

Schwangerschaft bei rheumatischen Patientinnen

Erkrankungen und medikamentöse Therapien

Prof. Dr. med. Monika Østensen

In der Schweiz leiden rund 45 000 Frauen im fertilen Alter an entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Auch für den Spezialisten ist mitunter unklar, ob einer Frau mit einer rheumatischen Erkrankung zur Schwangerschaft geraten oder ob ihr abgeraten werden soll und welche Medika-

mente während der Schwangerschaft eingenommen werden können. Im Folgenden wird ein Überblick ausgewählter rheumatischer Erkrankungen im Hinblick auf den Schwangerschaftsverlauf gegeben und dabei die Pharmakotherapie erläutert.

Zu den inflammatorischen rheumatischen Krankheiten zählen die rheumatoide Arthritis, die Kollagenosen/Konnectividen, die Spondarthropathien und die infektassoziierten reaktiven Arthritiden. Häufig beginnen diese Krankheiten ab dem dritten Lebensjahrzehnt, teilweise aber auch früher, und betreffen damit Frauen im fertilen Alter.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Krankheit unbekannter Ätiologie, die gekennzeichnet ist durch eine symmetrische Polyarthrit der kleinen und mittelgrossen Gelenke. Subkutane Knötchen, der positive Nachweis von Rheumafaktoren im Blut sowie radiologisch nachweisbare Läsionen in Form einer gelenknahen Osteopenie und Usuren sind weitere, charakteristische Befunde. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter beginnen, tritt aber bevorzugt zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt auf. Frauen erkranken dreimal häufiger als Männer.

Philipp Hench beschrieb als einer der Ersten die oft schlagende Besserung der RA während einer Schwangerschaft. Seine Beobachtungen wurden im Rahmen weiterer Studien bestätigt: Retrospektive und prospektive Studien zeigten bei 75 Prozent der Patientinnen eine Besserung der Symptome. Meist tritt die Besserung der Arthritis bereits im ersten Trimester der Schwangerschaft auf und hält sich im weiteren Schwangerschafts-

verlauf. Eine komplette Remission aller Krankheitssymptome ist allerdings viel seltener, in den meisten Studien tritt sie nur bei einem Drittel der Patientinnen ein. Erfährt eine Patientin in einer Schwangerschaft eine deutliche Besserung, ist dies meist auch in den nachfolgenden Schwangerschaften der Fall (1). In den ersten drei bis sechs Monaten nach einer Entbindung kommt es bei 60 bis 90 Prozent der Patientinnen zu einem Aufflammen der Arthritis, und dies unabhängig von der Rückkehr der Menstruation oder der Dauer der Stillzeit. Eine RA erhöht weder das Risiko für Fehlgeburten oder Frühgeburten, noch beeinflusst sie negativ das Geburtsgewicht des Kindes. Auch einer vaginalen Entbindung steht nichts im Weg. Patientinnen mit RA bedürfen in der Regel keiner engmaschigen Kontrolle während der Schwangerschaft, aber sie sollten in den

ersten sechs Monaten nach der Geburt regelmässig kontrolliert werden, um einen Schub frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Für die *medikamentöse Therapie* stehen unterschiedliche Substanzgruppen zur Verfügung, die hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Embryogenese und den weiteren Schwangerschaftsverlauf unterschiedlich bewertet werden müssen (vgl. *Tabelle 1* und *4*). Die wesentlichen Präparate sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Basistherapeutika, Kortikosteroide, Immunsuppressiva/Zytostatika und neuerdings «Biologicals» wie TNF-Hemmer. Sie werden im letzten Abschnitt besprochen.

Spondylitis ankylosans

Im Durchschnitt beginnt eine Spondylitis ankylosans (AS) zwischen dem 15. und

Tabelle 1: Rheuma und Schwangerschaft

Krankheit	Verlauf in der Schwangerschaft	Therapie während der Schwangerschaft
Rheumatoide Arthritis	Besserung	Erforderlich bei 10–20%: NSAR, niedrig dosiertes Prednisolon, Basistherapeutika
Spondylitis ankylosans	Aktiv/Schub	Häufig erforderlich: NSAR bis zur 32. Schwangerschaftswoche
Systemischer Lupus erythematoses	Aktiv/Schub	Fortsetzen der immunsuppressiven Therapie, Schub mit Prednisolon behandeln
Systemische Sklerose	Keine Änderung	Symptomatisch nach Organsymptom
Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis	Besserung	Wie bei RA falls aktive Arthritis

Schwangerschaft bei rheumatischen Patientinnen

35. Lebensjahr. Eine oder mehrere Schwangerschaften ereignen sich daher häufig während des Krankheitsverlaufs. Im Gegensatz zur RA bleiben die Symptome einer AS während einer Schwangerschaft meist aktiv und bedürfen besonders im ersten und zweiten Trimester häufig der medikamentösen Behandlung(2). Zu diesem Zeitpunkt kann es auch zu Arthritis in einem peripheren Gelenk oder einer akuten anterioren Uveitis kommen. Für etwa 60 Prozent der Patientinnen ändert sich der Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft nicht wesentlich. Bei zwei Dritteln der Patientinnen nehmen die Symptome im dritten Trimester deutlich ab.

Eine AS beeinträchtigt nicht die Entbindung. Selbst bei aktiver Arthritis oder Ankylose der Iliosakralgelenke ist eine vaginale Entbindung möglich, vorausgesetzt, die Größenverhältnisse zwischen dem Becken und dem Fötus stimmen. Eine AS erhöht nicht das Risiko für eine Präeklampsie oder eine Frühgeburt. Gewöhnlich werden die Kinder zum Termin geboren und haben ein normales Geburtsgewicht. Nach einer Schwangerschaft, etwa vier bis zwölf Wochen postpartal, erfährt die Mehrheit der AS-Patientinnen allerdings vermehrte Krankheitssymptome. Eine internationale Studie mit AS-Patientinnen und 936 Schwangerschaften insgesamt zeigte, dass eine anteriore Uveitis und eine periphere Arthritis zwei- bis dreimal häufiger nach einer Schwangerschaft auftreten. Bislang ist aber noch unklar, ob eine Schwangerschaft die Langzeitprognose einer AS beeinflusst.

Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) tritt fast ausschliesslich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf (Verhältnis Frauen und Männer = 10:1). Der SLE ist eine schubweise verlaufende, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit Befall zahlreicher Organsysteme. Charakteristisch ist der Nachweis antinukleärer Antikörper. Gelenksbeschwerden sind häufig das erste Symptom eines SLE. Das

Tabelle 2: Differenzialdiagnose Lupusnephritis oder Präeklampsie bei schwangeren Patientinnen mit SLE und vorliegender Proteinurie und Hypertonie

Symptom	Präeklampsie	Lupusnephritis
Thrombozyten	Normal/niedrig	Normal/niedrig
Transaminasen	Hoch	Normal/erhöht
Komplement C3, C4	Normal/niedrig	Erniedrigt
Leukopenie	Keine	Vorhanden
Harnsäure	Erhöht	Normal
Hämaturie	Selten	Vorhanden
Zylinder im Urinsediment	Keine	Vorhanden
Anti-dsDNA	Stabil	Anstieg

Tabelle 3: Pharmakotherapie des SLE während der Schwangerschaft

Manifestation	Therapie
Kutane	Lokale oder systemische Kortikosteroide
Arthralgie/Arthritis	NSAR*, Chloroquin, Kortikosteroide
Lupusnephritis	Kortikosteroide, Azathioprin, Antihypertensiva
Antiphospholipidsyndrom	Antikoagulation, Azetylsalizylsäure
Thrombozytopenie	Kortikosteroide

*Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Schmetterlingserythem an Wangen und Nasenrücken mit Aussparung der Nasolabialfalte ist ein charakteristisches Symptom, das bei der Hälfte der Patientinnen in Erscheinung tritt.

Während einer Schwangerschaft besteht das Risiko für einen SLE-Schub. Ist ein SLE zu Beginn der Schwangerschaft inaktiv, besteht ein 7- bis 33-prozentiges Risiko, ist die Krankheit aktiv, steigt das Risiko bis auf 67 Prozent an (3, 4). Dabei ist allerdings umstritten, ob ein Schub häufiger während einer Schwangerschaft auftritt. Von neun kontrollierten prospektiven Studien fanden fünf ein gehäuftes Auftreten eines Schubes während der Schwangerschaft. Schübe während einer Schwangerschaft sind allerdings nicht schwerer als vor oder nach dieser Zeitspanne, sie können in jedem Schwangerschaftstrimester oder unmittelbar post partum auftreten. Meist betreffen sie die gleichen Organsysteme wie vor der Schwangerschaft und lassen sich bei 75 Prozent der Fälle risikofrei behandeln. Dabei überwiegen Haut- und Gelenk- sowie Allgemeinsymptome. Ernsthafte Komplikationen wie schwere Thrombozytopenie, Lupusnephritis oder

ZNS-Beteiligung treten bei etwa 25 Prozent der Patientinnen auf.

In früheren Jahrzehnten wurde eine Lupusnephritis als Kontraindikation für eine Schwangerschaft betrachtet. Nach abgelaufener Lupusnephritis kann bei normaler Nierenfunktion und normalem Blutdruck bei sorgfältiger Überwachung der Schwangeren meist mit einem unkomplizierten Verlauf gerechnet werden. Heute wird von einer Schwangerschaft nur abgeraten, wenn eine aktive Nierenbeteiligung, ein schwerer Bluthochdruck oder eine stark reduzierte Nierenfunktion besteht. Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei abgelaufener Lupusnephritis für die Entwicklung einer Präeklampsie. Eine Differenzierung zwischen Lupusnephritis und einer Präeklampsie ist mitunter sehr schwierig und muss anhand der Klinik und des Labors erfolgen (vgl. Tabelle 2). Manche Frauen haben beide Krankheitsbilder, die dann behandelt werden müssen.

Prinzipiell sollte eine Lupus schwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingeordnet und die Schwangeren sollten engmaschig kontrolliert werden. Besondere Risiken ergeben sich bei Patientinnen mit positivem Nachweis von Ro- und

Schwangerschaft bei rheumatischen Patientinnen

La-Antikörpern im Blut. Diese werden im Verlauf der Schwangerschaft auf das Kind übertragen und können ein neonatales Lupussyndrom verursachen. Dieses Krankheitsbild tritt allerdings nur bei einem Bruchteil der Kinder mit positivem Antikörpernachweis auf. Ein weiterer Sonderfall sind SLE-Frauen mit so genanntem Antiphospholipidsyndrom, die zu Thrombosen, Fehl- und Frühgeburten neigen. Unter Umständen müssen diese Frauen während der ganzen Schwangerschaft mit Heparin oder Azetylsalizylsäure behandelt werden.

Der SLE kann auch den Fötus negativ beeinflussen. Bei Patientinnen mit SLE wurde ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, intrauterine Wachstumsstörung und Prämaturnität beobachtet. Die Fertilität wird durch SLE dagegen nicht gestört.

Um das Risiko für Mutter und Kind gering zu halten, sollte eine Schwangerschaft gemeinsam mit dem behandelnden Arzt geplant sein. Mindestens sechs Monate vor einer Konzeption sollte die Erkrankung inaktiv sein, eine durchgemachte Nierenbeteiligung sollte sich in kompletter Remission befinden. Für die medikamentöse Behandlung stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung (vgl. *Tabelle 3*), wie auch im letzten Abschnitt besprochen.

Systemische Sklerose

Meistens beginnt eine systemische Sklerose (SS) um das 40. Lebensjahr. Ältere retrospektive Studien beschrieben negative Wirkungen einer Schwangerschaft auf Mutter und Kind, deshalb wurde Frauen mit einer SS meist von einer Schwangerschaft abgeraten. Neue, kontrollierte Studien zeigten, dass es medizinisch keinen Grund gibt, einer Patientin mit SS von einer Schwangerschaft abzuraten, es sei denn, es läge eine pulmonale Hypertension oder eine schwere Nierenbeteiligung vor. Mögliche Risiken für Mutter und Kind sind vermeidbar, wenn die Schwangere wie eine Hochrisikopatientin engmaschig überwacht wird. Fehlgeburten sind bei Patientinnen mit langjähriger Erkrankung oder früher

diffuser Sklerodemie häufiger zu beobachten als bei kurzem Krankheitsverlauf (5).

Die Krankheit selbst wird durch die Schwangerschaft nicht wesentlich beeinflusst, jedoch können vorbestehende Symptome wie ein Ösophagusreflux verstärkt werden. Eine renale Krise tritt nicht gehäuft während einer Schwangerschaft auf.

Andere Gelenkkrankheiten

Einige entzündliche Gelenkkrankheiten sind bisher nur ungenügend im Hinblick auf den Schwangerschaftseinfluss untersucht. Dazu gehören die Psoriasis-Arthritis und die juvenile idiopathische Arthritis.

Die *Psoriasis-Arthritis (PA)* ist eine Oligo- oder Polyarthrit, vergesellschaftet mit

Schwangerschaft verlief meist komplikationsfrei, und die entbundenen Kinder waren gesund und zeigten ein normales Geburtsgewicht. Allerdings kam es auch bei Patientinnen mit PA innerhalb der ersten zehn Wochen postpartal wieder zu einer Zunahme der Symptome (6).

Die *juvenile idiopathische Arthritis (JIA)* ist gekennzeichnet durch einen Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr. Bei 50 bis 70 Prozent der Patienten tritt eine komplette Remission der Symptome im frühen Erwachsenenalter ein. Für Patientinnen, die keinerlei Symptome mehr haben, stellt sich die Frage, ob eine Schwangerschaft die JIA wieder reaktiviert. Zwei retrospektive Untersuchungen zeigten, dass eine Schwangerschaft die Symptome einer JIA der oligo- oder polyartikulären Form nicht reaktiviert. Bei Patientinnen mit noch aktiven Gelenksymptomen zu Beginn einer

Tabelle 4: Basistherapeutika und biologische Substanzen in der Schwangerschaft

Medikament	Fruchtschädigung beschrieben	Kommentar
Hydroxychloroquin Sulfasalazin Azathioprin Cyclosporin	Sporadisch – kausaler Zusammenhang nicht erwiesen	Möglich in allen Abschnitten der Schwangerschaft
Prednison	Anomalien möglich bei hoher Dosierung im 1. Trimester	Niedrig dosiert im 1. Trimester, geeignet zur Schubbehandlung
Methotrexat Cyclophosphamid	Teratogen	Kontraindiziert, vor Schwangerschaft absetzen
Infliximab Etanercept	Unzureichende Daten	Kontraindiziert
Leflunomid	Teratogen	Kontraindiziert, vor Schwangerschaft absetzen

der Schuppenflechte. Sie betrifft Frauen und Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen häufiger betroffen sind. Bei der PA wurden nur 22 Schwangerschaften beschrieben, alle bei Frauen mit der oligoartikulären Form der Krankheit. Bei 18 dieser Schwangerschaften kam es zu einer deutlichen Besserung der Arthritis während der Schwangerschaft, dabei trat achtmal eine komplette Remission auf. Die

Schwangerschaft wurde eine Besserung in etwa 60 Prozent der Fälle und eine Verschlechterung der Symptome in etwa 9 Prozent der Fälle beobachtet (7). Allerdings beeinflusste die Schwangerschaft nicht eine bereits bestehende chronische Uveitis. Ein Aufflammen der Krankheit wurde gehäuft bei den Patientinnen drei bis sechs Monate nach der Geburt beobachtet. Diese Episoden waren aber meist nur vorübergehend.

Schwangerschaft bei rheumatischen Patientinnen

Medikamentöse Behandlung während der Schwangerschaft

Mehrere der entzündlichen und autoimmun rheumatischen Erkrankungen sind aktiv während einer Schwangerschaft und erfordern medikamentöse Behandlung. Ziel der Behandlung ist es, die Krankheit zu kontrollieren, ohne Mutter und Kind zu schaden. Für jedes Medikament muss abgeklärt werden:

- Ist es teratogen?
- Schadet es dem Fötus?
- Wirkt es negativ auf die Schwangerschaft?

Daten aus der Literatur über die gebräuchlichsten Antirheumatika sind im Folgenden zusammengefasst (8).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Klassische Cox-1/Cox-2-Hemmer sind nicht teratogen. Sie hemmen die fötale Prostaglandinsynthese und können zu einer Reduktion der fötalen Urinproduktion oder/und einer Verengung des fötalen Ductus arteriosus führen. Mögliche Nebenwirkungen der neuen, selektiven Cox-2-Hemmer sind nicht oder bisher unzureichend untersucht.

Empfehlung: NSAR sechs bis acht Wochen vor dem Geburtstermin absetzen. Es empfiehlt sich, selektive Cox-2-Hemmer wegen bisher ungenügender Daten zur Schwangerschaft abzusetzen und durch ein klassisches NSAR zu ersetzen.

Kortikosteroide

Es bleibt weiterhin umstritten, ob die Behandlung mit Kortikosteroiden im ersten Trimester das Risiko für die Entwicklung einer Lippenkaumenspalte erhöht. Daher sollte die Tagesdosis im ersten Trimester auf 15 mg oder weniger beschränkt werden. Hochdosiert und über längere Zeit gegeben sind Kortikosteroide mit Nebenwirkungen bei der Mutter verbunden: Es kann zu Hypertension, Diabetes mellitus, Präeklampsie, prämaturner Entbindung (vorzeitiger Blasensprung) kommen. Für das Kind besteht das Risiko eines reduzierten Geburtsgewichts. Der Blutdruck und der Glukosestoffwechsel

der Schwangeren müssen regelmässig kontrolliert werden. Eine Erhöhung der Prednisolondosis bei moderatem oder schwerem SLE-Schub stellt während der Schwangerschaft das Mittel der ersten Wahl dar.

Basistherapeutika

Daten aus der Literatur sind kontrovers. Antimalariamittel und Sulphasalazin können bei strenger Indikation fortgesetzt werden (z.B. SLE, sehr aktive RA). Hydroxychloroquin reduziert die Schubfrequenz des milden SLE. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Hydroxychloroquin in Abhängigkeit von der Dosierung gefahrlos in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann. Intramuskuläres und perorales Gold sind bei Eintritt der Schwangerschaft abzusetzen. Wenn besondere Indikationen vorliegen, können Azathioprin und Cyclosporin von Schwangeren auch im ersten Trimenon eingenommen werden. Das Risiko kindlicher Anomalien scheint bei der Anwendung von Standarddosen dieser Medikamente nicht erhöht zu sein. Leflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und muss bereits vorher abgesetzt werden.

TNF-Hemmer

Bislang ist ungenügend dokumentiert, ob diese Substanzen die fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Von einer Gabe während der Schwangerschaft ist daher abzuraten.

Zytostatika

Methotrexat und Cyclophosphamid müssen spätestens drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei Verschreibung an fertile Frauen für Empfängnisverhütung sorgen.

Weitere Massnahmen bei SLE

Intravenöse Immunglobuline können die Lupus-Aktivität – wenn hoch dosiert – günstig beeinflussen. Ihr Vorteil liegt in der fehlenden Toxizität. Kontrollierte Studien liegen derzeit nicht vor. Eine weitere Therapieoption stellt die Plasmaphere

rese dar oder das Immunadsorptionsverfahren, bei dem Autoantikörper und Immunkomplexe entfernt werden.

Bei einem sekundären Antiphospholipidsyndrom muss unter Umständen mit Heparin und niedrig dosierter Azetylsalicylsäure behandelt werden. ■

Prof. Dr. med. Monika Østensen
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital, 3010 Bern
Tel. 031-632 30 20
Fax 031-632 26 00
E-Mail: beratungsstelle.ria@insel.ch

Quellen:

1. Nelson JL., Østensen M.: Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:195–212.
2. Østensen M., Østensen H.: Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25: 120–4.
3. Østensen M.: Schwangerschaft bei Konnektivitäten. *Der Gynäkologe* 2003 (in press).
4. Kurt JG., Schmaizl B., Hackelöer J. (Hrsg.), Schwangerschaft und Krankheit. Berlin: Blackwell 2002, ISBN 3-89412-446-6.
5. Steen VD.: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 15–20.
6. Gran JT., Østensen M.: Spondyloarthritis in females. *Baillière's Clin Rheumatol* 1998; 12: 695–715.
7. Østensen M.: Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 881–887.
8. Østensen M.: Prescribing in pregnancy – Rheumatological disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001; 15: 953–69.

Hinweis:

Die Autorin ist Leiterin des Zentrums für Mütterberatung und Familienplanung bei Rheuma-Erkrankungen und des Forschungsprojektes «Rheuma und Schwangerschaft».

Weitere Informationen über Schwangerschaft und Rheuma sind erhältlich im Zentrum für Mütterberatung und Familienplanung bei Rheuma-Erkrankungen, Inselspital, Bern.

Internet:

www.insel.ch/muetterzentrum-ria