

**Schwangerschaften bei Patientinnen  
mit rheumatischen Erkrankungen**

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

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

**vorgelegt von  
Frank, Susanne**

**2015**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. I. Kötter

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. W. Bernhard

**Meinen Eltern gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Bedeutung rheumatischer Erkrankungen in der Schwangerschaft ...	1
1.2. Kollagenosen .....	3
1.2.1. Systemischer Lupus Erythematoses .....	3
1.2.2. Sjögren-Syndrom.....	6
1.2.3. Dermatomyositis, Polymyositis und Jo-1-Syndrom.....	7
1.2.4. Sharp-Syndrom (Mischkollagenose).....	9
1.2.5. Antiphospholipid-Syndrom.....	10
1.3. Rheumatoide Arthritis .....	11
1.4. Primäre Vaskulitiden .....	13
1.5. Variabler Immundefekt (CVID) .....	14
1.6. Pharmakotherapie während der Schwangerschaft .....	15
1.6.1. Nichtsteroidale Antirheumatika .....	16
1.6.2. Antikoagulantien .....	16
1.6.3. Glukokortikoide .....	16
1.6.4. Basistherapeutika (krankheitsmodifizierende Therapeutika) .....	17
1.6.5. Biologika .....	18
1.6.6. Intravenöse Immunglobuline.....	19
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1. Auswahl der Patientinnen .....	20
2.2. Erkrankungsgruppen.....	20
2.3. Erfassung und Auswertung der Daten .....	21
2.3.1. Erfassung von Daten aus der ärztlichen Dokumentation und Arztbriefen .....	21
2.3.2. Durchführung einer Patientenbefragung mittels Fragebögen .....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1. Anzahl der Patientinnen und Schwangerschaften.....	25
3.2. Erkrankungsgruppen.....	25
3.2.1. Kollagenosen .....	26
3.2.2. Vaskulitiden .....	28
3.2.3. Rheumatoide Arthritis .....	29
3.2.4. CVID .....	29
3.3. Weitere Angaben zu den Patientinnen.....	29
3.3.1. Alter der Patientinnen bei Geburt.....	29
3.3.2. Krankheitsaktivität bei Konzeption .....	31
3.3.3. Planung und Beratung vor der Schwangerschaft.....	32
3.3.4. Vorausgegangene Aborte .....	32
3.4. Gesamtergebnis Mutter.....	32
3.4.1. Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft .....	32
3.4.1.1. Schübe bei Kollagenosen.....	34
3.4.1.2. Schübe bei Vaskulitiden .....	37
3.4.1.3. Schübe bei rheumatoider Arthritis .....	37

3.4.1.4.	Schübe bei CVID.....	37
3.4.2.	Komplementverbrauch bei Kollagenosen .....	38
3.4.3.	Komplikationen der Mutter in der Schwangerschaft.....	38
3.4.4.	Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	40
3.5.	Gesamtergebnis Kind .....	42
3.5.1.	Geschlechtsverteilung .....	42
3.5.2.	Aborte .....	42
3.5.3.	Frühgeburten .....	43
3.5.4.	Entbindungsmodus .....	44
3.5.5.	Gewicht und Größe der Kinder .....	45
3.5.6.	Trophie der Kinder .....	45
3.5.7.	APGAR-Score.....	47
3.5.8.	Nabelschnurarterien-pH-Wert.....	47
3.5.9.	Komplikationen der geborenen Kinder.....	48
3.5.9.1.	Neonataler Lupus Erythematoses .....	48
3.5.9.2.	Weitere Komplikationen .....	49
3.5.10.	Komplikationen der Kinder in Abhängigkeit von Risikofaktoren.	50
3.6.	Medikamenteneinnahme.....	52
3.6.1.	Medikamente bei Kollagenosen.....	52
3.6.2.	Medikamente bei Vaskulitiden .....	53
3.6.3.	Medikamente bei rheumatoider Arthritis .....	54
3.6.4.	Medikamente bei CVID .....	54
3.6.5.	Gesamtergebnis in Abhängigkeit von der Medikamenten- einnahme.....	54
3.7.	Ergänzende Auswertung der Fragebögen .....	57
3.7.1.	Rückläufe der Fragebögen .....	57
3.7.2.	Angaben zu Stillen und Zufriedenheit .....	57
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturangaben .....</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>93</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>94</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>95</b>

## Abkürzungsverzeichnis

aCL-AK	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
Anti- $\beta$ 2GP	Anti- $\beta$ -2-Glycoprotein-Antikörper
APL-AK	Antiphospholipid-Antikörper
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARDIS®	Arthritis und Rheumatologie Dokumentations- und Informationssystem
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	atrioventrikulärer Block
CCP-AK	zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper
CHB	kongenitaler Herzblock
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
CVID	Common variable immunodeficiency
DM	Dermatomyositis
ds-DNA-AK	Doppelstrang-DNA-Antikörper
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene
EULAR	European League Against Rheumatism
HCQ	Hydroxychloroquin
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HLA	Humane Leukozytenantigene
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IUGR	intrauterine growth restriction
LA	Lupus-Antikoagulanz

LAURIS®	Labor Anforderungs- und Report-Informationssystem
LGA	large for gestational age
M.	Morbus
MCTD	mixed connective tissue disease
NLE	neonataler Lupus Erythematodes
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PM	Polymyositis
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RNP-AK	Ribonukleoprotein-Antikörper
SAP®	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Daten- verarbeitung
SGA	small for gestational age
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
sm-AK	Smith-Antikörper
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Schwangerschaft
SSA/Ro-AK	Sjögrenspezifische Antikörper A/ Ro-Antikörper
SSB/La-AK	Sjögrenspezifische Antikörper B/ La-Antikörper
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
undiff.	undifferenziert
VE	Vakuum-Extraktion

# **1. Einleitung**

## **1.1. Bedeutung rheumatischer Erkrankungen in der Schwangerschaft**

Zu den rheumatischen Erkrankungen gehören unterschiedliche Krankheitsbilder des Bewegungsapparats, Bindegewebes, der Gefäße oder des Immunsystems. Häufig sind Frauen im gebärfähigen Alter von diesen Erkrankungen betroffen. Dank der Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten können die meisten erkrankten Frauen heute erfolgreich schwanger werden. Trotzdem gelten diese Patientinnen als Risikoschwangere. Eine rheumatische Erkrankung kann die Schwangerschaft negativ beeinflussen und umgekehrt.

Viele Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen haben Bedenken hinsichtlich einer Schwangerschaft und fürchten sich vor möglichen Komplikationen. Auch die betreuenden Hausärzte und Gynäkologen haben oft wenig Erfahrung mit rheumakranken Schwangeren. Teilweise wird betroffenen Frauen generell aus Unwissenheit immer noch von einer Schwangerschaft abgeraten. Dies führt wiederum zu einer großen Unsicherheit unter den Betroffenen, auch in Bezug auf eine Kontrazeption. Manche Frauen verabschieden sich deshalb endgültig vom Wunsch, eine Familie zu gründen.

Neben der Angst um mögliche Schädigungen des Kindes besteht auch Unsicherheit darüber, ob sich die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft verändert und ob, bzw. welche Medikamente eingenommen werden können. Aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen werden oftmals Medikamente bei Kinderwunsch oder spontan eingetretener Schwangerschaft abgesetzt. Tatsächlich müssen die Auswirkungen eingenommener Medikamente auf die Patientin und ihr Kind in der Schwangerschaft bedacht werden. Zu vielen Medikamenten liegen bislang nur wenige Daten über ihre Anwendung in der Schwangerschaft vor. Da manche Medikamente schon einige Monate vorher abgesetzt werden müssen, sollte die medikamentöse Therapie während einer Schwangerschaft idealerweise im Vorfeld festgelegt werden.

Aus diesem Grund ist die Anbindung vor, während und nach einer Schwangerschaft bei einem erfahrenen Rheumatologen oder Gynäkologen bzw. an spezia-

lisierten Zentren besonders wichtig. Dort kann die Krankheit in eine stabile Remission gebracht werden, damit die Schwangerschaft idealerweise in eine ruhige Erkrankungsphase fällt und denkbare Risiken möglichst gering gehalten werden. Als generelle Regel sollte hierbei gelten: Eine Schwangerschaft bei einer rheumatischen Grunderkrankung kann und sollte nur angestrebt werden, wenn die Erkrankung zuvor für mindestens 6 Monate unter einer mit einer Schwangerschaft zu vereinbarenden Medikation in Remission ist. In einer Schubphase empfiehlt sich hingegen dringend eine suffiziente Kontrazeption. Diese langfristige Planung und fachkundige Kontrolle während der Schwangerschaft ist für einen problemfreien Schwangerschaftsverlauf sehr wichtig. Bessere Kenntnisse über den Einfluss einer Schwangerschaft auf rheumatische Erkrankungen und die Prognose des Kindes können Frauen in Zukunft bei ihrer Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft helfen.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Schwangerschaften von Patientinnen, welche im Rahmen der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik am Universitätsklinikum Tübingen betreut wurden und im Zeitraum von 09/2004 bis 01/2013 ein oder mehrere Kinder zur Welt brachten oder während der Schwangerschaft behandelt wurden. Im Vordergrund steht die Frage nach der Krankheitsaktivität der Mutter und der Prognose des Kindes, unter besonderer Beachtung der jeweiligen mütterlichen Erkrankungen.

Dabei wird auch ein Vergleich zur Statistik bei gesunden deutschen Frauen durchgeführt. Das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt in Deutschland lag 2012 bei 30,7 Jahren [177]. 2011 betrug der Anteil an Frühgeburten etwa 9% [6] und 32,1% der Schwangeren gebären ihr Kind durch eine Sectio [178]. Außerdem wurden 547 Totgeburten  $\geq 500$  g und in den ersten 7 Lebenstagen Gestorbene je 100.000 Lebend- und Totgeborenen erfasst (0,6%) [186].

Im Folgenden wird ein Überblick über die rheumatischen Erkrankungen der betreuten Mütter gegeben.

## **1.2. Kollagenosen**

### **1.2.1. Systemischer Lupus Erythematoses**

#### **Epidemiologie**

Die Prävalenz des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) beträgt ca. 5/10.000 Einwohnern. Die Punktinzidenz der Erkrankung hat bei Frauen einen ersten Gipfel zwischen 16-19 Jahren und einen zweiten zwischen 50-59 Jahren [121]. Frauen erkranken bis zu 9-mal häufiger an SLE als Männer [179].

#### **Klinik**

SLE ist eine entzündliche systemische Autoimmunerkrankung, die verschiedene Organsysteme betreffen kann. Schon Jahre vor der Diagnosestellung können Autoantikörper nachgewiesen werden. Dazu zählen Antinukleäre Antikörper (ANA), Doppelstrang-DNA-Antikörper (ds-DNA-AK), Sjögrenspezifische AK A/ Ro-Antikörper (SSA/Ro-AK), Sjögrenspezifische AK B/ La-Antikörper (SSB/La-AK), Smith-Antikörper (sm-AK), Ribonukleoprotein-Antikörper (RNP-AK) und Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) [7]. Zur Diagnosestellung werden die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) angewandt [182], die 1997 modifiziert wurden [93]. 2012 erschienen neue Klassifikationskriterien von der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-Gruppe [153].

Typische Beschwerden eines SLE sind Fieber, Arthritis, Hautsymptome wie das Schmetterlingserythem, Beteiligung der Nieren oder des Nervensystems, Raynaud-Symptomatik, Serositis, Zytopenie und Thrombosen [29].

#### **Fertilität**

SLE-Patientinnen haben im Schnitt weniger Schwangerschaften und Geburten als Gesunde [59]. Außerdem ist das Anti-Müller-Hormon, das mit der Anzahl verbleibender Eizellen im Follikel korreliert [191], erniedrigt [118], so dass davon ausgegangen werden muss, dass die ovarielle Reserve bei Patientinnen mit SLE durch die Erkrankung reduziert ist.

## **Schwangerschaftsverlauf**

Es ist noch nicht endgültig geklärt, wie stark die Krankheitsaktivität durch die Schwangerschaft von SLE-Patientinnen beeinflusst wird. Ein Teil der Literatur deutet auf eine gesteigerte Häufigkeit von Schüben in der Schwangerschaft hin [152, 161], andere Autoren bestreiten eine Verschlechterung des SLE [124]. Schübe treten in 13 bis 60% der Schwangerschaften auf [27, 48, 81, 119, 123, 152, 161], insbesondere im 2. Trimenon und postpartal [48]. Die mütterliche Sterblichkeit ist bis zu 20-fach erhöht, ebenso besteht ein 3 bis 7-fach erhöhtes Risiko für Thrombosen, Infektionen, Zytopenien, Präeklampsie und den Bedarf einer Bluttransfusion. Gehäuft treten bei Patientinnen auch ein Diabetes vor der Schwangerschaft (6%), Bluthochdruck (4%) und Thrombophilie (4%) auf, was wiederum die Schwangerschaft negativ beeinflussen kann [43].

## **Fetale Prognose und neonataler Lupus Erythematoses**

Die Raten für Lebendgeburten bei SLE-Patientinnen schwanken in der Literatur zwischen 60 bis 96% [46, 48, 119, 123, 135, 137, 155], wobei die Verlustrate von Schwangerschaften von 43% in den 60er Jahren auf ca. 17% um das Jahr 2000 fiel [38]. Patientinnen haben außerdem vermehrt Frühgeburten. Die Raten liegen zwischen 12% [151] und 39% [39]. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion (intrauterine growth restriction, IUGR) tritt bei Kindern von Erkrankten bis zu 3-mal häufiger auf als bei Gesunden [33].

Eine weitere Komplikation ist der neonatale Lupus Erythematoses (NLE), der hauptsächlich durch einen kongenitalen Herzblock (CHB), Hauterscheinungen, hämatologische und hepatobiliäre Manifestationen auffällig wird [37]. Ursache des NLE sind mütterliche SSA- und bzw. oder SSB-AK [176]. Diese werden über die Plazenta auf den Fetus übertragen, postnatal fallen sie im Blut des Neugeborenen innerhalb weniger Wochen wieder ab [113]. Parallel zum Abfall der Antikörper verschwinden auch die meisten Erscheinungen des NLE [113]. Gerade Hautmanifestationen bilden sich zurück, bei einigen Kindern verbleiben jedoch Hautveränderungen [141].

Ein CHB wird meist zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche (SSW) als neu aufgetretener atrioventrikulärer Block (AV-Block) mit Bradykardie entdeckt [24], selten auch bis zu 27 Tage postnatal [20].

Bei ca. 90% der Neugeborenen mit CHB finden sich SSA- und SSB-AK. Bei hohen Blutspiegeln dieser AK sowie bei primärem Sjögren-Syndrom ist das Risiko für das Auftreten eines CHB beim Kind erhöht, aber auch bei nicht nachweisbaren AK, SLE und anderen Kollagenosen besteht die Gefahr [106]. Das Risiko für SSA-AK-positive Mütter, ein Kind mit komplettem CHB zu bekommen, beträgt dabei ca. 2%. Davon abgesehen wird der Schwangerschaftsverlauf durch die AK nicht beeinträchtigt [19]. Neuere Untersuchungen brachten vor allem SSB-AK mit der Gefahr eines CHB in Zusammenhang [187].

Eine Früherkennung des CHB ist begrenzt möglich durch eine fetale Elektrokardiografie [80], eine Messung des PR-Intervalls in der pulsierten Dopplerechokardiographie [195], durch ein fetales Kinetokardiogramm [158] oder mittels fetaler Magnetkardiografie [208]. Durch letztere kann bereits ab der 18. SSW eine verzögerte AV-Überleitung festgestellt werden [198].

Dennoch können trotz sorgfältiger Überwachung ein fortgeschrittener Herzblock und eine Kardiomyopathie bereits eine Woche nach einem unauffälligen Echokardiogramm auftreten [75]. Aus diesem Grund ist bei AK-Nachweis ab der 16. SSW eine engmaschige Kontrolle empfehlenswert.

Wenn ein erkannter Herzblock 1. oder 2. Grades frühzeitig mit plazentagängigen fluorierten Glukokortikoiden (z. B. Dexamethason) behandelt wird, bildet er sich in seltenen Fällen zurück [76]. Ein Herzblock 3. Grades ist irreversibel. Dennoch kann ein solcher kompletter CHB intrauterin behandelt und hierdurch eventuell eine myokardiale Erkrankung verhindert werden [87]. Die wenigen vorliegenden Daten zeigen eine hohe Gefahr für das Kind; fast ein Drittel der von einem CHB betroffenen Kinder verstirbt, ca. zwei Drittel müssen mit einem Herzschrittmacher versorgt werden [201].

## **1.2.2. Sjögren-Syndrom**

### **Epidemiologie**

Die Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms beträgt je nach Alter bis zu 3,4% [86]. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung liegt bei 55 Jahren, Frauen sind 20-mal häufiger als Männer betroffen [2].

### **Klinik**

Das Sjögren-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung mit chronischer Entzündung der exokrinen Drüsen, insbesondere der Speichel- und Tränendrüsen. Dadurch kommt es zur Sicca-Symptomatik mit Xerophthalmie und Xerostomie [14]. Wenn das Sjögren-Syndrom allein auftritt, spricht man von der primären Form. Tritt es im Rahmen anderer rheumatischer Erkrankungen auf, handelt es sich um die sekundäre Form. Es liegen Diagnosekriterien der American-European Consensus Group [196] und seit 2012 neue Kriterien der Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) vor [171]. Typischerweise lassen sich SSA- und SSB-AK nachweisen [4]. Der Rheumafaktor (RF) und ANAs sind häufig positiv [184].

### **Fertilität**

Bei Frauen mit primärem Sjögren-Syndrom liegt das Durchschnittsalter bei Eintritt der ersten Schwangerschaft mit ca. 34 Jahren über dem Durchschnitt, die Anzahl der Geburten bei Erkrankten ist jedoch normal [96].

### **Schwangerschaftsverlauf**

Berichte über die Erkrankungsaktivität während der Schwangerschaft liegen nicht vor.

### **Fetale Prognose**

Es besteht noch Forschungsbedarf zur Frage, ob Fehlgeburten bei Schwangeren mit Sjögren-Syndrom häufiger auftreten. Manche Autoren ermittelten bei Patientinnen mit primärem Sjögren-Syndrom ein erhöhtes Risiko von 20%

[105], andere fanden keine Zunahme [96]. Unter sekundärem Sjögren-Syndrom bei SLE treten Fehl- oder Frühgeburten häufiger auf als bei primärem Sjögren-Syndrom [181]. Kinder von Müttern mit primärem Sjögren-Syndrom werden dagegen nicht häufiger frühgeboren und sind nicht vermehrt wachstumsretardiert, allerdings ist ihr Geburtsgewicht niedriger als in der Normalbevölkerung [96]. Es besteht zudem – assoziiert wiederum mit dem Nachweis von SSA-/ SSB-AK – das Risiko für einen NLE [106].

### **1.2.3. Dermatomyositis, Polymyositis und Jo-1-Syndrom**

#### **Epidemiologie**

Die Prävalenz der Dermato-/ Polymyositis (DM/PM) beträgt in Nordeuropa etwa 0,08% [88]. DM/PM und Jo-1-Syndrom manifestieren sich durchschnittlich um das 40. Lebensjahr [172, 175]. Frauen sind mehr als doppelt so häufig von einer DM betroffen wie Männer [12]. An Jo-1-Syndrom Erkrankte sind ebenfalls zu ca. 94% weiblich [172].

#### **Klinik**

DM/PM zeichnen sich durch eine Muskelschwäche (insbesondere der proximalen Extremitätenmuskulatur), Myalgien, Arthralgien, Arthritis, Dysphagie, Fieber, eine Raynaud-Symptomatik und kardiopulmonale Dysfunktion aus. Bei der DM findet sich zusätzlich eine Hautbeteiligung mit Erythemen, Gottron-Papeln und subkutaner Kalzinose [166]. Bei beiden Erkrankungen ist das Krebsrisiko erhöht [173]. Am gebräuchlichsten sind die Klassifikationskriterien von Bohan und Peter [15, 16].

Eine Sonderform der DM/PM stellt das Jo-1-Syndrom (Antisynthetase-Syndrom) dar, das 1990 erstmals beschrieben wurde [128]. Die Erkrankung tritt bei ca. 30% im Zusammenhang mit PM, bei 13% mit DM und bei 43% mit einem Myositis-Overlap-Syndrom auf [9]. Typischerweise lassen sich im Serum Anti-Jo-1-AK nachweisen, die gegen die Histidyl-tRNA-Synthetase gerichtet sind [129]. Neben der Muskelbeteiligung kommt es zu einer Lungenfibrose, au-

ßerdem können eine Arthritis, Keratoconjunctivitis sicca, Sklerodaktylie, Raynaud-Syndrom, Hepatitis und subkutane Kalzinose auftreten [128]. Die Serumspiegel der Anti-Jo-1-AK korrelieren dabei mit der Krankheitsaktivität [180].

### **Fertilität**

Es liegen keine Informationen über den Einfluss auf die Fertilität vor.

### **Schwangerschaftsverlauf**

Aufgrund der überwiegenden Erstmanifestation der Erkrankung nach dem gebärfähigen Alter gibt es nur wenige Informationen zum Schwangerschaftsverlauf bei Betroffenen. Es lassen sich mindestens zwei verschiedene Arten der mit einer Schwangerschaft assoziierten Myositis unterscheiden. Bei der ersten Form wird die Krankheitsaktivität durch die Schwangerschaft provoziert und verbessert sich nach der Geburt tendenziell wieder, die andere Form manifestiert sich erst nach der Geburt [107]. Wenn Patientinnen mit juveniler DM/PM und langbestehender Remission schwanger werden, beträgt das Risiko eines Rezidivs 40%, die fetale Prognose ist aber relativ gut. Bei mit Steroiden behandelten schwangeren Patientinnen liegt die Rezidivrate bei nur 16%, die fetale Prognose ist jedoch schlechter [134].

### **Fetale Prognose**

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Fehl-, Tot- und Frühgeburten bei DM/PM [85]. Bei einer Erstmanifestation der DM/PM in der Schwangerschaft beträgt die fetale Mortalität 62%. Neugeborene zeigen keine Zeichen der mütterlichen Erkrankung [134]. Ihr Geburtsgewicht ist jedoch erniedrigt, wenn sich die Mutter während der Schwangerschaft in einer aktiven Erkrankungsphase befand [192].

## **1.2.4. Sharp-Syndrom (Mischkollagenose)**

### **Epidemiologie**

Die Prävalenz des Sharp-Syndroms (Mischkollagenose, MCTD [mixed connective tissue disease]) liegt bei ca. 4/ 100.000 Einwohnern, Frauen sind mehr als 3-mal häufiger betroffen. Der Altersgipfel bei Erstdiagnose im Erwachsenenalter liegt bei etwa 38 Jahren [84].

### **Klinik**

Das Sharp-Syndrom wurde 1972 von Sharp beschrieben. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, welche die Symptomatik verschiedener Kollagenosen zeigt, dazu gehören SLE und Sklerodermie. Es lassen sich Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) nachweisen [170]. Typischerweise sind dies anti-U1-RNP-AK [23]. Klinisch zeichnet sich das Sharp-Syndrom vor allem durch eine Raynaud-Symptomatik, Arthritis, Arthralgien, Schwellungen der Hände, Störungen der Ösophagusmotilität, Myositis, Lymphadenopathie, Fieber, Serositis und Organbeteiligung aus [170].

### **Fertilität**

Die Fertilität wird durch eine MCTD vermutlich nicht beeinflusst, jedoch haben Erkrankte weniger Kinder als Gesunde [109].

### **Schwangerschaftsverlauf**

Zu Schwangerschaftskomplikationen bei Mischkollagenosen gibt es im Vergleich zu anderen Kollagenosen nur sehr wenige Daten. Insgesamt sind die Risiken mit denen einer Schwangerschaft bei SLE zu vergleichen [109]. In der Regel verlaufen Schwangerschaften bei Patientinnen unkompliziert, gelegentlich auftretende Schübe sind im Allgemeinen mild [36].

## **Fetale Prognose**

Die Abortrate ist bei Patientinnen bereits vor und insbesondere nach Erstmanifestation der Erkrankung erhöht [109]. Außerdem finden sich hohe Raten von Frühgeburten und erniedrigtem Geburtsgewicht [36].

## **1.2.5. Antiphospholipid-Syndrom**

### **Epidemiologie**

Über 80% der an einem Antiphospholipid-Syndrom (APS) Erkrankten sind weiblich. Bei ca. 85% aller Patienten manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr [30]. Gesunde Schwangere haben mit einer Häufigkeit von ca. 5% APL-AK [58].

### **Klinik**

Beim APS handelt es sich um eine Thrombophilie, die durch zirkulierende AK gegen Phospholipid bindende Proteine ausgelöst wird [95]. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen. Daneben ist der Nachweis von APL-AK Bestandteil der Klassifikationskriterien, zu ihnen gehören das Lupus-Antikoagulant (LA), Anti-Cardiolipin-AK (aCL-AK) und Anti- $\beta$ -2-Glycoprotein-AK (Anti- $\beta$ 2GP) [136]. Es wird unterschieden zwischen dem primären APS, das bei ca. 53% der Patienten auftritt, und dem sekundären APS im Rahmen einer Grunderkrankung. Dieses tritt bei ca. 36% aller APS-Erkrankten im Zusammenhang mit SLE auf, bei 5% mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom und bei ca. 6% mit anderen Grunderkrankungen [30]. Eine zentrale Rolle spielen Thrombosen, weitere Symptome sind Thrombozytopenie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Migräne und Livedo reticularis [30]. Frauen erleiden häufig Aborte [149]. Dabei ist das Risiko für Thrombosen und Fehlgeburten bei sekundärem APS mit SLE höher als bei primärem APS [52]. APS-Patientinnen mit mehr als drei Aborten in der Vergangenheit wird eine Therapie mit Heparin und Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen, um den Schwangerschaftsausgang zu verbessern [11].

## **Fertilität**

Bei Frauen mit primärem APS ist die ovarielle Reserve häufig reduziert [206]. Zudem haben ca. 9% der Frauen mit einer ungeklärten Infertilität APL-AK [163].

## **Schwangerschaftsverlauf**

Neben der Gefahr wiederkehrender Schwangerschaftsverluste haben an SLE erkrankte Schwangere mit APL-AK oder sekundärem APS ein höheres Risiko für eine Nephritis und chronische Hypertonie [131]. Noch ungeklärt ist die Frage, ob bei APS ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie besteht. Einige Autoren sehen hierfür ein erhöhtes Risiko bei primärem APS [145], andere widersprechen dem bei Nachweis von APL-AK [58].

## **Fetale Prognose**

Über 80% der Patientinnen erleiden mindestens einen intrauterinen Fruchttod, verglichen mit unter 25% der Gesunden [149]. Frauen mit Fehlgeburten haben häufig weitere, falls die Erkrankung nicht behandelt wird [183]. Die Rate für Frühgeburten liegt bei 16% und für ein erniedrigtes Geburtsgewicht bei 17% [140]. Bei Behandlung des APS mit ASS und niedermolekularem Heparin in Kombination mit einer engmaschigen klinischen Überwachung haben die Patientinnen jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% eine Lebendgeburt [168].

## **1.3. Rheumatoide Arthritis**

### **Epidemiologie**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung. In Industrienationen sind ca. 0,5 bis 1% der Erwachsenen daran erkrankt. Frauen sind ungefähr 3-mal häufiger betroffen als Männer. Grundsätzlich kann sich die RA in jedem Lebensalter manifestieren, bei Frauen liegt der Häufigkeitsgipfel im Alter zwischen 55 bis 64 Jahren [57]. Außerdem beginnt die Erkrankung vermehrt in den ersten zwei Jahren nach einer Geburt [199].

## **Klinik**

Die RA ist eine chronische, schubweise verlaufende Systemerkrankung. Typisch sind das Auftreten von Rheumafaktoren und zyklischen citrullinierten Peptid-Antikörpern (CCP-AK) oft schon Jahre vor Erstmanifestation der Erkrankung [157]. Es gelten die Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) [3]. Demnach gehört zur Diagnose einer RA eine Synovialitis in mindestens einem Gelenk, die nicht alternativ erklärt werden kann. Auf dem Grund der Synovialitis kommt es im Verlauf zu Gelenkdestruktionen und Fehlstellungen. Typisch ist ein symmetrischer Befall der Gelenke [22]. Bei ca. 38% der Patienten treten zudem extraartikuläre Manifestationen auf, dazu gehören „Rheumaknoten“, Sicca-Symptomatik, Lungenbeteiligung, Raynaud-Symptomatik, Livedo reticularis, Karpaltunnel-Syndrom, Vaskulitis, Amyloidose und Felty-Syndrom. Diese Symptome sind bei Patienten mit Rheumafaktor-Nachweis häufiger [25].

## **Fertilität**

Die Fertilität ist bei Frauen vor und nach der Manifestation einer RA erniedrigt [110]. Die Zeit bis zum Eintreten einer Schwangerschaft ist bei Patientinnen geringfügig verlängert [100], außerdem sind sie häufiger kinderlos und haben im Durchschnitt weniger Kinder als Gesunde [200].

## **Schwangerschaftsverlauf**

Das Risiko für eine Erstmanifestation der Erkrankung ist während der Schwangerschaft erniedrigt, postpartum jedoch erhöht [174]. Bei fast zwei Dritteln der Patientinnen verbessern sich während der Schwangerschaft Schwellungen und Schmerzen, bei jeweils knapp 20% bleibt die Erkrankungsaktivität aber unverändert oder verschlechtert sich [10]. Etwa 50% der Schwangeren mit Krankheitsaktivität zu Beginn verbessern sich im Verlauf, allerdings erleben 39% der Patientinnen postpartum eine Verschlechterung [54]. Außerdem treten vermehrt vorzeitige Blasensprünge und Blutdruckentgleisungen auf [33].

## **Fetale Prognose**

Schwangere mit RA haben vermehrt Schwangerschaftskomplikationen. Es kommt gehäuft zu einer IUGR [33] bzw. vermindertem Geburtsgewicht der Kinder [146]. Außerdem ist das Auftreten von Früh- und Fehlgeburten häufiger, Fehlbildungen beim Kind sind dagegen selten [146]. Bei einer aktiven Erkrankung der Mutter ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen niedriger als bei Müttern, die sich in Remission befinden [17].

## **1.4. Primäre Vaskulitiden**

### **Epidemiologie**

Die Inzidenz der heterogenen Gruppe der primären systemischen Vaskulitiden liegt etwa bei 50/ 1 Million Einwohnern [159], mit einem Gipfel bei 65–74 Jahren [204]. Die Erkrankungen treten bei Männern häufiger auf. Deshalb sind Schwangerschaften bei Patientinnen selten.

### **Klinik**

Primäre Vaskulitiden sind chronisch-entzündliche Systemerkrankungen der Gefäße. Sie werden nach der Chapel-Hill-Klassifikation [101] eingeteilt in Vaskulitiden größerer Gefäße (Arteriitis temporalis/ Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis), Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße (Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Syndrom) und Vaskulitiden kleiner Gefäße. Zur letzten Gruppe gehören Anti-Neutrophile Cytoplasmatische AK (ANCA)-assoziierte Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis [Wegener-Granulomatose], mikroskopische Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Angiitis [Churg-Strauss-Syndrom]) und nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Purpura Schönlein-Henoch, essenzielle Kryoglobulinämie, kutane leukozytoklastische Vaskulitis). Außerdem gehören zu den primären Vaskulitiden die nicht näher klassifizierten Endangiitis obliterans, Morbus Behçet (M. Behçet) und die isolierte Vaskulitis des zentralen Nervensystems. Die Symptomatik hängt von den betroffenen Gefäßen ab [164].

## **Fertilität**

Studien fanden ein erniedrigtes Anti-Müller-Hormon bei M. Behçet [139] und Takayasu-Arteriitis [138], was auf eine verminderte ovarielle Reserve der Erkrankten hinweist.

## **Schwangerschaftsverlauf**

Bei Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis verbessert sich in der Schwangerschaft durchschnittlich die Entzündungsaktivität und der hämodynamische Status [130]. Mögliche mütterliche Komplikationen sind Hypertonie bis hin zu Gehirnblutungen während der Geburt [97], Herzinsuffizienz, Präeklampsie und Progression einer Niereninsuffizienz [169]

Auch bei M. Behçet sind Remissionen in der Schwangerschaft und nach der Geburt häufig, Exazerbationen kommen dagegen selten vor [99]. Zu den anderen Vaskulitiden finden sich hierzu keine Daten.

## **Fetale Prognose**

In der Regel ist die fetale Prognose bei Takayasu-Arteriitis gut. Bei einer schweren Erkrankungsaktivität der Mutter ist das Risiko für das Kind höher. Mögliche Probleme sind eine IUGR, Früh- oder Fehlgeburt [169].

Bei an M. Behçet Erkrankten sind eine IUGR und Fehlgeburten ebenfalls häufig [99]. Daten zu den anderen Vaskulitiden liegen nicht vor.

## **1.5. Variabler Immundefekt (CVID)**

### **Epidemiologie**

Primäre Immundefekte sind selten, in der westlichen Bevölkerung liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 5/ 100.000 Einwohnern [103]. Der variable Immundefekt (common variable immunodeficiency, CVID) ist die häufigste symptomatische Erkrankung unter ihnen (35%) [18]. CVID kann in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten aber zwischen dem 1.–5. und 16.–20. Lebensjahr [89] oder im

dritten Lebensjahrzehnt [51]. Männer erkranken etwas häufiger an primären Immundefekten [162].

### **Klinik**

CVID ist gekennzeichnet durch einen Mangel der Immunglobuline (Ig) IgG sowie zusätzlich an IgA oder IgM. Die meisten Patienten haben wiederkehrende bakterielle Infektionen, vor allem des Respirationstraktes. Außerdem finden sich häufig eine Autoimmunität, Hepatitis, granulomatöse Erkrankungen sowie Lymphome und Neoplasien [51]. Es können unter anderem die Klassifikationskriterien von Bryant [21] oder Warnatz [202] angewandt werden.

### **Fertilität**

Es existieren keine Studien über den Zusammenhang von CVID und Unfruchtbarkeit. Aufgrund der großen Variabilität der Erkrankung ist eine sekundäre Infertilität aber denkbar.

### **Schwangerschaftsverlauf**

Zum Schwangerschaftsverlauf bei Erkrankten liegen keine Studien vor.

### **Fetale Prognose**

Grundsätzlich muss eine intravenöse Ersatztherapie mit Immunglobulinen durchgeführt werden, um lebensbedrohliche Infektionen des Kindes durch Antikörpermangel zu vermeiden. In einer Studie brachten 5 so behandelte Frauen gesunde Neugeborene zur Welt [115].

## **1.6. Pharmakotherapie während der Schwangerschaft**

Durch eine antirheumatische Therapie in der Schwangerschaft soll die Erkrankungsaktivität der Mutter reduziert oder in einen stabilen Zustand gebracht werden. Allerdings unterliegt die medikamentöse Behandlung in der Schwangerschaft einigen Einschränkungen, da die Therapie dem Fetus nicht schaden darf.

### **1.6.1. Nichtsteroidale Antirheumatika**

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können in manchen Fällen die Fertilität vermindern, indem sie den Eisprung verzögern [133, 188]. Die Einnahme von NSAR während der Schwangerschaft ist risikoarm, jedoch ist die Zahl an Fehlgeburten [143] und Missbildungen [91] leicht erhöht. Im 3. Trimenon erhöhen NSAR das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus [193], bewirken eine Wehenhemmung [142] und verstärken das Blutungsrisiko aufgrund der Thrombozytenaggregationshemmung. Daher sind NSAR (z. B. Ibuprofen) im 3. Trimenon – spätestens ab der 33. SSW – kontraindiziert [65].

### **1.6.2. Antikoagulantien**

*Heparin* ist in der Schwangerschaft das Antikoagulans der Wahl. Sowohl niedermolekulares Heparin [63] als auch unfractioniertes Heparin [68] sind nicht plazentagängig und können angewandt werden.

ASS gilt als sicheres Arzneimittel in der Schwangerschaft und erhöht das Risiko für eine Fehlgeburt, IUGR oder Blutungen nicht [41]. Allerdings hemmt es die Wehentätigkeit [205] und es besteht die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus [92, 190]. Deshalb sollte es nicht im 3. Trimenon angewendet werden [61].

*Vitamin-K-Antagonisten* (z. B. Phenprocoumon) erhöhen bei Einnahme in der Schwangerschaft das Risiko für Fehlbildungen, Frühgeburten, erniedrigtes Geburtsgewicht und Aborte [165], deshalb sollten sie möglichst vorher abgesetzt werden.

Zu den *neueren oralen Antikoagulantien* (z. B. Rivaroxaban) existieren noch keine Daten, deshalb sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert [73].

### **1.6.3. Glukokortikoide**

Glukokortikoide in therapeutischen Dosen sind bei rheumatischen Schüben in der Schwangerschaft das Mittel der Wahl. Die prophylaktische Einnahme wird jedoch nicht empfohlen, da diese Schübe nicht verhindert [27, 161]. Bei SLE verbessert Prednisolon die Rate an Lebendgeburten, führt aber zu mehr Frühgeburten [1]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Einnahme von Prednison im 1.

Trimenon das Risiko einer Lippen-Gaumen-Spalte geringfügig erhöht, abgesehen davon besteht kein teratogenes Risiko für Ungeborene [150].

Fluorierte Glukokortikoide können zur Therapie des Fetus eingesetzt werden, da sie plazentagängig sind. So kann sich ein niedriggradiger CHB unter Dexamethason in manchen Fällen zurückbilden [76].

#### **1.6.4. Basistherapeutika (krankheitsmodifizierende Therapeutika)**

*Antimalariamittel* (bevorzugt Hydroxychloroquin [HCQ]) sind sichere Immunmodulatoren in der Schwangerschaft. HCQ vermindert die Krankheitsaktivität des SLE ohne dabei dem Kind zu schaden [49]. Eine erfolgreiche Therapie sollte in der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden, um eine Zunahme der Krankheitsaktivität zu vermeiden [44, 185]. Eine Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft wirkt außerdem protektiv gegen einen CHB [98, 187]. HCQ ist zur antirheumatischen Therapie während der Schwangerschaft allerdings nicht zugelassen [74].

*Sulfasalazin* ist aufgrund der reduzierten Datenlage in der Schwangerschaft nicht zugelassen, kann aber angewandt werden, wenn dies eindeutig notwendig erscheint [72]. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Einnahme in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen beim Kind führt [147]. Allerdings inhibiert Sulfasalazin Enzyme des Folsäurestoffwechsels [167]. Um einen Folsäuremangel und damit ein gesteigertes Risiko von Fehlbildungen zu verhindern, ist eine ausreichende Folsäuresubstitution unbedingt zu empfehlen [90].

*Azathioprin* sollte vor und in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden [66]. Die Plazentaschranke bietet dem Fetus einen relativen Schutz vor Azathioprin und seinen Metaboliten [53]. Fehlbildungen beim Kind treten nicht gehäuft auf, allerdings ist das Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht und Frühgeburten erhöht [83].

Informationen zu *Ciclosporin* in der Schwangerschaft stammen hauptsächlich von Untersuchungen an Organtransplantierten. Es treten häufiger Frühgeburten und ein erniedrigtes Geburtsgewicht des Kindes auf [8]. Eine Zulassung für die

Schwangerschaft besteht nicht, dennoch kann auch dieses Präparat nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abschätzung eingesetzt werden.

*Colchicin* war bei schwangeren Patientinnen mit familiärem Mittelmeerfieber sicher [207].

*Leflunomid* ist in der Schwangerschaft kontraindiziert [67]. Es zeigte im Tierversuch eine teratogene Wirkung [79]. Außerdem ist die Elimination des Medikaments sehr langsam [122], deshalb wird vom Hersteller eine Wartezeit von zwei Jahren vor einer Schwangerschaft empfohlen [67]. Frauen, die während der Einnahme des Medikaments schwanger werden, sollten eine Auswaschungstherapie mit Cholestyramin durchlaufen. Damit können Fehlbildungen beim Kind und ein negativer Schwangerschaftsausgang verhindert werden [35].

Auch *Mycophenolat-Mofetil* ist in der Schwangerschaft kontraindiziert [70], da es mit einer hohen Inzidenz von Fehlbildungen, Fehl- und Frühgeburten sowie einem erniedrigten Geburtsgewicht in Verbindung gebracht wird [94].

*Cyclophosphamid* ist in der Schwangerschaft ebenfalls nicht zugelassen [64]. Das Medikament bewirkt eine Ovarien-Insuffizienz [203], dies wird durch verminderte Spiegel des Anti-Müller-Hormons und höhere Amenorrhö-Raten deutlich [42]. Außerdem sind ehemals Behandelte häufiger von einer Frühgeburt betroffen [1] und eine teratogene Wirkung ist möglich [112].

*Methotrexat* erhöht das Risiko von Fehlbildungen [34] und ist während der Schwangerschaft kontraindiziert [69].

#### **1.6.5. Biologika**

Über die Sicherheit von *Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Blockern* (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol) in der Schwangerschaft liegen bislang keine ausreichenden Daten vor. Ebenso wie IgG-Antikörper die Plazentaschranke passieren [126], werden auch als TNF-Blocker wirksame monoklonale Antikörper wie Infliximab insbesondere am Ende der Schwangerschaft auf den Fetus übertragen [56]. Möglicherweise erhöht die Einnahme dieser TNF-Blocker die Häufigkeit von Aborten [194] und Missbildungen [28], deshalb wird weiterhin geraten, die Therapie schon zum Zeitpunkt der Konzeption zu vermeiden [194]. Eine andere Untersuchung an 146 Schwangerschaften un-

ter Infliximab-Therapie hat jedoch keine negativen Auswirkungen auf Mutter und Kind gezeigt [108]. Hingegen ist Certolizumab pegol, ein monoklonaler Antikörper mit fehlendem Fc-Anteil, kaum plazentagängig [154]. Bei einer Einnahme während der Schwangerschaft ist somit theoretisch mit keiner schädlichen Wirkung auf das Kind zu rechnen. Allerdings ist die Datenlage auch hier noch sehr dünn und es kann weiterhin keine Gabe während der Schwangerschaft empfohlen werden. Die Gabe von TNF-Blockern kann bei Kinderwunsch unter Abwägung von Nutzen und Risiko mit den Patientinnen diskutiert werden und wird in manchen Fällen trotz fehlender Zulassung angewandt.

*Interleukin (IL)-1-Hemmer* (Anakinra) sollten aufgrund der unzureichenden Datenlage in der Schwangerschaft vermieden werden. In einem Fallbericht wurden jedoch keine negativen Auswirkungen auf das Kind festgestellt [13].

Zu *Rituximab* (monoklonaler CD-20-AK) liegen nur einzelne Fallberichte zur Einnahme in der Schwangerschaft vor, die eine vorübergehende B-Zelldepletion [78], Granulozytopenie und Lymphopenie beim Kind [111] feststellten. Aufgrund der langen Retentionszeit wird empfohlen, bis zu einem Jahr nach Absetzen des Medikaments eine Schwangerschaft zu vermeiden [32].

Die Einnahme von *Abatacept* (Fusionsprotein CTLA4Ig) wird aufgrund der mangelhaften Datenlage in der Schwangerschaft ebenfalls nicht empfohlen [71].

Zu *Tocilizumab* (monoklonaler IL-6-Rezeptor-AK) existieren ebenfalls keine ausreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren. Deshalb darf es während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich [60].

Auch zu *Belimumab* (monoklonaler AK gegen B-Lymphozyten-Stimulator) liegen nicht genügend Informationen zur Einnahme in der Schwangerschaft vor, deshalb wird während der Behandlung und vier Monate danach zu einer Kontrazeption geraten [62].

#### **1.6.6. Intravenöse Immunglobuline**

Bei einer Therapie mit intravenösen Immunglobulinen in der Schwangerschaft wurden bislang keine schädlichen Auswirkungen festgestellt [77, 115].

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Auswahl der Patientinnen**

Es wurden die Daten von 74 Schwangerschaften bei 60 Patientinnen ausgewertet, die in der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen betreut wurden und im Zeitraum von 09/2004 bis 01/2013 ein oder mehrere Kinder zur Welt brachten oder zum Zeitpunkt der Datenanalyse in der Risikoschwangerensprechstunde behandelt wurden. Alle Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen wurden im Falle einer Schwangerschaft häufiger kontrolliert. Als Risikoschwangere wurden alle Patientinnen mit einer rheumatischen Grunderkrankung und als Hochrisikopatientinnen diejenigen mit Kollagenosen und Vaskulitiden gewertet.

### **2.2. Erkrankungsgruppen**

Es wurden 4 Erkrankungsgruppen definiert, deren Untergruppen aus zusammengehörenden oder ähnlichen rheumatischen Erkrankungen bestehen. Die Patientinnen wurden gemäß ihrer Diagnose zum Zeitpunkt der Datenanalyse einer dieser Gruppen zugeordnet:

- **Kollagenosen**
  - SLE
  - Sjögren-Syndrom
  - Sharp-Syndrom
  - Dermatomyositis
  - Jo-1-Syndrom
  - undifferenzierte Kollagenosen
  - sekundäres APS
  - primäres APS
- **Vaskulitiden**
  - Takayasu-Arteriitis
  - M. Behçet
- **Rheumatoide Arthritis**
- **CVID**

## **2.3. Erfassung und Auswertung der Daten**

Die Erfassung, statistische Auswertung und Visualisierung der Daten erfolgte in den Programmen Microsoft Excel® und SPSS® für Windows.

### **2.3.1. Erfassung von Daten aus der ärztlichen Dokumentation und Arztbriefen**

Es wurden die Patientendaten aus den Dokumentationssystemen SAP® und ARDIS® sowie dem Laboranforderungsprogramm LAURIS® des Universitätsklinikums Tübingen gesichtet. Informationen zu folgenden Punkten wurden bei allen Patientinnen, soweit erhoben, dokumentiert und ausgewertet:

#### **Angaben zur Mutter:**

- Erkrankungsgruppe und Untergruppe (s. oben)
- spezielle Antikörper-/ HLA (Humane Leukozytenantigene)- Befunde, je nach Erkrankungsgruppe:
  - Kollagenosen: ANA (Antinukleäre Antikörper), ds-DNA-AK (Doppelstrang-DNA-Antikörper), sm-AK (Smith-Antikörper), SSA/Ro-AK (Sjögren-spezifische AK A/ Ro-Antikörper), SSB/La-AK (Sjögren-spezifische AK B/ La-Antikörper), RNP-AK (Ribonukleoprotein-Antikörper)
  - APS: aCL-AK (Anti-Cardiolipin-Antikörper), Anti- $\beta$ 2GP (Anti- $\beta$ -2-Glycoprotein-Antikörper), LA (Lupus-Antikoagulanz)
  - M. Behçet: HLA B51
  - Rheumatoide Arthritis: RF (Rheumafaktor), CCP-AK (zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper)
- Anzahl und Zeitpunkt der Vorstellungen in der Schwangerschaft
- Geburtsdatum der Patientinnen und Alter bei Geburt (bei 2 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung ihr Kind noch nicht geboren hatten, wurde das voraussichtliche Alter im Voraus berechnet)
- Remission der mütterlichen Erkrankung zum Zeitpunkt der Konzeption (ja/nein/teilweise); nach Einschätzung des behandelnden Rheumatologen. Patientinnen in Remission hatten weder neue Symptome noch eine bedeutende Verschlechterung bestehender Symptome.

- Planung der Schwangerschaft (ja/nein)
- Beratung vorab (ja/nein)
- Anzahl der vorigen Schwangerschaften und Aborte
- Krankheitsschübe während der Schwangerschaft:  
Die Einteilung erfolgte anhand von Anamnese und Therapieverlauf. Bei milden Schüben wurde die vorbestehende Therapie nicht intensiviert und bei moderaten Schüben nur leicht angepasst (Erhöhung von Prednisolon <10 mg). Bei schweren Schüben erfolgte eine Intensivierung der Immunsuppression bzw. ein Steroidstoß und/oder es bestand Gefahr für Mutter oder Kind.
- C3 und C4-Spiegel während des Schwangerschaftsverlaufes bei Kollagenosepatientinnen:  
Es wurden die Normwerte aus dem Labor des Universitätsklinikums Tübingen verwendet (C3: 80–180 mg/dl; C4: 10–40 mg/dl). Aufgrund des physiologischen Anstiegs von Komplementfaktoren während der Schwangerschaft galten sowohl ein Komplementverbrauch mit Absenkung unter die Normgrenzen als auch ein Abfall innerhalb der Grenzen als pathologisch.
- Komplikationen bei der Mutter in Zusammenhang mit der Schwangerschaft:  
vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, Gestationsdiabetes, Infekte/ Wochenbettfieber, An-/ Oligohydramnion, Plazenta praevia, verstärkte postpartale Blutung, Plazentainsuffizienz, Präeklampsie/ HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), Gestose, Zervixinsuffizienz, Uterusatonie, Uterusruptur
- Medikamenteneinnahme vor und während der Schwangerschaft

#### **Angaben zur Schwangerschaft und deren Ausgang:**

- Schwangerschaftswoche bei Entbindung und Frühgeburten (<37. SSW)
- Aborte (mit Zeitpunkt)
- Entbindungsmodus: Spontanpartus, primäre oder sekundäre Sectio caesarea, Vakuumextraktion (VE), Forcepsentbindung
- Geschlecht der Kinder (männlich/weiblich)
- Gewicht und Größe der Kinder (in g bzw. cm)

- Trophie der Kinder:  
Ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der deutschen Referenzpopulation [197] galt als hypotroph (small for gestational age, SGA), über der 90. Perzentile als hypertroph (large for gestational age, LGA).
- APGAR-Score des Kindes:  
Mit dem APGAR-Score kann der klinische Zustand eines Neugeborenen beurteilt werden [5]. Nach der 1., 5. und 10. Minute postpartal werden Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen (Hautkolorit) und Reflexauslösbarkeit beurteilt. Für jede dieser Funktionen wird zu den 3 Zeitpunkten eine Punktzahl von 0, 1 oder 2 vergeben. Die sich daraus ergebende maximal erreichbare Punktzahl ist 10. Werte von 7–10 wurden als normal gewertet.
- Nabelschnurarterien-pH-Wert:  
Es wurde der Anteil von Kindern mit einem normalen pH-Wert im Bereich von 7,21–7,4 und die Häufigkeit von Werten darunter oder darüber ermittelt. Ein pH-Wert unter 7,2 gilt klassischerweise als fetale Azidose, wobei Werte unter 7,0 als schwere fetale Azidose anzusehen sind [82].
- Weitere Komplikationen beim Kind: NLE (neonataler Lupus Erythematodes), CHB (kongenitaler Herzblock), Adaptationsstörungen, Amnioninfektsyndrom, grünes Fruchtwasser, SGA (small for gestational age), IUGR (intrauterine growth restriction)

### **2.3.2. Durchführung einer Patientenbefragung mittels Fragebögen**

Im Zeitraum von August bis Oktober 2012 wurden an 54 ehemals in der rheumatologischen Ambulanz betreute Patientinnen Fragebögen zu ihrer Schwangerschaft per Post verschickt (s. Anhang). In einem beiliegenden Anschreiben wurden die Patientinnen über das Ziel der Untersuchungen informiert. Außerdem erhielten sie einen frankierten Briefumschlag für die Rücksendung des Fragebogens. Die Patientenbefragung diente der Vervollständigung der Daten hinsichtlich Verlauf, Komplikationen und Ausgang der Schwangerschaften. Mit dem Ziel einer Optimierung der Versorgungsqualität wurden außerdem Verbesserungsvorschläge der Frauen aufgenommen.

Zusätzlich wurden die Patientinnen zu folgenden Punkten befragt:

- Stillen des Kindes (ja/nein)
- Bedenken bezüglich der Schwangerschaft (ja/nein)
- Zufriedenheit mit der ambulanten Betreuung (ja/nein)

Von der Befragung ausgeschlossen waren 5 Patientinnen, die in diesem Zeitraum noch schwanger waren und in der Ambulanz betreut wurden. Eine Patientin, die eine Fehlgeburt erlitten hatte, und 2 weitere Patientinnen mit einer Fehlgeburt in einer von mehreren ausgewerteten Schwangerschaften wurden ebenfalls nicht zur betreffenden Schwangerschaft befragt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Anzahl der Patientinnen und Schwangerschaften

Von den 60 Patientinnen wurden 45 in einer einzigen Schwangerschaft betreut, 12 Patientinnen in 2 Schwangerschaften und eine Patientin in 3 Schwangerschaften. Zwei Schwangere brachten Zwillinge zur Welt (Tabelle 1).

Insgesamt lagen somit Daten aus 74 Schwangerschaften vor. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse hatten 2 Patientinnen ihr Kind noch nicht geboren.

**Tabelle 1:** Verhältnis von Anzahl betreuter Schwangerschaften und Patientinnen

Anzahl betreuter Schwangerschaften	Anzahl Patientinnen
1 Schwangerschaft	45
2 Schwangerschaften	12
3 Schwangerschaften	1
Zwillingsschwangerschaft	2
Schwangerschaften gesamt	60

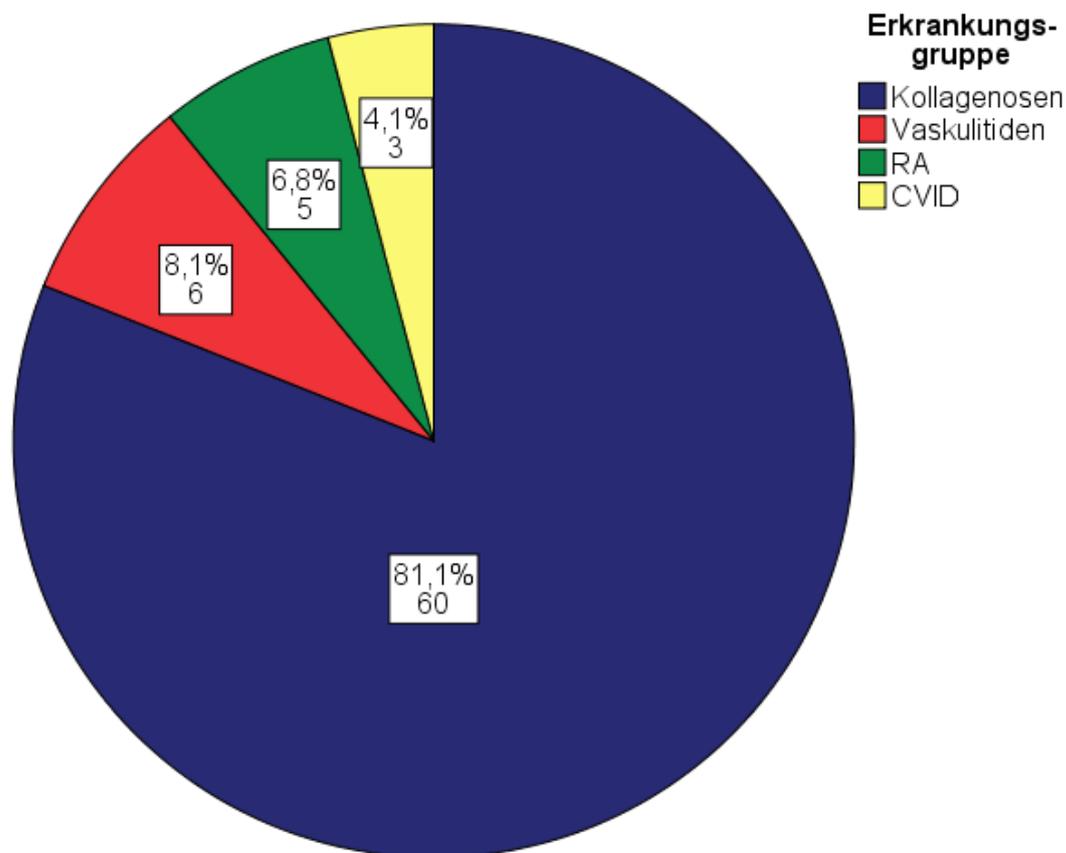
Die Patientinnen stellten sich während ihrer Schwangerschaft durchschnittlich 4,4 (1–11) mal in der Ambulanz vor. 63,5% der Schwangerschaften wurden ab dem ersten Trimenon betreut. In jedem Trimenon ihrer Schwangerschaft stellten sich 37 Schwangere (50%) vor.

#### 3.2. Erkrankungsgruppen

In den 74 Schwangerschaften der 60 Patientinnen lag 60-mal eine Kollagenose vor (81,1%), 6-mal eine Vaskulitis (8,1%), 5-mal eine RA (6,8%) und 3-mal eine CVID (4,1%) (Tabelle 2 und Abb. 1).

**Tabelle 2:** Verteilung der Schwangerschaften und Patientinnen auf die Erkrankungsgruppen

Erkrankungsgruppe	Schwangerschaften (n=74)	Patientinnen (n=60)
Kollagenosen	60 (81,1%)	48 (80,0%)
Vaskulitiden	6 (8,1%)	5 (8,3%)
RA	5 (6,8%)	4 (6,7%)
CVID	3 (4,1%)	3 (5,0%)



**Abb. 1:** Verteilung der Schwangerschaften auf die Erkrankungsgruppen

### 3.2.1. Kollagenosen

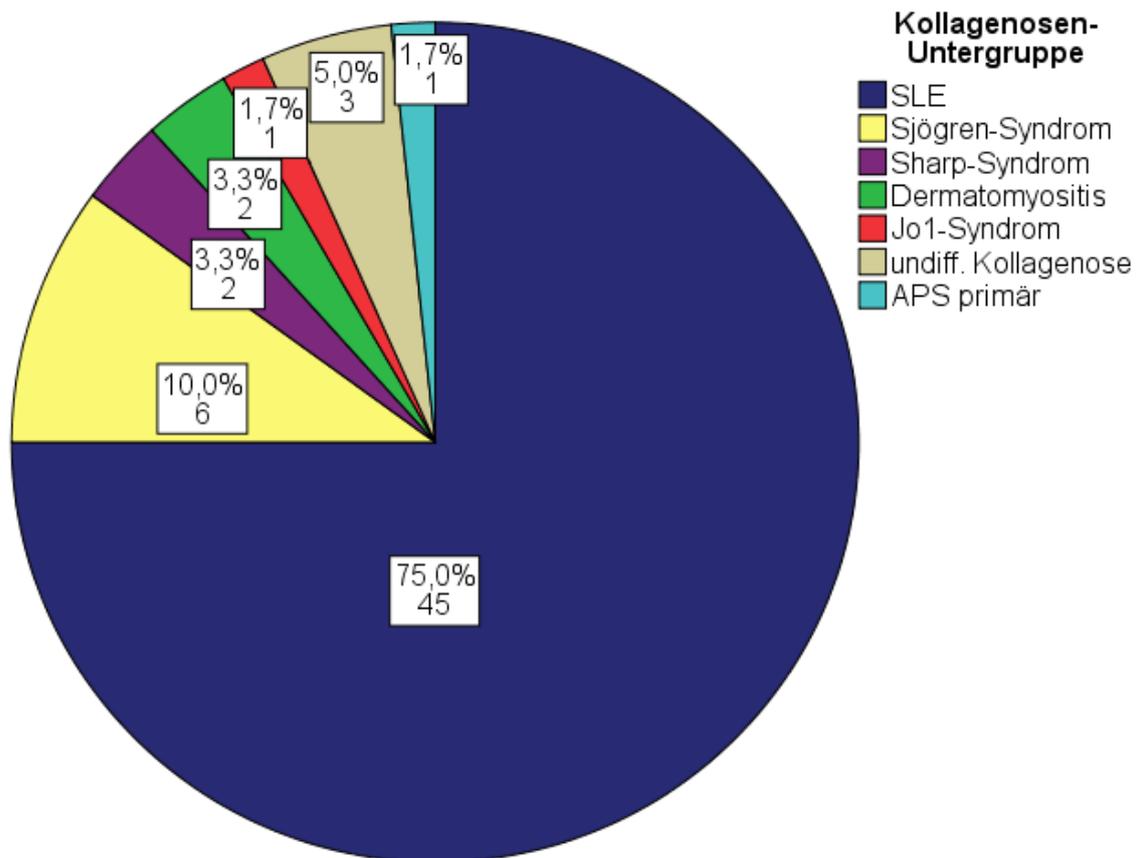
Es wurden 60 Schwangerschaften von 48 Kollagenose-Patientinnen ausgewertet. Darunter lagen 45 Schwangerschaften von 35 Patientinnen mit SLE vor. Sechs dieser Patientinnen hatten einen SLE mit sekundärem APS, davon wurden 3 Frauen in 2 Schwangerschaften betreut. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 9 Schwangerschaften mit SLE und sekundärem APS. Drei Patientinnen, die in 4 Schwangerschaften betreut wurden, litten an einem sekundären Sjögren-Syndrom bei SLE.

Sechs Patientinnen (6 Schwangerschaften) litten an einem primären Sjögren-Syndrom. Eine Patientin, die in 2 Schwangerschaften behandelt wurde, war an einem Sharp-Syndrom erkrankt. Ebenfalls in 2 Schwangerschaften betreut wurde eine Schwangere mit Dermatomyositis. In einer Schwangerschaft lag ein

Jo1-Syndrom vor und 3 weitere Frauen hatten eine undifferenzierte Kollagenose. An einem primären APS litt eine Schwangere (Tabelle 3 und Abb. 2).

**Tabelle 3:** Verteilung der Schwangerschaften und Patientinnen auf die Kollagenosen-Untergruppen (Mehrfachnennungen bei APS sekundär)

Kollagenosen-Untergruppe	Schwangerschaften (n=60)	Patientinnen (n=48)
SLE	45 (75,0%)	35 (72,9%)
Sjögren-Syndrom	6 (10,0%)	6 (12,5%)
Sharp-Syndrom	2 (3,3%)	1(2,1%)
Dermatomyositis	2 (3,3%)	1(2,1%)
Jo1-Syndrom	1 (1,7%)	1(2,1%)
undifferenzierte Kollagenose	3 (5,0%)	3 (6,3%)
APS primär	1 (1,7%)	1(2,1%)
APS sekundär bei SLE	9 (15,0%)	6 (12,5%)



**Abb. 2:** Verteilung der Schwangerschaften auf die Kollagenosen-Untergruppen (APS sekundär nicht berücksichtigt)

Es fanden sich typische Autoantikörperkonstellationen mit Nachweis von Rheumafaktor in 11,7%, ANAs in 56,7%, ds-DNA-AK in 45%, sm-AK in 5%, SSA-AK in 65%, SSB-AK in 40%, RNP-AK in 5%, aCL-AK in 40%, Anti- $\beta$ 2GP in 11,7% und LA in 10% der Schwangerschaften. Die Dermatomyositis-Patientin hatte keine AK und die Jo-1-Syndrom-Patientin nur Anti-Jo-1-AK (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Antikörpernachweis in den Schwangerschaften der Gruppe Kollagenosen (Mehrfachnennungen bei APS sekundär)

Antikörper	gesamt (n=60)	SLE (n=45)	Sjögren (n=6)	Sharp (n=2)	undiff. Kollagenose (n=3)	APS primär (n=1)	APS sekundär (n=9)
RF	7 (11,7%)	5 (11,1%)	2 (33,3%)	0	0	0	0
ANA	34 (56,7%)	30 (66,7%)	2 (33,3%)	0	2 (66,7%)	0	8 (88,9%)
ds-DNA AK	27 (45,0%)	26 (57,8%)	1 (16,7%)	0	0	0	8 (88,9%)
sm-AK	3 (5,0%)	2 (4,4%)	1 (16,7%)	0	0	0	0
SSA-AK	39 (65,0%)	30 (66,7%)	5 (83,3%)	2 (100%)	2 (66,7%)	0	4 (44,4%)
SSB-AK	24 (40,0%)	18 (40,0%)	5 (83,3%)	0	1 (33,3%)	0	2 (22,2%)
RNP-AK	3 (5,0%)	1 (2,2%)	0	2 (100%)		0	0
aCL-AK	24 (40,0%)	19 (42,2%)	1 (16,7%)	2 (100%)	1 (33,3%)	1 (100%)	9 (100%)
Anti- $\beta$ 2GP	7 (11,7%)	4 (8,9%)	1 (16,7%)	2 (100%)	0	0	2 (2,2%)
LA	6 (10,0%)	4 (8,9%)	0	0	1 (33,3%)	1 (100%)	2 (22,2%)

### 3.2.2. Vaskulitiden

Es waren Daten aus 6 Schwangerschaften bei 5 Patientinnen mit einer Vaskulitis-Erkrankung vorhanden (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Verteilung von Schwangerschaften und Patientinnen in der Gruppe Vaskulitiden

Vaskulitiden-Untergruppe	Schwangerschaften (n=6)	Patientinnen (n=5)
Takayasu-Arteriitis	4 (66,7%)	3 (60%)
M. Behçet	2 (33,3%)	2 (40%)

Drei Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis wurden behandelt, davon eine Patientin in 2 Schwangerschaften. Diese Patientin hatte positive aCL-AK, jedoch keine Aborte oder Thrombosen in der Vorgeschichte. Bei einer der Patientinnen wurden ANAs und SSB-AK nachgewiesen.

Außerdem wurden 2 Frauen mit M. Behçet betreut, darunter war eine Zwillingsschwangerschaft. Diese Patientin war positiv für HLA B51. Bei der anderen Schwangeren ließen sich SSA-AK, aCL-AK und Anti-β2GP nachweisen.

### **3.2.3. Rheumatoide Arthritis**

Es wurden 4 RA-Patientinnen in 5 Schwangerschaften betreut. Bei den Schwangeren wurden weder Rheumafaktoren noch CCP-AK nachgewiesen, lediglich eine Patientin war positiv für ANAs.

### **3.2.4. CVID**

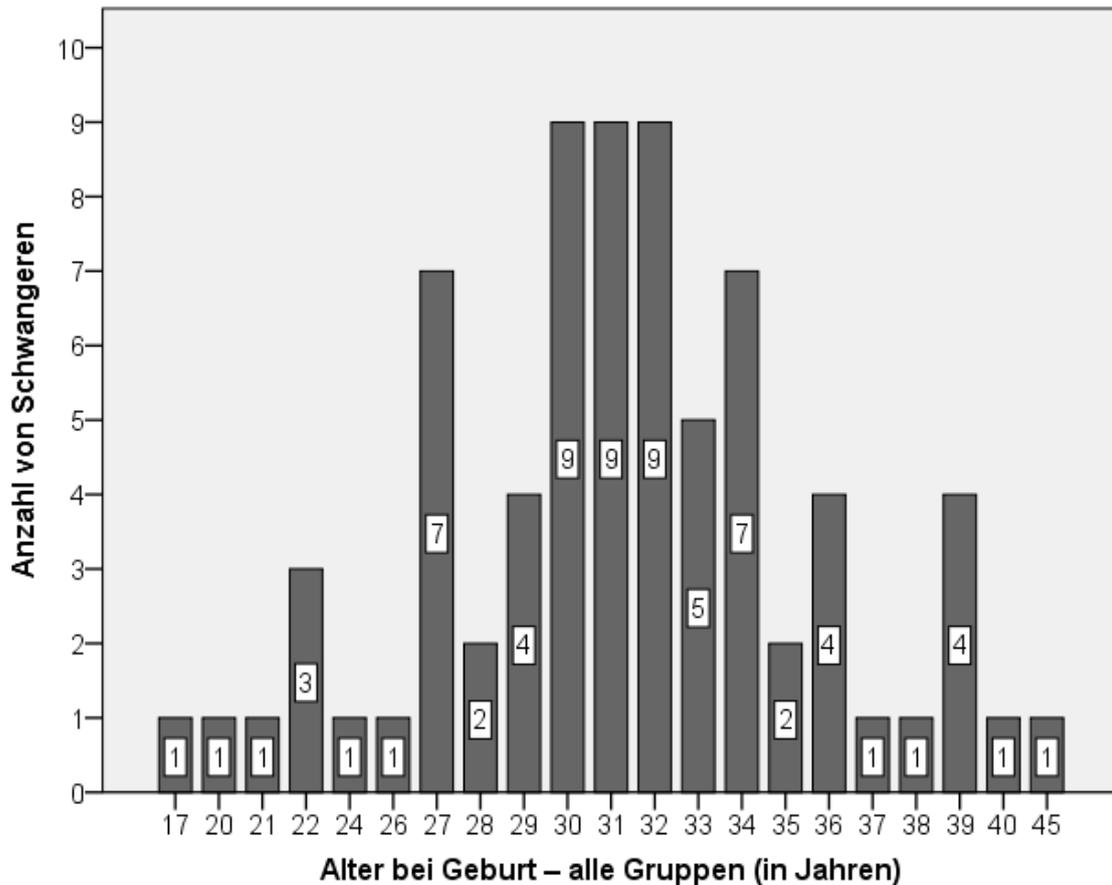
Drei Schwangere waren an CVID erkrankt, davon litten 2 Patientinnen zusätzlich an einer Immunthrombopenie.

## **3.3. Weitere Angaben zu den Patientinnen**

### **3.3.1. Alter der Patientinnen bei Geburt**

Es wurde das Alter der Patientinnen bei Geburt in allen 74 Schwangerschaften in die Auswertung mit einbezogen. Bei 2 Patientinnen, die ihr Kind noch nicht geboren hatten, wurde das erwartete Alter im Voraus berechnet.

Das Alter der Patientinnen lag bei Geburt zwischen 17 und 45 Jahren, der Median beträgt 31 Jahre (Abb. 3).



**Abb. 3:** Verteilung des Alters aller 74 Schwangeren bei Geburt

In die Auswertung des Alters der *Kollagenose*-Patientinnen wurden 60 Schwangerschaften einbezogen. Bei einer Patientin wurde das voraussichtliche Alter im Voraus errechnet. Die Patientinnen waren zwischen 17 und 45 Jahre alt mit einem Median von 31 Jahren.

Bei den *Vaskulitiden* wurden 6 Schwangerschaften von 5 Patientinnen ausgewertet. Die Frauen waren bei Geburt zwischen 22 und 40 Jahre alt, der Median liegt bei 31 Jahren.

Außerdem wurden die Daten von 5 Schwangerschaften bei 4 Patientinnen mit *RA* ausgewertet, bei einer Schwangerschaft wurde das mütterliche Alter bei Geburt im Voraus berechnet. Der Median liegt bei 28 Jahren, die jüngste Patientin war bei Geburt 21 und die älteste 35 Jahre alt.

Die 3 Schwangeren mit *CVID* waren zwischen 28 und 38 Jahre alt, der Median beträgt 32 Jahre (Tabelle 6).

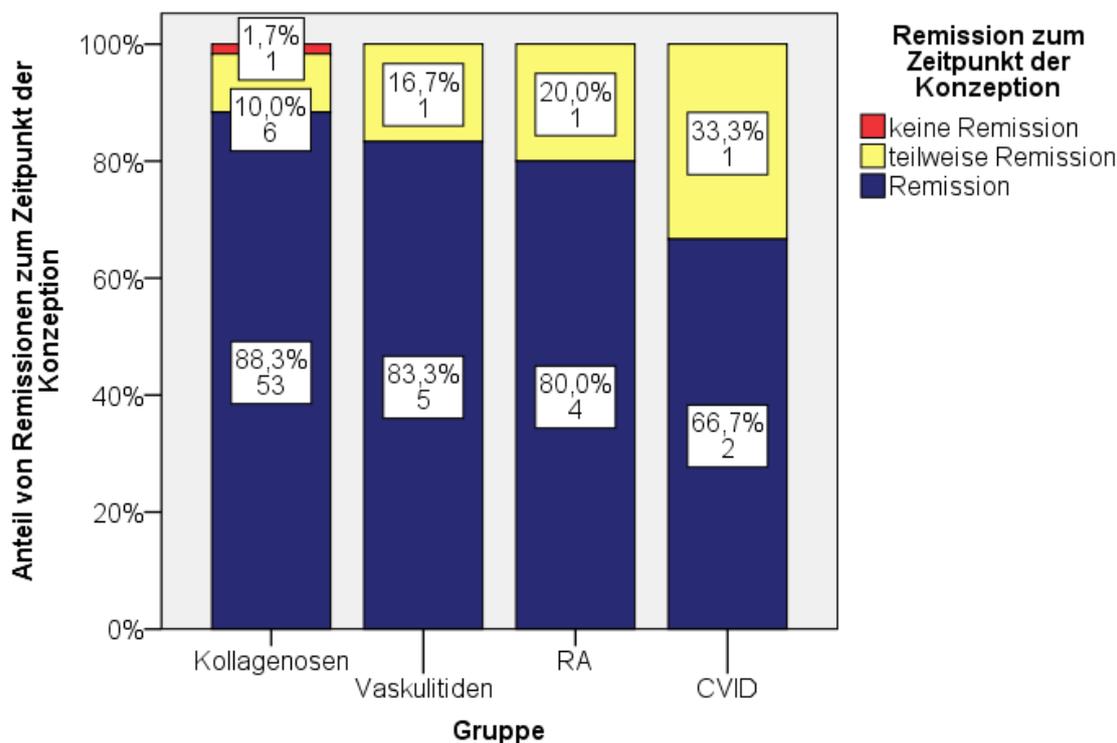
**Tabelle 6:** Alter der Patientinnen bei Geburt in den Erkrankungsgruppen (in Jahren)

Erkrankungsgruppe	Alter bei Geburt (Median)	Spannbreite
Kollagenosen	31	17–45
Vaskulitiden	31	22–40
RA	28	21–35
CVID	32	28–38
gesamt	31	17–45

### 3.3.2. Krankheitsaktivität bei Konzeption

In 64 der 74 Schwangerschaften befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Konzeption nach Einschätzung des behandelnden Rheumatologen in Remission (86,5%), sie hatten weder neue Symptome noch eine bedeutende Verschlechterung bestehender Symptome. Neun Schwangerschaften (12,2%) ging eine teilweise Remission voraus und eine Patientin (1,4%), die an einem SLE erkrankt war, hatte zum Zeitpunkt der Konzeption einen Schub.

Abbildung 4 zeigt die Anteile von Patientinnen mit Remission in den einzelnen Erkrankungsgruppen.



**Abb. 4:** Anteil der Patientinnen mit Remission zum Zeitpunkt der Konzeption

### 3.3.3. Planung und Beratung vor der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft war von den Patientinnen in mindestens 43 Fällen (58,1%) geplant. Darunter war 9-mal (20,9%) eine künstliche Befruchtung, Insemination oder Stimulationstherapie durchgeführt worden; dies entspricht 12,2% aller Schwangerschaften. 7 Schwangerschaften (9,5%) waren ungeplant und zu 24 (32,4%) lagen keine Informationen hierzu vor.

30 der 74 Schwangeren (40,5%) hatten vorab eine medizinische Beratung in Anspruch genommen, 8 Schwangere waren nicht beraten worden (10,8%) und zu 36 (48,6%) lagen keine Informationen hierzu vor.

### 3.3.4. Vorausgegangene Aborte

In 29 der 74 Schwangerschaften (39,2%) waren die Patientinnen Erstgravida, 30-mal (40,5%) Zweitgebärende und 15-mal (20,3%) Dritt- oder Mehrgebärende. 19 der insgesamt 74 Schwangerschaften war bereits mindestens ein Abort vorausgegangen (25,7%). Zwei Patientinnen, die in 3 Schwangerschaften betreut wurden, hatten vorab 2 Aborte erlebt. Eine Patientin wies in der Anamnese 4 Frühaborte auf (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Vorausgegangene Aborte vor der aktuellen Schwangerschaft (SS)

Anzahl Aborte	SS gesamt (n=74)	Kollagenosen (n=60)	Vaskulitiden (n=6)	RA (n=5)	CVID (n=3)
0	55 (74,3%)	45 (75,0%)	4 (66,7%)	4 (80,0%)	2 (66,7%)
1	15 (20,3%)	12 (20,0%)	1 (16,7%)	1 (20,0%)	1 (33,3%)
2	3 (4,1%)	3 (5,0%)	0	0	0
4	1 (1,4%)	0	1 (16,7%)	0	0

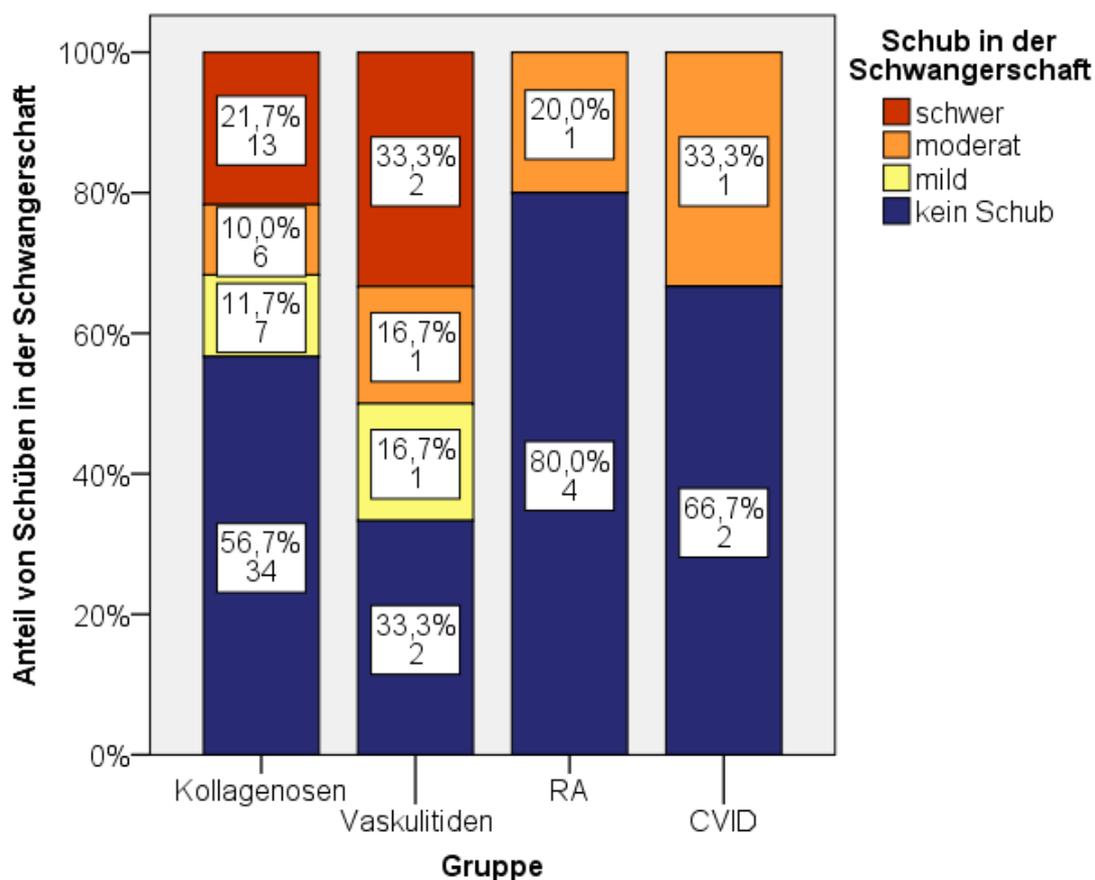
## 3.4. Gesamtergebnis Mutter

### 3.4.1. Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft

Insgesamt kam es in 43,2% aller 74 Schwangerschaften zu einer vermehrten Krankheitsaktivität. Diese verlief bei 10,8% der 74 Schwangerschaften mild, bei 12,2% moderat und bei 20,3% schwer (Tabelle 8 und Abb. 5).

**Tabelle 8:** Anteil und Schwere von Schüben in der Schwangerschaft in den Krankheitsgruppen (Mehrfachnennungen bei APS sekundär)

Schub in der SS	Gesamt	mild	moderat	schwer
<b>Kollagenosen (n=60)</b>	<b>26 (43,3%)</b>	<b>7 (11,7%)</b>	<b>6 (10,0%)</b>	<b>13 (21,7%)</b>
SLE (n=45)	23 (51,1%)	5 (11,1%)	6 (13,3%)	12 (26,7%)
APS sekundär (n=9)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	0	4 (44,4%)
Sjögren-Syndrom (n=6)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0	0
Dermatomyositis (n=2)	1 (50,0%)	0	0	1 (50,0%)
<b>Vaskulitiden (n=6)</b>	<b>4 (66,7%)</b>	<b>1 (16,7%)</b>	<b>1 (16,7%)</b>	<b>2 (33,3%)</b>
Takayasu-Arteriitis (n=4)	2 (50,0%)	0	0	2 (50,0%)
M. Behçet (n=2)	2 (100%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0
<b>RA (n=5)</b>	<b>1 (20,0%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (20,0%)</b>	<b>0</b>
<b>CVID (n=3)</b>	<b>1 (33,3%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3%)</b>	<b>0</b>
<b>gesamt (n=74)</b>	<b>32 (43,2%)</b>	<b>8 (10,8%)</b>	<b>9 (12,2%)</b>	<b>15 (20,3%)</b>



**Abb. 5:** Anteil und Schwere von Schüben in der Schwangerschaft in den Krankheitsgruppen (APS sekundär nicht berücksichtigt)

#### **3.4.1.1. Schübe bei Kollagenosen**

In der Gruppe Kollagenosen waren 26 der 60 Schwangerschaften (43,3%) von einem Schub betroffen. 11,7% hatten einen milden Schub, 10% einen moderaten und 21,7% einen schweren. Die Schübe betrafen hauptsächlich die Gelenke (13 Schwangere, 21,7%), die Haut (13 Schwangere, 21,7%) und verursachten eine Thrombopenie (7 Schwangere, 11,7%).

In 23 der 45 Schwangerschaften bei *SLE* kam es zu einem Schub (51,1%).

Vier Patientinnen mit alleinigem *SLE* hatten einen milden Schub, der keine Intensivierung der Therapie erforderte. Bei einer der Schwangeren traten neu ein leichtes Schmetterlingserythem sowie Arthralgien und ein Komplementabfall auf. Eine weitere Patientin hatte in 2 Schwangerschaften ein Exanthem der Haut und in der zweiten Schwangerschaft anfänglich einen Komplementverbrauch. Bei der vierten Patientin wurden Lumboischialgien und ein Komplementverbrauch beobachtet. Bei trockener Mundschleimhaut bestand außerdem der Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom in der Schwangerschaft.

Sechs *SLE*-Patientinnen litten an einem moderaten Krankheitsschub, der bei allen eine leichte Erhöhung der Prednisolon-Dosis erforderte. Eine dieser Schwangeren hatte Hautveränderungen am Unterschenkel, die klinisch als leukozytoklastische Vaskulitis gedeutet wurden. Eine weitere Patientin litt an Arthralgien, einer Thrombopenie von 60.000/  $\mu$ l, einem verstärkten Schmetterlingserythem sowie Komplementabfall. Bei einer Schwangeren kam es zu Arthralgien, Hauteffloreszenzen, Komplementabfall und einer Thrombophlebitis trotz prophylaktischer Therapie mit Heparin. In einer Schwangerschaft fanden sich vermehrt Arthritiden und eine progrediente Hypergammaglobulinämie. Außerdem litt eine Patientin an Arthralgien, Leukopenie, neu aufgetretenen Kopfhautveränderungen und Komplementverbrauch. Eine Patientin wies eine Thrombopenie von bis zu 20.000/  $\mu$ l sowie eine Urtikaria auf.

Bei 8 Schwangerschaften von *SLE*-Patientinnen kam es zu einem schweren Schub, der mit einem Steroidstoß behandelt werden musste oder Kind bzw. Mutter stark gefährdete. Eine Patientin hatte während der Schwangerschaft einen Thrombozytenabfall auf 20.000/  $\mu$ l mit Epistaxis. Die bereits durchgeführte

Prednisolon-Therapie wurde für 5 Tage mit einem Steroidstoß von 100 mg ergänzt, außerdem wurden Immunglobuline und HCQ eingesetzt. Eine Patientin litt gegen Ende der Schwangerschaft neu an Arthritiden, Aphten und einem Schmetterlingserythem. Es wurde eine Therapie mit zunächst 15 mg Prednisolon begonnen, die im Verlauf wieder auf 5 mg reduziert werden konnte. Außerdem hatte eine Patientin bei vorbestehender Lupusnephritis eine ausgeprägte Proteinurie von bis zu 10 g/ 24h sowie einen Komplementverbrauch. Die Therapie erfolgte mittels Erhöhung der Steroide auf 25 mg, Azathioprin-erhöhung, Einsetzung von HCQ und Heparin. Da die Proteinurie daraufhin weiter anstieg, erhielt die Patientin intravenös einen Prednisolonstoß von 500 mg an 3 Tagen. Klinisch litt die Patientin lediglich an Unterschenkelödemen. Bei einer weiteren Patientin fand sich bei sonstigem Wohlbefinden eine Proteinurie von bis zu 1,27 g/ 24 h, ein leichter Komplementverbrauch sowie eine Leukozyturie und Mikrohämaturie. Die Steroide wurden auf 30 mg pro Tag erhöht, woraufhin sich die Proteinurie jedoch nicht zurückbildete. Des Weiteren wurden bei einer SLE-Patientin mit bullösem Lupus Erythematodes der Haut ein Komplementverbrauch, zunehmende Arthralgien sowie Aphten beobachtet. Die Steroide wurden daraufhin kurzfristig auf 20 mg pro Tag erhöht. Eine Patientin zeigte eine progrediente Arthritis an beiden Mittelfüßen, sie erhielt einen Prednisolon-Stoß von 20 mg. Eine weitere Schwangere litt an zunehmenden Arthralgien und Arthritiden, Haarausfall, Aphten und Komplementverbrauch. Sie erlitt einen Abort, bevor eine Therapie begonnen wurde. Außerdem hatte eine Patientin einen Komplementabfall sowie eine Thrombopenie von bis zu 53.000/ µl. Sie erhielt einen Prednisolon-Stoß von 40 mg und eine neu angesetzte HCQ-Therapie, dennoch kam es zu einem Abort.

Unter den 9 Schwangerschaften bei *sekundärem APS* wurde 5-mal ein Krankheitsschub beobachtet (55,6%). Eine Schwangere hatte vermehrt Migräne, leichte Arthralgien sowie einen Komplementabfall. Sie benötigte jedoch keine Erhöhung der Therapie. Eine weitere Patientin litt nach einer Therapieumstellung zu Beginn der Schwangerschaft vorübergehend an einem schweren Schub. Phenprocoumon, Mycophenolat-Mofetil, Ramipril und Pantoprazol wa-

ren beendet und dafür eine Therapie mit Azathioprin und HCQ eingeleitet worden. Weitergeführt worden war die Therapie mit 10 mg Prednisolon. Der Schub zeigte sich durch verstärkte Arthralgien, Exantheme, eine Thrombopenie von 103.000/  $\mu$ l sowie Komplementverbrauch. Die Prednisolon-Dosis wurde daraufhin auf 20 mg verdoppelt. Eine weitere Patientin hatte in 2 Schwangerschaften schwere Schübe. Die Erkrankung manifestierte sich bei ihr erstmalig in der 10. SSW der ersten Schwangerschaft. Sie litt an einer therapierefraktären Thrombopenie mit Werten zeitweise unter 10.000/  $\mu$ l, Komplementverbrauch, Kopfschmerzen, Nasenbluten und Hämatomen. Deshalb wurde sie bis zur 34. SSW stationär überwacht und mit einem Prednisolon-Stoß von 100 mg sowie Immunglobulinen therapiert. Außerdem wurde Ciclosporin hinzugenommen. In der 33. SSW wurde nach vorzeitigem Blasensprung und Wehentätigkeit eine primäre Sectio durchgeführt. Zuvor erhielt sie 3 Thrombozytenkonzentrate bei einer Thrombopenie von 20.000/  $\mu$ l. In der zweiten Schwangerschaft hatte diese Patientin ebenfalls einen Komplementverbrauch sowie eine Thrombozytopenie von bis zu 9.000/  $\mu$ l. Diese ließ sich auch durch eine 3-malige stationäre Infusion von 150 ml Prednisolon nicht nennenswert erhöhen. Des Weiteren litt eine Patientin mit SLE und APS unter einer Immunthrombopenie mit Werten von unter 10.000/  $\mu$ l. Sie hatte bis dahin lediglich eine Therapie mit Heparin und Prednisolon erhalten. Eine Immunglobulingabe war nur kurzfristig effektiv.

Von den 6 Patientinnen mit *Sjögren-Syndrom* hatten 2 einen milden Schub (33,3%). Eine Schwangere litt an einer leichten Krankheitsaktivität mit rezidivierenden Schmerzen im Bereich der Parotis und Komplementabfall. Eine weitere Patientin entwickelte Arthralgien, Arthritiszeichen und Symptome einer Pleuritis bei Atembeschwerden. Eine Anpassung der Therapie war nicht erforderlich.

Die *Dermatomyositis*-Patientin erlitt nach Beendigung von Azathioprin und Reduktion der Steroide zu Beginn der ersten Schwangerschaft einen schweren Schub mit Muskelschmerzen, erhöhter Creatinkinase und grippalen Symptomen. Durch die wiederbegonnene Therapie mit Azathioprin und Erhöhung der

Steroide auf 30 mg kam es zwar zur Besserung, trotzdem erlitt die Patientin einen Abort in der 14. SSW.

#### **3.4.1.2. Schübe bei Vaskulitiden**

In den 6 Schwangerschaften der Gruppe Vaskulitiden wurde 4-mal (66,7%) ein Schub festgestellt, der einmal mild, einmal moderat und 2-mal schwer verlief.

Eine Schwangere mit *Takayasu-Arteriitis* hatte eine hohe Krankheitsaktivität mit hohen Entzündungsparametern und anhaltenden Halo-Zeichen in der Doppler-Sonographie der Carotiden. Sie erhielt einen Steroidstoß von 20 mg Prednisolon, Azathioprin wurde höher dosiert. Eine zweite Patientin mit *Takayasu-Arteriitis* hatte ebenfalls eine vermehrte Krankheitsaktivität mit Halo in der Doppler-Sonographie. Auch sie erhielt einen Steroidstoß von 60 mg. Eine zusätzliche Therapie mit Azathioprin wurde begonnen. Bei beiden Patientinnen zeigte sich der Halo erst postpartal regredient, die Therapie hatte keinen Einfluss.

Die erste Patientin mit *M. Behçet*, welche Zwillinge zur Welt brachte, hatte initial einen leicht progredienten Verlauf mit einmaliger oraler Aphthose sowie Papulopusteln. Die zweite Patientin erlitt 2-mal einen moderaten Schub mit leichtem Fieber, oralen Aphten, Zungenschwellung, Arthralgien und Müdigkeit. Die Therapie mit Prednisolon wurde jeweils leicht gesteigert.

#### **3.4.1.3. Schübe bei rheumatoider Arthritis**

In einer der 5 Schwangerschaften bei RA (20%) kam es zu einem moderaten Schub mit vermehrten Arthralgien und Morgensteifigkeit. Daraufhin wurde die Prednisolon-Dosis leicht gesteigert.

#### **3.4.1.4. Schübe bei CVID**

Bei einer der 3 Schwangeren mit CVID (33,3%) war die Krankheitsaktivität moderat gesteigert mit einer leichten Thrombopenie von 103.000/  $\mu$ l. Die Immunsuppression mit Prednisolon wurde daraufhin erhöht. Vermehrte Infekte traten nicht auf.

### **3.4.2. Komplementverbrauch bei Kollagenosen**

In 56 der 60 Schwangerschaften bei Kollagenose-Patientinnen (93,3%) wurde eine Komplementdiagnostik durchgeführt, um einen Komplementverbrauch im Rahmen der Erkrankung zu erfassen. Die 4 nicht untersuchten Schwangeren befanden sich durchgehend in Remission.

Insgesamt fand sich in 34 der 60 Schwangerschaften (56,7%) ein Verbrauch von C3 oder C4. 17-mal fielen diese unter die Normgrenzen (28,3%), was 13-mal bereits zu Beginn der Schwangerschaft (76,5%) und 4-mal bei der Erstvorstellung der Schwangeren (23,5%) nachgewiesen wurde. Ebenfalls 17-mal (28,3%) kam es im Verlauf zu einem Komplementabfall innerhalb der Normgrenzen. Betroffen waren 23 Patientinnen mit SLE, 7 mit SLE und sekundärem APS, 2 mit undifferenzierter Kollagenose und jeweils eine Patientin mit Sjögren-Syndrom oder primärem APS.

### **3.4.3. Komplikationen der Mutter in der Schwangerschaft**

28 Schwangere (37,8%) erlitten Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft. Bei 13 Patientinnen trat in 15 Schwangerschaften (20,3%) ein vorzeitiger Blasensprung auf. 9-mal waren Schwangere mit SLE betroffen. 3 andere Patientinnen, die in 4 Schwangerschaften einen vorzeitigen Blasensprung erlebten, litten an SLE und APS und eine weitere an einem primären APS. Außerdem hatte eine Patientin mit Takayasu-Arteriitis einen vorzeitigen Blasensprung mit beginnender Wehentätigkeit. Sieben der 15 Schwangeren (46,7%) mit vorzeitigem Blasensprung erlitten eine Frühgeburt. Umgekehrt fand sich bei 7 der 18 frühgeborenen Kinder (38,9%) bei der Mutter ein vorzeitiger Blasensprung.

Bei der Patientin mit Jo1-Syndrom drohte eine Frühgeburt bei vorzeitiger Wehentätigkeit, die Therapie erfolgte mittels Tokolyse. Auch eine Patientin mit undifferenzierter Kollagenose hatte zeitweise vorzeitige Wehen. Eine der SLE-Patientinnen, die einen vorzeitigen Blasensprung in 2 Schwangerschaften hatte, litt in der ersten Schwangerschaft vorübergehend an einem beginnenden Lungenödem und hatte ein suspektes Cardiotokogramm (CTG). In der darauffolgenden Schwangerschaft erlitt sie nach einem Einleitungsversuch bei Zustand nach Sectio einen vorzeitigen Blasensprung sowie eine gedeckte Uterusruptur.

Eine weitere SLE-Patientin mit vorzeitigem Blasensprung hatte ein Kondylom-Rezidiv und benötigte in der Schwangerschaft eine Laserevaporisation der Vulva. Unter den 3 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung bei SLE und APS hatte eine Patientin eine schwangerschaftsbedingte Cholestase und außerdem eine Zervixinsuffizienz (20 mm mit Trichterbildung). Das Kind kam nach Induktion der Lungenreife in der 35. SSW zur Welt. Bei der zweimalig betreuten Patientin mit SLE und APS, die einen vorzeitigen Blasensprung in der ersten Schwangerschaft erlitt, fand sich ein Zustand nach Pseudomuzinkystom und Endometriosezysten-Entfernung. In der zweiten Schwangerschaft hatte sie eine Uterusatonie sowie einen insulinpflichtigen Gestationsdiabetes. Zwei weitere SLE-Patientinnen litten an einem nicht insulinpflichtigen Gestationsdiabetes. Außerdem wurde eine SLE-Patientin mit Plazenta praevia, beginnender Präeklampsie und HELLP-Syndrom sowie sonographischem Verdacht auf Plazenta-insuffizienz mit IUGR und intermittierend pathologischem Dopplerbefund betreut. Sie hatte in der Schwangerschaft bei allgemeinem Wohlbefinden einen durchgehenden Komplementverbrauch; ferner war bei ihr eine Kryoglobulinämie bekannt und es wurden ANAs, ds-DNA-AK, SSA-AK, aCL-AK und LA nachgewiesen. Die Patientin erhielt ASS, Prednisolon, Azathioprin, HCQ, Vitamin D3, Ranitidin und Metoprolol. Nach Induktion der fetalen Lungenreifung wurde das Kind in der 31. SSW per primärer Sectio entbunden. Bei massiver atoner Blutung musste eine suprazervikale Hysterektomie durchgeführt werden. Eine SLE-Patientin erhielt wegen einer leicht verstärkten postpartalen Blutung bei bekannter Thrombozytopenie eine Sulproston-Infusion, wodurch die Blutung rasch sistierte. Eine Patientin mit Sjögren-Syndrom hatte einen Anhydramnion und eine Schwangere mit Takayasu-Arteriitis einen Oligohydramnion mit Plazenta praevia marginalis und Anämie. Die Patientin mit M. Behçet, die Zwillinge zur Welt brachte, litt an einer Gestose mit erhöhtem Blutdruck, Anstieg der Leberwerte und Wochenbettfieber. Außerdem war bei einer Schwangeren mit M. Behçet das C-reaktive Protein (CRP) auf 5,7 mg/dl erhöht, weshalb eine Sectio durchgeführt wurde.

Bei einer RA-Patientin erfolgte wegen einer Plazentainsuffizienz ein Kaiserschnitt. Eine weitere Schwangere mit RA litt an Infekten sowie einer Anämie während der Schwangerschaft (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Komplikationen der Mutter in der Schwangerschaft (Mehrfachnennungen)

Komplikationen der Mutter	Anzahl gesamt (n=74)	Kollagenosen (n=60)	Vaskulitiden (n=6)	RA (n=5)	CVID (n=3)
vorzeitiger Blasensprung	15 (20,3%)	14 (23,3%)	1 (16,7%)	0	0
vorzeitige Wehentätigkeit	3 (4,1%)	2 (3,3%)	1 (16,7%)	0	0
Gestationsdiabetes	3 (4,1%)	3 (5,0%)	0	0	0
Infekte/ Wochenbettfieber	3 (4,1%)	0	2 (33,3%)	1 (20,0%)	0
An-/ Oligohydramnion	2 (2,7%)	1 (1,7%)	1 (16,7%)	0	0
Plazenta praevia	2 (2,7%)	1 (1,7%)	1 (16,7%)	0	0
verstärkte postpartale Blutung	2 (2,7%)	2 (3,3%)	0	0	0
Plazentainsuffizienz	2 (2,7%)	1 (1,7%)	0	1 (20,0%)	0
Präeklampsie/ HELLP	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0	0	0
Gestose	1 (1,4%)	0	1 (16,7%)	0	0
Zervixinsuffizienz	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0	0	0
Uterusatonie	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0	0	0
Uterusruptur	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0	0	0
Betroffene gesamt	28 (37,8%)	22 (36,7%)	4 (66,7%)	2 (40,0%)	0

Ferner erkrankte eine CVID-Patientin im 8. Schwangerschaftsmonat an einer akuten Appendizitis. Daraufhin musste eine Not-Operation durchgeführt werden, welche das Kind unbeschadet überstand. Eine Schwangere mit Sjögren-Syndrom wies ein kleines subseröses Myom an der Uterusvorderwand auf. Zudem fand sich bei einer SLE-Patientin ein Uterus myomatosus sowie ein PapIII-Befund mit Zustand nach Konisation etwa 2 Monate vor Schwangerschaftsbeginn bei PapIVa, CIN2. Diese Fälle wurden nicht als Komplikation gewertet.

#### 3.4.4. Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von Risikofaktoren

27 der 64 Schwangeren mit Remission bei der Konzeption hatten einen Schub in der Schwangerschaft (42,2%). Von den 9 Patientinnen in teilweiser Remissi-

on hatten 44,4% einen Schub und die Schwangere mit Schub zu Beginn litt auch während der Schwangerschaft an einer moderaten Krankheitsaktivität. Alle schweren Schübe traten bei Patientinnen auf, die bei der Konzeption in Remission waren.

In den 43 geplanten Schwangerschaften kam es 17-mal zu einem Schub der Erkrankung (39,5%), davon 3-mal in den 9 Schwangerschaften nach Kinderwunschtherapie. In den 7 ungeplanten Schwangerschaften geschah 4-mal ein Schub (57,1%). Unter den 30 beratenen Patientinnen waren 12 (40%) von einem Schub betroffen.

Einen Schub während der Schwangerschaft erlitten 20 der 34 Patientinnen mit Komplementabfall (58,8%). Von den 13 Patientinnen mit Komplementverbrauch bereits zu Beginn der Schwangerschaft erlitten 76,9% einen Schub (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von Risikofaktoren

<b>Risikofaktoren (Zahl betroffener Schwangerschaften)</b>	<b>Schübe gesamt</b>	<b>leichter Schub</b>	<b>moderater Schub</b>	<b>schwerer Schub</b>
Remission bei Konzeption (n=64)	27 (42,2%)	6 (9,4%)	6 (9,4%)	15 (23,4%)
teilweise Remission bei Konzeption (n=9)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	0
Schub bei Konzeption (n=1)	1 (100%)	1 (100%)	0	0
geplante Schwangerschaft (n=43)	17 (39,5%)	6 (14,0%)	4 (9,3%)	7 (16,3%)
ungeplante Schwangerschaft (n=7)	4 (57,1%)	0	1 (14,3%)	3 (42,9%)
Kinderwunschtherapie (n=9)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
Beratung vorab (n=30)	12 (40%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
Komplementabfall in der SS bei Kollagenosen (n=34)	20 (58,8%)	5 (14,7%)	4 (11,8%)	11 (32,4%)
Komplementverbrauch zu Beginn der SS bei Kollagenosen (n=13)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	5 (38,5%)
Kein Komplementverbrauch bei Kollagenosen (n=26)	6 (23,1%)	2 (7,7%)	2 (7,7%)	2 (7,7%)
Schwangerschaften Kollagenosen (n=60)	26 (43,3%)	7 (11,7%)	6 (10,0%)	13 (21,7%)
Schwangerschaften gesamt (n=74)	32 (43,2%)	8 (10,8%)	9 (12,2%)	15 (20,3%)

### **3.5. Gesamtergebnis Kind**

Die Gesamtzahl der Kinder betrug 76. Davon wurden 43 Kinder (56,6%) im Universitätsklinikum Tübingen geboren.

#### **3.5.1. Geschlechtsverteilung**

Das Geschlecht war bei 64 der 76 Kinder (84,2%) bekannt. Darunter waren 33 Jungen (51,6%) und 31 Mädchen (48,4%).

#### **3.5.2. Aborte**

Vier der 76 Kinder (5,3%) wurden fehlgeboren (5,4% der 74 Schwangerschaften). Davon ereigneten sich 3 Aborte bei SLE-Patientinnen in der 8., 21. und 22. SSW und einer bei der Dermatomyositis-Patientin in der 14. SSW. Damit traten Fehlgeburten nur in der Gruppe der Kollagenosen auf. Die Lebendgeburtenrate betrug 94,7%. Vor dem Abort war es bei 3 der 4 betroffenen Schwangeren zu einem schweren Schub gekommen

Die SLE-Patientin mit dem Abort in der 8. SSW erlitt zu Schwangerschaftsbeginn einen schweren Schub mit Arthritiden, Haarausfall und Aphten. Sie war mit einer weitergeführten Therapie von 13,5 mg Prednisolon, Diclofenac und Omeprazol behandelt worden und stellte sich erst nach dem stattgefundenen Abort vor. Dabei wurde auch ein Komplementabfall nachgewiesen.

Bei einer SLE-Patientin ereignete sich in der 21. SSW ein septischer Spätabort mit Verdacht auf Blasensprung und Entzündungskonstellation im Blut. Die Patientin hatte keinen Schub oder Komplementverbrauch, allerdings litt sie 3 Tage vor dem Abort vermehrt an Fieber und Aphten ohne Infektfokus. Zum Eintritt der Schwangerschaft war bei der Patientin eine Therapie mit ASS, 5 mg Prednisolon sowie HCQ aufgenommen worden. Die Therapie musste während der Schwangerschaft nicht intensiviert werden, ASS wurde im Verlauf abgesetzt.

Ebenfalls bei einer SLE-Patientin ereignete sich in der 22. SSW ein intrauteriner Fruchttod bei schwerer Wachstumsretardierung ab der 20. SSW. Dem Abort war ein schwerer Schub mit einer Immunthrombozytopenie von bis zu 53.000/µl vorausgegangen, die Komplementwerte waren durchgehend normwertig. Daraufhin wurde eine Prednisolon-Therapie mit 40 mg eingeleitet. Zu

Beginn der Schwangerschaft war bereits eine Therapie mit HCQ begonnen worden, außerdem nahm die Patientin aufgrund einer vorbestehenden Hypertonie Methyldopa. Ferner hatte die Patientin einen Uterus myomatosus sowie einen PapIII-Befund mit Zustand nach Konisation etwa zwei Monate vor Schwangerschaftsbeginn bei PapIVa, CIN2. Diese Patientin hatte außerdem bereits in der Vergangenheit einen Abort in der 12. SSW erlitten.

Bei der Dermatomyositis-Patientin ereignete sich in der 14. SSW ein verhaltener Abort. Auch sie erlitt einen schweren Schub in der Schwangerschaft bei durchgehend normwertigem Komplement. Zu Beginn der Schwangerschaft war die bisherige Therapie mit Azathioprin beendet und die Prednisolon-Dosis auf 7,5 mg reduziert worden, da sich die Beschwerden genauso wie in den vorausgegangenen 3 Schwangerschaften gebessert hatten. Aufgrund der Risikoschwangerensituation sowie einer vorbekannten heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation wurde außerdem eine Therapie mit Heparin begonnen. Dennoch kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Erkrankung. Die Patientin klagte vermehrt über Abgeschlagenheit, in den 3 Wochen vor Abort litt sie an einer schweren Influenza. Unter einer Erhöhung der Steroide auf 30 mg und Wiederbeginn der Therapie mit Azathioprin kam es zwar zu einer Besserung, trotzdem erlitt die Patientin schließlich den Abort.

### **3.5.3. Frühgeburten**

Zu 69 der 76 Kinder (90,8%) lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung Informationen zum Schwangerschaftsausgang vor. Berücksichtigt werden im Weiteren nur die 65 Lebendgeburten. Hiervon kamen 47 Kinder zeitgerecht zur Welt (72,3%), 18 (27,7%) wurden vor der 37. SSW frühgeboren (Abbildung 6).

Die Frühgeburten geschahen bei den Kollagenose-Patientinnen je einmal in der 31., 33. und 34. SSW, 7-mal in der 35. SSW und 4-mal in der 36. SSW. Betroffen war eine Schwangere mit Sjögren-Syndrom (n=5; 20%), die Patientin mit primärem APS sowie 12 Kinder von SLE-Patientinnen (n=42; 28,6%), von denen 3 zusätzlich an einem sekundären APS (n=10; 30%) litten. Außerdem brachte eine der 4 Schwangeren mit Takayasu-Arteriitis (25%) ihr Kind in der

34. SSW zur Welt, eine RA-Patientin (n=4; 25%) in der 31. SSW und eine der 3 Patientinnen mit M. Behçet (33,3%) gebar ihre Zwillinge in der 36. SSW.

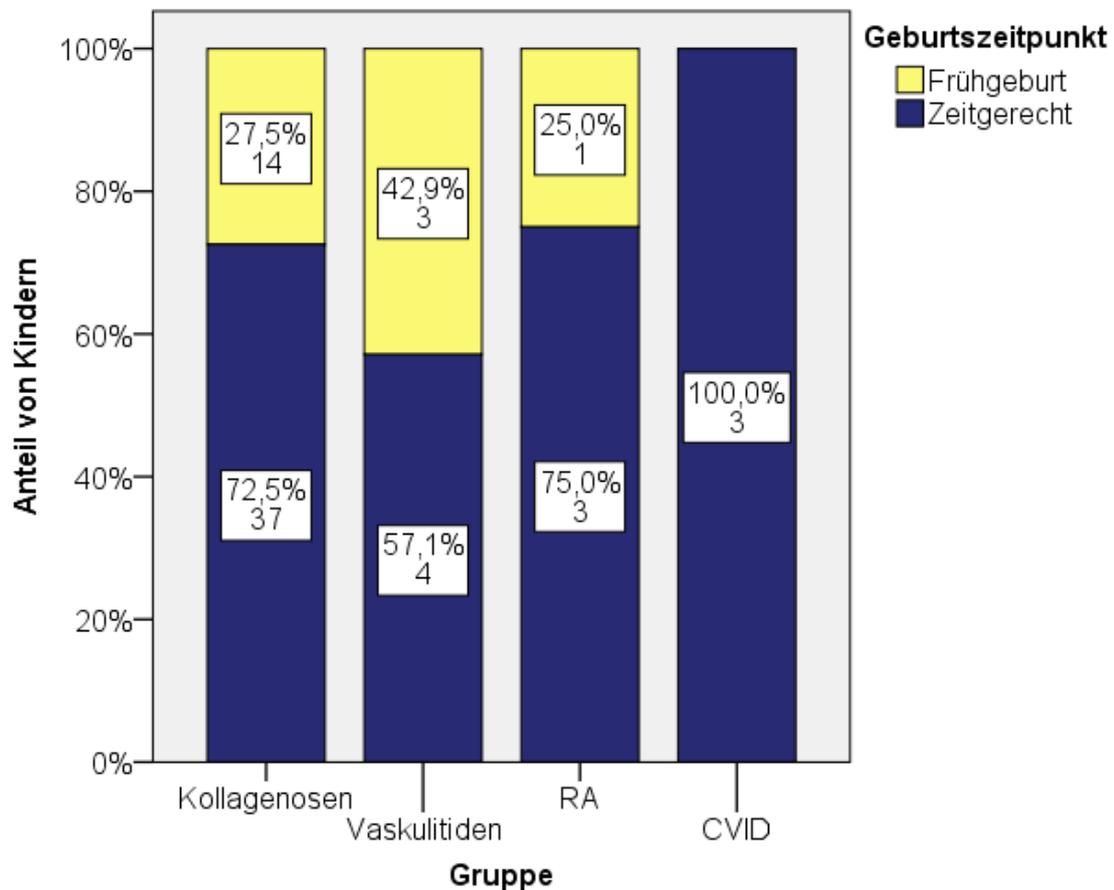


Abb. 6: Schwangerschaftsausgang in den Erkrankungsgruppen (n=65)

### 3.5.4. Entbindungsmodus

Der Entbindungsmodus war bei 66 der 76 Kinder bekannt (86,8%). 23 der 62 Lebendgeburten (37,1%) kamen durch einen Spontanpartus zur Welt, 22 (35,5%) durch primäre Sectio, 13 (21,0%) durch sekundäre Sectio, 3 (4,8%) durch Vakuum-Extraktion (VE) und ein Kind (1,6%) durch eine Forcepsentbindung. Bei einem Kind der Gruppe RA musste im Verlauf der primären Sectio eine Vakuum-Extraktion durchgeführt werden. Insgesamt kamen somit 35 der 62 Kinder (56,5%) per Sectio zur Welt (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Entbindungsmodus

Entbindungsmodus	Gesamt (n=62)	Kollagenosen (n=50)	Vaskulitiden (n=7)	RA (n=3)	CVID (n=2)
Spontanpartus	23 (37,1%)	22 (44,0%)	0	0	1 (50,0%)
primäre Sectio	22 (35,5%)	15 (30,0%)	4 (57,1%)	3 (100%)	0
sekundäre Sectio	13 (21,0%)	10 (20,0%)	3 (42,9%)	0	0
Vakuum-Extraktion	3 (4,8%)	2 (4,0%)	0	0	1 (50,0%)
Forceps	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0	0	0

### 3.5.5. Gewicht und Größe der Kinder

Das Gewicht lag von 59 der 76 Kinder (77,6%) vor. Im Durchschnitt waren die Neugeborenen 2805,8 g (Spannbreite 1360–3750) schwer (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Gewicht der Kinder

Gewicht der Kinder	Gesamt (n=59)	Kollagenosen (n=49)	Vaskulitiden (n=5)	RA (n=3)	CVID (n=2)
Gewicht (Durchschnitt, in g)	2805,8	2849,1	2549	2380	3026

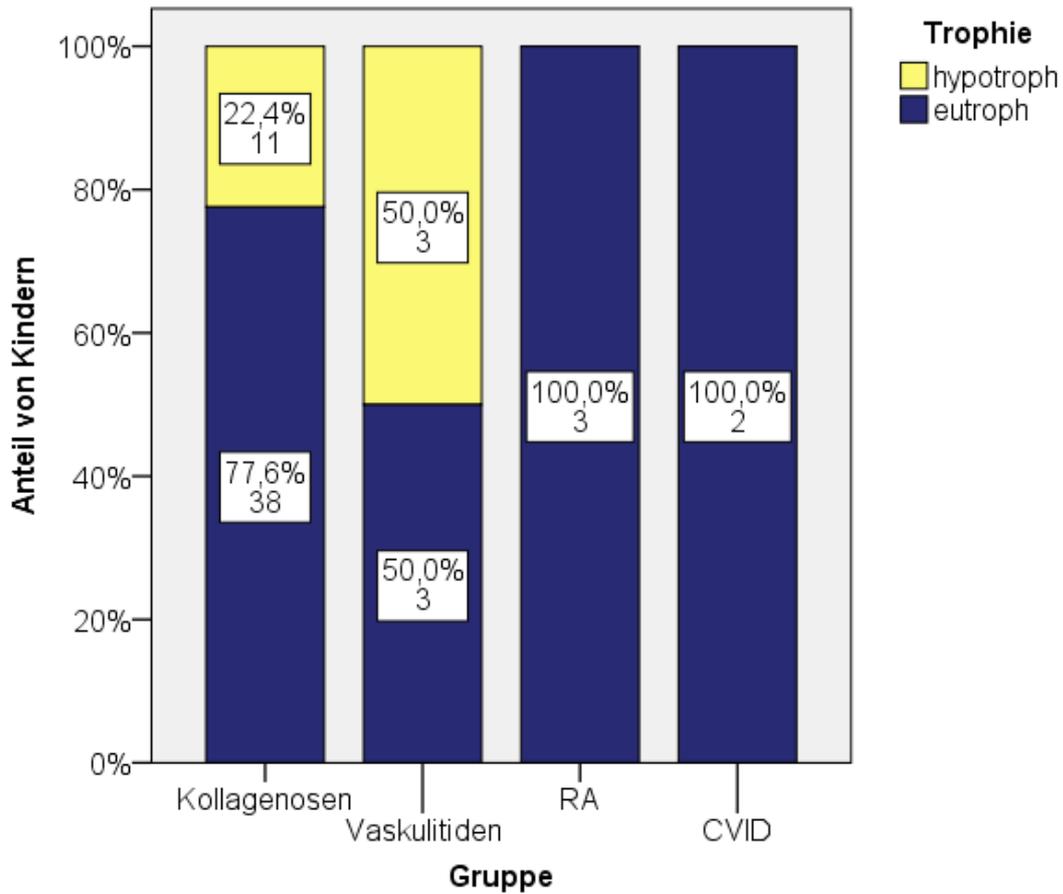
Informationen zur Größe existierten von 60 Kindern (78,9%). Die durchschnittliche Länge betrug 48,2 cm (Spannbreite 30–54) (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Größe der Kinder

Größe der Kinder	Gesamt (n=60)	Kollagenosen (n=50)	Vaskulitiden (n=5)	RA (n=3)	CVID (n=2)
Größe (Durchschnitt, in cm)	48,2	48,2	47,8	46,3	52

### 3.5.6. Trophie der Kinder

Es lagen von 64 der 76 Kinder Daten zur Trophie vor, davon waren 60 lebendgeboren (78,9%). Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Trophie der Kinder in den Erkrankungsgruppen.



**Abb. 7:** Trophie der Kinder (n=60)

Bei der Geburt waren 46 der 60 Kinder eutroph (76,7%). 13 Neugeborene waren unter der 10. Perzentile (SGA) und ein weiteres Kind litt an einer IUGR. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 14 Kindern mit SGA/IUGR (23,3%). 11 dieser 14 Kinder stammten aus der Gruppe Kollagenosen (n=49; 22,4% dieser Gruppe). Betroffen war das Kind einer Schwangeren mit Sjögren-Syndrom (n=5; 20%) und 10 Kinder von SLE-Patientinnen (n=38; 26,3%), wobei die Mutter der Zwillinge zusätzlich an einem sekundären APS erkrankt war. Außerdem waren 3 Kinder aus der Gruppe Vaskulitiden betroffen (n=6; 50%), davon 2 der 4 Kinder von Müttern mit Takayasu-Arteriitis (50%) und eines von 2 ausgewerteten Kindern von Schwangeren mit M. Behçet (50%). Lediglich ein Kind (1,7%) war unter der 3. Perzentile, seine Mutter litt an einer Kollagenose. Unter den 14 SGA/IUGR-Kindern waren 4 Frühgeburten (28,6%) und 3 der insgesamt 4 Zwillingenkinder. Kein Kind der Gruppen RA und CVID war betroffen.

### 3.5.7. APGAR-Score

Bei 59 der 76 Kinder (77,6%) war der APGAR-Score bekannt. Er war nach der ersten Minute bei 5 Neugeborenen (8,5%) auf Werte <7 vermindert. Die Kinder kamen alle aus der Gruppe der Kollagenosen, 3-mal litten die Mütter an SLE und je einmal an Sharp-Syndrom bzw. undifferenzierter Kollagenose. Am niedrigsten war ein Wert von 3 beim Kind einer SLE-Patientin. Nach der 5. und 10. Minute betrug der Wert bei allen Kindern mindestens 7 (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** APGAR der Kinder

APGAR der Kinder	Gesamt (n=59)	Kollagenosen (n=49)	Vaskulitiden (n=5)	RA (n=3)	CVID (n=2)
1. Minute APGAR <7	5 (8,5%)	5 (10,2%)	0	0	0
5. Minute APGAR <7	0	0	0	0	0
10. Minute APGAR <7	0	0	0	0	0

### 3.5.8. Nabelschnurarterien-pH-Wert

Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert war bei 56 Kindern (73,7%) bekannt, bei 45 von ihnen war er normwertig (80,4%). Bei 2 Kindern (3,6%) aus der Gruppe Kollagenosen war der pH auf Werte über 7,41 erhöht und bei 9 Kindern (16,1%), die ebenfalls aus der Gruppe Kollagenosen stammten, auf Werte kleiner gleich 7,2 erniedrigt. Am niedrigsten war der pH-Wert bei 2 Kindern von SLE-Patientinnen mit 7,13 und am höchsten ebenfalls beim Kind einer SLE-Patientin mit 7,73 (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Nabelschnurarterien-pH-Wert der Kinder

pH-Wert der Kinder	Gesamt (n=56)	Kollagenosen (n=48)	Vaskulitiden (n=5)	RA (n=1)	CVID (n=2)
pH >7,41	2 (3,6%)	2 (4,2%)	0	0	0
pH 7,21–7,4	45 (80,4%)	37 (77,1%)	5 (100%)	1(100%)	2 (100%)
pH < 7,2	9 (16,1%)	9 (18,8%)	0	0	0

### **3.5.9. Komplikationen der geborenen Kinder**

#### **3.5.9.1. Neonataler Lupus Erythematodes**

Vier der 76 Kinder kamen mit einem NLE zur Welt (5,3%). Davon litten drei an einem CHB (AV-Block Grad III) und ein Kind an NLE mit Thrombopenie.

Alle 3 Mütter der Kinder mit CHB stellten sich erst in der Schwangerenambulanz vor, als dieser schon bestand. Bei einer der 3 Frauen war die Diagnose Sjögren-Syndrom bereits vorbekannt, sie hatte während der Schwangerschaft leichte Beschwerden mit Schmerzen im Bereich der Parotis. Bei den beiden anderen Patientinnen wurde infolge des CHB in der Schwangerschaft ein Sjögren-Syndrom diagnostiziert. Eine dieser Schwangeren hatte seit langem bestehende Beschwerden und keine Aktivitätszunahme der Erkrankung. Bei der anderen bestand nur eine leichte Krankheitsaktivität mit Lumboischialgien und Komplementverbrauch. Außerdem waren bei allen 3 Frauen SSA-AK nachweisbar und bei 2 von ihnen zusätzlich SSB-AK. Negativ waren APL-AK. Umgekehrt brachten 3 der 39 Kollagenose-Patientinnen mit SSA-AK (7,7%) und 2 der 24 Schwangeren mit SSB-AK (8,3%) ein Kind mit CHB zur Welt. Alle 3 Patientinnen wurden mit Dexamethason behandelt. Abgesehen davon nahmen die Frauen keine weiteren Medikamente ein, keine der Frauen hatte vor und während der Schwangerschaft HCQ eingenommen. Eine der Schwangeren hatte zudem einen nicht insulinpflichtigen Gestationsdiabetes, sie erhielt gegen Ende zusätzlich Heparin. Die 3 Kinder wurden durch eine primäre Sectio in der 34., 36. und 37. SSW entbunden. Eines von ihnen war SGA. Postpartal wurde bei allen ein Herzschrittmacher implantiert. Den Kindern geht es mittlerweile gut.

Außerdem brachte eine SLE-Patientin in der 40. SSW ein Kind mit NLE und Thrombopenie zur Welt. Es wurde eine sekundäre Sectio durchgeführt, da es beim Einleitungsversuch zu einem vorzeitigen Blasensprung mit Amnioninfektsyndrom gekommen war und der Verdacht auf ein cephalopelvines Missverhältnis bestand. Intraoperativ zeigte sich eine beginnende gedeckte Uterusruptur. Bei ansteigenden Entzündungsparametern wurde peripartal eine intravenöse Therapie mit Ampicillin durchgeführt. Das Neugeborene zeigte kardiopulmonale Adaptationsstörungen und eine Hypothermie. Die Mutter hatte während

der Schwangerschaft einen moderaten Schub mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis am Unterschenkel erlitten. Auch sie hatte SSA- und SSB-AK, einen positiven Rheumafaktor und einen Komplementabfall.

### **3.5.9.2. Weitere Komplikationen**

In 6 weiteren Schwangerschaften wurden postpartal leichte Adaptationsstörungen des Neugeborenen beobachtet. Bei einem Kind mit mütterlichem SLE kam es zu einer vorübergehenden Affektion der Temperaturregulation. Das Kind einer RA-Patientin hatte initial eine schlechte Sauerstoffsättigung; genauso 2 Kinder, deren Mütter an SLE sowie SLE und APS litten. Diese waren Frühgeburten in der 36. und 35. SSW, in letzterem Fall war ein Lungenflügel nicht ausgereift. Bei 2 weiteren Kindern von Schwangeren mit SLE bzw. SLE und APS wurde eine kontinuierliche Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) notwendig.

Bei der SLE-Patientin hatte in der Schwangerschaft der sonographische Verdacht auf eine Plazentainsuffizienz mit IUGR bestanden, beim Kind fand sich ein intermittierend pathologischer Dopplerbefund. Die Schwangere litt zudem an einer Präeklampsie bzw. HELLP-Syndrom und einer Plazenta praevia totalis. Das Kind wurde in der 31. SSW mittels primärer Sectio geboren und einige Wochen im Inkubator versorgt. Zuvor wurde die Induktion der fetalen Lungenreife abgeschlossen. Anhand der Perzentilen erschien das Neugeborene allerdings normal groß für sein Gestationsalter. Bei der Mutter musste ferner bei massiver atoner Blutung eine suprazervikale Hysterektomie durchgeführt werden.

Außer dem Kind mit NLE mussten 7 weitere Kinder, deren Mütter alle an SLE litten, peripartal mit Antibiotika behandelt werden. 3-mal war der Grund ein positiver Streptokokken-Befund, einmal war der CRP-Wert auf 1,7 mg/dl erhöht und 3-mal handelte es sich um eine Frühgeburt. Dabei wurde in einem Fall in der 35. SSW eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason durchgeführt.

Bei 2 Schwangeren mit SLE zeigten sich eine fetale Tachykardie und ein beginnendes Amnioninfektsyndrom. 2 SLE-Patientinnen hatten ein suspektes CTG, in einem Fall mit drohender fetaler Asphyxie, grünem Fruchtwasser (ohne Zeichen eines Amnioninfektsyndroms) sowie postpartaler Proteinurie beim

Kind. Des Weiteren hatte auch eine Schwangere mit CVID grünes Fruchtwasser ohne Infektzeichen.

Eine RA-Patientin brachte ein frühgeborenes Kind mit Gastroschisis und Verdacht auf intraabdominelle gastrointestinale Atresie zur Welt. Die Lungenreife war zuvor abgeschlossen worden. Auch beim Kind einer Patientin mit SLE und APS wurde nach einem vorzeitigen Blasensprung in der 33. SSW die Lungenreife mittels Betamethason angeregt. Die Mutter litt an einer Thrombopenie von 20.000/  $\mu$ l zum Zeitpunkt der Geburt und wurde vor der primären Sectio mit 3 Thrombozytenkonzentraten behandelt.

Die Tochter einer Sjögren-Patientin verstarb mit 3 Monaten bei einem schweren epileptischen Anfall und Verdacht auf Ohtahara-Syndrom. Vor der Schwangerschaft war eine Therapie mit HCQ und Heparin bei SSA-AK-Nachweis eingeleitet worden, es traten keine Beschwerden in der Schwangerschaft auf.

Eine an SLE und Sharp-Syndrom Erkrankte gebar ein Kind mit einer Fehlmündung der Vena jugularis. Dabei handelte es sich um eine links persistierende obere Hohlvene mit kleiner Querverbindung zur rechten oberen Hohlvene und Mündung ins Dach des linken Vorhofes. Beim Kind bestand jedoch keine Dyspnoe, Zyanose oder Herzinsuffizienz; die peripheren Pulse waren normal tastbar. Da das Komplikationsrisiko beim Kind als sehr gering eingeschätzt wurde, erfolgte keine Therapie. Die Mutter hatte während der Schwangerschaft nur Heparin erhalten, Prednisolon war zu Beginn der Schwangerschaft ausgeschlichen worden. Auch diese Patientin befand sich durchgehend in Remission.

Des Weiteren kam es beim Kind einer SLE-Patientin zu einer Clavicula-Fraktur unter der Geburt.

### **3.5.10. Komplikationen der Kinder in Abhängigkeit von Risikofaktoren**

Ein Kind der 19 Schwangeren mit vorausgegangenem Abort wurde fehlgeboren (5,3%). Alle Mütter der 4 fehlgeborenen Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der Konzeption in Remission. Das Abortrisiko der Kinder von Patientinnen mit einem Schub in der Schwangerschaft betrug 9,1%, bei APL-AK 6,9%, bei SSA-AK 7,5%, bei SSB-AK 8%, bei einer geplanten Schwangerschaft 2,2% und bei

einer Mutter mit Kollagenose und Komplementverbrauch 5,7%. Kein Kind einer Mutter mit APS wurde fehlgeboren.

Das Risiko der Kinder, frühgeboren zu werden, betrug bei vorausgegangenem Abort der Mutter 15,8%, bei mütterlicher Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption 30%, bei Schub in der Schwangerschaft 42,4%, bei APS 50%, bei APL-AK 34,5%, bei SSA-AK 25% und bei SSB-AK 12%. Bei Kindern von Kollagenose-Patientinnen mit Komplementverbrauch betrug das Risiko 31,4%.

Alle 4 Mütter der Kinder mit NLE waren zum Zeitpunkt der Konzeption in Remission. Das Risiko des Kindes betrug bei einer Mutter mit Schub in der Schwangerschaft 9,1%, mit SSA-AK 10%, mit SSB-AK 12% und bei Kollagenosen mit Komplementverbrauch 8,6%.

Das Risiko des Kindes für SGA/IUGR betrug bei mütterlicher Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption 10%, bei einem mütterlichen Schub in der Schwangerschaft 15,2%, bei APS 20%, bei APL-AK 24,1%, bei SSA-AK 20%, bei SSB-AK 28% und bei Müttern mit Kollagenose und Komplementverbrauch 20% (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Komplikationen der Kinder in Abhängigkeit von Risikofaktoren

<b>Risikofaktoren (Zahl betroffener Kinder)</b>	<b>Abort</b>	<b>Frühgeburt</b>	<b>NLE</b>	<b>SGA/IUGR</b>
vorheriger Abort (n=19)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	4 (21,1%)
Schub bei Konzeption (n=10)	0	3 (30,0%)	0	1 (10,0%)
Schub in der SS (n=33)	3 (9,1%)	14 (42,4%)	3 (9,1%)	5 (15,2%)
APS (n=10)	0	5 (50,0%)	0	2 (20,0%)
APL-AK (n=29)	2 (6,9%)	10 (34,5%)	0	7 (24,1%)
SSA-AK (n=40)	3 (7,5%)	10 (25,0%)	4 (10,0%)	8 (20,0%)
SSB-AK (n=25)	2 (8,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)	7 (28,0%)
ungeplante SS (n=7)	0	2 (28,6%)	0	1 (14,3%)
geplante SS (n=45)	1 (2,2%)	13 (28,9%)	3 (6,7%)	7 (15,6%)
Komplementverbrauch bei Kollagenosen (n=35)	2 (5,7%)	11 (31,4%)	3 (8,6%)	7 (20,0%)
Komplementverbrauch bei Kollagenosen zu Beginn der SS (n=14)	0	5 (35,7%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)
Kollektiv Kollagenosen (n=61)	4 (6,6%)	14 (23%)	4 (6,6%)	11 (18,0%)
Gesamtkollektiv (n=76)	4 (5,3%)	18 (23,7%)	4 (5,3%)	14 (18,4%)

### **3.6. Medikamenteneinnahme**

#### **3.6.1. Medikamente bei Kollagenosen**

In der Vorgeschichte hatten 4 Kollagenose-Patientinnen (die insgesamt in 5 Schwangerschaften betreut wurden) Cyclophosphamid erhalten. Darunter war eine Patientin mit SLE und sekundärem APS, die insgesamt 6 Gaben Cyclophosphamid von 750 mg/m<sup>2</sup> erhielt. Eine weitere SLE-Patientin bekam 7 Gaben Cyclophosphamid von 750 mg/m<sup>2</sup> nach Keimzellasservierung und monatlicher Gabe von Leuprorelin subkutan. Zwei SLE-Patientinnen hatten 6 Gaben Cyclophosphamid erhalten, wovon eine in 2 Schwangerschaften betreut wurde.

Außerdem hatten 5 SLE-Patientinnen, davon 4 mit sekundärem APS, in der Vergangenheit Phenprocoumon eingenommen. Sie wurden während 7 Schwangerschaften behandelt, darunter einer Zwillingschwangerschaft. 4-mal wurde das Medikament erst bei Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt.

39 der 60 Schwangeren (65%) wurden antikoagulatorisch behandelt. Achtmal geschah dies allein mit ASS (20,5%), 18-mal mit Heparin (46,2%), 11-mal mit ASS und Heparin (28,2%) sowie 2-mal (5,1%) mit ASS und Fondaparinux. Eine zusätzliche Patientin erhielt erst am Ende der Schwangerschaft Heparin. 8 dieser 39 Schwangeren hatten ein sekundäres APS (20,5%), eine Schwangere litt an einem primären APS (2,5%) und bei 13 Schwangeren wurden APL-AK ohne thrombembolisches Ereignis in der Anamnese nachgewiesen (33,3%). Vier Schwangere hatten in der Vergangenheit einen oder mehrere Aborte erlitten (10,3%) und 5 weitere hatten mindestens einen Abort bei zusätzlichem Nachweis von APL-AK erlebt (12,8%). Bei einer Sjögren-Patientin fand sich ein Zustand nach Sinusvenenthrombose und bei einer SLE-Patientin sollten durch die Antikoagulation Mikrodurchblutungsstörungen der Plazenta verhindert werden. Des Weiteren wies eine SLE-Patientin eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation auf. Die in 2 Schwangerschaften betreute Dermatomyositis-Patientin hatte eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und in der Vergangenheit mehrmals tiefe Beinvenenthrombosen. Bei 2 weiteren Patientinnen mit SLE und APS fand sich ein Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose bzw. cerebraler Ischämie. Bei 8 der 39 antikoagulatorisch behandelten Patientinnen (20,5%)

entschied man sich allein aufgrund der Risikosituation bei einer Schwangerschaft unter SLE zur Therapie.

In 39 der 60 Schwangerschaften (65%) erhielten die Kollagenose-Patientinnen dauerhaft Prednisolon. Bei 32 der Patientinnen (82,1%) wurde die bereits eingenommene Dosis weitergeführt, bei 5 Patientinnen (12,8%) wurde Prednisolon neu angesetzt bzw. die Dosis erhöht und bei 2 Schwangeren reduziert (5,1%). Bei einer weiteren Patientin war das Medikament zu Beginn der Schwangerschaft abgesetzt worden. Zusätzlich nahmen 4 Patientinnen Prednisolon erst, als sie in der Schwangerschaft einen Schub erlitten (s. dort).

22 Patientinnen (36,7%) erhielten HCQ, wobei das Medikament bei 15 Schwangeren (68,2%) weitergeführt und bei 7 (31,8%) neu angesetzt wurde. Vier Patientinnen (6,7%) wurden mit Azathioprin behandelt. Bei 2 weiteren war das Medikament zu Beginn bzw. im Verlauf der Schwangerschaft abgesetzt worden. Fünf Patientinnen (8,3%) erhielten Ciclosporin, wobei es in einem Fall neu angesetzt wurde. Ebenfalls 5 Patientinnen (8,3%) nahmen Azathioprin und HCQ kombiniert ein, in einem Fall wurde diese Therapie zu Beginn der Schwangerschaft eingeleitet. Von den insgesamt 27 mit HCQ behandelten Patientinnen hatten 15 SSA- und SSB-AK, 5 SSA-AK und eine SSB-AK.

Bei 3 Patientinnen (5%) wurde eine ergänzende Therapie mit NSAR fortgeführt. 36 Schwangere (60%) nahmen Vitamin D3 ein (bei Einnahme von Prednisolon als Osteoporoseprophylaxe). Vier Patientinnen (6,7%) erhielten außerdem Ranitidin und 3 Patientinnen (5%) einen Protonenpumpeninhibitor. Außerdem lag bei 5 Schwangeren (8,3%) ein Nikotinabusus vor.

### **3.6.2. Medikamente bei Vaskulitiden**

In der Vorgeschichte hatte eine Patientin mit Takayasu-Arteriitis, die in 2 Schwangerschaften betreut wurde, wiederholt Cyclophosphamid erhalten mit einer kumulativen Dosis von 20 g. Bis zur ersten Schwangerschaft hatte diese Patientin außerdem Leflunomid eingenommen, deshalb erhielt sie zur Auswaschung Cholestyramin. Des Weiteren wurde ASS ab- und Heparin angesetzt. In ihrer zweiten Schwangerschaft führten diese und zwei weitere Patientinnen die Therapie mit ASS fort. Eine Schwangere nahm zusätzlich Heparin.

In allen 6 Schwangerschaften fand eine Therapie mit Prednisolon statt. Bei 2 Schwangeren mit Takayasu-Arteriitis wurde zudem eine Therapie mit Azathioprin begonnen bzw. die Dosis gesteigert. Je eine Patientin mit M. Behçet nahm zusätzlich Ibuprofen bzw. bei Bedarf Paracetamol. Außerdem erhielt eine Schwangere mit Takayasu-Arteriitis alle 14 Tage subkutan 40 mg Adalimumab. Zwei der Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis und beide Schwangeren mit M. Behçet nahmen Vitamin D3. Eine Schwangere setzte die Therapie mit Ranitidin fort und 2-mal wurde Pantoprazol abgesetzt.

### **3.6.3. Medikamente bei rheumatoider Arthritis**

Vier der 5 Schwangeren mit RA erhielten Prednisolon, in einem Fall war die Dosis reduziert worden. Eine Patientin nahm im Rahmen einer In-vitro-Fertilisations-Behandlung in der Schwangerschaft neu ASS und bei Bedarf Ibuprofen ein. In 4 Schwangerschaften wurde Vitamin D3 eingenommen und einmal Sulfasalazin.

### **3.6.4. Medikamente bei CVID**

Nur eine der 3 CVID-Patientinnen erhielt in der Schwangerschaft Prednisolon. Alle wurden mit humanen Immunglobulinen behandelt. Eine Patientin bekam weiterhin alle 3 Wochen intravenös 12 g Ig. Bei einer Schwangeren wurde eine Therapie mit 15 g Ig alle 3 Wochen begonnen und gegen Schwangerschaftsende auf 30 g gesteigert. Die dritte Patientin erhielt weiterhin einmal wöchentlich subkutan 70–80 ml Ig. Zudem nahmen 2 Patientinnen Vitamin D3 ein.

### **3.6.5. Gesamtergebnis in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme**

Drei der 7 Schwangeren (42,9%) mit vorausgegangener Cyclophosphamidtherapie erlitten einen schweren Schub. Alle Kinder wurden zeitgerecht geboren, eines war SGA (14,3%). Sieben Schwangere hatten Phenprocoumon eingenommen. Von 8 betroffenen Kindern waren 2 frühgeboren (25%) und 2 waren SGA (25%). Keine Komplikationen hatten die Patientinnen, die zu Beginn Leflunomid, humane Immunglobuline oder Sulfasalazin eingenommen hatten.

In 44 der insgesamt 74 Schwangerschaften (59,5%) wurde eine dauerhafte Antikoagulation durchgeführt. Es waren 45 Kinder davon betroffen. 17 dieser Schwangeren erlitten einen Schub (38,6%). Zwei der 45 Kinder wurden fehlgeboren (4,4%), 11 frühgeboren (24,4%) und 10 waren SGA/IUGR (22,2%). Außerdem litt ein Kind an einem NLE (2,2%). Bei den 30 Patientinnen, die keine ständige antikoagulatorische Therapie erhielten, traten in 50% Schübe auf. Von den 31 betroffenen Kindern wurden 6,5% fehlgeboren, 22,6% frühgeboren, 9,7% litten an einem NLE und 12,9% waren SGA/IUGR-Kinder.

50 Schwangere (67,6%) nahmen dauerhaft Prednisolon ein, davon erlitten 22 (44%) einen Schub. Drei der 51 betroffenen Kinder wurden fehlgeboren (5,9%) und 13 frühgeboren (25,5%; darunter ein Zwillingsspaar). Außerdem fanden sich 8 SGA/IUGR-Kinder (15,7%). Es wurden keine Fehlbildungen beobachtet. Insgesamt hatten 54 Frauen zumindest zeitweise Prednisolon eingenommen. Die mittlere Länge aller 55 betroffenen Kinder betrug bei Geburt 48,3 cm. Außerdem fällt auf, dass von den 15 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung 14 in der Schwangerschaft Prednisolon eingenommen hatten (93,3%).

22 der 74 Schwangeren erhielten während der Schwangerschaft dauerhaft HCQ (29,7%). Vier Schwangere erlitten einen Schub (18,2%), eines der 23 betroffenen Kinder wurde fehlgeboren (4,3%), 4 frühgeboren (17,4%) und 8 waren SGA/IUGR (34,8%). 5 Patientinnen erhielten Azathioprin. Viermal erlitten sie einen Schub (80%) und 3-mal eine Frühgeburt (60%). Außerdem nahmen 5 Schwangere HCQ mit Azathioprin kombiniert ein. Bei 2 von ihnen (40%) ereignete sich ein Schub, einmal eine Frühgeburt (20%) und bei einem Kind eine IUGR (20%). Fünf Patientinnen erhielten Ciclosporin. Davon hatten 4 einen Schub in der Schwangerschaft (80%), 2 Kinder waren frühgeboren (40%).

Fünf Patientinnen nahmen NSAR. Darunter erlitten 3 einen Schub (60%) und je eine Schwangere eine Frühgeburt bzw. einen Abort (je 20%) (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Gesamtergebnis von Mutter und Kind in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme

Medikament (Zahl betroffener SS/ Kinder)	SS (n=74)	Kinder (n=76)			
	Schub	Abort	Frühgeburt	NLE	SGA/IUGR
Antikoagulation (n=44/ 45)	17 (38,6%)	2 (4,4%)	11 (24,4%)	1 (2,2%)	10 (22,2%)
ASS (n=11)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	0	3 (27,3%)
Heparin (n=19)	5 (26,3%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)	0	1 (5,3%)
ASS + Heparin (n=12/ 13)	4 (33,3%)	0	2 (15,4%)	1 (7,7%)	6 (46,2%)
ASS + Fondaparinux (n=2)	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	0	0
Prednisolon (n=50/ 51)	22 (44,0%)	3 (5,9%)	13 (25,5%)	1 (2,0%)	8 (15,7%)
HCQ (n=22/ 23)	4 (18,2%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)	0	8 (34,8%)
Azathioprin (n=5)	4 (80,0%)	0	3 (60,0%)	0	0
HCQ und Azathioprin (n=5)	2 (40,0%)	0	1 (20,0%)	0	1 (20,0%)
Ciclosporin (n=5)	4 (80,0%)	0	2 (40,0%)	0	0
NSAR (n=5)	3 (60,0%)	1 (20%)	1 (20,0%)	0	0
SS/ Kinder gesamt (n=74/ 76)	32 (43,2%)	4 (5,3%)	18 (23,7%)	4 (5,3%)	14 (18,4%)

Die 28 Schwangeren mit Nachweis von APL-AK erhielten 24-mal eine antikoagulatorische Behandlung. Eines der 25 betroffenen Kinder wurde fehlgeboren (4%). Unter den übrigen 4 Patientinnen ohne antikoagulatorische Therapie geschah ebenfalls einmal ein Abort (25%). In der Vergangenheit hatten 6 der 28 Schwangeren bereits einen Abort erlitten (21,4%), vier von ihnen wurden antikoagulatorisch behandelt.

Von den 19 Schwangeren mit Abort in der Vergangenheit hatten 11 Patientinnen (57,9%) eine antikoagulatorische Therapie erhalten. Keine von ihnen erlitt einen erneuten Abort. Von den anderen 8 Patientinnen, die nicht antikoagulatorisch behandelt wurden, erlitt eine Schwangere eine erneute Fehlgeburt (12,5%).

Beide APL-AK-positiven Schwangeren mit vorausgegangenem Abort, die nicht antikoagulatorisch behandelt wurden, brachten gesunde Kinder zur Welt.

### 3.7. Ergänzende Auswertung der Fragebögen

#### 3.7.1. Rückläufe der Fragebögen

Von den 54 befragten Patientinnen meldeten sich 29 (53,7%) zurück. Damit lagen von 29 der 60 Patientinnen (48,3%) ausgefüllte Fragebögen zu insgesamt 37 der 74 Schwangerschaften (50%) vor. 21 Frauen (35%) sandten den Fragebogen zu insgesamt 25 Schwangerschaften (33,8%) nicht zurück und 4 kontaktierte Patientinnen (6,7%) waren wegen eines Umzuges nicht mehr zu erreichen. Zu 8 Schwangerschaften waren die Patientinnen nicht befragt worden (10,8%) (Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Rückläufe der Fragebögen

Rückläufe Fragebögen	Schwangerschaften (n=74)	Patientinnen (n=60)
Rückmeldung	37 (50,0%)	29 (48,3%)
keine Rückmeldung	25 (33,8%)	21 (35,0%)
weggezogen	4 (5,4%)	4 (6,7%)
nicht kontaktiert	8 (10,8%)	6 (10,0%)

#### 3.7.2. Angaben zu Stillen und Zufriedenheit

Die Patientinnen machten im Fragebogen zu 36 von 76 Neugeborenen (47,4%) Angaben darüber, ob diese gestillt wurden. Von den Befragten wurden 31 Kinder (86,1%) gestillt.

Die Frage, ob die Patientinnen vor der Schwangerschaft Bedenken gehabt hätten, wurde bei 23 von 35 Schwangerschaften bejaht (65,7%).

Ebenfalls zu 35 Schwangerschaften wurde die Frage beantwortet, ob die Patientinnen mit der Betreuung ihrer jeweiligen Schwangerschaft in der rheumatologischen Ambulanz zufrieden waren. Die Zufriedenheit lag bei 100%.

## 4. Diskussion

Das wichtigste Ziel einer Schwangerschaft ist die Geburt eines gesunden Kindes – natürlich ohne ein Risiko für die Mutter einzugehen. Wir konnten durch eine intensive Betreuung unserer Patientinnen eine erfreulich hohe Lebendgeburtenrate erreichen. Die Verteilung der Erkrankungen in unserem Kollektiv spiegelt hierbei nicht die Häufigkeit der Erkrankungen wieder, sondern vielmehr die Einschätzung der betreuenden (niedergelassenen) Kollegen bezüglich der Gefahr für Mutter und Kind während einer Schwangerschaft.

In der aktuellen Untersuchung lag das mediane *Alter der Patientinnen* bei Geburt bei 31 Jahren, wobei die RA-Patientinnen mit 28 Jahren die jüngste Gruppe stellten. Das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt lag 2012 in Deutschland bei 30,7 Jahren [177]. SLE-Patientinnen waren laut einer Studie bei der Geburt durchschnittlich 29,6 und RA-Patientinnen 29,8 Jahre alt und damit älter als die Kontrollgruppe [33]. Auch das Alter von Schwangeren mit primärem Sjögren-Syndrom war mit etwa 34 Jahren erhöht [96].

Unsere Schwangeren hatten damit ein nur geringfügig höheres Alter als Schwangere in der gesunden deutschen Bevölkerung. Die RA-Patientinnen waren sogar jünger, allerdings ist dieser Wert durch die geringe Fallzahl nur eingeschränkt vergleichbar. Mögliche Ursachen für ein höheres Alter der Rheumapatientinnen sind unter anderem die Angst vor einer Exazerbation und das Abraten der betreuenden Kollegen von einer Schwangerschaft. Außerdem ist an eine eingeschränkte Fertilität der Patientinnen zu denken. Dafür könnten unter anderem erniedrigte Spiegel des Anti-Müller-Hormons bei Patientinnen mit SLE [118], M. Behçet [139], Takayasu-Arteriitis [138] und primärem APS [206] sprechen. Außerdem fanden Studien bei RA-Patientinnen eine erniedrigte Fertilität [110] und eine verlängerte Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft [100]. Zu den anderen rheumatischen Erkrankungen liegen in der Literatur keine vergleichbaren Daten hierzu vor.

Eine *Planung* der Schwangerschaft hatte in 58% der Fälle stattgefunden. In einer geplanten Schwangerschaft waren die Schubhäufigkeit und die Fehlgeburtenrate niedriger als im Gesamtkollektiv. Außerdem waren die Schübe in geplanten Schwangerschaften häufig mild, wohingegen sie in ungeplanten Schwangerschaften tendenziell schwerer verliefen. Ein Drittel der Schwangeren nach Kinderwunschbehandlung erlitt einen Schub, im Gesamtkollektiv dagegen 43%. Eine anzunehmende Erklärung hierfür ist, dass die Patientinnen mit Kinderwunschbehandlung großteils in Remission waren. Zudem wurden sie noch intensiver überwacht. Etwa 41% der Schwangeren waren vorab medizinisch beraten worden. Sie hatten eine etwas niedrigere Schubrate als das Gesamtkollektiv.

In der Literatur finden sich keine Angaben zu diesen Punkten. Da nur bei einem Teil der Schwangerschaften Informationen dazu vorlagen, sind unsere Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar. Sie deuten jedoch darauf hin, dass eine vorherige Planung und Beratung die Schubfrequenz und den Ausgang der Schwangerschaft positiv beeinflussen können. Ein Grund hierfür kann die optimale Therapieanpassung vor der bevorstehenden Schwangerschaft sein. Zudem lässt sich so verhindern, dass die Schwangerschaft in eine aktive Phase der Erkrankung fällt.

Zum *Zeitpunkt der Konzeption* befanden sich unsere Patientinnen in etwa 87% der Schwangerschaften in kompletter Remission. Die Schubrate war bei diesen Schwangeren jedoch entgegen der Annahme kaum erniedrigt. Die Patientin, welche zum Zeitpunkt der Konzeption einen Schub hatte, litt wie erwartet auch während der Schwangerschaft an einer moderaten Krankheitsaktivität. Außerdem fällt auf, dass alle Aborte und schweren Schübe bei Patientinnen auftraten, die bei der Konzeption in Remission waren.

In mehreren Studien wurde eine aktive Erkrankungsphase des SLE zum Zeitpunkt der Konzeption mit einem erhöhten Risiko für einen Schub in der Schwangerschaft in Verbindung gebracht [31, 46]. Eine inaktive Erkrankungsphase zu Beginn der Schwangerschaft beugte Schüben vor [189]. Mintz et al. beobachteten jedoch bei etwa 60% der SLE-Patientinnen mit inaktiver Erkan-

kungsphase zu Beginn einen (meist milden) Schub in der Schwangerschaft [135]. Dieser Wert liegt noch über dem unsrigen (42%).

In der aktuellen Untersuchung kann damit eine Remission zu Beginn der Schwangerschaft nicht als Prävention vor einem Schub angesehen werden.

Bezüglich der *Krankheitsaktivität* waren im Gesamtkollektiv ca. 43% der Schwangerschaften von einem Schub betroffen.

In der Gruppe der Kollagenosen kam es am häufigsten bei SLE mit sekundärem APS zu einem Schub. Bei Sharp-Syndrom, Jo1-Syndrom, primärem APS und undifferenzierter Kollagenose trat hingegen kein Schub auf. In der Literatur findet sich kein direkter Risikovergleich bei Kollagenosen. Die Schübe betrafen in der aktuellen Untersuchung hauptsächlich die Gelenke, die Haut oder verursachten eine Thrombopenie. Auch in anderen Studien zeigten sich Schübe am häufigsten in Form von Allgemeinbeschwerden, Thrombozytopenien und einer Beteiligung der Nieren, Haut oder Gelenke [27, 152]. Ein Teil der Literatur gibt Hinweise darauf, dass die Häufigkeit von SLE-Schüben in der Schwangerschaft zunimmt [152, 161]. Schübe traten in etwa 13 bis 65% der Schwangerschaften bei SLE-Patientinnen auf [27, 48, 81, 119, 123, 152, 161]. Die vorliegende Häufigkeit und Art der Schübe entsprachen somit den Ergebnissen dieser Studien. Andere Autoren bestritten jedoch, dass sich die Aktivität des SLE in der Schwangerschaft häufiger verschlechtert [124], insbesondere wenn die Patientinnen eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten [132]. Die Schübe verliefen laut der Studie von Ruiz-Irastorza et al. außerdem nicht schwerer als bei nichtschwangeren Patientinnen [161]. Eine Untersuchung an schwangeren Patientinnen mit juveniler DM/PM und langbestehender Remission ermittelte ein Rezidivrisiko in der Schwangerschaft von 40% [134]. Dies entspricht ungefähr der Schubrate von 50% in den vorliegenden 2 Schwangerschaften bei DM. Das häufige Vorkommen von Schüben macht deutlich, dass Schwangere mit Kollagenosen als Hochrisikopatientinnen eingestuft werden sollten.

Auch in der Gruppe der Vaskulitiden erlitten zwei Drittel einen Schub. Unter den Schwangeren mit Takayasu-Arteriitis verlief der Schub bei beiden Betroffenen schwer. Die Untersuchung von Matsumura et al. an 22 Schwangerschaften kam

hingegen zum Ergebnis, dass sich bei einer Takayasu-Arteriitis die Entzündungsaktivität und der hämodynamische Status in der Schwangerschaft im Mittel verbesserten [130]. Die 2 Schwangeren mit M. Behçet erlitten einen leichten bzw. moderaten Krankheitsschub. Jadaon et al. stellten in ihrer Studie an 135 Schwangerschaften von Patientinnen mit M. Behçet dagegen fest, dass Exazerbationen bei M. Behçet in der Schwangerschaft selten sind [99]. Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten dennoch dafür, auch Patientinnen mit Vaskulitiden – eventuell insbesondere in unseren Breitengraden – als Risikopatientinnen zu betrachten.

Die Schubhäufigkeit der RA-Patientinnen von 20% entspricht den Ergebnissen anderer Studien, wonach sich bei etwa 20% die Erkrankungsaktivität verschlechterte [10] bzw. im 3. Trimenon fast 50% der Schwangeren nur noch eine niedrige oder keine Krankheitsaktivität zeigten [54].

Insgesamt hatten Patientinnen mit Vaskulitiden das höchste Risiko für einen Schub, gefolgt von der Gruppe der Kollagenosen. Die Schubhäufigkeit war außerdem erhöht im Fall einer ungeplanten Schwangerschaft, aktiven Erkrankung bei Konzeption und Komplementverbrauch insbesondere zu Beginn der Schwangerschaft bei Kollagenosen. Unterschiedliche Ergebnisse anderer Studien können hier verschiedene Ursachen haben, z. B. Unterschiede im Patientenkollektiv und der Definition von Krankheitsaktivität sowie die Schwierigkeit, schwangerschaftsspezifische Veränderungen (z. B. Proteinurie, Thrombopenie, Arthralgien) von einer aktiven Phase der Erkrankung zu unterscheiden.

Die Ergebnisse der *Komplementdiagnostik* bei Kollagenosepatientinnen deuten darauf hin, dass ein Komplementverbrauch überdurchschnittlich häufig mit Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist. Schwangere mit Komplementverbrauch hatten häufiger und schwerere Schübe als jene mit Normwerten. Aborte traten bei Kindern von Müttern mit Komplementverbrauch nicht vermehrt auf, jedoch waren Frühgeburten sowie Kinder mit NLE oder SGA/IUGR häufiger. Ein erniedrigtes Komplement bereits zu Beginn der Schwangerschaft stellte dabei die höchste Gefahr für Schübe, Frühgeburten und SGA/IUGR-Kinder dar.

Der Komplementverbrauch lässt sich somit als Verlaufs- und Prognoseparameter nutzen.

Andere Studien bei SLE-Patientinnen verbanden niedrige Komplementwerte mit höheren Raten an Frühgeburten, Aborten [45, 48] und Wachstumsrestriktionen [48, 114, 120]. Eine Komplementdiagnostik ist somit unbedingt zu Beginn und auch während der Schwangerschaft zu empfehlen.

Zu *Komplikationen in der Schwangerschaft* kam es bei etwa 38% der Schwangeren. Etwa 20% der Mütter erlitten einen vorzeitigen Blasensprung; 39% der Frühgeborenen hatten eine davon betroffene Mutter. Chakravarty et al. fanden ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung bei SLE (5%) und RA (6,4%) [33]. Auch Johnson et al. stellten bei SLE-Erkrankten in 39% der Frühgeburten einen vorzeitigen Blasensprung fest und berechneten selbst bei zeitgerecht geborenen Kindern eine sehr hohe Rate eines vorzeitigen Blasensprungs (30%) [102].

Eine Präeklampsie fand sich in der Literatur in Schwangerschaften unter SLE bei etwa 20% [31, 43] und ein HELLP-Syndrom bei 4% [31]. Auch bei APS-Patientinnen war das Risiko für eine Präeklampsie erhöht [40]. Im vorliegenden Kollektiv fand sich eine Präeklampsie mit HELLP-Syndrom nur bei einer SLE-Patientin und war somit vergleichsweise seltener. Eventuell kann eine Betreuung von Schwangeren an einem spezialisierten Zentrum das Vorkommen einer Präeklampsie reduzieren. Da sich eine Präeklampsie klinisch kaum von einer Lupusaktivität unterscheidet, können beide oft nur von Spezialisten voneinander abgegrenzt werden. Dies ist wiederum Voraussetzung, um die geeignete Therapie einzuleiten und somit das Risiko der Schwangeren zu minimieren.

In der Normalbevölkerung fand sich 2011 bei 4,4% der Mütter ein Gestationsdiabetes [6]. Die Häufigkeit in der vorliegenden Auswertung mit 4% ist damit vergleichbar. Die Werte in der Literatur liegen leicht darüber (5%) [31]. Clowse und Kollegen fanden bei SLE-Patientinnen zudem ein 3- bis 7-fach höheres Risiko für Thrombosen, Infektionen, Thrombopenie und eine Therapie mit Bluttransfusionen. Die mütterliche Sterblichkeit war bis zu 20-fach erhöht [43]. Erfreulicherweise starb in unserem Kollektiv keine der Schwangeren.

In Deutschland werden im Rahmen der Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung *Totgeborene*  $\geq 500$  g erfasst. 2011 wurden in Deutschland 547 Totgeburten und in den ersten 7 Lebenstagen Gestorbene je 100.000 Lebend- und Totgeborenen nachgewiesen (0,6%) [186]. Eine dänische Studie ermittelte zwischen 1978 und 1992 eine Fehlgeburtenrate von 13,5% [148]. In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 4 der 76 Kinder fehlgeboren (5%). Interessanterweise traten Aborte nur bei Schwangeren mit Kollagenosen auf. Die Lebendgeburtenrate betrug 95%. Die Abortrate war erhöht bei Kindern von Schwangeren mit einem Schub, SSA-AK, SSB-AK und APL-AK. Jedoch wurde kein Kind der Mütter mit APS fehlgeboren.

In der Literatur war das Risiko eines Aborts bei SLE-Patientinnen um das 2,5-fache erhöht [104], die Angaben für Lebendgeburten bewegen sich zwischen 60 bis 96% [46, 48, 119, 123, 135, 137, 155]. Dank der verbesserten Therapie und Überwachung fiel die Verlustrate von Schwangerschaften dabei von 43% in den 60er Jahren auf etwa 17% um das Jahr 2000 [38]. Erfreulicherweise zeigt sich, dass in unserem Kollektiv die Häufigkeit eines Aborts somit in einem vergleichsweise niedrigen Bereich liegt. In der Studie von Clowse et al. führte eine hohe SLE-Aktivität in der Schwangerschaft zu einem bis zu 3-fach erhöhten Risiko für einen Abort [46]. Eine ältere Untersuchung von Mintz et al. beobachtete hingegen keinen Einfluss der Krankheitsaktivität [135]. In der Literatur war das Abortrisiko bis zu 3-fach erhöht bei Hypertonie, sekundärem APS, Proteinurie oder Thrombopenie im 1. Trimenon [47] und außerdem größer bei SSA-AK, APL-AK, Raynaud-Phänomen und aktiver Erkrankung bei der Konzeption [1]. Bei sekundärem APS mit SLE bestand zudem ein höheres Risiko für Thrombosen und Aborte als bei primärem APS [52]. Laut Ruffatti et al. hatte bei APS das gleichzeitige Auftreten aller APL-AK die schlechteste Prognose [160], Lockshin und Kollegen sahen den Haupteinfluss dagegen beim LA [125]. Diese Daten können wir so nicht ganz bestätigen, da es sich in unserem Kollektiv bei den APL-AK nur um aCL-AK handelte, ein APS lag in keinem Fall vor. Die Gefahr für einen Abort bei DM/PM lag in der Studie von Gutierrez et al. mit 10 Schwangerschaften bei 55% [85]. Auch in der Untersuchung von Silva und Kollegen an 4 Schwangerschaften bei DM/PM wurden 50% der Kinder fehlgeboren. Beide

betroffene Frauen befanden sich dabei in einer aktiven Erkrankungsphase, dagegen waren diejenigen mit Lebendgeburten in Remission [175]. Auch die vorliegende DM-Patientin erlitt in einer von 2 Schwangerschaften einen Abort bei vorausgegangenem schwerem Schub.

In der Literatur wurde außerdem ein erhöhtes Risiko für Aborte bei Patientinnen mit RA [146], M. Behçet (21%) [99], Takayasu-Arteriitis (29%) [169] und Sharp-Syndrom [109] angeführt. Bei Sjögren-Syndrom betrug die Rate ca. 20% [105] und war bei sekundärem Sjögren-Syndrom höher als bei primärem [181]. Laut Hussein et al. waren Aborte bei primärem Sjögren-Syndrom nicht gehäuft [96]. Auch in der vorliegenden Untersuchung geschah kein Abort bei Patientinnen mit Sjögren-Syndrom.

Zusammenfassend zeigt sich, dass insbesondere bei Patientinnen mit Kollagenosen das Risiko eines Abortes erhöht ist.

In Deutschland lag 2011 der Anteil an *Frühgeburten* bei etwa 9% [6]. Von den ausgewerteten Kindern wurden dagegen 28% frühgeboren. Als positiv gilt zu bewerten, dass kein Kind vor der 30. SSW geboren wurde. Die Rate war erhöht bei Kindern von Müttern mit Krankheitsaktivität bei Konzeption, Schub in der Schwangerschaft, APS, APL-AK, SSA-AK und von Kollagenosepatientinnen mit Komplementverbrauch. Ein vorausgegangener Abort scheint in unserem Kollektiv kein Risikofaktor zu sein.

In der Literatur liegen die meisten Daten zu SLE-Patientinnen vor. Sie hatten mit einer Häufigkeit von 12 bis 50% ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten [1, 39, 102, 151, 155]. In diesem Bereich liegt auch der aktuell ermittelte Wert. Ein besonders großes Risiko wurde bei einem schweren Schub in der Schwangerschaft [31, 46, 135], aktiver Lupusnephritis, SSA/Ro- und APL-AK, vorausgegangener Cyclophosphamidtherapie [1] oder Prednisolon-Einnahme in der Schwangerschaft [1, 31] angegeben. Bei APS-Patientinnen war die Rate in der Literatur im Gegensatz zur vorliegenden Auswertung kleiner (16%) [140]. Die Frühgeburtenrate bei Sjögren-Syndrom entsprach etwa dem Wert einer vorausgegangenen Untersuchung von 20% [105]. Frühgeburten waren auch bei Schwangeren mit DM [85] und Sharp-Syndrom [36] gehäuft. In der vorliegenden

Studie traten bei diesen Patientinnen jedoch keine Frühgeburten auf. Sharma et al. ermittelten außerdem erhöhte Frühgeburtsraten bei Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis [169]. Auch die vorliegende Untersuchung weist mit einer Frühgeborenenrate von 25% bei Takayasu-Arteriitis darauf hin, dass erkrankte Schwangere gefährdet sind.

Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder von Rheumapatientinnen überdurchschnittlich häufig frühgeboren werden. Auch hier wird die Notwendigkeit einer genauen Überwachung der Schwangerschaft sichtbar.

Der *Entbindungsmodus* war im Jahr 2011 bei 32,1% der Schwangeren in Deutschland die Sectio [178]. In der vorliegenden Untersuchung kamen 57% der Kinder durch einen Kaiserschnitt zur Welt. In Studien betrug die Sectionhäufigkeit bei SLE-Patientinnen 37 bis 39% [33, 43], bei APS-Patientinnen 45 bis 54% [33, 168], bei RA-Patientinnen 37% [33], bei Schwangeren mit primärem Sjögren-Syndrom 44% [96] und mit Takayasu-Arteriitis 72% [127]. Auch Patientinnen mit M. Behçet hatten häufiger Kaiserschnitte [99].

Ein Grund für die erhöhten Sectionsraten könnte eine geringere Risikobereitschaft und großzügigere Indikation zur Sectio bei Rheumapatientinnen sein.

Bezüglich der *Trophie* waren etwa 23% der Kinder SGA/IUGR. Betroffen waren lediglich Kinder bei Vaskulitiden und Kollagenosen. Das Risiko eines Kindes für SGA/IUGR war besonders hoch bei Müttern mit vorausgegangenem Abort, APS, APL-AK, SSA-AK, SSB-AK und Kollagenosepatientinnen mit Komplementverbrauch. Ein Schub stellte keinen Risikofaktor hierfür dar.

In einigen Studien lag das Risiko für SGA-Kinder bei SLE-Patientinnen zwischen 17% [144] bis 23% [135]. Chakravarty et al. ermittelten ein über 3-fach erhöhtes IUGR-Risiko bei SLE-Patientinnen [33]. Erhöht war das SGA/IUGR-Risiko außerdem bei einer aktiven Erkrankungsphase [1, 135], Hypertension und Raynaud-Symptomatik [1]. Bei APS lag die Rate für ein erniedrigtes Geburtsgewicht bei 17% [140] und auch bei Kindern von Patientinnen mit Sharp-Syndrom [36] und primärem Sjögren-Syndrom wurde häufiger ein erniedrigtes Geburtsgewicht festgestellt [96]. Bei Kindern von Müttern mit aktiver DM/PM

war das Geburtsgewicht niedriger als bei jenen in Remission [192]. Auch bei Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis waren 29% [169] bis 52% [127] der lebendgeborenen Kinder wachstumsretardiert.

Auffällig ist, dass kein Kind der vorliegenden RA- und CVID-Patientinnen betroffen war. Dagegen war in Studien bei RA-Patientinnen das Risiko für ein IUGR-Kind 2-fach erhöht [33]. Die Wahrscheinlichkeit für SGA lag bei 3% [55] bzw. 6% und war damit im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls vergrößert [146]. Neugeborene von Müttern mit aktiver RA hatten zudem ein niedrigeres Geburtsgewicht als von Müttern in Remission [17].

Die Resultate in Tübingen sind somit teilweise besser als in der Literatur. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse zwar eingeschränkt, trotzdem kann hier ein positiver Effekt der spezialisierten Betreuung angenommen werden.

Mit dem *APGAR-Score* kann die kindliche Asphyxie eingeschätzt werden. Wichtig ist vor allem ein normaler 5-Minuten-Wert. Im vorliegenden Kollektiv hatten nach der 1. Minute 5 Kinder von Kollagenosepatientinnen einen APGAR-Wert <7 (9% der ausgewerteten 59 Kinder). Alle Kinder erholten sich jedoch rasch, und nach der 5. und 10. Minute ergab der Wert bei allen mindestens 7. In Studien war bei Kindern von SLE-Patientinnen der 1-Minuten-APGAR bei 16% [144] bzw. 48% [31] <7 und der 5-Minuten-APGAR bei 3% [144] bzw. 6% [31]. Zu Kindern von Müttern mit Sharp-Syndrom fanden sich keine APGAR-Werte in der Literatur. Nicht verschlechtert war der APGAR-Score bei Kindern von Müttern mit primärem Sjögren-Syndrom [96] und RA [146]. Im vorliegenden Kollektiv ist der klinische Zustand der Neugeborenen damit als sehr gut anzusehen.

Dies spiegelt sich auch sehr schön in dem in dieser Arbeit erstmals mit ausgewerteten *Nabelschnurarterien-pH-Wert* wieder, der bei 80% der analysierten Neugeborenen normwertig war. An einer Azidose litten ausschließlich Kinder von Müttern mit Kollagenosen, dies zeigt das von Kollagenosen ausgehende Risiko hierfür. Als positiv zu bewerten gilt, dass der pH bei keinem Kind unter 7,0 lag, was ein Zeichen für eine schwere fetale Azidose gewesen wäre [82].

4 der 76 Kinder wurden mit einem *neonatalen Lupus Erythematoses* geboren (5%), davon hatten 3 Kinder einen CHB. Wie erwartet lag bei allen Patientinnen ein Sjögren-Syndrom mit typischer Autoantikörperkonstellation vor. Bei allen 3 Frauen waren SSA-AK nachweisbar und bei 2 zusätzlich SSB-AK. Julkanen et al. fanden bei etwa 90% der Neugeborenen mit CHB SSA- und SSB-AK [106]. Tunks et al. machten vor allem SSB-AK für einen CHB verantwortlich [187]. Für SSA-AK-positive Mütter wurde ein Risiko von 2% angegeben, ein Kind mit komplettem CHB zu bekommen [19]. In der vorliegenden Studie brachten 8% der Kollagenose-Patientinnen mit SSA-AK und 8% der Schwangeren mit SSB-AK ein Kind mit CHB zur Welt. Das Risiko war somit verglichen mit der Literatur leicht erhöht.

Alle Patientinnen waren erst nach Diagnose des CHB in Tübingen vorgestellt worden und keine der Patientinnen erhielt eine Therapie mit HCQ. Die 3 Kinder mit CHB wurden durch eine primäre Sectio entbunden und postpartal mit einem Herzschrittmacher versorgt. Allen Kindern geht es gut. Laut vorigen Untersuchungen verstirbt etwa ein Drittel der von einem CHB betroffenen Kinder, etwa zwei Drittel müssen mit einem Herzschrittmacher versorgt werden [201]. Aufgrund dieses Risikos wird bei Nachweis von SSA-/ SSB-AK dringend zu einer engmaschigen Überwachung des fetalen Herzens während der Schwangerschaft geraten. Das hier vermehrte Auftreten eines CHB lässt sich durch die Häufung in dem spezialisierten Zentrum erklären. Die dort gewährleistete optimale Versorgung erklärt wiederum das bei den vorliegenden Schwangerschaften bessere Gesamtergebnis.

Hinsichtlich der *Medikamenteneinnahme* erlitten die Patientinnen mit einer vorausgegangenen Therapie mit Cyclophosphamid gleich häufig wie das Gesamtkollektiv Schübe (etwa 43%), die alle schwer verliefen. Als Grund ist hierfür die generell erhöhte Krankheitsaktivität bei diesen Frauen anzunehmen. Alle Kinder kamen zeitgerecht zur Welt. Dagegen traten einer anderen Studie zufolge bei SLE-Patientinnen mit vorausgegangener intravenöser Cyclophosphamid-Therapie häufiger Frühgeburten auf [1]. Grundsätzlich kann jedoch auch Frauen

nach einer Cyclophosphamid-Therapie zu einer Schwangerschaft geraten werden, sofern die Erkrankung sicher in Remission ist.

Die Frühgeburtenrate der Kinder von Schwangeren mit vorausgegangener Phenprocoumon-Einnahme entsprach etwa dem Gesamtkollektiv, die SGA-Häufigkeit lag leicht darüber. Weitere Komplikationen traten nicht auf. Dagegen fanden Schäfer et al. in ihrer Studie an Schwangeren, die Vitamin-K-Antagonisten eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko für Aborte, Fehlbildungen, Frühgeburten und erniedrigtes Geburtsgewicht [165]. Daher ist es empfehlenswert, Phenprocoumon möglichst bereits im Voraus abzusetzen.

Eine dauerhafte *Antikoagulation* wurde in etwa 60% der Schwangerschaften durchgeführt. Die Häufigkeit von Schüben in der Schwangerschaft, Aborten und NLE war bei diesen Schwangeren tendenziell vermindert. In der Studie von Rai et al. führte bei Patientinnen mit APL-AK und wiederkehrenden Fehlgeburten eine kombinierte Therapie mit ASS und Heparin zu mehr Lebendgeburten als eine Therapie mit ASS allein [156]. Andere Berichte hielten die alleinige Therapie mit ASS für gleichwertig [117] oder bemerkten keinen Unterschied zwischen einer kombinierten Therapie mit ASS und Heparin oder einer höher dosierten alleinigen Heparintherapie [116]. Bei einer Therapie des APS mit ASS und niedermolekularem Heparin erlitten in der Literatur nur noch 15% einen Abort [168]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt war in der Literatur außerdem erhöht, wenn die APS-Patientinnen mit der ASS-Therapie bereits vor der Konzeption begannen [26]. Von unseren 4 Patientinnen, die einen Abort erlitten, hatte eine Schwangere nur ASS, eine nur Heparin und 2 keine Antikoagulation erhalten. Für eine allgemeingültige Aussage wäre hier allerdings eine größere Studienpopulation nötig.

Von den antikoagulatorisch behandelten Patientinnen mit APL-AK erlitt eine Patientin eine Fehlgeburt, die mit ASS behandelt wurde (4%). Demgegenüber erlitt auch eine der APL-AK-positiven Patientinnen ohne Antikoagulation einen Abort (25%). Keine der antikoagulatorisch behandelten Schwangeren mit vorausgegangener Fehlgeburt erlitt einen erneuten Abort, jedoch 13% der nicht behandelten.

Eine antikoagulatorische Therapie scheint somit das Auftreten von Schüben, Aborten und NLE zu vermindern. Außerdem scheint eine Antikoagulation bei Nachweis von APL-AK und Aborten in der Vorgeschichte von Vorteil.

Etwa 68% der Schwangeren nahmen dauerhaft *Prednisolon* ein. Die Schubrate entsprach etwa dem Gesamtkollektiv. Auch laut der Literatur verhindert die prophylaktische Einnahme von Prednisolon in der Schwangerschaft Schübe nicht [27, 161] und sollte deshalb nicht generell empfohlen werden. Die Raten von Aborten und Frühgeburten waren nur minimal erhöht und von NLE- und SGA-Kindern erniedrigt. Die Größe der Kinder entsprach etwa der des Gesamtkollektivs. Im vorliegenden Kollektiv hatte Prednisolon somit keinen negativen Einfluss auf das Wachstum der Kinder.

Studien haben gezeigt, dass Prednisolon die Rate an Lebendgeburten bei SLE-Patientinnen verbessert [1], aber zu mehr Frühgeburten bei Patientinnen mit SLE [1, 31] und APL-AK [50] führt. Frühgeburten bei SLE waren dabei meist mit einem vorzeitigen Blasensprung oder Präeklampsie assoziiert [50] und ihr Auftreten hing von der Prednisolon-Dosis ab [114]. Laut Chakravarty et al. begünstigt Prednison zudem einen vorzeitigen Blasensprung [31], Johnson et al. widersprachen dem [102]. Auch im vorliegenden Kollektiv fällt auf, dass 93% der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung in der Schwangerschaft Prednisolon eingenommen hatten. Da jedoch schwere Komplikationen nicht bedeutend häufiger auftraten, befürworten die vorliegenden Ergebnisse eine Therapie mit Prednisolon als Mittel der Wahl bei einer Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft.

Ungefähr 30% der Schwangeren (alle aus der Gruppe Kollagenosen) erhielten während der Schwangerschaft dauerhaft *HCQ*. Ihre Schubrate war im Vergleich zum Gesamtkollektiv deutlich erniedrigt (18% vs. 43%). Die Häufigkeit von Aborten und Frühgeburten war ebenfalls vermindert, von SGA-/IUGR-Kindern jedoch erhöht. Auch andere Studien fanden, dass HCQ die Aktivität des SLE in der Schwangerschaft vermindert ohne dabei dem Kind zu schaden [49] oder die Raten an Fehlgeburten zu erhöhen [44, 49]. Schübe waren bei Frauen häufiger,

die HCQ abgesetzt hatten, deshalb sollte eine erfolgreiche Therapie mit HCQ in der Schwangerschaft nicht beendet werden [44, 185].

Eine Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft mit HCQ hatte in Studien zudem einen protektiven Effekt gegen einen CHB [98, 187]. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Aussagen der Literatur. Keine der 3 Frauen, die ein Kind mit CHB zur Welt brachten, hatte HCQ eingenommen. Bei allen waren SSA-AK und bei 2 von ihnen SSB-AK nachweisbar. Umgekehrt kam es bei keiner der 27 mit HCQ behandelten Schwangeren (davon 15 mit SSA- und SSB-AK, 5 mit SSA-AK und eine mit SSB-AK) zu einem CHB des Kindes.

Mit *Azathioprin* bzw. *Ciclosporin* behandelte Patientinnen hatten vermehrt Schübe und Frühgeburten. Die Literatur fand ebenfalls häufiger Frühgeburten sowie ein erniedrigtes Geburtsgewicht bei mit Azathioprin [83] bzw. Ciclosporin [8] behandelten Schwangeren.

In der Studie von Nielsen et al. waren Fehlgeburten bei Einnahme von *NSAR* leicht erhöht [143]. Bei den vorliegenden Patientinnen mit zusätzlicher *NSAR*-Therapie waren die Schubhäufigkeit und Abortrate erhöht, Frühgeburten und Wachstumseinschränkungen dagegen seltener. Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch nicht direkt übertragbar, da *NSAR* nur bei einem kleinen Kollektiv zur Ergänzung der Therapie eingenommen wurden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen sicher für Mutter und Kind ist – eine spezialisierte Betreuung vorausgesetzt. Über die Betreuung an einem spezialisierten Zentrum konnten im Vergleich zur Literatur sehr niedrige Raten an Aborten, Frühgeburten und Wachstumseinschränkungen sowie eine Müttersterblichkeit von Null erzielt werden. Vor allem schwere Schübe in der Schwangerschaft waren jedoch mit einem schlechten Gesamtergebnis assoziiert. Deshalb sollte insbesondere allen Patientinnen mit Kollagenosen und Vaskulitiden möglichst vor Eintritt einer Schwangerschaft die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur Beratung und Planung angeboten werden.

Die große Zufriedenheit (100%) der Schwangeren mit der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen spricht ebenfalls für deren Erfolg. Des Weiteren weist der hohe Anteil an Patientinnen, die vor der Schwangerschaft Bedenken hatten (66%), auf die Notwendigkeit einer Beratung hin. Hierfür sind weitere Informationen wie die hier vorliegenden unentbehrlich.

## 5. Zusammenfassung

Viele rheumatische Erkrankungen betreffen Frauen im gebärfähigen Alter. Patientinnen mit einer rheumatischen Grunderkrankung gelten als Risikoschwangere und diejenigen mit Kollagenosen und Vaskulitiden (insbesondere Takayasu-Arteriitis) als Hochrisikopatientinnen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Gesamtergebnis von betroffenen Schwangeren und ihren Kindern untersucht.

Dazu wurden die Daten von 74 Schwangerschaften bei 60 Patientinnen ausgewertet, die in der rheumatologischen Risikoschwangerensprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen betreut wurden und im Zeitraum von 09/2004 bis 01/2013 ein oder mehrere Kinder zur Welt brachten oder zum Zeitpunkt der Datenanalyse in der Risikoschwangerensprechstunde behandelt wurden.

In 60 Schwangerschaften (81,1%) lag eine Kollagenose vor. Darunter fand sich 45-mal (75%) ein Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), 6-mal (10%) ein Sjögren-Syndrom, 2-mal (3,3%) ein Sharp-Syndrom, 2-mal (3,3%) eine Dermatomyositis, einmal (1,7%) ein Jo-1-Syndrom, 3-mal (5%) eine undifferenzierte Kollagenose, einmal (1,7%) ein primäres Antiphospholipid-Syndrom (APS) und 9-mal (15%) ein sekundäres APS bei SLE. 6 Schwangerschaften (8,1%) traten bei Vaskulitiden auf, davon 4 bei Takayasu-Arteriitis (66,7%) und 2 bei Morbus Behçet (33,3%). In 5 Schwangerschaften (6,8%) fand sich eine rheumatoide Arthritis (RA) und 3-mal (4,1%) eine angeborene Immundefizienz (CVID)-Erkrankung.

Das mediane Alter der Patientinnen bei Geburt betrug 31 (17–45) Jahre. 25,7% der Schwangerschaften war bereits mindestens ein Abort vorausgegangen. 86,5% der Schwangeren befanden sich zum Zeitpunkt der Konzeption in kompletter Remission.

Insgesamt kam es in 43,2% aller Schwangerschaften zu einem Schub der Erkrankung, dieser verlief bei 10,8% mild, bei 12,2% moderat und bei 20,3% schwer. In der Gruppe Kollagenosen waren 43,3% der Schwangerschaften von einem Schub betroffen, am häufigsten diejenigen mit sekundärem APS (55,6%). Bei den Vaskulitiden hatten 66,7% der Schwangeren einen Schub, bei rheumatoider Arthritis 20% und bei CVID 33,3%. Die Schubhäufigkeit war er-

höht im Fall einer aktiven Erkrankung bei Konzeption, einer ungeplanten Schwangerschaft und eines Komplementverbrauchs in der Schwangerschaft bei Kollagenosen.

Es traten folgende mütterliche Komplikationen auf: vorzeitiger Blasensprung (20,3%), vorzeitige Wehentätigkeit (4,1%), Gestationsdiabetes (4,1%), Infekte bzw. Wochenbettfieber (4,1%), An-/ Oligohydramnion (2,7%), Plazenta praevia (2,7%), verstärkte postpartale Blutungen (2,7%), Plazentainsuffizienz (2,7%), Präeklampsie/ HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) (1,4%), Gestose (1,4%), Zervixinsuffizienz (1,4%), Uterusatonie (1,4%) und Uterusruptur (1,4%). Keine der Schwangeren starb.

Die Gesamtzahl der Kinder betrug 76. 4-mal (5,3%) kam es zu einem Abort (8.–22. SSW; alle bei Kollagenosen). Die Abortrate war erhöht bei Kindern von Schwangeren mit einem Schub, SSA-AK, SSB-AK und APL-AK.

72,3% der Kinder (n=65) kamen zeitgerecht zur Welt. Frühgeburten geschahen im Vergleich zur Normalbevölkerung überdurchschnittlich häufig (27,7%), insbesondere bei Kindern von Müttern mit Krankheitsaktivität bei der Konzeption, Schub in der Schwangerschaft, APS, APL-AK, SSA-AK oder Komplementverbrauch bei Kollagenosen. 57% der Kinder (n=62) wurden per Sectio geboren.

23,3% (n=60) waren SGA/IUGR (small for gestational age/intrauterine growth restriction). Das Risiko eines Kindes war hierfür besonders hoch bei Müttern mit vorausgegangenem Abort, APS, APL-AK, SSA-AK, SSB-AK und Kollagenosepatientinnen mit Komplementverbrauch.

Der 1-Minuten-APGAR-Wert lag bei 8,5% der Neugeborenen (n=59) unter 7 (alle bei Kollagenosen). Nach der 5. Minute betrug der Wert bei allen Kindern jedoch mindestens 7. Die vorliegende Studie bezog erstmals auch den Nabelschnurarterien-pH-Wert der Kinder in die Auswertung ein. Dieser war bei 9 Kindern (n=56; 16,1%) aus der Gruppe Kollagenosen kleiner gleich 7,2, jedoch in keinem Fall kleiner als 7,0.

Vier der 76 Kinder (5,3%) litten an einem neonatalen Lupus Erythematoses (NLE), davon 3 an einem kongenitalen Herzblock (CHB; AV-Block Grad III). Keine der Mütter hatte Hydroxychloroquin (HCQ) eingenommen. Dies bestätigt dessen angenommene protektive Wirkung gegen einen CHB. Außerdem wie-

sen alle 3 Mütter (100%) SSA-AK und 2 Mütter (66,7%) SSB-AK auf. Umgekehrt gebären 7,7% der Schwangeren mit SSA-AK bzw. 8,3% derjenigen mit SSB-AK ein Kind mit CHB. Daher ist beim Vorliegen dieser Antikörper weiterhin eine engmaschige Überwachung der Schwangeren und des fetalen Herzens zu empfehlen. Das NLE-Risiko des Kindes war zudem erhöht bei Müttern mit Schub in der Schwangerschaft oder Komplementverbrauch bei Kollagenosen. Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme der Mutter wurden bei den Kindern keine Fehlbildungen beobachtet. Vor allem bei Einnahme von HCQ war die Schubhäufigkeit deutlich vermindert (18,2%). Eine Antikoagulation schien insbesondere bei Nachweis von APL-AK und Aborten in der Vorgeschichte von Vorteil.

Die Komplementdiagnostik ließ sich als Verlaufsparemeter nutzen und ist daher zu Beginn und während der Schwangerschaft zu empfehlen.

Die Ergebnisse zeigten somit, dass durch eine gute Vorbereitung und engmaschige Betreuung während der Schwangerschaft an einem spezialisierten Zentrum auch Risikopatientinnen mit rheumatischen Erkrankungen in den meisten Fällen eine Schwangerschaft erfolgreich durchlaufen.

## 6. Anhang

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

1. **Bitten teilen Sie uns das exakte Geburtsdatum Ihres Kindes mit:**  
\_\_\_\_\_
2. **Welches Geschlecht hat Ihr Kind?**  
 weiblich                       männlich
3. **Wann war der errechnete Geburtstermin?** \_\_\_\_\_
4. **In welcher Schwangerschaftswoche kam Ihr Kind zur Welt?** \_\_\_\_\_ **SSW.**
5. **War es eine geplante Schwangerschaft?**  
 geplant                       ungeplant
6. **Hatten Sie sich vorab bezüglich der Erkrankung und der Risiken beraten lassen?**                       Nein  
 Ja, am UKT                       Ja, anderswo: \_\_\_\_\_
7. **Die wievielte Schwangerschaft war es?** \_\_\_\_\_
8. **Hatten Sie Fehlgeburten?**  Nein  Ja; wieviele? \_\_\_\_\_
9. **Hatten Sie Bedenken/Angst vor einer Schwangerschaft bzw. den möglichen Komplikationen aufgrund Ihrer Erkrankung?**  
 Nein                       Ja; welche?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
10. **Wo kam Ihr Kind zur Welt?**  
 Zu Hause                       In einem Geburtshaus  
 In einem kleineren Krankenhaus  
 In einem spezialisierten Zentrum wie der Uniklinik Tübingen  
 Sonstiges: \_\_\_\_\_
11. **Wie kam Ihr Kind zur Welt?**  
 Spontane Entbindung                       Saugglocke  
 Zange                       Geplanter Kaiserschnitt  
 Not-Kaiserschnitt
12. **Wie viel wog Ihr Kind bei Geburt?** \_\_\_\_\_ **Gramm**
13. **Wie groß war Ihr Kind bei Geburt?** \_\_\_\_\_ **cm**
14. **Wie war der APGAR (Mutterpass; 3 Zahlen):** \_\_\_\_\_

15. **Wie war der pH Wert (Mutterpass):** \_\_\_\_\_
16. **Gab es Komplikationen bei Ihnen während der Schwangerschaft?**  
(z. B. Anstieg der Leberwerte, Schwangerschaftsvergiftung, Eklampsie, Blutdruckentgleisungen ...)  
 Nein  Ja, welche?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
17. **Gab es Komplikationen bei Ihrem Kind nach der Geburt?**  
 Nein  Ja, welche?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
18. **Fanden sich Hautauffälligkeiten kurz nach der Geburt?**  
 Nein  Ja, welche?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
19. **Stillen Sie oder haben Sie gestillt?**  
 Ja  Nein; warum?  
 Hat nicht geklappt  
 Angst vor Nebenwirkung der Medikamente  
 Sonstiges:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
20. **Waren Sie zufrieden mit der Betreuung während der Schwangerschaft?**  
 Ja  Nein; warum?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
21. **Haben Sie Verbesserungsvorschläge?**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## 7. Literaturangaben

1. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus* 2010,**19**:1665-1673.
2. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006,**45**:187-191.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010,**62**:2569-2581.
4. Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1982,**9**:239-246.
5. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953,**32**:260-267.
6. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011 16/1 – Geburtshilfe. [www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html](http://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html) (20.07.2013).
7. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003,**349**:1526-1533.
8. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994,**57**:502-506.
9. Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB, Nishikai M, Reichlin M. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. *J Rheumatol* 1981,**8**:925-930.
10. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999,**42**:1219-1227.
11. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012,**141**:e691S-736S.

12. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010,**146**:26-30.
13. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2009,**68**:1794-1795.
14. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965,**44**:187-231.
15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975,**292**:344-347.
16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975,**292**:403-407.
17. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001,**28**:355-359.
18. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007,**27**:497-502.
19. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, Pisoni MP, Solerte L, Muscara M, Lojcono A, Motta M, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Tombini V, Cimaz R, Gambari PF, Meroni PL, Canesi B, Tincani A. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002,**11**:716-721.
20. Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M, Stein JI, Montella S, Michaelsson M, Buyon J. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus* 2003,**12**:427-435.
21. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990,**56**:239-248.
22. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002,**41**:246-252.
23. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999,**42**:899-909.
24. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998,**31**:1658-1666.
25. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006,**24**:305-308.

26. Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fabregues F, Cervera R, Puerto B, Balasch J. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001,**46**:274-279.
27. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999,**83**:137-142.
28. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009,**36**:635-641.
29. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003,**82**:299-308.
30. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002,**46**:1019-1027.
31. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005,**192**:1897-1904.
32. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011,**117**:1499-1506.
33. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006,**54**:899-907.
34. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003,**30**:241-246.
35. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Luo YJ, Jin S, Jones KL. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010,**62**:1494-1503.
36. Chung L, Flyckt RL, Colon I, Shah AA, Druzin M, Chakravarty EF. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006,**15**:595-599.

37. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003,**142**:678-683.
38. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005,**32**:1709-1712.
39. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003,**30**:2127-2132.
40. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2007,**9**:219-225.
41. CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994,**343**:619-629.
42. Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC, Chow SC, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera RF, Davis JC, Jr., McCune WJ, Ytterberg SR, St Clair EW, Allen NB, Specks U, Stone JH. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011,**63**:1777-1781.
43. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008,**199**:127 e121-126.
44. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006,**54**:3640-3647.
45. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011,**38**:1012-1016.
46. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005,**52**:514-521.
47. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006,**107**:293-299.
48. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002,**41**:643-650.
49. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, Vauthier D, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003,**48**:3207-3211.
50. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative

- randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992,**166**:1318-1323.
51. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999,**92**:34-48.
  52. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009,**36**:1195-1199.
  53. de Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine Use During Pregnancy: Unexpected Intrauterine Exposure to Metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006,**101**:1390-1392.
  54. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008,**59**:1241-1248.
  55. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009,**60**:3196-3206.
  56. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011,**32**:93-97.
  57. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002,**46**:625-631.
  58. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001,**97**:29-34.
  59. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol* 2009,**38**:375-380.
  60. Fachinformation Actemra®. Stand: November 2013. Zulassungsnummer 58868 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/58868> (08.02.2014).
  61. Fachinformation Aspirin®. Stand: April 2007. Zulassungsnummer 8537, 36746, 49526, 57673 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/36746> (08.02.2014).
  62. Fachinformation Benlysta®. Stand: Januar 2014. Zulassungsnummer 61532 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/61532> (08.02.2014).
  63. Fachinformation Clexane®/- multi. Stand: Juli 2013. Zulassungsnummer 49456, 54297 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/49456> (11.4.2014).

64. Fachinformation Endoxan®. Stand: Mai 2011. Zulassungsnummer 25441, 25442 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/25441> (08.02.2014).
65. Fachinformation Ibuprofen Sandoz®. Stand: Juni 2011. Zulassungsnummer 48164 (Swissmedic). <http://i.oddb.org/de/mobile/fachinfo/reg/48164> (08.02.2014).
66. Fachinformation Imurek®. Stand: Dezember 2012. Zulassungsnummer 31887, 38047 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/31887> (08.02.2014).
67. Fachinformation Leflunomid-Mepha® 10/20/100 Lactab. Stand: Januar 2012. Zulassungsnummer 62222 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/62222> (27.05.2013).
68. Fachinformation Liquemin®. Stand: Januar 2006. Zulassungsnummer 15159, 38847 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/15159> (11.4.2014).
69. Fachinformation Methotrexat Sandoz® Tabletten. Stand: Februar 2011. Zulassungsnummer 58370 (Swissmedic). <http://i.ch.oddb.org/de/mobile/fachinfo/reg/58370> (08.02.2014).
70. Fachinformation Mycophenolat Mofetil-Teva®. Stand: Mai 2013. Zulassungsnummer 61429, 61430 (Swissmedic). <http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/61429> (08.02.2014).
71. Fachinformation Orencia®. Stand Januar 2013. Zulassungsnummer 57769, 62141 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/57769> (03.12.2014).
72. Fachinformation Salazopyrin®. Stand: Juni 2012. Zulassungsnummer 15303, 34504 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/15303> (08.02.2014).
73. Fachinformation Xarelto®. Stand: Februar 2014. Zulassungsnummer 58728 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/58728> (12.4.2014).
74. Fachinformation Hydroxychloroquine Zentiva®. Stand August 2012. Zulassungsnummer 62215 (Swissmedic). <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/62215> (08.02.2014).
75. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008,**117**:485-493.
76. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009,**103**:1102-1106.
77. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, Cumiskey K, Dooley MA, Foley J, Graves C, Hendershott C, Kates R, Komissarova EV, Miller M, Pare E, Phoon CK, Prosen T, Reisner D,

- Ruderman E, Samuels P, Yu JK, Kim MY, Buyon JP. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010,**62**:1138-1146.
78. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006,**91**:1426-1427.
  79. Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, Hishikawa A, Muranaka RI, Kaneto M, Nakamura K, Kato I. Teratogenicity study of the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice. *Reprod Toxicol* 2007,**24**:310-316.
  80. Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, Seale A, Thomas M, Dennes W, Taylor MJ, Kulinskaya E, Wimalasundera R. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. *Heart* 2007,**93**:1454-1460.
  81. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000,**39**:1014-1019.
  82. Goldaber KG, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991,**78**:1103-1107.
  83. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, Malm H, Reuvers-Lodewijks ME, Rost van Tonningen-van Driel MM, Arnon J, Ornoy A, Clementi M, Di Gianantonio E, Koren G, Braunstein R, Berkovitch M. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007,**79**:696-701.
  84. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011,**70**:1047-1051.
  85. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum* 1984,**27**:291-294.
  86. Haugen AJ, Peen E, Hulthen B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, Haga HJ. Estimation of the prevalence of primary Sjogren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol* 2008,**37**:30-34.
  87. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, Murashima A, Ito Y, Sago H. Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol* 2009,**30**:35-40.
  88. Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000,**59**:141-142.
  89. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993,**86**:31-42.

90. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* 2000,**343**:1608-1614.
91. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012,**206**:228 e221-228.
92. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976,**295**:530-533.
93. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997,**40**:1725.
94. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012,**158A**:588-596.
95. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983,**287**:1088-1089.
96. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. 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**:1612-1617.
97. Ishikawa K, Matsuura S. Occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) and pregnancy. Clinical course and management of 33 pregnancies and deliveries. *Am J Cardiol* 1982,**50**:1293-1300.
98. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, Friedman D, Llanos C, Piette JC, Buyon JP. 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**:76-82.
99. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behcet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005,**84**:939-944.
100. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011,**63**:1517-1521.
101. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994,**37**:187-192.
102. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995,**86**:396-399.
103. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009,**84**:16-22.
104. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T, Teramo K, Friman C. Fetal outcome in lupus pregnancy: a

- retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993,**2**:125-131.
105. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995,**13**:65-71.
  106. Julkunen H, Miettinen A, Walle TK, Chan EK, Eronen M. Autoimmune response in mothers of children with congenital and postnatally diagnosed isolated heart block: a population based study. *J Rheumatol* 2004,**31**:183-189.
  107. Kanoh H, Izumi T, Seishima M, Nojiri M, Ichiki Y, Kitajima Y. A case of dermatomyositis that developed after delivery: the involvement of pregnancy in the induction of dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1999,**141**:897-900.
  108. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004,**99**:2385-2392.
  109. Kaufman RL, Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982,**9**:549-555.
  110. Kay A, Bach F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 1965,**24**:169-173.
  111. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004,**72**:292-295.
  112. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988,**72**:462-464.
  113. Klauninger R, Skog A, Horvath L, Winqvist O, Edner A, Bremme K, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Serologic follow-up of children born to mothers with Ro/SSA autoantibodies. *Lupus* 2009,**18**:792-798.
  114. Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, Kato EH, Ebina Y, Sakuragi N, Kobashi G, Tsutsumi A, Fujimoto S. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 1999,**42**:153-159.
  115. Kurecova B, Janku P, Litzman J. [Common variable immunodeficiency in pregnancy (set of case reports)]. *Ceska Gynekol* 2009,**74**:197-201.
  116. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996,**35**:402-407.
  117. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009,**36**:279-287.
  118. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffler E, Schmalzing M, Fehm T, Kitter I. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011,**20**:1193-1197.

119. Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Bletry O, Darbois Y, Godeau P, Piette JC. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997,**36**:772-777.
120. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *QJM* 1994,**87**:721-729.
121. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle DS, Gran JT. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus* 2012.
122. Li J, Yao HW, Jin Y, Zhang YF, Li CY, Li YH, Xu SY. Pharmacokinetics of leflunomide in Chinese healthy volunteers. *Acta Pharmacol Sin* 2002,**23**:551-555.
123. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995,**25**:184-192.
124. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989,**32**:665-670.
125. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter TF, Sammaritano L, Stephenson MD, Buyon J, Salmon JE. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2012,**64**:2311-2318.
126. Malek A, Sager R, Zakher A, Schneider H. Transport of immunoglobulin G and its subclasses across the in vitro-perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1995,**173**:760-767.
127. Mandal D, Mandal S, Dattaray C, Banerjee D, Ghosh P, Ghosh A, Panja M. Takayasu arteritis in pregnancy: an analysis from eastern India. *Arch Gynecol Obstet* 2012,**285**:567-571.
128. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990,**77**:1019-1038.
129. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983,**304**:177-179.
130. Matsumura A, Moriwaki R, Numano F. Pregnancy in Takayasu arteritis from the view of internal medicine. *Heart Vessels Suppl* 1992,**7**:120-124.
131. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, Giorgi L, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2009,**48**:246-249.
132. Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1987,**14**:252-258.
133. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 2000,**39**:880-882.
134. Mintz G. Dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1989,**15**:375-382.

135. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986,**13**:732-739.
136. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006,**4**:295-306.
137. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, Feldberg D, Bar J. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005,**14**:145-151.
138. Mont'Alverne AR, Pereira RM, Yamakami LY, Viana VS, Baracat EC, Bonfa E, Silva CA. Reduced ovarian reserve in patients with takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2014,**41**:2055-2059.
139. Mont'Alverne AR, Yamakami LY, Goncalves CR, Baracat EC, Bonfa E, Silva CA. Diminished ovarian reserve in Behcet's disease patients. *Clin Rheumatol* 2014.
140. Motta M, Boffa MC, Tincani A, Avcin T, De Carolis S, Lachassinne E. Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary data from the European neonatal registry. *Lupus* 2012,**21**:761-763.
141. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000,**137**:674-680.
142. Niebyl JR, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JC, Egner PG. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980,**136**:1014-1019.
143. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001,**322**:266-270.
144. Nili F, McLeod L, O'Connell C, Sutton E, McMillan D. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study. *J Obstet Gynaecol Can* 2013,**35**:323-328.
145. Nili F, McLeod L, O'Connell C, Sutton E, McMillan D. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. *J Neonatal Perinatal Med* 2013,**6**:225-230.
146. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, Ekblom A, Sorensen HT, Stephansson O. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010,**268**:329-337.
147. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001,**15**:483-486.
148. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000,**320**:1708-1712.

149. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;**87**:489-493.
150. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;**62**:385-392.
151. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993;**20**:650-656.
152. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:1538-1545.
153. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:2677-2686.
154. Porter C, Kopotsha T, Smith BJ, Nesbitt AM, Urbaniak SJ, Armstrong-Fisher SS. W1208 No Significant Transfer of Certolizumab Pegol Compared With IgG in the Perfused Human Placenta In Vitro. *Gastroenterology* 2010;**138**:S-674.
155. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;**25**:1526-1530.
156. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;**314**:253-257.
157. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:2741-2749.
158. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, Elchalal U. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009;**119**:1867-1872.
159. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from

- the German vasculitis register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2005,**53**:93-99.
160. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, Botta A, Salvi S, Nuzzo M, Rovere-Querini P, Canti V, Mosca M, Mitic G, Bertero MT, Pengo V, Boffa MC, Tincani A. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011,**50**:1684-1689.
  161. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996,**35**:133-138.
  162. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988,**8**:479-485.
  163. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2010,**93**:2441-2443.
  164. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997,**349**:553-558.
  165. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006,**95**:949-957.
  166. Scola RH, Werneck LC, Prevedello DM, Toderke EL, Iwamoto FM. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000,**58**:789-799.
  167. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH. Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine. *J Clin Invest* 1978,**61**:221-224.
  168. Serrano F, Nogueira I, Borges A, Branco J. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. *Acta Reumatol Port* 2009,**34**:492-497.
  169. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000,**75 Suppl 1**:S159-162.
  170. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972,**52**:148-159.
  171. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiodt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert

- consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012,**64**:475-487.
172. Shinjo SK, Levy-Neto M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2010,**50**:492-500.
  173. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of Cancer in Patients with Dermatomyositis or Polymyositis. *New England Journal of Medicine* 1992,**326**:363-367.
  174. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992,**35**:152-155.
  175. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2003,**42**:1168-1172.
  176. Silverman E, Mamula M, Hardin JA, Laxer R. Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991,**18**:120-124.
  177. Statistisches Bundesamt: Durchschnittliches Alter der Mutter bei Geburt des Kindes 2012 (biologische Geburtenfolge) nach Bundesländern. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html> (17.12.2014).
  178. Statistisches Bundesamt: Krankenhausentbindungen 2011. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/10/PD12\\_365\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/10/PD12_365_231.html) (29.06.2013).
  179. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S, Boura P, Sfetsios T, Settas L, Katsounaros M, Papadopoulou D, Giamalis P, Dombros N, Chatzistilianou M, Garyfallos A. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011,**20**:1090-1094.
  180. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, Domsic R, Ascherman DP. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007,**56**:3125-3131.
  181. Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, Uchiyama M, Moriuchi J, Arimori S. Sjogren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med* 1991,**16**:83-88.
  182. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982,**25**:1271-1277.
  183. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000,**93**:523-530.
  184. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjogren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2011,**40**:547-551.

185. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991,**324**:150-154.
186. Totgeborene und in den ersten 7 Lebenstagen Gestorbene. (Primärquelle: Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung, Statistisches Bundesamt). <http://www.gbe-bund.de> (Stichwortsuche: Totgeburt, Tabellen) (29.06.2013).
187. Tunks RD, Clowse MEB, Miller SG, Brancazio LR, Barker PCA. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2012.
188. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001,**76**:957-961.
189. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993,**36**:1392-1397.
190. van Overmeire B, Brus F, van Acker KJ, van der Auwera JC, Schasfoort M, Elzenga NJ, Okken A. Aspirin versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1995,**38**:886-891.
191. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002,**17**:3065-3071.
192. Vancsa A, Ponyi A, Constantin T, Zeher M, Danko K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int* 2007,**27**:435-439.
193. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997,**177**:256-259; discussion 259-261.
194. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011,**70**:823-826.
195. Vesel S, Mazic U, Blejec T, Podnar T. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment. *Arthritis Rheum* 2004,**50**:2223-2226.
196. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassin SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002,**61**:554-558.
197. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996,**56**:550-558.
198. Wacker-Gussmann A, Paulsen H, Stingl K, Braendle J, Goelz R, Henes J. Atrioventricular conduction delay in the second trimester measured by fetal magnetocardiography. *J Immunol Res* 2014,**2014**:753953.

199. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis* 2010,**69**:332-336.
200. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg B-Y, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology* 2011,**50**:1162-1167.
201. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994,**120**:544-551.
202. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002,**99**:1544-1551.
203. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FIR. Cyclophosphamide-Induced Ovarian Failure. *New England Journal of Medicine* 1973,**289**:1159-1162.
204. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis & Rheumatism* 2000,**43**:414-419.
205. Wolff F, Berg R, Bolte A. [Clinical study of the labour inhibiting effects and side effects of acetylsalicylic acid (ASA) (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981,**41**:96-100.
206. Yamakami L, Serafini P, de Araujo D, Bonfa E, Leon E, Baracat E, Silva C. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014,**23**:862-867.
207. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014,**27**:733-736.
208. Zhao H, Cuneo BF, Strasburger JF, Huhta JC, Gotteiner NL, Wakai RT. Electrophysiological characteristics of fetal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2008,**51**:77-84.

## **8. Erklärung zum Eigenanteil**

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Dr. Jörg Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Henes.

Die Erfassung und statistischen Auswertung der Daten erfolgte nach Anleitung durch Herrn Dr. Henes durch mich.

Frau Prof. Dr. Ina Kötter und Frau Dr. Melanie Henes haben das Manuskript korrigiert.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Frau Professor Dr. Ina Kötter, die durch ihre Vorlesungen mein Interesse für die Rheumatologie erst geweckt hat, für die Übernahme der Betreuung und die konstruktiven Hinweise.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jörg Henes für die ausgezeichnete, freundschaftliche und geduldige Betreuung bei dieser Dissertation sowie für die Korrekturen.

Frau Dr. Melanie Henes danke ich für die Durchsicht des Manuskripts und die Verbesserungsvorschläge.

Bei den Mitarbeitern der Rheumaambulanz bedanke ich mich für ihre Hilfsbereitschaft.

Als letztes möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung weder diese Arbeit noch das Medizinstudium selbst möglich gewesen wären.