

Pharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

K.Krüger und E.Gromnica-Ihle, 30.10.2008

im Auftrag der Kommission Pharmakotherapie der DGRh (Aktualisierte Kurzversion)

I. Einleitung

Fortschritte in der Therapie der rheumatischen Erkrankungen haben dazu geführt, dass sich heute die meisten Frauen mit diesen Krankheiten ihren Kinderwunsch erfüllen können.

Ungeachtet dessen, können bestimmte Medikamente die Fertilität beeinflussen, bei ihrer Anwendung in der Schwangerschaft ein Risiko für Mutter und Kind darstellen oder bei ihrem Absetzen zu einer Verschlechterung der rheumatischen Erkrankung führen. Nachfolgend soll ein kurzer stichpunktartiger Leitfaden zur antirheumatischen Therapie in der Schwangerschaft nach derzeitigem Stand des Wissens gegeben werden. Es ist vorab darauf hinzuweisen, dass zu diesem Stand des Wissens im wesentlichen Tierversuche, Fallserien, Fallberichte und Expertenmeinung beitragen, kontrollierte Studien existieren zu dieser Thematik nicht. – Im Einzelfall sind bei der Beratung von Patientinnen mit Kinderwunsch die Risiken der medikamentösen Therapie und der unzureichend therapierten rheumatischen Erkrankung sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

II. Medikamentöse antirheumatische Therapie

a. Nichtsteroidale Antirheumatika / Coxibe

Einstufung der FDA (siehe Tabelle im Anhang): 1./2. Trimenon B – C (substanzbezogen unterschiedlich); 3. Trimenon D

Fertilität: Durch Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2 kann der Eisprung verzögert oder verhindert werden (Einzelfallberichte, 1, Häufigkeit unbekannt); Einnahmepause um den Follikelsprung evtl. sinnvoll. Implantationsstörungen sind beschrieben.

Teratogenität: Nicht gegeben (Ausnahme: Indometacin in hoher Dosis).

Schwangerschaftsverlauf: Durch Prostaglandinsynthesehemmung bei Anwendung im letzten Trimester als Folge der Wehenhemmung prolongierte Schwangerschaft und Geburt sowie durch die Thrombozytenaggregationshemmung verstärkte Blutungsneigung (bei Coxiben nur bedingt möglich, da in therapeutischen Dosen kein Einfluss auf die Thrombozytenaggregation) bei der Mutter und beim Kind (unreifes Neugeborenes) möglich.

Plazentagängigkeit: Gegeben. Deshalb in Einzelfällen verminderte renale Durchblutung mit geringerer fetaler Urinproduktion und Oligohydramnie berichtet (2), ab der 27. Schwangerschaftswoche Gefahr einer vorzeitigen Konstriktion des Ductus arteriosus in utero mit persistierender pulmonaler Hypertonie mit und ohne Trikuspidalinsuffizienz (3), besonders bei unreifen Neugeborenen gesteigerte Blutungsneigung, auch mit intrakraniellen Blutungen.

Stillzeit: Stillen unter herkömmlichen NSAR mit kurzer Halbwertszeit bei reifen Kindern erlaubt. optimal Einnahme zum Zeitpunkt des Stillens.

Besonderheiten: Die Cyclooxygenase-(COX)-2-selektiven Hemmstoffe sind in der Schwangerschaft beim Menschen nicht geprüft, ein Wechsel von diesen Substanzen auf herkömmliche NSAID bei Eintritt einer Schwangerschaft wird daher empfohlen.

Azetylsalizylsäure (ASS) bis 100 mg/Tag kann bei Antiphospholipidsyndrom bis zum Geburtstermin empfohlen werden (38).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Wahl der niedrigsten effektiven Dosis, Anwendung so kurz wie möglich.
- ° Bevorzugung von Präparaten mit kurzer Halbwertszeit.
- ° Anwendung nur bis zur 32. Schwangerschaftswoche (Ausnahme ASS 100, s.oben)
- ° Coxibe bisher kontraindiziert.

b. Glukokortikoide

Einstufung der FDA: Prednisolon C

Fertilität: Keine nachteiligen Einflüsse im Niedrigdosisbereich bekannt, bei Hochdosis (30 mg/Tag über mindestens vier Wochen) reversible Störung der Spermatogenese beobachtet.

Teratogenität: Bei Tagesdosen über 15 mg Prednisolonäquivalent im ersten Trimenon leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lippen-Gaumenspalten berichtet (4, 5).

Schwangerschaftsverlauf: Bei der Mutter in Abhängigkeit von der Dosis Exazerbation eines Diabetes mellitus, Hypertonus oder EPH-Gestose möglich, seltener auch Katarakt, Infektionen, avaskuläre Knochennekrosen, Osteoporose und vorzeitiger Blasensprung. Bei der Frucht dosisabhängig intrauterine Wachstumsretardierung möglich, Dosen ab 20 mg Risikofaktor für Frühgeburt. Bei Einnahme am Ende der Schwangerschaft NNR-Atrophie beim Fetus möglich, mglicherweise (je nach eingenommener Dosis) ausschleichende Substitutionsbehandlung des Fetus sinnvoll.

Plazentagängigkeit: Plazentaenzyme bewirken eine Inaktivierung des Prednisolons, Dexamethason und Betamethason passieren hingegen ungehindert die Plazenta und sind im Bedarfsfall bei der Therapie des Fetus (z.B. Prophylaxe des kongenitalen AV-Blocks bei Kindern von Müttern mit Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-Antikörpern) einsetzbar.

Stillzeit: Stillen unter Prednison/Prednisolon erlaubt (6). Bei Tagesdosen bis 10 mg Konzentration in der Muttermilch unter Nachweisgrenze, bei 10 - 20 mg möglichst vier Stunden Abstand zwischen Einnahme und Stillen, darüber wegen zunehmender Konzentration eher Abstillen empfohlen.

Besonderheiten: Bei Langzeitanwendung ist die zusätzliche Gabe von Kalzium und Vitamin D zur Osteoporoseprophylaxe notwendig.

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Kortikosteroide (vorzugsweise Prednisolon) sind bei Exazerbationen rheumatischer Erkrankungen in der Schwangerschaft lokal und systemisch in Dosen ≤ 10 mg Mittel der ersten Wahl.
- ° Kurzzeitig bei dringender Indikation auch höhere Dosierung (1 - 2 mg/kg) möglich (7) .
- ° Bei Behandlung des Fetus Betamethason/Dexamethason nötig.

c. Basistherapeutika (DMARD)

Antimalariamittel

Generell liegen mit Hydroxychloroquin (HCQ) im rheumatologischen Krankengut weit mehr Erfahrungen vor als mit Chloroquin.

Einstufung der FDA: HCQ C

Fertilität: Keine nachteiligen Einflüsse bekannt.

Teratogenität: Im Tierversuch teratogen, jedoch beim Menschen in üblicher Dosierung keine erhöhte Rate bekannt (8,9,10,12).

Schwangerschaftsverlauf: Keine erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten, Aborten o.ä. bekannt (10, 11, 12)

Plazentagängigkeit: Gegeben, jedoch keine fetale Toxizität bekannt.

Stillzeit: Stillen unter HCQ in Normaldosis nach internationaler Expertenmeinung erlaubt (11,13).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Aufgrund des offenkundig geringen Risikos und des hohen therapeutischen Nutzens sollte die Therapie mit HCQ bei SLE-Patientinnen in der Schwangerschaft und Stillzeit nach einhelliger Expertenmeinung fortgesetzt werden (7, 12, 13, 14).
- ° Aufgrund der größeren Erfahrungen ist HCQ gegenüber Chloroquin vorzuziehen.
- ° Formell beide Substanzen in Deutschland in der Schwangerschaft und Stillzeit nur zur Malariaphylaxe zugelassen!

Sulfasalazin

Einstufung der FDA: B

Fertilität: Reversible Oligospermie und Infertilität bei Männern (15), kann nach Absetzen 2 – 3 Monate anhalten. Bei Kinderwunsch drei Monate vor Konzeption absetzen.

Teratogenität: In üblicher Dosierung keine erhöhte Rate bekannt (16,17).

Schwangerschaftsverlauf: Keine erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten, Aborten o.ä. bekannt.

Plazentagängigkeit: Gegeben, jedoch keine fetale Toxizität bekannt.

Stillzeit: Nur geringe Konzentrationen in der Muttermilch, deshalb Absetzen nicht notwendig (18).

Besonderheit: Folsäure-Substitution notwendig, da sonst (geringes) Risiko von Neuralrohrdefekten (19,20).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Erfahrungen bei mehr als 2000 schwangeren Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, gilt daher in diesem Krankengut als unbedenklich einsetzbar (16), Unbedenklichkeit durch Fall-Kontroll-Studie bestätigt (17).
- ° Deshalb bei RA Mittel erster Wahl bei DMARD-Bedarf (und nicht zu hoher Aktivität)
- ° Folsäure-Substitution obligat.

Cyclosporin A (CsA)

Einstufung der FDA: C

Fertilität: Keine Störungen bekannt.

Teratogenität: In üblicher Dosierung keine erhöhte Rate bekannt (21,22).

Schwangerschaftsverlauf: Bei Transplantierten – unter höherer Dosis als in der Rheumatologie und Kombination mit Azathioprin/Corticoiden – erhöhte Rate von Präeklampsie, Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht (22).

Plazentagängigkeit: Gegeben (10-50 % der mütterlichen Plasmaspiegel), jedoch keine fetale Toxizität bekannt.

Stillzeit: Gilt wegen fehlender Erfahrungen bisher als kontraindiziert.

Besonderheit: Substanzbedingt sorgfältige Kontrolle von Blutdruck und Nierenfunktion notwendig.

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Erfahrungen bei mehr als 1000 schwangeren Patientinnen in der Transplantationsmedizin
- ° Deshalb bei schwerer aktiver RA bei DMARD-Bedarf einsetzbar.

Azathioprin

Einstufung der FDA: D

Fertilität: Keine Besonderheiten.

Teratogenität: Im Tierversuch teratogen, bei Menschen jedoch in mehreren Studien und Fallserien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und SLE keine erhöhte Rate an Missbildungen (23 - 25).

Schwangerschaftsverlauf: In den gleichen Studien keine Besonderheiten bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes. Wegen einzelner Berichte von neonatalen Zytopenien bei hoher Dosis sollte eine Dosis von 1.5 – 2 mg/kg nicht überschritten werden (26). Es existieren Berichte über Frühgeburten und verringerte Geburtsgewichte nach mütterlicher Azathioprin-Exposition, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor.

Plazentagängigkeit: Gegeben, jedoch keine Umwandlung in den aktiven Metaboliten durch die fetale Leber.

Stillzeit: Substanz in der Muttermilch nachweisbar, gilt deshalb bisher in der Stillzeit als kontraindiziert (13, 14).

Besonderheit: Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt (27). Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpestare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (28).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° In Deutschland in der Schwangerschaft nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung zugelassen.
- ° Reichhaltige Erfahrungen bei Schwangeren mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie in der Transplantationsmedizin – deshalb nach den internationalen Guidelines einsetzbar.
- ° Falls es die klinische Situation erfordert, somit Einsatz bei RA, Kollagenosen, Vaskulitiden möglich.
- ° Falls Entscheidung zum Absetzen, Frist von drei Monaten vor Konzeption empfohlen.

In der Schwangerschaft kontraindizierte Substanzen

Methotrexat (Mtx)

Einstufung der FDA: X

Fertilität: Kein Einfluss bei den in der Rheumatologie verwendeten Dosierungen beschrieben.

Teratogenität: Multiple Missbildungen beschrieben (29), im rheumatologischen Krankengut zwei kleine Fallserien mit Exposition im 1. Trimenon, 16 % Fehlgeburten, 8 % Missbildungen (30,31).

Schwangerschaftsverlauf: Erhöhte Abortrate (s.oben).

Plazentagängigkeit: Gegeben.

Stillzeit: Substanz in der Muttermilch nachweisbar, in der Stillzeit ebenfalls kontraindiziert (32).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° In der Schwangerschaft strikt kontraindiziert.
- ° Mtx muss mindestens 3 Monate vor Konzeption (Literaturempfehlungen hierzu variieren zwischen 3 Monaten und 1 Jahr) sowohl bei Frauen wie Männern unter Therapie abgesetzt werden. Bei Mtx-Therapie im gebär- bzw. zeugungsfähigen Alter sicherer Konzeptionsschutz notwendig!
- ° Nach Absetzen bis Ende der Schwangerschaft Folsäure-Substitution erforderlich (14,30).

Leflunomid

Einstufung der FDA: X

Fertilität: Keine Einflüsse bekannt.

Teratogenität: Im Tierversuch bei Ratten und Kaninchen schwerwiegende skeletäre und zentralnervöse Missbildungen nachgewiesen – deshalb kontraindiziert (33).

Schwangerschaftsverlauf: Im Tierversuch embryotoxisch. 164 Fälle mit Exposition bei Eintritt der Schwangerschaft und Auswertung der Daten bekannt (7), dabei 43 Abbrüche, 36 Fehlgeburten und 85 Geburten, Missbildungen bei 7 Kindern. Risiken für die schwangere Patientin bisher unbekannt.

Plazentagängigkeit: Unbekannt.

Stillzeit: Mangels Erfahrung in der Stillzeit ebenfalls kontraindiziert.

Besonderheit: Absinken der Serum-Konzentration unter 0,02 mg/l (aktiver Metabolit und Leflunomid) ohne Auswasch-Procedure ist erst >2 Jahren nach Beendigung der Behandlung zu erwarten.

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° In der Schwangerschaft bisher strikt kontraindiziert.
- ° Leflunomid muss vor Konzeption sowohl bei Frauen wie Männern unter Therapie nach üblichem Schema ausgewaschen werden, danach zweimalige Überprüfung der Plasmaspiegel (über die Herstellerfirma durchführbar!), Zielgröße Plasmaspiegel < 0.02 mg/l (Dauer ca. 2 1/2 Monate). Bei Leflunomid-Therapie im gebär- bzw. zeugungsfähigen Alter sicherer Konzeptionsschutz notwendig!

Cyclophosphamid

Einstufung der FDA: D

Fertilität: Dosis- und altersabhängig Amenorrhoe und irreversible Infertilität in 10 – 60 % (34).

Oligo- und Azoospermie möglich.

Teratogenität: Multiple Missbildungen vor allem bei Einsatz im 1. Trimenon nachgewiesen (35,36) – deshalb in diesem Zeitraum kontraindiziert.

Schwangerschaftsverlauf: Bei Verabreichung in der 2. Schwangerschaftshälfte Panzytopenie beim Neugeborenen möglich (7). Intrauterine Wachstumsstörung möglich.

Plazentagängigkeit: Nur im Tierversuch untersucht, gegeben.

Stillzeit: In der Muttermilch nachweisbar, kontraindiziert (37).

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° In der Schwangerschaft im ersten Trimenon strikt kontraindiziert, danach Behandlung bei dringlicher Indikation nach Aufklärung der Patientin über das noch vorhandene geringe Risiko möglich.
- ° Cyclophosphamid muss mindestens drei Monate (nach der Fachinformation: sechs Monate) vor geplanter Konzeption bei Patienten/Patientinnen abgesetzt werden, sicherer Konzeptionsschutz unter laufender Therapie nötig.

Mycophenolat-Mofetil

Einstufung der FDA: D

Fertilität: Keine Einflüsse bekannt (38).

Teratogenität: Missbildungen sowohl im Tierversuch als auch bei Verabreichung beim Menschen im 1. Trimenon nachgewiesen, Häufigkeitsangaben bei 20 – 25 % (7, 14, 38, 39) – deshalb kontraindiziert.

Schwangerschaftsverlauf: Erhöhtes Risiko für Abort im ersten Trimenon.

Plazentagängigkeit: Gegeben (40).

Stillzeit: Partieller Übertritt in die Muttermilch beim Tier (40), mangels Erfahrungen beim Menschen kontraindiziert.

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° In der Schwangerschaft kontraindiziert – dies wurde in einem Rote Hand-Brief der Herstellerfirma vom 12.11.2007 bekräftigt.
- ° MMF muss 6 Wochen vor geplanter Konzeption bei Patienten/Patientinnen abgesetzt werden, sicherer Konzeptionsschutz unter laufender Therapie nötig (7).

d. Biologika

TNF-Blocker

Aus der Gruppe der Biologika liegen bisher nur für die drei TNF-alpha-hemmenden Substanzen Infliximab, Etanercept und Adalimumab in geringem Umfang Erfahrungen mit dem Einsatz zum Zeitpunkt der Konzeption bzw. in der Schwangerschaft vor. Nach bisheriger Erkenntnis gibt es zwischen den einzelnen Substanzen keine Unterschiede, sie werden deshalb gemeinsam behandelt.

Einstufung der FDA: B

Fertilität: Nicht untersucht.

Teratogenität: In einigen Fallserien keine erhöhte Rate von Missbildungen (41-43) – in einer Auswertung der FDA-Datenbank zwei Fälle von VATER-Assoziation (Komplex aus multiplen Missbildungen) (42, Bedeutung vorerst in Anbetracht der kleinen Fallzahl unklar).

Schwangerschaftsverlauf: Bei Absetzen vor Schwangerschaft gemäß Empfehlungen erhöhtes Risiko für unkontrollierte Krankheitsaktivität (41).

Plazentagängigkeit: Nur Etanercept untersucht, gegeben (40).

Stillzeit: Bisher nur Einzelerfahrungen (40, 41), deshalb noch kontraindiziert.

Zusammenfassende Beurteilung:

- ° Aufgrund der nicht ausreichenden Erfahrungen bisher in der Schwangerschaft kontraindiziert – in Einzelfällen mit hoher Krankheitsaktivität sollte gemeinsam mit der Patientin eine Entscheidung nach Abwägung der Risiken (Substanz vs. unkontrollierte Krankheitsaktivität) getroffen werden!
- ° Empfohlener Zeitraum bei Absetzen vor Konzeption: Etanercept 3 Monate, Adalimumab 5 Monate, Infliximab 6 Monate.

Anakinra

Einstufung der FDA: B

Für Anakinra ist aus Tierversuchen keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Teratogenität bekannt. Da es jedoch bisher keine publizierten Erfahrungen über die Einnahme in der Schwangerschaft gibt, gilt die Substanz als kontraindiziert. Dies gilt ebenso für die Stillzeit.

Rituximab und Abatacept

Auch für diese Substanzen existieren bisher bis auf wenige Einzelfallberichte keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit, aufgrund dessen sind sie bisher ebenfalls kontraindiziert.

e. Substanzen mit Spezialindikationen

Colchicin

Colchicin spielt eine wichtige Rolle bei der Therapie des familiären Mittelmeerfiebers (FMF), welches nicht selten junge Patientinnen betrifft.

Fertilität: Eine Beeinträchtigung wird bei Männern und Frauen diskutiert, ist aber nicht bewiesen (43).

Einstufung der FDA: D

Teratogenität: Im Tierversuch vorhanden; beim Menschen Einzelfallberichte von Missbildungen, bisher jedoch kein sicherer Nachweis erhöhter Teratogenität (45,46). Wegen der nicht ganz klaren Situation wird von einigen Autoren Amniozentese bei Einnahme in der Schwangerschaft empfohlen (46,47).

Schwangerschaftsverlauf: Unter Therapie niedrigere Abortrate als bei Absetzen mit dem Risiko unkontrollierter Krankheitsaktivität (48).

Plazentagängigkeit: Gegeben.

Stillzeit: Konzentration in der Muttermilch wie im mütterlichen Serum, bisher jedoch keine negativen Auswirkungen bekannt (49,50).

Zusammenfassende Beurteilung:

In Anbetracht der dringlichen Indikation wird die Fortsetzung der Therapie während der Schwangerschaft bei FMF trotz möglicher Risiken nach Expertenmeinung empfohlen (45).

Intravenöses Immunglobulin (ivIG)

IvIG steht bei einer Reihe rheumatologischer Indikationen als Second-Line-Therapie zur Verfügung. Zum Einsatz in der Schwangerschaft existieren keine Studien und nur wenige Fallberichte, aus denen bisher keine negativen Signale hervorgehen (40, 51). IvIG ist ab der 32. SSW plazentagängig. Nach Expertenmeinung kann die Substanz in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden, (40).

Einstufung der FDA: C

Vitamin K Antagonisten

Die Vitamin K Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin werden in der Rheumatologie vor allem bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom (APS) eingesetzt. Aufgrund ihres teratogenen Potenzials – Risiko von 0 – 30 % bei Einnahme im ersten Trimenon, kritische Phase ab der 6. Schwangerschaftswoche – sind sie in dieser Zeit kontraindiziert. Die typische Coumarin-Embryopathie bei Exposition in der 6. bis 12. Schwangerschaftswoche ist deutlich seltener und zeichnet sich durch Skelettanomalien

aus (52). Vitamin K-Antagonisten können aber in jedem Trimenon auch zu Aborten, Blutungen beim Fetus und zu ZNS-Anomalien führen. Zur Antikoagulation in der Schwangerschaft wird daher LMW-Heparin verwandt, welches in einer Vielzahl von Studien bei Schwangeren untersucht wurde (53). Bei APS wird es in Kombination mit low-dose-ASS eingesetzt. Empirisch wird ein Absetzen des Phenprocoumon einen Monat vor Konzeption als ausreichend angesehen (HWZ ca.7 Tage). Die jüngsten amerikanischen Empfehlungen (54) favorisieren jedoch ein Absetzen der Vitamin K-Antagonisten und Umsetzen auf Heparin erst bei eingetretener Schwangerschaft. Allerdings wird in den USA vor allem Warfarin mit seiner deutlich kürzeren HWZ von ca. 40 Stunden verwandt. Bei in Aussicht genommener Schwangerschaft wäre auch in Deutschland das Umsetzen von Phenprocoumon auf Warfarin bedenkenswert, um dann diese Therapie bis zur bestätigten Schwangerschaft fortzuführen. Der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten in der Schwangerschaft (ab 14. Schwangerschaftswoche) bis einen Monat vor der Geburt kommt gemäß den genannten Empfehlungen nur für Frauen mit mechanischen Herzklappenprothesen in Frage. Da Phenprocoumon in die Muttermilch übergeht, darf es auch in der Stillzeit nicht verwendet werden, die Gabe von Heparin und auch Warfarin ist hier möglich (55, 56).

III. Zusammenfassung

Für viele rheumakranke Frauen ist heute aufgrund der besseren Behandlungsmöglichkeiten eine Schwangerschaft möglich. Medikamente sollten – wie dies auch bei nicht-rheumatologischen Indikationen üblich und selbstverständlich ist – vorsichtig und unter sorgfältiger Abwägung von Notwendigkeit und Risiko eingesetzt werden. Wenn erforderlich, stehen jedoch sowohl für die symptomatische wie auch für die krankheitsmodulierende Therapie genügend Substanzen zur Verfügung, die unter Beachtung der Richtlinien verwendet werden können. Die Schwangerschaft der rheumakranken Patientin sollte jedoch stets als Risiko-Schwangerschaft betrachtet werden und erfordert eine enge Zusammenarbeit von Rheumatologen und Geburtshelfern. Für Patientinnen mit systemischen rheumatischen Erkrankungen bedarf es häufig der Erfahrung in diesbezüglich ausgewiesenen Zentren; ein Neonatologe sollte in jedem Fall verfügbar sein.

IV. Literaturverzeichnis

1. Mendonca LLF, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000; 39: 880-882.
2. Hickok DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1525-1531.
3. 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: 256-261
4. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335-340;

5. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92
6. Committee on Drugs. American Academy of pediatrics (2001). The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics*;108:776-789
7. Østensen M. Antirheumatische Therapie und Reproduktion. *Z Rheumatol* 2006; 65: 217-224
8. Wolfe MS, Cordero JF (1985) Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *BMJ* 290: 1466-1467.
9. Fraga A, Mintz G, Orozco J et al (1974) Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1: 293 – 298.
10. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al. (2004) 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* 50: 3057-3058.
11. Motta M, Tincani A, Faden D et al (2005) Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 25: 86-89.
12. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong du LT et al. (2005) Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 4: 111-115.
13. Janssen NM, Genta MS (2000) The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Int Med* 160: 610-619.
14. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL (2005) Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 35: 112-121.
15. O´Morain C, Smethurst P, Dore CJ et al (1984) Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in men and rat. *Gut* 25: 1078-1084.
16. Ferrero S, Ragni N (2004) Inflammatory Bowel Disease: Management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 270: 79-85.
17. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M et al. (2001) Population based case control study of the safety of sulphasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 483-486.
18. Jarnerot G, Into-Malmberg MB (1979) Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scan J Gastroenterol* 14: 869-871.
19. Østensen M (2004) Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 13: 746-750.

20. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al. (2001) Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 153: 961-968.
21. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T et al. (2001) Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* 71: 1051 – 1055.
22. Lamarque V, Leleu MF, Monka C et al. (1997) Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 29: 2480.
23. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML et al. (2004) The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 99: 656-661.
24. Meehan RT, Dorsey JK (1987) Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 14: 252 – 258.
25. Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE et al. (1993) Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 20: 1152-1157.
26. Østensen M (2004) Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 13: 746-750.
27. Briggs; G.G. et al. (2005) *Drugs in pregnancy and Lactation*, 7th edition; Lippincott Williams & Wilkins.
28. Zerner, J. et al. (1981) Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med* 26: 99-102.
29. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P et al. (1999) The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *O J Med* 92: 551-563.
30. Østensen M, Hartmann H, Salvesen K (2000) Low dose weekly methotrexate in early pregnancy: A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 27: 1872-1875.
31. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM (2003) 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* 30: 241-246.
32. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC et al. (1972) Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynaecol* 112: 978-980.
33. Brent RL (2001) Teratogen Update: Reproductive risks of leflunomide, a pyrimidine synthesis inhibitor. Counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 63: 106 – 112.

34. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119: 366-369.
35. Mirkes PE (1985) Cyclophosphamide teratogenesis: A review. *Teratog Carcinog Mutagen* 5: 75 – 88.
36. Enns GM, Roeder E, Chan RT et al. (1999) Apparent cyclophosphamide embryopathy: A distinct phenotype? *Am J Med Gen* 86: 237 – 241.
37. Wiernik PH, Duncan JH (1971) Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971-1: 912.
38. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ (2001) Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus and prednisone. *Transplantation* 71: 994-997.
39. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. (2006) Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients With Exposure to Mycophenolate Mofetil or Sirolimus. *Transplantation* 82: 1698–1702
40. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. (2006) Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 8: 209.
41. Strangfeld A, Listing J, Rau R et al. (2007) Pregnancy outcome after exposure to biologics: Results from the German Biologics Register RABBIT. *Arthritis Rheum* 56, Suppl., S 311.
42. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. (2004) Outcome of Pregnancy in Women Receiving Infliximab for the Treatment of Crohn´s Disease and Rheumatoid Arthritis. *Am J Gastroenterol* 99: 2385 – 2392.
43. Orozco C, Dao K, Cush JJ et al. (2005) Safety of TNF inhibitors during pregnancy in patients with inflammatory arthritis. *ACR Annual Scientific Meeting San Diego, Abstr. F12.*
44. Carter JD, Ladhani A, Ricca L et al. (2007) A safety assessment of TNF Antagonists during pregnancy: A review of the FDA database. *Arthritis Rheum* 56, Suppl., S 286.
45. Kallinich T, Haffner d, Niehues T et al. (2007) Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 119: e474-e483.
46. Berkenstad M, Weisz B, Cuckle H et al. (2005) Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 193: 1513-1516.
47. Ben-Chetrit E, Levy M (2003) Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 62: 916-919.

48. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E et al. (1992) Colchicine treatment in conception and pregnancy: 231 pregnancies in patients with familial Mediterranean fever.
49. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben_Chetrit E et al. (2004) The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 34: 549-552.
50. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics (1994) The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 93: 137-150.
51. Radder CM, Roelen DL, van de Meer-Prins et al. (2004) The immunologic profile of infants born after maternal immunoglobulin treatment and intrauterine platelet transfusions for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 191: 815-820
52. Schaefer C, Hannemann D, Keister R et al. (2006) Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Throm Haemost* 95: 949-957.
53. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV et al. (2007) Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline. *Ann Intern Med* 146: 211-222
54. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest* 133: 844-886
55. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS (2000) Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*: 160:191-6
56. James AH, Grotegut CA, Brancazio LR et al. (2007) Thromboembolism in Pregnancy: Recurrence and Its Prevention. *Semin Perinatol* 31: 167-175

Anhang: Tabelle 1: Medikamente und Schwangerschaft – Einstufung der FDA

Kategorie

- A Kein Risiko - gut belegt durch humane RCT
- B Kein Risiko im Tierversuch - keine RCT bei Pat.
- C Probleme im Tierversuch - keine RCT bei Pat.;
Nutzen bei Anwendung rechtfertigt potentielle Risiken
- D Hinweise für fetales Risiko aufgrund von Berichten,
Meldungen, Studien etc. beim Menschen, Nutzen
kann Einsatz trotz der Risiken rechtfertigen
- X Hinweise für Risiko sowohl aufgrund Tierversuchen
als auch humanen Studien sowie Berichten,
Meldungen, Studien etc. - Risiko überwiegt klar
gegenüber potentielltem Nutzen