitigen Endes einer Schwangerschaft sank in den letzten 40 Jahren enorm, von 43% in den Jahren 1960-1969 auf 17% in den Jahren 2000-2003, einem Niveau das nun dem einer gesunden Vergleichsbevölkerung entspricht [28]. Die PROMISSE Studie von 2015 ergab eine Frühgeburlichkeitsrate von 9% [38], was den positiven Trend der letzten Jahre unterstreicht.



### *Wachstumsverzögerung*

Die fetale Wachstumsverzögerung ist eine ernstzunehmende Komplikation in der Schwangerschaft bei SLE Patientinnen und tritt in 10% der Fälle auf [22] [38].

### *Neonataler Lupus erythematoses*

Der Neonatale Lupus erythematoses (NLE) kommt durch die diaplazentare Übertragung von mütterlichen anti-SSA AK und anti-SSB AK zustande, welche sich an das Gewebe des Fetus binden und dort entweder einen kongenitalen Herzblock (CHB) oder einen nicht-kardialen neonatalen Lupus auslösen können. Die Prävalenz von CHB bei Nachkommen von anti-SSA/SSB AK positiven Frauen liegt bei 1-2% und von neonatalem Lupus Ausschlag bei 10-20% [39].

Die Gesamtmortalität bei einem CHB ist bei 21% angesiedelt, wobei die große Mehrheit in der frühen Neonatalperiode liegt [40]. Die Therapie mit Hydroxychloroquin (HCQ) senkt das Risiko für einen CHB und damit die Mortalität deutlich [41] [42].

Vorübergehende Manifestationen des NLE umfassen Fotosensibilität, subakuten kutanen Lupus, Zytopenie, Hepatosplenomegalie, Myokarditis und Pneumonitis [43] [22]. In der Regel verschwinden die Symptome des NLE spätestens sechs bis acht Monate nach Geburt, wenn keine mütterlichen Antikörper mehr im Kreislauf des Feten zirkulieren [22].

## **1.2.3 Das Sjögren Syndrom**

### **1.2.3.1 Epidemiologie**

#### *Primäres Sjögren Syndrom*

Die Inzidenzen werden mit 3,9-5,3 von 100.000 angegeben [44] [45] [46]. Im Vergleich zu anderen Autoimmunerkrankungen ist die Prävalenz mit 0,09-2,1% [43], je nach verwendeten Diagnosekriterien, relativ hoch. Obwohl das primäre Sjögren Syndrom (pSS) in jedem Alter auftreten kann, liegt das mittlere Erkrankungsalter im vierten und fünften Lebensjahrzehnt [43]. Das Verhältnis der Er-

krankungshäufigkeit bei Frauen und Männern variiert je nach Studie von 9:1 bis 20:1 [44] [47].

### 1.2.3.2 Klinik

Das Sjögren Syndrom (SS) ist eine chronische systemische Autoimmunerkrankung, die durch lymphozytäre Infiltration exokriner Drüsen und Epithelien gekennzeichnet ist. Tritt es als eigenständige Entität auf, so wird es als pSS bezeichnet. Wird ein SS zusätzlich zu einer anderen Autoimmunerkrankung diagnostiziert, spricht man von sekundärem Sjögren Syndrom (sSS). Im Weiteren wir überwiegend auf das pSS eingegangen, da dieses vor allem bei jungen Patienten auftritt und Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf haben kann.

Das klinische Bild geht von milden Symptomen, wie Sicca-Symptomatik mit trockenen Augen und trockenem Mund (Keratokonjunktivitis sicca und Xerostomie) bis hin zu starken systemischen Symptomen. Diese können multiple Organsysteme umfassen und sich beispielsweise in einer Vaskulitis, Glomerulonephritis oder verschiedenen neurologischen Manifestationen äußern. Außerdem können beim SS eine Vielzahl von Antikörpern (anti-SSA und anti-SSB AK, Rheumafaktor (RF), Kryoglobuline, ANA) involviert sein, die das Erscheinungsbild zusätzlich beeinflussen [43]. Häufig verwendete Kriterien sind die Kopenhagen Kriterien (1986), die Europäischen Klassifikationskriterien (1996, überarbeitet 2002) und die aktuellsten Kriterien der International Collaborative Clinical Alliances Cohort (2012).

Laut diesen kann die Diagnose eines pSS gestellt werden, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind [48]:

1. positive anti-SSA AK, anti-SSB AK, RF oder ANA
2. positive Biopsie einer kleinen Speicheldrüse mit einem Fokusscore von  $\geq 1/4 \text{mm}^2$
3. Keratokonjunktivitis sicca mit einem **Ocular staining score** (OSS = Schirmer-Test)  $\geq 3$

Bis zu 59-85% der Patienten mit pSS haben einen erhöhten ANA Titer [49]. Anti-SSA und anti-SSB AK können bei 33-74%, bzw. 23%-52% der Patienten mit pSS nachgewiesen werden [43]. Patienten mit anti-SSA/SSB AK haben ein erhöhtes Risiko für eine extraglanduläre Organmanifestation, sowie für subkutane Vaskulitis, Raynaud Phänomen, periphere Neuropathie, Zytopenie, Arthritis, Nierenbeteiligung und für eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD). Bei pSS Patienten kann ebenfalls häufig ein erhöhter RF Titer nachgewiesen werden. Je nach Studie variieren die Zahlen zwischen 36-74% [49].

### **1.2.3.3 Fertilität**

Es gibt nicht viele Daten zur Fertilität von Frauen mit SS. Laut einer Studie von Hussein et al. lag das mittlere Alter in dem pSS Patientinnen ihr erstes Kind zur Welt brachten bei 33,6 Jahren. Dies war im Durchschnitt fast drei Jahre später, als Patientinnen der Kontrollgruppe (29,8 Jahre) [50]. Dies könnte durch viele Faktoren bedingt, zum Teil eventuell jedoch auch auf eine eingeschränkte Fertilität zurückzuführen sein.

### **1.2.3.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Leider sind nur wenige Studien zu Schwangerschaften bei SS Patientinnen vorhanden. Laut einer Studie von Luo et al. litten etwa 13,3% der Patientinnen mit SS an Exazerbationen während der Schwangerschaft. Termingerecht endeten 90% dieser Schwangerschaften [14]. Außerdem brachten, laut Hussein et al., Mütter mit SS ihre Kinder häufiger per Kaiserschnitt oder mit Hilfe einer Saugglocke zur Welt. Spontangeburtten konnten nur bei 56% beobachtet werden [50].

### **1.2.3.5 Risiko für den Fetus**

Wie auch bei Patientinnen mit SLE erhöhen anti-SSA/SSB AK das Risiko eines NLE und CHB und beeinflussen damit die Komplikationsrate für das Kind maßgeblich [51] [52].

Unabhängig von aPL AK und der Anwesenheit von anti-SSA/SSB AK im Kreislauf der Mutter konnte in kleinen Studien und Fallberichten eine erhöhte Zahl an

Aborten und Fetaloden beobachtet werden [53] [54]. Eine aktuellere Studie kann diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen. Hier konnte kein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, Aborte oder Todgeburten festgestellt werden. Jedoch war die Inzidenz für Kinder, deren Geburtsgewicht bezogen auf das Reifealter zu gering war (= small for gestational age (SGA)), erhöht [50].

## **1.2.4 Das Sharp-Syndrom = mixed connective tissue disease**

### **1.2.4.1 Epidemiologie**

Das Sharp-Syndrom, auch bezeichnet als mixed connective tissue disease (MCTD) ist eine immunvermittelte, systemische Erkrankung mit unbekannter Ätiologie [55] und gehört ebenfalls zu den Kollagenosen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die epidemiologische Datenlage sehr begrenzt. Eine norwegische Studie von 2011 berechnete eine mittlere Inzidenz von MCTD im Erwachsenenalter in den Jahren 1996-2005 von 2,1/1.000.000 [55]. Eine finnische epidemiologische Studie ergab eine Prävalenz von 0,8 Patienten auf 100.000 Erwachsene [55].

Die MCTD scheint Frauen sechsmal häufiger zu betreffen als Männer [55] [56]. In einer Studie war das mittlere Alter bei Diagnosestellung im Erwachsenenalter mit 37,9 Jahren angegeben [55]. In einer anderen Studie lag ein etwas höheres Alter bei Diagnosestellung in der ersten Hälfte der vierten Lebensdekade vor [57]. Jedoch zeigen beide Ergebnisse, dass Frauen im gebärfähigen Alter von MCTD betroffen sein können.

### **1.2.4.2 Klinik**

1972 haben Sharp et al. die MCTD erstmals als neue Entität vorgestellt und von anderen Kollagenosen („connective tissue diseases“ (CTD)) abgegrenzt [4]. Die Klinik entspricht einer Überlappung von Manifestationen anderer Kollagenosen, insbesondere der Systemischen Sklerose (SSc) und des SLE und ist charakterisiert durch eine nicht-inflammatorische Vaskulopathie, Raynaud-Phänomen, Ulzerationen der Fingern [57] und „puffy hands“, das heißt diffuse Schwellungen der Hände [55]. Weiterhin können ösophageale Dysfunktion [56], Arthritis,

Pleuritis, Perikarditis, Myositis und die ILD [55] sowie Pulmonale Hypertonie auftreten, was Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf haben kann [57].

Es gibt keinen beweisenden Krankheitsnachweis, vielmehr beruht die Diagnosestellung auf dem klinischem Befund, unterschiedlichen diagnostischen Verfahren und dem Ausschluss von differenzialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen [58], sowie dem Nachweis der entsprechenden Autoantikörper, insbesondere der U1-Anti-Ribonuklein-Antikörper (U1-RNP AK). In Kombination mit anderen Antikörpern, wie zum Beispiel ANA lassen sich U1-RNP AK auch bei anderen Kollagenosen finden. U1-RNP AK kommen bei 95-100% der Patienten mit Sharp-Syndrom vor.

Die ursprünglichen Klassifikationskriterien von Sharp et al. von 1972 sind in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt. Zu den Hauptkriterien gehören schwere Myositis, Lungenbeteiligung, Raynaud-Phänomen, Schwellung der Hände oder Sklerodaktylie, und Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA AK)  $\geq 1:10.000$ , sowie U1-RNP AK Positivität und anti-Sm Negativität. Die Nebenkriterien sind Alopezie, Leukopenie, Anämie, Pleuritis, Perikarditis, Arthritis, Trigemini neuralgie, Schmetterlingserythem, Thrombozytopenie, leichte Myositis und Schwellung der Hände in der Vorgeschichte. Ein U1-RNP AK Titer  $\geq 1:4000$  und mindestens vier Hauptkriterien oder U1-RNP AK Titer  $\geq 1:1000$  und jeweils zwei Haupt- und Nebenkriterien lassen die Diagnose MCTD zu.

#### **1.2.4.3 Fertilität**

Eine Studie von Kaufman und Kitridou (1982) verglich die Fertilität von Patientinnen mit SLE und MCTD und kam zu dem Schluss, dass es bei beiden Erkrankungen keine Einschränkungen der Fertilität im Vergleich zu Gesunden gibt [59]. Trotzdem wurde bei MCTD Patientinnen eine geringere Anzahl von Schwangerschaften beobachtet, sogar in der Zeit vor dem eigentlichen Krankheitsbeginn [57] [60]. Nach Diagnosestellung einer MCTD wurde ebenfalls nur ein geringerer Prozentsatz der Patientinnen schwanger. Ursächlich hierfür waren die starken Symptome der Erkrankung und nicht höheres Alter der Patientinnen oder vorausgegangene spontane Aborte [60].

#### **1.2.4.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

In einer Studie, die Schwangerschaften bei Patientinnen mit MCTD und SLE mit einer gesunden Kontrollgruppe verglich, konnte gezeigt werden, dass die Abortrate (spontaner Abort, Todgeburt, therapeutische Schwangerschaftsabbrüche) in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zwei- bis dreifach höher lag [59]. Es gibt Hinweise, dass es sogar vor dem Beginn des eigentlichen Krankheitsprozesses, zu einem gehäuften Auftreten von spontanen Aborten kommt [59] [60]. Jedoch zeigte eine Studie von Lundberg et al. nur eine sehr geringe Erhöhung der Abort- und Exazerbationsrate bei MCTD Patientinnen [61].

#### **1.2.4.5 Risiko für den Fetus**

Mit einer Lebendgeburtenrate von 90% haben Schwangerschaften bei MCTD-Patienten ein relativ gutes Gesamtergebnis [57]. Es kommt jedoch zu einer Häufung von Frühgeburtlichkeit und hypotrophen Neugeborenen. In der Studie von Chung et al. ergab sich eine Frühgeburtlichkeitsrate von 37%. Dreiundsechzig Prozent der geborenen Kinder waren SGA Neonaten [57].

### **1.2.5 Die Systemische Sklerose / Sklerodermie**

#### **1.2.5.1 Epidemiologie**

Die SSc ist eine Autoimmunerkrankung, von der Frauen 3 – 6 Mal häufiger betroffen sind als Männer [62]. SSc gehört zu den seltenen Erkrankungen. Die Prävalenz liegt bei etwa 0,7/100.000 in Europa und Japan bis hin zu 53/100.000 in den USA [63]. Die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 74,9% und 62,5% nach 10 Jahren [63].

#### **1.2.5.2 Klinik**

Die SSc ist die rheumatologische Erkrankung mit der höchsten spezifischen Mortalitätsrate. Mehr als die Hälfte aller Patienten stirbt an direkten Folgen der Erkrankung, am häufigsten an kardiorespiratorischen Komplikationen [64]. Charakteristisch sind eine immune Dysregulation, Vaskulopathie und eine Fibrose,

sowohl der Haut, als auch der inneren Organe. Als eines der ersten Symptome tritt häufig die Verkürzung des Zungenbändchens, sowie eine Raynaud-Symptomatik auf. Im Anschluss bilden sich Ödeme an Händen und Füßen. Im Folgenden wird die Haut starr und atroph. Durch die Steife der Haut fixieren sich die Finger in leichter Beugestellung und es kommt zur Ausbildung von sogenannten „Madonnenfingern“. Wenn die Haut im Gesicht betroffen ist, kann es zur Einschränkung der Mimik, Mikrostomie und radiär angeordnete Falten um den Mund, was auch als „Tabaksbeutelmund“ bezeichnet wird, kommen. Außerdem können Probleme beim Lidschluss und infolgedessen Sicca-Symptomatik auftreten [65].

Anhand der Ausdehnung des Hautbefalls werden hauptsächlich zwei Untergruppen unterschieden, jedoch können bei beiden Organmanifestationen auftreten. Patienten mit diffus kutaner Systemischer Sklerose (dcSSc) weisen Hautverdickungen auf, welche die proximalen Extremitäten und/oder den Stamm betreffen. Bei ihnen sind Herz, Lunge, Darm oder Nieren häufiger von der Erkrankung betroffen, besonders in den ersten drei Jahren nach Erkrankungsbeginn [64]. Sie machen etwa einen Anteil von 33% der Patienten aus. Die (akrale) limitiert kutane Verlaufsform (lcSSc) beschränkt sich auf Hände und Füße bis hin zu den proximalen Fuß- und Handwurzelgelenken. Sie tritt bei ca. 45% der Patienten auf. Von den übrigen 22% der Patienten leiden ca. 10% an einem Overlap-Syndrom und weitere 10% an einer undifferenzierten SSc. Weniger als 2% haben eine Sclerosis sine Scleroderma, die sich durch isolierte Fingerödeme ohne Sklerose, jedoch mit typischen Organmanifestationen zeigt. Die Kriterien der ACR und **E**uropean **L**eague **A**gainst **R**heumatism (EULAR) enthalten acht Hauptkriterien, die zum Teil in Subkriterien untergliedert sind. Diesen sind jeweils Punkte zugeordnet. Der Gesamtscore wird ermittelt, indem man die maximal möglichen Punkte einer Kategorie addiert. Patienten ab einem Score von  $\geq 9$  werden als SSc Patienten klassifiziert [66]:

**Tab. 2:** ACR/EULAR Kriterien für SSc [66]

Hauptkriterium	Untereinteilung	Punkte
Hauptverdickung an den Fingern beider Hände, in der proximalen Ausdehnung bis zu den Metacarpophalangealgelenken (MCP) <i>(hinreichendes Kriterium)</i>	-	9
Hautverdickung der Finger <i>(nur der höhere Wert wird gezählt)</i>	Geschwollene Finger Sklerodaktylie der Finger (distal bis MCP jedoch proximal bis Interphalangealgelenke)	2 4
Läsionen der Finger <i>(nur der höhere Wert wird gezählt)</i>	Digitale Ulzera Narbengrübchen	2 3
Teleangiektasien	-	2
Abnorme Nagelfalzkapillaren	-	2
Lungenbeteiligung <i>(maximal 2 Punkte)</i>	Pulmonal-arterielle Hypertonie ILD	2 2
Raynaud-Phänomen	-	3
SSc assoziierte AK <i>(maximal 3 Punkte)</i>	ACA Scl-70 AK Anti-RNA-Polymerase III	3 3 3

ACA: Anti-Centromer-Antikörper, ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, MCP: Metacarpophalangealgelenk, Scl-70 AK: Anti-Topoisomerase I Antikörper

In die Klassifikationskriterien des ACR und der EULAR von 2013 [66] wurden Anti-Centromer-Antikörper (ACA), Anti-Topoisomerase I Antikörper (Scl-70 AK) und Anti-RNA Polymerase III Antikörper integriert [65]. ACA finden sich bei 16-39% der Patienten, treten häufiger bei der lcSSc auf und sind mit einer besseren Überlebensrate assoziiert. Scl-70 AK treten gehäuft bei Patienten mit der diffusen Form der SSc auf, die eine Manifestation in der Lunge zeigen. Insgesamt



samt sind Scl-70 AK in 9-39% der SSc-Patienten zu finden. Etwas weniger häufig (2-25%) lassen sich Anti-RNA-Polymerase III Antikörper nachweisen. Diese sind mit der diffusen Form, sowie einem gehäuften Auftreten einer Darmbeteiligung und einer renalen Krise assoziiert. In 5-9% der Patienten lassen sich Anti-Exosom-Antikörper (anti-Pm-Scl AK) nachweisen. Hier zeichnet sich eine Häufung bei Patienten mit limitiert kutaner SSc, Polymyositis und Dermatomyositis ab [65].

### **1.2.5.3 Fertilität**

Zur Fertilität bei Patientinnen mit systemischer Sklerose existieren widersprüchliche Daten. In einer Studie von Steen, Thomas und Medsger wurde beobachtet, dass die Infertilitätsrate bei SSc Patientinnen verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe 3% höher war [67]. Dies wird auch von einer Studie von Giordano et al. bestätigt [68]. Andererseits lässt eine Studie von Silman und Kollegen den Schluss zu, dass bereits vor Auftreten von Krankheitssymptomen bei Patientinnen mit SSc eine deutlich erhöhte Inzidenz von Infertilität vorliegt [69]. Die Patientinnen in dieser Studie hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine dreifach so hohe Fertilitätsproblemrate (keine erfolgreiche Schwangerschaft im Alter von 35 Jahren) [69]. Auch in einer Studie von Englert et al. wurde die Häufigkeit von Schwangerschaften vor dem Einsetzen der Erkrankung untersucht. Hier zeigte sich, dass bei Frauen, die später an SSc erkrankten, häufiger mehr als 12 Monate bis zur Konzeption vergingen [70].

### **1.2.5.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Häufig (77%) kommt es zu einer Verbesserung der Raynaud-Symptomatik [71] und digitaler Ulzera durch eine verbesserte periphere Durchblutung im Rahmen der Schwangerschaft. Allerdings konnten in einer Studie in Einzelfällen sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen des Hautbefundes nach der Geburt festgestellt werden [72]. Ein Symptom, welches sich im Verlauf der Schwangerschaft fast immer verschlechtert, ist der ösophageale Reflux [71]. Auch eine bereits vorbestehende pulmonale Hypertonie kann sich negativ entwickeln. Die mütterliche Sterblichkeit während der Schwangerschaft bei pulmo-

naler Hypertension liegt zwischen 17-33% [73]. Außerdem kann selten (5%) eine renale Krise auftreten, die sich nach der Schwangerschaft nicht zurückbildet [74]. Der hierbei auftretende erhöhte Blutdruck und die Proteinurie können häufig als Präeklampsie missinterpretiert werden [73].

#### **1.2.5.5 Risiko für den Fetus**

Die Häufigkeit einer Fehlgeburt bei Patientinnen mit SSc liegt bei bis zu 15% und damit nicht wesentlich höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei der sich eine Häufigkeit von etwa 10-20% beobachten lässt [71]. Fehlgeburt im letzten Trimenon treten eher auf, sind aber häufiger bei Patientinnen mit einer schweren diffus-kutanen Verlaufsform [71]. Zur Inzidenzrate der Frühgeburten finden sich unterschiedliche Zahlen, die von 8-40% reichen. Die meisten Frühgeburten werden in der 34. Gestationswoche oder danach beobachtet [57] [67] [75].

Außerdem ist für das Outcome des Feten die Angiogenese der Plazenta im Verlauf der Schwangerschaft essenziell. Bei Patientinnen mit SSc finden sich gehäuft Vaskulopathien, plazentare Infarkte und villöse Hypoplasien in Plazentabiopsaten, zudem eine diffuse perivaskuläre Stromafibrose und ausgedehnte Fibrinablagerungen in den Gefäßen. Dies sind jeweils Faktoren, die zu einer Minderperfusion der Plazenta und damit zur intrauterinen Retardierung des Feten beitragen können [76]. Hypotrophe Feten zeigten sich bei Patientinnen mit SSc mit einer erhöhten Inzidenz (6%) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (1%) [75].

## **1.3 Rheumatologische Gelenkerkrankungen**

### **1.3.1 Die Rheumatoide Arthritis und Juvenile idiopathische Arthritis**

#### **1.3.1.1 Epidemiologie**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die etwa 1% der Bevölkerung betrifft [77]. Bei Frauen ist die Prävalenz doppelt so hoch wie bei Männern [78]. Besonders Frauen in gebärfähigem Alter sind betroffen, wobei die Häufigkeit der Neuerkrankung mit steigendem Alter sinkt [77]. Nahezu ein Drittel der weiblichen RA Patienten erhalten ihre Diagnose bevor die Familienplanung abgeschlossen ist [79]. Unterschiedliche retrospektive und prospektive Studien zeigten ein gesenktes Risiko für RA bei Frauen, die bereits ein Kind geboren haben, im Vergleich zur Nullipara Kohorte [80] [81] [82] [83].

Die Symptome der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) können denen der RA ähneln. Dennoch handelt es sich hierbei um eine eigenständige Erkrankungsgruppe. Die JIA ist eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Arthritis charakterisiert ist, welche vor dem Beginn des 16. Lebensjahres auftritt, mindestens sechs Wochen andauert und keinen andere zugrundeliegende Ursache zuzuordnen ist [84]. Betrachtet man die ganze Gruppe, ist JIA die häufigste rheumatologische Erkrankung im Kindesalter [85].

Die weltweite Inzidenz und Prävalenz von JIA ist nicht genau bekannt. Bei Einschluss aller Subtypen der JIA reichen die Zahlen der Inzidenz von 0,83 pro 100.000 Kinder in Japan [86] bis hin zu 23 pro 100.000 in Norwegen [87].

#### **1.3.1.2 Klinik**

Die RA ist eine chronische inflammatorische und progressive rheumatologische Erkrankung, die typischerweise die kleinen Gelenke von Hand und Fuß betrifft, aber als systemische Autoimmunerkrankung auch in Form von extraartikulären Manifestationen wie Rheumaknoten, Vaskulitis und Organbeteiligung von Herz und Lunge auftreten kann [6]. 2010 erschienen neue Klassifikationskriterien des ACR und der EULAR [88]. Anhand der Klassifikationskriterien wird eine Punkt-

zahl festgelegt, wobei maximal 10 Punkte erreicht werden können. Eine RA ist ab mindestens 6 Punkten anzunehmen.

Die Kriterien setzen sich aus vier großen Unterpunkten zusammen: die Gelenkbeteiligung, die Serologie mit RF und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA), inklusive zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper (anti-CCP AK) und Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (anti-MCV) Antikörper, die Dauer der Synovialitis und die Entzündungsparameter mit CPR und BSG [88].

Die Nomenklatur der JIA änderte sich in den letzten 40 Jahren häufig. Die aktuelle Definition stammt von der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) von 1997 und wurde 2001 überarbeitet. Hier wird JIA in sieben Subtypen eingeteilt [84]:

1. Systemisch
2. Oligoarthritis
  - a. Persistent
  - b. Erweitert
3. Polyarthritis: RF-
4. Polyarthritis: RF+
5. Psoriasis Arthritis (PsA)
6. Enthesitis assoziierte Arthritis
7. Undifferenziert
  - a. Passt in keine der Kategorien
  - b. Passt in mehrere der Kategorien

Patienten mit polyarthritischem Bild haben öfter therapierefraktäre Krankheitsverläufe. Durch den längeren und schwereren Krankheitsverlauf kommt es hierbei häufiger zu schweren Gelenkdeformitäten und Bewegungseinschränkung, als bei Ausprägungsformen, bei denen nur wenige Gelenke beteiligt sind [89].

Faktoren die für eine schlechtere Prognose bei polyarthritischer JIA sprechen, sind positive RF Antikörper, positive anti-CCP AK, Arthritis der Hüfte, der Hals-

wirbel und Erosionen oder frühe Gelenkspaltverschmälerung im Röntgen [90] [91] [92] [93].

### **1.3.1.3 Fertilität**

Bei Patientinnen mit RA können Fatigue und Schmerzen die Libido verringern [94] [95]. Zudem können Schmerzen in der Hüfte und Knie deformitäten Probleme beim Geschlechtsverkehr verursachen [96]. All diese Umstände können dazu beitragen, dass RA Patientinnen Probleme bei der Konzeption haben. Patientinnen mit RA haben eine verlängerte Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt (time to pregnancy). Diese ist definiert als die Zeit vom Beginn des aktiven Versuchs schwanger zu werden bis zum tatsächlichen Eintritt einer Schwangerschaft. Zwei Studien zeigten, dass schwangere RA Patientinnen im Vergleich zu Schwangeren einer Kontrollgruppe im Vorfeld gehäuft Fruchtbarkeitsbehandlungen erhalten hatten [97] [98]. Somit scheint die Fertilität bei Frauen mit RA beeinträchtigt zu sein [79]. In einer prospektiven Studien mit weiblichen RA Patienten wurde gezeigt, dass die verlängerte time to pregnancy bei RA im Zusammenhang mit höherem Alter, Nulliparität, höherer Krankheitsaktivität und dem Gebrauch von NSARs und Prednisolon (>7,5mg/Tag) vor der Schwangerschaft steht [79].

In einer Studie von Wallenius et al. waren 28,4% der Patientinnen mit RA Nullipara, was etwa 4% über den Zahlen der Kontrollgruppe (24,5%) lag. Sie wiesen außerdem eine Fertilitätsrate von 88% im Vergleich zur Kontrolle auf [99].

RA Patientinnen hatten in der Studie von Henes et al. eine signifikant verringerte ovarielle Reserve im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [100].

Bei JIA Patientinnen waren die Ergebnisse von Wallenius et al. etwas schlechter. 57,3% waren nullipare Patientinnen (40,9% in der Kontrollgruppe) und hatten eine Fertilitätsrate von 84% [99]. Zudem kann bei JIA Patientinnen die fertile Periode durch vorzeitige Ovarialinsuffizienz (Premature ovarian failure = POF), mit einer Menopause vor dem 40. Lebensjahr und hohen Spiegeln von follikelstimulierendem Hormon (FSH), verkürzt sein [101].

#### **1.3.1.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Mehrere retrospektive und prospektive Studien haben gezeigt, dass die meisten Patienten (54-94%) mit RA eine spontane Verbesserung ihrer Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft zeigten. Sogar eine vollständige Remission konnte beobachtet werden [6] [102]. Allerdings erlitten viele Patienten einen Schub der Erkrankung nach 2-3 Monaten postpartum [103]. Insgesamt hatten 81% der Frauen einen Rezidiv der Erkrankung [96].

In einem Bericht über sechs Schwangere mit JIA zeigten alle eine Remission der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft, allerdings trat in vier der sechs Fälle ein Schub innerhalb des ersten Jahres postpartum auf [104]. In einer größeren Studie von 2013 wurden 78 Schwangerschaften bei 50 Frauen mit JIA beobachtet [105]. Im Vergleich zu anderen Frauen zeigte sich bei JIA Patientinnen eine erhöhte Rate von Präeklampsien und postpartalen Hämorrhagien, sowie eine erhöhte maternale Morbidität [105].

#### **1.3.1.5 Risiko für den Fetus**

Frauen mit RA haben eine erhöhte Prävalenz für Komplikationen während der Schwangerschaft [106]. Es gibt jedoch einige Studien, die kein erhöhtes Risiko zeigen konnten [107] [108] [109]. Allerdings konnte in einer dieser Studien eine erhöhte perinatale Mortalität beobachtet werden [108].

Das Risiko für eine Frühgeburt ist bei RA Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung zwischen 1,8-3fach erhöht [12]. Außerdem zeigten mehrere Studien erhöhte Fallzahlen von elektiver Sectio caesaria [96] [108] [110]. In mehreren Studien wurde die erhöhte Inzidenz von SGA Neonaten ebenfalls bestätigt [98] [107] [108] [111] [112]. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SGA Neonaten und einer hohen Krankheitsaktivität bei Konzeption und der Einnahme von Prednisolon ohne gleichzeitige Einnahme von SSZ gefunden werden [98] [110].

Bei Patientinnen mit JIA unterscheidet sich das Outcome des Kindes etwas von dem der RA Patientinnen. In der Studie von Chen et al. war die Frühgeburten-

rate bei Kindern von Müttern mit JIA mit 25,6% im Vergleich zu 6,6% bei der Kontrollgruppe zwar erhöht, jedoch hatten sie kein erhöhtes Risiko für SGA oder schwere neonatale Morbidität [105]. Sieben Babys aus Fallberichten von Alpigiani et al. zeigten keine Malformationen oder Krankheitsanzeichen. Es gab keine Anzeichen für erhöhte Inzidenzen an SGA oder zu niedrigem Geburtsgewicht [104], was zu den Zahlen von Chen et al. passt.

## **1.3.2 Die Spondyloarthritiden**

### **1.3.2.1 Epidemiologie**

Der Begriff Spondyloarthritis (SpA) deckt eine heterogene Gruppe rheumatologischer Erkrankungen ab [113]. Ihnen sind eine familiäre Häufung und die Assoziation mit humanem Leukozytenantigen B27 (HLAB27) gemein. Zu den SpA zählen Ankylosierende Spondylitis (AS; früher M. Bechterew), PsA, reaktive Arthritiden, intestinale Arthropatien, das „Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose und Osteitis“ (SAPHO)-Syndrom und juvenile Oligoarthritis. Die Gesamtgruppe der SpA gliedert sich in zwei wesentliche Subtypen, eine axiale SpA inklusive der AS und eine periphere Form. Bei Patienten mit überwiegend axialer Beteiligung unterscheidet man zudem in non-radiographic SpA und radiographic SpA, die einer AS entspricht [113]. In Deutschland liegt die Prävalenz von SpA bei 1,7% [114]. Obwohl bis zu 90% der AS Patientinnen HLAB27 positiv sind, scheint es nur 16% des genetischen Risikos von AS auszumachen [115].

Im Vergleich zu AS ist das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen bei nr-axSpA nahezu identisch. Eine weltweite Studie zeigte, dass 48,3% der Patienten männlich sind [116]. Bei der klassischen AS sind es 72,5% [113]. Bis vor Kurzem glaubte man, dass AS fast ausschließlich eine Erkrankung der männlichen Bevölkerung sei, mit einem Verhältnis Männer zu Frauen 10:1. Neuere Studien, wie auch die von Kiltz et al. deuten jedoch darauf hin, dass es sich eher um ein Verhältnis von 3:1 handelt [117] [118]. Laut einer Studie von Ostensen und Ostensen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen bei 23 Jahren [119]. Bei etwa einem Fünftel aller weiblichen Patientinnen (21%) war die Erstmanifestation mit einer Schwangerschaft assoziiert [119].

Zu den nr-axSpA zählt unter anderem auch die Psoriasisarthritis. Daten aus Baden-Württemberg zeigen eine Prävalenz von PsA bei Patientinnen mit Psoriasis von 30,2% [120]. Es sind viele Frauen im gebärfähigen Alter betroffen, da das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 28 Jahren liegt und 75% aller Fälle vor dem 40. Lebensjahr auftreten [121] [122].

### 1.3.2.2 Klinik

Klinisch präsentierten sich die Spondyloarthritiden mit peripherer Gelenkbeteiligung vorherrschend in der unteren Extremität, Sakroiliitis, Spondyloarthritis, Enthesitis, Daktylitis, Uveitis, Läsionen der gastrointestinalen Mucosa und der Haut [123]. Aktuell werden Klassifikationskriterien der „**Assessment of SpondyloArthritis international Society**“ (ASAS) für axiale SpA von denen für periphere SpA unterschieden. Die ASAS Kriterien für axiale SpA erfüllen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen  $\geq 3$  Monate und Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr mit zusätzlicher Sakroiliitis in der Bildgebung plus  $\geq 1$  SpA-Parameter oder HLAB27 plus  $\geq 2$  andere SpA-Parameter (Tab. 3) [124].

**Tab. 3:** SpA-Parameter [124]

Parameter	Untereinteilung
entzündlicher Rückenschmerz	-
periphere Manifestationen	Enthesitis Uveitis Daktylitis Psoriasis Morbus Crohn/Colitis ulcerosa
Gutes Ansprechen auf NSAR	-
Positive Familienanamnese für SpA	-
HLAB27	-
Erhöhtes CRP	-



Als Sakroiliitis in der Bildgebung wird verstanden:

- Aktive (akute) Entzündung in der Magnetresonanztomographie, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis
- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderung) gemäß den modifizierten New-York-Kriterien.

Um die ASAS Klassifikationskriterien für eine periphere SpA zu erfüllen, muss ein Patient an einer Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis leiden und entweder  $\geq 1$  SpA Parameter oder  $\geq 2$  andere SpA-Parameter erfüllen (Tab. 4) [125]:

**Tab. 4:** SpA-Parameter und andere SpA-Parameter für periphere SpA [125]

SpA-Parameter	Andere SpA-Parameter
Uveitis	Arthritis
Psoriasis	Enthesitis
Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa	Daktylitis
Vorangehende Infektion	Entzündlicher Rückenschmerz (jemals)
HLAB27	Familienanamnese für SpA
Sakroiliitis in der Bildgebung	-

Aktuell gelten für die PsA die 2006 von Taylor et al. entwickelten „**CIAS**sification criteria for **P**soriatic **A**rthritis“ (CASPAR) Kriterien. Um die Klassifikationskriterien zu erfüllen, muss ein Patient an einer inflammatorischen artikulären Erkrankung (Gelenke, Wirbelsäule, Muskel- und Sehnenansätze) leiden und drei oder mehr der folgenden fünf Punkte erfüllen [126]:

1.
  - a. Gegenwärtige Psoriasis
  - b. Eine Psoriasis in der Vorgeschichte
  - c. Eine Psoriasis in der Familienanamnese (bei Verwandten ersten oder zweiten Grades)

2. Typische psoriatische Nageldystrophie mit Onycholyse, Tüpfelung oder Hyperkeratose in einem aktuellen körperlichen Untersuchungsbefund.
3. Ein negatives Testergebnis bezüglich des Vorhandenseins des RF
4. Entweder aktuelle Daktylitis, definiert als Schwellung eines ganzen Fingers/einer ganzen Zehe oder Daktylitis in der Vorgeschichte
5. Radiographischer Nachweis einer juxtaartikulären Knochenneubildung, die als unscharf begrenzte Ossifikation in der Nähe von Gelenkrändern (ausgenommen Osteophytenbildung) auf Röntgenaufnahmen der Hand oder des Fußes erscheint.

Eine demographische Studie von Truong et al. zeigte, dass 55,2% der PsA Patienten Gelenkschmerzen und 57% eine Steifigkeit in den Gelenken hatten. Die häufigste Lokalisation dieser Symptome zeigte sich an den Händen (89%), der Wirbelsäule, den Knie und der Schulter (jeweils 85%).

### **1.3.2.3 Fertilität**

SpA Patientinnen haben weniger Kinder als Frauen in der Allgemeinbevölkerung [99] [127]. Der Grund dafür kann sehr vielfältig sein. In einer Studie [100] konnte gezeigt werden, dass bei SpA Patientinnen der AMH Titer signifikant reduziert war. Es kann deshalb angenommen werden, dass SpA einen negativen Einfluss auf die ovariellen Reserven der Patientinnen haben können.

Ob die PsA die Fertilität von weiblichen Patientinnen beeinflusst ist aktuell unklar, da es zum jetzigen Zeitpunkt nur Daten zur Auswirkung von Medikamenten zur Therapie der PsA auf die Fertilität bei männlichen Patienten gibt.

### **1.3.2.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Studienergebnisse zeigen, dass die periphere Arthritis und Uveitis sich häufig verbessert, wohingegen die spinale Manifestation sich in bis zu 25% der Fälle verschlechtert [128]. Etwa 60% der Patientinnen mit SpA, erleben eine aktive Erkrankung während der Schwangerschaft [112] [129] [130]. In Studien von Timur et al. und Zhou et al. konnten bei AS Patientinnen keine signifikant erhöhte Komplikationsrate für Mutter oder Kind beobachtet werden [2] [131]. Postpar-

tum wurde bei ca. 30% eine Exazerbation festgestellt [2]. Etwas ältere Studien zeigten, dass die Schübe in den folgenden drei Monaten postpartum sogar in 30-90% der Fälle auftraten [119] [132]. War die Erkrankung zum Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts aktiv, war das Risiko für einen Schub postpartum besonders hoch [119].

Schwangerschaft kann bei 30-40% der Frauen mit Psoriasis eine Gelenkmanifestation triggern [121]. Fünfundfünfzig Prozent der Patientinnen erleben eine Verbesserung während der Schwangerschaft, bei 21% bleibt der Erkrankung stabil und bei 23% tritt eine Verschlechterung auf [122]. Eine Verschlechterung der Krankheitssymptome postpartum wird bei 40-90% der Patientinnen beschrieben [122].

Laut einer Studie von Bröms et al. wiesen PsA Patientinnen im Vergleich zu Frauen ohne Psoriasis ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertension (4,2% vs. 2,3%) und einer Präeklampsie (5,1% vs. 3,3%) auf [133].

#### **1.3.2.5 Risiko für den Fetus**

Die Häufigkeit für reduziertes Geburtsgewicht des Kindes ist bei SpA Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft erhöht [98]. Es wird beschrieben, dass die Rate an elektiven Sectiones bei Patientinnen mit Arthritiden gesteigert ist. Besonders hoch ist sie bei Patientinnen mit AS [12]. Auch in einer Studie zu Schwangerschaften bei Psoriasis und PsA von Bröms et al. konnte gezeigt werden, dass PsA Patientinnen ein erhöhtes Risiko (14,1% vs. 8,6%) für eine Entbindung per primärer Sectio im Vergleich zu Frauen ohne Psoriasis aufwiesen [133].

Es konnte jedoch keine Häufung von Fehlgeburten, Missbildungen beim Fetus oder andere Schwangerschaftskomplikationen beobachtet werden. Die Mehrheit der Neonaten war gesund und nicht zu klein für das Gestationsalter [119] [132] [133].

## **1.4 Vaskulitiden**

Bei Vaskulitiden handelt es sich um immunreaktiv ausgelöste Gefäßentzündungen. Je nach Ausmaß und Lokalisation der betroffenen Gefäße und Organe zeigt sich ein unterschiedliches Spektrum klinischer Symptome. Man unterscheidet Vaskulitiden der großen, der mittelgroßen und der kleinen Gefäße, sowie Vaskulitiden eines Organs und Vaskulitiden variabler Gefäßgröße, zu denen auch der Morbus Behçet (MB) gehört. Bei den Kleingefäßvaskulitiden unterscheidet man zudem ANCA assoziierte von Nicht-ANCA assoziierten Vaskulitisformen. ANCA steht hierbei für Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper.

Neben einer primären Erkrankung können Vaskulitiden in Assoziation mit Systemerkrankungen und sekundär auftreten.

### **1.4.1 Der Morbus Behçet**

#### **1.4.1.1 Epidemiologie**

Der MB ist eine Unterform der Vaskulitiden, betrifft sowohl Venen als auch Arterien und kann an verschiedenen Organen wie Augen, Gastrointestinaltrakt, Nervensystem, Gelenken, sowie Haut und Schleimhaut auftreten [134]. Die Türkei hat die höchste Prävalenz mit 80-370 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Prävalenz in Japan, China, Iran und Saudi Arabien liegt zwischen 13,5-20 Patienten pro 100.000, wohingegen in westlichen Ländern eine Prävalenz von ca. 0,12-0,33 pro 100.000 angenommen wird [135].

Das Erkrankungsalter liegt häufig in der dritten Lebensdekade und die Erkrankung tritt bei Frauen nur halb so häufig wie bei Männern auf [135].

#### **1.4.1.2 Klinik**

Der MB kann je nach Geschlecht, Patientenalter und Dauer der Erkrankung einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf nehmen [134]. Die Ätiologie ist unbekannt. Als mögliche auslösende Faktoren der Erkrankungen wurde ein autoimmuner und mikrobieller Ursprung postuliert [136], sowie eine immungenetische Prädisposition durch den Faktor HLAB51 vermutet [137].

Im Jahr 2006 wurden die „International criteria for Behçet’s Disease“ (ICBD) veröffentlicht [138]:

1. Orale Aphten
2. Genitale Aphten
3. Hautmanifestationen
  - a. Pseudofollikulitis
  - b. Erythema nodosum
4. Okuläre Manifestationen
  - a. Anteriore Uveitis
  - b. Posteriore Uveitis
  - c. Retinale Vaskulitis
5. Positiver Pathergie Test
6. Vaskuläre Manifestation
  - a. Superfizielle Phlebitis
  - b. Tiefe Beinvenenthrombose
  - c. Thrombose der großen Venen
  - d. Arterielle Thrombose
  - e. Aneurysma

Orale Aphten und okuläre Manifestationen werden stärker gewichtet und erhalten zwei Punkte, wohingegen die anderen Kriterien jeweils einen Punkt zugewiesen bekommen. Die Diagnose eines MB ist ab einer Gesamtpunktzahl von drei oder mehr Punkten möglich [138].

#### **1.4.1.3 Fertilität**

In einer Studie von Uzunaslán et al. wurde die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt bei MB Patientinnen, Frauen mit Familiárem Mittelmeerfieber (FMF) und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Man kam zu dem Schluss, dass es nur eine erhöhte Infertilitátsrate bei den MB Patientinnen gab, wenn diese eine sehr starke Organbeteiligung aufwiesen und aufgrund dessen eine CYC-Therapie erhielten [139]. In einer Studie von 2015 zeigte sich, dass Patientin-

nen mit MB einen signifikant reduzierten AHM-Spiegel im Vergleich zur altersgematchten gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Dieses Ergebnis passt ebenfalls zu der Erkenntnis, dass etwa 20% der MB Patientinnen unter unerfülltem Kinderwunsch leiden [100].

#### **1.4.1.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Häufig kann bei MB Patientinnen ein Regress der Erkrankung in der Schwangerschaft beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung ist der immunmodulatorische Effekt der Hormone Östrogen und Progesteron. In einer Studie von 2014 hatten 60% der Patientinnen während der Schwangerschaft keine Symptome der Erkrankung und 8% erlitten eine Exazerbation [140]. Jedoch gibt es auch eine Studie von Bang et al., die Exazerbationen in 66% der Fälle, meist im ersten Trimenon, zeigte [141]. Aktuellere Studien berichten von Remissionsraten zwischen 52-70% während der Schwangerschaft [135] [142].

Die Präeklampsierate scheint bei MB Patientinnen annähernd gleich wie in der Allgemeinbevölkerung zu sein [140].

#### **1.4.1.5 Risiko für den Fetus**

Eine Studie von 1988 zeigte keine signifikanten Unterschiede für das fetale Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe [143]. Jedoch gibt es neuere Ergebnisse, die diesem widersprechen und eine erhöhte Rate an fetalen Anomalien, Frühgeburtlichkeit, Todgeburten und Kaiserschnitten zeigten [135]. Gungor et al. untersuchten 298 Schwangerschaften und fanden heraus, dass Frauen mit MB im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Mittel etwa 140g leichtere Babys zu Welt brachten und eine höhere Fehlgeburtssrate aufwiesen. Außerdem lag die Komplikationsrate in der MB Gruppe mit 12,8% etwas über der der gesunden Kontrollgruppe mit 11,6% [144]. Auch eine Studie von 2015, die das Outcome bei Schwangerschaften mit seltenen Autoimmunerkrankungen untersuchte, kam zu dem Schluss, dass bei MB im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowohl das Risiko für Frühgeburt und schwere neonatale Komplikationen, als auch für Komplikationen bei der Mutter, wie Hypertension, Schwangerschaftsdiabetes oder Hämorrhagien, erhöht ist [145].

## **1.5 Autoinflammatorische Erkrankungen**

### **1.5.1 Das Familiäre Mittelmeerfieber**

#### **1.5.1.1 Epidemiologie**

Das FMF ist eine autosomal rezessiv vererbare Multisystemerkrankung. Die weltweite Prävalenz von FMF wird auf etwa 1 pro 100.000-150.000 geschätzt. Jedoch gibt es Bevölkerungsgruppen bei denen es gehäuft auftritt. So liegt die Prävalenz unter Armeniern bei etwa 1/500 [146] [147]. FMF tritt besonders häufig in den mediterranen ethnischen Gruppen auf, einschließlich Armeniern, Arabern, Juden, Türken und Menschen mit nordafrikanischer Herkunft [148]. Die meisten Patienten entwickeln das Krankheitsbild bevor sie das 20. Lebensjahr erreichen [149], womit viele Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind [150].

#### **1.5.1.2 Klinik**

Die Hauptsymptome des FMF sind wiederkehrendes periodisches Fieber, zusammen mit abdominellen Schmerzen, Thoraxschmerzen und Schmerzen der Gelenke [151]. Von den abdominellen Schmerzen sind ca. 90% der Patienten betroffen [148]. Die am häufigsten zur Diagnosestellung herangezogenen Kriterien eines FMF sind die klinischen Tel Hashomer Kriterien (Tab. 5) [152].

**Tab. 5:** Tel Hashomer Kriterien [152]:

<b>Hauptkriterien</b>	<p>1-6. Typische Attacken eine oder mehrere der folgenden Körperregionen einschließend</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abdomen</li> <li>2. Thorax</li> <li>3. Gelenke</li> <li>4. Haut</li> <li>5. Skrotum</li> <li>6. Muskel</li> </ol> <p>7. Typische Fieberattacken ohne andere Symptome</p>
<b>Nebenkriterien</b>	<p>1-6. Unvollständige Attacken in einer oder mehr der oben genannten Regionen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Belastungsabhängige Schmerzen der Beine</li> <li>8. Ansprechen auf Colchicin</li> <li>9. Amyloidose der Niere</li> <li>10. Bruder oder Schwester bei eineiigen Zwillingen mit FMF</li> </ol>
<b>Unterstützende Kriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FMF in der Familie</li> <li>2. Ethnischer Ursprung (jüdisch, arabisch, armenisch oder türkisch)</li> <li>3. Blutverwandtschaft der Eltern</li> <li>4. Laparotomie ohne Befunde oder Entfernung einer nicht entzündeten Appendix bei Verdacht auf Appendizitis</li> <li>5. Alter unter 20 Jahren bei Krankheitsbeginn</li> <li>6. Episodische Hämaturie oder Proteinurie</li> </ol> <p>7-10. Merkmale der Attacken</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Schwere Attacke, die Bettruhe notwendig macht</li> <li>8. Spontanremission</li> <li>9. Symptomfreie Intervalle</li> <li>10. Entzündliche Immunantwort mit mindestens einem pathologischen Testergebnis für Leukozytenzahl, Erythrozytensedimentationsrate, Serum Amyloid A und/oder Fibrinogen</li> </ol>



Nach den Tel Hashomer Kriterien kann die Diagnose FMF gestellt werden, wenn entweder ein Haupt- und ein Nebenkriterium, ein Nebenkriterium und fünf unterschützende Kriterien oder (in einer vereinfachten Variante der Kriterien) ein Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt sind [152]. Die Identifikation einer bi-allelic pathogenen Variante des Mediterranean fever (MEFV) Gens bei einer molekulargenetischen Diagnostik kann die Diagnose bestätigen, wenn klinische Faktoren nicht eindeutig sind [153]. Eine Mutation in dem MEFV Gen verändert die Funktion eines Proteins, welches die inflammatorische Antwort steuert [151].

### **1.5.1.3 Fertilität**

Die Fertilität kann durch nicht diagnostiziertes oder nicht gut eingestelltes FMF beeinträchtigt sein. Zu Grunde liegen können Adhäsionen im Becken-/Bauchbereich nach abdominelle Eingriffe oder Peritonitisschübe, sowie Schäden am Ovar bedingt durch eine Amyloidose [154] [155]. Eine Behandlung mit Colchicin kann nicht nur peritoneale Adhäsionen verringern, sondern auch das Risiko einer ovariellen Amyloidose senken. Deshalb wird angenommen, dass Colchicin bei FMF Patientinnen die Gefahr der Infertilität verringern kann. Studien zeigten außerdem, dass Colchicin selber keinen negativen Einfluss auf die Fertilität bei Frauen hat [154].

In einer 2014 veröffentlichten Studie von Uzunaslan et al. wurde die Fertilität von MB Patienten untersucht und mit einer Kontrollgruppe von 126 FMF-Patienten (davon 78 weiblich) und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied an Patientinnen, die trotz ungeschütztem Geschlechtsverkehr nie schwanger wurden, festgestellt werden. Allerdings war die Zahl von Patientinnen, die mehr als ein Jahr bis zum Schwangerschaftseintritt ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten und/oder reproduktive Hilfe in Anspruch nahmen, in der Gruppe der FMF-Patienten deutlich höher als in den Vergleichsgruppen [139]. In einer 2017 veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass sich das AMH Level von Patientinnen mit Autoinflammatorischen Erkrankungen nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet [156].

#### **1.5.1.4 Risiko einer Schwangerschaft für die Patientin**

Es gibt mehrere Studien in denen schwangere FMF Patientinnen untersucht wurden [157] [158] [159]. In einer dieser Studien wurden 73 Schwangerschaften bei 40 Patientinnen beobachtet [159]. 62,5% hatten während der Schwangerschaft eine komplette symptomatische Remission der Erkrankung, wohingegen sich bei 17,5% schwerwiegendere Schübe zeigten. Fünfzehn Prozent hatten schwächere Schübe und bei 5% ließen sich keine Veränderungen des Krankheitsverlaufs zeigen.

Laut einer Studie von Yasar et al. hatte die Gruppe der FMF-Patientinnen eine wesentlich höhere Rate an wiederholten Fehlgeburten (15,9%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,3%). Patientinnen, die kein Colchicin während der Schwangerschaft einnahmen, hatten statistisch eine höhere Abortrate im Vergleich zu Patientinnen mit Colchicin [158]. Deshalb wird, obwohl manche Patientinnen während der Schwangerschaft eine komplette Remission erleben, empfohlen die Colchicintherapie fortzuführen [154]. Die Rate der Todgeburten, von Schwangerschaftsdiabetes und Präeklampsie war jedoch nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung [158].

Eine besondere Risikogruppe innerhalb der Patientinnen mit FMF stellen diejenigen dar, die an einer renalen Amyloidose leiden. Hier zeigte sich insbesondere eine Verschlechterungen der Nierenfunktion, wie auch ein schlechteres Outcome des Kindes [154] [157].

#### **1.5.1.5 Risiko für den Fetus**

In einer Studie von Ofir et al. konnte das FMF als unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt identifiziert werden. Allerdings war das perinatale Outcome vergleichbar mit dem der Allgemeinbevölkerung [160] [161]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt vor der 37. SSW, für wiederholte Aborte, Geburt per Sectio caesarea und Fehlbildungen des Feten ist bei Patientinnen mit FMF erhöht [160].

Bei Patientinnen mit renaler Amyloidose beim FMF kommen Aborte, kindliche Fehlbildungen, Wachstumsverzögerungen und Todgeburten gehäuft vor [154] [157].

## 1.6 Pharmakologische Therapieoptionen

Da die verschiedenen Erkrankungen mit oft ähnlichen Therapieansätzen behandelt werden, werden diese im Folgendem allgemeingültig zusammengefasst.

Folgende Substanzen sind bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft kontraindiziert und müssen deshalb ab- oder umgesetzt werden:

**Methotrexat** (MTX) ist ein Zellteilungsinhibitor und somit bei Tieren und Menschen teratogen. Eine Studie von 2012 bestätigte, dass besonders in der 6-8. Woche post conceptionem die Wahrscheinlichkeit für eine Malformation deutlich steigt [162]. Höhere Dosen erhöhen das Risiko von MTX Embryopathie mit Herzfehlern, Lungenatresie, Craniosynostosis und Missbildungen der Gliedmaßen [162].

Bei **Leflunomid** (LEF) konnte eine Teratogenität im Tierversuch gezeigt werden und ist deshalb in der Schwangerschaft auch bei Menschen kontraindiziert [163]. Auch wenn es zwei Studien gibt, die keine erhöhte Zahl von Missbildungen beim Menschen nachweisen konnten [164] [165], wird aufgrund der unzureichenden Datenlage während der Einnahme von LEF eine Kontrazeption empfohlen.

Auch bei **Mycophenolat-Mofetil** (MMF) ist das Risiko für multiple Malformationen erhöht. Bei einer Exposition des Feten im ersten Schwangerschaftstrimester kann es zu Missbildungen mit einem typischen Phänotyp kommen [166]. Außerdem kann eine MMF Einnahme in der Frühschwangerschaft zu einer Fehlgeburtssrate von bis zu 45% führen [167].

**CYC** sollte besonders im ersten Trimester vermieden werden, da hier das Risiko einer Fehlgeburt deutlich erhöht ist [30] [168]. Deshalb sollte es nur bei sehr schweren, lebensbedrohlichen Schüben oder bei therapieresistentem SLE im zweiten oder dritten Trimester zum Einsatz kommen [10].

Die Einnahme folgende Substanzen kann bei Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung fortgesetzt werden:

Für die Gabe von **Glukokortikoiden** in der Schwangerschaft liegt ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis vor [169].

**HCQ** ist besonders bei SLE Patientinnen mit sekundärem APS empfohlen, jedoch auch bei anderen zugrundeliegenden Autoimmunerkrankungen [170]. Wie im Kapitel 1.2.2.6 beschrieben, senkt die Einnahme von HCQ die Wahrscheinlichkeit für einen CHB deutlich [170] [171].[172].

**SSZ** wird bei der Behandlung von RA eingesetzt [173]. Die Einnahme von SSZ in der Schwangerschaft ist möglich, wenn parallel täglich 5mg Folsäure substituiert werden [174] [175] [176].

Ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Kontrolle der Krankheitsaktivität scheint bei **Azathioprin** (AZA) [174] [177] [178], Calcineurininhibitoren, wie **Cyclosporin A** [179] und **Tacrolimus** [180], vorzuliegen. In mehreren Studien zeigte sich für AZA keine erhöhte kongenitale Fehlbildungsrate [181] [182] [183].

Studien, hauptsächlich zum Einsatz von **Colchicin** während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit FMF, zeigten, dass es keinen negativen Einfluss von Colchicin auf dem Schwangerschaftsverlauf, das Outcome der Mutter oder des Kindes gibt [184] [185] [186].

Die sogenannten **Biologika** umfassen eine heterogene Gruppe gentechnisch hergestellter Antikörper/Rezeptoren gegen bestimmte Zytokine oder Rezeptoren. Zu ihnen zählen z.B. die Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) Inhibitoren Infliximab, Adalimumab (ADA), Etanercept, Golimumab und Certolizumab pegol (CZP), der CTLA4 AK Abatacept (ABA), der CD20-AK Rituximab (RTX), die IL1-Antagonisten Anakinra und Canakinumab, oder auch der IL6-Antagonist Tocilizumab (TCZ). Fast jährlich kommen neue Therapieoptionen hinzu.

Die mangelnde Erfahrungslage in der Schwangerschaft beschränkt deren Anwendbarkeit. So kann beispielsweise aufgrund der aktuell noch insuffizienten Datenlage ABA oder RTX während der Schwangerschaft nicht bedenkenlos empfohlen werden [174] [175] [187]. In Tierstudien konnte keine Teratogenität von Anakinra festgestellt werden [175]. Aufgrund der noch nicht ausreichend guten Datenlage kann noch keine klare Empfehlung für Anakinra in der Schwangerschaft ausgesprochen werden [174]. Bei hoher Krankheitsaktivität, insbesondere bei den Autoinflammatorischen Erkrankungen, kann Anakinra jedoch auch in der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Vorteil hierbei ist die sehr kurze Halbwertszeit des Präparates. Zwei Reviews aus dem Jahr 2013 für die Gabe von Infliximab, ADA und CZP in der Schwangerschaft konnten weder eine Assoziation zu kongenitalen Anomalien, Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht noch zu spontanen Aborten zeigen [188] [189]. Laut Flint et al. wird aktuell empfohlen Infliximab nur bis zur 16. SSW zu verabreichen, Etanercept und ADA können bis zum Ende des zweiten Trimenons gegeben werden. CZP hat im Vergleich zu anderen TNF $\alpha$  Inhibitoren eine geringere Plazentagängigkeit und kann, bei bestehender Indikation, über die gesamte Schwangerschaft hinweg verabreicht werden [174].

Für die **Antikoagulationstherapie** in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit APS gibt es klare Therapieempfehlungen [190]. Je nach Risikoprofil beinhalten diese Empfehlungen eine Therapie mit low-dose-aspirin (LDA) bzw. Heparin. Die Gabe von LDA hat sich in schweren Fällen von Präeklampsie und Frühgeburt bei Patienten mit Erkrankungen aus dem nicht autoimmunen Formenkreis als nützlich gezeigt [191]. Auch Patientinnen mit SLE, die ein hohes Risiko für

eine Präeklampsie zeigen, oder aPL AK positiv sind, profitieren von LDA. Bevorzugt wird LDA bereits präconceptionem und bis maximal zur 32. SSW gegeben [10]. Die Gabe von niedermolekularem Heparin erhöht die Lebendgeburtensrate, verbessert das Outcome und ist klar indiziert [192]. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sollten während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden und am besten bereits sechs Wochen vor der Konzeption auf niedermolekulares Heparin umgestellt werden, um eine Teratogenität zu vermeiden [193].

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Übersicht

Für diese Arbeit wurden Daten von Patientinnen die von November 2013 bis Februar 2016 in der Rheumatologischen Ambulanz des Uniklinikums Tübingen im Rahmen der Risikoschwangerschaftssprechstunde untersucht und betreut wurden, eingeschlossen.

Vor Studienbeginn wurde das Studiendesign der Ethikkommission vorgelegt (Nr. 450/2013BO2). Nachdem keine Einwände bestanden, erhielten alle Patientinnen nach erfolgter Aufklärung im Laufe ihrer Schwangerschaft in der Betreuung der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen einen Patientenfragebogen.

Nach der Schwangerschaft, entweder im Zuge eines Kontrolltermins oder postalisch, erhielten sie einen weiteren Fragebogen zur Vervollständigung der Daten und zur Erfassung des Schwangerschaftsverlaufs und deren Ausgang. Zusätzlich wurde die Zufriedenheit erfragt und Verbesserungswünsche entgegengenommen. Patientinnen, die in diesen beiden Fragebögen keine vollständigen Angaben machen konnten (z.B. Mutterpass vergessen) sendeten wir einen dritten Fragebogen mit Bitte um Vervollständigung und Rücksendung via beigefügtem frankiertem Rückumschlag.

Unter dem Gesichtspunkt der Patientinnen und Schwangerschaften wurden alle Daten von Patientinnen ausgewertet, die in die Studienteilnahme einwilligten, den ersten Fragebogen ausfüllten und bei denen die Dokumentation von mindestens einer Vorstellung in der Risikoschwangerensprechstunde vorlag. Bei der Auswertung der Daten der Kinder erfolgte ein Ausschluss, wenn keine Information zum Ausgang der Schwangerschaft vorlag. Deshalb mussten die Daten einer Schwangerschaft bei der Auswertung ausgeschlossen werden.

Daten wurden von 100 Patientinnen mit 107 Schwangerschaften und von 112 Kindern erhoben, wobei eine Drillings- und vier Zwillingschwangerschaft vorla-

gen. Im Rahmen unserer Rheuma-Risikoschwangerenversorgung wurden alle Patientinnen engmaschig untersucht und gegebenenfalls die Behandlung optimiert. Außerdem wurden die Patientinnen interdisziplinär betreut. Am Tag der Untersuchung in der rheumatologischen Hochschulambulanz erfolgte in der Regel auch die Vorstellung in der Risikoschwangerenambulanz der Tübinger Universitätsfrauenklinik. Im Rahmen der internistischen Vorstellung erfolgte Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung inklusive Blutdruckmessung, sowie eine laborchemische Blutuntersuchung.

Als Risikoschwangerschaft wurden Schwangerschaften von Patientinnen mit einer rheumatischen Grunderkrankung eingestuft, als Hochrisikoschwangerschaften (Untersuchungen ca. alle vier Wochen) galten Schwangerschaften von Patientinnen mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, autoinflammatorischen Erkrankungen und Vaskulitiden. Patientinnen mit RA oder SpA wurden einmal im Trimester untersucht.

Ziel war die Erfassung von Komplikationen und Identifikation von Risikofaktoren, sowie positive Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate. Außerdem wurde untersucht, ob die engmaschige Überwachung und Betreuung in der Risikoschwangerensprechstunde einen positiven Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis hat. Dafür wurden die im folgenden Abschnitt (Kapitel 2.3) näher erläuterten Parameter dokumentiert und ausgewertet.



Als primärer Endpunkt wurde die Geburt eines gesunden Kindes festgelegt. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, damit ein Kind als gesund galt:

- Keine Fehlbildungen
- Keine Frühgeburt (vor Vollendung der 37. SSW)
- Größe und Gewicht zwischen der 10.-90. Perzentile
- Keine schwere Azidose ( $\text{pH} < 7,0$ )
- Kein APGAR unter 7 nach 5/10 min
- Kein NLE oder CHB

Als sekundäre Endpunkte wurden kindliche Komplikationen sowie ein Schub der Mutter in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren, wie fehlende Remission zum Zeitpunkt der Konzeption, Aborte in der Vorgeschichte und positive aPL AK, betrachtet.

## 2.2 Erkrankungsgruppen

Die Patientinnen wurden anhand der Diagnose in Untergruppen eingeteilt.

- **Kollagenosen**

Zu der Gruppe der Kollagenosen zählen Systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, Systemische Sklerose, primäres und sekundäres APS und Patientinnen mit undifferenzierter Kollagenose.

- **Rheumatologische Gelenkerkrankungen**

Zur Gruppe der gelenkassoziierten rheumatischen Erkrankungen gehören neben der RA und JIA auch Erkrankungen der Untergruppe der Spondyloarthritiden. In diese Untergruppe fielen Patientinnen mit SpA, AS, PsA, SAPHO-Syndrom, sowie nicht klassifizierbarer Oligoarthritis und JIA Patientinnen, die HLAB27 positiv waren.

- **Vaskulitiden**

Die Gruppe der Vaskulitiden setzt sich aus den Daten einer Patientin mit unbestimmter Vaskulitis und der Gruppe von Patientinnen mit MB zusammen.

- **Autoinflammatorische Erkrankungen**

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Schwangerschaften von Patientinnen mit FMF untersucht. Schwangerschaften bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen waren im untersuchten Kollektiv nicht aufgetreten.

## 2.3 Erfassung und Auswertung der Daten

Die Daten wurden einerseits der ärztlichen Dokumentation, andererseits den Patientenfragebögen entnommen. Das Dokumentationssystem SAP® (Version EHP7 for SAP ERP 6.0, sap.com), ARDIS® (Arthritis und Rheumatologie Dokumentations- und Informationssystem, Version 2.0, Universitätsklinikum Tübingen) und das Labor Anforderungs- und Report-Informationssystem LAURIS® (Version 16.10.05, SWISSLAB) des Uniklinikums Tübingen wurden dabei zur Hilfe genommen.

Diese wurden anschließend mit Microsoft Excel® für Mac 2011 (Version 14.7.1, Microsoft Corporation) und dem Statistikprogramm JMP® (Version 13.1, SAS Institut Inc.) erfasst, analysiert und visualisiert. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Endnote® (Version X8.1, Michael O. McCracken) verwendet.

Bei der überwiegend deskriptiven statistischen Auswertung gingen wir von keiner Normalverteilung der Werte aus. Alle Daten wurden unter Angabe des Medians und der Range ausgewertet, die in Klammern nach dem Median stehend angegeben wird. Zur Berechnung der Signifikanzwerte wurde Fishers Exakter Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p=0,05$  angesetzt.

Bei der Auswertung der Daten zu Patientinnen wurden Mehrlingsschwangerschaften nur einfach gewertet. Ebenfalls wurden Daten von Patientinnen, die in mehreren Schwangerschaften betreut wurden, nur einfach in der Auswertung berücksichtigt.

Daten, welche sich auf die Schwangerschaften bezogen, wurden hingegen auch bei Patientinnen, die in mehreren Schwangerschaften betreut wurden, in die Auswertung eingeschlossen. Lediglich Mehrlingsschwangerschaften flossen nur einfach ein.

Bei der Datenauswertung der Kinder wurde jedes Kind, unabhängig ob es als Einling, Zwilling oder Drilling zur Welt kam, in die Analyse einbezogen.

### 2.3.1 Epidemiologie

Es erfolgte die Erhebung und spätere Auswertung folgender Informationen:

- Haupt-Diagnose und Erkrankungsgruppe
- Spezielle Antikörper und HLA Befunde, je nach Erkrankungsgruppe
  - o Kollagenosen: ANA, dsDNA AK, Sm-AK, anti-SSA AK, anti-SSB AK, RNP AK
  - o APS: aCL AK, anti-β2GP AK, LA
  - o Vaskulitiden: ANCA
  - o Morbus Behçet: HLAB51
  - o Rheumatoide Arthritis: RF, anti-CCP AK
  - o HLAB27 assoziierte Gelenkerkrankungen: HLAB27
- Alter beim Zeitpunkt der Geburt
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Krankheitsdauer (auf volle Jahre gerundet)
- Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft
  - o ≤ 6 Monate
  - o > 6 Monate
- Remission zum Zeitpunkt der Konzeption (nach Einschätzung des behandelnden Rheumatologen) (ja/nein)
- geplante Schwangerschaft (ja/nein)
- Beratung vorab (ja/nein)
- Mehrlingsschwangerschaft (Anzahl der Mehrlinge)
- Aborte in der Vorgeschichte
  - o Frühabort (vor der 12. SSW)
  - o Spätabort (12. SSW bis 24. SSW)
  - o Totgeburt (nach der 24. SSW)
- Medikamenteneinnahme vor und während der Schwangerschaft
- Ängste in der Schwangerschaft
  - o ohne Ängste
  - o mit Angst vor kindlichen Komplikationen
  - o mit Angst vor Medikamentennebenwirkungen

- mit Angst vor einem Schub
- Ängsten, die nicht genauer angegeben wurden.
- Thrombose in der Vorgeschichte (ja/nein)
- Hypo- oder Hyperthyreose
- Errechneter Geburtstermin
- Datum der Entbindung
- Entbindungswoche (X+0 Tage bis X+6 Tage entsprechen der (X+1) Entbindungswoche)
- Entbindungsmodus
  - spontane Entbindung
  - primäre oder sekundäre Sectio caesarea
  - Geburt mit Hilfe von Geburtszange oder Saugglocke
- Geschlecht des Kindes (männlich/weiblich)
- Gewicht des Kindes (in g) und Größe des Kindes (in cm)
- Nabelschnurarterien-pH-Wert des Kindes
  - $\text{pH} \geq 7,2$ : normwertig
  - pH zwischen 7,19 und 7,10: leichte Azidose
  - pH zwischen 7,09 und 7,0: mittelschwere Azidose
  - $\text{pH} < 7,0$ : schwere Azidose
- APGAR1/5/10
  - Normwertig: APGAR 7, 8, 9, 10
  - Hinweis auf Adaptationsproblem: APGAR < 7

### **2.3.2 Mütterliche Komplikationen/Besonderheiten**

Als Komplikationen der Schwangeren wurde gewertet:

- eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Hypertonie
- Gestationsdiabetes
- Präeklampsie, Eklampsie oder ein HELLP Syndrom
- Proteinurie, Hämaturie, Glukosurie
- Insertio velamentosa
- peripartale Kardiomyopathie

- postpartale Uterusatonie
- postpartale Muskelvenenthrombose
- drohende Uterusruptur
- Schübe der Mutter in der Schwangerschaft
  - o milder Schub: keine Intensivierung der vorbestehende immunsuppressiven Therapie
  - o moderater Schub: leichte Anpassung (Erhöhung von Prednisolon <10mg; Hinzunahme von NSAR oder Physiotherapie; keine Steigerung der weiteren Immunsuppressiva)
  - o schweren Schub: Intensivierung der Immunsuppression und/oder Gefahr für Mutter oder Kind

Wurde eine Therapieintensivierung empfohlen, durch die Patientin jedoch abgelehnt, wurde der Schub entsprechend der Empfehlung gewertet.

Als Besonderheiten in der Schwangerschaft wurden gewertet:

- Vorzeitige Wehentätigkeit
- Vorzeitiger Blasensprung
- Komplementverbrauch (nur bei Kollagenosepatientinnen): Es wurden die Normwerte für den C3/C4-Spiegel des Labor des Universitätsklinikums Tübingen zu Grunde gelegt (C3: 80 – 180 mg/dl; C4: 10 – 40 mg/dl). Da es in der Schwangerschaft zu einem physiologischen Anstiegs von Komplementfaktoren kommt, galt ein Abfall des Wertes sowohl innerhalb der Grenzen als auch unter die Normgrenzen als pathologisch.

Als komplikationslose Schwangerschaften wurden solche gewertet, bei denen Patientinnen nach Schwangerschaftsende in der Beantwortung des Fragebogens keine Komplikationen angaben, sowie Schwangerschaften, bei denen keine explizite Komplikation dokumentiert war, wenn diese Angabe im Fragebogen nicht gemacht wurde. Durch die enge Anbindung an die Risikoschwangerensprechstunde und vertrauensvolle Betreuung wurde davon auszugehen, dass sich Patientinnen mit Komplikationen an die behandelnden Ärzte gewandt hätten.

### **2.3.3 Schwangerschaftsergebnisse/Kinder**

Es erfolgte die Erhebung und spätere Auswertung folgender Informationen:

- Abort in der aktuellen Schwangerschaft
- Frühgeburt/Zeigerecht/Übertragen
  - o Frühgeburt: vor Vollendung der 37. SSW
  - o zeitgerechte Geburt: Zwischen der 38. SSW und der 40. SSW
  - o Terminüberschreitung: ab der 41. bis zur 42. SSW
  - o Übertragung: ab der 43. SSW
- Trophik des Kindes (anhand der Perzentile nach Voigt)
  - o hypotroph, bzw. SGA Neonaten: Neugeborene unter der 10. Gewichtsperzentile
  - o eutroph: Neugeborene im Bereich der 10.- 90. Gewichtsperzentile
  - o hypertroph, bzw. large for gestational age (LGA): Neugeborene über der 90. Gewichtsperzentile

Als Komplikationen des Kindes wurden gewertet:

- SGA und LGA Neonaten
- IURG
- extreme Frühgeburten vor der 26. SSW
- Anpassungsstörungen
- Fehlbildungen
- Hypoglykämien
- neonataler Ikterus
- neonatale Infektionen
- pathologische Kardiotokographie
- An-, Oligo- oder Polyhydramnion
- Plazentainsuffizienz
- CHB
- NLE



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkohorte

In Beobachtungszeitraum von November 2013 bis Februar 2016 wurden 107 Schwangerschaften bei 100 Patientinnen betreut, darunter vier Zwillings- und eine Drillingsschwangerschaft. In 68 Schwangerschaften waren die Patientinnen Erstgebärende. Im Median lag das Alter der Patientinnen bei Schwangerschaftseintritt bei 32 Jahren (19-42 Jahre). Von Erkrankungsbeginn bis zum Schwangerschaftseintritt vergingen durchschnittlich 5 Jahren (0-33 Jahre). Achtundzwanzig Schwangerschaften (26,2%) ging mindestens ein Abort voraus. Dieser fand in 75% der Fälle vor der 12. SSW statt. Insgesamt wurden 106 Kinder geboren.

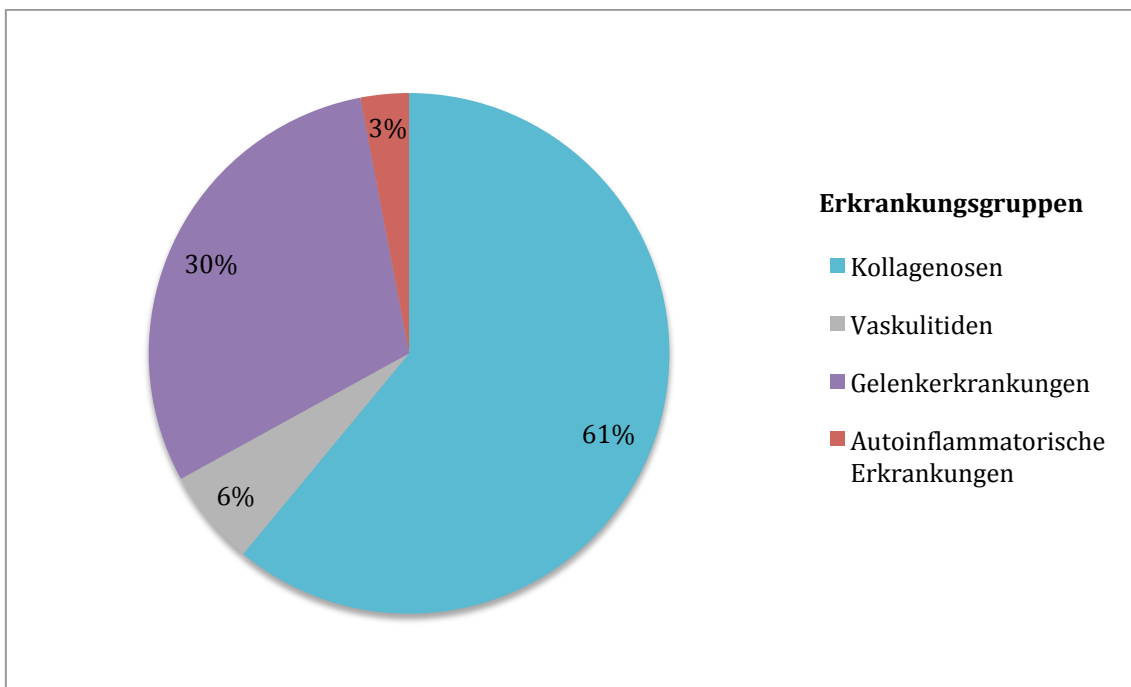
Tab. 6: Gesamtkohorte

	Patientinnen	Schwangerschaften	Kinder	Lebend geborene Kinder
<b>Kollagenosen</b>	61	65	70	65
<b>Vaskulitiden</b>	6	7	7	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	30	32	32	31
Untergruppe SpA	14	15	16	16
<b>FMF</b>	3	3	3	3
<b>Gesamt</b>	100	107	112	106

## 3.2 Patientinnen

### 3.2.1 Erkrankungsgruppen

Die 100 Patientinnen ließen sich den vier verschiedenen, definierten Erkrankungsgruppen zuordnen, wobei die Gruppe der Kollagenosen mit 61% (n=61) den größten Anteil stellte. Die Gruppe der Gelenkerkrankungen machte 30% (n=30) des Gesamtkollektivs aus, die der Vaskulitiden 6% (n=6) und die der Autoinflammatorischen Erkrankungen stellten mit 3% (n=3) den kleinsten Anteil.

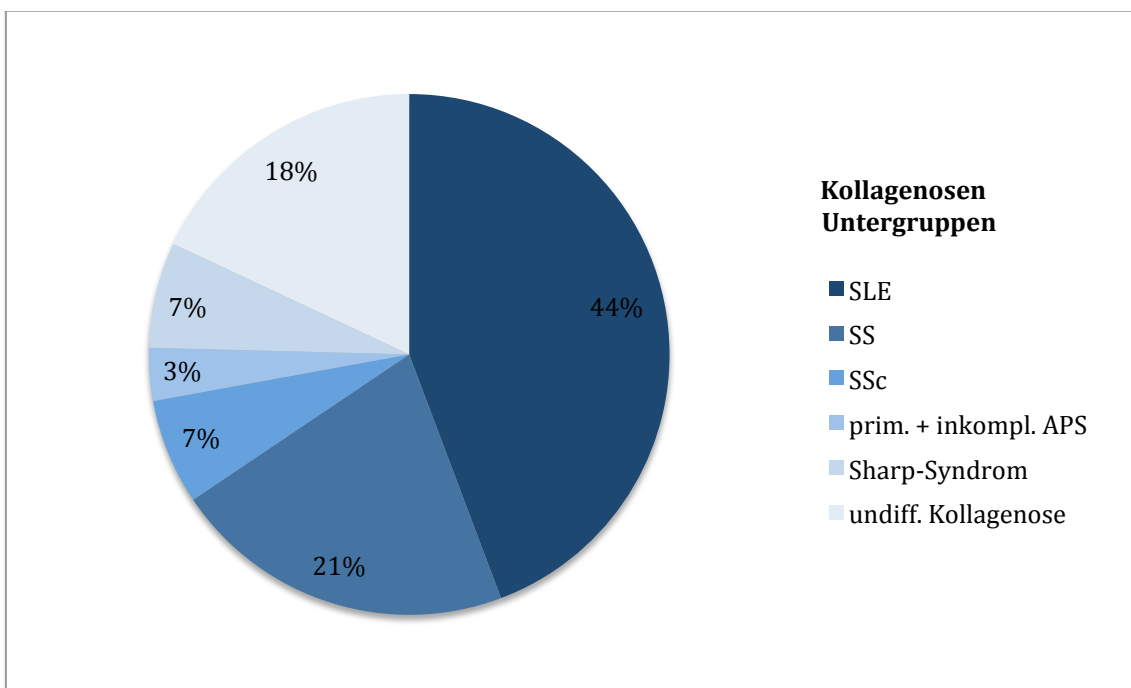


**Abb. 1:** Verteilung der Patientinnen auf die Erkrankungsgruppen (n=100)

### 3.2.1.1 Kollagenosen

In die Gruppe der Kollagenosen gehören 61 Patientinnen, entsprechend 61%. Davon 27 mit SLE, 13 mit Sjögren Syndrom, außerdem vier Patientinnen mit SSc, zudem zwei mit prim. bzw. inkomplettem APS, vier mit Sharp-Syndrom und elf mit einer undifferenzierten Kollagenose.

Fünf Patientinnen (82%) litten zusätzlich an einem sek. APS, wovon eine Patientin eine zugrundeliegende undifferenzierte Kollagenose (20%) und vier einen SLE zeigten (80%).



**Abb. 2:** Verteilung der Kollagenosepatientinnen auf die Erkrankungen (n=61)

### 3.2.1.2 Antikörper bei Kollagenosen

Die Auftrittshäufigkeit von Antikörpern bei unseren Kollagenosepatientinnen ist in unten stehender Tabelle (Tab. 7) abgebildet.

**Tab. 7:** Auftreten von Antikörpern bei Kollagenosepatientinnen

	ANA	dsDNA	SSA AK	SSB AK	RNP	Scl-70	Kryog.	Jo1 AK	Pm-Scl	ACA	Sm-AK	RF	LA	aCL	$\beta$ 2GP	n
<b>SLE</b>	27	21	12	8	2	1	1	-	-	-	1	3	4	4	2	27
<b>SS</b>	13	-	12	7	-	-	-	-	-	-	-	7	1	-	-	13
<b>SSc</b>	4	-	1	1	1	3	-	1	2	-	-	-	-	-	-	4
<b>undiff. Kollagenose</b>	8	-	4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	2	2	2	11
<b>Sharp-Syndrom</b>	4	1	-	-	4	-	-	-	-	-	2	-	1	1	-	4
<b>prim. APS</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1
<b>sek. APS</b>	5	4	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	2	5
<b>inkompl. APS</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
<b>Gesamt</b>	56	22	29	17	7	5	1	1	2	1	3	10	9	9	5	61

ANA: Antinukleäre Antikörper; dsDNA: Doppelstrang-DNA-Antikörper; SSA AK: Sjögrenspezifische Antikörper A/ Ro-Antikörper; SSB AK: Sjögrenspezifische Antikörper B/ La-Antikörper; RNP: anti-Ribonuklein-Antikörper; Scl-70: Anti-Topoisomerase I Antikörper = Scleroderma 70 kDa-Antikörper; Kryog.: Kryoglobuline; Jo1 AK: Jo-1-Antikörper; Pm-Scl: Anti-Exosom-Antikörper; ACA: Anti-Centromer-Antikörper; Sm-AK: Smith-Antikörper; RF: Rheumafaktor; LA: Lupus-Antikoagulans; aCL: Anti-Cardiolipin-Antikörper;  $\beta$ 2GP: Anti- $\beta$ -2-Glykoprotein-Antikörper, undiff.: undifferenziert, inkompl.: inkomplett

### ANA

Bei 56 (91,8%) der Kollagenosepatientinnen konnten ANA festgestellt werden. ANA negativ waren fünf Patientinnen mit Kollagenose (8,2%). Dies waren überwiegend Patientinnen mit prim./inkomplettem APS und mit undifferenzierter Kollagenosen.

### Anti-SSA und anti-SSB

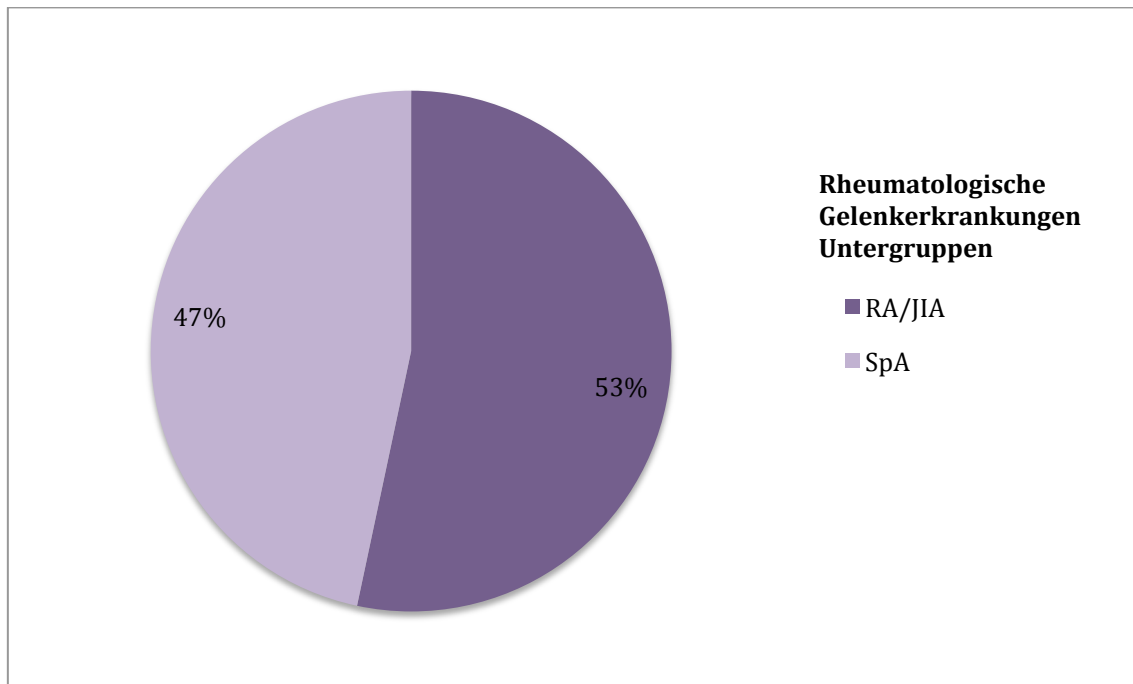
Bei Kollagenosepatientinnen konnten 29 Mal anti-SSA (47,5%) und 17 Mal anti-SSB (27,9%) AK gefunden werden. Sechzehn der 17 anti-SSB positiven Patientinnen (94,1%) waren ebenfalls anti-SSA positiv. Nur bei einer Patientin wurden isoliert anti-SSB AK gefunden. Diese litt an einem SLE.

### *Antikörper bei APS Patientinnen*

Von unseren sieben APS Patientinnen waren jeweils eine von einem prim. APS und eine von einem inkompletten APS betroffen. Fünf waren an einem sek. APS erkrankt, wovon eine Patientin eine zugrundeliegende undifferenzierte Kollagenose (20%) und vier einen SLE (80%) zeigten. Drei Patientinnen waren LA positiv (42,9%). Sechs wiesen aCL AK (85,7%) und drei anti-β2-GP AK (42,9%) auf.

### **3.2.1.3 Rheumatologische Gelenkerkrankungen**

Dreißig Patientinnen ließen sich der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen zuordnen, davon 14 der Untergruppe der Spondyloarthritis.



**Abb. 3:** Verteilung der Patientinnen mit rheumatologischen Gelenkerkrankungen auf die Erkrankungen (n=30)

### *Spondyloarthritis*

Eine Form der Spondyloarthritis konnte bei insgesamt 14 Patientinnen diagnostiziert werden. Eine nicht-röntgenologische SpA konnte bei vier Frauen festgestellt werden. An AS litten drei, an PsA zwei Patientinnen. Bei einer Patientin konnte die genaue Form der Arthritis nicht festgestellt werden. Bei ihr wurde

deshalb eine nicht klassifizierbare Oligoarthritis diagnostiziert. Bei zwei Patientinnen wurde die Diagnose eines SAPHO-Syndroms gestellt. Zwei Patientinnen mit JIA waren HLAB27 positiv und ließen sich deshalb ebenfalls dieser Untergruppe zuordnen. Insgesamt waren acht Patientinnen HLAB27 positiv, davon zwei mit JIA und sechs mit SpA. Das heißt, dass etwa 57,1% der Patientinnen der Untergruppe der SpA HLAB27 positiv waren.

**Tab. 8:** Antikörpern bei Patientinnen mit rheumatologischen Gelenkerkrankungen (n=30)

	RF	anti-CCP	n
<b>RA/JIA</b>	8	9	16
<b>Gesamt</b>	18	18	30

Bei acht der 16 Patientinnen (50,0%) mit RA/JIA konnte RF nachgewiesen werden. Neun der 16 Patientinnen (56,3%) mit RA/JIA waren anti-CCP positiv, wobei acht der neun Patientinnen (88,9%) sowohl RF als auch anti-CCP positiv waren.

### 3.2.1.4 Vaskulitiden

In dieser Gruppe ließen sich sechs Patientinnen einordnen, davon fünf mit MB (83,3%) und eine mit einer undifferenzierten Vaskulitis (16,6%). Zwei Patientinnen (40,0%) mit MB waren HLAB51 positiv.

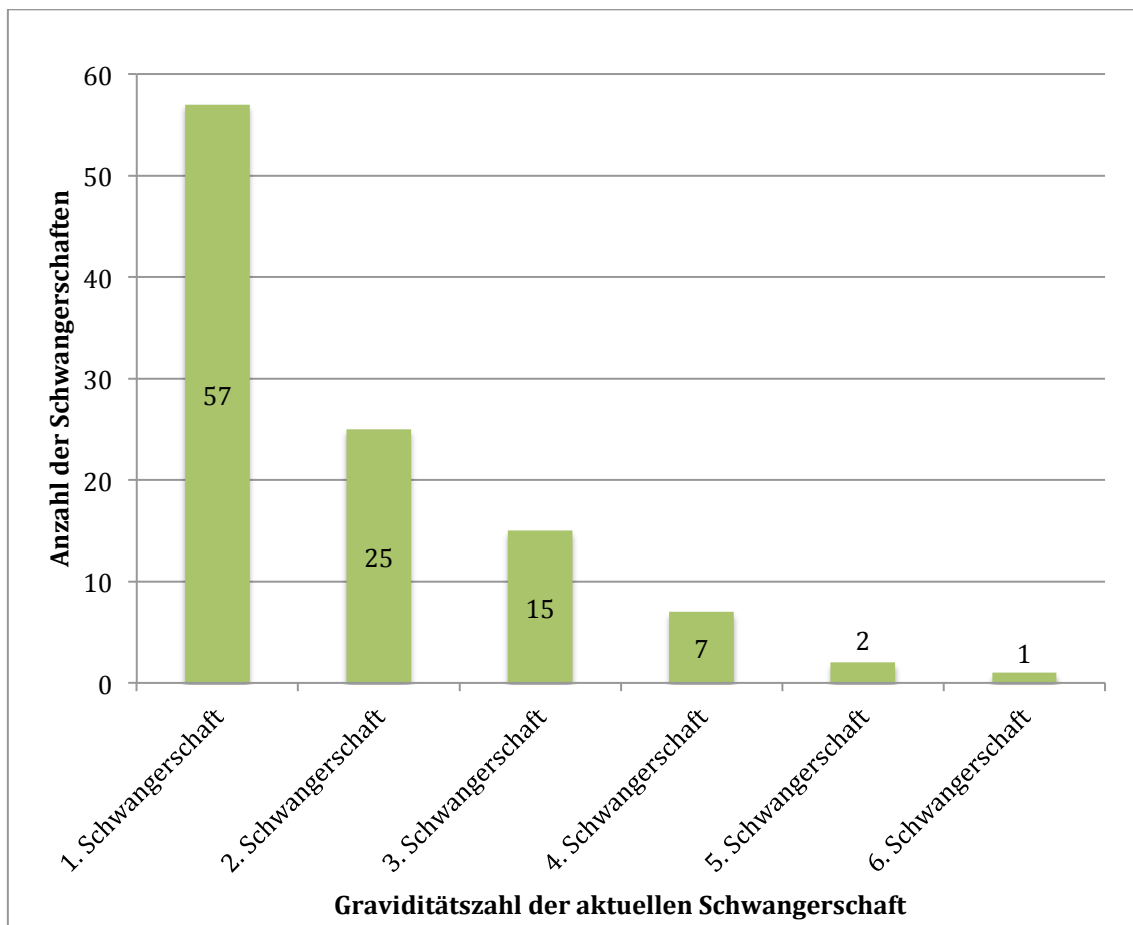
### 3.2.1.5 Autoinflammatorische Erkrankungen

Dieser Gruppe ließen sich drei Patientinnen mit FMF zuordnen.

### 3.3 Schwangerschaften

#### 3.3.1 Schwangerschaftszahl

Im Beobachtungszeitraum wurden 107 Schwangerschaften betreut, davon 65 bei Kollagenosepatientinnen, 32 bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, sieben bei Vaskulitispatientinnen und drei bei Patientinnen mit FMF.



**Abb. 4:** Verteilung der Graviditätszahl der aktuellen Schwangerschaft (n=107)

Wie in Abb. 4 gezeigt, handelte es sich bei der beobachteten Schwangerschaft in 57 Fällen um die erste Schwangerschaft, bei 25 um die Zweite und bei 15 um die Dritte. Bei sieben Schwangerschaften waren die Patientinnen bereits zum vierten Mal schwanger, bei zwei zum fünften Mal und bei einer bereits zum sechsten Mal.

### 3.3.2 Krankheitsdauer zum Eintritt der Schwangerschaft in vollen Jahren

#### 3.3.2.1 Übersicht

Der Median der Krankheitsdauer bis zum Schwangerschaftseintritt lag im Gesamtkollektiv bei fünf Jahren (0-33 Jahre).

#### 3.3.2.2 Nach Erkrankungsgruppen

Die mediane Krankheitsdauer bei Kollagenosen und Vaskulitiden betrug 5 Jahre (0-33 Jahre bzw. 4-18 Jahre), bei entzündlichen Gelenkerkrankungen lag sie mit 5,5 Jahren (0-28 Jahre) etwas höher. FMF Patientinnen hatten mit 15 Jahren (0-25 Jahre) die höchste mediane Krankheitsdauer.

**Tab. 9:** Krankheitsdauer zum Eintritt der Schwangerschaft in vollen Jahren in den Erkrankungsgruppen (n=107)

	Median	Min.	Max.	n
<b>Kollagenosen</b>	5	0	33	65
<b>Vaskulitiden</b>	5	4	18	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	5,5	0	28	32
<b>FMF</b>	15	0	25	3
<b>Gesamt</b>	5	0	33	107



### 3.3.3 Alter zum Schwangerschaftseintritt

#### 3.3.3.1 Übersicht

Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts 19 Jahre, die älteste 42 Jahre alt. Im Median lag das Alter bei Schwangerschaftseintritt bei 32 Jahren.

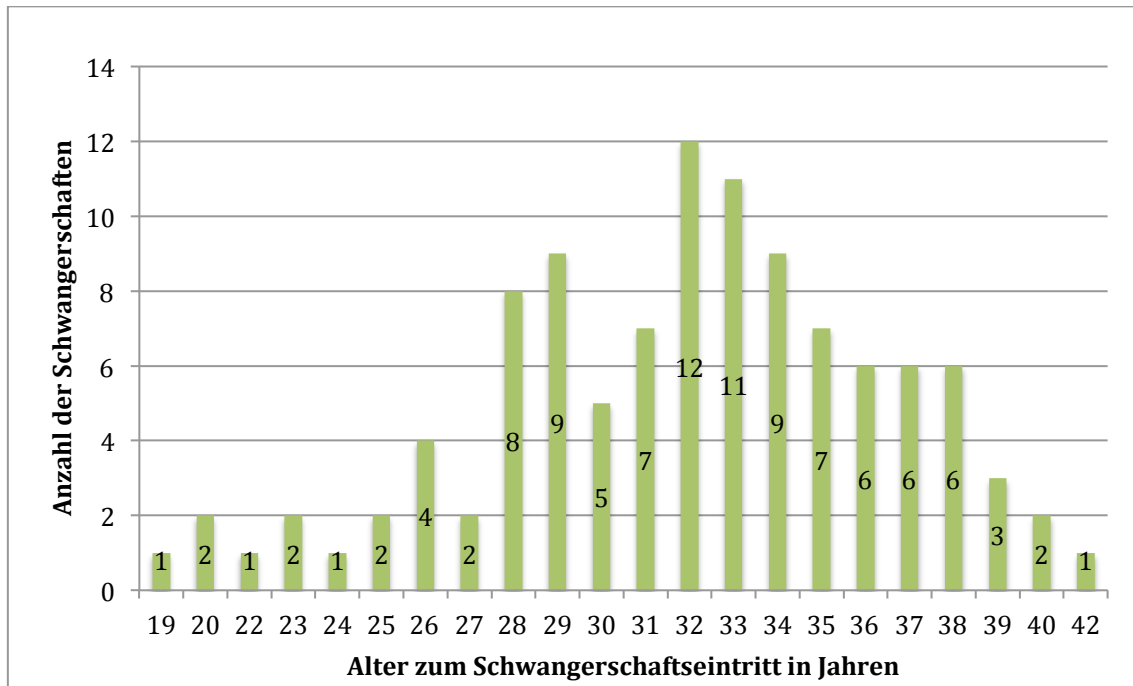


Abb. 5: Verteilung des Alters zum Eintritt der Schwangerschaft in vollen Jahre (n=107)

#### 3.3.3.2 Nach Erkrankungsgruppen

Tab. 10: Medianes Alter zum Eintritt der Schwangerschaft in vollen Jahren in den Erkrankungsgruppen (n=107)

	Median	Min.	Max.	n
Kollagenosen	33	19	40	65
Vaskulitiden	35	33	42	7
Gelenkerkrankungen	30	20	38	32
FMF	24	23	36	3
Gesamt	32	19	42	107

### 3.3.4 Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft

Dreiundvierzig (67,2%) Schwangerschaften von Kollagenosepatientinnen waren innerhalb von höchstens sechs Monaten eingetreten. Dies war ebenfalls bei vier (66,6%) Schwangerschaften von Patientinnen mit Vaskulitiden, bei 23 (74,2%) Schwangerschaften von Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, jedoch bei keiner Patientin mit FMF der Fall. Über sechs Monate bis zum Schwangerschaftseintritt vergingen bei 21 (32,8%) Schwangerschaften der Patientinnen mit Kollagenosen, bei zwei (33,3%) mit einer Vaskulitis, bei acht (25,8%) mit einer entzündlichen Gelenkerkrankungen und bei allen drei mit FMF.

**Tab. 11:** Verteilung der Schwangerschaften mit einer Dauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft von ≤ 6 Monate oder >6 Monate in den Erkrankungsgruppen (n=107)

	≤ 6 Monate		> 6 Monate		n ges.
	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	
<b>Kollagenosen</b>	43	67,2%	21	32,8%	64
<b>Vaskulitiden</b>	4	66,7%	2	33,3%	6
<b>Gelenkerkrankungen</b>	23	74,2%	8	25,8%	31
<b>FMF</b>	-	0,0%	3	100,0%	3
<b>Gesamt</b>	70	67,3%	34	32,7%	104

### 3.3.5 Geplante Schwangerschaft und Beratung

Bei 92 Schwangerschaften (86,0%) handelte es sich um eine geplante Schwangerschaft. In 14,0% der Fälle (15 Schwangerschaften) gaben die Patientinnen eine ungeplante Konzeption an. In etwa bei zwei Drittel der Schwangerschaften (66,4%) ließen sich die Patientinnen im Voraus ärztlich beraten, dementsprechend wurde eine Beratung in etwa einem Drittel (33,6%) der Fälle nicht in Anspruch genommen. Am häufigsten wurden Beratungen von Patientinnen mit Vaskulitiden in Anspruch genommen (85,7%). Patientinnen mit Kollagenosen, Gelenkerkrankungen und FMF ließen sich im Vergleich dazu seltener beraten (64,6%; 65,6%; 66,7%).

### 3.3.6 Remission zum Zeitpunkt der Konzeption

Nur bei sechs (9,2%) von 65 Schwangerschaften bei Kollagenosepatientinnen lag zum Zeitpunkt der Konzeption keine Remission vor. Bei Vaskulitiden waren es prozentual etwas mehr (14,3%). Am höchsten war die Zahl bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen. Bei ihnen lag in etwa einem Drittel der Fälle (34,3%) zum Zeitpunkt der Konzeption keine Remission vor. Bei den Schwangerschaften von FMF Patientinnen befanden sich diese hingegen zum Zeitpunkt der Konzeption alle in Remission.

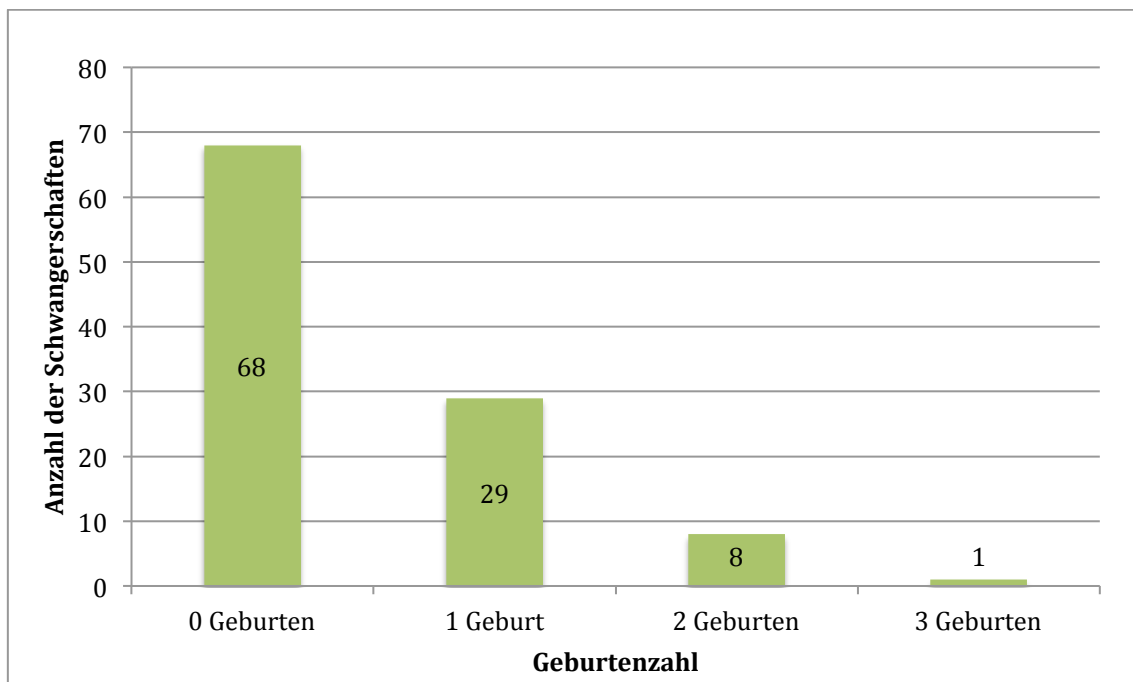
**Tab. 12:** Verteilung der Schwangerschaften mit und ohne Remission zum Beginn der Schwangerschaft in den Erkrankungsgruppen (n=107)

	<b>Keine Remission</b>	<b>Remission</b>	<b>n</b>
<b>Kollagenosen</b>	6	59	65
<b>Vaskulitiden</b>	1	6	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	11	21	32
<b>FMF</b>	-	3	3
<b>Gesamt</b>	18	89	107

### 3.3.7 Vorherige Schwangerschaften

#### 3.3.7.1 Geburten

Wie in Abb. 6 gezeigt, hatten die Patientinnen im Vorfeld von 68 Schwangerschaften noch keine Geburt erlebt und waren damit in der aktuellen Schwangerschaft Erstgebärende. Bei 29 Schwangerschaften wurde eine Geburt im Vorfeld angegeben, bei acht bereits zwei und bei einer Patientin waren drei Geburten im Vorfeld bekannt.



**Abb. 6:** Verteilung der Geburtenzahl (n=106)

### 3.3.7.2 Aborte in der Vorgeschichte

Neunundsiebzig von 107 (73,8%) Schwangerschaften ging kein Abort voraus. Ein Abort im Vorfeld der aktuellen Schwangerschaft wurde in 16 Fällen dokumentiert (15,0%), zwei Aborte in neun (8,4%) und drei Aborte in drei Fällen (2,8%).

**Tab. 13:** Verteilung der Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte in den Erkrankungsgruppen (n=107)

	Anzahl Aborte in Vorgeschichte								n ges.
	0		1		2		3		
	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	
<b>Kollagenosen</b>	48	73,8%	9	13,8%	5	7,7%	3	4,6%	65
<b>Vaskulitiden</b>	4	57,1%	2	28,6%	1	14,3%	-	0,0%	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	26	81,3%	4	12,5%	2	6,3%	-	0,0%	32
<b>FMF</b>	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	-	0,0%	3
<b>Gesamt</b>	79	73,8%	16	15,0%	9	8,4%	3	2,8%	107

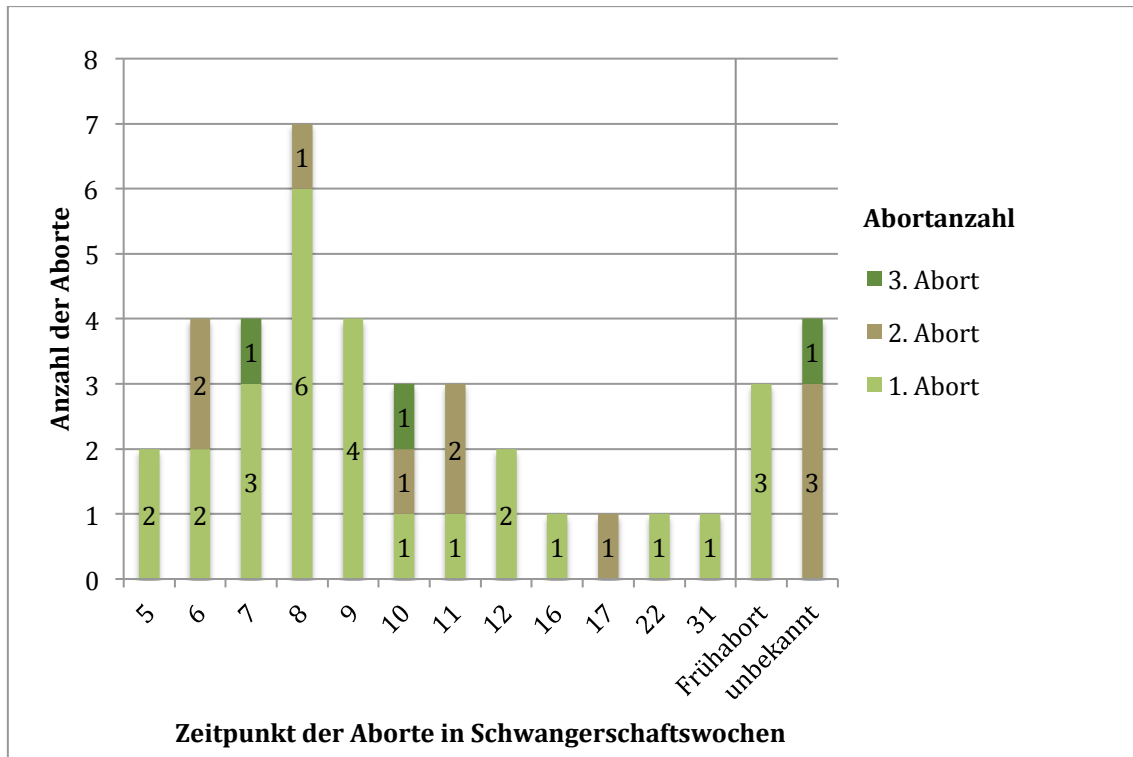
Drei Aborte traten nur bei Schwangerschaften von Patientinnen mit Kollagenosen auf und machten hier einen Anteil von 4,6% aus. Den meisten Schwangerschaften von Kollagenosepatientinnen ging allerdings kein Abort voraus (73,8%), in 13,8% der Fälle ein Abort und in 7,7% zwei Aborte.

Bei den Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen war die Verteilung ähnlich, bis auf die Tatsache, dass es keine Schwangerschaft gab, der drei Aborte voraus gingen. Keinen Abort hatten 81,3%, einen 12,5% und zwei Aborte 6,3%.

Schwangerschaften von Vaskulitispatientinnen ging in 57,1% kein Abort voraus, ein Abort in 28,6% und zwei in 14,3% der Fälle. Nur ein Drittel der Patientinnen mit FMF hatten keinen Abort vor der aktuellen Schwangerschaft. Ebenfalls zu jeweils einem Drittel traten ein bzw. zwei Aborte auf.

### 3.3.7.3 Zeitpunkt der Aborte in der Vorgeschichte

Insgesamt lässt sich sagen, dass es 30 Aborte (75,0%) vor der 12. SSW und fünf zwischen der 12. SSW und 24. SSW (12,5%) gab. Ein Abort nach der 24. SSW wurde als Totgeburt gewertet und trat in einem Fall auf (2,5%). Bei vier Aborten in der Vorgeschichte gab es keine Angaben zur SSW (10,0%).

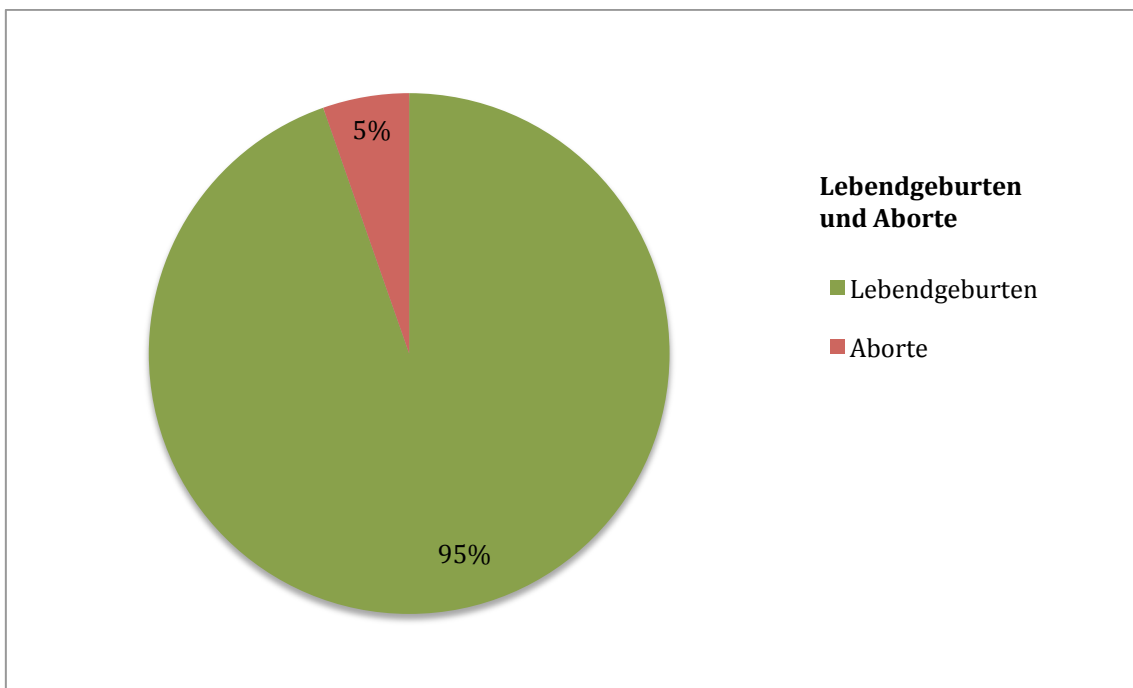


**Abb. 7:** Verteilung der Zeitpunkte (in Schwangerschaftswochen) der Abort nach Abortanzahl (n=40)

### 3.4 Schwangerschafts-Ergebnisse/Kinder

#### 3.4.1 Übersicht

Es zeigte sich eine Lebendgeburtenrate von 94,6% (n=106). Bei vier Schwangerschaften handelte es sich um eine Zwillings- und bei einer um eine Drillingschwangerschaft. Sechs Kinder verstarben. Somit lag die Abortrate bei 5,4%.



**Abb. 8:** Anzahl der lebend geborenen Kindern und Aborte (n=112)

Von 70 Kinder der Kollagenosepatientinnen wurden 92,9% lebend geboren, bei Patientinnen mit Gelenkerkrankungen waren es 96,9% und bei Vaskulitiden und FMF jeweils 100,0%. Das ergibt eine Abortrate von 7,1% bei Kollagenosen, 3,1% bei Gelenkerkrankungen und 0% bei Vaskulitiden und FMF.

**Tab. 14:** Verteilung der Kinder in den Erkrankungsgruppen

	Lebendgeburten	Aborte	n
<b>Kollagenosen</b>	65	5	70
<b>Vaskulitiden</b>	7	-	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	31	1	32
<b>FMF</b>	3	-	3
<b>Gesamt</b>	106	6	112

### 3.4.2 Entbindungszeitpunkt

#### 3.4.2.1 Übersicht

Die exakte Entbindungswoche war, wie in Abb. 9 dargestellt, bei 102 Kindern bekannt. Die meisten Kinder wurden in der 39. SSW geboren und der Median der Entbindungswoche lag in der 38. SSW. Die früheste Entbindung erfolgte in der 26. SSW, die späteste in der 42. SSW.

#### 3.4.2.2 Nach Erkrankungsgruppen

Vor Vollendung der 37. SSW kamen zwei Kinder von Vaskulitispatientinnen zur Welt, drei mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, davon zwei aus der Gruppe der SpA, und 23 Kinder von Patientinnen mit Kollagenosen.

Nach der 37. SSW wurden jeweils drei Kinder von FMF und Vaskulitispatientinnen entbunden. Aus der Gruppe der Gelenkerkrankungen waren es insgesamt 26 Kinder, davon 13 aus der Gruppe der SpA. Zweiundvierzig Kinder von Kollagenosepatientinnen wurden nach der 37.SSW geboren.

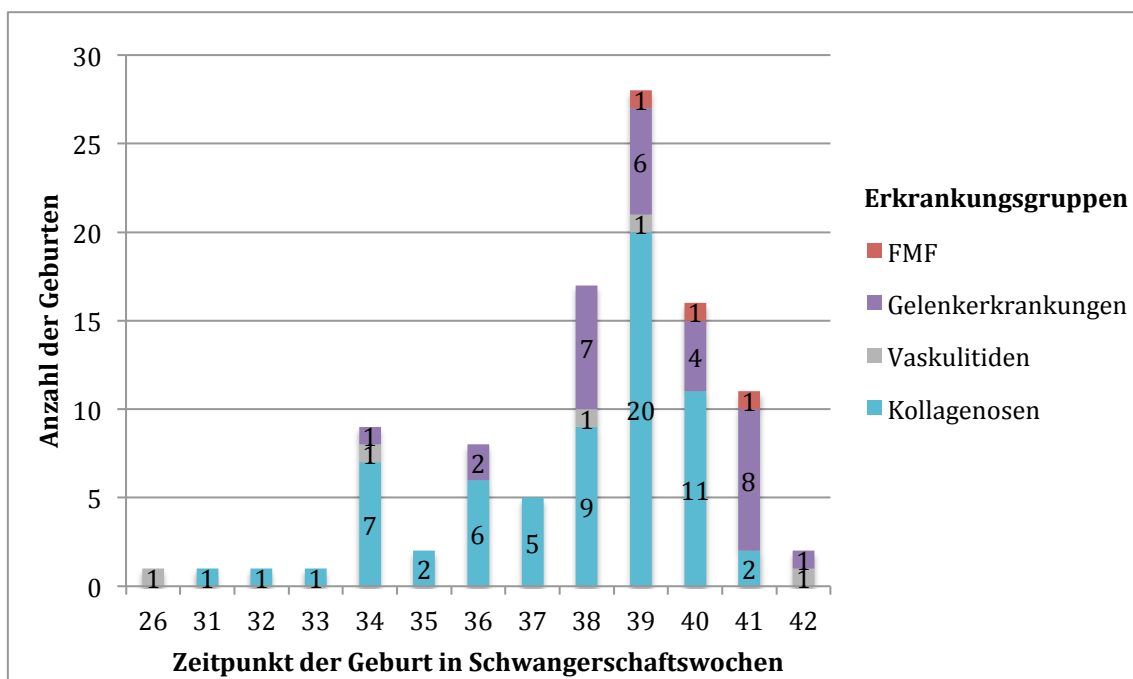
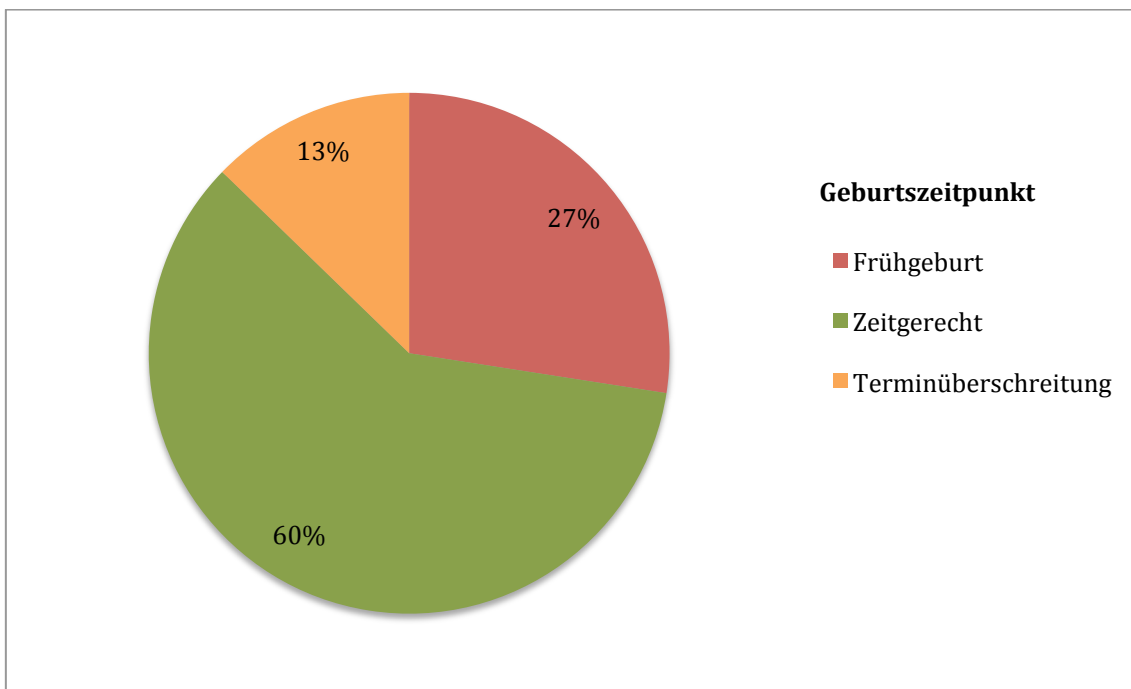


Abb. 9: Verteilung des Entbindungszeitpunkts in den Erkrankungsgruppen (n=102)



### 3.4.2.3 Geburten im Verhältnis zum errechneten Termin

Die meisten Kinder (59,8%) wurden zeitgerecht geboren. Dies waren 40 Kinder von Patientinnen aus der Gruppe der Kollagenosen (65,6%), zwei aus der Gruppe der Vaskulitiden (3,3%), 17 aus der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen (27,9%) und zwei von FMF Patientinnen (3,3%). Acht der 17 aus der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen gehörten zu der Untergruppe der SpA (47,1%).

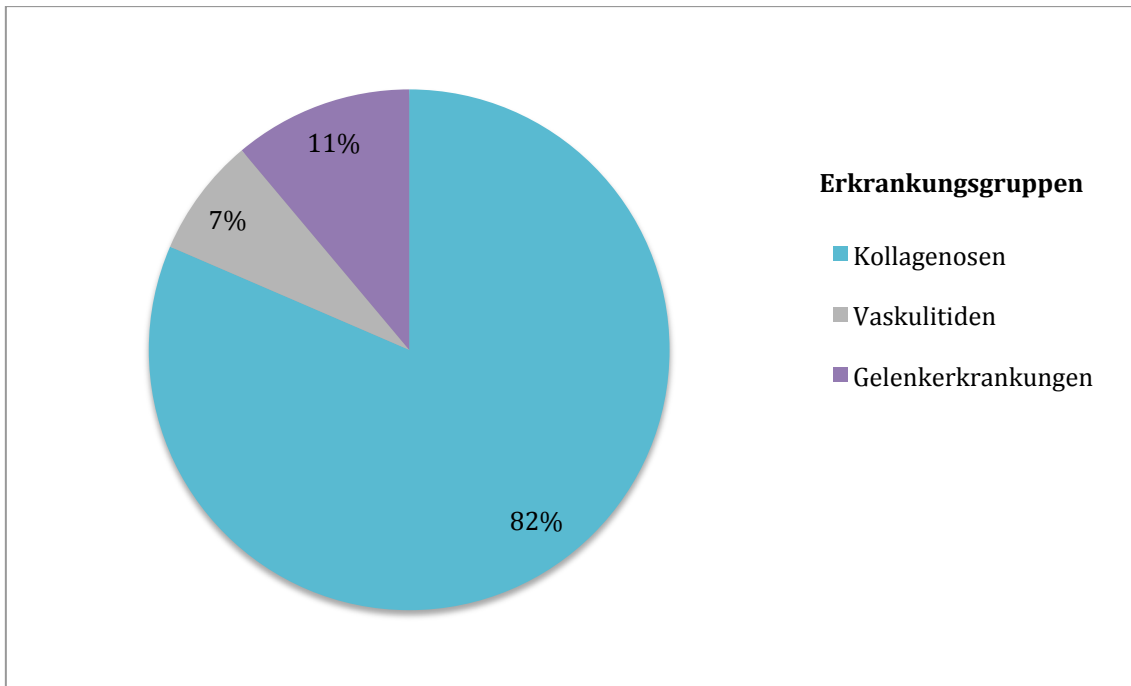


**Abb. 10:** Geburtszeitpunkt im Verhältnis zum errechneten Termin (n=102)

Dreizehn Kinder (12,7%) kamen nach der 41. SSW zur Welt und damit galt der Geburtstermin als überschritten. Dies trat am häufigsten bei Kindern in der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen auf (n=9, 31,0%) auf, davon fünf bei SpA (n=5, 33,3%), außerdem jeweils bei einem Kind aus der Gruppe mit Vaskulitis (20,0%) und FMF (33,3%) und bei zwei Kinder aus der Kollagenosegruppe (3,1%).

### Frühgeburten

Zu den Frühgeborenen zählten 28 Kinder (27,5%), davon 23 (82,1%) Kinder von Kollagenosepatientinnen, zwei von Patientinnen mit einer Vaskulitis (7,1%) und drei von Patientinnen mit Gelenkerkrankungen (10,7%), davon zwei mit SpA (66,7%).



**Abb. 11:** Verteilung der Frühgeburten in den Erkrankungsgruppen (n=28)

Betrachtet man jedoch den Anteil der Frühgeburten im Vergleich zu den Geburten in einer Erkrankungsgruppe, so kamen 35,4% der Kinder von Patientinnen mit einer Kollagenose als Frühgeburt zur Welt. Bei den Vaskulitiden waren zwei von fünf Kindern (40,0%) frühgeboren. In der Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen lag der Wert mit 10,3% und bei SpA mit 13,3%, deutlich niedriger. Kein Kind einer FMF Patientin kam zu früh zur Welt.

Bei einem Neonaten einer Vaskulitispatientin handelte es sich um eine extreme Frühgeburt (25+1. SSW). Die Patientin litt an einem Multiinfarktsyndrom und nahm bis zur Feststellung der Schwangerschaft einen VKA ein, der daraufhin auf Enoxaparin umgestellt wurde. Zudem war die Patientin unter einer Therapie mit AZA.

### 3.4.3 Entbindungsmodus

Von 104 Kindern wurden 46 spontan (44,2%), 36 (34,6%) per primärem und 15 (14,4%) per sekundärem Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Bei keiner Geburt kam eine Geburtszange zum Einsatz, bei sieben Kindern eine Saugglocke (6,7%).

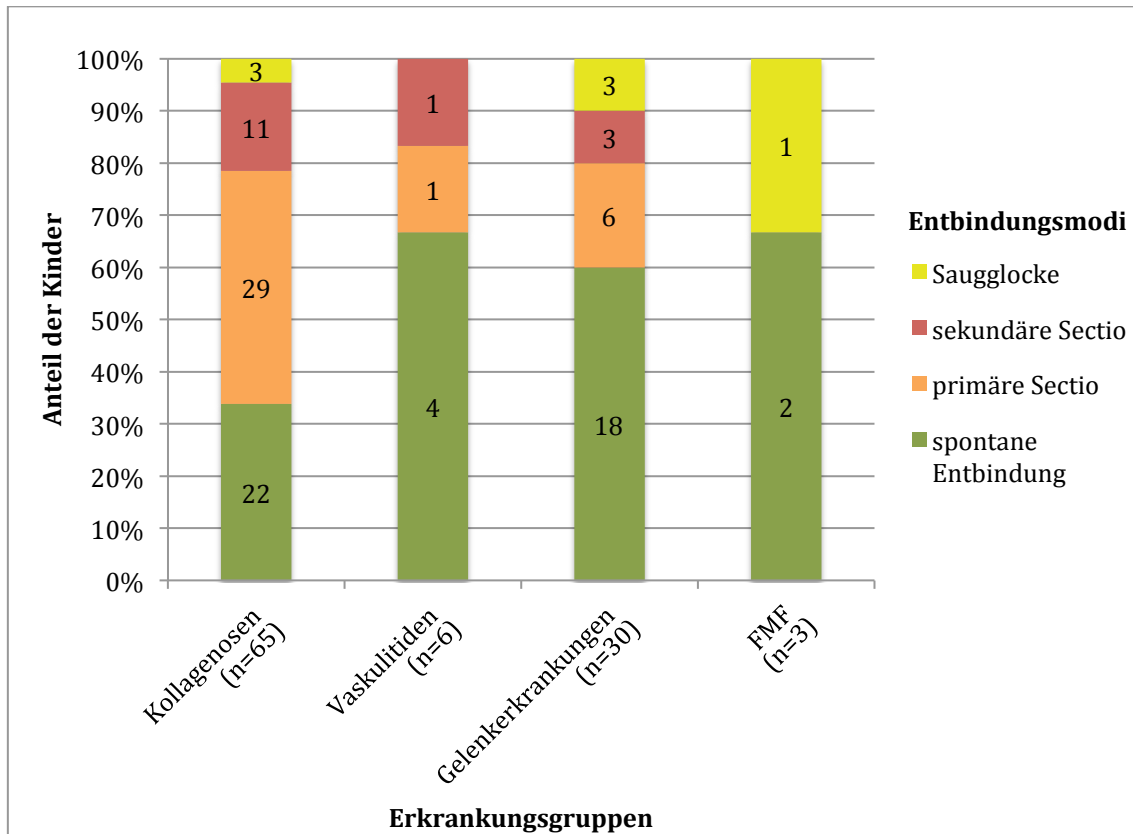


Abb. 12: Verteilung der Entbindungsmodi nach Erkrankungsgruppen (n=104)

Betrachtet man dies differenziert nach Erkrankungsgruppen, dann kamen 33,9% der Kinder von Kollagenosepatientinnen spontan zur Welt, 44,6% per primärer Sectio, 17,0% per sekundärer Sectio und 4,6% mit Hilfe der Saugglocke. Bei den Vaskulitispatientinnen kamen 66,7% der Kinder spontan zur Welt und bei jeweils 16,7% war eine primäre bzw. sekundäre Sectio notwendig.

Bei den Gelenkerkrankungen wurden insgesamt 60% der Kinder spontan zur Welt gebracht, bei den SpA waren es 62,5%. Zwanzig Prozent der Kinder von Patientinnen mit Gelenkerkrankungen wurden per primärem Kaiserschnitt und

10% per sekundärem Kaiserschnitt geboren. Ebenfalls 10% kamen mit Hilfe der Saugglocke zur Welt.

Die Verteilung bei den SpA sah hier nur etwas anders aus (18,8% primäre Sectio und 6,3% sekundäre Sectio). Unter zur Hilfenahme einer Saugglocke kamen 12,5% zur Welt.

Bei den Kindern der FMF Patientinnen gab es keine Geburt per Kaiserschnitt. 66,7% der Geburten waren spontan und 33,3% per Saugglocke.

### 3.4.4 Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Es wurden je 53 Jungen und Mädchen geboren.

### 3.4.5 Biometrische Daten

#### 3.4.5.1 Geburtsgröße

##### *Absolute Größe*

Bei 93 Kindern wurde die Geburtslänge dokumentiert. Das kleinste Kind war 37cm lang (31. SSW) und das größte 56cm (39. SSW). Im Median waren die Kinder bei Geburt 50cm lang.

**Tab. 15:** Verteilung der Geburtsgröße in cm in den Erkrankungsgruppen (n=93)

	Median	Min.	Max.	n
<b>Kollagenosen</b>	49,5	37	56	58
<b>Vaskulitiden</b>	49,5	47	51	4
<b>Gelenkerkrankungen</b>	51	47	56	28
<b>FMF</b>	53	50	55	3
<b>Gesamt</b>	50	37	56	93

Betrachtet man die Größe der Kinder bei Geburt in den einzelnen Erkrankungsgruppen so fällt auf, dass sowohl die Kinder der Kollagenosepatientinnen, als auch die der Vaskulitispatientinnen im Median nur 49,5cm und damit kleiner als die der Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (51cm) oder der FMF Patientinnen (53cm) waren. Da die Größe maßgeblich durch die Entbindungswoche beeinflusst wird, ist an dieser Stelle die Betrachtung der Perzentilen sinnvoll.

### *Größe nach Perzentilen nach Voigt*

Die Größe nach den Perzentilen nach Voigt konnte bei 92 Kindern bestimmt werden. Das kleinste Kind lag auf der 1. Perzentile, das größte auf der 99. Perzentile. Im Median lag die Größe der Kinder bei Geburt auf der 34. Perzentile.

**Tab. 16:** Verteilung der Geburtsgröße nach Perzentilen nach Voigt in den Erkrankungsgruppen (n=92)

	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>n</b>
<b>Kollagenosen</b>	26	1	99	58
<b>Vaskulitiden</b>	30	14	61	4
<b>Gelenkerkrankungen</b>	48	1	97	27
<b>FMF</b>	81	32	90	3
<b>Gesamt</b>	34	1	99	92

Die Kinder der Patientinnen mit Kollagenose waren im Vergleich dazu deutlich kleiner. Hier lag der Median auf der 26. Perzentile. Auch die Größe der Kinder der Patientinnen mit Vaskulitis (30. Perzentile) lag unter dem Median. Kinder der Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung (48. Perzentile) oder FMF (81. Perzentile) waren hingegen größer.

#### **3.4.5.2 Geburtsgewicht**

Bei 102 Kindern wurde das Gewicht nach der Geburt erfasst. Das leichteste Kind wog in der 26. SSW 640g und das schwerste in der 39. SSW 4200g. Der Median des Geburtsgewichts lag bei 2960g.

### 3.4.5.3 Trophik des Kindes

Im Gesamtkollektiv waren 77,0% der Kinder eutroph. Bei den Kindern von Patientinnen mit Vaskulitiden waren es 100,0%, bei Kollagenosen 75,0%, bei entzündlichen Gelenkerkrankungen 71,4% und bei FMF 66,7%.

**Tab. 17:** Verteilung der Trophik der Neugeborenen in den Erkrankungsgruppen (n=100)

	hypotroph	eutroph	hypertroph	n
<b>Kollagenosen</b>	16	48	-	64
<b>Vaskulitiden</b>	-	5	-	5
<b>Gelenkerkrankungen</b>	4	22	2	28
<b>FMF</b>	1	2	-	3
<b>Gesamt</b>	21	77	2	100

Insgesamt waren 21 Kinder, bei denen die Perzentile des Geburtsgewichts bestimmt werden konnte, bei der Geburt hypotroph (21,0%). Aus der Gruppe der Kollagenosepatientinnen waren 16 (25,0%) Kinder bei der Geburt hypotroph. Deutlich weniger waren es bei den Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen (n=4; 14,3%). Ein hypotrophes Neugeborenes wurde in der Patientengruppe mit FMF beobachtet (33,3%). Zwei Kinder (2,0%) kamen als LGA Neonaten (96./95. Perzentile nach Voigt) zur Welt. Beide gehörten zur Gruppe der Kinder von Patientinnen mit Gelenkerkrankungen.

### 3.4.6 APGAR-Score 1/5/10

#### 3.4.6.1 APGAR-Score nach 1min

Bei 88 Kindern war ein APGAR-Score eine Minute nach der Geburt bekannt. Bei 74 (84,1%) Kindern lag der Wert bei 7 oder höher. Ein APGAR-Score von 6 oder niedriger lag bei 13 (14,8%) Kindern vor. Im Median lag der APGAR-Score nach einer Minute bei 9.

**Tab. 18:** APGAR-Score nach 1min in den Erkrankungsgruppen (n=88)

	APGAR-Score nach 1min								n
	2	3	4	6	7	8	9	10	
<b>Kollagenosen</b>	2	1	1	7	3	13	23	7	57
<b>Vaskulitiden</b>	-	1	-	-	-	-	2	-	3
<b>Gelenkerkrankungen</b>	-	1	-	1	1	4	16	3	26
<b>FMF</b>	-	-	-	-	-	1	-	1	2
<b>Gesamt</b>	2	3	1	8	4	17	39	11	88

Betrachtet man dies für die Erkrankungsgruppen getrennt, so lag der Wert für den APGAR Wert von 6 oder kleiner bei den Kollagenosen bei 19,3% und bei Vaskulitiden bei 33,3%. Dies war auch bei zwei Kindern (7,7%) aus der Gruppe der Gelenkerkrankungen der Fall. Beide Fälle traten in der Untergruppe der SpA auf und machten dort 14,3% aus. Bei FMF Patientinnen gab es kein Kind mit einem APGAR-Score unter 8.

### 3.4.6.2 APGAR-Score nach 5 min

Auch der APGAR-Score nach 5min nach Geburt wurde bei 88 Kindern erfasst. Alle Kinder verbesserten sich im Vergleich zum APGAR-Score bei 1min. Nur bei einem Kind (1,1%) einer Patientin mit SpA, mit einem APGAR-Score von 3 in der ersten Minute, verbesserte sich der Wert auf 6 und blieb damit unter 7. Im Median lag der APGAR Wert bei Kollagenosepatientinnen weiterhin bei 9, bei allen anderen Erkrankungsgruppen bei 10.

**Tab. 19:** APGAR-Score nach 5min in den Erkrankungsgruppen (n=88)

	APGAR-Score nach 5min					n
	6	7	8	9	10	
<b>Kollagenosen</b>	-	3	8	21	25	57
<b>Vaskulitiden</b>	-	-	1	-	2	3
<b>Gelenkerkrankungen</b>	1	1	1	4	19	26
<b>FMF</b>	-	-	-	-	2	2
<b>Gesamt</b>	1	4	10	25	48	88

### 3.4.6.3 APGAR-Score nach 10 min

Der APGAR-Score nach 10min postpartum wurde bei 87 Kindern erhoben. Im Median lag er bei 10. Alle Werte lagen nun bei 7 oder höher. Der einzige Wert, der bei 7 lag, war der des Kindes, das beim APGAR-Score nach 1min einen Wert von 3 und nach 5min einen Wert von 6 hatte.

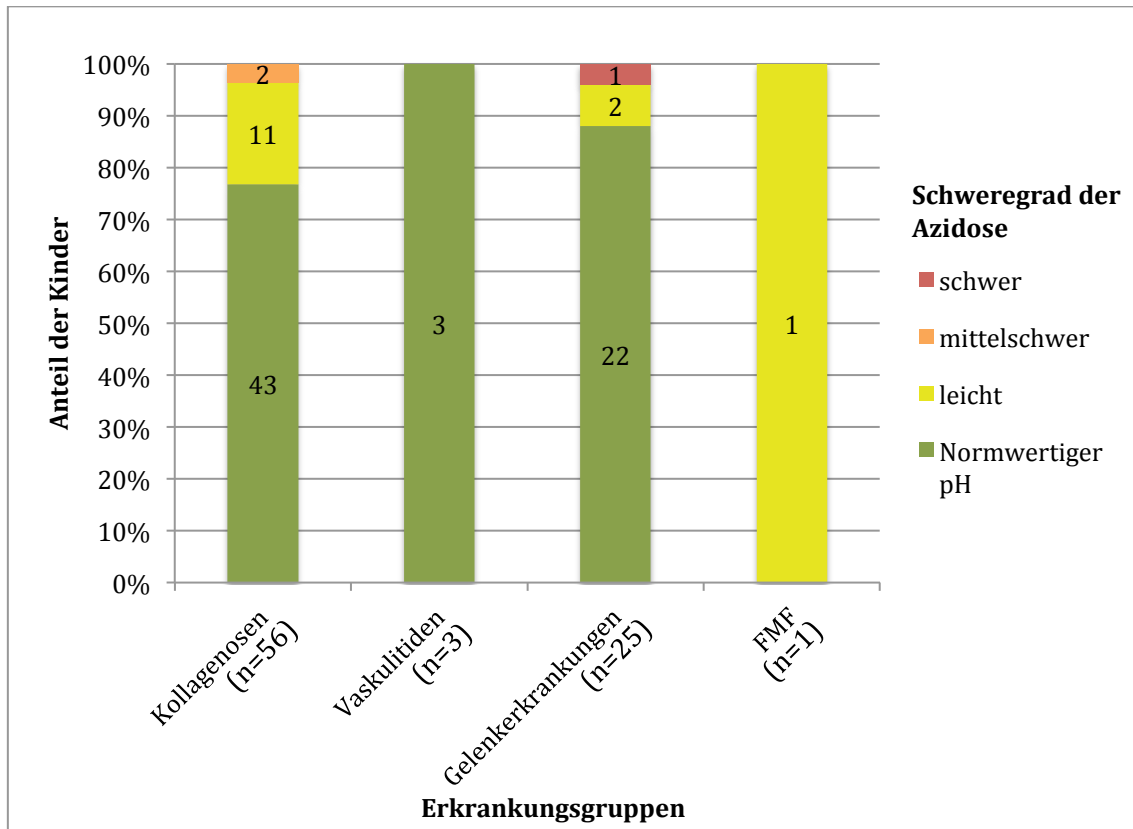
**Tab. 20:** APGAR-Score nach 10min in den Erkrankungsgruppen (N=87)

	APGAR-Score nach 10min				n
	7	8	9	10	
<b>Kollagenosen</b>	-	2	21	33	56
<b>Vaskulitiden</b>	-	1	-	2	3
<b>Gelenkerkrankungen</b>	1	1	4	20	26
<b>FMF</b>	-	-	-	2	2
<b>Gesamt</b>	1	4	25	57	87



### 3.4.7 pH-Wert des Nabelschnurblutes

Wie in Abb. 13 gezeigt wurde bei 85 Kindern postpartum der pH-Wert des Nabelschnurblutes erfasst. Im Gesamten betrachtet lag der niedrigste pH-Wert bei 6,96, der höchste bei 7,43. Im Median lag der pH-Wert bei 7,3. Bei 80,0% der Kinder war der pH-Wert normwertig.



**Abb. 13:** Anteil und Schwere der Azidosen bei Kindern in den Erkrankungsgruppen (n=85)

Bei 17 der 85 (20,0%) Kinder wurde eine Azidose festgestellt. In 14 Fällen handelte es sich um eine leichte Azidose (82,4%), in zwei Fällen (11,8%) um eine mittelschwere und in einem Fall (5,9%) um eine schwere Azidose.

Keine Azidose betraf Kinder der Gruppe mit Müttern mit Vaskulitis. Mittelschwere Azidosen traten ausschließlich in der Gruppe der Kollagenosen auf. Eine leichte Azidose konnte ebenfalls am häufigsten bei Kindern von Kollagenosepatientinnen beobachtet werden (elf Kinder). Zwei Kinder der Gruppe der Gelenkerkrankungen und ein Kind einer Patientin mit FMF wiesen ebenfalls eine leichte Azidose auf. Die schwere Azidose trat bei einem Kind einer Patientin mit

Gelenkerkrankung auf. Hier wurde ein pH-Wert von 6.96 gemessen. Es handelte sich hierbei um einen hypotrophen Zwilling, der mit einem APGAR-Score nach 1min, 5min und 10min von 3, 6 und 7 zur Welt kam. Weitere Komplikationen im Verlauf sind nicht bekannt.

### **3.4.8 Sonstige Auffälligkeiten bei lebend geborenen Kindern**

#### **3.4.8.1 Übersicht**

Insgesamt wurde in 67 von 106 Fällen (63,2%) keine Komplikation dokumentiert. Bei 39 lebend geborenen Kindern konnte eine Komplikation festgestellt werden (36,8%), wobei auch mehrere Komplikationen bei einem Kind auftreten konnten.

Eine Plazentainsuffizienz betraf sechs Kinder, wobei es sich in einem Fall um Zwillinge handelte. Eine Plazentainsuffizienz trat immer in Kombination mit einer anderen kindlichen Komplikation auf. So war bei einem Kind beispielsweise zusätzlich ein Oligohydramnion festgestellt worden.

Ein hypotrophes Neugeborenes konnte die Körpertemperatur nicht stabil halten und benötigte eine Magensonde. Bei einem weiteren hypotrophen Feten traten ab der 38. SSW Herzrhythmusstörungen auf.

In fünf Fällen konnten fetale Fehlbildungen festgestellt werden: Bei einem Kind wurde eine Hepatoomphalozele diagnostiziert. Ein weiteres Kind litt an einer Zwerchfellhernie, die operativ verschlossen werden musste. In einem Fall wurde eine Os sacrum Agenesie festgestellt, hierbei lag keine Meningozele vor. Ein weiteres Kind litt an einer Wachstumsretardierung bei einem komplizierten Fehlbildungssyndrom aus dem neuromuskulären Formenkreis. Zusätzlich wurde ein Polyhydramnion beobachtet, was sich bei Geburt mit vorzeitiger Plazentalösung als Anhydramnion zeigte. Dieses Kind verstarb kurze Zeit postpartum. Außerdem verstarb ein Kind mit CHB und zusätzlich bestehender Pulmonalstenose bei der OP.

Bei zwei Feten konnte postpartum eine Hypoglykämie festgestellt werden. Bei beiden Kindern fand in der Schwangerschaft aufgrund eines Schubs der Mutter eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis statt. In einem Fall wurde die Dosis über

zwei Tage von 10mg auf 30mg gesteigert, anschließend auf Ausgangsniveau eingestellt. Bei dieser Patientin wurde bei Schwangerschaftseintritt die Therapie mit SSZ beendet. Im zweiten Fall fand in der 25. SSW eine kurzfristige Erhöhung von 5mg auf 25mg Prednisolon statt. Beide Patientinnen nahmen zudem ein NSAR bei Bedarf ein.

Bei vier Kindern waren nach der Geburt Adaptationsprobleme beschrieben. In einem dieser Fälle traten eine pathologische Kardiotokographie (CTG) und auskultatorisch reduzierte kindliche Herztöne auf, was zu einer sekundären Sectio führte. Das Neugeborene wurde postpartum auf die neonatologische Station verlegt.

In drei Fällen konnte eine Neugeboreneninfektion beobachtet werden. In einem Fall handelte es sich um eine postpartale Virusinfektion. Bei einem Neugeborenen mit Adaptationsproblemen konnte ebenfalls eine Infektion festgestellt werden. Aufgrund einer Infektion bei einem Neugeborenen war eine Antibiotikatherapie notwendig. Bei einer Patientin mit FMF war in der 17.SSW die Therapie mit HCQ aufgrund von positiven anti-SSA AK eingeleitet worden. Eine weitere mit SLE und sek. APS erhielt ebenfalls HCQ. Bei einer dritten Patientin, welche an SpA litt, wurde bei Schwangerschaftseintritt die Therapie mit ADA beendet und aufgrund starker Schmerzen im ISG während der Schwangerschaft eine steroidhaltige Infiltration durchgeführt. Es ist in keinem dieser Fälle davon auszugehen, dass die Medikation zur Infektion führte.

Bei einem Kind lag ein CHB vor. Dieses Kind kam mit einem Hydrops und einem atrioventrikulären Block (AV-Block) Grad III zur Welt. Der AV-Block war in der 19+3. SSW diagnostiziert worden. Die Mutter litt unter einem SS mit positiven AK Titern für ANA und SSA/SSB, sowie Nachweis eines RF und LA. In der 7. SSW wies die Patientin eine deutliche Krankheitsaktivität an den Gelenken der oberen Extremität auf, die sich bis zur 14. SSW steigerten und eine Erhöhung der Prednisolondosis auf 30mg täglich notwendig machten. Außerdem erfolgte eine Therapie mit Chloroquin (CQ). In der Schwangerschaft bestand ein Gestationsdiabetes sowie rezidivierende Pyelonephritiden. Auch war in der Vorgeschichte der Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis geäußert worden.

Ein weiteres Neugeborenes mit Verdacht auf einen NLE wies postnatal leichte Flecken der Haut auf, die jedoch nicht eindeutig waren. Die Mutter dieses Kindes litt ebenfalls an einem SS, hatte positive Antikörper gegen SSA und SSB, sowie RF. Bei der Mutter traten in der Schwangerschaft sonst keine Komplikationen auf und es waren keine Besonderheiten bekannt. Die Patientin wies während der gesamten Schwangerschaft keine Zeichen einer Krankheitsaktivität auf und nahm neben 200mg HCQ, Magnesium, Folsäure und Eisen keine weiteren Medikamente ein.

#### **3.4.8.2 Nach Erkrankungsgruppen**

Betrachtet man die Komplikationsraten der einzelnen Erkrankungsgruppen, so zeigt sich, dass 28 von 65, also 43,1% der Kinder von Kollagenosepatientinnen an einer Komplikation litten. Bei Kindern von Patientinnen mit FMF lag die Komplikationsrate bei 33,3%, die von Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen bei 29,0%. In der Untergruppe der SpA lag die kindliche Komplikationsrate bei 25,0%. Kinder von Vaskulitispatientinnen litten in 14,3% unter einer Komplikation.

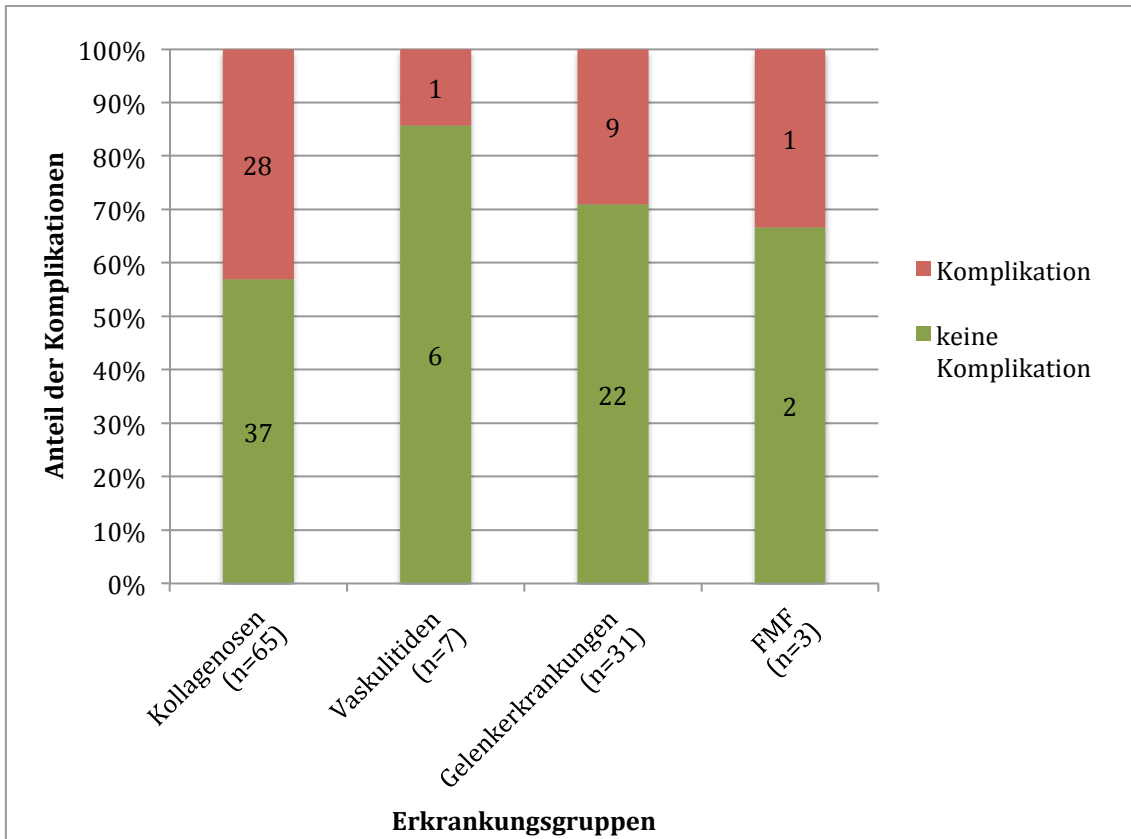


Abb. 14: Auftrittshäufigkeit von kindlichen Komplikationen in den Erkrankungsgruppen (n=106)

### 3.4.8.3 Bei Mehrlingsschwangerschaften

Elf Kinder kamen bei einer Mehrlingsschwangerschaft zur Welt. Neun waren Kinder von Müttern mit SLE und zwei von einer Mutter mit SpA. Von ihnen litten sechs an einer Komplikation und bei fünf Kindern wurde keine Komplikation dokumentiert. Hierbei handelte es sich in allen sechs Fällen um SGA Neonaten. In einer Zwillingsschwangerschaft und damit bei zwei Kindern, lag zusätzlich eine Plazentainsuffizienz vor.

## 3.5 Komplikationen/Besonderheiten in der Schwangerschaft

### 3.5.1 Übersicht

Insgesamt konnte bei 61/107 Schwangerschaften (57,0%) mindestens eine Komplikation bei der Mutter beobachtet werden. In den restlichen 46 (43,0%) Schwangerschaften wurde keine Komplikation bei der Mutter dokumentiert.

Bei den Komplikationen wurde unterschieden zwischen:

1. Hypertonus (n=8)
2. Gestationsdiabetes (n=6)
3. HELLP, Präeklampsie, Eklampsie (n=6)
4. Schub (n=48)
5. Andere Komplikationen (n=11)

### 3.5.2 Nach Erkrankungsgruppen

#### 3.5.2.1 Übersicht

Komplikationen traten in 33 der 65 (50,8%) Schwangerschaften von Kollagenosepatientinnen, in drei der sieben Schwangerschaften (42,9%) von Patientinnen mit Vaskulitis, in 24 von 30 (71,9%) Schwangerschaften von Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen und in zwei von drei (66,7%) Schwangerschaften von Patientinnen mit FMF auf.

**Tab. 21:** Anzahl der Komplikationen der Mütter in den Erkrankungsgruppen

	keine Komplikationen	Komplikationen	n
<b>Kollagenosen</b>	32	33	65
<b>Vaskulitiden</b>	4	3	7
<b>Gelenkerkrankungen</b>	9	23	32
<b>FMF</b>	1	2	3
<b>Gesamt</b>	46	61	107

### 3.5.3 Schwangerschaftskomplikationen

Tab. 22: Übersicht über die Art der Komplikationen der Mütter in den Erkrankungsgruppen

	Spezielle Komplikationen						Andere Komplikationen								n		
	Hypertonus	Diabetes	HELLP Syndrom	(V.a.) Präeklampsie	Eklampsie	Schub	Rezidivierende Pyelonephritiden	Hämaturie	Proteinurie	Glucosurie	Kardiomyopathie	V.a. Schwangeren-Cholestase	Thrombose	Uterusatonie		Insertio velamentosa	Drohende Uterusruptur
<b>Koll.</b>	6	3	1	4	1	25	1	1	1	1	1	1	-	-	1	1	65
<b>Vask.</b>	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7
<b>GE</b>	1	3	-	-	-	19	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	32
<b>FMF</b>	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
<b>Ge-samt</b>	8	7	1	4	1	48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	107

Koll.: Kollagenosen; Vask.: Vaskulitiden; GE: Gelenkerkrankungen

#### Hypertonus

Bei insgesamt zehn der 107 (9,3%) Schwangerschaften konnte ein arterieller Hypertonus dokumentiert werden. Sieben Mal wurde dieser neu diagnostiziert. Bei drei Patientinnen war schon vor der Schwangerschaft eine arterielle Hypertonie bekannt. Eine der Patientin litt an einer undifferenzierten Kollagenose und eine weitere an einem SLE. Die dritte Patientin litt an einem SLE mit sek. APS. Nur ihre Blutdruckwerte verschlechterten sich ab der 12. SSW. Da nur ein neu aufgetretener oder sich verschlechternder Hypertonus als Komplikation gewertet wurde, galten nur ihre Werte als komplikativ. Folglich trat in 7,5% (n=8) der Schwangerschaften ein als Komplikation gewerteter Hypertonus auf.

Eine der sieben Patientinnen mit neu diagnostiziertem Hypertonus litt an einer SpA. Bei ihr wurde der Hypertonus erst am Ende der Schwangerschaft diagnostiziert. Das gleiche gilt für eine Patientin mit prim. APS, bei der es zum Ende der Schwangerschaft zu leicht erhöhten Blutdruckwerten und Transaminasenerhöhung kam. Sie hatte in der vorherigen Schwangerschaft eine Präeklampsie, die sich in der aktuellen Schwangerschaft jedoch nicht zeigte. Je eine Patientin mit

SSc und FMF gaben eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie im Laufe der Schwangerschaft an. Diese konnte ebenfalls bei zwei Patientinnen mit SLE festgestellt werden, wobei sie bei einer Patientin ab der 30. SSW und bei der anderen ab der 36. SSW auffiel. Zudem konnte in einer Schwangerschaft einer Patientin mit und. Kollagenose ab der 34. SSW eine neuauftretene arterielle Hypertonie beobachtet werden.

Insgesamt nahmen drei der acht Patientinnen (37,5%) während der Schwangerschaft ein Steroid ein. Nur bei einer Patientin war eine kurzfristige Dosiserhöhung auf 10mg Prednisolon notwendig, bei einer weiteren eine erneute Anhebung der Dosis auf 5mg, nachdem diese zuvor auf 2mg gesenkt wurde.

#### *Gestationsdiabetes*

Bei sechs Schwangerschaften (5,6%) konnte ein Gestationsdiabetes festgestellt werden. Dabei litten drei der Patientinnen an einem SS, zwei an einer entzündlichen Gelenkerkrankung und eine an FMF.

Bei drei der sechs Patientinnen (50,0%) war eine Steroidtherapie notwendig, wobei diese bei allen in der Schwangerschaft angepasst werden musste. Bei einer Patientin mit RA/JIA kam es zu einem Schub, der den Beginn einer Therapie mit 20mg Prednisolon ab der 20.SSW notwendig machte, welches sich dann jedoch auf 7,5mg reduzieren ließ. Bei einer anderen Patientin mit SS erfolgte aufgrund eines Schubs eine kurzfristige Dosiserhöhung von 5mg auf 15mg. Eine weitere Patientin mit SS konnte die Dosis zu Beginn der Schwangerschaft von 30mg auf 10mg senken, woraufhin es jedoch in der 14.SSW zu deutlichen Gelenkbeschwerden kam und eine Dosissteigerung notwendig wurde.

#### *HELLP/Präeklampsie/Eklampsie*

Insgesamt traten in sechs der 107 (5,6%) Schwangerschaften, alle bei Patientinnen mit Kollagenosen, ein HELLP Syndrom, eine Präeklampsie oder eine Eklampsie auf. Eine Patientin mit undifferenzierter Kollagenose litt an einem HELLP Syndrom (0,9%). Sie zeigte eine Proteinurie, Thrombozytopenie und Ödeme. Bei vier Patientinnen (3,7%), davon zwei mit SLE und je eine mit undif-

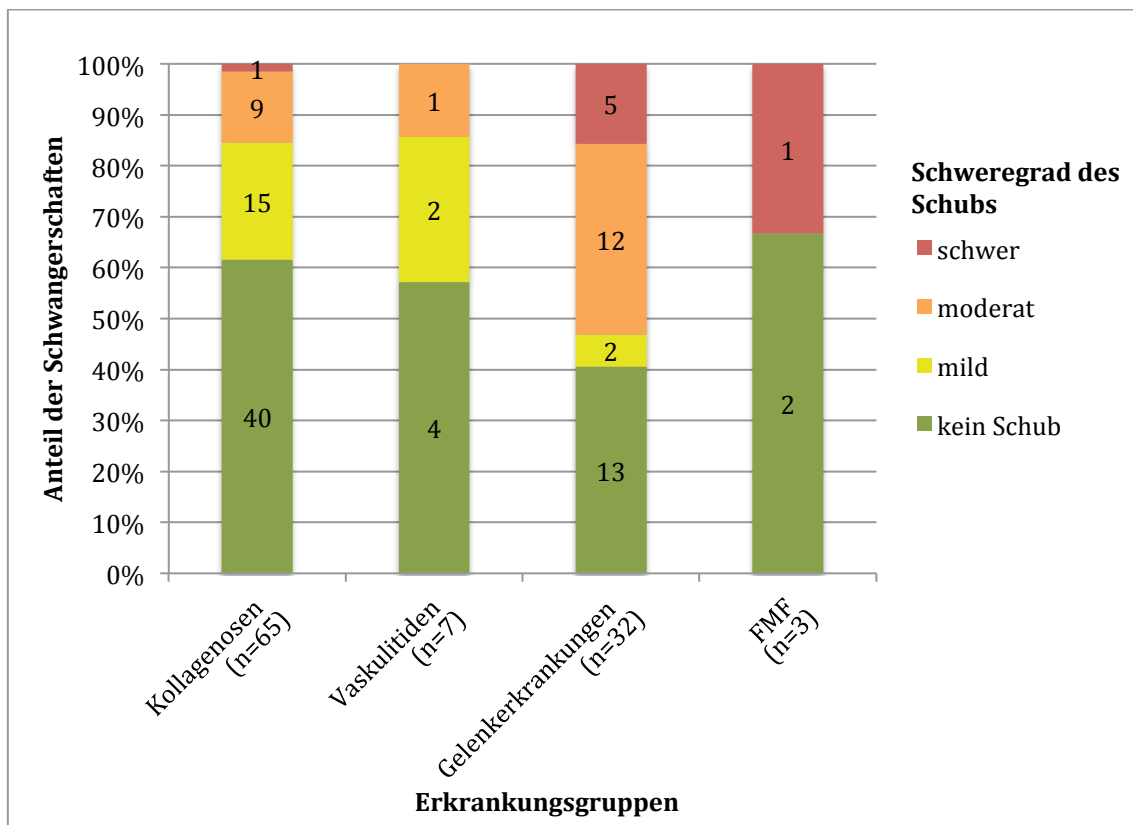


ferenzierter Kollagenose und SSc wurde eine Präeklampsie dokumentiert. Eine Besonderheit war, dass es sich bei einer der Schwangerschaften einer SLE Patientin um eine Zwillingschwangerschaft handelte.

Außerdem litt eine (0,9%) Patientin mit SSc unter einer Eklampsie mit zusätzlichem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES).

### Schübe

In 55,1% (n=59) der Schwangerschaften trat kein Schub auf. Folglich kam es in 48 Schwangerschaften (44,9%) zu einem Schub der Grunderkrankung während der Schwangerschaft. Bei diesen handelte es sich in 39,6% um einen leichten, bei 45,8% um einen mittelschweren und bei 14,6% um einen schweren Schub.



**Abb. 15:** Anteil und Schweregrad der Schübe in den Erkrankungsgruppen (n=107)

In 40 der 65 Schwangerschaften bei Kollagenosepatientinnen kam es zu keinem Schub (61,5%). In den 25 (38,5%) Fällen, in denen es zu einem Schub während der Schwangerschaft kam, handelte es sich in 15 (60,0%) um einen

leichten Schub, in neun Fällen (36,0%) um einen mittelschweren Schub und in einem Fall um einen schweren Schub (4,0%).

In 13 der 32 Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen trat kein Schub (40,6%) auf. Bei den 19 Schwangerschaften (59,4%) mit Schüben, handelte es sich bei zwei um einen milden Schub (10,5%), bei 12 um einen mittelschweren Schub (63,2%) und bei fünf um einen schweren Schub (26,3%). Bei 10 der 19 Schwangerschaften (52,6%) handelte es sich um Patientinnen aus der Untergruppe der SpA. Das heißt, dass in 10 von 15 Schwangerschaften (66,7%) von Patientinnen mit SpA Schübe auftraten. Bei ihnen traten vier der fünf schweren Schübe auf (80,0%).

Bei den Vaskulitiden ist es in vier der sieben Schwangerschaften zu keinem Schub (57,1%) gekommen. Zwei der insgesamt drei Patientinnen (42,9%) mit Schüben, hatten nur einen milden (66,7%) und eine einen mittelschweren Schub (33,3%).

Nur eine der FMF Patientinnen hatte in einer Schwangerschaft einen Schub (33,3%), dieser fiel schwer aus.

#### *Andere Komplikationen*

Insgesamt konnten elf andere, nicht spezielle Komplikationen für die Mutter beobachtet werden.

Eine Patientin mit SS litt an rezidivierenden Pyelonephritiden. In der Schwangerschaft einer SLE Patientin traten Hämaturie und Proteinurie auf, bei einer weiteren Glykosurie. Eine Patientin mit SLE erkrankte an einer peripartalen Kardiomyopathie mit neu diagnostizierter Mitralklappeninsuffizienz Grad II. Bei einer Patientin mit RA/JIA kam es postpartal zu einer Uterusatonie. Eine weitere Patientin litt an einer postpartalen Muskelvenenthrombose. Bei einer Schwangeren mit SLE und sek. APS bestand der Verdacht auf eine Schwangerschaftscholestase. Zudem kam es in einer Zwillingsschwangerschaft einer Patientin mit SLE zu einer Insertio velamentosa. In zwei Schwangerschaften kam es zu einer drohenden Uterusruptur.

### **3.5.4 Besonderheiten**

#### *Komplementverbrauch*

Bei insgesamt 16 der 65 Schwangerschaften aus der Gruppe der Kollagenosen (24,6%) konnte ein Komplementverbrauch festgestellt werden. Elf SLE Patientinnen hatten einen Komplementabfall. Wobei zwei Patientinnen in je zwei Schwangerschaften betreut wurden. Bei beiden wurden in beiden Schwangerschaften pathologische Komplementwerte gemessen. Bei einer dieser Patientinnen kam es in beiden Schwangerschaften weder zu kindlichen noch zu mütterlichen Komplikationen. Bei der anderen Patientin endete eine Schwangerschaft im Abort, während in der anderen Schwangerschaft der Verdacht einer Schwangerschaftscholestase bestand. Kindliche Komplikationen traten nicht auf. Insgesamt traten somit in 13 der 30 (43,3%) Schwangerschaften von SLE Patientinnen pathologische C3/C4 Werten auf.

Eine Patientin mit SSc und zwei mit Sharp-Syndrom hatten in einer Schwangerschaft ebenfalls verringerte Komplementfaktorwerte.

#### *Andere Besonderheiten*

Bei acht Schwangerschaften kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, darunter bei sieben Kollagenosepatientinnen und einer Patientin mit Vaskulitis. Zudem trat in einem Fall eine vorzeitige Wehentätigkeit auf.

## 3.6 Medikamente

### 3.6.1 Übersicht

Die in der Tab. 23 verzeichneten Medikamente wurden während der Schwangerschaft mindestens einmal eingenommen.

Tab. 23: Medikamenteneinnahme in den Erkrankungsgruppen

	Kollagenosen	Vaskulitiden	Gelenkerkrankungen	FMF	n
Prednison-Derivat	28	3	17	-	48
HCQ/CQ	35	-	1	1	37
ASS	23	-	3	1	27
Niedermolekulares Heparin	19	4	1	1	25
AZA	11	2	-	-	13
SSZ	-	-	7	-	7
Colchicin	-	1	2	2	5
ADA	-	-	4	-	4
VKA	2	1	-	-	3
CZP	-	-	3	-	3
Cyclosporin A	1	2	-	-	3
LEF	1	-	-	-	1
MTX	-	-	1	-	1
Infliximab	-	-	1	-	1
ABA	-	-	1	-	1
TCZ	-	-	1	-	1
Rivaroxaban	1	-	-	-	1
<b>Gesamt</b>	<b>65</b>	<b>7</b>	<b>32</b>	<b>3</b>	<b>107</b>

ASS: Acetylsalicylsäure; HCQ/CQ: Hydroxychloroquin/Chloroquin, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, AZA: Azathioprin, SSZ: Sulfasalazin, CZP: Certolizumab pegol, ADA: Adalimumab, ABA: Abatacept, TCZ: Tocilizumab, VKA: Vitamin-K-Antagonist

#### Therapie während der Schwangerschaft

Ein Prednison-Derivat, meist Prednisolon (93,8%), wurde in 48 (44,9%) Schwangerschaften eingesetzt.

In vier Schwangerschaften von Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen wurde ADA eingenommen (12,5%). Alle Kinder kamen gesund zur Welt. Bei einer Entbindung handelte es sich um eine Frühgeburt in der 36. SSW (Größe: 47cm; Gewicht: 2790g).

In einer Schwangerschaft erhielt die Patientin ab der 17. SSW im Rahmen eines Schubs CZP. Das Kind wurde zeitgerecht in der 39. SSW per sekundärer Sectio entbunden. Es wog, bei einer Größe von 51cm, 2880g.

Während einer Schwangerschaft erhielt eine Patientin mit SpA Infliximab. Es traten keine kindlichen Komplikationen auf. Die Entbindung erfolgte in der 38+5. SSW per sekundärer Sectio. Das Kind wog 3600g und hatte eine Größe von 52cm.

#### *Therapie bis zur Feststellung der Schwangerschaft*

Bei einer Schwangerschaft einer Patientin mit Gelenkerkrankung (SAPHO) kam es zur Einnahme von MTX in der Frühschwangerschaft. Bei Feststellung der Schwangerschaft wurde es in der 5. SSW umgehend abgesetzt. Das Kind kam komplikationslos und zeitgerecht (38+2. SSW) zur Welt. Es wog bei Geburt 2900g und hatte eine Größe von 49cm.

Bei einem Kind einer Mutter mit RA/JIA kam es versehentlich zu einer Exposition mit LEF. LEF wurde sofort bei Feststellung der Schwangerschaft beendet und mit Colestyramin ausgewaschen. Beim Kind kam es im Laufe der Schwangerschaft zu keinen Komplikationen. Es wurde in der 38. SSW mit 49cm und 2850g zeitgerecht geboren.

Bei zwei Schwangerschaften mit Patientinnen mit Gelenkerkrankungen wurde nach Feststellung der Schwangerschaft die Therapie mit CZP beendet bzw. auf SSZ umgestellt. Beide Schwangerschaften verliefen komplikationslos.

Eine Patientin mit RA/JIA setzte ihre ABA Therapie bei Feststellung der Schwangerschaft ab. Das Kind kam komplikationslos in der 41. SSW zur Welt. Es hatte ein Gewicht von 3020g und eine Größe von 50cm.

TCZ wurde bei einer Patientin mit RA/JIA bei Feststellung der Schwangerschaft beendet. Das Kind kam in der 33+6. SSW als Frühgeburt per primärer Sectio ohne weitere Komplikationen zur Welt.

Bei drei Kindern kam es zu einer Exposition mit einem VKA in der Frühschwangerschaft. Eine Schwangerschaft einer Patientin mit sek. APS bei SLE endete in der 9. SSW im Abort. Die Mutter wurde zuvor vom VKA auf Dalteparin umgestellt. In der folgenden Schwangerschaft derselben Patientin wurde die Antiko-

agulation bei Feststellung der Schwangerschaft auf Acetylsalicylsäure (ASS) und Dalteparin umgestellt. Das Kind wurde nach Einleitung in der 38+3. SSW zeitgerecht und komplikationslos geboren. Es wog bei einer Größe von 51cm, 3310g. Ein Kind einer Vaskulitispatientin kam, ebenfalls nach Exposition mit einem VKA in der Frühschwangerschaft, als extreme Frühgeburt in der 25+1. SSW aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs zur Welt. Es wog bei Geburt 640g. Die Mutter wurde zunächst auf 0,6mg Enoxaparin umgestellt, ab der 10. SSW jedoch wegen Blutungen auf 0,4mg Enoxaparin reduziert.

Nur in einer Schwangerschaft musste Rivaroxaban ab der 10. SSW bei Feststellung der Schwangerschaft auf ASS (bis zur 32. SSW) und Dalteparin umgestellt werden. Hier kam es in der 30+3. SSW zum vorzeitigen Blasensprung und das Kind kam als Frühgeburt (Größe: 37cm; Gewicht: 1240g) zur Welt. Sonst traten keinen Komplikationen beim Kind auf.

#### *Therapie vor Beginn der Schwangerschaft beendet*

MMF wurde bei nur zwei Patientinnen verabreicht. Dies wurde jedoch bereits bei Kinderwunsch vor der Schwangerschaft abgesetzt, sodass es zu keiner direkten Exposition des Kindes kam. Zwischen Absetzen und Schwangerschaftseintritt vergingen bei einer Patientin etwa 10 Monate, bei der anderen drei. Bei beiden zeigten sich keine kindlichen Komplikationen.

In zwei Schwangerschaften derselben Patientin mit RA/JIA erfolgte eine Gabe von Anakinra vor der Schwangerschaft. Diese wurde bereits bei Kinderwunsch abgesetzt. Eine Schwangerschaft endete im Abort. Das andere Kind kam in der 38. SSW als SGA Neonat (Größe: 49cm; Gewicht: 2570g) zur Welt, war sonst jedoch gesund.

Das Absetzen von Colchicin erfolgte in einem Fall einer FMF Patientin, bei Angst vor Nebenwirkungen ohne Rücksprache mit einem Arzt, durch die Patientin selbst. Die Patientin erlitt während der Schwangerschaft einen Schub ihrer Grunderkrankung mit orogentaler Aphthose, Arthritis beider oberer Sprunggelenke und des linken Talonavikulargelenks. Erfreulicherweise gebar sie einen gesunden Jungen.

Zwei Patientinnen setzten HCQ/CQ selbstständig bzw. auf Rat des Gynäkologen ab. In einem Fall wurde die Therapie bereits in der 12. SSW wieder begonnen, im anderen erst ab der 22. SSW. Beide Kinder kamen zeitgerecht, jedoch hypotroph mit 2790g (39+0. SSW) bzw. 2690g (37. SSW) zur Welt.

### **3.6.2 Nach Erkrankungsgruppen**

#### *Kollagenosen*

Am häufigsten kam HCQ/CQ zum Einsatz. Fünfunddreißig der 65 Patientinnen nahmen HCQ/CQ (53,8%) ein. Prednisolon wurde etwas seltener eingenommen. In etwa der Hälfte (43,1%) der Schwangerschaften, war eine Prednisolontherapie notwendig.

#### *Vaskulitiden*

Ein Prednison-Derivat kam hier in 42,9% der Schwangerschaften zum Einsatz.

#### *Gelenkerkrankungen*

Am häufigsten war der Einsatz von einem NSAR in der Schwangerschaft. Ein Prednison-Derivat wurde ebenfalls sehr häufig eingenommen (53,1%). Seltener hingegen nahmen die Patientinnen in der Schwangerschaft SSZ (18,6%), ADA (12,5%) und Colchicin (6,3%).

#### *FMF*

In zwei Schwangerschaften (66,7%) wurde Colchicin zur Therapie eingesetzt.

### **3.6.3 Medikamente bei Abort**

Bei den sechs Aborten erfolgte nur in einer Schwangerschaft eine Absetzung eines Medikaments bereits bei Kinderwunsch. Dabei handelte es um Anakinra.

Bei Schwangerschaftsfeststellung wurde in einem Fall ein VKA auf Dalteparin umgestellt. Diese Patientin nahm während der Schwangerschaft zusätzlich vier mal täglich 0,5mg Colchicin sowie Ranitidin ein.

Während der Schwangerschaft nahmen drei weitere Patientinnen Prednisolon und AZA ein. In zwei Schwangerschaften wurde ergänzend ein Magenschutz eingenommen (einmal Esomeprazol und einmal Pantoprazol, wobei dieses in der 8. SSW abgesetzt wurde).

Eine Patientin nahm ASS 100mg, HCQ und Diclofenac bei Bedarf, eine weitere nur HCQ ein.

Eine Schwangere wurde ausschließlich mit Ibuprofen bei Bedarf behandelt.



## 3.7 Korrelationen Kinder

### 3.7.1 Komplikationen bei lebend geborenen Kindern und Komplikationen bei der Mutter

Bei Kindern, bei denen es zu einer Komplikation kam, hatten in 64,1% (n=25/39) der Fälle auch die Mütter eine Komplikation. Bei Betrachtung der Kinder mit Fehlbildungen fällt auf, dass zwei Mütter (40,0%) an einem Schwangerschaftsdiabetes litten.

#### 3.7.1.1 Trophikstörung bei Kindern von Müttern mit speziellen Komplikationen

Zwei Kinder von Müttern mit Präeklampsie waren SGA Neonaten. Bei einem der Kinder lag eine Zwillingsschwangerschaft zu Grunde. Ein Kind der sechs Frauen mit einem Gestationsdiabetes war ein SGA Neonat (16,7%). Drei SGA Neonaten waren Kinder von insgesamt zehn Frauen mit Hypertonus in der Schwangerschaft (30,0%). Bei zwei Patientinnen war dieser vorbestehend, verschlechterte sich jedoch bei einer Patientin während der Schwangerschaft. Eine Patientin, bei der die arterielle Hypertonie ab der 36. SSW neu auftrat, entwickelte sich diese im Zuge einer Präeklampsie.

**Tab. 24:** Verteilung von Trophikstörungen bei Präeklampsie, Gestationsdiabetes und Hypertonus

	Präeklampsie	(v.a.) Gestationsdiabetes	Hypertonus	n
<b>SGA</b>	2	1	3	21
<b>LGA</b>	-	-	-	2
<b>Gesamt</b>	3	6	10	23

### 3.7.2 Medikamenteneinfluss auf das Kind

#### 3.7.2.1 Komplikationen und Medikamenteneinnahme

In Tab. 25 wird die Medikamenteneinnahme bei Komplikationen des betrachtet. Dabei wurden die Medikamente, die bei Feststellung der Schwangerschaft umgehend abgesetzt wurden nicht berücksichtigt.

**Tab. 25:** Kindliche Komplikationen und Medikamenteneinnahme

	Abort			Frühgeburt			SGA			n ges.
	Bei Medikamenteneinnahme		Anteil der Aborte	Bei Medikamenteneinnahme		Anteil der Frühgeburten	Bei Medikamenteneinnahme		Anteil der SGA Neonaten	
	n	%		n	%		n	%		
<b>Prednisolon</b>	3	5,9%	50,0%	13	25,5%	46,4%	9	17,6%	42,9%	51
<b>HCQ/CQ</b>	2	4,9%	33,3%	13	31,7%	46,4%	11	26,8%	52,4%	41
<b>NSAR</b>	1	3,4%	16,7%	5	17,2%	17,9%	5	17,2%	23,8%	29
<b>ASS</b>	1	3,6%	16,7%	12	42,9%	42,9%	7	25,0%	33,3%	28
<b>Antikoagulation</b>	1	4,3%	16,7%	6	26,1%	21,4%	6	26,1%	28,6%	23
<b>AZA</b>	3	20,0%	50,0%	7	46,6%	25,0%	2	13,3%	9,5%	15
<b>Colchicin</b>	1	20,0%	16,7%	1	20,0%	3,6%	1	20,0%	4,8%	5
<b>SSZ</b>	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	5
<b>ADA</b>	-	0,0%	0,0%	1	25,0%	3,6%	-	0,0%	0,0%	4
<b>Cyclosporin A</b>	-	0,0%	0,0%	1	33,3%	3,6%	-	0,0%	0,0%	3
<b>CZP</b>	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	1
<b>Infliximab</b>	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	-	0,0%	0,0%	1
<b>Gesamt</b>	6	5,4%		28	27,5%		21	21,0%		112/ 102/ 100

*HCQ/CQ: Hydroxychloroquin/Chloroquin; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; ASS: Acetylsalicylsäure; AZA: Azathioprin, SSZ: Sulfasalazin, ADA: Adalimumab, CZP: Certolizumab pegol*

Auch wenn ein Kausalzusammenhang unwahrscheinlich scheint, fällt insbesondere auf, dass bei den betrachteten kindlichen Komplikationen häufig Prednisolon eingenommen wurde. Bei der Hälfte aller Aborte, bei 46,4% der Frühgeburten und 42,9% der SGA Neonaten war eine Einnahme von Prednisolon notwendig.

Zudem erfolgte häufig eine HCQ/CQ Gabe. Bei einem Drittel der Aborte, 46,4% der Frühgeburten und 52,4% der SGA Neonaten nahm die Mutter in der Schwangerschaft HCQ/CQ ein.

Bei Aborten ist außerdem auffällig, dass in 50% der Fälle AZA eingenommen wurde. Bei anderen Komplikationen fiel keine besondere Häufung einer Therapie mit AZA auf. Jedoch waren 46,6% der Kinder von Frauen unter AZA Therapie Frühgeborene.

### 3.7.2.2 Medikamente bei Fehlbildungen

Wie bereits beschrieben konnte bei fünf Kindern eine Fehlbildung festgestellt werden. In vier Fällen nahmen die Mütter ASS 100mg ein (80,0%), eine Patientin zusätzlich Dalteparin (20,0%). Zwei (40,0%) der Patientinnen nahmen im Laufe der Schwangerschaft Prednisolon mit einer max. Dosis von 30mg. In zwei (40,0%) Schwangerschaften wurde HCQ/CQ eingenommen.

### 3.7.3 Risikofaktoren für einen Abort

Lag keine Remission zum Zeitpunkt der Konzeption vor, so lag das Abortrisiko bei 10,0%. Bei einem Schub der Mutter in der Schwangerschaft lag das Risiko für einen Abort niedriger (3,8%). Ein vorangegangener Abort hatte keinen Einfluss.

Bei positiven Antikörpertitern für anti-SSB AK war das Abortrisiko 10,0%, bei positiven anti-SSA AK, sowie LA und positiven aCL AK je 11,1% und bei anti- $\beta$ 2GP AK bei 0%. Komplementverbrauch in der Schwangerschaft ging mit einer Abortrate von 15,9% einher.

**Tab. 26:** Risikofaktoren für einen Abort

	Abort		n ges.
	n	%	
Vorheriger Abort	-	0,0%	29
Keine Remission bei Konzeption	2	10,0%	20
Schub der Mutter	2	3,8%	53
anti-SSA AK	4	11,1%	36
anti-SSB AK	2	10,0%	20
LA	1	11,1%	9
aCL AK	1	11,1%	9
anti- $\beta$ 2GP AK	-	0,0%	5
Komplementverbrauch	3	15,9%	19
Kollagenosen	5	7,1%	70
<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>5,4%</b>	<b>112</b>

### **3.7.4 Risikofaktoren für Komplikationen bei lebend geborenen Kindern**

#### **3.7.4.1 Übersicht**

Die Frühgeburtsrate lag bei vorausgegangenem Abort bei 31,0%. Lag keine Remission zum Zeitpunkt der Konzeption vor, so lag die Rate bei 44,4%. Bei einem Schub der Mutter während der Schwangerschaft lag die Frühgeburtsrate mit 31,4% in etwa gleich hoch wie bei positiven anti-SSA AK (31,3%) oder positiven anti-SSB AK (33,3%). Bei positivem LA war die Rate mit 50,0% deutlich höher. Die Frühgeburtsrate war bei aCL AK mit 37,5%, bei anti- $\beta$ 2GP AK mit 40,0% im Vergleich zum Gesamtkollektiv und bei Komplementverbrauch in der Schwangerschaft mit 50,0% im Vergleich zur Gruppe der Kollagenosen erhöht. Das SGA/IUGR Rate betrug bei vorherigem Abort 13,8%, bei keiner Remission zum Schwangerschaftseintritt 27,8% und bei einem Schub der Mutter während der Schwangerschaft 21,6%. Bei positiven anti-SSA AK, LA oder aCL AK lag sie bei 25,0%, bei positiven anti-SSB AK etwas höher (33,3%) und bei anti- $\beta$ 2GP AK noch etwas höher (40,0%). Bei Komplementverbrauch betrug die SGA/IUGR Rate 12,5%.

Betrachtet man die Zahl der anderen Komplikationen bei lebendgeborenen Kindern, so ergibt sich eine Komplikationsrate bei vorherigem Abort von 34,5%, bei Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption von 33,3% und von 35,3% bei einem Schub der Mutter während der Schwangerschaft. Bei positiven anti-SSA AK ergab sich eine Komplikationsrate von 43,8%, bei anti-SSB AK und bei LA von je 50,0% und bei anti- $\beta$ 2GP AK von 60,0%. Bei aCL AK war die Komplikationsrate mit 62,5% am höchsten. Lag ein Komplementverbrauch in der Schwangerschaft vor, so lag die Rate der Komplikationen bei 12,5%.

**Tab. 27:** Risikofaktoren für Komplikationen bei lebendgeborenen Kindern

	Frühgeburt		IUGR/SGA		Andere Komplikationen		n ges.
	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	n	% von Gesamt	
<b>Vorheriger Abort</b>	9	31,0%	4	13,8%	10	34,5%	29
<b>Keine Remission bei Konzeption</b>	8	44,4%	5	27,8%	6	33,3%	18
<b>Schub der Mutter</b>	16	31,4%	11	21,6%	18	35,3%	51
<b>anti-SSA AK</b>	10	31,3%	8	25,0%	14	43,8%	32
<b>anti-SSB AK</b>	6	33,3%	6	33,3%	9	50,0%	18
<b>LA</b>	4	50,0%	2	25,0	4	50,0%	8
<b>aCL AK</b>	3	37,5%	2	25,0%	5	62,5%	8
<b>anti-β2GP AK</b>	2	40,0%	2	40,0%	3	60,0%	5
<b>Komplementverbrauch</b>	8	50,0%	2	12,5%	2	12,5%	16
<b>Kollagenosen</b>	23	35,4%	17	26,6%	13	20,0%	65/64/65
<b>Gesamt</b>	28	27,5%	22	22,0%	37	34,9%	102/100/102

### 3.7.4.2 Kindliche Komplikationen bei positiven mütterlichen aPL AK

Bei zwölf Kindern waren die Mütter auf mindestens einen aPL AK positiv getestet und wurden antikoagulatorisch behandelt (100%). In fünf Fällen wurde die Mutter auf nur einen AK positiv getestet, dabei war dieser in drei Fällen LA und in zweien aCL. Doppelte AK-Positivität wurde in drei Fällen beobachtet, davon zweimal aCL AK und LA und einmal aCL und anti-β2GP AK. Eine Triplepositivität wiesen die Mütter von vier Kindern auf.

Bei acht dieser Kinder aPL positiver Mütter kam es zu einer Komplikation (66,7%). Davon waren zwei Aborte, die je bei einfach AK positiven Müttern auftraten. Zwei SGA Neonaten (triplepositive Mütter). Ein Kind litt an einer Neugeboreneninfektion mit Anpassungsstörung (Mutter isoliert aCL AK positiv). Außerdem wies ein Kind einer aCL AK und LA positiven Mutter ein pathologisches CTG auf und kam als LGA Neonat zur Welt. Ein weiteres Kind litt unter einer Wachstumsretardierung und einem Fehlbildungssyndrom aus den neuromuskulären Formenkreis. Seine Mutter war auf aCL und anti-β2GP AK positiv getestet. Weiterhin litt ein Kind mit isoliert LA positiver Mutter an einem AV-Block III. Beide Kinder verstarben postpartal.

Vier der 12 Patientinnen (33,3%) erlitten bereits mindestens einen Abort in der Vorgeschichte, davon zwei einen Abort (eine isoliert LA positive Mutter und eine

doppelt positive auf aCL und anti- $\beta$ 2GP AK), eine zwei Aborte (tripelpositive Mutter) und eine bereits drei Aborte (isoliert aCL positive Mutter). Bei zwei der vier Patientinnen mit Aborten in der Vorgeschichte traten in der aktuellen Schwangerschaft Komplikationen (50%) auf, davon jedoch kein Abort.

### 3.8 Schwangerschaften Korrelationen

#### 3.8.1 Beratung vorab in Abhängigkeit von der Remission zum Zeitpunkt der Konzeption/Aborten in der Vorgeschichte

Die Beratung wurde vor der Schwangerschaft in etwa gleich häufig in Anspruch genommen, unabhängig davon, ob sich die Patientin zum Zeitpunkt der Konzeption in Remission befanden (66,3%), oder nicht (66,7%).

Hatte die Patientin in der Vorgeschichte mehrere Aborte, so verhielt sich die Beratungshäufigkeit sogar umgekehrt proportional zur Abortzahl. Bei Schwangerschaften von Patientinnen ohne Abort in der Vorgeschichte wurde in 68,4% der Fälle eine Beratung in Anspruch genommen, mit einem Abort etwa gleich häufig (68,8%). Bei zwei bekannten Aborten ließen sich Patientinnen in 55,6% der Schwangerschaften beraten und bei drei Aborten mit 33,3% am seltensten.

**Tab. 28:** Beratung vorab in Abhängigkeit von der Remission zum Zeitpunkt der Konzeption und der Aborten in der Vorgeschichte

		Keine Beratung vorab		Beratung vorab		n ges.
		n	%	n	%	
<b>Remission zum Zeitpunkt der Konzeption</b>	<b>nein</b>	6	33,3%	12	66,7%	18
	<b>ja</b>	30	33,7%	59	66,3%	89
<b>Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte</b>	<b>0</b>	25	31,7%	54	68,4%	79
	<b>1</b>	5	31,3%	11	68,8%	16
	<b>2</b>	4	44,4%	5	55,6%	9
	<b>3</b>	2	66,7%	1	33,3%	3
<b>Gesamt</b>		18	16,8%	89	83,2%	107

### **3.8.2 Komplikationen der Mütter in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren**

In den 71 Schwangerschaften, bei denen sich die Patientinnen beraten ließen, erlitten 62,0% eine Komplikation. Im Vergleich dazu lag die Komplikationsrate bei Schwangerschaften von Patientinnen, welche sich nicht beraten ließen, bei 47,2% und damit 14,8% unter der mit Beratung.

Mindestens einen Abort in der Vorgeschichte war bei 28 Schwangerschaften bekannt. Davon trat in 50,0% eine Komplikation auf. War kein Abort in der Vorgeschichte bekannt war die Komplikationsrate mit 59,5% etwas höher.

Bei den geplanten Schwangerschaften trat in 44,6% keine Komplikation auf. In 55,4% der Fälle wurde eine Komplikation der Mutter dokumentiert, was unter dem Wert bei ungeplanter Schwangerschaft mit 66,7% lag.

Bestand zum Zeitpunkt der Konzeption eine Remission, so lag die Komplikationsrate der Mütter bei 53,9%. Befanden die Patientinnen sich nicht in Remission, so lag die Rate mit 72,2% deutlich höher. Diese Steigerung war jedoch nicht signifikant.

Bei fehlender Remission trat in nur 27,8% keine Komplikation auf. Bei den Patientinnen in Remission sind 46,1% der Schwangerschaften komplikationslos für die Mütter verlaufen.

War bei einer Schwangerschaft eine Thrombose in der Vorgeschichte bekannt, so traten mütterliche Komplikationen in 53,3% der Fälle auf. Bei keinem thrombotischen oder thrombembolischen Ereignis, lag die Komplikationsrate bei 57,6%.

Lag bei Kollagenosepatientinnen keine Komplementaktivierung vor, so lag die mütterliche Komplikationsrate der Patientinnen mit Kollagenosen bei 44,9%. Bei Komplementverbrauch in der Schwangerschaft traten Komplikationen in 68,8% der Schwangerschaften und damit häufiger auf.



**Tab. 29:** Risikofaktoren für Komplikationen bei den Müttern

		Komplikationen der Mutter				n ges.
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Beratung vorab	nein	19	52,8	17	47,2	36
	ja	27	38,0	44	62,0	71
Abort in der Vorgeschichte	nein	32	40,5	47	59,5	79
	mind. ein Abort	14	50,0	14	50,0	28
Geplante SS	nein	5	33,3%	10	66,7%	15
	ja	41	44,6%	51	55,4%	92
Remission zum Zeitpunkt der Konzeption	nein	5	27,8%	13	72,2%	18
	ja	41	46,1%	48	53,9%	89
Thrombose in der Vorgeschichte	nein	39	42,4%	53	57,6%	92
	ja	7	46,7%	8	53,3%	15
<b>Gesamt</b>		46	43,0%	61	57,0%	107
Komplementaktivierung (bei Kollagenosen)	nein	27	55,1%	22	44,9%	49
	ja	5	31,3%	11	68,8%	16
<b>Kollagenosen</b>		32	49,2%	33	50,8%	65

### 3.8.3 Medikamenteneinfluss auf die Schubhäufigkeit

In Tab. 30 ist Schubhäufigkeit der Mutter in der Schwangerschaft bei Medikamenteneinnahme aufgeführt. Medikamente, welche bei Feststellung der Schwangerschaft umgehend abgesetzt wurden, sind nicht berücksichtigt.

**Tab. 30:** Schübe der Mutter und Medikamenteneinnahme

	Schub			n ges.
	Bei Medika- mentenein- nahme		Anteil der Schü- be	
	n	%		
<b>Prednisolon</b>	29	60,4%	60,4%	48
<b>HCQ/CQ</b>	15	40,5%	31,3%	37
<b>NSAR</b>	20	71,4%	41,7%	28
<b>ASS</b>	10	37,0%	20,8%	27
<b>Antikoagulation</b>	7	30,4%	14,6%	23
<b>AZA</b>	3	23,1%	6,3%	13
<b>Colchicin</b>	3	60,0%	6,3%	5
<b>SSZ</b>	1	20,0%	2,1%	5
<b>ADA</b>	4	100,0%	8,3%	4
<b>Cyclosporin A</b>	2	66,6%	4,2%	3
<b>CZP</b>	1	100,0%	2,1%	1
<b>Infliximab</b>	1	100,0%	2,1%	1
<b>Gesamt</b>	45	93,8%		48

*HCQ/CQ: Hydroxychloroquin/Chloroquin; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; ASS: Acetylsalicylsäure; AZA: Azathioprin, SSZ: Sulfasalazin, ADA: Adalimumab, CZP: Certolizumab pegol*

Es zeigte sich, dass CZP, Infliximab (je eine Schwangerschaft) und ADA (vier Schwangerschaften) nur bei einem Schub der Mutter und damit hoher Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft eingenommen wurden. Bei einem großen Anteil von Patientinnen mit Cyclosporin A (66,6%) und NSAR (71,4%) Therapie lag ebenfalls ein Schub in der Schwangerschaft vor. In 41,7% der Schwangerschaften mit einem Schub erfolgte eine NSAR Gabe. Bei einem Schub der Mutter nahmen Patientinnen in 31,1% HCQ/CQ und damit vergleichsweise selten ein. Fast doppelt so häufig (60,4%) war bei Patientinnen mit Schub in der Schwangerschaft eine Prednisolon Einnahme notwendig. Außerdem erlitten 60,4% der Frauen unter Prednisolontherapie einen Schub.

### 3.9 Ergänzende Auswertung

#### 3.9.1 Thrombose in der Vorgeschichte

Dreizehn Patientinnen hatten in der Vorgeschichte mindestens ein venöses oder arterielles thrombotisches/thrombembolisches Ereignis (13%). Davon hatten vier eine Vaskulitis, acht eine Kollagenose und eine Patientin litt an FMF. Bei den Patientinnen mit Vaskulitis handelte es sich in drei Fällen um Frauen mit MB und in einem Fall um eine Patientin mit einer anderen Vaskulitis. Bei den Kollagenosen traten Thrombosen in der Vorgeschichte bei vier Patientinnen mit sek. APS (drei bei SLE und eine bei undifferenzierter Kollagenose) und bei jeweils einer Patientin mit prim. APS, SSc, undifferenzierter Kollagenose und SS auf.

**Tab. 31:** Verteilung von Thrombosen in der Vorgeschichte auf die Erkrankungsgruppen (n=13)

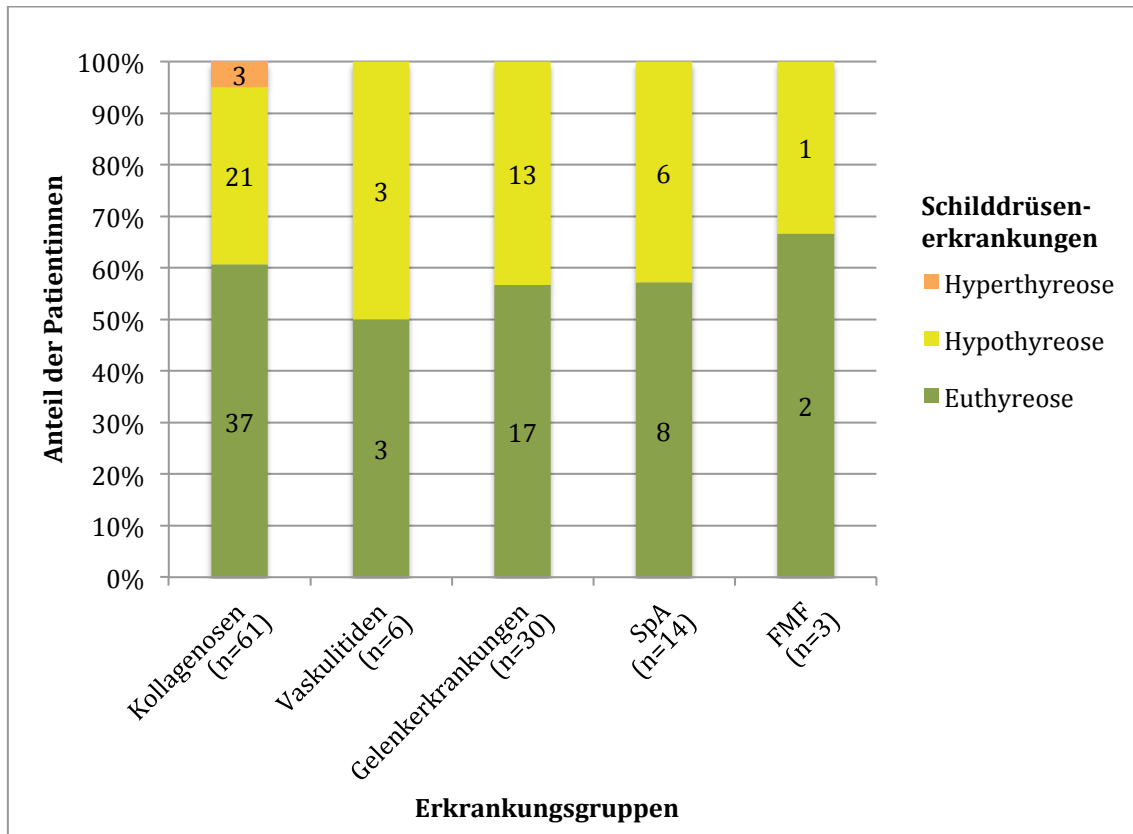
	<b>Thrombose in der Vorgeschichte (n=13)</b>	<b>n</b>
<b>Kollagenosen</b>	<b>8</b>	<b>61</b>
prim. APS	1	2
sek. APS	4	5
SSc	1	4
undifferenzierte Kollagenose	1	1
SS	1	13
<b>Vaskulitiden</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
MB	3	5
Andere Vaskulitis	1	1
<b>FMF</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

#### 3.9.2 Schilddrüsenerkrankungen

Von 100 Patientinnen hatten 41 (41,0%) entweder eine Hyperthyreose oder eine Hypothyreose.

Bei den 61 Kollagenosepatientinnen litten 24 (39,3%) an einer zusätzlichen Schilddrüsenerkrankung, und von den sechs Frauen mit Vaskulitis waren drei betroffen (50%). Dreizehn der 30 (43,3%) Patientinnen mit entzündlicher Gelenkerkrankung litten ebenfalls an einer Schilddrüsenerkrankung, von den 14

mit SpA waren es sechs Betroffene (42,9%). Eine der drei Patientinnen (33,3%) mit FMF litt ebenfalls an einer Schilddrüsenerkrankung.



**Abb. 16:** Verteilung von Schilddrüsenerkrankungen auf die Erkrankungsgruppen (n=100)

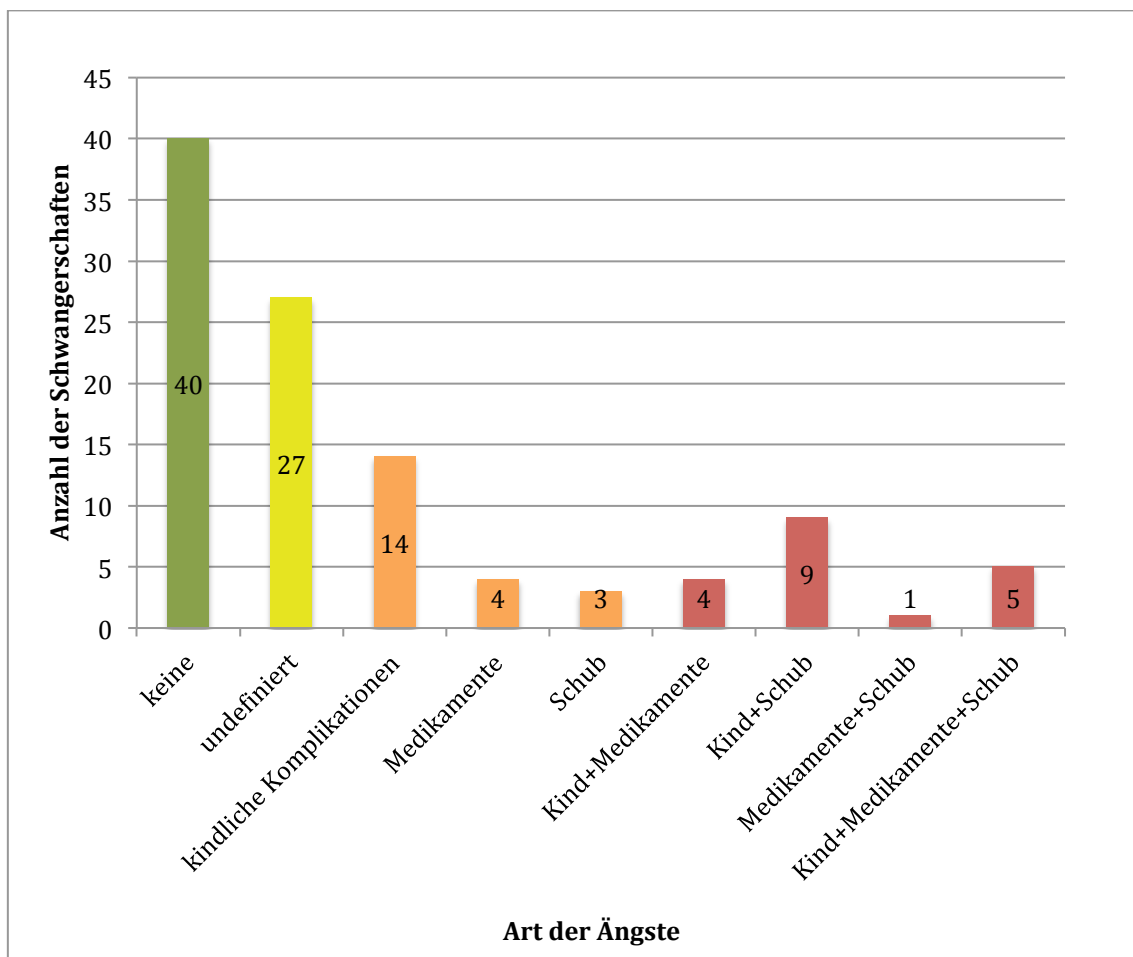
Achtunddreißig Patientinnen litten an einer Hypothyreose (38%), davon zehn an einer Hashimoto Thyreoiditis (26,3% der Hypothyreosen). Einundzwanzig dieser Patientinnen litten an einer Kollagenose (55,3%), drei an einer Vaskulitis (7,9%), 13 an einer Gelenkerkrankung (34,2%), davon sechs an einer SpA (46,2% der Gelenkerkrankungen) und eine an FMF (3,6%).

Eine Hyperthyreose wurde bei drei Patientinnen diagnostiziert (3%). Dies betraf ausschließlich Patientinnen mit einer Kollagenose (100%).

### 3.9.3 Ängste

Betrachtet man die Ängste nicht in ihrer Kombination, sondern wertet aus, welche Ängste wie häufig bei den Schwangerschaften auftraten, ergibt sich, dass bei 101 Schwangerschaften von denen Angaben vorhanden waren, 32 Mal Angst um das Kind bestand (31,7%), in 14 Fällen Angst vor Medikamenten auftrat (13,9%), 18 Mal Ängste vor einem Schub angegeben wurden (17,8%) und in 27 Fällen (26,7%) zwar Ängste angegeben, diese aber nicht genauer definiert wurden.

Bei 34 Schwangerschaften gaben Patientinnen (31,8%) zum Zeitpunkt der Befragung an, keine Angst zu haben.



**Abb. 17:** Verteilung der Anzahl der Schwangerschaften mit Ängsten nach Inhalt der Ängste (n=101)



## 4. Diskussion

Schwangerschaften von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen werden als Schwangerschaften mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Komplikationen der Mutter und des Kindes betrachtet. Zudem bestehen potentielle, negative Auswirkungen der Erkrankung und der Medikation auf die Entwicklung des Kindes. Daher sind Bedenken sowohl bei Patientinnen als auch bei betreuenden Ärzten verbreitet. Um rechtzeitig auf Erkrankungsschübe durch Therapieoptimierung reagieren zu können und Schäden für Mutter und Kind zu reduzieren, ist eine engmaschige Überwachung und Betreuung der Patienten wichtig. Dies ermöglichen wir den Patientinnen in unserer Rheuma-Risikoschwangerenbetreuung gemeinsam mit den Kollegen der Gynäkologie. Erfreulicherweise zeigte sich bei unseren Patientinnen insgesamt eine niedrige mütterliche und kindliche Komplikations-, sowie eine hohe Lebendgeburtenrate. In nur 5,4% der Fälle kam es zu einem Abort. Nur sehr selten wurden gefürchtete Komplikationen wie beispielsweise ein CHB, NLE oder das Versterben eines Kindes in der Neonatalperiode beobachtet.

Die Verteilung der Erkrankungen und Erkrankungsgruppen in unserem Kollektiv spiegeln nicht die Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung wieder. Insbesondere Patientinnen mit Erkrankungen aus der Gruppe der Kollagenosen sind im Vergleich zu ihrer Prävalenz häufiger vertreten, die Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen hingegen ist unterrepräsentiert. Diese Verteilung ergibt sich sicherlich aus dem Risikobewusstsein der Zuweiser, der betreuenden Kollegen und dem Wissen über die Wichtigkeit der engmaschigen Überwachung bei Patientinnen mit Risikokonstellationen.

Vaskulitiden und Autoinflammatorische Erkrankungen haben, im Besonderen bei jungen Frauen, eine sehr geringe Prävalenz. Dies spiegelt sich auch in der Kohorte mit einem medianen Alter von 32 Jahren und dem sehr kleinen Anteil von Vaskulitis- und FMF Patientinnen wieder.

Laut Statistischem Bundesamt lag das mittlere Alter aller Mütter bei Geburt eines Kindes in Baden-Württemberg bei 31,4 Jahren [194]. In unserer Gesamt-

kohorte lag der Median des mütterlichen Alters bei Schwangerschaftseintritt bei 32 Jahren, das bei Entbindung bei 33 Jahren und damit etwas höher als in der Gesamtbevölkerung.

Patientinnen mit FMF waren deutlich jünger als der Durchschnitt. Da es sich hierbei um Daten von nur drei Patientinnen handelt, ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt mit epidemiologischen Daten vergleichbar. Außerdem ist das Alter bei Schwangerschaftseintritt auch durch kulturelle und gesellschaftliche Faktoren stark beeinflusst, deshalb muss ein Zusammenhang mit der Erkrankung kritisch hinterfragt werden. Ein Fallbericht von 2014 beschreibt allerdings fünf Schwangerschaften bei Patientinnen mit FMF, die ein mittleres Alter von 27 Jahren aufwiesen [157]. Dies unterstreicht die Tendenz, dass FMF Patientinnen im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen ein eher jüngeres Alter bei Schwangerschaftseintritt haben.

Patientinnen mit rheumatologischen Gelenkerkrankungen waren bei Geburt im Median 31 Jahre alt und damit nicht älter als der Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung. Bei der Subgruppe der SpA zeigte sich hingegen ein leicht erhöhtes Alter der Mütter.

Eine Studie von 2006 passt zu unserem Ergebnis und zeigte bei Patientinnen mit RA ein mittleres Alter von 29,6 Jahren bei Geburt ihres Kindes [195]. In einer Studie von 2016 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass, stellvertretend für die Gruppe der SpA, bei Patientinnen mit AS ein signifikant höheres Alter bei Schwangerschaftseintritt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bestand [2]. Das mediane Alter von Patientinnen mit Kollagenosen und Vaskulitiden lag im Vergleich zu den anderen Erkrankungsgruppen deutlich über dem Bundesdurchschnitt.

Laut einer Studie von Hussein et al. lag das mittlere Alter von Patientinnen mit pSS bei der Geburt ihres ersten Kindes bei 33,6 Jahren [50]. Bei erstgebärenden Patientinnen mit Kollagenosen betrug das Alter bei Geburt in unserer Kohorte im Median 32 Jahre, und lag damit etwas unter dem der Patientinnen von Hussein et al.

In einer 2016 veröffentlichten Studie, die 115 Schwangerschaften bei 86 SLE Patientinnen in Malaysia beobachtete, lag das mittlere Alter bei Geburt bei 29,1



Jahren [196], bei einer älteren Studie von 2006 aus der USA lag das Alter bei 29,8 Jahren [195]. In den USA liegt das Alter bei der Geburt des ersten Kindes (25,6 Jahre) deutlich unter dem von Deutschland (29,2 Jahren) [197], was das geringe Durchschnittsalter in der Studie im Vergleich zu unserer Kohorte erklären könnte.

Eine Studie von Clowse et al. ergab, dass das mütterliche Alter bei der ersten Konzeption für Frauen mit Schwangerschaften nach der Diagnosestellung einer Vaskulitis im Durchschnitt fünf Jahre höher lag. Es wird jedoch festgestellt, dass die Kohorte zu klein war (n=74) um multivariante Analysen durchzuführen [198], passen allerdings gut zu unseren Daten, bei denen sich im Median ein etwa vier Jahre über dem der Allgemeinbevölkerung liegendes Alter der Vaskulitispatientinnen zeigte.

Die längste *Krankheitsdauer vom Zeitpunkt der Diagnose* bis zum Beginn der Schwangerschaft zeigte sich bei den FMF Patientinnen. Dies ist durch die genetisch bedingte Pathogenese begründet, eine frühe Manifestation im Kindes- und Jugendalter ist typisch und die Erkrankung wird häufig aufgrund der familiären Häufung früh erkannt.

In einer Studie von Iskender et al. zeigte sich bei MB Patientinnen eine Krankheitsdauer von 7,2 Jahren [140], was in etwa unserem Ergebnis bei Vaskulitispatientinnen entspricht.

Wie auch in unserem Kollektiv konnte in einer kanadischen Studie zu Schwangerschaften bei 20 Patientinnen mit RA eine mittlere Krankheitsdauer von 8,5 Jahren beobachtet werden [199]. Diese Patientinnen wurden zwischen 1992 und 2006 beobachtet.

In der Gruppe der Kollagenosen war die Krankheitsdauer vergleichsweise kurz. Vergleichsdaten liegen vor allem bei SLE Patientinnen vor. Eine retrospektive Studie zu 109 Schwangerschaften bei SLE Patientinnen zeigte eine mittlere Dauer von 4,3 Jahren [200]. Bei einer anderen großen Studie lag diese mit 6,5 Jahren etwas höher, hier wurde die Krankheitsdauer jedoch am Schwangerschaftsende definiert [201]. Unsere Ergebnisse bei Kollagenosepatientinnen lassen sich demnach gut mit den Ergebnissen dieser Studien vereinbaren.

Auch wenn bei einer *Dauer* über sechs Monaten bis zum *Schwangerschaftseintritt* nicht problemlos auf eine Fertilitätsstörung geschlossen werden kann, so lässt sich dennoch eine Tendenz ableiten.

Bei den drei Patientinnen mit FMF wurde keine in einer Zeit unter sechs Monaten schwanger. Dieses Ergebnis passt zu Studien, welche zeigen konnten, dass es beispielsweise durch abdominelle Verwachsungen zu Einschränkungen der Fertilität kommen kann [154] [155]. Laut einer Studie von 2014 gab es bei FMF Patientinnen zwar keine erhöhte Zahl von unerfülltem Kinderwunsch, jedoch verging häufiger mehr als ein Jahr bis zum Schwangerschaftseintritt [139].

Bei Patientinnen mit Vaskulitiden trat die Schwangerschaft in einem Drittel der Fälle erst nach über sechs Monaten ein. Dies passt zu den Ergebnissen, dass bei MB Patientinnen signifikant häufiger ein erniedrigter AMH-Spiegel oder reduzierter antraler Follikelcount gemessen werden konnten [100] [202].

Bei ca. einem Drittel der Patientinnen mit Kollagenosen lag eine Dauer von über sechs Monaten bis zum Schwangerschaftseintritt vor. Auch wenn die Datenlage zur Fertilität bei Kollagenose Patientinnen nicht ganz eindeutig ist, so konnten doch viele Studien für unterschiedliche Erkrankungen eine eingeschränkte Fertilität zeigen [11] [26] [27] [60] [67] [71] [203]. In der Zusammenchau mit anderen Studien und unserem Ergebnis lässt sich somit ein potentiell negativer Zusammenhang zwischen einer Kollagenoseerkrankung und der Fertilität der betroffenen Patientinnen herleiten, dies kann jedoch durch diverse Ursachen begründet sein.

Bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen war der Anteil der Dauer bis zum Schwangerschaftseintritt von über sechs Monaten geringer. Dieses Ergebnis korreliert nicht ganz mit den Ergebnissen der Studie von Brouwer et al. [79], hier kam es bei 42 % der Patientinnen mit RA erst nach 12 Monaten zu einer Schwangerschaft. Jedoch zeigt sich auch bei uns im Vergleich zur westlichen Allgemeinbevölkerung mit einer Subfertilitätsrate zwischen 9-12% [79] eine tendenziell höhere Rate bei Frauen mit RA. Sowohl bei SpA als auch RA Patientinnen konnte in einer Studie ein signifikant reduzierter AMH Spiegel festgestellt werden [100]. Dieser Hinweis auf eine verminderte ovarielle Reser-

ve passt zum Ergebnis der Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, welche in 25,8% der Fälle eine Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt von über sechs Monaten aufwiesen.

Laut einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung gaben in Baden-Württemberg etwa 30% der Befragten an, dass ihre Schwangerschaft nicht beabsichtigt eintrat [204]. Sechs Prozent der Schwangerschaften wurden abgebrochen. So ergibt sich, dass 24% der Schwangerschaften ungeplant waren und ausgetragen wurden. In unserem Kollektiv gaben 14% der Patientinnen an, dass es sich um eine *ungeplante Schwangerschaft* handelt. Mögliche Ursache für diesen geringeren Prozentsatz könnte das Wissen um mögliche Schwangerschaftskomplikationen und potentielle Medikamentennebenwirkungen sein.

In unserem Kollektiv fand bei 66,4% der Schwangerschaften eine Beratung der Patientinnen vor der Schwangerschaft statt. Wie häufig eine ärztliche Beratung vor einer Schwangerschaft in der Allgemeinbevölkerung oder in anderen Risikogruppen in Anspruch genommen wird, ist ansonsten leider bisher nicht genau erfasst.

In einer Übersichtsarbeit von 2016 zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit systemischen Autoimmunerkrankungen konnte gezeigt werden, dass eine Remission vor der Konzeption mit einem positiven Schwangerschaftsergebnis assoziiert ist [205]. Auch bei Patientinnen mit rheumatologischen Gelenkerkrankungen ist eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission bei der Planung einer Schwangerschaft vorteilhaft [206]. Auch wenn sich unsere Zahlen aufgrund der geringen Vergleichsdatenlage nur schwer einordnen lassen, so zeigt sich doch tendenziell, dass sich im Vergleich zu Literaturwerten nur wenige Patientinnen zum Zeitpunkt der Konzeption nicht in Remission befanden [31] [207]. Außerdem spiegelt die Verteilung der fehlenden Remissionen bei den Erkrankungsgruppen möglicherweise das Risikobewusstsein von Patientinnen und behandelnden Ärzten wieder, da die Remissionsrate insbesondere bei Kollage-

nosen sehr niedrig ist. Dies kann zu dem positiven Gesamtergebnis und der geringen Komplikationsrate beitragen.

Die Abortrate in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei 15%. Deutlich weniger Patientinnen erleben zwei Schwangerschaftsverluste in Folge (2-5%) und nur bei 0,4-1% der Paare kommt es zu drei Aborten [208]. Die Häufigkeit eines *Aborts in der Vorgeschichte* entspricht in unserer Kohorte mit 15% exakt dem der Allgemeinbevölkerung. Die Rate von zwei und drei Aborten liegt in unserem Kollektiv etwas höher als im Durchschnitt. Insbesondere bei Patientinnen mit Vaskulitiden und FMF lag die Abortrate in der Vorgeschichte höher. In der Allgemeinbevölkerung wurde beobachtet, dass etwa 80% der Fehlgeburten innerhalb der ersten 12 Schwangerschaftswochen stattfinden. Ab der 17. SSW sinkt das Fehlgeburtsrisiko auf 2-3% [208]. Die Zahlen unseres Kollektivs stimmen nahezu mit denen der Allgemeinbevölkerung überein, so dass hier nicht von einem Einfluss der rheumatologischen Erkrankung auf den Abortzeitpunkt auszugehen ist.

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 8,7% der Kinder frühgeboren [209]. In den ausgewerteten Fällen handelte es sich hingegen in 27,5% um *Frühgeburten*, unter den Kollagenosepatientinnen sogar in über einem Drittel der Fälle. Bei SLE Patientinnen wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass die Frühgeburtsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist [28] [38]. In einer Studie von Phansenee et al. wurde bei SLE Patientinnen eine Geburtsrate vor der 37. SSW von 26,4% und vor der 34. SSW von 7,7% beobachtet [210]. Bei Patientinnen mit pSS wurde eine Frühgeburtsrate von 16,6% [51], bei Patientinnen mit seltenen rheumatologischen Erkrankungen, unter anderem mit MB, SSc, systemischen Vaskulitiden und MCTDs von 18% festgestellt [145]. Damit lag die Frühgeburtsrate deutlich über der in der Allgemeinbevölkerung, jedoch unter der unseres Kollektivs. Dies ist möglicherweise durch die Zusammensetzung unseres Kollektivs mit einem hohen Anteil an SLE Patientinnen bedingt, bei denen insbesondere eine erhöhte Frühgeburtsrate bekannt ist.

Die höchste Frühgeburtsrate konnte bei Vaskulitispatientinnen mit 40% beobachtet werden. Dies lässt sich schwierig mit anderen Studien vergleichen, da einerseits die Fallzahl in unserer Kohorte gering war, andererseits nur eine erhöhte Frühgeburtlichkeit in einer Mischauswertung mit anderen seltenen rheumatologischen Erkrankungen beschrieben ist.

In einer dänisch/schwedischen Prävalenzstudie kamen die Kinder von RA Patientinnen in 1,4% der Fälle vor der 32. SSW zur Welt [106]. Bei JIA Patientinnen hingegen konnte eine erhöhte Rate an Frühgeburten gezeigt werden [105].

Zur Untergruppe der SpA im Allgemeinen gibt es keine Studien, jedoch konnte eine Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit AS eine deutlich erhöhte Frühgeburtsrate von 9% feststellen. Die Rate in der Allgemeinbevölkerung lag in dieser Studie allerdings nur bei 4,9% [211]. In unserer Kohorte der Gelenkerkrankungen konnte eine, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, leicht erhöhte Frühgeburtsrate festgestellt werden. Diese lag in der Untergruppe der SpA mit 13,3% sogar noch etwas höher und passt zu den Ergebnissen anderer Studien, welche bei Patientinnen mit RA keine Risikoerhöhung beobachteten, bei Patientinnen mit AS und JIA hingegen schon. Die Risikoerhöhung ist jedoch nicht so ausgeprägt wie beispielsweise bei Patientinnen mit SLE bzw. anderen Kollagenosen, was sich auch in der Auswertung mit einer Differenz von über 20% widerspiegelt.

Bei FMF konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung einen unabhängigen Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 1,5 für eine Frühgeburt darstellt [160]. Die Frühgeburtlichkeit war bei den ausgewerteten Schwangerschaften bei FMF Patientinnen nicht erhöht, jedoch die Fallzahl auch sehr gering.

Insgesamt wurde fast die Hälfte der Kinder per Kaiserschnitt entbunden, wobei es sich deutlich häufiger um eine primäre Sectio handelte (n=36, 34,6% vs. n=15, 14,4%). Da eine Sectio für die Patientinnen die maximale Sicherheit bietet und sich mögliche Komplikationen bestmöglich kontrollieren lassen, wird bei Patientinnen mit Risikoschwangerschaften häufiger eine Sectio als Entbindungsmodus gewählt.

In den Vergleichsdaten wurde nicht zwischen primärer und sekundärer Sectio unterschieden. Laut Statistischem Bundesamt wurden 2015 31,1% [212] aller Kinder in Deutschland per Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Mit Hilfe einer Vakuumextraktion wurden 2015 in Deutschland 5,9% der Kinder entbunden. Dies war bei uns in 6,7% der Geburten der Fall. Damit lag der Durchschnitt der Entbindungen per Sectio in unsere Patientengruppe deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung. Betrachtet man den Entbindungsmodus der einzelnen Erkrankungsgruppen so zeigt sich, dass besonders bei den Patientinnen mit Kollagenosen eine stark erhöhte Sectio-Rate vorlag. Diese lag fast doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Gerade bei Patientinnen mit SLE konnten bereits mehrere Studien ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine Sectio caesarea zeigen [37] [213]. Auch für Patientinnen mit pSS konnten Hussein et al. nur eine Spontangeburtensrate von 56% beobachten [50]. Eine Studie von Chung et al. [57] ergab zwar, dass die Kaiserschnitttrate bei Patientinnen mit SSc und MCTD 5% unter der der Allgemeinbevölkerung lag. Jedoch wurde sowohl in der Studie, als auch in unserem Kollektiv für diese Erkrankungen nur eine sehr geringe Fallzahl betrachtet, weshalb die Daten nicht gut vergleichbar sind.

Durchschnittlich liegt die *Geburtsgröße* eines normalentwickelten Neugeborenen bei 49,4cm [214]. Die Kinder unserer Kohorte entsprechen damit in etwa dem Durchschnitt.

Betrachtet man jedoch den Median der Perzentilen, so lagen die Kinder auf der 34. Perzentile und damit unter dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung.

Sowohl absolut, als auch nach den Perzentilen nach Voigt betrachtet, waren die Kinder der Kollagenosepatientinnen am kleinsten. Anders als bei unseren Ergebnissen zeigten zwei ältere Studien keinen signifikanten Unterschied der Geburtslänge der Kinder von Müttern mit SLE und der gesunden Kontrollgruppe [215] [216]. In einer neueren Studie von 2015 konnte jedoch ebenfalls eine signifikant reduzierte Länge bei Geburt beobachtet werden [217].

Kinder von FMF Patientinnen waren im Schnitt am größten. Das größte Kind (90. Perzentile) einer FMF Patientin war das einer Mutter mit Diabetes mellitus.

Da das häufigere Auftreten von LGA Neonaten bei Gestationsdiabetes zu den bekannten Komplikationen gehört, ist anzunehmen, dass dies auch hier nicht auf das FMF zurückzuführen ist. In der Literatur ist bei FMF Patientinnen kein gehäuftes Auftreten von großen Neugeborenen beschrieben. Da es sich hier auch um eine sehr geringe Fallzahl handelt, ergeben sich aus diesem vereinzelten Auftreten keine Hinweise auf eine überzufällige Häufung.

Das durchschnittliche *Geburtsgewicht* eines normal entwickelten Neugeborenen betrug in der Schweiz zwischen 2014 und 2017 in etwa 3,3kg [218]. Da für Deutschland nur ältere und lokale Quellen zu finden sind und kein maßgeblicher Unterschied zu den Daten der Schweiz zu erwarten ist, wird dieses Gewicht im Folgenden als Vergleichswert herangezogen. Das Geburtsgewicht lag in unserem Kollektiv etwas unter dem Durchschnitt. Betrachtet man die Gewichtspersentilen nach Voigt so zeigt sich ein ähnliches Ergebnis.

Im Median waren die Kinder der Vaskulitis- und Kollagenosepatientinnen am leichtesten. Außerdem waren Kinder von Müttern mit einer Kollagenose in einem Viertel der Fälle hypotroph. In einer Studie trat ein niedriges Geburtsgewicht bei Patientinnen mit SLE deutlich häufiger auf als in der Kontrollgruppe [210]. Nili et al. konnten außerdem zeigen, dass die SGA Rate bei SLE Patientinnen bei 17% lag [219]. Bei Patientinnen mit pSS waren laut einer 2015 erschienenen Studie 12% SGA Neonaten, bei SSc 5,7% und bei MCTD 8,7%. Hierbei wurden die Daten von australischen Schwangeren zwischen 2001 und 2011 ausgewertet und ein Vergleichswert der Allgemeinbevölkerung von 9,5% ermittelt [145]. Damit zeigte sich die SGA Rate nur bei pSS Patientinnen erhöht. Die Studie von Chen et al. konnte für Patientinnen mit systemischer Vaskulitis eine SGA Rate von 10,6% beobachten und bei Kindern von MB Patientinnen lag diese bei 6,3%, also im Vergleich zu 9,5% nicht wesentlich bzw. nicht erhöht [145]. Das passt auch zum Ergebnis unseres Kollektivs, in dem kein Kind einer Vaskulitispatientin hypotroph war.

Bei JIA Patientinnen [220] konnte, ebenso wie bei AS Patientinnen [211], eine erhöhte SGA Rate beobachtet werden. Allerdings gibt es auch eine Studie zu Schwangerschaften bei JIA Patientinnen, welche kein signifikant erhöhtes Risi-

ko für SGA Neonaten zeigen konnte [221]. Im Vergleich zu einer Studie, die bei Patientinnen mit RA eine SGA Rate von 16,4% zeigte [108], liegt diese bei unseren Patientinnen mit Gelenkerkrankungen mit 14,3% etwas niedriger. Die Tendenz ist jedoch sehr ähnlich. Die SGA Rate bei Gelenkerkrankungen liegt über der der Allgemeinbevölkerung, jedoch unter der bei Kollagenosen.

In einer Studie zeigten sich Hinweise für häufigeres Auftreten von SGA Neonaten bei FMF Patientinnen [160]. Auch bei uns kam eines von drei Kindern hypotroph zur Welt. Die Fallzahlen sind jedoch gering und lassen dadurch keine allgemeinen Schlüsse zu, zeigen jedoch eine Tendenz, dass Hypotrophie der Neugeborenen bei FMF Patientinnen gehäuft auftritt.

Zum APGAR-Score nach 5min gibt es eine große schwedische Studie, die über eine Million Geburten von 1988-1997 einschloss und in 0,76% der Fälle einen APGAR-Score unter 7 zeigen konnte [222]. Auch in unserer Kohorte lag nach 5min nur in einem Fall ein APGAR-Score unter 7 vor (1,1%). Nach 10min gab es sogar kein Kind mit einem APGAR-Score unter 7 mehr. Es zeigt sich in der Literatur, dass der durchschnittliche APGAR-Score von Kollagenosepatientinnen, insbesondere bei SLE [223] [224], etwas unter dem der Allgemeinbevölkerung liegt. Dies passt auch zu unserem Ergebnis, wobei das Outcome der Kinder hier deutlich besser zu bewerten ist, als in der Studie von Chakravarty et al., in der der APGAR Wert nach 1min in 48% der Fälle und nach 5min bei noch 6% unter 7 lag, wobei hier auch äußere Einflüsse eine Rolle gespielt haben könnten.

In einer Auswertung der Schwangerschaftsoutcomes von Patientinnen mit JIA, konnte in nur 2,6% der Fälle und damit kein signifikant erhöhtes Auftreten von APGAR Werten (5min) unter 7 festgestellt werden [105]. Bei Patientinnen mit RA zeigte sich in einer großen dänischen/schwedischen Studie ein ähnliches Ergebnis [106]. Auch bei unserer Kohorte lag der APGAR-Score Kindern von Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen nur selten unter 7.

In unserer Kohorte fanden sich bei Kindern von FMF Patientinnen nur APGAR Werte über 7. Das bestätigt das Ergebnis einer Studie von Ofir et al., in der kein signifikant häufigeres Auftreten von APGAR Werten unter 7 nach 1min und



5min bei FMF Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden konnte [160].

Im Median lag der *pH Wert* im arteriellen Nabelschnurblut bei 7,3 (6,96-7,43). Dieser sollte bei Neugeborenen bei mindestens 7,3 liegen, allerdings sind bis zwei Stunden nach der Geburt auch Werte bis 7,2 als normal anzusehen. Das heißt, der Median des pH Werts der Kinder war im unteren Normbereich angesiedelt.

Bei 20,0% der Kinder wurde eine Azidose festgestellt, wobei nur bei einem Kind eine schwere Azidose festgestellt werden konnte. Die Prävalenzen einer schweren Azidose beziehungsweise Asphyxie schwanken je nach Definition zwischen 0,34% und 0,75% [225]. In unserer Kohorte ist nur in einem Fall und damit ebenfalls nur sehr selten eine schwere Azidose aufgetreten.

Bei den ausgewerteten Schwangerschaften kam es erfreulicherweise relativ selten zu einem Abort (5,4%). Am Höchsten war die Abortrate bei Kindern von Kollagenosepatientinnen. Alle Patientinnen litten an SLE, eine von ihnen zusätzlich an einem sek. APS. In einer Metadatenanalyse von 2010 wurden bei SLE Patientinnen spontane Aborte in 16% und Totgeburten in 3,6% der Schwangerschaften beobachtet [28]. Eine neuere Studie zeigte einen fetalen Tod in nur 4% der Fälle [38], so dass sich unsere Ergebnisse in etwa zwischen diese Werte einordnen lassen. Laut einer Studie von Luo et al. ist ein sek. APS mit einem schlechten Schwangerschaftsverlauf vergesellschaftet und führt insbesondere bei positiven anti-SSA/SSB AK zu vermehrter Frühgeburtslichkeit (35,7%) und Aborten (28,6%) [14]. Erfreulicherweise traten Aborte in unserem Kollektiv deutlich seltener auf.

Die Abortrate von 3,2% bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen entspricht den Ergebnissen mehrere Studien, welche kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten zeigen konnten [107] [108] [109].

Durch eine enge Patientenbindung und häufige Beratung im Vorfeld, erfolgte eine Vorstellung in der Risikoschwangerensprechstunde meist in einer frühen Schwangerschaftswoche, weshalb anzunehmen ist, dass so insbesondere auch

Schwangerschaften mit frühem abortiven Ausgang erfasst wurden. Es ist deshalb nicht von einer falsch niedrigen, sondern erfreulicherweise vielmehr von einer tatsächlich geringen Abortrate in unserem Kollektiv auszugehen.

Bei der Auswertung der Medikation bei Aborten ergaben sich wenige Auffälligkeiten.

Als einzige Besonderheit zeigte sich die Einnahme von AZA von drei der Patientinnen während der Schwangerschaft. Bei diesem Medikament ist der Erfahrungsumfang während der Schwangerschaft mittlerweile sehr hoch und es konnte keine fruchtschädigende Wirkung gezeigt werden [174], so dass nicht davon auszugehen ist, dass diese Medikamenteneinnahme eine ursächliche Rolle bei den Aborten spielte. Eher ist anzunehmen, dass Patientinnen mit immunsuppressiver Therapie wie AZA unter einer Erkrankung mit erhöhter Aktivität mit höherer Komplikationsrate litten. Bei allen weiteren eingenommenen Substanzen ist laut aktueller Datenlage ebenfalls keine teratogene Wirkung anzunehmen.

Bei der Therapie vor Beginn der Schwangerschaft oder bis zur Feststellung der Schwangerschaft erfolgte die Umstellung bei unseren Patientinnen entweder aufgrund bekannter Teratogenität oder schweren Nebenwirkungen in der Schwangerschaft (MMF, TCZ, VKA, MTX, LEF, Ibandronsäure und Metformin), aufgrund von noch nicht abschließend geklärter Studienlage (Rivaroxaban, Infliximab und ABA), aufgrund anderer medizinischer Indikation und ärztlichem Rat nach Abwägung des Nutzen-Risikos (CZP, SSZ, AZA und ADA) oder fälschlicherweise durch die Patientin (Colchicin und HCQ) aus Angst vor Nebenwirkungen.

Insgesamt kam es in unserem Kollektiv nur selten zu einer Medikamenteneinnahme kurz vor oder während der Schwangerschaft, die nicht in der Schwangerschaft empfohlen ist. Eine direkte potentiell toxische Medikamentenexposition, also eine Einnahme auch nach der Konzeption, fand bei nur sechs Kindern statt. Erfreulicherweise traten bei den betroffenen Kindern keine Fehlbildungen auf. Leichtere Komplikationen, wie eine Frühgeburt oder Hypotrophie traten in

zwei (15,4%) und drei (23,1%) der Fälle auf. Bei einem Kind kam es zum Abort (7,7%).

Insbesondere bei MTX ist eine Teratogenität bekannt [162] [226] aber auch bei LEF geht man von einer möglichen Fruchtschädigung aus [163] [226]. Es kam nur bei zwei MTX exponierten Kindern, eines davon auch bei zusätzlicher LEF Einnahme, zu einer Komplikation. Sie kamen beide hypotroph zur Welt. Bei einem dieser Kinder handelte es sich um einen Drilling. Alle drei Kinder dieser Drillingsschwangerschaft waren durch Einnahme bis kurz vor Beginn der Schwangerschaft potentiell MTX und LEF exponiert, jedoch kam es bei zwei von ihnen erfreulicherweise zu keiner Komplikation.

Auch MMF sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden und es wird empfohlen die Therapie mindestens sechs Wochen präconceptionem zu beenden [166] [226]. Es kam in zwei Fällen zu einer indirekten Exposition bei Absetzen kurz vor Schwangerschaftseintritt, wobei keines der beiden Kinder eine Komplikation erlitt.

Bei VKA ist eine Teratogenität in der Schwangerschaft beschrieben und diese sollten sechs Wochen vor der Konzeption oder spätestens ab der Feststellung der Schwangerschaft auf niedermolekulares Heparin umgestellt werden, um Teratogenität zu vermeiden [193]. Eine Studie von Schaefer et al. konnte zudem zeigen, dass Frühgeburten häufiger auftraten und das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen mit VKA Exposition im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer war [227]. Bei Kindern von Müttern unter VKA Therapie, die bei Einsetzen der Schwangerschaft umgestellt wurden, kam es zu keinen typischen Fehlbildungen, jedoch endete eine der Schwangerschaften in der 9. SSW mit einem Frühabort. Ein weiteres Kind kam bei einem vorzeitigen Blasensprung als extreme Frühgeburt in der 25+1. SSW zur Welt. Ob dies auf einen Einfluss der VKA Therapie oder vielmehr auf das hohe Risiko für Aborte durch die Grunderkrankung (APS) zurückzuführen ist, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht eindeutig klären.

Sowohl TCZ, als auch Metformin [4] und Ibandronsäure [228] sollten vor der Schwangerschaft abgesetzt werden. Auch wenn dies bei TCZ und Metformin

erst bei Feststellung der Schwangerschaft erfolgte, kam es in keinem Fall zu schwerwiegenden Komplikationen beim Kind.

Auch bei Medikamenten, deren Gabe in der Schwangerschaft noch aktueller Forschung unterliegt, konnten nur selten schwere kindliche Komplikationen festgestellt werden. Allerdings traten in zwei Schwangerschaften, bei denen Anakinra bereits kurz vor der Schwangerschaft abgesetzt wurde, Komplikationen auf. Eine Schwangerschaft endete im Abort und ein Kind kam hypotroph zur Welt. Dies ist jedoch wahrscheinlich nicht auf eine Medikamentennebenwirkung zurückzuführen. Bisher konnte zumindest keine Teratogenität oder Schädigung des Kindes bei Einnahme in der Schwangerschaft festgestellt werden [174], auch wenn aktuell noch keine klare Empfehlung für Anakinra in der Schwangerschaft ausgesprochen wird.

Auch bei ABA [174] [175] und Rivaroxaban [229] ist die Datenlage zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend, um eine Empfehlung in der Schwangerschaft auszusprechen. Ein Kind mit kurzzeitiger ABA Exposition kam komplikationsfrei zur Welt. Ein anderes Kind mit Rivaroxaban Exposition in der Frühschwangerschaft war ein Frühgeborenes, jedoch sonst gesund. Insgesamt sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt bewertbar, jedoch zeigte sich kein Hinweis auf eine besondere Häufung negativer Schwangerschaftsverläufe.

Das Absetzen bei Schwangerschaftsbeginn ist weder bei Colchicin noch bei HCQ notwendig und sogar nicht zu empfehlen, da die Einnahme beider Medikamente in der Schwangerschaft bei entsprechender Indikation empfohlen wird [158] [230]. Erfreulicherweise traten keine Aborte oder schwere Komplikationen auf, auch wenn beide Kinder der Patientinnen mit unterbrochener HCQ Therapie hypotroph waren. Da sich auch unter den Patientinnen mit HCQ Therapie eine erhöhte Hypotrophierate der Kinder zeigte, wie auch eine Studie von Clowse et al. bestätigte [231], ist es nicht wahrscheinlich, dass die Wachstumsretardierung auf die Einnahmepause von HCQ zurückzuführen ist. Vielmehr ist dies auf ein erhöhtes Risiko bei Kollagenosepatientinnen im Allgemeinen zurückzuführen.

Auch wenn eine Therapie in der Schwangerschaft mit Substanzen wie ADA, CZP oder Infliximab, bei denen die Datenlage bisher keinen Anhalt für Teratogenität liefert aber noch nicht ganz eindeutig ist, in der Schwangerschaft fortgeführt oder neu begonnen wurde, zeigten sich erfreulicherweise keine schweren Komplikationen. Erfolgte die Gabe einer dieser Substanzen in der Schwangerschaft, so war immer ein Schub der Mutter dokumentiert. Dies ist durch die Tatsache erklärt, dass eine medikamentöse Therapie mit CsA, AZA oder einem Biologikum in der Schwangerschaft nur bei starker Krankheitsaktivität und schweren Verläufen erfolgte, so dass die Schubhäufigkeit auf die Grunderkrankung und nicht auf die Therapie zurückzuführen ist.

Ähnlich verhält es sich mit NSAR, die insbesondere bei Exazerbation der Gelenkbeteiligung und Schmerzen eingesetzt wurden und deshalb eine Häufung von Schüben suggerieren.

Auch wenn es auffällig scheint, dass bei kindlichen Komplikationen und mütterlichen Schüben häufig ein Steroid eingenommen wurde, ist nicht anzunehmen, dass die Steroidtherapie die alleinige Ursache für diese Komplikationen ist. Trat eine vermehrte Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft auf, oder war die Erkrankung bereits bei Beginn der Schwangerschaft aktiv, so nahmen die Patientinnen Steroide zur Immunsuppression ein. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die Einnahme von Steroiden in der Schwangerschaft einen nur moderat ausgeprägten, unabhängigen Risikofaktor für SGA Neonaten, eine Frühgeburt, eine Präeklampsie oder das Vorliegen einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte beim Kind darstellt [169]. Der Effekt der häufigeren Komplikationen bei Steroidtherapie ist deshalb einerseits auf die Medikamentennebenwirkungen, andererseits auf eine besser kontrollierte Erkrankung bei Patientinnen ohne Steroide mit insgesamt niedrigerer Wahrscheinlichkeit für Komplikationen zurückzuführen.

Die Häufung der kindlichen Komplikationen bei HCQ/CQ Einnahme ist ebenfalls nicht auf eine Medikamentennebenwirkung zurückzuführen. Mehrere Studien zeigten eine klare Risikoreduktion für Aborte, Frühgeburten und weitere Komplikationen [170] [171] [230]. Im Vergleich zur Gesamtkohorte scheint die Komplikationsrate bei HCQ/CQ erhöht, da Patientinnen mit Kollagenosen, insbe-

sondere mit SLE, HCQ/CQ Einnahmen und diese im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen auch in unserem Kollektiv mit 43,1% eine hohe kindliche Komplikationsrate aufwiesen. In der Subgruppe der SLE und SS Patientinnen zeigte sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine maßgeblich erhöhte Komplikationsrate. Bei Kindern von Müttern mit SLE kam es in 73,3% (n=22/30) zu einer HCQ/CQ Einnahme während der Schwangerschaft, bei SS Patientinnen waren es 76,9% (n=10/13), insgesamt bei beiden Entitäten also 74,4%. Von diesen Patientinnen mit HCQ Einnahme erlitten 50% der Kinder eine Komplikationen (n=16). Bei Kindern von Patientinnen ohne HCQ Einnahme (n=11) kam es in 45,5% zu einer kindlichen Komplikation. In unserem Kollektiv der SLE und SS Patientinnen konnte weder eine Risikoreduktion noch -steigerung durch die HCQ/CQ Einnahme gezeigt werden.

Bei fünf Kindern wurden *Fehlbildungen* beschrieben. Im Gesamtkollektiv zeigt sich also eine Fehlbildungsrate von 4,7%, die im Vergleich zum derzeitigen Risiko in Deutschland mit einer großen Fehlbildung zur Welt zu kommen (5-7%) [232], nicht erhöht ist. Bei diesen fünf Kindern wurde in keiner Schwangerschaft ein Medikament eingenommen, welches bekanntermaßen teratogen ist oder bei dem keine Empfehlung für die Einnahme in der Schwangerschaft bestand. Bei keinem der Kinder musste bei Feststellung der Schwangerschaft ein potentiell fruchtschädigendes Medikament ab- oder umgesetzt werden. Bei 80,0% der Kinder mit Fehlbildungen, wie einer Hepatoomphalozele, Zwerchfellhernie, Os sacrum Agenesie, einem Fehlbildungssyndrom aus dem neuromuskulären Formenkreis oder einer Pulmonalisstenose, fand in der Schwangerschaft eine Thrombozytenaggregationshemmung der Mutter mit ASS 100mg statt. Nelson und Forfar konnten 1971 ebenfalls zeigen, dass Mütter von Kindern mit Malformationen häufiger ASS einnahmen als in der Kontrollgruppe [233]. Eine Meta-datenanalyse von 2002 kam zu dem Ergebnis, dass die LDA Einnahme im ersten Trimester nicht mit einer allgemein erhöhten Malformationsrate einhergeht, jedoch verdoppelt sich die Odds Ratio für das Auftreten einer Gastroschisis [234]. Eine aktuelle Studie zum Outcome einer Schwangerschaft von Patientinnen mit SLE fand heraus, dass die Einnahme von LDA das Outcome der Kinder verbessert, insbesondere reduziert es das Risiko für SGA Neonaten [235]. Auch

wenn die Ergebnisse zur Malformationsrate unterschiedlich sind, ist wichtig zu bedenken, dass demgegenüber ein insgesamt besseres Schwangerschaftsoutcome steht.

Die geringste Komplikationsrate zeigten Kinder von Vaskulitispatientinnen. Die höchste weisen Kinder von Kollagenosepatientinnen auf und insbesondere bei ihnen sind Wachstumsretardierungen häufig beschrieben. Dies trägt auch stark zur höchsten Komplikationswahrscheinlichkeit in unserer Kohorte bei. Eine Wachstumsretardierung stellt bei uns die häufigste Komplikation dar. Bei Kollagenosepatientinnen fand sich eine SGA Rate von 25,0%.

Dieses Ergebnis zeigten auch diverse andere Studien zum Schwangerschaftsausgang bei Kollagenosen. Hier trat eine fetale Wachstumsverzögerung bei 10-17% der Kindern von SLE Patientinnen auf [22] [38] [219]. Patientinnen mit SSc gebaren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger hypotrophe Feten (5,7-6%) [75] [145]. IUGR tritt laut mehreren Studien in 30% der Schwangerschaften bei APS auf [25] [236] [237]. In der Studie von Chung et al. waren 63% der geborenen Kinder von MCTD Patientinnen SGA Neonaten [57]. Bei Patientinnen mit SS war in mehreren Studien die Inzidenz für SGA Kinder mit 12% erhöht [12] [50] [145]. In der Allgemeinbevölkerung liegt die SGA Rate bei 9,5% [145]. In unserem Kollektiv liegt diese insgesamt, insbesondere bei Kollagenosepatientinnen mit 25,0%, deutlich höher und auch im Literaturvergleich eher hoch, was zum Teil durch einen hohen Anteil von SLE Patientinnen bedingt sein könnte.

Die Komplikationsrate lag bei den Kindern unserer Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen zwar über der der Vaskulitispatientinnen, jedoch weiterhin deutlich unter der der Kollagenosepatientinnen.

Bei Kindern von SpA Patientinnen konnte in älteren Studien keine Häufung von Fehlgeburten, Missbildungen beim Fetus oder andere Schwangerschaftskomplikationen beobachtet werden. Die Mehrheit der Neonaten war gesund und nicht zu klein für das Gestationsalter [119] [132]. Dies könnte unter anderem an einer geringeren Steroidexposition während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit SpA im Vergleich zu RA/JIA oder SLE liegen. Bei unseren SLE Patien-

tinnen waren 56,7% der Kinder steroidexponiert, bei den Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen waren es 54,8%, in der Gruppe der SpA mit 31,3% deutlich weniger. Ob Steroide die Rate von SGA Neonaten oder IUGR erhöhen wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien einen negativen Einfluss von Corticosteroiden auf das Wachstum des Kindes zeigen konnten [238] [239], konnten andere das nicht [240]. So kann nicht abschließend geklärt werden, ob die geringe Komplikationsrate bei SpA Patienten im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen durch die geringere Steroidtherapiezahl beeinflusst wird.

In der Studie von Chen et al. war die Frühgeburtsrate bei Kindern von Müttern mit JIA mit 25,6% im Vergleich zu 6,6% bei der Kontrollgruppe zwar erhöht, jedoch hatten sie kein erhöhtes Risiko für SGA, schwere neonatale Morbidität und niedrigen APGAR-Score bei 5min [105].

Anders hingegen bei Patientinnen mit RA. In der Studie von Lin et al. [110] wurden Daten von Patientinnen zwischen 2001 und 2003 ausgewertet. Hier konnte wie auch in mehreren anderen Studien bei RA Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für Kinder mit zu niedrigem Geburtsgewicht, für SGA Neonaten [98] [107] [108] [110] [111] [112], für Präeklampsie und für einen Kaiserschnitt gezeigt werden [110] [241].

Die allgemeine Komplikationsrate für Kinder in der Gesamtbevölkerung ist nicht einheitlich definiert und erfasst. Deshalb ist ein konkreter Vergleich der Zahlen an dieser Stelle nicht möglich. Jedoch scheint sich die bisherige Tendenz zu bestätigen, dass kindliche Komplikationen bei Patientinnen mit Gelenkerkrankungen im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen seltener auftreten.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Kinder von FMF Patientinnen lässt sich keine eindeutige Aussage über die Komplikationsrate treffen. Auch in der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse. In der Studie von Nabil et al. war das fetale Outcome vergleichbar mit dem in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Ergebnis [161]. Hier zeigte sich eine Fehlgeburtsrate von 15,3%, ein durchschnittliches Schwangerschaftsdauer von 37,4. SSW, ein APGAR über 7 nach 5 min in 90,9% Fälle und ein mittleres Geburtsgewicht von 2830g. Außerdem vielen keine kongenitalen Fehlbildungen auf. Die Häufigkeit einer Sectio lag bei 45,5%.



Laut der Studie von Ofir et al. hingegen ist die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt vor der 37. SSW, für wiederholte Aborte, für Geburt per Sectio caesarea und für Fehlbildungen des Feten bei Patientinnen mit FMF erhöht [160]. Bei Vaskulitispatientinnen fanden alte Studien keine signifikanten Unterschiede für das fetale Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe [143]. Jedoch gibt es neuere Ergebnisse, die diesem widersprechen und eine erhöhte Rate an fetalen Anomalien, Frühgeburtlichkeit, Todgeburten und Kaiserschnitten zeigen konnten [135]. Auch eine 2015 veröffentlichte Studie, die das Outcome bei Schwangerschaften mit seltenen Autoimmunerkrankungen untersuchte, kam zu dem Schluss, dass bei MB sowohl das Risiko für Frühgeburten als auch für schwere neonatale Komplikationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist [145].

Die Inzidenz für einen CHB liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 1:22.000 Lebendgeburten [242]. Anti-SSA und anti-SSB AK erhöhen das Risiko eines NLE und CHB [243] [244] und beeinflussen damit die Komplikationsrate für das Kind maßgeblich. Die Prävalenz von CHB bei Nachkommen von anti-SSA AK positiven Frauen liegt bei 1-2% und von neonatalem Lupus Ausschlag bei 10-20% [39]. Sind sie zusätzlich anti-SSB AK positiv, so erhöht sich das Risiko laut Studien auf bis zu 5% [243] [244]. Trat in der vorherigen Schwangerschaft ein CHB auf, so liegt das Risiko in der aktuellen zwischen 5-17%, in den folgenden Schwangerschaften steigt es auf bis zu 50% an [244] [245] [246].

Bei beiden Müttern der Kinder mit NLE bzw. CHB handelte es sich um die erste Schwangerschaft, zudem waren beide anti-SSA/SSB AK positiv und nahmen HCQ/CQ ein. Von den anti-SSA positiven Müttern nahmen 63,3% HCQ/CQ ein. Bei positivem anti-SSB waren es mit 77,8% noch etwas mehr. In unserer Kohorte trat bei zwei Kindern von 16 Patientinnen mit anti-SSA und anti-SSB AK ein NLE bzw. CHB (je 6,3%) auf. Auf alle anti-SSA AK positiven Patientinnen bezogen ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von je 3,3%, für anti-SSB AK positive von je 5,6% und damit höher. Da es keine vorhergegangenen Schwangerschaften gab, kam es zu keiner Risikosteigerung durch einen CHB beim vorherigen Kind und somit lassen sich die Zahlen unserer Patientinnen am ehesten

mit dem Risiko von 5% für anti-SSA und anti-SSB AK positive Mütter vergleichen. Diese entsprechen damit in etwa der vorliegenden Datenlage und unterstreichen diese Ergebnisse.

Von elf Kindern, die aus einer Mehrlingsschwangerschaft hervorgingen, litten sechs (54,5%) an einer Komplikation bei der es sich in allen Fällen um eine Wachstumsstörung in Form von SGA handelte. Eine Studie zeigte ein Inzidenz für ein zu niedriges Geburtsgewicht bei Zwillingen von 51,7% [247]. In der Tendenz stimmt unser Ergebnis somit mit dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung überein. Die leicht erhöhte Inzidenz in unserer Kohorte könnte auf die bereits beschriebene zusätzliche Risikoerhöhung für eine Wachstumsstörung der Kinder von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen zurückzuführen sein.

Insgesamt fanden sich bei 57,0% der Schwangerschaften mütterliche Komplikationen. Am häufigsten waren Komplikationen bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, wobei es sich überwiegend um einen Schub in der Schwangerschaft handelte. Etwas seltener traten Komplikationen bei FMF Patientinnen auf. Bei Vaskulitiden und Kollagenosen waren mütterliche Komplikationen seltener, jedoch traten sie weiterhin bei etwa der Hälfte aller Schwangerschaften auf. Erfreulicherweise waren schwere Komplikationen wie eine HELLP Syndrom, Präeklampsie oder Eklampsie selten.

Ein komplikativer *Hypertonus* konnte in 7,5% der Fälle festgestellt werden. Hypertensive Erkrankungen kommen in der Allgemeinbevölkerung in etwa in 5-10% der Schwangerschaften vor [248]. Somit ergibt sich hier kein Anhalt für ein vermehrtes Vorkommen bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen.

In der Allgemeinbevölkerung steigt die Prävalenz für einen *Gestationsdiabetes* weltweit und liegt zwischen 1-20% [249]. In unserem Kollektiv lag in 5,6% der Schwangerschaften ein Gestationsdiabetes vor. Aufgrund der großen Spannweite der Daten der Allgemeinbevölkerung lässt sich keine eindeutige Aussage darüber treffen, ob ein Gestationsdiabetes bei Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen vermehrt auftritt. Aktuell gibt es jedoch aufgrund unseres

Ergebnisses keinen Anhalt dafür anzunehmen, dass dies der Fall ist. In einer Studie von Chakravarty et al. wurde bei drei SLE Patientinnen, das heißt in 5% der Fälle, ein Gestationsdiabetes diagnostiziert [223]. Auch hier zeigt sich keine Tendenz für ein vermehrtes Auftreten.

Ein *HELLP Syndrom*, sowie eine *Eklampsie* traten in jeweils einer Schwangerschaft, das heißt in 0,9% der Fälle auf. Dies ist sowohl im Vergleich zu Werten in der Literatur, als auch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung niedrig. In der Literatur wird die Rate für ein HELLP Syndrom bei SLE Patientinnen mit 4% angegeben [223]. Es wird außerdem beschrieben, dass die Präeklampsie- und Eklampsierate bei Patientinnen bei SLE zwei- bis vierfach erhöht ist [29] [37].

Eine *Präeklampsie* konnte in 5,6% der Schwangerschaften beobachtet werden. In Europa liegt die Inzidenz für eine Präeklampsie bei etwa 2% [250] [251]. Wie auch in früheren Arbeiten bei SLE Patientinnen [29] [37] und bei Patientinnen mit APS [12] beschrieben, liegt die Präeklampsierate damit über der in der Allgemeinbevölkerung. Bei MCTDs scheint eine Präeklampsie nicht gehäuft vorzukommen [57] [59] [61] und trat auch in unserem Kollektiv nicht auf. Obwohl in einer alten Studie von 1999 [252] bei SSc Patientinnen keine erhöhte Präeklampsierate gezeigt wurde, fiel in einer 2006 publizierten Studie eine Präeklampsierate von 8% auf [57]. In unserer Kohorte trat sowohl der Verdacht auf eine Präeklampsie als auch auf eine Eklampsie bei je einer SSc Patientin auf. Damit betraf dies zwei der vier Schwangerschaften von SSc Patientinnen. Da es bei SSc Patientinnen vermehrt zu Hypertensionen in der Schwangerschaft kommt [253] und diese sowohl ein diagnostisches Kriterium für eine RC, als auch eine Präeklampsie/Eklampsie darstellt, scheint bei Schwangerschaften von SSc Patientinnen eine engmaschige Kontrolle besonders wichtig zu sein [254]. Auch wenn die Fallzahl zu gering ist um allgemeingültige Aussagen zu treffen, so zeigt sich bei unserer Kohorte der SSc Patientinnen dennoch eine erhöhte Inzidenz für Präeklampsie/Eklampsie, was die Empfehlung einer engen Betreuung in der Schwangerschaft weiterhin unterstützt.

Insgesamt traten in unter der Hälfte der Fälle (44,9%) *Schübe* der Grunderkrankung während der Schwangerschaft auf. Prozentual am häufigsten war ein

Schub bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen. Hier traten häufiger (63,2%) mittelschwere Schübe auf, die insbesondere durch Zunahme der Gelenkschmerzen gekennzeichnet waren. Erfreulicherweise kam es bei Kollagenosepatientinnen vergleichsweise selten zu Schüben (38,5%) und es handelte sich überwiegend um leichte Schübe (60,0%).

In der Literatur wird bei RA/JIA Patientinnen häufig eine Verbesserung der Symptome in der Schwangerschaft beobachtet [6] [77] [102] [103] [104]. Dies stellt trotzdem nicht zwangsläufig einen Widerspruch zu unseren Ergebnissen dar, da mehr als die Hälfte der Schübe und 66,7% der schweren Schübe bei Patientinnen aus der Gruppe der SpA auftraten. Jedoch konnte auch bei vielen Patientinnen mit SpA [128], AS [2] und PsA [122] eine Verbesserung der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft beobachtet werden. Trotzdem zeigte sich in ca. 60% der Schwangerschaften von SpA Patientinnen eine aktive Erkrankung [112] [129] [130]. Bei 23% der PsA Patientinnen trat eine Verschlechterung der Symptome in der Schwangerschaft auf [122]. Damit ist die Schubrate in unserem Kollektiv der entzündlichen Gelenkerkrankungen im Vergleich zur Literatur eher höher anzusiedeln.

Unsere Kohorte der Vaskulitiden wurde von MB Patientinnen (83,0%) dominiert. Im Vergleich zu einer 2014 veröffentlichten Studie [140], in der die Exazerbationsrate bei MB Patientinnen bei ca. 8% lag, liegt die Schubrate in unserer Kohorte mit 42,9% sehr hoch. Bei Bang et al. [141] zeigten sich Exazerbationen in 66% der Schwangerschaften, was wiederum noch häufiger als in unserer Kohorte war. Insgesamt lässt sich nicht sagen, wie hoch die Schubrate bei Vaskulitispatientinnen in der Schwangerschaft genau liegt, da die Studienergebnisse bisher kein eindeutiges Ergebnis lieferten. Umso wichtiger ist auch weiterhin eine genaue Beobachtung und engmaschige Betreuung in der Schwangerschaft. Bei SLE Patientinnen wird die Schubhäufigkeit in der Schwangerschaft zwischen 13,5-65% [28] angegeben. Unser Ergebnis der Kollagenosepatientinnen ist hier etwa in der Mitte anzusiedeln. In einer Studie in der die Schubhäufigkeit in 68 Schwangerschaften bei SLE Patientinnen mit der von nicht-schwangeren SLE Patientinnen verglichen wurde, zeigte sich bei den Schwangeren eine Häufigkeit von 65% und in der Kontrollgruppe von 42% [255]. Vergleicht man

unser Ergebnis hiermit, so liegt die Schubrate der Kollagenosepatientinnen sogar unter der bei nicht-Schwangeren. Möglicherweise ist dies einerseits auf die Zusammensetzung des Kollektivs und verbesserte Therapiemöglichkeiten von SLE seit 1996, andererseits auf die engmaschige Betreuung an einem spezialisierten Zentrum in der Schwangerschaft zurückzuführen.

Bei pSS Patientinnen liegen sehr wenige Daten vor. In einer Studie lag die Schubhäufigkeit in der Schwangerschaft bei 13,3% [14], was im Vergleich zu anderen Kollagenosen niedrig ist. Ähnlich gering ist auch die in der Literatur angegebene Schubhäufigkeit bei SSc Patientinnen (14-17%) [256] [257]. Im Vergleich dazu liegt der Wert in unserem Kollektiv der Kollagenosepatientinnen verhältnismäßig hoch, was jedoch keinen Widerspruch darstellt, da sich dieses nur zu einem Anteil aus SSc und pSS Patientinnen zusammensetzte. In einer Studie von Chung et al. entwickelten 33,3% der MCTD Patientinnen einen Schub [57], bei Steen et al. waren es mit 47% etwas mehr. Die Schubhäufigkeit der Kollagenosepatientinnen in unserem Kollektiv ist in etwa zwischen den beiden Ergebnissen anzusiedeln.

Bei FMF Patientinnen wurden in der Literatur sowohl eine hohe Zahl an Remissionen während der Schwangerschaft, jedoch in 17,5% der Fälle auch schwerwiegende Schübe beschrieben. In 15% der Schwangerschaften traten schwächere Schübe auf [159]. Außerdem konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fieberschüben beobachtet werden [154]. Aufgrund der niedrigen Fallzahl bei den Schwangeren mit FMF lässt sich zur allgemeinen Häufigkeit des Auftretens eines Schubes zwar keine eindeutige Aussage treffen, jedoch fügt sich das Ergebnis unseres Kollektivs in die bisherigen Daten ein und passt zu der Erkenntnis, dass ein Risiko für Fieberschübe in der Schwangerschaft besteht.

Bei einer *Uterusatonie* handelt es sich um eine Komplikation, deren Inzidenz in den letzten Jahren zunehmend ist [258]. Ein vereinzelt Auftreten in der Gesamtkohorte erscheint deshalb nicht überzufällig häufig. Eine *Uterusruptur* ist eine schwerwiegende Komplikation, die in etwas in 1:1500 Schwangerschaften auftritt. Vorhergegangene Operationen wie Sectiones stellen den Hauptrisikofaktor dar. Zwar ist bei zwei Patientinnen eine drohende Uterusruptur aufgetre-

ten, dies ist jedoch vermutlich eher auf eine Sectio im Vorfeld, als auf eine direkte Risikoerhöhung durch eine rheumatologische Erkrankung zurückzuführen. In der Literatur wird eine erhöhte Sectiorate insbesondere bei Kollagenosepatientinnen [29] [37] [50] und Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen [12] [96] [110] [259] [260] beschrieben, was indirekt zu einem erhöhten Risiko für eine Uterusruptur beiträgt.

Interessant ist das Auftreten einer *peripartalen Kardiomyopathie* bei einer SLE Patientin. Die Schwangerschaft wurde per Eizellspende eingeleitet und verlief ohne Krankheitsschub der Mutter. Das Kind kam aufgrund eines pathologischen CTGs per sekundärer Sectio zur Welt, wurde jedoch zeitgerecht und ohne weiteren Komplikationen geboren. Niklas et al. beschrieben ebenfalls das Auftreten einer peripartalen Kardiomyopathie bei einer SLE Patientin [261]. In einem Fallbericht von Hall et al. wurde bei einer SLE Patientin initial die Diagnose einer peripartalen Kardiomyopathie gestellt. Im Verlauf lässt sich eine Lupus Myokarditis jedoch nur äußerst schwierig abgrenzen [262]. Da es keine Studie zur Koinzidenz von peripartaler Kardiomyopathie und SLE gibt, ist bisher unklar, ob ein erhöhtes Risiko besteht. Erschwerend kommt hinzu, dass durch die schwierige Unterscheidung zwischen einer Lupus Myokarditis und einer peripartalen Kardiomyopathie nicht sicher ist, wie häufig die jeweilige Entität tatsächlich auftritt.

In zahlreichen Studien konnte, insbesondere bei SLE Patientinnen, gezeigt werden, dass ein *Komplementverbrauch* mit der Krankheitsaktivität korreliert und auch während der Schwangerschaft einen guten Verlaufsparemeter darstellt [32] [263] [264]. Wie häufig ein Komplementverbrauch bei Schwangeren mit Kollagenosen insgesamt auftritt, wird in der Literatur nicht genau beleuchtet. Bei einem SLE zeigte eine Studie von Clowse et al. eine Komplementaktivierung in 52% der Schwangerschaften [32]. Dies liegt deutlich über der Prozentzahl unserer Kohorte der Kollagenosepatientinnen mit 24,6%.

Traten bei *Kindern Komplikationen* auf, so waren im Verlauf der Schwangerschaft auch häufig *Komplikationen bei ihren Müttern* beschrieben.

Kindliche Fehlbildungen traten bei Müttern mit einem Gestationsdiabetes häufiger auf. Die meisten Studien zu Diabetes in der Schwangerschaft zeigen eine allgemeine Erhöhung der Rate multipler Organsysteme betreffenden Malformationen bei Kindern [265]. Das Risiko einer Fehlbildung ist in unserem Gesamtkollektiv mit 4,7% nicht erhöht. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist der Einfluss rheumatologischer Erkrankungen auf das Fehlbildungsrisiko, falls vorhanden, als gering einzuschätzen.

In einer älteren Studie wiesen Kinder von Patientinnen mit Präeklampsie häufiger ein zu niedriges Geburtsgewicht auf [266]. Andere Daten zeigten, dass nur Kinder, welche vor der 37. SSW zur Welt kamen, häufiger SGA Neonaten waren [267].

In unserem Kollektiv ließ sich bei Präeklampsie- und Hypertensionspatientinnen eine Erhöhung der SGA Rate gegenüber der Gesamtkohorte beobachten. Eine eindeutige Bewertung ist aufgrund der geringen Fallzahl und des zusätzlichen Einflussfaktors der Zwillingsschwangerschaft jedoch nicht möglich.

Es ist bekannt, dass ein mütterlicher Diabetes mellitus ein erhöhtes Geburtsgewicht der Kinder zur Folge hat [268]. Ein gesteigertes Geburtsgewicht bei Kindern von Diabetespatientinnen zeigte sich in unserem Kollektiv nicht.

Eindeutige *Risikofaktoren für einen Abort* zu identifizieren ist aufgrund der geringen Fallzahl schwer. Jedoch lag das Risiko für einen Abort bei positiven anti-SSA AK, bei positiven anti-SSB AK, bei fehlender Remission bei Konzeption, bei positivem aCL AK und LA sowie bei Komplementverbrauch über der durchschnittlichen Abortrate. Ein vorausgegangener Abort oder positive anti- $\beta$ 2GP AK erhöhten das Risiko hingegen nicht.

Positive anti-SSA/SSB AK Titer stellen einen Risikofaktor für Komplikationen in der Schwangerschaft dar [269] [270]. Auch andere Studien konnten positive anti-SSA/SSB AK Titer als Risikofaktoren für eine erhöhte Abortrate identifizieren [14] [271] [272]. Sowohl in unserem Kollektiv als auch in der Literatur scheinen

anti-SSA AK (11,1% vs. 5,4%) und anti-SSB AK (10,0% vs. 5,4%) die Wahrscheinlichkeit für einen Abort etwa zu verdoppeln.

Laut einer thailändischen Studie ist der Unterschied der Abortraten bei SLE Patientinnen mit vorliegender und fehlender Remission nicht signifikant [210]. Eine andere Studie geht jedoch von einer deutlichen Steigerung des Risikos für einen Schub bei aktiver Erkrankung bei Schwangerschaftseintritt aus [14]. Auch in unserer Kohorte zeigte sich eine erhöhte Abortrate bei fehlender Remission der Mutter (10,0% vs. 5,4%). Dies unterstützt die aktuelle Empfehlung mit der Konzeption nach Eintritt einer Remission, insbesondere bei Nierenbeteiligung, zu warten [22] [28]. Natürlich ist es wichtig bei der Beratung einer Patientin ihre individuelle Situation und das Risikoprofil genau zu betrachten und die Empfehlung gegebenenfalls an diese anzupassen.

Schwangerschaften von Patientinnen mit positivem LA Titer haben ein besonders schlechtes Outcome [12] [273]. Positive LA, aCL und anti- $\beta$ 2GP AK steigern das Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang nicht mehr als ein positives LA allein [273]. In unserem Kollektiv bestätigte sich, dass sowohl aCL AK als auch LA positive Patientinnen (je 11,1% bzw. 5,4%) ein erhöhtes Abortrisiko zeigten.

In älteren Studien konnten niedrige C3 und C4 Titer bei aPL AK mit habituellen Aborten in Verbindung gebracht werden [274] [275] [276]. Eine weitere Studie konnte sogar zeigen, dass unabhängig von positiven aCL AK oder dem Vorliegen eines APS bei Patientinnen mit wiederkehrenden Fehlgeburten die Level der Komplementfaktoren C3 und C4 signifikant unter denen der gesunden Kontrollgruppe lagen [277]. Des Weiteren waren in einer 2016 publizierten Studie erniedrigte Komplementfaktoren mit negativem Outcome für Mutter und Kind assoziiert [278]. Eine Studie von Al Arfaj konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen erniedrigten Komplementfaktoren und einem negativen Schwangerschaftsoutcome feststellen [279]. In unserem Kollektiv war die Abortrate bei erniedrigten Komplementfaktoren mit 15,9% mehr als doppelt so hoch wie im Kollektiv der Kollagenosen (7,1%). Auch wenn die aktuelle Datenlage nicht eindeutig ist, so zeigen neben unseren Daten auch mehrere Studien eine Risikosteigerung für einen Abort bei Komplementfaktorenverbrauch.



In unserem Kollektiv wurde das Risiko für einen Abort durch die Zahl der vorausgegangenen Fehlgeburten nicht gesteigert. Laut Daten der Uni Bonn liegt das Abortrisiko bei keiner vorausgegangenen Fehlgeburt bei erneuter Schwangerschaft bei 11-13%, bei einer bei 14-21%, bei zwei zwischen 24-29% und bei drei bei 31-33% [208]. Hier ist einerseits das Grundrisiko für einen Abort höher als bei unseren Kindern, andererseits findet mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte eine Risikosteigerung statt, die sich in unserem Kollektiv nicht bestätigen lässt.

In einer alten Studie von 1983 konnte gezeigt werden, dass ein Abort in einer der vorhergegangenen Schwangerschaften nach der 16. SSW zu einer erhöhten Frühgeburtsrate in den folgenden Schwangerschaften führt [280]. Eine weitere Studie bestätigte das Ergebnis. Das Risiko einer Frühgeburt war bei einem, zwei und drei oder mehr Aborten in der Vorgeschichte um 1,7 bzw. 2,0 bzw. 3,0-fach höher als ohne bekanntem Abort [281]. In unserem Kollektiv ist das Risiko bei Aborten in der Vorgeschichte zwar ebenfalls erhöht (31,0% vs. 27,5%), jedoch nicht so ausgeprägt.

Die Frühgeburtsrate ist bei SLE Patientinnen bei fehlender Remission bei Konzeption höher als bei Remission [210]. Während bei fehlender Remission 56,5% der Kinder zu früh zur Welt kamen, waren es bei Vorliegen einer Remission nur 36,2% [210]. Auch in unserem Kollektiv war die Rate an Frühgeburten mit 44,4% bei fehlender Remission zum Zeitpunkt der Konzeption höher als im Gesamtkollektiv.

Bei SLE Patientinnen ist bekannt, dass bei einem Schub in der Schwangerschaft das Risiko für eine Frühgeburt steigt [223]. Es konnte eine Risikosteigerung für Geburten zwischen der 24. SSW und 28. SSW um etwa 11% bei aktivem SLE beobachtet werden [30]. In unserem Gesamtkollektiv zeigte sich erfreulicherweise eine mildere Steigerung der Frühgeburtsrate um ca. 4%.

In der Auswertung war eine Frühgeburt bei positiven anti-SSA AK etwa 1,1-fach häufiger als im Gesamtkollektiv, was etwas unter dem Ergebnis einer Studie von Brucato et al. mit 1,5-fach erhöhten Werten liegt [270]. Auch anti-SSB AK wurden in der Literatur, wie auch in unserer Kohorte, als Risikofaktor für Frühgeburten identifiziert [282].

In einer retrospektiven Studie zum Schwangerschaftsoutcome bei 750 Schwangerschaften mit APS Patientinnen wiesen Patientinnen, welche nur anti- $\beta$ 2GP AK positiv waren, im Vergleich zu isoliert aCL AK oder LA positiven Frauen die höchste Frühgeburtsrate auf (32,8% vs. 30,4% vs. 25,9%) [283]. Anders als in der Studie war in unserem Kollektiv die höchste Frühgeburtsrate bei LA Positivität (50,0%), die geringste bei aCL AK Positivität (37,5%), zu finden. Bei anti- $\beta$ 2GP AK Positivität lag die Frühgeburtsrate bei 40,0%. Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass die Frühgeburtsrate bei Positivität von aPL AK sehr deutlich über der des Gesamtkollektivs liegt (LA 22,5%, aCL 10,0%, anti- $\beta$ 2GP 12,5%) und in der Höhe, mit Ausnahme der Werte für LA, in etwa den Daten von Saccone et al. entspricht.

Auch im Vergleich zu anderen Risikofaktoren, wie positiven anti-SSA oder anti-SSB AK, ist die Rate der Frühgeborenen unter den Kindern von aPL positiven Patientinnen am Höchsten, weshalb in Zusammenschau mit den Literaturwerten davon ausgegangen werden kann, dass es sich hierbei um einen starken Risikofaktor für eine Frühgeburt des Kindes handelt.

Eine 2012 erschienene Studie konnte zeigen, dass niedrige Komplementfaktorlevel bei Patientinnen mit APS das Schwangerschaftsoutcome negativ beeinflussen und einen unabhängigen Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit darstellen [284]. Auch bei uns wurden Kinder von Kollagenosepatientinnen mit niedrigen C3/C4 Titern deutlich häufiger frühgeboren (50,0% vs. 35,4%), was die These unterstützt.

Bei vorausgegangenem Abort zeigte sich keine erhöhtes Risiko für eine Wachstumsretardierung. In einer Studie von Voigt et al. konnte ein erhöhtes IUGR/SGA Risiko bei Aborten in der Vorgeschichte beobachtet werden [292] [293]. Dies konnte in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden. De Carolis et al. zeigten eine Assoziation eines niedrigen Geburtsgewichts von <2500g bei Kindern von APS Patientinnen mit niedrigem Komplementfaktorlevel. Außerdem stellen niedrige Komplementfaktoren einen unabhängigen Risikofaktor für ein niedriges Geburtsgewicht dar [284]. Dies konnte sich in unserem Kollektiv ebenfalls nicht bestätigen, was einerseits durch die geringere Fallzahl erklärt

sein kann, andererseits jedoch auch durch gute Betreuung bei Wissen um Risikokonstellationen in der Schwangerschaft.

In mehreren Studien bei SLE Patientinnen konnte direkt oder indirekt eine gesteigerte Häufigkeit von Wachstumsretardierungen bei fehlender Remission zum Schwangerschaftsbeginn gezeigt werden [210] [285]. Bei fehlender Remission sind SGA Raten bis zu 67,4% beschrieben [210]. In unserem Kollektiv lag die Rate damit vergleichsweise niedrig, jedoch gilt zu beachten, dass hier nicht nur Patientinnen mit SLE betrachtet wurden. Vergleichbare Daten zu anderen rheumatologischen Erkrankungen oder zu einem Kollektiv aus Deutschland liegen derzeit nicht vor.

In einer aktuellen Studie zum Schwangerschaftsoutcome von anti-SSA AK positiven Frauen ergab sich eine SGA Rate von 31,3% bei SLE Patientinnen, von 13,3% bei Patientinnen mit SS und 12,5% bei asymptomatischen Frauen [286]. Hieraus wird geschlussfolgert, dass das Risiko für eine kindliche Wachstumsretardierung möglicherweise durch das Vorliegen eines SLE, jedoch nicht durch positive anti-SSA AK gesteigert wird [286]. In einer älteren Studie konnte sogar eine Korrelation zwischen einer IUGR und dem Fehlen von anti-SSA AK gefunden werden [264].

Trotz der in unserem Kollektiv um 3,0% erhöhten Wachstumsretardierungsrate bei positiven anti-SSA AK, muss hier nicht von einem Widerspruch mit der Literatur gesprochen werden, da die Steigerung gerade im Vergleich zu anderen Faktoren, wie beispielsweise positiven anti- $\beta$ 2GP AK, nur gering ausgeprägt und die Fallzahl gering ist.

Es ist bekannt, dass anti-SSA und B AK das CHB Risiko und damit die Komplikationsrate einer Schwangerschaft deutlich steigern, zu ihrem Beitrag an der Häufigkeit des Auftretens einer Wachstumsrestriktion gibt es jedoch keine genauen Daten [287]. In unserem Kollektiv steigerte sie die Rate einer IUGR/SGA um etwa 11%, was einen Hinweis darauf geben könnte, dass es sich bei anti-SSA/B AK um einen Risikofaktor für eine Wachstumsretardierung handelt, dessen Einfluss zukünftig näher untersucht werden sollte.

Mehrere Studien zeigten, dass positive aPL AK das Risiko für eine IUGR erhöhen [25] [236] [237] [273] [288]. LA führte hier insgesamt am häufigsten zu ei-

nem negativen Schwangerschaftsoutcome [273] [288], jedoch wurden aCL AK und anti- $\beta$ 2GP AK nicht in allen Studien untersucht, so dass es hier möglicherweise zu einer Verzerrung dieser Einschätzung kommt. In unserer Kohorte war die Rate insbesondere bei anti- $\beta$ 2GP positiven Patientinnen erhöht. In einer Studie bei Gesunden, die jedoch anti- $\beta$ 2GP AK positiv waren, lag das Risiko mit 37,5% im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe mit 2,9% ebenfalls signifikant höher [289]. Eine aktuelle Auswertung zeigte bei Patientinnen mit primärem APS und positiven anti- $\beta$ 2GP AK ein signifikant höheres Risiko für eine IUGR (48,4%) im Vergleich zu Patientinnen mit aCL AK (40,1%) und LA (25,9%) [283]. Dies passt zu den Ergebnissen unseres Kollektivs. In der Zusammenschau sind deshalb insbesondere positive anti- $\beta$ 2GP AK als Risikofaktor für eine Wachstumsrestriktion zu werten.

Da unter die Kategorie der anderen Komplikationen ganz unterschiedliche Krankheitsbilder von einem Verdacht auf das Vorliegen eines NLE bis hin zu postnatalen Anpassungsstörungen und Infekten fielen, lassen sich diese Daten nur schwer mit denen anderer Studien vergleichen. Dennoch geben sie insbesondere in Zusammenschau mit den Auftretshäufigkeiten von Frühgeburten und IUGR/SGA einen Hinweis auf Risikofaktoren für ein negatives Schwangerschaftsoutcome des Kindes.

Im Folgenden wird insbesondere zur Komplikationshäufigkeit bei aPL AK Positivität der Mutter eingegangen. Es ist wenig überraschend, dass Komplikationen gehäuft bei positiven aPL AK auftraten, da eine erhöhte Komplikationsrate bereits bekannt ist [12] [15] [283]. In der Gruppe der zwölf Kinder von aPL AK positiven Müttern traten kindliche Komplikationen in zwei Dritteln der Fälle und damit sehr häufig auf. Außerdem fielen sie besonders schwer aus. Zwei Kinder verstarben bei einem Abort, ebenfalls zwei der lebend geborenen Kinder in der Postnatalperiode. Dies ist leider nicht ungewöhnlich. In einer Studie von Saccone et al. wurden Kinder von Patientinnen mit primärem APS und einem positiven aPL-AK in nur 56,6% lebend geboren. Mit mehr als einem positiven AK waren es sogar nur 40,9% [283]. Neonatale Tode traten zusätzlich bei Positivität eines AK in 2,2% der Fälle und bei mehr als einem positiven AK in 3,6% der

Fälle auf [283]. In unserem Kollektiv zeigten sich bei Triple-Positivität keine besonders schwerwiegenden Komplikationen. Es fiel keine Antikörperkonstellation auf, die in besonderem Maße zur Komplikationshäufung führte.

Sowohl in der Studie von Saccone et al. als auch bei unseren Patientinnen, wurde immer eine Therapie mit Antikoagulantien durchgeführt. Eine LDA- und Heparin-Therapie wird bei Patientinnen mit APS mit Fehlgeburten (nach der 10. SSW) während der Schwangerschaft und sechs Wochen postpartum empfohlen. In beiden Fällen führt dies zu einer signifikanten Steigerung der Lebendgeburtenraten von 4% vor Diagnose und Therapie des APS auf bis zu 85% nach Therapie [290].

Nur durch eine frühe Diagnose, konsequente Therapie und enge Betreuung in der Schwangerschaft konnte eine verhältnismäßig hohe Lebendgeburtenrate von 83,3% und eine Rate von Kindern, die auch die postnatale Phase überlebten (66,7%) in unserem Kollektiv bei APS erreicht werden.

Es kann angenommen werden, dass Patientinnen mit Risikofaktoren für eine Komplikation, zu denen unter anderem eine Erkrankung, die sich zum Zeitpunkt der Konzeption nicht in Remission befand oder Aborte in der Vorgeschichte zählen, häufiger eine Beratung zur Schwangerschaftsplanung und Risikoabschätzung in Anspruch nahmen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Patientinnen, die sich nicht in Remission befanden, ließen sich etwa gleich häufig beraten, wie Patientinnen, bei denen vor der Schwangerschaft eine Krankheitsremission eingetreten war. Außerdem konnte die Verteilung der fehlenden Remission bei Schwangerschaftseintritt der einzelnen Erkrankungsgruppen bei der Beratungshäufigkeit nicht nachvollzogen werden. Patientinnen mit Vaskulitiden ließen sich zwar am häufigsten beraten, die Zahl der Remissionen war jedoch höher als die bei Kollagenosen und FMF.

Bei Aborten in der Vorgeschichte zeigte sich sogar, dass sich die Beratungshäufigkeit umgekehrt proportional zur Abortrate verhielt. In der Literatur gibt es dazu keine Vergleichsdaten. Möglich ist die Erklärung, dass bei mehreren Aborten in der Vorgeschichte bereits im Vorfeld eine Beratung und Betreuung in der vorhergegangenen Schwangerschaft erfolgte, welche nicht erfasst wurde.

In Schwangerschaften denen eine Beratung vorausging, kam es um 14,8% häufiger zu Komplikationen in der Schwangerschaft. Dies bedeutet nicht, dass die Beratung keinen Nutzen in der Prävention von Komplikationen zeigt, sondern lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass sich insbesondere Patientinnen mit erhöhtem Komplikationsrisiko häufiger beraten ließen.

Ging einer Schwangerschaft mindestens ein Abort voraus, so war die Komplikationsrate etwa 10% geringer als ohne Abort. Nach aktuellem Kenntnisstand ist nicht anzunehmen, dass es sich bei Aborten in der Vorgeschichte um einen protektiven Faktor handelt, sondern dass das Wissen über Schwangerschaftskomplikationen in einer vorherigen Schwangerschaft möglicherweise zu einer Therapieoptimierung, Verbesserung der Überwachung und damit zu einem günstigeren Schwangerschaftsverlauf beigetragen hat.

Thrombosen in der Vorgeschichte sprechen für eine erhöhte Gerinnungsaktivität. Diese kann wiederum zu Durchblutungsstörungen der Plazenta und damit zu Komplikationen führen. Außerdem steigern aPL AK bei Patientinnen mit APS das Thromboserisiko. Bei diesen Patientinnen ist die Fehlgeburtsrate höher als bei Patientinnen ohne aPL AK [291]. Deshalb kann man vermuten, dass Thrombosen möglicherweise einen Risikofaktor darstellen. Dieser Verdacht ließ sich anhand unserer Daten jedoch nicht bestätigen. Eine mögliche Risikosteigerung durch Thrombosen in der Vorgeschichte wurde durch eine suffiziente antikoagulatorische Therapie positiv beeinflusst und daher die Komplikationsrate nicht erhöhen.

In einem Review von 2017 beleuchteten Springer et al. [292] unter anderem das Auftreten von *Schilddrüsendysfunktionen* in der Schwangerschaft. Die Prävalenz für subklinische Hypothyreosen in der Schwangerschaft lag zwischen 4-17%, die für Hyperthyreosen bei 0,1-1,0%. Diese Zahlen liegen deutlich unter der Anzahl an Schilddrüsendysfunktionen, die sich in unserer Kohorte beobachten ließen. Da die Fallzahl bei Vaskulitiden mit sechs Patientinnen, von denen drei an einer Hypothyreose litten und bei drei FMF Patientinnen, von denen eine an einer Hypothyreose litt, zu klein ist um allgemeine Aussagen zu treffen, kann man hier nicht ohne Weiteres schlussfolgern, dass diese Patientinnen ein

erhöhtes Risiko für Hypothyreosen haben. Von 61 Kollagenosepatientinnen litten jedoch 39,3% an einer Schilddrüsenerkrankung, bei rheumatologischen Gelenkerkrankungen waren es 43,3%, was die Annahme zulässt, dass bei diesen Erkrankungsgruppen eine Häufung von Schilddrüsendysfunktionen vorliegt. Das passt auch zum Ergebnis einer aktuellen Studie, in der Schilddrüsenantikörper zu einem signifikant höheren Prozentsatz bei Patientinnen mit SLE (51%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (27%) auftraten [293].

Es gibt nicht viele Vergleichsdaten zu Befragungen von Patientinnen bei Risikoschwangerschaften zu ihren Ängsten. In einer Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Hypogammaglobulinämie und Variablem Immundefektsyndrom (CVID) wurden Ängste abgefragt [294]. Insgesamt sind bei unseren Patientinnen im Vergleich dazu eher selten konkrete Ängste aufgetreten, jedoch wurden in unserer Befragung bei 26,7% der Schwangerschaften nicht näher definierte Ängste geschildert. Diese Antwortoption gab es in der oben genannten Studie von Gundlapalli nicht, wodurch möglicherweise erklärbar ist, dass sich die Patientinnen eher auf eine konkrete Angst festlegten und die Werte somit höher als in unserer Studie liegen.

Interessant ist, dass eine Beratung vorab die Ängste der Patientinnen nicht reduzieren konnte. Möglicherweise wurden durch die Aufklärung über mögliche Komplikationen in der Schwangerschaft Ängste hervorrufen, oder Patientinnen mit Ängsten ließen sich vor der Schwangerschaft häufiger beraten. Da fehlende Remission zum Zeitpunkt der Konzeption als Risikofaktor für Komplikationen gilt [205], ist plausibel, dass in Schwangerschaften von Patientinnen, bei denen keine Remission vorlag, diese häufiger Ängste äußerten. Auch bei Patientinnen mit Schüben ließen sich bei der Befragung vermehrt Ängste beobachten.

Anders verhält sich es bei Patientinnen mit Abort in der Vorgeschichte. Man könnte annehmen, dass Patientinnen, die bereits eine komplizierte Schwangerschaft mit Abort erlebten, häufiger Ängste in der aktuellen Schwangerschaft zeigen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden. Patientinnen mit vorangegangenen Abort gaben mit 35,7% im Vergleich zu 34,2% ohne Abort sogar häufiger keine Ängste an.

Zusammengefasst zeigte sich in unserem Kollektiv im Vergleich zu bestehenden Daten und zur Allgemeinbevölkerung erfreulicherweise keine erhöhte Abortrate. Fehlbildungen und andere schwere kindliche Komplikationen traten ebenfalls nicht mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf.

Wie auch in der Literatur beschrieben, handelte es sich bei den kindlichen Komplikationen, im Besonderen bei Kindern von Patientinnen mit Kollagenosen, um – meist milde - Wachstumsretardierung oder Frühgeburtlichkeit. Nur sehr selten wurde ein NLE festgestellt. Die Komplikationsrate bei Kollagenosepatientinnen zeigte sich im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen am höchsten und damit kongruent zu bisher veröffentlichten Daten. Vermehrte Schübe der Grunderkrankung traten aber insbesondere bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, vor allem bei Patientinnen aus der Untergruppe der SpA, auf.

Als Risikofaktoren für kindliche Komplikationen konnten wir aPL AK, eine fehlende Remission zum Beginn der Schwangerschaft, sowie eine Komplementaktivierung bei Kollagenosepatientinnen identifizieren. Bei mütterlichen Komplikationen scheinen insbesondere eine nicht geplante Schwangerschaft, fehlende Remission bei Konzeption und ebenfalls eine Komplementaktivierung bei Kollagenosepatientinnen einen negativen Einfluss auf die Komplikationsrate zu haben. Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine engmaschige Betreuung der Patientinnen an einem spezialisierten Zentrum eine insgesamt sehr hohe Lebendgeburtenrate mit überwiegend positivem Schwangerschaftsausgang, auch bei Patientinnen mit Risikokonstellation, möglich macht.



## 5. Zusammenfassung

Rheumatologische Erkrankungen betreffen häufig junge Patientinnen im gebärfähigen Alter. Da es sich bei Schwangerschaften dieser Frauen um Schwangerschaften mit zum Teil deutlich erhöhtem Komplikationsrisiko handelt, ist ein Wissen über mögliche präventive Aspekte und Risikofaktoren essenziell. In dieser Arbeit wurden die mütterlichen und kindlichen Schwangerschaftsergebnisse in 107 Schwangerschaften von 100 Patientinnen untersucht, die sich zwischen November 2013 und Februar 2016 in der rheumatologischen Risikoschwangersprechstunde der Universitätsklinik Tübingen vorstellten.

Wir untersuchten hierbei, ob eine engmaschige Überwachung und Betreuung in der Risikoschwangersprechstunde einen positiven Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis hat. Außerdem wurden potentiell protektive und risikosteigernde Faktoren auf die Komplikationsrate gesucht. Primärer Endpunkt war die Geburt eines gesunden Kindes. Als sekundäre Endpunkte wurde eine kindliche Komplikation, sowie ein Schub der Mutter in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren betrachtet. Zu den kindlichen Komplikationen zählten small-for-gestational-age (SGA) und large-for-gestational-age (LGA) Neonaten, intrauterine Wachstumsretardierung (IURG), extreme Frühgeburten vor der 26. SSW, Anpassungsstörungen, Fehlbildungen, Hypoglykämien, neonataler Ikterus und Infektionen, pathologische Kardiotokographie, An-, Oligo- oder Polyhydramnion, Plazentainsuffizienz, sowie kongenitaler Herzblock (CHB) und neonataler Lupus erythematodes (NLE).

Schübe der Mutter in der Schwangerschaft wurden in drei Schweregrade eingeteilt. Trat eine Symptomverschlechterung während der Schwangerschaft auf, die keine Intensivierung der vorbestehenden immunsuppressiven Therapie notwendig machte, wurde dies als milder Schub gewertet. Bei leichter Anpassung der vorbestehenden Therapie lag ein moderater Schub vor, wohingegen ein schwerer Schub zu einer Intensivierung der Immunsuppression führte und/oder Gefahr für Mutter oder Kind bestand.

Für die Auswertung der Daten wurden die Patientinnen anhand ihrer Diagnosen in vier Erkrankungsgruppen eingeteilt. Zu diesen zählten Kollagenosen, rheu-

matologischen Gelenkerkrankungen, Vaskulitiden und Autoinflammatorische Erkrankungen.

In der Gruppe der Kollagenosen wurden 61 Patientinnen betreut, darunter die meisten mit SLE (44,3%). An einem APS litten sieben Patientinnen, davon zwei an inkompletten oder primären APS (18,0%) und fünf (82,0%) an einem sekundären APS. Der Gruppe der rheumatologischen Gelenkerkrankungen ließen sich 30 Patientinnen zuordnen. Davon litten 16 Patientinnen (53,3%) an einer RA/JIA und 14 (46,7%) ließen sich der Untergruppe der Spondyloarthritiden zuordnen. Es konnte bei vier der 14 Patientinnen eine SpA (28,6%), bei drei eine AS (21,4%), bei je zwei eine PsA oder eine JIA (je 14,3%) und bei einer eine nicht klassifizierbare Oligoarthritis (7,1%) festgestellt werden. An einem SAPHO Syndrom litten zwei Patientinnen (14,3%).

Vaskulitispatientinnen stellten 6,0% (n=6) des Gesamtkollektivs, davon waren fünf Frauen an einem MB (83,3%) und eine (16,6%) an einer undifferenzierten Vaskulitis erkrankt.

Zur Gruppe der Autoinflammatorischen Erkrankungen ließen sich drei Patientinnen mit FMF zuordnen.

Das mediane Alter zum Schwangerschaftseintritt lag bei 32 Jahren (19-42 Jahre). Die Krankheitsdauer bis zum Schwangerschaftseintritt lag im Median bei 5 Jahren (0-33 Jahre). Bei 68 Schwangerschaften waren die Patientinnen Erstgebärende (63,5%). Geplant waren 86,0% der Schwangerschaften (n=92) und 66,4% der Schwangerschaften (n=71) ging eine Beratung voraus. Bei 89 Schwangerschaften (83,2%) lag zum Zeitpunkt der Konzeption eine Remission vor.

Einen Abort im Vorfeld der aktuellen Schwangerschaft wurde in 16 Fällen dokumentiert (15,0%), zwei Aborte in neun (8,4%) und drei Aborte in drei Fällen (2,8%). Am häufigsten waren fanden diese Aborte vor oder in der 12. SSW statt (n=30; 75,0%).

Mütterliche Komplikationen traten bei 61 Schwangerschaften (57,0%) auf, darunter 48 Schübe (n=48/107; 44,9%). Erfreulicherweise blieben 55,1% der Pati-

entinnen ohne Schub. Bei 39,6% der Schübe handelte es sich um einen leichten, bei 45,8% um einen mittelschweren und nur bei 14,6% um einen schweren Schub. Schübe waren bei Patientinnen mit entzündlichen Gelenkerkrankungen am häufigsten. Bei den 19 Schwangerschaften (59,4%) von Patientinnen mit Gelenkerkrankungen mit Schüben, handelte es sich bei zwei um einen milden Schub (10,5%), bei 12 um einen mittelschweren Schub (63,2%) und bei fünf um einen schweren Schub (26,3%).

Ein Gestationsdiabetes (5,6%) und eine Hypertonie (7,5%) traten in nur wenigen Schwangerschaften auf. Ein HELLP Syndrom und eine Eklampsie wurden je einmal festgestellt (0,9%). Eine Präeklampsie oder der Verdacht darauf bestand in vier Fällen (3,7%). Als Risikofaktoren für mütterliche Komplikationen konnten eine ungeplante Schwangerschaft (66,7%), eine fehlende Remission (72,2%) und bei Kollagenosepatientinnen eine Komplementaktivierung (68,8%) identifiziert werden.

Insgesamt kamen 106 Kinder lebend zu Welt, woraus sich eine hohe Lebendgeburtenrate von 94,6% ergab. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Es zeigte sich eine Abortrate von 5,4%.

Als Risikofaktor für einen Abort konnten fehlende Remission bei Konzeption (10,0%), anti-SSA AK, LA sowie aCL AK (je 11,1%) und anti-SSB AK (10,0%) identifiziert werden. Bei Kollagenosepatientinnen stellte ein Komplementverbrauch einen Risikofaktor dar (15,9% vs. 7,1%).

Eine kindliche Wachstumsretardierung in Form einer IUGR oder von SGA Neonaten, trat bei 22,0% der Kinder auf. Etwas häufiger kam es zu einer Wachstumsverzögerungen bei positiven anti-SS AK, LA und aCL AK (je 25,0%). Am häufigsten wurde eine Wachstumsretardierung bei positiven anti-SSB AK (33,3%) und anti- $\beta$ 2GP AK (40,0%) beobachtet. Der Median der Geburtsgröße betrug 50cm (37-56cm). Insbesondere Kinder von Kollagenosepatientinnen waren vergleichsweise klein. Das mediane Geburtsgewicht lag bei 2960g (640-4200g). Auch hier waren Kinder von Kollagenosepatientinnen insgesamt gesehen am leichtesten. Der APGAR-Score bei 1min lag bei den meisten (84,1%) Kindern über sieben. Nach 5min lag er nur noch bei einem Kind (1,1%) unter

sieben und verbesserte sich nach 10min, so dass hier kein Kind einen APGAR-Score von unter sieben aufwies.

Der Median des arterielle Nabelschnur pH-Werts war 7,3 (6,96-7,43). Bei 20,0% der Kinder lag eine Azidose vor, jedoch fiel diese in 82,4% der Fälle leicht aus. Erfreulicherweise wurde in 63,2% der Fälle keinerlei kindliche Komplikation dokumentiert. Bei 36,8% konnte eine Komplikation festgestellt werden. Diese hatte nur sehr selten schwerwiegende Verläufe oder fetalen Tod zur Folge. Die Fehlbildungsrate war mit 4,7% gering. Am häufigsten (43,1%) traten Komplikationen bei Kindern von Kollagenosepatientinnen auf.

Bei den kindlichen Komplikationen, abgesehen vom Abort, wie z.B. neonatalen Infektionen, Hypoglykämien oder Anpassungsstörungen ging der stärkste negative Effekt von positiven Antikörpern aus. Relativ gering war dieser bei anti-SSA AK(43,8%), bei LA und anti-SSB AK mit 50,0% schon deutlich höher, jedoch bei anti- $\beta$ 2GP AK (60,0%) und positiven aCL AK (62,5%) am höchsten. Betrachtet man nur die Risikogruppe der Kinder von Müttern mit mindestens einem positiven aPL AK, so ergibt sich hier eine allgemeine Komplikationsrate von 66,7%. Insbesondere waren hier auch schwere Komplikationen wie der Tod des Kindes in der Neonatalperiode in zwei Fällen, darunter ein Kind mit einem CHB, zu verzeichnen. Eine Therapie mit low-dose-aspirin (LDA) und niedermolekularem Heparin senkt die Komplikationsrate in dieser Risikogruppe, so dass diese Therapie bei allen aPL AK positiven Patientinnen durchgeführt wurde.

Die mediane Entbindungswoche lag in der 38. SSW (26. - 42. SSW). Etwa 60% der Kinder kamen zeitgerecht zur Welt. Achtundzwanzig Kinder zählten als Frühgeborene (27,5%). Davon machten mit 82,1% Kinder von Patientinnen mit Kollagenosen den größten Anteil aus. Mit einer Rate von 35,4% und 40,0% hatten Patientinnen mit Kollagenosen und Vaskulitiden im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen ein höheres Risiko für eine Frühgeburt.

Außerdem waren Frühgeburten häufiger bei vorherigem Abort (31,0%), einem Schub der Mutter (31,4%), anti-SSA AK (31,3%) und anti-SSB AK (33,3%). Noch höher lag die Frühgeburtsrate bei aCL AK (37,5%), anti- $\beta$ 2GP AK (40,0%)

und bei fehlender Remission bei Konzeption (44,4%). Am häufigsten trat eine Frühgeburt bei positivem LA und Komplementverbrauch (50,0%) auf.

Eine Spontangeburt erfolgte in 44,2% der Fälle. Eine Entbindung via prim. Sectio wurde bei 34,6% der Kinder dokumentiert, 15 Kinder (14,4%) kamen per sek. Sectio zur Welt. Bei 6,7% der Kinder erfolgte eine Geburt mit Hilfe einer Saugglocke.

Um die Betreuung in Zukunft zu optimieren, ist die Identifikation von weiteren Risikofaktoren, sowie eine, auf die Patientin und auf die Schwangerschaft, angepasste Therapie wichtig. Um das nötige Wissen zu erlangen und dieses in der Therapie und Beratung umzusetzen, ist eine Betreuung und engmaschige Überwachung von Risikoschwangerschaften von Patientinnen mit rheumatologischen Erkrankungen an spezialisierten Zentren absolut sinnvoll und wichtig.



## 6. Anhang

### Fragebogen bei der Vorstellung im Rahmen der Schwangerschaft

1. **Hatten Sie sich vorab bezüglich der Erkrankung und der Risiken für eine Schwangerschaft beraten lassen?**

ja  nein

Wenn ja, Wo? \_\_\_\_\_

2. **Hatten Sie Bedenken/Angst vor einer Schwangerschaft bzw. den möglichen Komplikationen aufgrund Ihrer Erkrankung?**

ja  nein

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3. **Befinden Sie sich in einer festen Partnerschaft?**  ja  nein

4. **Ist das Ihre erste Schwangerschaft?**  ja  nein

Falls Nein: Um die wie viele Schwangerschaft handelt es sich? \_\_\_\_\_

Wie viele Kinder haben Sie bereits? \_\_\_\_\_

5. **Hatten Sie eine Fehlgeburt(en)?**

Wenn ja, wie viele? \_\_\_\_\_

In welcher Schwangerschaftswoche? \_\_\_\_\_ Woche

6. **War die aktuelle Schwangerschaft geplant?**

geplant  ungeplant  Bin noch nicht schwanger

7. **Wie viel Zeit verging ab Beendigung der Verhütung bis zum Eintritt der Schwangerschaft?** \_\_\_\_\_ Monate

8. **Hatten Sie unerfüllten Kinderwunsch (Keine Schwangerschaft trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr >6 Monate ohne Verhütung)?**

ja  nein

**9. Haben Sie sich einer Kinderwunschtherapie unterzogen?**

- ja  nein

Falls ja, welche Maßnahmen führten zur Schwangerschaft?

- Verkehr zum optimalen Zeitpunkt  
 Insemination  
 In vitro Fertilisation  
 ICSI  
 Eizellspende

**10. Falls Kinderwunschtherapie erfolgte: Haben Sie die Kinderwunschtherapie an einem Zentrum mit zusätzlicher Rheumatologischer Erfahrung (wie z.B. Uniklinikum Tübingen) durchführen lassen?**

- ja  nein

Falls Nein, wurde Ihre Rheumatologische Erkrankung erfragt, bzw. besonders berücksichtigt?

- ja  nein

**11. Wie aktiv würden Sie Ihre Rheumatologische Erkrankung bei Eintritt der Schwangerschaft einschätzen?**

- nicht aktiv  
 wenig aktiv  
 mäßig aktiv  
 sehr aktiv



**Fragebogen nach Entbindung:** (Anmerkung: Viele der Antworten auf unsere Fragen sind im Mutterpass vermerkt)

- 1. Wieviel Zeit verging von Beendigung der Verhütung bis zum Eintritt der Schwangerschaft? \_\_\_\_\_ Monate**
- 2. Bitten teilen Sie uns das exakte Geburtsdatum Ihres Kindes mit:**  
\_\_\_\_\_
- 3. Welches Geschlecht hat Ihr Kind?**  
 weiblich                       männlich
- 4. Wann war der errechnete Geburtstermin? \_\_\_\_\_**
- 5. In welcher Schwangerschaftswoche kam Ihr Kind zur Welt?**  
\_\_\_\_\_ **SSW**
- 6. Wo kam ihr Kind zur Welt?**  
 Zu Hause  
 In einem Geburtshaus  
 In einem kleineren Krankenhaus  
 In einem spezialisierten Zentrum wie dem Uniklinikum Tübingen  
 Sonstiges: \_\_\_\_\_
- 7. Wie kam Ihr Kind zur Welt?**  
 Spontane Entbindung  
 Saugglocke  
 Zange  
 Geplanter Kaiserschnitt  
 Not-Kaiserschnitt
- 8. Wie viel wog Ihr Kind bei Geburt? \_\_\_\_\_ Gramm**
- 9. Wie groß war Ihr Kind bei Geburt? \_\_\_\_\_ cm**
- 10. Wie war der APGAR (Mutterpass; 3 Zahlen): \_\_\_\_\_**
- 11. Wie war der pH Wert (Mutterpass): \_\_\_\_\_**
- 12. Gab es Komplikationen bei Ihnen während der Schwangerschaft?**  
(z. B. Anstieg der Leberwerte, Schwangerschaftsvergiftung, Eklampsie, Blutdruckentgleisungen ...)

- Nein
- Ja, welche?

---

---

**13. Gab es Komplikationen bei Ihrem Kind nach der Geburt?**

- Nein
- Ja, welche?

---

---

**14. Fanden sich Hautauffälligkeiten kurz nach der Geburt?**

- Nein
- Ja, welche?

---

---

**15. Stillen Sie oder haben Sie gestillt?**

- Ja
- Nein; warum?
  - Hat nicht geklappt
  - Angst vor Nebenwirkung der Medikamente
  - Sonstiges:

---

---

**Wie lange haben Sie gestillt; bzw. planen Sie zu stillen?**

---

**16. Kam es im Verlauf nach der Entbindung bis heute zu einem Schub der Erkrankung mit Notwendigkeit der Anpassung der Rheuma-Medikation?**

- Nein
- Ja, \_\_\_\_\_ Monate nach Entbindung

## Literaturverzeichnis

1. Yazicioğlu, A., *Pregnancy Outcome in Women With Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases With a 10-Year Experience*. Archives of Rheumatology, 2014. **29**(2): p. 94-98.
2. Timur, H., et al., *Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(15): p. 2470-2474.
3. Krause, M.L. and A. Makol, *Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions*. Open Access Rheumatol, 2016. **8**: p. 23-36.
4. Flam, S.T., et al., *The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(3): p. 528-535.
5. George, D. and D. Erkan, *Antiphospholipid Syndrome*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2009. **52**(2): p. 115-125.
6. Märker-Hermann, E. and R. Fischer-Betz, *Rheumatic diseases and pregnancy*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2010. **22**: p. 458-465.
7. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.
8. Röther, E., J. Röther, and H.H. Peter. *Kriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen*. 2012 [cited 2012; 5:[Rheumazentrum Südbaden Medizinische Universitätsklinik Freiburg Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie Hugstetter Str. 55 · 79106 Freiburg]. Available from: [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/61798\\_kriterien\\_zur\\_diagnose\\_und\\_klassifikation\\_rheumatischer\\_erkrankungen.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/61798_kriterien_zur_diagnose_und_klassifikation_rheumatischer_erkrankungen.pdf).
9. Clowse, M.E., et al., *Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(5): p. 668-674.
10. Andreoli, L., et al., *EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(3): p. 476-485.
11. Yamakami, L.Y., et al., *Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2014. **23**(9): p. 862-867.
12. Carvalheiras, G., et al., *Fetal outcome in autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(6-7): p. A520-530.
13. Yelnik, C.M., et al., *Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results*. Lupus Sci Med, 2016. **3**(1): p. e000131.
14. Luo, Y.J., et al., *Pregnancy outcome of 126 anti-SSA/Ro-positive patients during the past 24 years—a retrospective cohort study*. Clin Rheumatol, 2015. **34**: p. 1721-1728.

15. Cervera, R., et al., *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(4): p. 1019-1027.
16. Simchen, M.J., et al., *High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. **90**(12): p. 1428-1433.
17. Sletnes, K.E., et al., *Antiphospholipid Antibodies in Preeclamptic Women - Relation to Growth-Retardation and Neonatal Outcome*. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 1992. **71**(2): p. 112-117.
18. Raptopoulou, A., P. Sidiropoulos, and D.T. Boumpas, *Ovarian failure and strategies for fertility preservation in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2004, 2004. **13**: p. 887-890.
19. Somers, E.C., et al., *Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(2): p. 369-378.
20. Dima, A., C. Jurcut, and C. Baicus, *The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease*. *Rheumatol Int*, 2018. **38**(7): p. 1169-1178.
21. Rahman, A. and D.A. Isenberg, *Systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(9): p. 929-939.
22. Dhar, J.P. and R.J. Sokol, *Lupus and Pregnancy: Complex Yet Manageable*. *Clinical Medicine & Research*, 2006. **4**(4): p. 310-321.
23. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1997. **40**(9): p. 1725.
24. Petri, M., et al., *Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis & Rheumatism*, 2012. **64**(8): p. 2677-2686.
25. Gayed, M. and C. Gordon, *Pregnancy and rheumatic diseases*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(11): p. 1634-1640.
26. Fraga, A., et al., *Sterility and Fertility Rates, Fetal Wastage and Maternal Morbidity in Systemic Lupus-Erythematosus*. *Journal of Rheumatology*, 1974. **1**(3): p. 293-298.
27. Lawrenz, B., et al., *Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone*. *Lupus*, 2011. **20**(11): p. 1193-1197.
28. Stojan, G. and A.N. Baer, *Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management*. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2012. **8**(5): p. 439-453.
29. Andreoli, L., et al., *Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome*. *J Autoimmun*, 2012. **38**(2-3): p. J197-208.
30. Clowse, M.E., et al., *The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(2): p. 514-521.
31. Imbasciati, E., et al., *Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(2): p. 519-525.

32. Clowse, M.E., L.S. Magder, and M. Petri, *The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2011. **38**(6): p. 1012-1016.
33. Rahman, F.Z., et al., *Pregnancy outcome in lupus nephropathy*. Arch Gynecol Obstet, 2005. **271**(3): p. 222-226.
34. Oviyasu, E., J. Hicks, and J.S. Cameron, *The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis*. Lupus, 1991. **1**(1): p. 19-25.
35. Moroni, G., et al., *Pregnancy in lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(4): p. 713-720.
36. Bramham, K., et al., *Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis*. J Rheumatol, 2011. **38**(9): p. 1906-1913.
37. Clowse, M.E., et al., *A national study of the complications of lupus in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 127 e1-6.
38. Buyon, J.P., et al., *Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study*. Ann Intern Med, 2015. **163**(3): p. 153-163.
39. Brucato, A., *Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47** Suppl 3: p. iii35-7.
40. Vesel, S., et al., *First-Degree Heart Block in the Fetus of an Anti-SSA/Ro-Positive Mother Reversal After a Short Course of Dexamethasone Treatment*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(7): p. 2223-2226.
41. Tunks, R.D., et al., *Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(1): p. 64 e1-7.
42. Izmirly, P.M., et al., *Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus*. Circulation, 2012. **126**(1): p. 76-82.
43. Patel, R. and A. Shahane, *The epidemiology of Sjögren's syndrome*. Clinical Epidemiology, 2014. **6**: p. 247-255.
44. Alamanos, Y., et al., *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003* Rheumatol Oxf Engl, 2006. **45**: p. 181-191.
45. Pillemer, S.R., et al., *Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota*. Mayo Clin Proc, 2001. **76**(6): p. 593-599.
46. Plesivcnik Novljan, M., et al., *Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(7): p. 874-876.
47. Garcia-Carrasco, M., et al., *Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(4): p. 270-280.
48. Tincani, A., et al., *Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012*. BMC Medicine, 2013. **11**(93): p. 1-17.
49. Bournia, V.K. and P.G. Vlachoyiannopoulos, *Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles*. J Autoimmun, 2012. **39**(1-2): p. 15-26.

50. Hussein, S.Z., et al., *Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(9): p. 1612-1617.
51. Priori, R., et al., *Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjogren syndrome*. J Rheumatol, 2013. **40**(7): p. 1143-1147.
52. Gleicher, N. and U. Elkayam, *Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(11): p. 1039-1045.
53. Siamopoulou-Mavridou, A., et al., *Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**: p. 982-987.
54. Julkunen, H., et al., *Fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome. A retrospective case-control study*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(1): p. 65-71.
55. Gunnarsson, R., et al., *The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 1047-1051.
56. Sedej, K., et al., *Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child. Case report and review of the literature*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**(1): p. 47.
57. Chung, L., et al., *Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease*. Lupus, 2006. **15**(9): p. 595-599.
58. Häfner, R., H. Michels, and J.P. Haas. *Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin: Mischkollagenose*. 2013 [cited 2016 28.11.2016]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-062l\\_S1\\_Mischkollagenosen\\_2013-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-062l_S1_Mischkollagenosen_2013-01.pdf).
59. Kaufman, R.L. and R.C. Kitridou, *Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1982. **9**(4): p. 549-555.
60. Bodolay, E., et al., *Pregnancy in mixed connective tissue disease*. Orv Hetil, 1991. **132**(12): p. 619-622.
61. Lundberg, I. and E. Hedfors, *Pregnancy outcome in patients with high titer anti-RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies*. J Rheumatol, 1991. **18**(3): p. 359-362.
62. Hunzelmann, N., et al., *The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(8): p. 1185-1192.
63. Distler, O. and A. Cozzio, *Systemic sclerosis and localized scleroderma-current concepts and novel targets for therapy*. Semin Immunopathol, 2016. **38**(1): p. 87-95.
64. Denton, C.P., *Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(4 Suppl 92): p. 3-7.

65. Mohan, C. and S. Assassi, *Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity?* BMJ, 2015. **351**: p. h5079.
66. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.* Ann Rheum Dis, 2013. **72**(11): p. 1747-1755.
67. Steen, V.D., A. Thomas, and T.A. Medsger, Jr., *Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1999. **42**(4): p. 763-768.
68. Giordano, M., et al., *Pregnancy and systemic sclerosis [letter].* Arthritis Rheum, 1985. **28**: p. 237-238.
69. Silman, A.J. and C. Black, *Increased Incidence of Spontaneous-Abortion and Infertility in Women with Scleroderma before Disease Onset - a Controlled-Study.* Annals of the Rheumatic Diseases, 1988. **47**(6): p. 441-444.
70. Englert, H., et al., *Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma.* J Rheumatol, 1992. **19**(10): p. 1575-1579.
71. Nemeth, A., et al., *Systemic sclerosis and pregnancy. A review of the current literature.* Z Rheumatol, 2014. **73**(2): p. 175-179.
72. Taraborelli, M., et al., *Pregnancy in systemic sclerosis: a prospective study.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 468.
73. Soh, M.C. and C. Nelson-Piercy, *High-risk pregnancy and the rheumatologist.* Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(4): p. 572-587.
74. Lidar, M. and P. Langevitz, *Pregnancy issues in scleroderma.* Autoimmun Rev, 2012. **11**(6-7): p. A515-519.
75. Steen, V.D., et al., *Pregnancy in women with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1989. **32**(2): p. 151-157.
76. Ibba-Manneschi, L., et al., *Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma: placental findings.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(2): p. 458-461.
77. Partlett, R. and E. Roussou, *The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy.* Rheumatol Int, 2011. **31**: p. 445-449.
78. Marder, W. and E.C. Somers, *Is pregnancy a risk factor for rheumatic autoimmune diseases?* Current Opinion Rheumatology, 2014. **26**(3): p. 321-328.
79. Brouwer, J., et al., *Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication.* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(10): p. 1836-1841.
80. Del Junco, D.J., et al., *The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function.* Br J Rheumatol, 1989. **28**: p. 42-45.
81. Hazes, J.M., et al., *Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(12): p. 1770-1775.
82. Spector, T.D., E. Roman, and A.J. Silman, *The pill, parity, and rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(6): p. 782-789.
83. Guthrie, K.A., et al., *Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis?* Arthritis Rheum, 2010. **62**: p. 1842-1848.

84. Petty, R.E., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. J Rheumatol, 2004. **31**(2): p. 390-392.
85. Ravelli, A. and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis*. The Lancet, 2007. **369**(9563): p. 767-778.
86. Fujikawa, S. and M. Okuni, *A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children*. Acta Paediatrica Japonica, 1997. **39**(2): p. 242-244.
87. Berntson, L., et al., *Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria*. J Rheumatol, 2003. **30**(10): p. 2275-2282.
88. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1580-1588.
89. Ringold, S., et al., *Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(8): p. 972-977.
90. Fantini, F., et al., *Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup*. J Rheumatol, 2003. **30**(3): p. 579-584.
91. Flato, B., et al., *Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years*. J Rheumatol, 2003. **30**(2): p. 386-393.
92. Gilliam, B.E., et al., *Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2008. **26**(3): p. 492-497.
93. Beukelman, T., et al., *2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 465-482.
94. Yoshino, S. and S. Uchida, *Sexual problems of women with rheumatoid arthritis*. Arch Phys Med Rehabil, 1981. **62**(3): p. 122-123.
95. Navon, S., et al., *Sexual problems in patients with rheumatic diseases*. Br J Sex Med, 1982. **9**: p. 12-15.
96. Fiddler, M.A., *Rheumatoid arthritis and pregnancy: issues for consideration in clinical management*. Arthritis Care Res, 1997. **10**(4): p. 264-272.
97. Jawaheer, D., et al., *Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2011. **63**: p. 1517-1521.
98. de Man, Y.A., et al., *Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3196-3206.
99. Wallenius, M., et al., *Fertility in women with chronic inflammatory arthritides*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(6): p. 1162-1167.



100. Henes, M., et al., *Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(9): p. 1709-1712.
101. Silva, C.A., E. Bonfa, and M. Ostensen, *Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(12): p. 1682-1690.
102. Da Silva, J.A. and T.D. Spector, *The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 1992. **11**(2): p. 189-194.
103. Nelson, J.L. and M. Ostensen, *Pregnancy and rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 1997. **23**(1): p. 195-212.
104. Alpigiani, M.G., et al., *Pregnancy outcomes in women affected by juvenile idiopathic arthritis*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**(1): p. 206.
105. Chen, J.S., et al., *Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(6): p. 1119-1125.
106. Norgaard, M., et al., *Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study*. J Intern Med, 2010. **268**(4): p. 329-337.
107. Barnabe, C., P.D. Faris, and H. Quan, *Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Int J Rheumatol, 2011. **2011**: p. 1-6.
108. Wallenius, M., et al., *Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(6): p. 1534-1542.
109. Reed, S.D., T.A. Vollan, and M.A. Svec, *Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State*. Matern Child Health J, 2006. **10**(4): p. 361-366.
110. Lin, H.C., et al., *Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(4): p. 715-717.
111. Bowden, A.P., et al., *Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight*. Journal of Rheumatology, 2001. **28**(2): p. 355-359.
112. de Man, Y.A., et al., *Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1241-1248.
113. Baraliakos, X. and J. Braun, *Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?* RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000053.
114. Stolwijk, C., et al., *Epidemiology of spondyloarthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2012. **38**(3): p. 441-476.
115. Brown, M.A., et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1823-1828.

116. Kiltz, U., et al., *Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?* Arthritis Care Res 2012. **64**: p. 1415-1422.
117. Mahendira, D., et al., *Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 2014. **41**(7): p. 1344-1348.
118. Sieper, J. and D. van der Heijde, *Non-radiographic axial spondylarthritis. New definition of an old disease?* Arthritis Rheum, 2013. **65**: p. 543-551.
119. Ostensen, M. and H. Ostensen, *Ankylosing spondylitis - the female aspect.* J Rheumatol, 1998. **25**(1): p. 120-124.
120. Henes, J.C., et al., *High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study.* Rheumatol Int, 2014. **34**(2): p. 227-234.
121. Tauscher, A.E., et al., *Psoriasis and pregnancy.* J Cutan Med Surg, 2002. **6**(6): p. 561-570.
122. Kurizky, P.S., et al., *Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding.* An Bras Dermatol, 2015. **90**(3): p. 367-375.
123. Akgul, O. and S. Ozgocmen, *Classification criteria for spondyloarthropathies.* World J Orthop, 2011. **2**(12): p. 107-115.
124. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2009. **68**(6): p. 777-783.
125. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 25-31.
126. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2665-2673.
127. Hickman, R.A. and C. Gordon, *Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus.* Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(9): p. 1551-1558.
128. Gordon, C., *Pregnancy and autoimmune diseases.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004. **18**(3): p. 359-379.
129. Ostensen, M. and G. Husby, *A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 1983. **26**: p. 1155-1159.
130. Forger, F., A. Zbinden, and P.M. Villiger, *Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients.* Joint Bone Spine, 2016. **83**(3): p. 341-343.
131. Zhou, Q., X.M. Bian, and J.T. Liu, *Management of pregnancy with ankylosing spondylitis.* Chin Med Sci J, 2012. **27**(1): p. 46-49.
132. Ostensen, M., *The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis.* Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 235-237.

133. Broms, G., et al., *Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden*. Acta Derm Venereol, 2018.
134. Hatemi, G., et al., *Current Status, Goals, and Research Agenda for Outcome Measures Development in Behcet Syndrome: Report from OMERACT 2014*. J Rheumatol, 2015. **42**(12): p. 2436-2441.
135. Jadaon, J., et al., *Behcet's disease and pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005. **84**(10): p. 939-944.
136. Tsuyoshi, S. and T. Mitsuhiro, *Behcet's disease current concepts*. N Engl J Med, 1999. **341**: p. 1284-1291.
137. Michelson, J.B. and M.H. Friedlaender, *Behcet's disease*. Int Ophthalmol Clin, 1990. **30**(4): p. 271-278.
138. Disease, I.T.f.t.R.o.t.I.C.f.B.s., *Evaluation of the International Criteria for Behcet's disease (ICBD)*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2006. **24**(42): p. 13-15.
139. Uzunaslán, D., et al., *No appreciable decrease in fertility in Behcet's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(5): p. 828-833.
140. Iskender, C., et al., *Behcet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome*. J Obstet Gynaecol Res, 2014. **40**(6): p. 1598-1602.
141. Bang, D., et al., *The influence of pregnancy on Behcet's disease*. Yonsei Med J, 1997. **38**(6): p. 437-443.
142. Noel, N., et al., *Behcet's disease and pregnancy*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(9): p. 2450-6.
143. Hamza, M., M. Elleuch, and A. Zribi, *Behçet's disease and pregnancy*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**: p. 350.
144. Gungor, A.N., et al., *Behcet disease and pregnancy*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014. **41**(6): p. 617-619.
145. Chen, J.S., et al., *Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(12): p. 3314-3323.
146. Cattán, D., et al., *Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever*. Lancet, 2000. **355**(9201): p. 378-379.
147. Gershoni-Baruch, R., et al., *The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever*. Eur J Hum Genet, 2002. **10**(2): p. 145-149.
148. Kim, K.T., et al., *Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy*. Intest Res, 2015. **13**(3): p. 287-290.
149. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial Mediterranean fever*. Lancet, 1998. **351**: p. 659-664.
150. Yanmaz, M.N., A.J. Ozcan, and K. Savan, *The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system*. Clin Rheumatol, 2014. **33**(10): p. 1385-1388.
151. Berkun, Y. and E. Ben-Chetrit, *Pyrin and cryopyrin - similar domain sequence but opposite inflammatory consequence*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(4 Suppl 45): p. 6-8.
152. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.

153. Shohat, M., *Familial Mediterranean Fever*. 2000 [updated 2016], GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
154. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(10): p. 916-919.
155. Ehrenfeld, E.N. and W.Z. Polishuk, *Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease)*. *Isr J Med Sci*, 1970. **6**(1): p. 9-13.
156. Henes, M., et al., *Anti-Mullerian hormone levels are not reduced in patients with adult autoinflammatory diseases compared to healthy controls*. *Scand J Rheumatol*, 2017. **46**(2): p. 165-166.
157. Turgal, M., I. Selcuk, and O. Ozyuncu, *Pregnancy outcome of five patients with renal amyloidosis regarding familial Mediterranean fever*. *Renal Failure*, 2014. **36**(2): p. 306-308.
158. Yasar, O., et al., *Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014. **27**(7): p. 733-736.
159. Akar, S., et al., *The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients*. *Rheumatology International*, 2006. **26**(7): p. 676-679.
160. Ofir, D., et al., *Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. **141**(2): p. 115-118.
161. Nabil, H., et al., *Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever*. *J Obstet Gynaecol*, 2012. **32**(8): p. 756-759.
162. Hyoun, S.C., S.G. Obican, and A.R. Scialli, *Teratogen update: methotrexate*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. **94**(4): p. 187-207.
163. Brent, R.L., *Teratogen update: Reproductive risks of leflunomide (Arava); A pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child*. *Teratology*, 2001. **63**(2): p. 106-112.
164. Chambers, C.D., et al., *Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(5): p. 1494-1503.
165. Cassina, M., et al., *Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(7): p. 2085-2094.
166. Anderka, M.T., et al., *Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature*. *Am J Med Genet A*, 2009. **149A**(6): p. 1241-1248.
167. Hoeltzenbein, M., et al., *Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158A**(3): p. 588-596.
168. Cavallasca, J.A., et al., *Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE)*. *Clin Rheumatol*, 2008. **27**(1): p. 41-46.

169. Bandoli, G., et al., *A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017. **43**(3): p. 489-502.
170. Koh, J.H., et al., *Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2015. **24**(2): p. 210-217.
171. Levy, R., et al., *Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study*. *Lupus*, 2001. **10**(6): p. 401-404.
172. Mekinian, A., et al., *The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study*. *Autoimmun Rev*, 2015. **14**(6): p. 498-502.
173. Singh, J.A., et al., *2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care & Research*, 2012. **64**(5): p. 625-639.
174. Flint, J., et al., *BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(9): p. 1693-1697.
175. Krause, M.L., S. Amin, and A. Makol, *Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2014. **6**(5): p. 169-184.
176. Jansen, G., et al., *Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier - Implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*, 2004. **50**(7): p. 2130-2139.
177. Fischer-Betz, R., et al., *Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(6): p. 1070-1076.
178. Al Maimouni, H., et al., *Switching treatment between mycophenolate mofetil and azathioprine in lupus patients: indications and outcomes*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(12): p. 1905-1909.
179. Hussein, M.M., J.M. Mooij, and H. Roujouleh, *Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy*. *Clin Nephrol*, 1993. **40**(3): p. 160-163.
180. Webster, P., et al., *Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy*. *Lupus*, 2014. **23**(11): p. 1192-1196.
181. Goldstein, L.H., et al., *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007. **79**(10): p. 696-701.
182. Moskovitz, D.N., et al., *The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients*. *American Journal of Gastroenterology*, 2004. **99**(4): p. 656-661.

183. Ban, L., et al., *Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(1): p. 76-84.
184. Ong, M., R.D. Goldman, and G. Koren, *Safety of colchicine therapy during pregnancy*. *Canadian Family Physician*, 2003. **49**: p. 967-969.
185. Ben-Chetrit, E., et al., *Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified?* *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(2): p. 143-148.
186. Gotestam Skorpen, C., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(5): p. 795-810.
187. Chakravarty, E.F., et al., *Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab*. *Blood*, 2011. **117**(5): p. 1499-1506.
188. Nielsen, O.H., E.V. Loftus, Jr., and T. Jess, *Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review*. *BMC Med*, 2013. **11**: p. 174.
189. Marchioni, R.M. and G.R. Lichtenstein, *Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(17): p. 2591-2602.
190. Schreiber, K. and B.J. Hunt, *Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome*. *Semin Thromb Hemost*, 2016. **42**(7): p. 780-788.
191. Roberge, S., et al., *Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis*. *Fetal Diagn Ther*, 2012. **31**(3): p. 141-146.
192. Chighizola, C.B., et al., *The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach*. *J Autoimmun*, 2018. **90**: p. 1-27.
193. Merashli, M., et al., *Antiphospholipid syndrome: an update*. *Eur J Clin Invest*, 2015. **45**(6): p. 653-662.
194. *Statistisches Bundesamt: Durchschnittliches Alter der Mutter bei Geburt des Kindes 2015 (biologische Geburtenfolge) nach Bundesländern*. 24.07.2017]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>.
195. Chakravarty, E.F., L. Nelson, and E. Krishnan, *Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(3): p. 899-907.
196. Teh, C.L., et al., *Systemic lupus erythematosus pregnancies: ten-year data from a single centre in Malaysia*. *Lupus*, 2016. **26**(2): p. 218-223.
197. *Mother's mean age at first birth*. 25.07.2017]; Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2256.html>.
198. Clowse, M.E., et al., *Pregnancy outcomes among patients with vasculitis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **65**(8): p. 1370-1374.
199. Almarzouqi, M., D. Scarsbrook, and A. Klinkhoff, *Gold therapy in women planning pregnancy: outcomes in one center*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(9): p. 1827-1831.

200. Ku, M., et al., *Pregnancy Outcomes in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Retrospective Study of 109 Pregnancies*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0159364.
201. Andrade, R.M., et al., *Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII)*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(11): p. 1380-1384.
202. Mont'Alverne, A.R., et al., *Diminished ovarian reserve in Behcet's disease patients*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(1): p. 179-183.
203. Mayorga, J., et al., *Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2016. **25**(7): p. 675-683.
204. Helfferich, C. *Fachtagung „Schwanger in Mecklenburg-Vorpommern!? Familienplanung auf dem Prüfstand“ Ministerium für Arbeit, Gleichstellung und Soziales, Mecklenburg-Vorpommern* 26. Mai 2016 [cited 2017 22.11.2017]; Available from: [https://www.regierung-mv.de/static/Regierungsportal/Ministerium für%20Arbeit%2C%20Gleichstellung%20und%20Soziales/Inhalte/Gewollt%20und%20ungewollt%20schwanger%20Prof.%20Cornelia%20Helfferich%20Ev.%20Hochschule%20Freiburg.pdf](https://www.regierung-mv.de/static/Regierungsportal/Ministerium_für%20Arbeit%2C%20Gleichstellung%20und%20Soziales/Inhalte/Gewollt%20und%20ungewollt%20schwanger%20Prof.%20Cornelia%20Helfferich%20Ev.%20Hochschule%20Freiburg.pdf).
205. Danza, A., G. Ruiz-Irastorza, and M. Khamashta, *[Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts]*. Med Clin (Barc), 2016. **147**(7): p. 306-312.
206. Funakubo Asanuma, Y., *[Management of rheumatoid arthritis medications and pregnancy]*. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2015. **38**(1): p. 45-56.
207. Chen, S., et al., *Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Study of 83 Pregnancies at a Single Centre*. Int J Environ Res Public Health, 2015. **12**(8): p. 9876-9888.
208. *Häufigkeit von Fehlgeburten*. [cited 2017 22.11.2017]; Available from: <http://www.kinderwunsch-uni-bonn.de/Haeufigkeit-von-Fehlgeburten.16984.0.html>.
209. Weichert, A., et al., *Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. **75**(8): p. 819-826.
210. Phansenee, S., et al., *Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand*. Lupus, 2018. **27**(1): p. 158-164.
211. Jakobsson, G.L., et al., *Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(10): p. 1838-1842.
212. Bundesamt, S. *Mehr Krankenhausentbindungen 2015 bei niedrigerer Kaiserschnitttrate*. 04.08.2017]; Available from: [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16\\_355\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16_355_231.html).
213. Carmona, F., et al., *Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1999. **83**(2): p. 137-142.

214. Villar, J., et al., *International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project*. Lancet, 2014. **384**(9946): p. 857-868.
215. Coleman, L.A., et al., *Birth weight and systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2005. **14**: p. 526-528.
216. Fu, L.S., B. Hwang, and B.H. Lee, *Newborns of Chinese mother with systemic lupus erythematosus (SLE)*. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi, 1992. **33**(5): p. 341-349.
217. Jakobsen, I.M., R.B. Helmig, and K. Stengaard-Pedersen, *Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010*. Scand J Rheumatol, 2015. **44**(5): p. 377-384.
218. *Gesundheit der Neugeborenen*. 21.10.2018]; Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheit-neugeborenen.html>.
219. Nili, F., et al., *Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based Study*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2013. **35**(4): p. 323-328.
220. Remaeus, K., et al., *Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(11): p. 1809-1814.
221. Mohamed, M.A., et al., *Maternal juvenile rheumatoid arthritis may be associated with preterm birth but not poor fetal growth*. J Perinatol, 2016. **36**(4): p. 268-271.
222. Thorngren-Jerneck, K. and A. Herbst, *Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births*. Obstet Gynecol. , 2001. **98**(1): p. 65-70.
223. Chakravarty, E.F., et al., *Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(6): p. 1897-1904.
224. Dey, I.D., et al., *Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus at Korle-bu Teaching Hospital*. Ghana Med J., 2016. **50**(2): p. 72-77.
225. Mönter, N., *Schwere Azidose des Neugeborenen – Säuren-Basen-Status, anamnestische und klinische Befunde zur Prognosebeurteilung bei Nabelschnurarterien-pH < 7,00*, in *Medizinischen Fakultät*. 2010, Charité – Universitätsmedizin Berlin.
226. Ostensen, M. and F. Forger, *How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy?* Curr Opin Pharmacol, 2013. **13**(3): p. 470-475.
227. Schaefer, C., et al., *Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study*. Thromb Haemost, 2006. **95**(6): p. 949-957.
228. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Ibrandronsäure AL 3mg Injektionslösung Aluid Pharma*. [cited 2017 25.11.2017]; Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/0/013840.pdf>.



229. Hoeltzenbein, M., et al., *Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(2): p. 117-126.
230. Moroni, G., et al., *Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study*. J Autoimmun, 2016. **74**: p. 6-12.
231. Clowse, M.E., et al., *Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy*. Arthritis & Rheumatism, 2006. **54**: p. 3640-3647.
232. Queißer-Luft, A., *Epidemiologie von Fehlbildungen*. Der Gynäkologe, 2005. **38**(1): p. 8-15.
233. Nelson, M. and J.O. Forfar, *Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus*. Br Med J, 1971. **1**: p. 523.
234. Kozer, E., et al., *Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(6): p. 1623-1630.
235. Deguchi, M., et al., *Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus*. J Reprod Immunol, 2017. **125**: p. 39-44.
236. Yasuda, M., et al., *Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 1995. **86**(4): p. 555-559.
237. Polzin, W.J., et al., *The association of anti-phospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction*. Obstet Gynecol, 1991. **78**: p. 1108-1111.
238. Scott, J.R., *Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs*. Am J Obstet Gynecol, 1977. **128**(6): p. 668-676.
239. Reinisch, J.M., et al., *Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth*. Science, 1978. **202**(4366): p. 436-438.
240. Czeizel, A.E. and M. Toth, *Birth weight, gestational age and medications during pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet, 1998. **60**(3): p. 245-249.
241. Saavedra, M.A., et al., *Maternal and fetal outcome in Mexican women with rheumatoid arthritis*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015. **53 Suppl 1**: p. 24-9.
242. Friedman, D., et al., *A review of congenital heart block*. Images Paediatr Cardiol, 2003. **5**(3): p. 36-48.
243. Buyon, J.P., et al., *In utero identification and therapy of congenital heart block*. Lupus, 1995. **4**(2): p. 116-121.
244. Friedman, D.M., A. Rupel, and J.P. Buyon, *Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus*. Curr Rheumatol Rep, 2007. **9**(2): p. 101-108.
245. Brucato, A., et al., *Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women*. Arthritis Rheum, 2001. **44**: p. 1832-1835.

246. Friedman, D.M., et al., *Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block. The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study*. *Circulation*, 2008. **117**: p. 485-493.
247. Onyiriuka, A.N., *Incidence of delivery of low birthweight infants in twin gestations*. *Niger J Clin Pract*, 2010. **13**(4): p. 365-370.
248. Luger, R. and J. Arnold, *Pregnancy, Hypertension*. 2017, StatPearls Publishing LLC.
249. Alfadhli, E.M., *Gestational diabetes mellitus*. *Saudi Med J*, 2015. **36**(4): p. 399-406.
250. Lo, J.O., J.F. Mission, and A.B. Caughey, *Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013. **25**(2): p. 124-132.
251. Akolekar, R., et al., *Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers*. *Fetal Diagn Ther*, 2013. **33**(1): p. 8-15.
252. Jimenez, F.X., et al., [*Scleroderma and pregnancy: obstetrical complications and the impact of pregnancy on the course of the disease*]. *Med Clin (Barc)*, 1999. **113**(20): p. 761-764.
253. Chakravarty, E.F., D. Khanna, and L. Chung, *Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease*. *Obstetrics and Gynecology*, 2008. **111**(4): p. 927-934.
254. Clowse, M.E., *Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010. **24**(3): p. 373-385.
255. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies*. *Br J Rheumatol*, 1996. **35**(2): p. 133-138.
256. Sampaio-Barros, P.D., A.M. Samara, and J.F. Marques Neto, *Gynaecologic history in systemic sclerosis*. *Clin Rheumatol*, 2000. **19**(3): p. 184-187.
257. Steen, V.D., *Pregnancy in women with systemic sclerosis*. *Obstet Gynecol*, 1999. **94**(1): p. 15-20.
258. Mehrabadi, A., et al., *Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study*. *BJOG*, 2013. **120**(7): p. 853-862.
259. Cornish, J., et al., *A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy*. *Gut*, 2007. **56**(6): p. 830-837.
260. De Simone, C., et al., *A possible role of polycystic ovary syndrome for pregnancy complications in women with psoriasis*. *Drug Dev Res*, 2014. **75 Suppl 1**: p. 64-66.
261. Niklas, K., et al., *Coincidence of peripartum cardiomyopathy and systemic lupus erythematosus*. *Kardiol Pol*, 2016. **74**(2): p. 194.
262. Hall, D., D. New, and T. Kelly, *Postpartum dilated cardiomyopathy in a patient with systemic lupus erythematosus, nephritis and lupus anticoagulant: a diagnostic dilemma*. *Obstet Med*, 2011. **4**(3): p. 117-119.
263. Rother, E., B. Lang, and H.H. Peter, *Systematic lupus erythematosus and pregnancy*. *Immun Infekt*, 1992. **20**(4): p. 113-116.

264. Huong, D.L.T., et al., *Pregnancy and Its Outcome in Systemic Lupus-Erythematosus*. Quarterly Journal of Medicine, 1994. **87**(12): p. 721-729.
265. Mills, J.L., *Malformations in infants of diabetic mothers*. *Teratology* 25:385-94. 1982. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(10): p. 769-778.
266. Szymonowicz, W. and V.Y. Yu, *Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight*. Arch Dis Child, 1987. **62**(7): p. 712-716.
267. Xiong, X., et al., *Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(3): p. 203-209.
268. Gillman, M.W., et al., *Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity*. Pediatrics, 2003. **111**(3): p. e221-226.
269. Bell, S., T. Krieg, and M. Meurer, *Antibodies to Ro/Ssa Detected by Elisa - Correlation with Clinical-Features in Systemic Scleroderma*. British Journal of Dermatology, 1989. **121**(1): p. 35-41.
270. Brucato, A., et al., *Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40**(1): p. 27-41.
271. Rezk, M., et al., *Predictors of poor obstetric outcome in women with systemic lupus erythematosus: a 10-year experience of a university hospital*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(17): p. 2031-2035.
272. Molad, Y., et al., *Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies*. Lupus, 2005. **14**(2): p. 145-151.
273. Lockshin, M.D., et al., *Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies*. Arthritis & Rheumatism, 2012. **64**: p. 2311-2318.
274. Unander, A.M., et al., *Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion*. Am J Obstet Gynecol 1987. **156**: p. 114-119.
275. Cowchock, S., et al., *Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion*. Am J Obstet Gynecol, 1984. **150**: p. 367-371.
276. Sugiura-Ogasawara, M., et al., *Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages*. Hum Reprod, 2006. **21**(10): p. 2711-2714.
277. A Yaseen Al-khayat, Z., N.E. Waheda, and N.F. Shaker, *Complement C3 and C4 Levels in Recurrent Aborting Women with or without Antiphospholipid and Anticardiolipin Autoantibodies*. Ibnosina J Med BS, 2014. **6**(5): p. 213-218.
278. Saavedra, M.A., et al., *Pregnancy outcomes in women with childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study*. Rheumatol Int, 2016. **36**(10): p. 1431-1437.
279. Al Arfaj, A.S. and N. Khalil, *Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia*. Lupus, 2010. **19**(14): p. 1665-73.
280. Adelusi, B., *Effects of abortion on subsequent pregnancies*. Afr J Med Med Sci, 1983. **12**(2): p. 65-69.

281. Brown, J.S., Jr., T. Adera, and S.W. Masho, *Previous abortion and the risk of low birth weight and preterm births*. J Epidemiol Community Health, 2008. **62**(1): p. 16-22.
282. Bertias, G., et al., *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(2): p. 195-205.
283. Saccone, G., et al., *Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(5): p. 525 e1-525 e12.
284. De Carolis, S., et al., *Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2012. **21**(7): p. 776-778.
285. Hendawy, S.F., et al., *Pregnancy related complications in patients with systemic lupus erythematosus, an egyptian experience*. Clin Med Insights Reprod Health, 2011. **5**: p. 17-24.
286. Martinez-Sanchez, N., et al., *Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study*. Immunol Res, 2017. **65**(2): p. 487-494.
287. Fayyaz, A., B.T. Kurien, and R.H. Scofield, *Autoantibodies in Sjogren's Syndrome*. Rheum Dis Clin North Am, 2016. **42**(3): p. 419-434.
288. Chighizola, C.B., et al., *The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature*. Lupus, 2015. **24**(9): p. 980-984.
289. Katano, K., et al., *beta(2)-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women*. Human Reproduction, 1996. **11**(3): p. 509-512.
290. de Jesús, G.R., et al., *Pregnancy Morbidity in Antiphospholipid Syndrome: What Is the Impact of Treatment?* Current Rheumatology Reports, 2014. **16**(2): p. 403.
291. Santos, T.D.S., et al., *Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis*. J Reprod Immunol, 2017. **123**: p. 78-87.
292. Springer, D., et al., *Thyroid in pregnancy: From physiology to screening*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017. **54**(2): p. 102-116.
293. Ferrari, S.M., et al., *Systemic Lupus Erythematosus and Thyroid Autoimmunity*. Front Endocrinol (Lausanne), 2017. **8**: p. 138.
294. Gundlapalli, A.V., et al., *Fertility, pregnancies and outcomes reported by females with common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia: results from an internet-based survey*. J Clin Immunol, 2015. **35**(2): p. 125-134.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, Tübingen Abteilung Innere Medizin II, unter Betreuung von Prof. Dr. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Datenerhebung und Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jörg Henes.

Die Auswertung der Fragebögen und Ergebnistabellen sowie die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 19.11.2018

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich im Rahmen des Studiums und bei der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Jörg Henes, der mich durch seine Vorlesungen für die Rheumatologie begeistern konnte, für die Übernahme der ausgezeichneten Betreuung und die stets schnellen, geduldigen und konstruktiven Korrekturen.

Frau Dr. Ann-Christin Pecher danke ich für die Durchsicht des Manuskripts und die Verbesserungsvorschläge.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre und die mir jederzeit mit einem Rat zur Seite standen.