

Kombination von häufigen Umständen

Polyarthrititis im Umfeld der Schwangerschaft

Die RA betrifft etwa 1–2% der erwachsenen Bevölkerung. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer und erkranken auch im gebärfähigen Alter. Im Falle der Polyarthrititis, insbesondere bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) wirkt sich die Schwangerschaft oft günstig auf die Symptome aus. Eine schwelende Krankheitsaktivität ist jedoch mit Risiken verbunden. Für einen guten Krankheitsverlauf und einen guten Schwangerschaftsverlauf sollten Patientinnen ihre Schwangerschaft in einer inaktiven Krankheitsphase planen und eine schwangerschaftskompatible Therapie erhalten.



PD Dr. med. Frauke Förger
Bern

Es hat sich herausgestellt, dass bei RA-Patientinnen die Fertilitätsrate reduziert ist (1). Vor allem bei aktiver RA liegt bei 42% der Patientinnen die Dauer bis zur Konzeption bei über zwölf Monaten. Interessanterweise ist die ovarielle Reserve, gemessen mittels Anti-Müller Hormon, im Vergleich zu Gesunden normal (2). Ein Grund für Infertilität kann der Gebrauch von NSAR, insbesondere der von COX2 Hemmer, sein. Bei etwa einem Drittel der Patientinnen kann es hierunter zu einer Störung des Eisprungs kommen (3).

In der Schwangerschaft, so zeigten bisher retrospektive und prospektive Studien bei RA Patientinnen, kommt es bei 48–83% der Patienten zu einer Krankheitsbesserung. Eine Krankheitsremission tritt in jedoch nur in 16–27% der Fälle ein. Die Besserung der Krankheitsaktivität beginnt meist bereits im 1. Trimester und erreicht im Verlauf des 3. Trimesters ihr Maximum. Toleranzinduzierende Veränderungen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems führen in der Schwangerschaft zu einem «Therapie-ähnlichen» Effekt auf die RA (4).

Für alle RA Patientinnen wird angestrebt, dass sie ihre Schwangerschaft in einer stabilen, ruhigen Krankheitsphase planen sollten. Faktoren für einen inaktiven Verlauf in der Schwangerschaft sind: niedrige oder negative Rheumafaktoren und anti-Citrullin-Antikörper sowie ein stabiler, ruhiger Krankheitsverlauf vor der Konzeption (5). Eine Remission in der Schwangerschaft kann trotz Therapie-Reduktion oder Therapie-Unterbrechung fortbestehen.

Therapie während Schwangerschaft

Für die Therapie bei Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen vor und während der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit gibt es von der EULAR task force aktuelle Empfehlungen (6).

Wichtig ist, dass ein teratogenes Medikament wie Methotrexat rechtzeitig 1–3 Monate vor einer geplanten Konzeption abgesetzt wird (Tab. 1).

Methotrexat kann bei Exposition in der Schwangerschaft zu einer erhöhten Fehlbildungsrate (6,6%) und zu einer erhöhten Abortrate (21%) führen (7). Tofacitinib, ein relativ neues Basistherapeutikum bei RA, muss aufgrund der unzureichenden Datenlage 2 Monate vor einer geplanten Konzeption abgesetzt werden. Ebenso muss das Basismedikament Leflunomid aufgrund der unzureichenden Datenlage vor der Schwangerschaft abgesetzt werden. Wegen seiner langen Halbwertszeit muss Leflunomid 2 Jahre vor einer

TAB. 1 Therapie-Planung vor der Schwangerschaft bei RA	
Medikament	Absetzen vor der Konzeption
Nicht selektive NSAR (z. B. Ibuprofen, Diclofenac)	Nein, kurzwirksame NSAR bevorzugen, nach 32. SSW absetzen
Selektive COX2 Hemmer (z. B. Etoricoxib, Celecoxib)	Ja
Prednison, Prednisolon	Nein, Dosis im 1. Trimester <15mg/d, möglichst keine Dauertherapie
Krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD)	
Methotrexat	Ja, 1–3 Monate vorher, Folsäuresubstitution
Tofacitinib	Ja, 2 Monate vorher
Leflunomid	Ja, 2 Jahre vorher oder Auswaschen über 11 Tage mit Cholestyramin (3x8g/d) oder Aktivkohle (4x50g/d) und Spiegelbestimmung vor Konzeption
Sulfasalazin	Nein, Dosis bis 2g/d, Folsäuresubstitution während SS
Hydroxychloroquin	Nein
Biologika	
TNF-Blocker: Certolizumab*, Etanercept*, Adalimumab, Infliximab, Golimumab,	bei Krankheitsaktivität ist eine Therapiefortsetzung in der Schwangerschaft möglich: Adalimumab, Infliximab und Golimumab sind bis zur 20. SSW einsetzbar; Etanercept und Certolizumab sind wegen ihrer geringen transplazentaren Übertragung auch nach der 20. SSW einsetzbar
Rituximab	ja
Abatacept	ja
Tocilizumab	ja
NSAR= nicht steroidale Antirheumatika; COX= Cyclooxygenase; DMARD= Disease modifying antirheumatid drugs, TNF= Tumor Nekrose Faktor, *TNF-Blocker mit geringem transplazentaren Transport, SSW= Schwangerschaftswoche; SS= Schwangerschaft	

Konzeption oder nach einem Auswaschverfahren mit Cholestyramin oder Aktivkohle abgesetzt werden (6). Weiterhin müssen vor der Konzeption Biologika abgesetzt werden, die ein unzureichendes Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft aufweisen (Rituximab, Abatacept und Tocilizumab).

Eine Schwangerschafts-kompatible Basistherapie wie Sulfasalazin, welches auch zur Verstärkung der Wirkung mit Hydroxychloroquin kombiniert werden kann, sollte rechtzeitig in die Wege geleitet werden (z. B. direkt nach dem Absetzen von Methotrexat). Salazopyrin gehört zu den Folsäure-depletierenden Medikamenten und muss deshalb in der Schwangerschaft mit Folsäure kombiniert werden (8). Insgesamt zeigt sich zunehmend, dass es empfehlenswert ist, eine Schwangerschafts-verträgliche Therapie fortzuführen, um eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität zu erhalten. Auch TNF-Blocker sind nicht teratogen und können bei RA über die Konzeption hinaus auch in der Schwangerschaft noch eingesetzt werden (6,9).

Sollte es in der Schwangerschaft zu einer schubhaften Krankheitsverschlechterung kommen, so wird in erster Linie eine Therapie mit NSAR (bis zur 32. Schwangerschaftswoche) oder Prednisolon angewandt. Ist die Arthritis damit nicht ausreichend zu kontrollieren, so kann – ähnlich wie bei Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen – eine TNF-Blocker Therapie zum Einsatz kommen (6). Aufgrund der Plazentagängigkeit von kompletten monoklonalen Antikörpern wie z.B. Infliximab und Adalimumab sollten diese nur bis zur 20. Schwangerschaftswoche eingesetzt werden. Aufgrund der geringen Plazentagängigkeit von Certolizumab und Enbrel, können diese TNF-Blocker auch im 3. Trimester gegeben werden. Bei einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab im späten zweiten Trimester und im dritten Trimester, kann es durch den transplazentaren Transport zu therapeutischen Blutspiegeln dieser Medikamente im Neugeborenen kommen. Solch ein therapeutischer Blutspiegel von Infliximab nach intrauteriner Exposition führte bei einem 3 Monate alten Säugling zu einer tödlich endenden BCGitis (10). Lebendimpfungen sind bei Patienten unter TNF-Blocker kontraindiziert und somit dürfen auch bei Kindern mit intrauteriner TNF-Blocker-Exposition in den ersten 6 Monaten keine Lebendimpfungen erfolgen. Im schweizerischen Impfplan des BAG ist in den ersten 6 Monaten keine Lebendimpfung vorgesehen (6, 11).

Die Schwangerschaft verläuft bei RA-Patientinnen meist unproblematisch. In der prospektiven PARA Studie hat sich gezeigt, dass keine erhöhten Risiken für eine Präeklampsie, Fehl- oder Totgeburten bestehen (12). Allerdings ist bei einer aktiven RA das Geburtsgewicht der Neugeborenen oft erniedrigt (12). Zudem hat sich herausgestellt, dass eine Prednisolon-Therapie das Frühgeburtsrisiko erhöht. Bei den meisten Patientinnen kann die Geburt auf normalem Wege erfolgen. Trotzdem haben Untersuchungen gezeigt,

dass die Sectio-Rate bei Patientinnen mit RA gegenüber gesunden Frauen deutlich erhöht ist (13).

Therapie während Stillzeit

Innerhalb der ersten 6 Monate nach der Geburt kommt es häufig bei RA Patientinnen zu einer Krankheitsverschlechterung. In der Stillzeit kann dieser Krankheitsschub durch die Fortführung der Basistherapie mit Sulfasalazin, eventuell kombiniert mit Hydroxychloroquin, oftmals abgemildert werden. Zusätzlich können Krankheitsschübe in der Stillzeit mit nicht-selektiven NSAR und Prednisolon behandelt werden. Auch TNF-Blocker kommen – ähnlich wie bei Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen – bei einem Krankheitsschub in der Stillzeit zum Einsatz. (6,9,14). TNF-Blocker konnten bisher entweder nicht oder in nur geringen Mengen in der Muttermilch und ebenso nicht im Serum von gestillten Neugeborenen nachgewiesen werden (15). Bei nicht zu kontrollierender postpartaler Krankheitsaktivität sollten die Patientinnen abstillen und eine Basistherapie mit Methotrexat (MTX) oder Leflunomid in Kombination mit einem Biologikum (TNF-Blocker, Tocilizumab, Abatacept oder Rituximab) begonnen werden.

PD Dr. med. Frauke Förger

Leitende Ärztin, Leiterin Schwangerschaftsrheumatologie der Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie
Inselsspital, Bern
Tel. +41 (0) 31 632 1267, Fax +41 (0) 31 632 26 00
e-mail: frauke.foerger@insel.ch

+ **Interessenkonflikt:** Vortragstätigkeit für UCB, Advisory board Tätigkeit für Roche, UCB

Take-Home Message

- ◆ Schwangerschaften sollten in einer inaktiven Krankheitsphase geplant werden
- ◆ Rechtzeitig vor der Konzeption muss die Therapie auf schwangerschaftskompatible Medikamente umgestellt werden, um einen stabilen Krankheitsverlauf zu erhalten
- ◆ Bei Krankheitsschüben in der Schwangerschaft ist eine individualisierte Therapie nach Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft erforderlich
- ◆ Eine aktive RA kann sich negativ auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen auswirken
- ◆ Eine Corticosteroid-Therapie in der Schwangerschaft kann das Frühgeburtsrisiko erhöhen

Literatur

1. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology*. 2011;50(6):1162-7.
2. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Mullerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(9):1534-8.
3. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis care & research*. 2011;63(9):1334-8.
4. Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A437-46.
5. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13644.
6. Gotestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016.
7. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance C, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1101-10.
8. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(7):382-90.
9. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reproductive toxicology*. 2014;43:78-84.
10. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(5):603-5.
11. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(3):470-5.
12. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(11):3196-206.
13. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013.
14. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(3):433-40.
15. Ostensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(3):293-8.