

Positive und negative Veränderungen der Autoimmunerkrankungen

Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis und Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu einer Veränderung des mütterlichen Immunsystems. Diese immunologischen Veränderungen können sich in positiver oder negativer Form auf Autoimmunerkrankungen auswirken. So kommt es in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis (RA) oft zu einer eindrucksvollen Besserung, während Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) eine schubhafte Verschlechterung erfahren können.



PD Dr. med. Frauke Förger
Bern

Pendant la grossesse, d'importants changements se produisent dans le système immunitaire de la mère. Ces changements peuvent exercer une influence positive ou négative sur les maladies auto-immunes. Ainsi on observe souvent une amélioration impressionnante dans la grossesse chez les patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, tandis que les patientes avec lupus érythémateux systémique (LES) peuvent vivre des poussées menant à une détérioration de leur maladie.

Rheumatoide Arthritis

Die RA betrifft etwa 1 bis 2% der erwachsenen Bevölkerung. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer. Die Fertilitätsrate bei RA ist leicht reduziert. Zu beachten ist, dass NSAR, insbesondere COX-2 Hemmer, bei etwa einem Drittel der Patientinnen zu einem LUF-Syndrom (luteinized unruptured follicle syndrome) führen können (1). In der Schwangerschaft, so zeigten bisher retrospektive und prospektive Studien bei RA-Patientinnen, kommt es bei 48% bis 83% der Patienten zu einer Krankheitsbesserung. Eine Krankheitsremission tritt in nur 16% bis 27% der Fälle ein. Die Besserung der Krankheitsaktivität beginnt meist bereits im 1. Trimester und erreicht im Verlauf des 3. Trimesters ihr Maximum (2).

Für alle RA-Patientinnen wird angestrebt, dass sie ihre Schwangerschaft in einer stabilen, ruhigen Krankheitsphase planen. Ein stabiler, ruhiger Krankheitsverlauf vor der Konzeption besteht in der Schwangerschaft trotz Therapie-Reduktion oder Therapie-Umstellung oftmals fort. Faktoren für einen inaktiven Verlauf in der Schwangerschaft sind niedrige oder negative Rheumafaktoren oder anti-Citrullin-Antikörper (3).

Wichtig ist, dass teratogene Medikamente wie Methotrexat rechtzeitig vor der Konzeption abgesetzt werden (Tab. 1). TNF-Blocker sind nicht teratogen und werden deshalb bei RA erst zum Zeitpunkt des positiven Schwangerschaftstests gestoppt. Bei einer Schwangerschaftskompatiblen Basistherapie der RA handelt es sich vor allem um Sulfasalazin, welches auch mit Hydroxychloroquin kombiniert werden kann. Da der Wirkungseintritt dieser Basistherapie etwa 6 bis 8 Wochen braucht, muss eine Therapieumstellung vor einer geplanten Konzeption rechtzeitig erfolgen. Salazopyrin gehört zu den Folsäure-depletierenden Medikamenten und muss in der Schwangerschaft mit Folsäure kombiniert werden (4).

RA-Aktivität während der Schwangerschaft und nach der Geburt

Kommt es in der Schwangerschaft zu einer schubhaften Krankheitsverschlechterung, so wird in erster Linie eine Therapie mit NSAR (bis zur 32. Schwangerschaftswoche) und Prednisolon angewandt. Ist die Arthritis damit nicht ausreichend zu kontrollieren, so kann – ähnlich wie bei Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen – auch eine TNF-Blocker-Therapie zum Einsatz kommen.

TAB. 1 Therapie-Planung vor der Schwangerschaft bei RA und SLE	
Medikament	Absetzen vor der Konzeption
NSAR	Nein nichtselektive, kurzwirksame NSAR bevorzugen, nach 32. SSW absetzen
Prednison, Prednisolon	Nein Dosis im 1. Trimester <15 mg/d
Basistherapeutika	
Methotrexat	3 Monate vorher, Folsäuresubstitution beibehalten
Leflunomid	2 Jahre vorher oder Auswaschen mit Cholestyramin, Spiegelbestimmung vor Konzeption
Mycophenolat-Mofetil	6 Wochen vorher
Cyclophosphamid	3 Monate vorher
Sulfasalazin	Nein Folsäuresubstitution fortlaufend
Azathioprin	Nein
Cyclosporin, Tacrolimus	Nein
Hydroxychloroquin, Chloroquin	Nein
Biologika	
TNF-Blocker: Etanercept*, Adalimumab*, Infliximab*, Golimumab*, Certolizumab	Zu Beginn der Schwangerschaft, bei aktiver RA Behandlung in der Schwangerschaft möglich
Rituximab	6 Monate vorher
Belimumab	4 Monate vorher
Abatacept	10 Wochen vorher
Tocilizumab	3 Monate vorher
NSAR= nicht steroidale Antirheumatika; TNF= Tumor-Nekrose-Faktor; *monoklonale AK mit Fc-Anteil; AK= Antikörper, SSW= Schwangerschaftswoche	

Aufgrund der Plazentagängigkeit von kompletten monoklonalen Antikörpern wie z. B. Infliximab (siehe Tabelle) sollten diese nur im 1. und 2. Trimester eingesetzt werden. Der nicht plazentagängige TNF-Blocker Certolizumab kann dagegen auch im 3. Trimester gegeben werden (Tab. 1, 2) (4,5).

Die Schwangerschaft verläuft bei RA-Patientinnen meist unproblematisch. Es bestehen keine erhöhten Risiken für eine Präeklampsie, Fehl- oder Totgeburten (6). Nur bei einer aktiven Erkrankung ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen etwas niedriger als bei Kindern von inaktiven RA-Patientinnen (6). 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.

Innerhalb der ersten 6 Monate nach der Geburt kommt es mehrheitlich zu einer Krankheitsverschlechterung. In der Stillzeit kann dieser Krankheitsschub durch die Fortführung der Basistherapie mit Sulfasalazin, eventuell kombiniert mit Hydroxychloroquin, meist abgemildert werden (3). Zusätzlich können Krankheitsschübe in der Stillzeit mit NSAR und Prednisolon behandelt werden. Auch TNF-Blocker kommen – ähnlich wie bei Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen – bei einem Krankheitsschub in der Stillzeit zum Einsatz. TNF-Blocker konnten bisher entweder nicht oder in nur geringen Mengen in der Muttermilch und ebenso nicht im Serum von gestillten Neugeborenen nachgewiesen werden (7). 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.

Systemischer Lupus erythematoses

Der SLE tritt meist bei Frauen im gebärfähigen Alter auf. So kommen Schwangerschaften bei SLE-Patientinnen häufig vor, jedoch haben diese oft weniger Kinder als Gesunde (8). Die Fertilität gilt bei inaktivem SLE zwar als normal, kann jedoch bei hoher Krankheitsaktivität, reduzierter Nierenfunktion oder nach einer Cyclophosphamidtherapie eingeschränkt sein. Auch die bei SLE-Patienten oftmals vorhandenen Antiphospholipid-Antikörper und das damit einhergehende Risiko für Aborte führen zu einer reduzierten Anzahl von Kindern (Tab. 2).

Effekt der Schwangerschaft auf den SLE

In den letzten Jahrzehnten hat sich klar herausgestellt, dass die Krankheitsaktivität 6 Monate vor der Konzeption einen entscheidenden Einfluss auf die SLE-Schubrate in der Schwangerschaft hat. Ist in dieser Phase der SLE aktiv, so muss bei bis zu zwei Dritteln der Patientinnen mit einer Zunahme der Krankheitsaktivität gerechnet werden. Ist der SLE jedoch inaktiv, so ist das Risiko für einen Krankheitsschub gering und liegt mit etwa 20 bis 25% nicht höher als ausserhalb der Schwangerschaft.

Die Krankheitsschübe in der Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen, die vor Konzeption eine stabile, inaktive Krankheitsphase hatten, sind meist mild und treten in Form von Allgemeinsymptomen, Hauterythemen, Arthralgien und Thrombozytopenien auf. Jedoch können in etwa 17 bis 25% der Fälle auch Schübe einer Lupusnephritis vorkommen. Prädiktoren für einen renalen Schub in der Schwangerschaft sind: aktiver SLE zum Zeitpunkt der Konzeption, eine Proteinurie über 1g/24h, eine schlecht kontrollierte Hypertonie und eine Niereninsuffizienz.

TAB. 2 RA und SLE in der Schwangerschaft: Fertilität, Krankheitsverlauf, fötale Risiken und Schwangerschafts-kompatible Therapien

Krankheit	Fertilität	Aktivität während Schwangerschaft	Fötale Risiken	Schwangerschaftskompatible Therapien
Rheumatoide Arthritis	Leicht reduziert mögliche sekundäre Infertilität durch NSAR (speziell COX2 Hemmer)	Verbesserung bei 48 bis 83%, Remission bei ca. 17 bis 28% 10 bis 25% aktive RA, vor allem bei ACPA+ und RF+ und bei aktiver Krankheit zum Zeitpunkt der Konzeption	Selten, begrenzt auf sehr aktive RA: geringeres Geburtsgewicht Frühgeburtsrisiko durch Prednisolon	NSAR bis SSW 32 Prednison oral (peripartale Stressprophylaxe!), Prednisolon intraartikulär DMARDs: Sulfasalazin (mit Folsäure kombinieren), Antimalaria TNF-Hemmer: bei aktiver nicht kontrollierbarer Krankheit, geringster plazentarer Transport für Certolizumab und Etanercept nachgewiesen
Systemischer Lupus erythematoses	Normal bei inaktivem SLE Reduziert bei aktivem SLE, aktiver LN, Niereninsuffizienz, NSAR, Cyclophosphamid (dosis- und altersabhängig)	bei SS Planung in inaktiver Krankheitsphase: milde SLE-Aktivität bei ca. 20 bis 25% Schwere Schübe bei ca. 15%, Schübe vor allem bei aktiver Krankheit zum Zeitpunkt der Konzeption	Vor allem bei aktivem SLE, aktiver LN und Antiphospholipid-AK (speziell LA): erhöhtes Risiko für Aborte, Wachstumsverzögerung, Frühgeburten; Bei SSA- und SSB-AK: Risiko von 2% für congenitalen Herzblock (stärkste Assoziation mit 52kD SSA-AK)	Antimalaria Medikamente unbedingt weiterführen! Prednison Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus Aspirin bei LN Aspirin und Heparin bei APS

ACPA= Anti-citrulliniertes Peptid-Antikörper; AK= Antikörper ; APS= Antiphospholipid-Syndrom; DMARD= Disease-modifying antirheumatic drugs
LA= Lupus-Antikoagulans; LN= Lupusnephritis; RA= Rheumatoide Arthritis; SLE= Systemischer Lupus erythematoses; SSA, SSB= Antikörper des Sjögren-Syndroms A und B; SS= Schwangerschaft; SSW= Schwangerschaftswoche

TAB. 3	Prognostisch ungünstige Faktoren für Schwangerschaftskomplikationen bei SLE:
	frühere Schwangerschaftskomplikationen
	hohe Krankheitsaktivität oder aktive Lupusnephritis in den 6 Monaten vor der Konzeption
	nicht kontrollierte arterielle Hypertonie
	Antiphospholipid-Antikörper (höchstes Risiko für negatives Schwangerschafts-Outcome bei positivem Lupus-Antikoagulans)
	SSA- und SSB-Antikörper (stärkste Assoziation zu congenitalem Herzblock bei 52kD-SSA-Antikörpern)

Die SLE-Schübe können in jedem Trimester oder unmittelbar postpartal auftreten. Während der Schwangerschaft kann es schwierig sein, einen SLE-Schub zu diagnostizieren. Müdigkeit, leichtgradige Gelenkschmerzen, Anämie und Thrombozytopenie oder leichte Ödeme können auch während der normalen Schwangerschaft auftreten und mit einem SLE-Schub verwechselt werden. Charakteristisch für den SLE-Schub ist neben dem meist vorhandenen Anstieg der anti-dsDNA-Antikörper ein Abfall der Komplementfaktoren (9).

Eine Basistherapie mit Hydroxychloroquin kann die Rate von SLE-Schüben in der Schwangerschaft senken und sollte deshalb unbedingt beibehalten werden. Im Falle eines SLE-Schubs ist eine Glucocorticosteroid-Pulstherapie die Behandlung der Wahl. Von den Immunsuppressiva können Azathioprin und Calcineurininhibitoren auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Während einer Schwangerschaft sollten diese Immunsuppressiva bei SLE-Patientinnen deshalb nicht abgesetzt werden, um einen stabilen ruhigen Krankheitsverlauf aufrecht zu erhalten (Tab. 1).

Effekt des SLE auf die Schwangerschaft

Der SLE kann in der Schwangerschaft zu Komplikationen wie Abort, intrauterinem Fruchttod, intrauteriner Wachstumsverzögerung, Frühgeburt, Präeklampsie oder neonatalem Lupus (vor allem bei anti-52kD-SSA-Antikörpern) führen (Tab. 2). Prognostisch ungünstige Faktoren für Schwangerschaftskomplikationen sind hierbei zu beachten (Tab. 3) (10).

Eine aktive Lupusnephritis mit Proteinurie über 0,5 g/24h und aktivem Sediment führt in der Schwangerschaft gegenüber einer SLE-Erkrankung ohne Nierenbeteiligung zu einer deutlich erhöhten Rate von Aborten und intrauterinem Fruchttod (35 vs. 9%) sowie zu Frühgeburten (52 vs. 19%) und bei der Mutter zu Komplikationen wie Präeklampsie und HELLP-Syndrom (57 vs. 11%). Die Rate an reifen Lebendgeborenen ist bei aktiver Lupusnephritis deutlich reduziert und liegt zwischen 9 und 16%. Dagegen ist bei inaktiver Lupusnephritis gegenüber SLE ohne Nierenmanifestation die Rate von Aborten, intrauterinem Fruchttod oder Präeklampsie nur gering erhöht (9).

Die Differenzierung zwischen einer Lupusnephritis und einer Präeklampsie kann in der Schwangerschaft schwierig sein. Gemeinsam sind beiden die Proteinurie, die Verschlechterung der Nierenfunktion und die Hypertonie. Hinweise auf das Vorliegen einer Lupusnephritis sind: ein Anstieg der Anti-dsDNA-Antikörper, ein Abfall der Komplementfaktoren sowie ein aktives Urinsediment.

Die Präeklampsierate ist nicht nur bei Lupusnephritis, sondern auch bei Antiphospholipidantikörpern (insbesondere positiver Lu-

pusantikoagulanz-Test), Hypertonie oder früherer Präeklampsie erhöht. In diesen Fällen sollte eine Therapie mit low-dose Acetylsalizylsäure zur Reduktion der Präeklampsierate eingesetzt werden. Zusätzlich ist die bei gesunden Schwangeren zur Präeklampsie-Prophylaxe eingesetzte Vitamin-D Substitution auch bei schwangeren SLE-Patientinnen sinnvoll, da sich dies zusätzlich günstig auf die Krankheitsaktivität auswirkt (10).

PD Dr. med. Frauke Förger

Oberärztin, Leiterin Schwangerschaftsrheumatologie
 Universitätsklinik für Rheumatologie
 Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital
 3010 Bern
 frauke.foerger@insel.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Schwangerschaften bei RA und SLE sollten in einer inaktiven Krankheitsphase geplant werden, insbesondere bei SLE sind die Risiken am geringsten, wenn die Krankheitsaktivität 6 Monate vor der Konzeption niedrig ist und Nierenfunktion sowie Blutdruck normal sind
- ◆ Rechtzeitig vor der Konzeption muss die Therapie auf schwangerschaftskompatible Medikamente umgestellt werden, um einen stabilen Krankheitsverlauf zu erhalten
- ◆ Schwangerschaften bei SLE-Patientinnen sind mit mütterlichen und kindlichen Risiken verbunden.
- ◆ Zu den Autoantikörpern, die mit einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf assoziiert sind und deshalb vor jeder Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen bestimmt werden sollten, zählen Antiphospholipid-Antikörper sowie SSA- (vor allem 52kD-SSA-AK) und SSB-Antikörper
- ◆ Während der Schwangerschaft ist eine enge interdisziplinäre Überwachung der Patientinnen erforderlich

Message à retenir

- ◆ Les grossesses chez les patientes avec arthrite rhumatoïde ou lupus érythémateux systémique (LES) devraient être planifiées dans une phase inactive de la maladie. En particulier dans le lupus, les risques sont les plus bas lorsque l'activité de la maladie avant la conception est faible depuis 6 mois et la fonction rénale et la tension artérielle sont normales
- ◆ Le traitement médicamenteux doit être modifié avant la conception pour des médicaments compatibles avec une grossesse afin d'obtenir un décours de la maladie stable
- ◆ Les grossesses chez les patients avec LES comportent des risques accrus pour la mère et l'enfant
- ◆ Chez les patientes avec LES, parmi les auto-anticorps associés à un décours de grossesse défavorable et qui sont donc à déterminer avant chaque grossesse comptent les anticorps anti-phospholipides, les anticorps SSA (surtout les anti-52kD-SSA) et SSB (SSA et SSB = anticorps du Sjögren Syndrome A et B).
- ◆ Pendant la grossesse, une surveillance interdisciplinaire et étroite de ces patientes s'avère nécessaire

Literatur:

1. 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 Res* 2011; 63:1334–8
2. Ostensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11:A437–46
3. Förger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13644
4. Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:382–90
5. Ostensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:470–5
6. 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; 60:3196–206
7. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:293–8
8. Vinet E, Labrecque J, Pineau CA, Clarke AE, St-Pierre Y, Platt R, Bernatsky S. A population-based assessment of live births in women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:557–9
9. Förger F. Autoimmune rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Nephrologe* 2011; 6:277–287
10. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:575–82