

aus der
UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK UND POLIKLINIK AM KLINIKUM SÜDSTADT
ROSTOCK

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

**Chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Schwangerschaft und
Wochenbett – Krankheitsverlauf, Therapie und neonatales Outcome – eine
regionale Standortbestimmung in Mecklenburg-Vorpommern**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Henriette Baum

Rostock, Dezember 2021



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Keine Bearbeitungen 4.0 International
Lizenz.

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Toralf Reimer (Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock)
2. Gutachter: Prof. Dr.med. Georg Lamprecht (Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock)
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner (Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena)

Datum der Verteidigung: 2. November 2022

Meinem Großvater gewidmet, der meine größte Motivation zur Fertigstellung dieser
Dissertation war

Inhalt

1	EINLEITUNG	8
1.1.	Zielstellung der Arbeit	11
2	MATERIAL UND METHODEN	11
2.1	Datenverarbeitung	13
2.2	Methodenkritik	14
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs	16
3.2	Verlauf der Schwangerschaft und Geburt	18
3.3	Neonatales Outcome	19
3.4	Krankheitsverlauf	21
3.4.1	Krankheitsverlauf vor der Schwangerschaft	21
3.4.2	Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft und im Wochenbett	22
3.5	Medikamentöse Therapie der CED	23
3.5.1	Therapie vor der Schwangerschaft	23
3.5.2	Therapie während der Schwangerschaft	23
3.5.3	Therapie nach der Schwangerschaft	26
4	DISKUSSION	26
4.1	Die Rolle der präkonzeptionellen Beratung bei CED-Patientinnen	27
4.2	Entbindung	29
4.3	Neonatales Outcome	31
4.3.1	Stillen bei CED und immunmodulatorischer Therapie	32
4.4	Verlauf von Schwangerschaft, Postpartalzeit und CED	33
4.4.1	Bildgebung während der Schwangerschaft	35
4.4.2	Stationäre Behandlung der CED in der Schwangerschaft	37
4.5	Medikamentöse Therapie der CED in Schwangerschaft und Stillzeit	38
4.5.1	Glukokortikoide	38
4.5.2	Sulfasalazin	40
4.5.3	Mesalazin	41
4.5.4	Azathioprin	42
4.5.5	Infliximab	43
4.5.6	Adalimumab	45
4.5.7	Ustekinumab	47
4.5.9	Methotrexat	49
4.5.10	Metronidazol	50
4.5.11	Ciprofloxacin	51
4.6	Impfungen bei immunmodulatorischer Therapie und Schwangerschaft	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	57

6	ANHANG	60
6.1	Ausblick zur medikamentösen Therapie der CED	60
6.1.1	Golimumab	60
6.1.2	Certolizumab-pegol	61
6.1.3	Natalizumab	62
6.1.4	Vedolizumab.....	63
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
8	THESEN	69
9	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	71
10	LEBENS LAUF	73
11	DANKSAGUNG	75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie
SSW	Schwangerschaftswoche
IUGR	Intrauterine Growth Restriction (Intrauterine Wachstumsretardierung)
SGA	Small for gestational age („Klein für dieses Gestationsalter“), d.h. Geburtsgewicht < 10. Perzentile
NA-pH-Wert	Nabelarterien-pH-Wert
AGA	American Gastroenterological Association
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
MMR-V	Masern-Mumps-Röteln-Varizellen Impfung
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report

1 EINLEITUNG

Unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden die Erkrankungen Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) oder auch Enterocolitis regionalis zusammengefasst. Die Inzidenzen werden für beide Erkrankungen mit jeweils ca. 6/ 100000 pro Jahr¹ angegeben.

Sie betreffen Kinder und Erwachsene mit einem Häufigkeitsgipfel vom 25. bis 35. Lebensjahr (CU) beziehungsweise 15. bis 35. Lebensjahr (MC)¹. Aufgrund dessen sind die CED für Frauen im fertilen Alter durchaus relevant. 25% der Patientinnen mit CED werden während ihrer Erkrankung schwanger².

Gemeinsame Leitsymptome der CED sind chronisch-rezidivierende, meist krampfartige abdominelle Schmerzen und Durchfälle, sowie verschiedene extraintestinale Symptome unterschiedlicher Ausprägung; s. Tabelle 1-1.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Lokalisation	transmurale Entzündung des gesamten Gastrointestinaltraktes, diskontinuierlich, am häufigsten jedoch im terminalen Ileum und proximalen Kolon	Befall von Mukosa und Submukosa des distalen Rektums, kontinuierliche Ausbreitung in oraler Richtung, Beschränkung auf das Kolon
Klinik	meist nicht-blutige Durchfälle, Stuhlfrequenz nicht erhöht, gelegentlich Obstipation Schmerz im rechten Unterbauch, subfebrile Temperaturen, evtl. Konglomerattumor im rechten Unterbauch palpabel	blutig-schleimige Durchfälle, erhöhte Stuhlfrequenz, Schmerz im linken Unterbauch, vor der Defäkation evtl. Fieber und Anämie
Extraintestinale Manifestation	Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Sacroiliitis, Erythema nodosum, Aphten, Episkleritis, Iritis, Uveitis, Konjunktivitis, Pyoderma gangraenosum, primär sklerosierende Cholangitis (bei CU häufiger als bei MC)	

Komplikationen	Fistelbildung und anorektale Abszesse, oft als erstes Symptom, Malabsorptionssyndrom mit Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen im Kindesalter Darmstenosierung, seltene Spätkomplikation: Amyloidose	Wachstumsstörungen im Kindesalter, Gewichtsverlust, Blutungen, toxisches Megakolon, erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome
Histologie ³	Epitheloidzellgranulome, mehrkernige Riesenzellen, Kryptenabszesse und -ulzerationen	Lympho- und plasmazelluläres Infiltrat, mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten in der Lamina propia der Kolonschleimhaut, Kryptenabszesse und -ulzerationen

Tabelle 1-1 Gegenüberstellung von MC und CU

Die Ätiologie der CED ist bisher nicht geklärt – man geht von einem Zusammenwirken genetischer Faktoren und Umwelteinflüssen, wie Ernährung und Nikotinkonsum, aus. Wahrscheinlich kommt es aufgrund einer Barrierestörung des Darms zu einer Fehlregulation der mukosaassoziierten Immunantwort im Sinne einer gesteigerten Abwehrreaktion, die lokale Gewebsschäden, Erosionen und Ulzerationen verursacht⁴.

Diagnostisch kann initial eine ausführliche Anamnese Hinweise auf das Vorliegen einer CED geben. Hier sollte der Fokus auf der Reiseanamnese, eventuellen Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme, Familienanamnese und möglichen extraintestinalen Manifestationen liegen, um Differentialdiagnosen ausschließen zu können.

Initial kann orientierend eine Sonografie zur Darstellung von Wandverdickungen, gegebenenfalls auch Abszessen und Fisteln, erfolgen.

Weiterhin steht die Endoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien im Vordergrund, wobei hier bei MC darauf zu achten ist, den gesamten Verdauungstrakt zu untersuchen, während bei der CU eine Ileokoloskopie ausreichend ist. In speziellen Fällen kann beim MC eine Videokapselendoskopie zur Beurteilung des Dünndarms hilfreich sein.

Laborchemisch können Entzündungsparameter und Differentialblutbild Hinweise geben. Möglich ist auch die Bestimmung von antineutrophilen cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (pANCA).

Außerdem sollte eine bakteriologische Diagnostik des Stuhls zum Ausschluss infektiologischer Ursachen durchgeführt werden. Calprotectin und Lactoferrin sind wichtige Marker zur Beurteilung des Grads der Schleimhautentzündung des Darms und eignen sich zur Verlaufskontrolle.

Des Weiteren ist bei MC die Magnetresonanz-Enterografie (MRE) zur Darstellung verdickter Darmwände, insbesondere im Dünndarmbereich, stenosierender Prozesse, Fisteln und vergrößerter Lymphknoten indiziert⁵.

Die medikamentöse Therapie der CED besteht aus immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Medikamenten, von denen viele Neuentwicklungen sind, so dass Langzeitstudien sowie Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft häufig fehlen. Die European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) geht allerdings in ihrem Konsensuspapier 2015 von einem niedrigen Risiko der Wirkstoffe, bis auf Methotrexat und Thalidomid, aus⁶.

Die medikamentöse Therapie ist meist unablässig, um eine gute Symptomkontrolle bzw. die Remission zu erreichen. So steigt bei den Patientinnen die Lebensqualität und Themen wie ein eventueller Kinderwunsch werden relevant. Da Patientinnen aufgrund der Art der Medikamente oft Sorgen bezüglich der Einnahme während der Schwangerschaft haben, ist eine umfassende Aufklärung der Patientinnen enorm wichtig, um eine gute Adhärenz zu erreichen. Weiterhin ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von behandelndem Gynäkologen, Gastroenterologen, gegebenenfalls Chirurgen und der Patientin für eine möglichst komplikationsarme Schwangerschaft notwendig.

Durch die schnelle Entwicklung im Bereich der Therapie der CED ist das Problemfeld der Therapie in der Schwangerschaft noch neu und erfordert, vor allem aufgrund der Beteiligung mehrerer Fachdisziplinen, die Entwicklung von Standards, um eine qualitativ gute Versorgung zu gewährleisten.

In der AWMF-Leitlinie „Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (DGVS) von 2020⁷ werden jedoch keine Empfehlungen zur Schwangerschaft gegeben. Bezüglich des Morbus Crohn gibt es in der entsprechenden Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ der DGVS von 2021 (Konsultationsfassung) ein Kapitel „M. Crohn- Besondere Situationen“ , in dem Fertilität, Schwangerschaft, Stillen und Entbindung erwähnt werden⁵. Die Autoren weisen hier auf die Bedeutung der präkonzeptionellen Beratung der Patientinnen hin und empfehlen die

Betreuung durch mit der Thematik vertraute Gastroenterologen. Außerdem wird die Problematik der medikamentösen Therapie kurz umrissen, wobei die Relevanz des Remissionserhalts für eine komplikationslose Schwangerschaft hervorgehoben wird. Weiterhin werden kurze Empfehlungen zum Stillen unter medikamentöser Therapie und zur Entbindung gegeben⁵.

In den aktuell gültigen Mutterschaftsrichtlinien (Fassung von 1985, zuletzt geändert 8/2020) finden sich keine konkreten Hinweise zum Management eventueller Grunderkrankungen der Schwangeren⁸.

Die ECCO veröffentlichte 2015 ein Konsenspapier zum Thema „Reproduction and Pregnancy in inflammatory bowel disease“⁶ und die American Gastroenterological Association (AGA) gab 2016 die „Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy“⁹ heraus, in denen die gynäkologischen und gastroenterologischen Aspekte ausführlich besprochen werden.

Dies zeigt, dass kontinuierlich an Ansätzen einer evidenzbasierten und standardisierten Betreuung schwangerer CED-Patientinnen gearbeitet wird, die nun jedoch adäquat in die Praxis umgesetzt werden müssen.

1.1. Zielstellung der Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist eine Standorterhebung für CED in der Schwangerschaft im Großraum der Hansestädte Rostock und Stralsund. Dabei wurde die gastroenterologische Therapie vor, während und nach der Schwangerschaft analysiert, sowie der Schwangerschaftsverlauf und die Entbindung mit neonatalem Outcome erfasst. Sekundäres Studienziel ist die Untersuchung der Umsetzung der aktuellen Empfehlungen zur Therapie der CED bei Schwangeren in die Praxis.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt und schließt 53 Frauen aus dem Großraum der Hansestädte Rostock und Stralsund mit einer CED ein, die im Zeitraum 2004 bis 2016 Kinder geboren haben bzw. schwanger waren. Weiterhin gab es keine Ein- oder Ausschlusskriterien, da diese Fallserie als Standorterhebung dienen soll.

Die Datenerhebung erfolgte in folgenden gastroenterologischen Praxen, die sich freundlicherweise zur Mitarbeit bereit erklärten: Frau Dr. med. Franziska Plath (Stralsund), Herr Dr. med. Jörg Ringel (MVZ Nephrocare Rostock) und die Gastroenterologische Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock (Leitung: Herrn Prof. Dr. med. Georg Lamprecht). Außerdem fanden in der Universitätsfrauenklinik Rostock und der Frauenklinik des Helios Klinikums Stralsund Datenerhebungen statt.

Die vorliegende retrospektive Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock unter folgender Registriernummer A 2019-0138 zur Anzeige gebracht.

Folgende Parameter wurden analysiert:

Charakterisierung des Patientinnenkollektivs
<ul style="list-style-type: none">• Art der CED• Alter• Nikotinkonsum• Zeitpunkt der Erstdiagnose• Erkrankungsdauer bis zur Geburt des Kindes/ der Kinder• Nebendiagnosen• weitere Dauermedikation• Gravidität, Parität• Aborte• Alter bei Geburt des Kindes/der Kinder• Abdominelle Voroperationen ohne Zusammenhang mit der CED
Verlauf von Schwangerschaft und Geburt
<ul style="list-style-type: none">• Z.n. Kinderwunschbehandlung• Modus der Konzeption• Schwangerschaftsdauer• Geburtsmodus

Neonatales Outcome
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsretardierung bzw. „small for gestational age“ Fetus • Körperlänge des Kindes/ der Kinder und Perzentile • Körpergewicht des Kindes/ der Kinder und Perzentile • Kopfumfang des Kindes/ der Kinder und Perzentile • Nabelarterien-pH-Wert (Na-pH-Wert) • 5'-APGAR-Wert • Fehlbildungen • Stationäre neonatologische Betreuung nach Geburt
Krankheitsverlauf
<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen vor der Schwangerschaft • Rektumaktivität bzw. perianaler Befall • Komplikationen während der Schwangerschaft • Stationäre Aufenthalte aufgrund der CED während der Schwangerschaft • Bildgebende Diagnostik aufgrund der CED während der Schwangerschaft • Anzahl akuter Exazerbationen während der Schwangerschaft und deren Zeitpunkt • Absolute Gewichtszunahme in der Schwangerschaft • Verlauf der Calprotectin-Werte im Stuhl
Medikamentöse Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Therapie der CED vor der Schwangerschaft • Therapie der CED während der Schwangerschaft • Therapie der CED nach der Schwangerschaft • Umstellung der Therapie aufgrund des Kinderwunsches

2.1 Datenverarbeitung

Die Dokumentation der Daten erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Zunächst wurden die entsprechenden Epikrisen in den gastroenterologischen Praxen erfasst, anschließend Erhebung der geburtshilflichen Daten in den Datenbanken bzw. Archiven der Frauenkliniken. Die Erfassung der Daten erfolgte

subjektiv, nicht nach einem standardisierten Protokoll, je nach Ausführlichkeit der Dokumentation in den gastroenterologischen Praxen bzw. Frauenkliniken.

Zur besseren Übersicht wurde die Auswertung der Nebendiagnosen und zusätzlichen Dauermedikation der Patientinnen organsystembezogen kategorisiert, da dies ausschließlich der Charakterisierung des Kollektivs dient.

Bezüglich der Krankheitsaktivität, aufgetretenen Schüben und stationären Aufenthalten in Zusammenhang mit der CED während der Schwangerschaft wurde bei fehlender Dokumentation von Konsultationen in den gastroenterologischen Akten von einem komplikationslosen und exazerbationsfreien Verlauf ausgegangen und dies auch so dokumentiert.

Die Definition eines SGA-Kindes erfolgte nach aktueller AWMF-Leitlinie „Intrauterine Wachstumsrestriktion“¹⁰, der entsprechend ein Neugeborenes als „small for gestational age“ bezeichnet wird, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt. Die Berechnung der Perzentile (auch bei Körperlänge und Kopfumfang) erfolgte anhand der Perzentilen nach Voigt¹¹.

Zur Auswertung des 5'-APGAR-Wertes und des Nabelarterien-pH-Wertes wurden die Kriterien für neonatale Asphyxie der AWMF-Leitlinie „Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderen Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie“¹² genutzt, nach der die Asphyxie durch einen 5'-APGAR-Wert <6 und ein Nabelarterien-pH-Wert (NA-pH-Wert) <7,0 definiert wird.

2.2 Methodenkritik

Diese retrospektive Studie ist dahingehend kritisch zu betrachten, dass sie zum einen ein kleines Patientinnenkollektiv abbildet und keine flächendeckende Erhebung erfolgte, weil die Datenerhebung nur in Schwerpunktpraxen des Großraums der Hansestädte Rostock und Stralsund stattfand. Außerdem sind die Daten, aufgrund der Retrospektivität nicht vollständig und die Datenerhebung erfolgte subjektiv und nicht standardisiert. Weiterhin ist es eine rein deskriptive Analyse, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Es wurden keine Daten zum Wochenbett und Stillen erhoben, da diese Informationen in den zur Verfügung stehenden Patientenakten nicht vorlagen.

Diese Fallserie spiegelt nicht die schweren Krankheitsverläufe der CED wider, da davon auszugehen ist, dass stark betroffene Frauen seltener schwanger werden als weniger betroffene.

Bei der Erfassung der medikamentösen Therapie wurde aufgrund der Übersichtlichkeit auf die Bedarfsmedikation wie zum Beispiel Schmerzmittel verzichtet. Mögliche Auswirkungen dieser Medikamente auf den Schwangerschaftsverlauf finden somit keinen Eingang in diese Daten.

Des Weiteren wurde nicht dokumentiert, ob die Kinder der Patientinnen männlich oder weiblich sind, so dass die Bestimmung der Geburtsperzentilen nach Voigt unpräzise ist. Die Körpermaße männlicher Neugeborener sind etwas höher als die weiblicher, so dass sich unterschiedliche Perzentilen ergeben. Durch Anwendung der Perzentilen für männliche Neugeborene in dieser Arbeit ist die Rate an SGA-Kindern deshalb falsch hoch, so dass Vergleiche mit der Literatur nur unter Vorbehalt möglich sind.

Insgesamt können jedoch auch an dieser Fallserie Trends bezüglich der Betreuung der Schwangeren mit CED, insbesondere im Großraum Rostock und Stralsund, aufgezeigt werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

Es wurden insgesamt 53 Patientinnen erfasst, davon sind 34 Patientinnen an Morbus Crohn erkrankt, 19 an Colitis Ulcerosa (Abbildung 3-1).

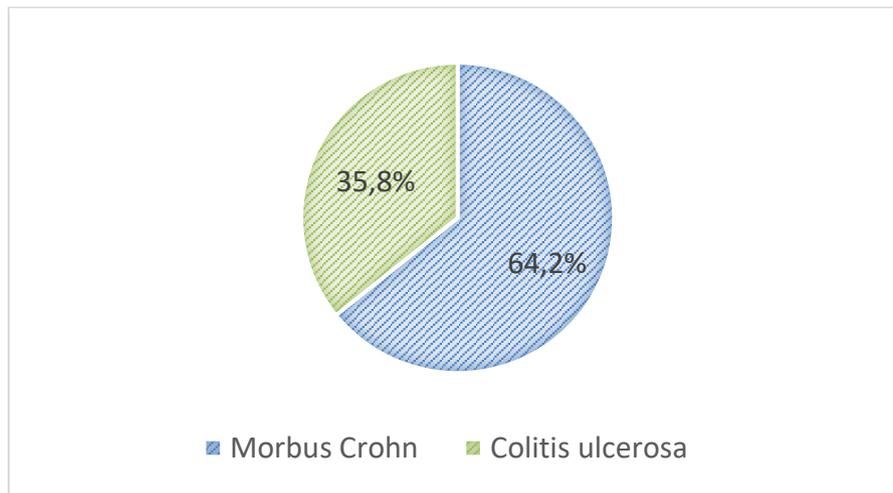


Abbildung 3-1 Verteilung der Diagnosen im Patientinnenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Frauen bei der Geburt der Kinder betrug 29,8 Jahre (range 19-41 Jahre), im Mittel unterscheidet sich das Alter der MC- und CU-Patientinnen nur minimal: MC: 29,1 Jahre (range 19-39, 5 missing values); CU: 31,2 Jahre (range 23-41, 2 missing values).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung traten bei den Patientinnen in beiden Gruppen im Median zwei Schwangerschaften ein (range 1-4) und die Frauen bekamen ein (MC) bzw. zwei (CU) Kinder (aus Gründen der Plausibilität erfolgt hier die Angabe des Medians) s. Tabelle 3-1.

	MC-Patientinnen	CU-Patientinnen
Gravida (Median)	2	2
missing values	3	1
Para (Median)	1	2
missing values	4	1

Tabelle 3-1 Gravität und Parität im Patientinnenkollektiv

Bei 17 Patientinnen kam es zum Abort (9 bei MC-Patientinnen (4 missing values), 5 bei CU-Patientinnen (1 missing value)), wobei davon zwei Patientinnen mehr als einen Abort hatten, es ist weder der Zeitpunkt der Aborte in der Schwangerschaft noch die Ursache dokumentiert.

Die Erkrankungsdauer bis zur Geburt des ersten Kindes beträgt im Mittel bei den MC-Patientinnen 6,2 Jahre (range 0-20 Jahre; 6 missing values), bei den CU-Patientinnen 5,1 Jahre (range 0-12; 4 missing values).

Die Verteilung und Anzahl der Nebendiagnosen unterscheidet sich geringfügig zwischen den MC- und den CU-Patientinnen. Bei den MC-Patientinnen haben 14 mehr als eine Nebendiagnose, bei den CU-Patientinnen ist dies bei fünf Patientinnen der Fall. Bei den MC-Patientinnen treten am häufigsten Allergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten auf, während die CU-Patientinnen am häufigsten zusätzlich eine endokrinologische oder hämatoonkologische Erkrankung haben. S. Tabelle 3-2.

Nebendiagnose	MC-Patientinnen	CU-Patientinnen
Allergien/Nahrungsmittelunverträglichkeiten	10	1
Nährstoffmangel	10	1
- Eisenmangelanämie	5	1
- Vitamin B12-Mangel	2	0
- Kalium-Mangel	1	0
- Vitamin D-Mangel	1	0
Andere gastroenterologische Erkrankungen	6	1
Endokrinologische Erkrankungen	4	3
Kardiovaskuläre Erkrankungen	3	1
Orthopädische Erkrankungen	3	0
Rheumatische Erkrankungen	2	0
Adipositas	2	0
Neurologische Erkrankungen	2	1
Psychiatrische Erkrankungen	2	1
Hämatoonkologische Erkrankungen	0	3
Nephrologische Erkrankungen	2	1
Dermatologische Erkrankungen	2	0

Ophtalmologische Erkrankungen	1	0
Pulmologische Erkrankungen	2	0

Tabelle 3-2 Nebendiagnosen im Patientinnenkollektiv

Für zwölf Patientinnen ist ein Nikotinkonsum dokumentiert, wobei in dieser Gruppe nur eine Colitis Ulcerosa-Patientin ist, die übrigen elf Patientinnen sind an Morbus Crohn erkrankt. Nur bei einer Patientin ist explizit dokumentiert, dass kein Nikotinkonsum in der Schwangerschaft stattfand.

Bei insgesamt 15 Patientinnen besteht eine weitere Dauermedikation zusätzlich zur medikamentösen Therapie der CED (26,7%).

Unter den MC-Patientinnen erhalten elf weitere Dauermedikation (am häufigsten Nährstoffsupplementation), bei den CU-Patientinnen sind es vier Patientinnen (am häufigsten L-Thyroxin).

Bei zwei Patientinnen ist eine abdominelle Voroperation dokumentiert, die nicht im Zusammenhang mit der CED steht, wobei sich diese gleichmäßig auf die CU- und MC-Gruppe verteilen.

3.2 Verlauf der Schwangerschaft und Geburt

Bei zwei Patientinnen ist eine Kinderwunschbehandlung bekannt (jeweils eine Patientin aus der MC- und CU-Gruppe). Jedoch ist für die Fertilisation bei keiner Patientin eine Besonderheit, im Sinne einer In-vitro-Fertilisation oder sonstigem, dokumentiert.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug in der MC-Gruppe 37+1 SSW und in der CU-Gruppe 39 SSW (MC: range 35+1 - 41+3 SSW, 15 missing values; CU: range 37+3 - 40+3 SSW, 9 missing values). Unter den MC-Patientinnen fanden drei Frühgeburten statt, während in der CU-Gruppe keine Patientin eine Frühgeburt hatte.

In der Gruppe der MC-Patientinnen wurden 29 Geburten dokumentiert, von denen 13 Spontangeburt waren (44,8%). In der Gruppe der CU-Patientinnen wurden 18 Geburten dokumentiert, 12 davon Spontangeburt (66,6%), siehe Abbildung 3-2.

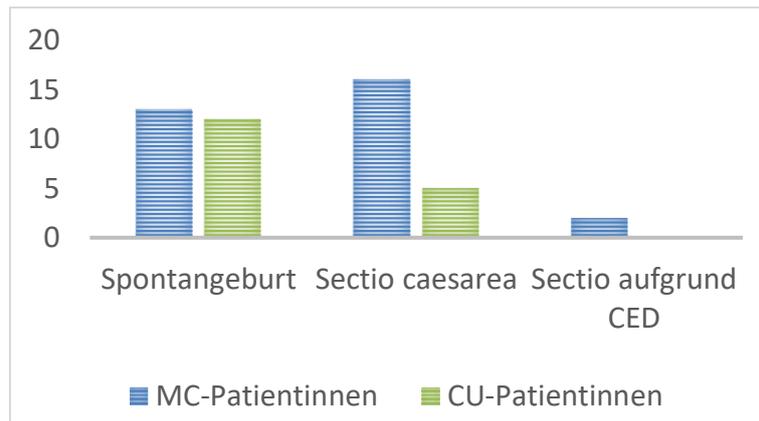


Abbildung 3-2 Geburtsmodi bei MC- und CU-Patientinnen

3.3 Neonatales Outcome

Der mittlere 5'-APGAR-Wert war bei den Kindern beider Patientinnengruppen ähnlich (MC: 9,1 range 9-10, 16 missing values; CU: 9,1 range 6-10, 9 missing values). Für kein Kind ist ein 5'-APGAR-Wert <6 dokumentiert, der auf eine Asphyxie hindeuten würde.

Der mittlere Na-pH-Wert lag bei den Kindern beider Gruppen im Normbereich (MC: 7,32 range 7,17-7,4, 16 missing values; CU: 7,25 range 7,08- 7,37, 9 missing values).

Bei einer MC-Patientin wurde in der Schwangerschaft eine IUGR festgestellt, weiterhin waren in der Gruppe der MC-Patientinnen fünf SGA-Kinder (15 missing values) und in der Gruppe der CU-Patientinnen drei SGA-Kinder (9 missing values), s. Abbildung 3-3.

Das mittlere Geburtsgewicht ist in beiden Gruppen ähnlich: MC 3066,5g (range 2230-4420g, 15 missing values), CU 3277,5g (range 2690-4100g, 9 missing values).

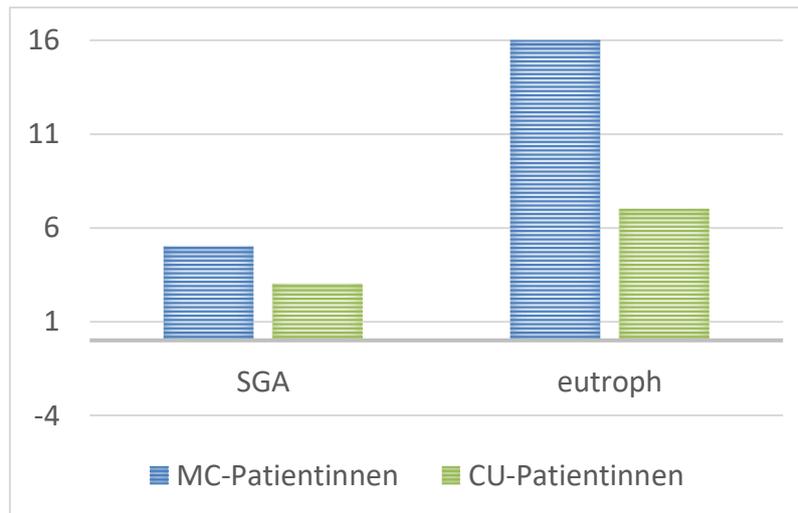


Abbildung 3-3 Geburtsgewichte der Kinder

Die mittlere Größe der Kinder unterschied sich mit einer Differenz von 3cm geringfügig zwischen den beiden Patientinnengruppen: MC: 47,2 cm (range 46- 55cm, 16 missing values), CU: 50,2 cm (range 48-54cm, 9 missing values). Der mittlere Kopfumfang der Kinder betrug bei den MC-Patientinnen 32,3 cm (range 32-36cm, 18 missing values) und bei den CU-Patientinnen 34,6 cm (range 32-37cm, 10 missing values). Bei jeweils einem Kind einer MC- und CU-Patientin lag der Kopfumfang unter dem dritten Perzentil.

Bei zwei Kindern war nach der Geburt eine neonatologische Betreuung notwendig, in einem Fall aufgrund einer Temperaturinstabilität, im anderen aufgrund von Frühgeburtlichkeit. In beiden Fällen waren es Kinder von MC-Patientinnen.

Bei zwei Kindern aus der Gruppe der MC-Patientinnen konnten angeborene Fehlbildungen festgestellt werden. Ein Kind mit doppeltem Aortenbogen (Mesalazin-Therapie in der Schwangerschaft), ein Kind mit persistierendem Foramen ovale und Ventrikelseptumdefekt (ohne Interventionsbedarf) (Mesalazin- und topische Budesonid-Therapie in der Schwangerschaft). In einer Schwangerschaft wurde eine Triploidie 26 festgestellt, weshalb der Abort induziert wurde (Adalimumab-Therapie in der Schwangerschaft) (MC-Patientinnen: 14 missing values; CU-Patientinnen: 9 missing values).

3.4 Krankheitsverlauf

3.4.1 Krankheitsverlauf vor der Schwangerschaft

Bei einem Großteil der Patientinnen traten vor der Schwangerschaft keine Komplikationen bezüglich der CED auf (13 MC-Patientinnen vs. 19 CU-Patientinnen). Unter den CU-Patientinnen kam es jeweils bei einer Patientin zu einer transfusionsbedürftigen Anämie und zu einem Arzneimittelexanthem, Komplikationen bei den MC-Patientinnen s. Abbildung 3-4. Bei 13 MC-Patientinnen lag ein perianaler Befall bzw. Rektumaktivität vor (37,1%, 10 missing values).

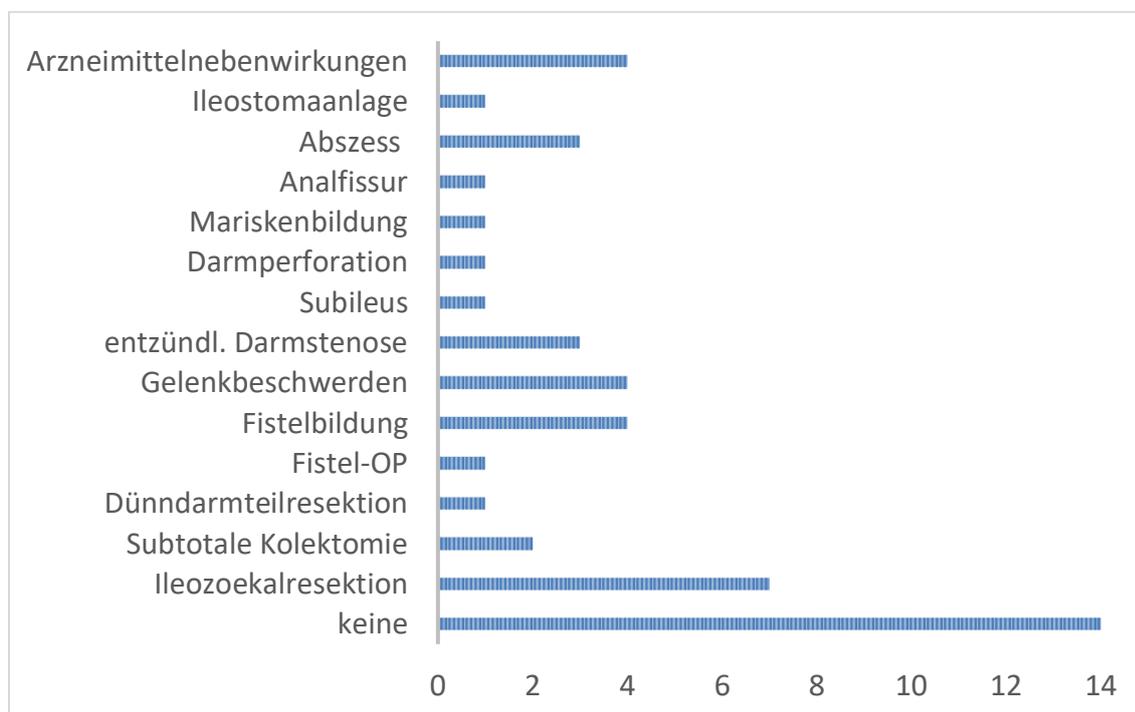


Abbildung 3-4 Komplikationen vor der Schwangerschaft bei MC-Patientinnen

In der Gruppe der MC-Patientinnen befanden sich 14 vor der Schwangerschaft in Remission, bei den CU-Patientinnen waren es zehn (41,2% vs. 52,6%; 16 bzw. 6 missing values). Unter den Patientinnen mit aktiver Erkrankung hatten vier bzw. drei Patientinnen ein bis zwei Krankheitsschübe/Jahr und eine CU-Patientin zwei bis drei Krankheitsschübe/Jahr. Bei einer MC-Patientin ist explizit dokumentiert, dass bei Eintritt der Schwangerschaft keine Remission vorlag, siehe Abbildung 3-5 und 3-6.

3.4.2 Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Bei einer MC- Patientin kam es während der Schwangerschaft zu einer Komplikation im Sinne eines Bauchdeckenabszesses mit Fistelbildung unter Adalimumab-Therapie (bis 28. SSW). Für zehn (MC) bzw. acht (CU) Patientinnen ist eine erhöhte Krankheitsaktivität dokumentiert. In der Gruppe der MC-Patientinnen hatten acht Frauen einen Krankheitsschub, unter den CU-Patientinnen waren es fünf. Ein bzw. zwei Patientinnen hatten zwei Schübe und bei einer MC-Patientin kam es zu vier Schüben während der Schwangerschaft. Bis auf eine MC- Patientin, bei der die Medikation während der Schwangerschaft abgesetzt wurde, bestand bei allen Patientinnen eine medikamentöse Therapie. Der Zeitpunkt des Auftretens ist nur für drei Patientinnen dokumentiert mit SSW 7, 10, 34 und 36.

Insgesamt stieg der Anteil an Patientinnen mit erhöhter Krankheitsaktivität in beiden Gruppen während der Schwangerschaft an, während er im Wochenbett dann deutlich sank, siehe Abbildung 3-5 und 3-6.

Bei neun Patientinnen ist eine stationäre Behandlung während der Schwangerschaft aufgrund der CED dokumentiert (fünf MC-Patientinnen vs. vier CU-Patientinnen), eine CU-Patientin hatte zwei stationäre Aufenthalte.

Bildgebende Diagnostik aufgrund der CED während der Schwangerschaft wurde nur bei vier CU-Patientinnen durchgeführt. Zwei Koloskopien in SSW 24 und SSW 11, eine Rektoskopie und eine Sigmoidoskopie. In der Gruppe der MC-Patientinnen erfolgte keine Bildgebung.

Die mittlere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft betrug bei den MC-Patientinnen 12,3 kg (range 2,2 -22kg; 25 missing values) und bei den CU-Patientinnen 10,6kg (range 5,7-16kg; 16 missing values).

Die Calprotectinkonzentrationen im Stuhl wurden in den Akten nicht dokumentiert.

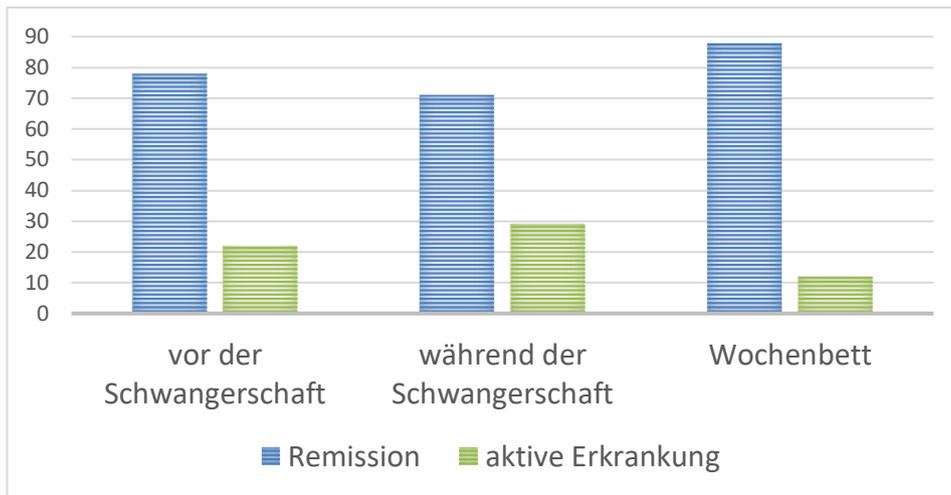


Abbildung 3-5 Verlauf der Krankheitsaktivität bei MC-Patientinnen

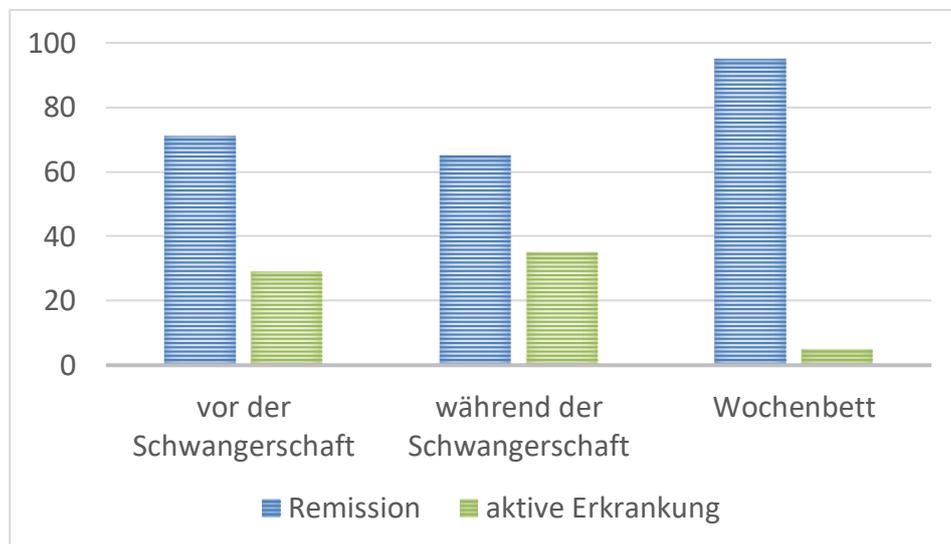


Abbildung 3-6 Verlauf der Krankheitsaktivität bei CU-Patientinnen

3.5 Medikamentöse Therapie der CED

3.5.1 Therapie vor der Schwangerschaft

Bei 40 Patientinnen bestand vor der Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie, zwei Patientinnen erhielten dann vor der zweiten Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie. (siehe Tabelle 3-3).

3.5.2 Therapie während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft erhielten 41 Patientinnen eine medikamentöse Therapie, eine Patientin erhielt in der zweiten Schwangerschaft Medikamente. (siehe Tabelle 3-3)

Medikament	MC-Patientinnen		CU-Patientinnen	
	vor SS	während SS	vor SS	während SS
Mesalazin, oral	11	5	10	12
Mesalazin, rektal		2		9
Prednisolon	0	6	0	4
Azathioprin	8	7	2	2
Budesonid, oral	10	3	1	0
Budesonid, rektal		3		3
Adalimumab	4	3	1	1
Infliximab	2	1	2	1
Keine Medikation	2	8	6	0
Missing values	5	6	2	2

Tabelle 3-3 Vergleich der medikamentösen Therapie vor und während der Schwangerschaft

Eine geplante Umstellung der Therapie aufgrund des Kinderwunsches ist bei elf Patientinnen dokumentiert (13 missing values). Bei 23 Patientinnen ist jedoch eine Änderung in der medikamentösen Therapie im Vergleich zur Medikation vor der Schwangerschaft erkennbar (Abbildung 3-7). Hierunter gab es bei acht Patientinnen eine Eskalation der Therapie, bei vier Patientinnen wurde die Medikation unterbrochen und bei vier Patientinnen wurde eine Dosisreduktion von Azathioprin oder Adalimumab im letzten Trimenon vorgenommen, siehe Abbildung 3-8 und 3-9.

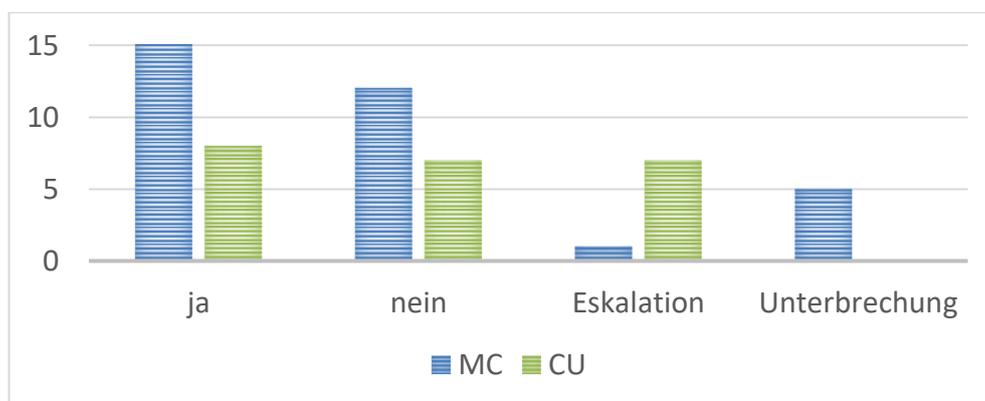


Abbildung 3-7 Therapieänderungen während der Schwangerschaft bei MC- und CU-Patientinnen

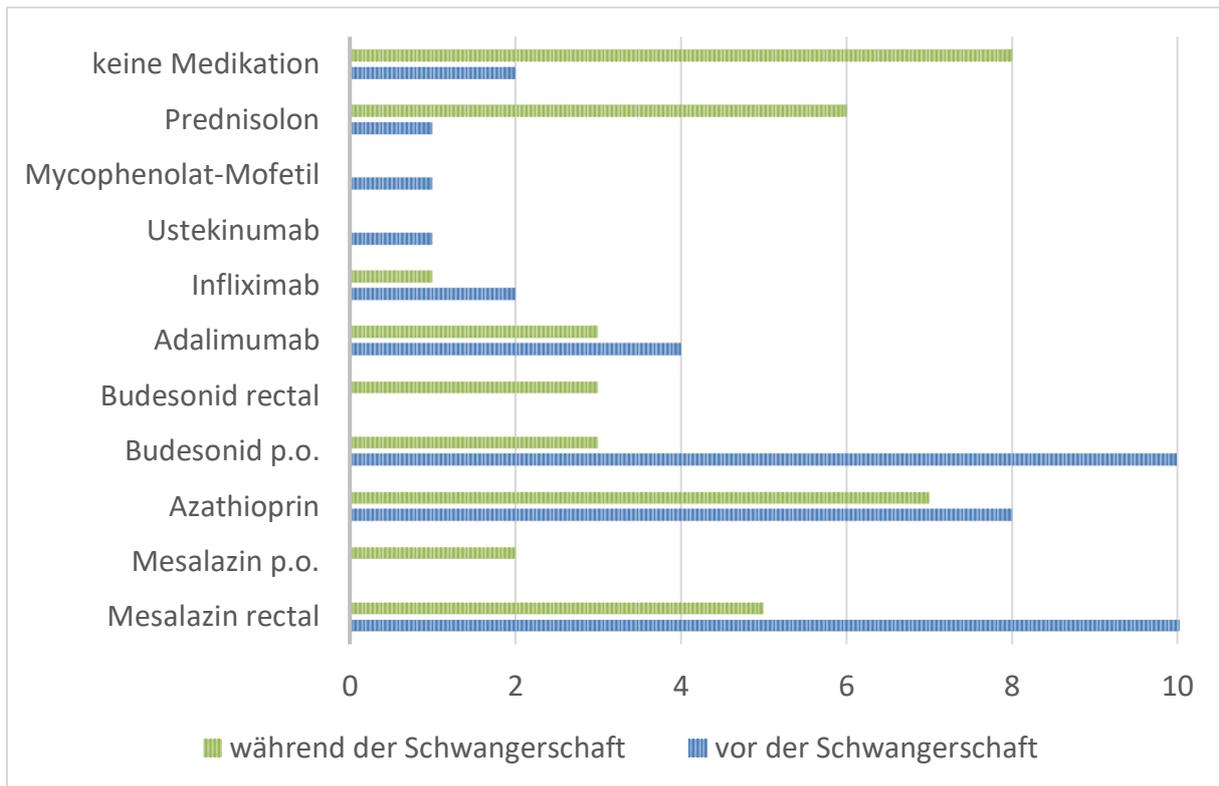


Abbildung 3-8 Medikamentöse Therapie vor und während der Schwangerschaft bei MC-Patientinnen

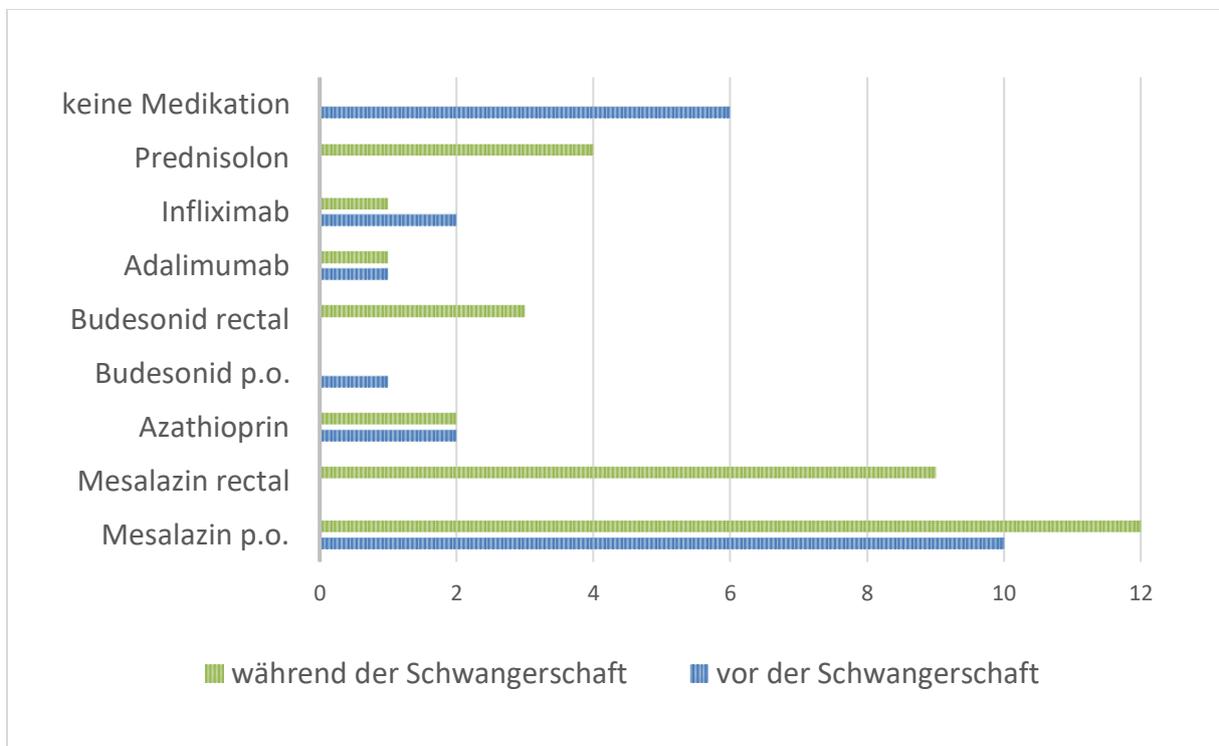


Abbildung 3-9 Medikamentöse Therapie vor und während der Schwangerschaft bei CU-Patientinnen

3.5.3 Therapie nach der Schwangerschaft

Bei jeweils elf Patientinnen konnte bezüglich der medikamentösen Therapie nach der Schwangerschaft eine Änderung im Vergleich zur Therapie vor und während der Schwangerschaft festgestellt werden. Bei vier Patientinnen bestand nach der Schwangerschaft keine medikamentöse Therapie bei zuvor bestehender Medikation (17 missing values), siehe Tabelle 3-4.

	MC-Patientinnen	CU-Patientinnen
Änderung im Vergl. zu „vor der Schwangerschaft“	6	5
Änderung im Vergl. zu „während der Schwangerschaft“	8	3
Unterbrechung der Therapie	3	1
Missing values	13	5

Tabelle 3-4 Änderung der medikamentösen Therapie im Patientinnenkollektiv

4 DISKUSSION

Die CED wurden vor etwas mehr als einem Jahrhundert erstmals beschrieben¹³. 2009 wurde publiziert, dass eine Mutation des IL-10 bei CED-Patienten nachgewiesen wurde¹⁴ und somit eine Fehlregulation des Immunsystems bei der Pathogenese der Erkrankungen eine Rolle spielt. Dieser Sachverhalt ist weiterhin noch nicht vollständig aufgeklärt und es ergeben sich immer wieder neue Erkenntnisse, die auch neue Ansatzpunkte für die Therapie der CED bieten.

Die aktuellen Entwicklungen bei den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen stellen vor allem bei der Behandlung schwangerer Patientinnen eine Herausforderung dar, da wenige Daten für die Sicherheit der Medikamente in der Schwangerschaft vorliegen und Langzeitdaten fehlen, so dass Unsicherheit bezüglich der Therapie der Schwangeren besteht und Medikamente eventuell unnötig abgesetzt werden oder die Medikation verändert wird.

Insgesamt bestehen inzwischen sehr gute Behandlungsmöglichkeiten der CED und damit einhergehend eine gute Lebensqualität der Patientinnen, so dass die Realisierung des Kinderwunsches an Relevanz gewinnt.

In Hinblick auf eine Schwangerschaft stehen dann jedoch nicht nur die medikamentöse Therapie im Fokus der betreuenden Ärzte, sondern auch der Krankheitsverlauf der CED und die embryonale bzw. fetale Entwicklung. Daher ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Gynäkologen notwendig.

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie die CED in der Schwangerschaft verlaufen, welche Medikamente in der Praxis verwendet werden und wie das Outcome der Schwangerschaft und der Neugeborenen ist. Des Weiteren kann anhand der vorliegenden Daten eine Aussage darüber getroffen werden, wieviele Patientinnen schätzungsweise im Großraum der Hansestädte Rostock und Stralsund betroffen sind und sich demnach die Versorgungsstruktur gestaltet.

4.1 Die Rolle der präkonzeptionellen Beratung bei CED-Patientinnen

Eine Umfrage von 145 CED-Patientinnen zeigte, dass fast die Hälfte der Befragten nur geringe Kenntnisse zu Schwangerschaft bei CED besitzt¹⁵. Daraus resultieren Sorgen um eventuelle Infertilität, den Einfluss der Schwangerschaft auf die Erkrankung, Auswirkungen der Medikamente auf das ungeborene Kind sowie die mögliche Vererbung der CED. Aufgrund dessen ist die Rate an gewollter Kinderlosigkeit bei CED-Patientinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht⁹. Des Weiteren ist der häufigste Grund für einen Therapieabbruch während der Schwangerschaft die Angst um den Einfluss der Medikamente auf das ungeborene Kind, wodurch das Risiko für eine Aktivierung der Erkrankung steigt, was negative Konsequenzen für das Ergebnis der Schwangerschaft haben kann⁵.

Zur Reduktion des Risikos von Schwangerschaftskomplikationen erscheint daher eine ausführliche Beratung der Patientinnen bezüglich des Managements der Erkrankung zielführend. Die Datenlage zum Einfluss der präkonzeptionellen Beratung auf den Verlauf der Schwangerschaft ist aktuell jedoch begrenzt. Jedoch verglichen de Lima et al. in einer prospektiven Studie die Adhärenz, Frequenz von Exazerbationen sowie das Outcome der Geburt zwischen Patientinnen, die eine präkonzeptionelle Beratung erhielten mit solchen, die erst während der Schwangerschaft betreut wurden. Es zeigte sich, dass die präkonzeptionelle Beratung mit einer besseren Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme inklusive

Folsäuresubstitution, einer reduzierten Krankheitsaktivität und einer geringen Rate an SGA-Kindern einherging¹⁶.

Auch Mountifield et al. veröffentlichten 2014 eine Studie, in der der Effekt einer Informationsveranstaltung zum Thema CED und Kinderwunsch auf das Wissen der Patientinnen untersucht wurde. Es zeigte sich, dass sich das Wissen zum Thema schon nach einer Unterrichtseinheit signifikant verbesserte, vor allem im Bereich der medikamentösen Therapie¹⁷. Die Effektivität einer solchen Maßnahme scheint folglich sehr hoch zu sein, so dass die Zahl der Patientinnen, die auf eine Schwangerschaft verzichten, gesenkt werden kann und diesen Frauen die Möglichkeit gegeben wird, eine informierte Entscheidung zu treffen. Außerdem kann so die Adhärenz in der Schwangerschaft, mit den bereits genannten Vorteilen, deutlich verbessert werden. Aufgrund dieser positiven Studien empfehlen DGVS, ECCO und AGA in ihren Leitlinien bzw. Konsensuspapieren eine präkonzeptionelle Beratung.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die präkonzeptionelle Beratung nicht explizit abgefragt, allerdings wurde erhoben, ob im Hinblick auf die Schwangerschaft eine Änderung der medikamentösen Therapie stattfand, was eine Thematisierung des Kinderwunsches beim Gastroenterologen voraussetzt. Dies war bei elf Patientinnen (20,7%) der Fall, wobei nur die gastroenterologischen Beratung erfasst werden konnte, eine eventuelle gynäkologische Beratung zu diesem Thema wurde in dieser Arbeit nicht erfasst. Es finden sich jedoch in der Literatur keine Zahlen zum Vergleich, wie häufig eine präkonzeptionelle Beratung der CED-Patientinnen in der Regel stattfindet.

Genetische Beratung

Die Sorgen der Patientinnen bezüglich des Kinderwunsches betreffen auch die Vererbung ihrer Erkrankung an die Nachkommen. Die Ätiologie der CED ist bisher noch nicht geklärt. Man weiß aber, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Eine positive Familienanamnese ist aus diesem Grund ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CED. Es finden sich jedoch sehr unterschiedliche Daten dazu, wie groß dieser Einfluss ist - zwischen 5,5 und 22,5% der Patienten haben einen Angehörigen mit CED⁶.

In früheren Zwillingsstudien wurde die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen für CU mit 15,4% und MC mit 30,3% angegeben, inzwischen wurde jedoch in einer neueren Untersuchung des schwedischen Zwillingsregisters nachgewiesen, dass der Einfluss der Genetik bei der Entwicklung eines MC zu hoch eingeschätzt wurde¹⁸.

Bei einem betroffenen Elternteil mit CED ist das Risiko für das Kind zu erkranken 2-13fach erhöht. Wenn beide Elternteile erkrankt sind, steigt das Risiko einer Erkrankung um 30% im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei MC konnte beobachtet werden, dass sich das Risiko erhöht, wenn die Mutter erkrankt ist und das Kind weiblich ist. Bei CU scheint dies nicht der Fall zu sein⁶. Basierend auf der aktuellen Studienlage ist es demnach wichtig, die Patientinnen darüber aufzuklären, dass sie ihre Erkrankung nicht zwangsläufig vererben werden.

4.2 Entbindung

In dieser Fallserie betrug die Rate für Entbindungen per Sectio caesarea bei den MC-Patientinnen 55,2% (16 Pat.) und bei den CU-Patientinnen 25% (fünf Pat.).

Zum Risikoprofil der Patientinnen lässt sich sagen, dass zwölf der MC-Patientinnen, die per Sectio entbunden wurden, in der Schwangerschaft eine erhöhte Krankheitsaktivität hatten und/ oder Voroperationen (Ileocoecalresektion, Dünndarmteilresektion) bzw. ein perianale Aktivität bestanden. In der Gruppe der CU-Patientinnen bestanden bei drei Patientinnen Komplikationen der CED während der Schwangerschaft, es gab jedoch keine Operationen in der Vorgeschichte.

Die Rate der Sectiones liegt im Fall der MC-Patientinnen deutlich über denen der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (30,5%) und Mecklenburg-Vorpommern (29,1%) im Jahr 2017¹⁹. Aber auch im Geburtenreport der Techniker-Krankenkasse von 2017, werden für Patientinnen „mit schwerer, chronischer Begleiterkrankung“ Raten von nur 34,9% angegeben²⁰.

Insgesamt haben Frauen mit einer CED ein 1,5 bis 2fach höheres Risiko per Sectio entbunden zu werden als gesunde Frauen. Die Indikation ergibt sich allerdings nicht immer durch das maternale Risikoprofil aufgrund der CED, sondern durch den Wunsch der Patientin²¹. Auch das Risiko für die notfallmäßige Sectio ist bei Patientinnen mit CED erhöht⁹.

Bei der Wahl des Entbindungsmodus bei CED-Patientinnen sind viele verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Es gilt zum einen die Anamnese mit eventuellen Voroperationen zu beachten, andererseits aufgrund der Krankheitsaktivität zu erwartenden Operationen. Außerdem ist die perianale Aktivität bei MC-Patientinnen ein wichtiger Punkt bei der Indikationsstellung. Des Weiteren sollte der Wunsch der Patientin so weit wie möglich beachtet werden.

Sowohl die DGVS, ECCO als auch die AGA sprechen sich in ihren Leitlinien bzw. Konsensuspapieren dafür aus, dass die Indikation zur Sectio primär durch den Geburtshelfer gestellt werden sollte, jedoch unbedingt Rücksprache mit Gastroenterologen und Chirurgen erfolgen muss^{6,9}.

Risiken einer vaginalen Geburt, die durch eine primäre Sectio vermieden werden sollen, sind Lacerationen des Dammes bzw. Episiotomien, die bei MC-Patientinnen zu Fistelbildungen führen könnten, Schädigung des Beckenbodens und in der Folge der Sphinkterfunktion mit der Konsequenz einer Fäkalinkontinenz und das Risiko einer Neumanifestation einer perianalen Krankheitsaktivität bzw. allgemeine Aktivierung der CED⁶. Dem gegenüber steht natürlich das Bestreben einer möglichst interventionsfreien, physiologischen Geburt²⁰.

Die Evidenz für die Entbindungsmodi bei den verschiedenen Risikoprofilen der CED-Patientinnen ist aufgrund der inhomogenen Studienlage sehr gering. Für Patientinnen mit perianalem Befall empfehlen ECCO, AGA und DGVS die Entbindung per Sectio caesarea^{6,9}. Diese Empfehlung erfolgt vor allem aufgrund des Risikos für Lacerationen mit Sphinkterverletzungen bei diesen Patientinnen, welches bei Erstgebärenden am größten ist. Dies zeigte eine große retrospektive Studie von Hatch und Champagne et al. 2014²². Mehrere Kohortenstudien zeigen allerdings keinen Unterschied in der Rate perianaler Schübe bzw. allgemeiner Krankheitsaktivität nach Sectio bzw. vaginaler Geburt⁹.

Bezüglich der Neumanifestation eines perianalen Befalls nach Spontangeburt ist die Datenlage sehr heterogen. In einer Studie wurde allerdings deutlich, dass bei vaginaler Entbindung Episiotomien zu vermeiden sind, da sie ein hohes Risiko für einen anschließenden perianalen Befall bergen⁶.

Ein wichtiger Aspekt, der bei Verletzungen des Dammes bedacht werden muss, ist die fäkale Kontinenz bzw. Funktion des Beckenbodens, die für CED-Patientinnen aufgrund des Risikos einer Kolon- (teil-)resektion im Verlauf bedeutsam ist. CU-Patientinnen beispielsweise haben während ihrer Erkrankung ein Risiko von 20% für eine Kolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouchs⁶. Eine große Umfrage zeigte jedoch keine Assoziation zwischen vaginaler Geburt und fäkaler Kontinenz²³. Es findet sich aber auch eine kleinere Studie, die dies widerlegt²⁴. Ein Problem bei dieser Betrachtung ist, dass die fäkale Kontinenz physiologisch mit dem Alter abnimmt und der Langzeitverlauf gleichzeitig einen wichtigen Parameter darstellt, wodurch es erschwert wird kausale Zusammenhänge herzustellen.

Für CED-Patientinnen mit ileoanalem Pouch besteht eine relative Indikation zur Schnittentbindung^{6,9}. Die AGA gibt hier als vorrangigen Grund für die Empfehlung an, dass physiologische Messungen und Bildgebung auf eine hohe Rate an Sphinkterverletzungen hindeuten, die der uneinheitlichen Studienlage überlegen seien⁹. Mehrere Studien konnten keine Änderung der Pouchfunktion nach vaginaler Geburt beobachten (z.B.²⁵) bzw. eine Umfrage ergab eine Verschlechterung der Pouchfunktion unabhängig vom Entbindungsmodus²⁶. Die Indikation zur Entbindung per Sectio sollte in diesen Fällen also großzügig gestellt werden⁶.

Die ECCO spricht sich weiterhin dafür aus, dass Patientinnen mit Kolo- oder Ileostoma, bei fehlenden anderen Risikofaktoren, durchaus spontan entbinden können⁶.

Bezüglich des Effektes des Entbindungsmodus auf den weiteren Verlauf der CED finden sich in den Konsensuspapieren keine Angaben. In einer amerikanischen Kohortenstudie konnte kein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf nach Sectio bzw. vaginaler Geburt festgestellt werden. Hierzu wurden anschließende Klinikaufenthalte, der Beginn einer immunmodulatorischen Therapie und folgenden Operationen untersucht²¹.

4.3 Neonatales Outcome

Sowohl die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption als auch während der Schwangerschaft sind ausschlaggebend für das neonatale Outcome. Bei Konzeption bei aktiver Erkrankung bzw. hoher Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft ist das Risiko für Komplikationen wie Frühgeburt, IUGR bzw. SGA erhöht. Es konnte hier kein Unterschied zwischen MC und CU beobachtet werden. Kinder von Patientinnen mit CED mussten nicht häufiger neonatologisch betreut werden und auch das Risiko für neonatalen Tod ist bei diesen Kindern nicht erhöht⁶.

Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen kongenitalen Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte und urogenitale Fehlbildungen) und einer maternalen CU, was in größeren Studien bisher nicht bestätigt werden konnte²⁷. Eine Abgrenzung zu möglichen Fehlbildungen infolge der Medikamenteneinnahme ist jedoch schwierig.

In vorliegenden Patientinnenkollektiv kam es bei drei MC-Patientinnen zu einer Frühgeburt (8,6%), in der Gruppe der CU-Patientinnen gab es keine. Unter den Frühgeborenen waren

keine SGA-Kinder, allerdings ist für zwei der drei Patientinnen mit Frühgeburt eine erhöhte Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft dokumentiert.

Die Rate an SGA-Kindern betrug in der Gruppe der MC-Patientinnen 14,3% (fünf Pat.) und in der der CU-Patientinnen 15,8% (drei Pat.). Bei einer MC-Patientin wurde eine IUGR festgestellt, bei ihr trat in der Schwangerschaft ein Bauchdeckenabszess mit Fistelbildung auf. Weiterhin traten bei diesen MC-Patientinnen keine Komplikationen während der Schwangerschaft auf und es bestand Remission bei Konzeption.

In der CU-Gruppe war bei den Müttern der SGA-Kinder bei zwei von drei Patientinnen die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft erhöht.

Angeborene Fehlbildungen traten bei zwei Kindern auf und in einem Fall wurde bei präpartal diagnostizierter Triploidie 26 die Schwangerschaft beendet, hier waren jeweils nur MC-Patientinnen betroffen.

Die Notwendigkeit der neonatologischen Betreuung bestand ausschließlich bei den Kindern zweier MC-Patientinnen.

In der Literatur findet man keine deutschen Studien zum Vergleich mit anderen CED-Patientinnen. Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Komplikationen zeichnet sich aber auch in dieser Fallserie ab. Eine Assoziation des Auftretens von Fehlbildungen und der CU kann hier nicht beobachtet werden. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung findet sich in dieser Fallserie ein erhöhte Rate an Frühgeburten (6,68% Einlinge) , SGA-Kindern (7,44%) und kongenitalen Fehlbildungen (0,62% bei der zweiten Vorsorgeuntersuchung festgestellte Fehlbildungen)²⁸.

4.3.1 Stillen bei CED und immunmodulatorischer Therapie

Die beste Ernährung für Neugeborene und Säuglinge ist Muttermilch, da die Nährstoffzusammensetzung optimal auf die Bedürfnisse der Kinder abgestimmt ist. Sie enthält antiinfektiöse/ antientzündliche Komponenten, wodurch das Risiko für Infektionskrankheiten minimiert wird und sie protektiv gegen die Entwicklung späterer Erkrankungen wirkt. Aber auch für die Mutter hat das Stillen viele Vorteile: postpartal findet die Uterusinvolution schneller statt, das in der Schwangerschaft angelegte Körperfett wird vermehrt abgebaut und Stillen reduziert das Risiko für ein späteres Mammakarzinom²⁹.

Für Frauen mit CED stellt sich allerdings die Frage, ob Stillen den Verlauf der Erkrankung beeinflusst und natürlich, ob das Stillen unter der bestehenden medikamentösen Therapie möglich ist.

Die AGA empfiehlt in ihrem Konsensuspapier, dass die Entscheidung zu Stillen nicht durch die medikamentöse Therapie beeinflusst werden sollte, wenn 5-ASA-Präparate, systemische Kortikosteroide, Thiopurine oder Anti-TNF α -Inhibitoren angewendet werden⁹. Ähnlich äußert sich auch die ECCO⁶. Allerdings sollte während der Stillzeit keine Methotrexattherapie erfolgen⁹, da hierzu keine Daten existieren (ausführlichere Informationen s. 4.5.). Die Konsensusgruppe der AGA begründet ihre Entscheidung damit, dass eine Unterbrechung der medikamentösen Therapie das Risiko für eine Aktivierung der Erkrankung erhöht und Stillen einen protektiven Effekt bezüglich des Aufflammens der CED zu haben scheint.

Doch auch für die Kinder zeigten Studien positive Effekte des Stillens: es wurde eine Risikoreduktion sowohl für die Entwicklung einer early-onset-CED als auch für die Entwicklung einer CED im Allgemeinen beobachtet¹⁸. Allerdings ist beim Stillen unter Anti-TNF α -Therapie zu beachten, dass die Kinder in den ersten sechs Lebensmonaten, aufgrund Immunsuppression keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten (ausführlichere Informationen s. 4.6.).

4.4 Verlauf von Schwangerschaft, Postpartalzeit und CED

Die Daten zum Einfluss der Schwangerschaft auf den Verlauf der CED bzw. der Einfluss der CED auf den Outcome der Schwangerschaft sind sehr uneinheitlich. Dies ergibt sich durch die geringe Menge der existierenden Daten und durch meist sehr heterogene Patientenkollektive mit verschiedener Ausprägung der Erkrankungen. Des Weiteren ist es schwierig, Risikofaktoren und das Auftreten von Komplikationen in der Schwangerschaft voneinander abzugrenzen. Die rasche Entwicklung neuer Medikamente, vor allem im Bereich der Biologika, mit variierenden Therapieregimen limitiert zudem die Aussagekraft von potenziellen Metaanalysen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zum Verlauf der Erkrankung und Schwangerschaft zeigen wenige Trends auf. Bezüglich der allgemeinen Krankheitsaktivität sind beide Patientinnengruppen sehr heterogen. In der MC-Gruppe gab es bei 62,8% der Patientinnen anamnestisch Komplikationen vor der Schwangerschaft, während in der CU-Gruppe keine

Komplikationen der CED auftraten. Die MC-Patientinnen dieser Fallserie haben demnach eine höhere Krankheitsaktivität als die CU-Patientinnen. Sowohl bei den MC-, als auch bei den CU-Patientinnen war die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft niedriger als vor der Schwangerschaft. Der Anteil der Patientinnen mit erhöhter Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft war in beiden Gruppen sehr ähnlich (MC: 68,6%, CU: 68,4%). Bei einer Patientin, deren Konzeption während der aktiven Erkrankung stattfand, setzte sich dieser Verlauf in der Schwangerschaft fort. Durch häufig fehlende Angaben zur Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft ist ein Vergleich zum Verlauf in der Schwangerschaft nicht möglich.

Postpartum zeigte sich bei beiden Patientinnengruppen eine Abnahme der Krankheitsaktivität im Vergleich zur Schwangerschaft, bei einer Patientin kam es zu einer Exazerbation im Wochenbett, nachdem bereits in der Schwangerschaft eine Aktivierung der Erkrankung aufgetreten war. In der Gruppe der MC-Patientinnen kam es bei vier Patientinnen zu einem akuten Schub, während die Schwangerschaft zuvor komplikationslos verlaufen war.

Diese Beobachtungen decken sich nur teilweise mit der Literatur, die Zunahme des Anteils der Patientinnen in Remission ist jedoch eine erfreuliche Tendenz.

In neueren Publikationen, auch in den Konsensuspapieren bzw. in der Leitlinie von DGVS, AGA und ECCO besteht Einigkeit darüber, dass eine Konzeption in Remission entscheidend für einen guten Outcome der Schwangerschaft ist, da die Schubrate in diesem Fall mit der nicht schwangerer CED-Patientinnen vergleichbar ist^{5,6,9}. Ein Drittel der Patientinnen, die in Remission schwanger werden, erleben während der Schwangerschaft einen Krankheitsschub. Im Konsensupapier der ECCO werden zwei Studien zitiert, die generell einen günstigen Einfluss der Schwangerschaft auf den Verlauf der Erkrankung zeigten⁶, je mehr Geburten eine Frau mit CED durchlebt hat, desto geringer scheint die Notwendigkeit für chirurgische Interventionen.

Bei Konzeption in einer Phase der aktiven Erkrankung ist das Risiko für eine weiterhin aktive Erkrankung bzw. Exazerbation zweifach erhöht¹⁸. Eine retrospektive Kohortenstudie mit 461 CED-Patientinnen³⁰ zeigte, dass eine CED, unabhängig von der Krankheitsaktivität, einen Risikofaktor für einen komplizierten Schwangerschaftsverlauf darstellt. Hier verglich man jedoch mit einer Gruppe gesunder Patientinnen und schloss Schwangerschaften von 1995 bis 2002 ein.

Beim Vergleich der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft von MC- und CU-Patientinnen zeigte sich in einer prospektiven Studie der ECCO³¹ kein Unterschied zwischen beiden Erkrankungen. Allerdings kann ein längerer Krankheitsverlauf eines MC unter immunsuppressiver Therapie ein Risiko für höhere Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft darstellen. Bei CU-Patientinnen scheint das Risiko für eine Exazerbation sowohl während der Schwangerschaft als auch postpartum im Vergleich zu nicht schwangeren CU-Patientinnen erhöht zu sein. Auch Mahadevan et al. stellten für MC-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft und der Neugeborenen heraus. Allerdings wurde hier mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen³⁰.

Dem gegenüber steht eine von Ananthkrishnan et al. veröffentlichte Studie zur „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ von 32 Patientinnen mit CED. Hier wurde anhand des „Short inflammatory bowel disease questionnaire“ (SIBDQ) eine Zunahme der subjektiven Lebensqualität bei gleichzeitig abnehmender Krankheitsaktivität, im zeitlichen Verlauf vor der Schwangerschaft bis zur postpartum-Phase, gezeigt³².

4.4.1 Bildgebung während der Schwangerschaft

Bei zunehmender Aktivität der CED können in der Schwangerschaft bildgebende Verfahren nötig werden. In der vorliegenden Fallserie traf dies auf vier Patientinnen der CU-Gruppe zu, bei denen jedoch nur Endoskopien durchgeführt wurden, soweit dokumentiert, einmal am Ende des ersten Trimesters und im zweiten Trimester. Bildgebung mit Strahlenexposition oder MRT wurden nicht vorgenommen, Sonografien wurden in dieser Kategorie nicht erfasst.

Endoskopie

Die Daten zur Sicherheit dieser Prozeduren in der Schwangerschaft sind noch begrenzt und basieren auf kleineren retrospektiven Studien.

Die ECCO und AGA stufen in ihren Konsensuspapieren die Durchführung von Endoskopien als prinzipiell sicher ein, sie sollte allerdings strengen Indikationen, wie dem Verdacht einer Erstmanifestation der CED oder eines akuten Schubes, vorbehalten sein. Außerdem sollte das Ergebnis Konsequenzen auf das weiteren Management der CED während der Schwangerschaft haben^{6,9}.

Wenn möglich sollte die Untersuchung erst im zweiten Trimester und in enger Zusammenarbeit mit Gynäkologen erfolgen und gemeinsam mit gynäkologisch geschulten Anästhesisten geplant und durchgeführt werden.

Ein systematischer Review mit 100 durchgeführten Endoskopien des unteren Gastrointestinaltraktes konnte keine Unterschiede im Outcome der Schwangerschaft zwischen Patientinnen, die eine Endoskopie erhielten und solchen, die aufgrund der Schwangerschaft keine erhielten, aufzeigen³³. Die ECCO weist in ihrem Konsensuspapier darauf hin, dass wenige Daten zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) existieren. Die Prozedur wird jedoch, bis auf ein erhöhtes Risiko für Post-ERCP-Pankreatitis, als sicher in der Schwangerschaft eingeschätzt⁶.

Bezüglich der Medikamente zur Sedierung werden Fentanyl und Pethidin als sicher in der Schwangerschaft und Stillzeit eingestuft. Es sollte immer nur die minimal nötige Dosierung verwendet werden und ein sorgfältiges kardiorespiratorisches Monitoring der Patientin stattfinden, sowie die fetale Herzfrequenz überwacht werden^{6,9}. Wenn Benzodiazepine verwendet werden sollen, ist Midazolam zu bevorzugen, die Anwendung sollte jedoch im ersten Trimester vermieden werden⁹.

Bei der Abwägung des Nutzens einer endoskopischen Untersuchung sollte folgendes mit einbezogen werden: mögliche Hypoxie unter Sedierung mit daraus resultierender fetaler Hypoxie, möglicher Blutdruckabfall mit Minderperfusion der Plazenta, Teratogenität der verwendeten Medikamente; bei Gastroskopen erhöhte Aspirationsgefahr durch verminderten Tonus des ösophagealen Sphinkters, sowie das Auslösen vorzeitiger Wehentätigkeit und eventuelle Frühgeburt^{6,34}.

Radiologische Untersuchungen

In diesem Patientenkollektiv wurden während der Schwangerschaft keine radiologischen Untersuchungen durchgeführt.

Bildgebende Verfahren mit Strahlenexposition sollten generell während der Schwangerschaft nur sehr limitiert eingesetzt werden, um die Strahlenbelastung auf ein Minimum zu begrenzen. Bessere Alternativen stellen die MRT und Sonografie dar.

Laut der Radiologic Society of North America, die die AGA in ihrem Konsensuspapier zitiert, sollten Computertomografie (CT) oder MRT mit Kontrastmittel nur durchgeführt werden,

wenn der Nutzen des Ergebnisses der Untersuchung größer ist, als das Risiko durch Strahlung, Kontrastmittel und die Exposition durch das magnetische Feld⁹.

Eine Metaanalyse und ein systematischer Review zeigten eine ähnliche diagnostische Aussagekraft über die CED für Sonografie, MRT und CT^{35,36}. Mit zunehmender Größe des Feten (28.-30. SSW) ist die Aussagekraft des Ultraschalls bezüglich des Magen-Darm-Traktes allerdings eingeschränkt. Die AGA weist in ihrem Konsensuspapier darauf hin, dass die Sicherheit der MRT in der Schwangerschaft noch nicht endgültig bewiesen ist, da die Effekte der Energie des magnetischen Feldes, die daraus entstehende mögliche Erwärmung des Gewebes und der hohe Geräuschpegel auf den Feten bislang nicht hinreichend untersucht ist. Bei der Verwendung von Kontrastmitteln besteht wenig Erfahrung. In Tierversuchen hatte Gadolinium unerwünschte Effekte auf die Schwangerschaft, was jedoch bei Menschen bisher nicht beobachtet worden ist⁹. Eine CT scheint akzeptabel zu sein, wenn die kumulative Energiedosis unter 100 mSv liegt⁹. Das Bundesamt für Strahlenschutz gibt als Schwellendosis ab der 11. SSW 300mSv an³⁷.

4.4.2 Stationäre Behandlung der CED in der Schwangerschaft

Bei aktiver Erkrankung bzw. dem Auftreten von Komplikationen der CED können während der Schwangerschaft Klinikaufenthalte notwendig werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv trifft dies auf neun Patientinnen zu und deckt sich mit der Anzahl der Patientinnen, die Prednisolon erhielten, so dass man annehmen kann, dass die stationäre Aufnahme zur Prednisolon-Stoßtherapie erfolgte. Es wurde hier jedoch nicht dokumentiert, in welcher Klinik die Patientinnen behandelt wurden.

Im Toronto-Konsensuspapier wird empfohlen, schwangere Patientinnen, die aufgrund ihrer CED stationär behandelt werden, in ein „tertiary center“, also ein Krankenhaus der Maximalversorgung zu verlegen bzw. einzuweisen, da es bei Patientinnen mit aktiver Erkrankung häufiger zu Komplikationen in der Schwangerschaft kommt⁹.

In einer Klinik der Maximalversorgung kann ein multidisziplinäres Team aus Gastroenterologen, Gynäkologen und Chirurgen über die optimale Therapie für die Patientin entscheiden. Es findet sich jedoch keine Evidenz dafür, dass das Outcome bei Behandlung in einem „tertiary center“ im Vergleich zu einer kleineren Klinik besser ist⁹.

Ein weiterer Punkt, der in beiden Konsensuspapieren (AGA und ECCO) beim Thema stationäre Versorgung angesprochen wird, ist die Thromboembolieprophylaxe.

Generell haben Schwangere ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko eine venöse Thromboembolie zu bekommen, das höchste Risiko besteht im Wochenbett⁶. Aber auch nicht schwangere CED-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko besonders bei aktiver Erkrankung. Es liegt also nah, dass sich beide Konsensusgruppen für eine Thromboembolie-Prophylaxe bei schwangeren CED-Patientinnen aussprechen, die aufgrund der Grunderkrankung hospitalisiert sind^{6,9}. Empfohlen wird hier die Verwendung von niedermolekularem Heparin, dass als sicher in der Anwendung bei Schwangeren gilt, wobei es sich um eine off-label-Anwendung handelt³⁸.

4.5 Medikamentöse Therapie der CED in Schwangerschaft und Stillzeit

Ziel der medikamentösen Therapie der CED ist die Remissionsinduktion bzw. der Remissionserhalt. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität hat besonders in der Schwangerschaft zentrale Bedeutung, da „eine aktive Erkrankung das Risiko für Tod- oder Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Entwicklungsdefizite erhöht“⁵. Bei den Überlegungen zur Anwendung der einzelnen Medikamente, Methotrexat ausgenommen, sollte immer eine Abwägung der Folgen der erhöhten CED-Aktivität gegen potenzielle Nebenwirkungen des Medikamentes auf das Outcome der Schwangerschaft und den Feten erfolgen.

4.5.1 Glukokortikoide

Hier kommen vor allem Budesonid und Prednisolon zum Einsatz. Sie können sowohl topisch als auch systemisch angewendet werden.

In diesem Patientinnenkollektiv wurde Budesonid in der Schwangerschaft häufiger bei MC-Patientinnen angewendet (drei Pat.), als bei CU-Patientinnen (keine Patientin). Als topisches Medikament wurde es während der Schwangerschaft in beiden Gruppen gleich häufig verwendet. Auch Prednisolon wurde bei MC-Patientinnen häufiger angewendet als bei CU-Patientinnen (sechs vs. vier Patientinnen). Diese Zahlen korrelieren mit dem etwas höheren Anteil an Frauen mit erhöhter Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft in der MC-Gruppe (25,7%) im Vergleich zur CU-Gruppe (15,7%). In beiden Gruppen gab es ein SGA-Neugeborenes nach in utero-Exposition gegenüber Prednisolon und in der MC-Gruppe eine Frühgeburt nach Prednisolonstoßtherapie während der Schwangerschaft.

Bei Schwangeren besteht generell ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Diabetes und Präeklampsie unter Therapie mit Glukokortikoiden⁶, diesbezüglich sollten bei längerer Anwendung entsprechendes Monitoring der Patientinnen erfolgen. Alle Kortikosteroide sind plazentagängig, werden allerdings durch die plazentare 11-Hydroxygenase metabolisiert, so dass die Konzentration im fetalen Blut sehr gering ist.

1. Trimenon

Laut der Datenbank www.embryotox.de ergab eine Metaanalyse eine Assoziation von Glukokortikoiden und Spaltbildungen, bei nicht erhöhter Rate an Gesamtfehlbildungen. In einer dänischen Kohortenstudie mit 51973 eingeschlossenen Schwangerschaften konnte dieses Ergebnis jedoch nicht reproduziert werden⁶.

Aufgrund der geringen systemischen Wirkung von Budesonid bei oraler oder rektaler Applikation besteht dieses ohnehin geringe Risiko hier nicht³⁹.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Auch hier wurden für Budesonid keine fetotoxischen Risiken beobachtet. Es kann, abhängig von der Dauer und Dosierung der Kortikosteroidtherapie zu IUGR bzw. zu einem SGA und Frühgeburt kommen, außerdem können postnatal Hypoglykämien, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Kind auftreten. Die Ursache für diese Symptome kann allerdings nicht von den Folgen der Grunderkrankung der Schwangeren abgegrenzt werden. Außerdem wurden selten fetale Nebennierenrindeninsuffizienzen nach Dauertherapie mit Prednisolon im letzten Trimenon beobachtet^{9,40}.

Stillzeit

Bei einer Dosierung von 10mg/d Prednisolon oral liegt anschließend die Konzentration in der Muttermilch unter der Nachweisgrenze⁴⁰. Auch bei einer kurzandauernden Hochdosistherapie besteht kein Risiko, es wurden keine Symptome bei den Neugeborenen und Säuglingen nachgewiesen. Lokale Anwendungen mit Budesonid sind auch in diesem Fall unbedenklich³⁹.

Fazit

Sowohl die AGA als auch die ECCO und DGVS empfehlen in Ihren Konsensuspapieren Prednisolon zur Remissionsinduktion in der Schwangerschaft bei zuvor bestehender 5-ASA- oder Thiopurin-Therapie. Alternativ kann man den Einsatz von Anti-TNF α -Inhibitoren erwägen, da diese dann längerfristig zum Remissionserhalt angewendet werden können^{6,9}.

Die Therapie mit Kortikosteroiden sollte immer so kurz wie möglich erfolgen. Bei längerer Therapiedauer sind sonografische Kontrollen des fetalen Wachstums und der maternalen Blutzuckerspiegel empfehlenswert⁴⁰.

4.5.2 Sulfasalazin

Der Wirkstoff gehört zu den Aminosalicylaten und wird vor allem durch Darmbakterien in 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin gespalten. Es wird oral appliziert.

Keine der Patientinnen aus der vorliegenden Fallserie wurde mit Sulfasalazin therapiert.

1. Trimenon

Es gibt hier keinen Anhalt für Teratogenität⁴¹. Die FDA stuft jedoch Sulfasalazin in Kategorie C ein, da in Tierexperimenten teratogene Effekte beobachtet worden sind, die jedoch in Humanstudien bisher nicht reproduziert werden konnten⁴².

Da Sulfasalazin die Folsäureabsorption stört, besteht ein erhöhter Supplementationsbedarf von 2mg/d⁶.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Sulfasalazin ist nicht fetotoxisch. Es wurde ein erhöhtes Risiko für einen Kernikterus gefunden, dass für Frühgeborene relevant ist, dem allerdings durch die Fototherapie gut vorgebeugt werden kann⁴¹.

Stillzeit

Laut „Toronto Consensus Statements“ geht Sulfasalazin in geringen Mengen in die Muttermilch über, man nimmt jedoch an, dass die Anwendung während der Stillzeit sicher ist⁹.

In der Datenbank www.embryotox.de wird von einem Fall von blutiger Diarrhoe bei einem gestillten Kind berichtet, was nach Absetzen der Medikation rasch sistierte⁴¹.

Fazit

Die AGA empfiehlt die Weiterführung der Therapie mit Sulfasalazin während der Schwangerschaft, wenn vor der Schwangerschaft Remission durch diese Therapie bestand⁹. Die ECCO spricht sich für 5'-ASA-Präparate und Kortikosteroide zur Therapie des akuten Schubes in der Schwangerschaft aus⁶.

Die Datenbank www.embryotox.de weist auf Mesalazin als bessere Alternative hin, wenn der antibiotische Effekt des Sulfapyridins nicht ausdrücklich erwünscht ist⁴¹.

Bei Therapie mit Sulfasalazin in der Schwangerschaft ist ein erhöhter Folsäurebedarf zu beachten.

4.5.3 Mesalazin

Mesalazin gehört zur Gruppe der Aminosalicylate, enthält jedoch keine Sulfapyridinkomponente. Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit kommt es nur zu einem geringen diaplazentaren Übergang.

Vor der Schwangerschaft war die Anzahl der mit Mesalazin therapierten Patientinnen in der MC- und CU-Gruppe ähnlich, bei vier MC-Patientinnen wurde das Medikament in der Schwangerschaft abgesetzt. In der CU-Gruppe wurde Mesalazin in der Schwangerschaft bei 12 von 19 Patientinnen angewendet.

1. Trimenon

Bisher fanden sich keine Hinweise auf Teratogenität, was auch durch Studienergebnisse bestätigt wurde⁴³.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Es wurden keine fetotoxischen Effekte beobachtet, bis auf einen älteren Fallbericht, bei dem von einer Niereninsuffizienz des Neugeborenen berichtet wurde, dessen Ursache jedoch nicht ganz klar ist. Aufgrund der Annahme einer prostaglandinantagonistischen Wirkung, vermutete man Auswirkungen auf den Ductus arteriosus botalli, die jedoch bisher nicht beobachtet werden konnten⁴³.

Metaanalysen zeigen weder ein erhöhtes Risiko für Früh- oder Totgeburten, Spontanaborte noch für kongenitale Fehlbildungen⁹.

Das Mesalazin-Präparat Asacol® mit Dibutylphthalat-Ummantelung wurde von der FDA in Kategorie C abgestuft, da man in Tierversuchen fetotoxischer Effekte beobachtete, die jedoch nicht in humanen Studien reproduziert werden konnten. Dibutylphthalat wurde allerdings in erhöhten Konzentrationen im Blut der Patienten gefunden⁶. Bei schwangeren Patientinnen sollte also ein Austausch des Präparates erwogen werden.

Stillzeit

Nach peroraler Applikation bei der Mutter gibt es bisher keine Auffälligkeiten, nur bei rektaler Applikation sind zwei Fälle von kindlichen Diarrhoen bekannt⁴³.

Fazit

Das Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie stuft Mesalazin als „Medikament der Wahl“ mit hohem Erfahrungsumfang ein⁴³.

Die AGA und ECCO stimmen überein, dass Mesalazin in Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden kann, eine Dosisreduktion ist nicht notwendig.

Die AGA empfiehlt Aminosalicylate außerdem zur Remissionsinduktion in der Schwangerschaft⁹.

4.5.4 Azathioprin

Azathioprin ist ein Antimetabolit, ein Purin-Analogon, das bei der Therapie der CED in niedriger, immunsuppressiver Dosis verwendet wird. Der aktive Metabolit ist 6-Mercaptopurin (6-MP), das weiter zu 6-Thioguaninnukleotid (6-TGN) metabolisiert wird. Der plazentare Übergang von Azathioprin und 6-MP ist zu vernachlässigen, während die Konzentrationen von 6-TGN in fetalem und mütterlichem Blut vergleichbar hoch sind.

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurden mehr MC- als CU-Patientinnen mit Azathioprin therapiert, in der MC-Gruppe erhielt dann während der Schwangerschaft eine Patientin zusätzlich das Medikament, in der CU-Gruppe ergaben sich während der Schwangerschaft hier keine Änderungen. Dosisänderungen in der Schwangerschaft sind nicht dokumentiert.

1. Trimenon

Eine Studie mit Daten des schwedischen Geburtsregisters fand ein leicht erhöhtes Risiko für Ventrikel- und Atriumseptumdefekte bei nicht erhöhter Gesamtfehlbildungsrate, dass jedoch durch weitere Studien nicht bestätigt werden konnte⁴⁴. Metaanalysen zeigten kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen⁶.

2. und 3. Trimenon/Perinatalzeit

Es gibt mehrere Studien, die ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten unter Azathioprin-Therapie fanden. So auch eine Studie des Schwedischen Geburtsregisters, die jedoch generell ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten bei aktiver CED beobachtete, so dass auch hier keine genaue Abgrenzung von Medikamentenwirkung und Grunderkrankung möglich ist⁹.

In einer Studie wurde bei 60% der Neugeborenen nach in-utero Azathioprin-Exposition eine milde Anämie festgestellt⁶, eine postnatale Blutbildkontrolle sollte also erwogen werden.

Stillzeit

Während der Stillzeit wurden bei den Kindern keine Symptome beobachtet, da die 6-MP-Konzentrationen in der Muttermilch sehr gering sind. In einem Fall kam es zu einer vorübergehenden Knochenmarksfunktionsstörung, wobei hier ein möglicher Zusammenhang mit einem Thiopurin-Methyltransferase-Mangel bestand⁴⁴.

Fazit

Die Weiterführung der Azathioprin-Therapie in der Schwangerschaft wird in den Konsensuspapieren der ECCO und AGA empfohlen^{6,9}.

Wenn im dritten Trimenon bei der Patientin eine Leukozytopenie auftritt, sollte eine Dosisreduktion erwogen werden^{6,44}.

Bei den Neugeborenen sollten Blutbildkontrollen erwogen werden⁶.

4.5.5 Infliximab

Infliximab gehört zu den Anti-TNF α -Inhibitoren. Es ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der intravenös appliziert wird.

IgG-Antikörper gehen mit Reifung der Plazenta, deren Maximum in der 37. Schwangerschaftswoche erreicht ist, aktiv in das fetale Blut über, so dass auch im fetalen Blut therapeutische Konzentrationen entstehen⁴⁵.

Jeweils zwei MC- und CU-Patientinnen der Fallserie wurden vor der Schwangerschaft mit Infliximab therapiert und auch bei jeweils einer Patientin aus beiden Gruppen wurde es in der Schwangerschaft abgesetzt. Eine Dosisreduktion erfolgte bei keiner Patientin.

1. Trimenon

Bisher gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko⁶.

Aufgrund der hohen Molekülmasse ist ein relevanter diaplazentarer Übergang in diesem Zeitraum unwahrscheinlich, indirekte Effekte sind allerdings möglich⁴⁵.

2. und 3. Trimenon/Perinatalzeit

Mehrere Metaanalysen und Fallserien zeigen keine erhöhte Rate an negativen Effekten (Abort, Frühgeburt, SGA, kongenitale Fehlbildungen) der Infliximab-Therapie auf die Schwangerschaft⁹.

In einem Fallbericht von vier Neugeborenen, darunter Drillinge, wurde eine schwere Neutropenie beobachtet, die jedoch spontan rückläufig war⁴⁵.

Aufgrund des aktiven diaplazentaren Transportes, ist Infliximab im fetalen Blut nachweisbar. Studien zeigen hier teilweise bis zu vierfach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Blut, die bis zum 6. Lebensmonat messbar sind⁹. Ein systematischer Review zeigte jedoch keine erhöhte Infektanfälligkeit der Kinder nach in utero-Exposition bei Monotherapie⁶.

Man konnte eine signifikante Reduktion der Serumkonzentrationen der Neugeborenen durch Unterbrechung der Therapie im dritten Trimenon erzielen, ohne eine wesentliche Steigerung der Rate an erhöhter Krankheitsaktivität (8% bzw. 14% bei Unterbrechung ab der 30.SSW) zu beobachten⁹. Hier zeigen Studien allerdings unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.

Laut PIANO-Studie scheint der Zeitpunkt der Unterbrechung keinen Einfluss auf kindliche Infektionen oder die Frühgeburtsrate zu haben⁴².

Stillzeit

Hier gibt es beim Einsatz von Infliximab wenige Erfahrungen, bisher wurden jedoch keine Nebenwirkungen beobachtet. Das Auftreten von Symptomen beim Kind ist aufgrund der Molekülgröße und der geringen oralen Bioverfügbarkeit unwahrscheinlich. Die Anwendung des Medikaments sollte aber auch hier sorgfältig abgewogen werden⁴⁵.

Im Rahmen der PIANO-Studie wurde auch die Nachweisbarkeit der Biologicals in der Muttermilch untersucht. Hier konnte man in 66% der Proben Infliximab nachweisen. Eine Entwicklungsverzögerung oder erhöhte Infektrate wurde bei den Kindern in den ersten 12 Lebensmonaten jedoch nicht beobachtet⁴⁶.

Fazit

Bei Infliximab empfehlen AGA und ECCO die Therapie in der Schwangerschaft fortzuführen, wenn durch sie eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden kann. Zur Remissionsinduktion kann Infliximab in der Schwangerschaft erwogen werden^{6,9,5}, s. Abbildung 4-1.

Eine Unterbrechung der Therapie im dritten Trimenon sollte in Betracht gezogen werden, um die Serumkonzentrationen beim Kind zu minimieren. Die ECCO empfiehlt hier die letzte Medikamentengabe zwischen SSW 22 und 24⁶, während die AGA für eine spätere Unterbrechung in Woche 30-32 plädiert, aber auch auf die geringe Evidenz hinweist⁹.

Es besteht derzeit kein Anhalt für ein erhöhtes Infektrisiko bei den Kindern nach in-utero Exposition, die ECCO spricht sich dennoch dafür aus, in den ersten sechs Lebensmonaten keine Lebendimpfungen durchzuführen (s. Kapitel 4.6)⁶.

Bei einer Kombinationstherapie mit Thiopurinen ist das Infektionsrisiko jedoch erhöht⁴⁵.

4.5.6 Adalimumab

Adalimumab ist ebenfalls ein TNF α -Inhibitor. Es handelt sich jedoch, im Gegensatz zu Infliximab, um einen rein humanen monoklonalen IgG1-Antikörper, der subkutan appliziert wird. Die FDA stuft es in Kategorie B bei der Anwendung in der Schwangerschaft ein⁴⁷.

Insgesamt existieren für Adalimumab weniger Daten für die Therapie bei Schwangeren als für Infliximab.

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurde Adalimumab bei vier MC- und bei zwei CU-Patientinnen vor der Schwangerschaft verwendet, in der Schwangerschaft wurde das

Medikament bei je einer Patientin aus den beiden Gruppen abgesetzt. In zwei Fällen in der MC-Gruppe erfolgte, im zweiten Trimenon bzw. in der 28. SSW, eine Dosisreduktion.

1. Trimenon

Es besteht kein eindeutiger Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko und ein nennenswerter plazentarer Übergang ist in diesem Zeitraum unwahrscheinlich⁴⁸.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Aufgrund des aktiven diaplazentaren Transports im zweiten und dritten Trimenon, wurden bei Neugeborenen bzw. Säuglingen bis zum 6. Lebensmonat, wie auch bei Infliximab, bis zu vierfach höhere Serumspiegel von Adalimumab als bei den Müttern nachgewiesen.

Die „Organization for Teratology Information Specialists“ (OTIS) veröffentlichte 2012 einen Zwischenbericht einer prospektiven Studie, in der auch Adalimumab untersucht wird. Hier zeigten sich keine erhöhten Raten an Spontanaborten, Totgeburten, Frühgeburten oder kongenitalen Fehlbildungen im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften und zur Allgemeinbevölkerung⁴². Auch Metaanalysen und systematische Reviews konnten bisher keine gesteigerten negativen Effekte auf die Schwangerschaft nachweisen⁹.

Stillzeit

In der PIANO-Studie wurde Adalimumab in 9,5% der Muttermilch-Proben in geringen Konzentrationen nachgewiesen, die Kinder zeigten jedoch keine Auffälligkeiten bezüglich ihrer Entwicklung in den ersten 12 Monaten oder vermehrten Infekte⁴⁶. Aufgrund der geringen oralen Verfügbarkeit sind Nebenwirkungen beim Kind eher unwahrscheinlich⁴⁸.

Fazit

Adalimumab kann, laut ECCO und AGA, in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Eine Therapieunterbrechung sollte erwogen werden, bezüglich des Zeitpunktes der Unterbrechung gibt es bisher allerdings keine einheitliche Empfehlung (s. Infliximab).

Die Lebendimpfung der Kinder sollte frühestens fünf Monate nach der letzten Adalimumab-Gabe erfolgen⁴⁹. Wie bei Infliximab ist das Infektionsrisiko der Säuglinge, bei Kombination mit Thiopurinen, erhöht⁴⁸. Das Stillen unter Therapie ist akzeptabel⁴⁸.

4.5.7 Ustekinumab

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1- Antikörper gegen Interleukin 12 und 23 (IL 12/23).

In der vorliegenden Fallserie wurden drei MC-Patientinnen vor der Schwangerschaft mit diesem Medikament behandelt, es wurde jedoch bei allen in der Schwangerschaft abgesetzt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat Ustekinumab 2009 zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“⁵⁰ zugelassen.

Es existieren wenige Fallserien zur Anwendung von Ustekinumab in der Schwangerschaft. Entsprechend wird im European public assessment report (EPAR) von Mai 2021 eine Kontrazeption bis 15 Wochen nach der letzten Behandlung empfohlen. Tierexperimentelle Studie zeigten keinen Hinweis auf negative Auswirkung auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und die postnatale Entwicklung⁵⁰.

Stillzeit

Die EMA empfiehlt eine individuelle Abwägung der Risiken der Auswirkungen auf das Kind bzw. den Krankheitsverlauf bei Unterbrechen der Therapie⁵⁰. In der PIANO-Studie konnte Ustekinumab in 67% der Proben (insgesamt sechs Probandinnen) in sehr geringen Konzentrationen nachgewiesen werden, Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung sowie die Infektionsrate wurden in den ersten 12 Lebensmonaten nicht beobachtet⁴⁶.

Fazit

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Anwendung dieses Medikamentes in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte dies nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Ein Ausblick zur medikamentösen Therapie s. Kapitel 6.1.

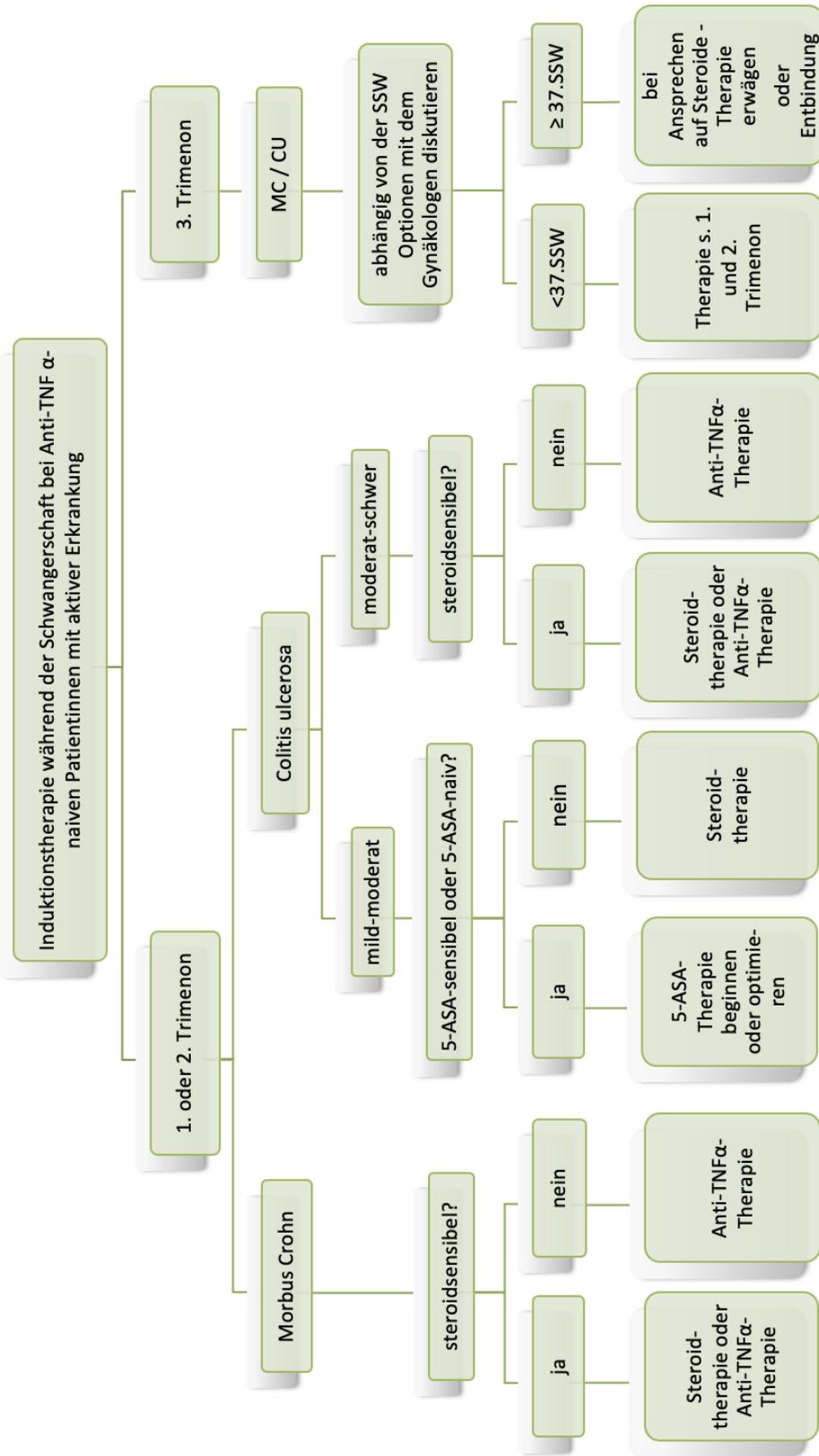


Abbildung 4-1 Algorithmus zur Induktionstherapie bei schwangeren Frauen mit CED. Modifiziert nach Ngyen et al.⁹

4.5.9 Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon und somit ein Antimetabolit. 5-35% der Substanz werden als Polyglutamat-Derivat in Hepato- und Erythrozyten mehrere Monate gespeichert⁵¹.

Keine Patientin der vorliegenden Fallserie erhielt eine Methotrexattherapie.

1. Trimenon

Methotrexat hat eine teratogene Wirkung mit einem sehr variablen Muster an Fehlbildungen des muskuloskelettalen Systems, der inneren Organe sowie des Zentralnervensystems⁵¹. Die meisten Fehlbildungen wurden nach fehlgeschlagenem Abort beobachtet, bei denen die Schwangeren teilweise zusätzlich mit Misoprostol behandelt wurden. Es ist nicht sicher, ob diese Fehlbildungen auch bei einer low-dose-Therapie auftreten würden⁵¹.

Bei zwei prospektiven Studien mit 28 bzw. 324 exponierten Schwangerschaften wurden keine „typische MTX- Embryopathie“ gefunden, allerdings eine deutlich höhere Spontanabortrate und eine „erhöhte Rate an grobstrukturellen Fehlbildungen“ als in der gesunden Kontrollgruppe⁵¹.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Auch hier gibt es keine Erfahrungen mit der low-dose-Therapie. Bei Methotrexat-Anwendungen in der Onkologie wurden intrauterine Wachstumsretardierung, Myelosuppression und selten intrauteriner Fruchttod beobachtet⁵¹.

Stillzeit

Es gibt keine Berichte- das Abstillen ist also angeraten. Teilweise wird eine Stillpause von mehreren Halbwertszeiten (HWZ: 12-24h) empfohlen. Durch einen geringen Muttermilchtransfer scheint das Risiko für das Kind gering. Einige halten das Stillen unter low-dose-Therapie für akzeptabel⁵¹.

Fazit

Methotrexat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Sowohl im Toronto Konsensuspapier, als auch in den aktuellen Empfehlungen der ECCO spricht man sich für die Beendigung der MTX-Therapie mindestens drei Monate vor möglicher Konzeption aus und empfiehlt gleichzeitig den Beginn der Folsäuresupplementation^{6,9}.

Bei Eintreten der Schwangerschaft unter Methotrexattherapie sollte diese sofort beendet werden und die Folsäuresupplementation begonnen bzw. fortgesetzt werden. ECCO und AGA geben hier jedoch keine Dosierung vor^{6,9}. Außerdem empfehlen beide Fachgesellschaften in diesem Fall eine Beratung über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und eventuellen Abbruch.

4.5.10 Metronidazol

Antibiotische Therapien wurden für dieses Patientinnenkollektiv generell nicht erfasst, werden hier jedoch zur Vollständigkeit mit aufgeführt.

Metronidazol gehört zur Gruppe der Nitroimidazole und kommt aufgrund seines Wirkspektrums im anaeroben Bereich bei Pouchitis oder perianalem Befall zum Einsatz. Bei intravenöser Anwendung gelangt es in gleicher Konzentration zum Embryo bzw. Feten. Auch bei lokaler Applikation findet man relevante Konzentrationen beim ungeborenen Kind⁵².

1. Trimenon

Bei 3000 ausgewerteten Schwangerschaften gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Im ungarischen Fehlbildungsregister wurden vermehrt Syndaktylien bzw. Hexadaktylien gefunden⁵². Bei in utero-Exposition im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat wurde eine erhöhte Rate an Lippen- teilweise mit Gaumenspalten beobachtet, dies hat sich in einer großen Kohortenstudie jedoch nicht bestätigt⁶.

2. und 3. Trimenon/ Perinatalzeit

Bisher gibt es keinen Anhalt für ein fetotoxisches Risiko⁵².

Stillzeit

Bei 60 Fällen mit Metronidazoltherapie der Mutter traten bei den Säuglingen keine Symptome auf. Es gibt Einzelfälle mit dünnen Stühlen bzw. Durchfällen.

Metronidazol kommt auch bei Frühgeborenen zum Einsatz und wird gut vertragen⁵².

Fazit

Die AGA empfiehlt Metronidazol zur Therapie bei eitrigen Infektionen mit Sepsis (in der englischen Literatur als perianale Sepsis bezeichnet) bei MC-Patientinnen, weist aber auch darauf hin, dass Amoxicillin und Clavulansäure eine sichere Alternative darstellen⁹.

Auch die europäische Leitlinie spricht Metronidazol bei kurzzeitiger Gabe einen positiven Effekt bei Pouchitis und perianalem Befall zu⁶. In der Datenbank www.embryotox.de werden Penicillin, Cephalosporine und Makrolide als besser erprobte Antibiotika angegeben⁵².

4.5.11 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin ist ein Gyrasehemmer, der häufig bei Infektionen bei CED eingesetzt wird. Der Wirkstoff ist plazentagängig.

1. Trimenon

Es gibt mehrere Veröffentlichungen mit mehr als 1000 exponierten Schwangerschaften ohne erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Die im Tierversuch aufgetretenen Knorpelschäden, konnten bei Kindern nicht beobachtet werden. Es gibt jedoch ein höheres Risiko für Lippenspalten, teilweise auch mit Spaltbildungen des Gaumens⁶.

2. und 3. Trimenon/Perinatalzeit

Bisher wurde kein fetotoxisches Risiko gefunden⁵².

Stillzeit

Die meisten Kinder zeigten keine Symptome inklusive Knorpelschäden bei Ciprofloxacin-Therapie der Mutter. Es gibt Einzelfälle, bei denen dünne Stühle und selten Durchfälle beobachtet wurden⁵².

Fazit

Aufgrund möglicher Schädigungen des muskuloskelettalen Systems sollte Ciprofloxacin im ersten Trimester vermieden werden, im späteren Verlauf der Schwangerschaft wird es sowohl von der ECCO als auch der AGA zur kurzfristigen Therapie bei Pouchitis und perianalem Befall empfohlen^{6,9}.

Medikament	Schwangerschaft	Cave	Stillzeit
Kortikosteroide	geringes Risiko; zur Remissionsinduktion geeignet	höheres Risiko für Hypertonie, Diabetes mellitus und Präeklampsie bei Schwangeren; bei längerer Therapie: sonografische Kontrolle des fetalen Wachstums	unbedenklich
Sulfasalazin	geringes Risiko; zur Remissionsinduktion geeignet	erhöhter Folsäurebedarf	geringes Risiko
Mesalazin	geringes Risiko; zur Remissionsinduktion geeignet		geringes Risiko
Azathioprin	geringes Risiko; limitierte Daten zur Wirkung der Metabolite	bei Neugeborenen mit in-utero-Exposition: Blutbildkontrollen erwägen	geringes Risiko
Anti-TNF α - Inhibitoren	geringes Risiko; Remissionsinduktion möglich Therapieunterbrechung im 3. Trimenon erwägen	bei Neugeborenen mit in-utero-Exposition: keine Lebendimpfungen in den ersten 6 Lebensmonaten	wenig Daten vorhanden, vermutlich geringes Risiko
Anti-Integrine	sehr wenige Daten, Einsatz nur bei eindeutigem Nutzen		wenig Erfahrung, nicht empfohlen
Methotrexat	kontraindiziert		kontraindiziert
Metronidazol Ciprofloxacin	im ersten Trimenon vermeiden, sonst geringes Risiko		möglichst vermeiden

Tabelle 4-1 Zusammenfassung der medikamentösen Therapie der CED bei schwangeren Patientinnen, modifiziert nach van der Woude et al. ⁶

4.6 Impfungen bei immunmodulatorischer Therapie und Schwangerschaft

Bezüglich der Impfungen während der Schwangerschaft unter immunmodulatorischer Therapie finden sich in den aktuellen Konsensuspapieren der ECCO und AGA keine Empfehlungen und es liegen insgesamt wenig Daten vor. Eine Arbeitsgruppe (Wagner et al.) veröffentlichte im Bundesgesundheitsblatt 2019 die Anwendungshinweise „Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie“⁴⁹, wobei hier nicht auf Besonderheiten wie eine Schwangerschaft eingegangen wird.

Impfung unter immunmodulatorischer Therapie

Bei einer CED kommt es zu Barrieredefekten im Darm und es besteht meist eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie. Deshalb sind diese Patienten, laut der Anwendungshinweise von Wagner et al., „als partiell immundefizient anzusehen und haben ein erhöhtes Risiko, an einer (impfpräventablen) Infektion zu erkranken“⁴⁹. Aufgrund dessen sollten Impfungen möglichst vor Beginn einer Therapie abgeschlossen sein oder durchgeführt werden bzw. gewisse zeitliche Abstände zwischen Impfung und Therapiebeginn liegen (s. Tabelle 4-2). Wie stark die Immunsuppression ist, hängt vom Wirkstoff und der jeweiligen Dosierung ab und sollte individuell ärztlich eingeschätzt werden. Vor allem bei Biologika ist der Grad der Immunsuppression sehr unterschiedlich und wird einerseits durch die pharmakokinetischen Eigenschaften, andererseits durch die biologische Wirkdauer beeinflusst.

Für die Verabreichung von Totimpfstoffen gibt es grundsätzlich keine Einschränkungen unter immunsuppressiver oder -modulatorischer Therapie, allerdings kann die Impfantwort eingeschränkt sein, weshalb eine Kontrolle der Impftiter erwogen werden kann⁴⁹. Bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen gibt es Einschränkungen, die in Tabelle 4-2 dargestellt sind.

Wirkstoff	Hinweise zu Lebendimpfstoffen
Niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie ($<10\text{mg}$ Prednisolonäquivalent/d)	keine Kontraindikation für MMR -V-Impfung
Hochdosis- Glukokortikoidtherapie (>2 Wochen oder i.v.-Stoßtherapie)	während der Therapie kontraindiziert, möglichst 4 Wochen vor Therapiebeginn
Mesalazin	keine Kontraindikation für MMR -V-Impfungen
Sulfasalazin	
Azathioprin	während der Therapie kontraindiziert, möglichst 4 Wochen vor Therapiebeginn
Infliximab (alle 8 Wochen)	keine Kontraindikation für MMR -V-Impfungen
Infliximab ($>5\text{mg/kg}$ alle 4 Wochen)	während der Therapie kontraindiziert, möglichst 4 Wochen vor Therapiebeginn
Adalimumab	während der Therapie kontraindiziert, mind. 4 Wochen vor oder frühestens 2 Monate nach Therapie
Certolizumab-pegol	
Golimumab	während der Therapie kontraindiziert, mind. 4 Wochen vor oder frühestens 3 Monate nach Therapie
Kombinationstherapie	Während der Therapie kontraindiziert, mind. 4 Wochen vor Therapiebeginn

Tabelle 4-2 Anwendung von Lebendimpfstoffen unter immunsuppressiver bzw. -modulatorischer Therapie
modifiziert nach Wagner et al⁴⁹

Eine weitere Problematik stellt die Impfung der Säuglinge nach in-utero-Exposition mit immunmodulatorischen Medikamenten dar. Auch hier ist die Datenlage sehr begrenzt. Einige Medikamente können noch sehr lange im Serum der Kinder nachgewiesen werden, da der Abbau hier verlangsamt stattfindet (s. Kapitel 4.5), so dass von einer Immunsuppression ausgegangen werden kann. Wagner et al. machen hier keine Einschränkungen bei der Verwendung der Totimpfstoffe, Empfehlungen für Lebendimpfstoffe, soweit vorhanden, s. Tabelle 4-3, wobei sich hier auf die Masern-Mumps-Röteln-Impfung bezogen wird, die Rotavirus-Impfung ist bei diesen Kindern kontraindiziert⁴⁹. Die AGA spricht sich in ihrem Konsensuspapier dafür aus, Lebendimpfungen nach in-utero-Exposition mit Anti-TNF- α -Inhibitoren erst nach 6 Lebensmonaten durchzuführen und empfiehlt bei dringend

notwendiger Lebendimpfung zuvor den Serumspiegel des jeweiligen Medikaments beim Kind zu bestimmen, um das Risiko besser abschätzen zu können⁹.

Wirkstoff	Hinweise zur Anwendung der Lebendimpfstoffe bei Säuglingen nach in-utero-Exposition
Niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie (<10mg Prednisolonäquivalent/d)	keine Einschränkung nötig
Hochdosis-Glukokortikoidtherapie (>2 Wochen oder i.v.-Stoßtherapie)	
Mesalazin	keine Empfehlungen vorhanden
Sulfasalazin	
Azathioprin	
Infliximab (alle 8 Wochen)	frühestens nach dem 6. Lebensmonat
Infliximab (>5mg/kg alle 4 Wochen)	
Adalimumab	frühestens fünf Monate nach der letzten Exposition
Certolizumab-pegol	
Golimumab	frühestens sechs Monate nach der letzten Exposition
Kombinationstherapie	keine Empfehlungen vorhanden

Tabelle 4-3 Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen nach in-utero-Exposition mit immunsuppressiven bzw. -modulatorischen Medikamenten modifiziert nach Wagner et al⁴⁹

Impfungen in der Schwangerschaft

Grundsätzlich sollte bei Frauen mit Kinderwunsch auf einen vollständigen Impfstatus geachtet werden, insbesondere weist die STIKO jedoch auf Varizellen (bei seronegativer Patientin), Röteln (auch bei nur einmaliger Impfung) und Pertussis hin⁵³.

In der Schwangerschaft besteht keine Kontraindikation für die Verabreichung von Totimpfstoffen, Lebendimpfstoffe sind jedoch laut STIKO kontraindiziert. Im ersten Trimenon sollten allerdings auch Impfungen mit Totimpfstoffen nur in dringenden Fällen durchgeführt werden⁵⁴. Ausdrücklich empfohlen wird von der STIKO die Impfung gegen Influenza ab dem

zweiten Trimenon, bei „erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens“⁵⁴ auch schon ab dem ersten Trimenon.

Außerdem sollte, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Impfung, im dritten Trimenon eine Pertussis-Impfung durchgeführt werden, um einen Schutz beim neugeborenen Kind zu gewährleisten. Bei drohender Frühgeburt soll die Impfung bereits im zweiten Trimenon erfolgen^{55,56}.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Epikrisen von 53 Frauen ausgewertet, die an einer CED erkrankt sind und im Zeitraum von 2004 bis 2016 schwanger waren. Untersucht wurden der Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft, die medikamentöse Therapie sowie der Outcome der Schwangerschaft. Die Ergebnisse wurden, soweit möglich, mit der Literatur und aktuellen Leitlinien verglichen. Die Daten sollen weiterhin als Standorterhebung für den Großraum der Hansestädte Rostock und Stralsund dienen.

Unter anderem aufgrund der geografischen Einschränkung umfasst die Arbeit nur ein kleines Patientinnenkollektiv, so dass nur Tendenzen aufgezeigt werden können. Außerdem konnte die Datenerhebung teilweise nur unvollständig und subjektiv erfolgen, da die Dokumentation in den Praxen nach klinischen Erfordernissen erfolgte und nicht nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten. Somit war eine standardisierte Erhebung retrospektiv nicht möglich.

Für einen komplikationslosen Verlauf der CED in der Schwangerschaft ist die Konzeption in Remission entscheidend. In dieser Fallserie verlief die CED sowohl bei MC- als auch bei CU-Patientinnen in der Schwangerschaft milder als zuvor, die Konzeption erfolgte bei den meisten Patientinnen jedoch auch in Remission. Bei einer Patientin, die einen komplizierten Verlauf ihrer CED erlebte, erfolgte die Konzeption bei aktiver Erkrankung. Auch im Wochenbett nahm dann die Krankheitsaktivität bei den Patientinnen weiter ab. Generell war in der Gruppe der MC-Patientinnen die Krankheitsaktivität, auch vor der Schwangerschaft, höher. Eine differenzierte Aussage zu Unterschieden in der Krankheitsaktivität zwischen MC- und CU-Patientinnen ist anhand dieses Kollektivs nicht möglich.

Da eine niedrige Krankheitsaktivität entscheidend für einen guten Outcome der Schwangerschaft ist, sollte bei der Auswahl der Medikation während der Schwangerschaft die Symptomkontrolle im Fokus stehen. Momentan gibt es nur für Methotrexat eine absolute Kontraindikation zur Anwendung in der Schwangerschaft, bei allen anderen derzeit in Deutschland zugelassenen Präparaten ist nach sorgfältiger Abwägung der Risiken eine Therapie in der Schwangerschaft möglich. Dabei ist zu bedenken, dass vor allem im Bereich der Biologicals die Erfahrungen mit dem Einsatz der Wirkstoffe in der Schwangerschaft limitiert sind. Bisher wurden jedoch keine negativen Effekte auf die Schwangerschaft und

Embryo bzw. Feten beobachtet. Nur Lebendimpfungen werden aktuell für Kinder nach in-utero-Exposition mit Anti-TNF α -Inhibitoren erst nach dem 6. Lebensmonat empfohlen.

Die am häufigsten verwendeten Medikamente beim vorliegenden Patientinnenkollektiv sind für die Zeit vor der Schwangerschaft Mesalazin und Budesonid (MC und CU), während der Schwangerschaft Azathioprin (MC) und Mesalazin (CU). Die Therapie wurde bei 43% der Patientinnen in der Schwangerschaft verändert, die Indikationsstellung wurde hierbei nicht evaluiert, allein aufgrund der Wirkstoffe wäre eine Umstellung nicht nötig gewesen. Zur Remissionsinduktion wurden in der Schwangerschaft ausschließlich Glukokortikoide verwendet. Obwohl auch Anti-TNF α -Inhibitoren und Mesalazin eine Option darstellen, die den Vorteil haben, dass sie auch langfristig angewendet werden können.

Eine wichtige Rolle bei möglichen Therapieänderungen spielt auch der Wunsch der Patientin. Um Ängste bezüglich der Auswirkungen der Medikation auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind abzubauen, ist die präkonzeptionelle Beratung bei CED-Patientinnen mit Kinderwunsch essenziell. In der vorliegenden Fallserie hat dies ca. bei jeder fünften Frau stattgefunden. In der Literatur finden sich keine Erhebungen zum Vergleich. Dabei scheint es sinnvoll, chronisch kranke Patientinnen ausführlich zu schulen, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Dies konnte bereits durch einige Studien bestätigt werden.

Die Wahl des Entbindungsmodus stellt ein weiteres Problemfeld bei schwangeren CED-Patientinnen dar. Zu beachten sind Voroperationen mit eventuellem ileoanalem Pouch, die perianale Aktivität bei MC-Patientinnen bzw. die generelle Krankheitsaktivität und natürlich der Wunsch der Patientin. Risiken einer vaginalen Geburt sind die Laceration des Dammes bzw. Episiotomie, eine folgende Beckenbodenschwäche mit Einschränkung der Sphinkterfunktion sowie die Neumanifestation des perianalen Befalls.

In der vorliegenden Fallserie war die Sectio-Rate mit 55,2% bei MC-Patientinnen und 33,4% bei CU-Patientinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und generell zu Patientinnen mit schwerer chronischer Begleiterkrankung erhöht. Bei den MC-Patientinnen bestand bei 56,25% Patientinnen, die per Sectio entbunden wurden, nur eine relative Indikation zur Schnittentbindung, während es bei den CU-Patientinnen 100% waren. Für die Indikationsstellung der Entbindungsmodi besteht bisher nur eine geringe Evidenz, in den aktuellen Leitlinien geht die Tendenz jedoch dahin, die Entscheidung für eine

Schnittentbindung kritisch zu hinterfragen. Allein der perianale Befall wird aktuell als Kontraindikation für eine Spontangeburt genannt, in allen anderen Fällen sollten die individuellen Risiken abgewogen werden.

Die Frühgeburtenrate ist in dieser Arbeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, hier findet sich in der Literatur keine Möglichkeit zum Vergleich mit CED-Patientinnen. Zwei Drittel der MC-Patientinnen, bei denen es zur Frühgeburt kam, hatten während der Schwangerschaft eine erhöhte Krankheitsaktivität. Dies verdeutlicht noch einmal, dass eine gute Kontrolle der CED entscheidend für den Schwangerschaftsoutcome ist. Es konnte außerdem beobachtet werden, dass auch bei SGA-Kindern die maternale Krankheitsaktivität erhöht war.

Eine Assoziation zu kongenitalen Fehlbildungen konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich die Erkenntnisse dieser Arbeit, soweit bei geringer Evidenz beurteilbar, mit den in der bisherigen Literatur aufgezeigten Tendenzen decken. Um die interdisziplinäre Betreuung schwangerer CED-Patientinnen in Deutschland zu verbessern und zu standardisieren, sollte zum einen eine Anbindung an Schwerpunktpraxen erfolgen, wie es im Großraum der Hansestadt Rostock bereits erfolgt. Zum anderen wäre ein zentrales Patientinnenregister wünschenswert, dessen Daten die Grundlage für evidenzbasierte Handlungsempfehlungen bilden können.

6 ANHANG

6.1 Ausblick zur medikamentösen Therapie der CED

Es folgt eine Zusammenstellung von Medikamenten, die in der vorliegenden Fallserie nicht zur Anwendung kamen oder bisher in Deutschland nicht zur Therapie bei CED zugelassen sind.

6.1.1 Golimumab

Golimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-TNF α -Antikörper, der subkutan injiziert wird.

In Europa ist Golimumab seit 2009 unter anderem zur Therapie der „mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten“⁵⁷ zugelassen. Aufgrund fehlender Daten beziehungsweise geringer Fallzahlen in den wenigen Studien empfiehlt die EMA die Anwendung in der Schwangerschaft bisher nur bei eindeutiger Indikation⁵⁷. In tierexperimentellen Studien seien keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft und deren Outcome beobachtet worden^{57,58}, weshalb die FDA das Medikament in die Kategorie B zur Anwendung in der Schwangerschaft einstuft.

Aufgrund der Immunglobulin-Subklasse ist Golimumab plazentagängig und wurde bis zum 6. Lebensmonat im Serum der Säuglinge nachgewiesen, weshalb empfohlen wird, in diesem Zeitraum keine Lebendimpfungen durchzuführen⁵⁷.

Im Rahmen der PIANO-Studie wurde eine Frau mit einer Golimumab-Therapie erfasst und das Medikament war nicht in der Muttermilch nachweisbar. Die Therapie erfolgte hier auch in der Schwangerschaft und es wurde bis zum 12. Lebensmonat keine Entwicklungsverzögerung des Kindes oder erhöhte Infektanfälligkeit festgestellt⁴⁶. Die EMA empfiehlt aufgrund der unzureichenden Datenlage, das Stillen bis sechs Monate nach der Therapie zu unterbrechen.

Fazit

AGA und ECCO gehen in ihren aktuellen Konsensuspapieren nicht explizit auf Golimumab ein.

Die Anwendung von Golimumab in der Schwangerschaft ist momentan nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu empfehlen, da die wenigen vorliegenden Studien durch die geringen Fallzahlen zum jetzigen Zeitpunkt nicht erlauben, aus den Ergebnissen

allgemeingültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Aus diesem Grund ist auch das Stillen nicht zu empfehlen.

6.1.2 Certolizumab-pegol

Certolizumab-pegol ist ein weiterer Anti-TNF α -Blocker, bei dem es sich jedoch um ein pegyliertes Fab-Fragment eines rekombinanten humanisierten Antikörpers handelt. Es wird subkutan appliziert.

Die FDA hat Certolizumab-pegol 2008 zur Behandlung bei Morbus Crohn zugelassen und es der Kategorie B zugeordnet, da momentan noch wenig humane Studien existieren⁵⁸. In Deutschland ist es für diese Indikation aktuell nicht zulässig⁵⁹.

Die ECCO und AGA empfehlen Certolizumab-pegol bei Initiierung einer Anti-TNF α -Inhibitor-Therapie in der Schwangerschaft aufgrund des geringen diaplazentaren Übergangs zu bevorzugen. Da es sich bei diesem Wirkstoff nur um ein Fab-Fragment handelt, wird er nicht aktiv über die Plazenta transportiert, sondern diffundiert lediglich^{6,9}. Somit sind nur geringe Auswirkungen auf den Feten zu erwarten.

Bezüglich der Anwendung von Certolizumab-pegol im Bereich der Rheumatoiden Arthritiden empfiehlt die EMA, das Medikament nur zu verwenden, wenn es klinisch notwendig ist, da die Anzahl der vorliegenden Studien bisher noch begrenzt ist⁵⁹.

Aufgrund der Molekülstruktur ist nur von einem geringen Übergang in die Muttermilch auszugehen.

Die PIANO-Studie konnte Certolizumab-pegol in 23% der Muttermilch-Proben in sehr geringen Konzentrationen nachweisen, eine Entwicklungsverzögerung oder erhöhte Infektanfälligkeit der Kinder in den ersten 12 Lebensmonaten wurde nicht festgestellt⁴⁶.

Die EMA hat Certolizumab-pegol für die Anwendung in der Stillzeit zugelassen⁵⁹.

Fazit

Aktuell ist Certolizumab-pegol in Deutschland nicht zur Therapie der CED zugelassen und die Datenlage ist sehr limitiert. Aufgrund der Struktur des Wirkstoffes scheint es jedoch vielversprechend für die Therapie von Schwangeren zu sein.

6.1.3 Natalizumab

Natalizumab gehört zu Wirkstoffgruppe der Anti-Integrine. Es ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper (IgG4) gegen das α 4- Integrin, selektiv gegen die α 4 β 1 – und α 4 β 7-Kette.^{58,60} Da es sich um einen IgG-Antikörper der Subklasse 4 handelt, erfolgt ab dem 2.Trimenon zunehmend der aktive plazentare Transfer. Dieser ist jedoch niedriger, als bei IgG 1-Antikörpern.⁴².

Die FDA hatte Natalizumab 2004 zur Therapie von Multipler Sklerose und Morbus Crohn zugelassen. Aufgrund der schweren Nebenwirkung der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurde es zwischenzeitlich vom Markt genommen, 2006 dann jedoch wieder zugelassen. Für die Anwendung in der Schwangerschaft wird es in Kategorie B eingestuft⁵⁸.

In Europa wurde der Wirkstoff 2006 durch die EMA bei Erwachsenen zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen, allerdings nicht zur Therapie des Morbus Crohn, so dass Natalizumab in Deutschland aktuell noch keine Rolle in der Therapie der Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielt⁶¹. Dementsprechend wird er im Konsensuspapier der ECCO nicht erwähnt und auch die AGA spricht hierzu keine Empfehlungen aus.

Bezüglich der Therapie bei Multipler Sklerose empfiehlt die EMA eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, das abgeschlossene Register weise jedoch nicht auf einen Effekt des Medikaments auf den Outcome der Schwangerschaft hin. Unter Therapie sollte nicht gestillt werden⁶¹.

Fazit

Natalizumab spielt in Deutschland aktuell in der Therapie des Morbus Crohn keine Rolle und wird vermutlich auch in Zukunft, aufgrund der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, eher im Hintergrund bleiben.

6.1.4 Vedolizumab

Auch Vedolizumab zählt zur Wirkstoffgruppe der Anti-Integrine. Es ist ein humanisierter Anti- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper (IgG 1), der die Bindung des „Mucosa Adressin Cell Adhesion-Molecul-1 (MAdCAM-1)“ an den Integrin-Rezeptor verhindert und somit die T-Zell-Adhäsion und -Infiltration in die Darmwand hemmt^{58,60}. Vedolizumab hat also ein etwas selektiveres Wirkprofil als Natalizumab. Der plazentare Transfer ist hier jedoch etwas höher, da es sich um einen IgG1-Antikörper handelt.

Die FDA hat Vedolizumab 2014 zugelassen und stuft es derzeit in Kategorie B für die Schwangerschaft ein⁵⁸. Durch die EMA wurde es ebenfalls 2014 zur Therapie von Erwachsenen Patienten mit MC und CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, zugelassen⁶². Bezüglich Schwangerschaft empfiehlt die EMA eine Kontrazeption bis mindestens 18 Wochen nach der letzten Vedolizumab-Gabe, weist auf begrenzte Erfahrungen im Einsatz bei Schwangeren hin und empfiehlt den Einsatz in der Schwangerschaft nur, wenn der Nutzen eindeutig überwiegt⁶². Tierexperimentelle Studien zeigten keine Hinweise auf eine direkte oder indirekte reproduktionstoxische Wirkung.

In Tierversuchen wurde Vedolizumab in der Muttermilch nachgewiesen, es ist jedoch unklar, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind und wenn dies der Fall ist, ob nach oraler Aufnahme eine systemische Resorption stattfindet. Die EMA empfiehlt daher, den Nutzen individuell abzuwägen^{58,62}.

Fazit

Da es sich bei Vedolizumab um ein recht neues Medikament handelt und auch hier die Studien nur aus geringen Fallserien bestehen, ist der Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit kritisch zu sehen und nur bei eindeutigem Nutzen empfohlen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Herold G. *Innere Medizin*. Herold, Gerd; 2018.
2. Poturoglu S, Ormeci AC, Duman AE. Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):490.
3. Böcker W, Denk H., Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. 4. Elsevier, Urban&Fischer; 2008.
4. Bolz M, Ringel J, Lamprecht G. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett. *Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern*. 2014;6:206–211.
5. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, u. a. *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Living Guideline*. Bd 49.; 2021.
6. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, u. a. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(2):107–124.
7. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline: August 2020 - AWMF-Registriernummer: 021-009. *Z Gastroenterol*. 2020;58(12):E241–E326.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986). *Bundesanzeiger Nr 124*. 2016;1985(60).
9. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, u. a. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.e1.
10. Kehl S, Schmitz D, Hecher K, Stephan H, Dötsch J GU. Leitlinien zur Intrauterinen Wachstumsrestriktion. *Leitlinienprogr der DGGG, OEGGG,SGGG*. 2016;S2k AWMF-R(Intrauterine Wachstumsrestriktion):86.
11. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, u. a. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland: 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2006;66(10):956–970.
12. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *Klin Padiatr*. 2014;226(1):29–37.
13. Schölmerich J. Hundert Jahre Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wie weit sind wir gekommen? *Internist*. Published online 2002.
14. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, u. a. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033–2045.
15. Selinger CP, Eaden J, Selby W, u. a. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:206–213.

16. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AGMGJ, van der Woude CJ. Preconception care reduces relapse of Inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1285-1292.e1.
17. Mountifield R, Andrews JM, Bampton P. It IS worth the effort: Patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:796–801.
18. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3495–3506.
19. Statistisches Bundesamt. Entbindungen im Krankenhaus, u.a. nach Region. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zugriffen Mai 29, 2021. www.gbe-bund.de
20. Sohn C, Wallwiener M, Wallwiener S. Geburtenreport - Eine Routinedatenanalyse zu Kaiserschnitt und Frühgeburt der Techniker Krankenkasse. <https://www.tk.de/resource/blob/2042902/8f202ed022e06f90a205e3fd8fe53633/geburtenreport-2017-data.pdf>. Published 2017.
21. Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, u. a. Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):471–477.
22. Hatch Q, Champagne BJ, Maykel JA, u. a. Crohn's disease and pregnancy: The impact of perianal disease on delivery methods and complications. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(2):174–178.
23. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: Associations and effect on quality of life. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:302–311.
24. Ong JPL, Edwards GJ, Allison MC. Mode of delivery and risk of fecal incontinence in women with or without inflammatory bowel disease: Questionnaire survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1391–1394.
25. Seligman NS, Sbar W, Berghella V. Pouch function and gastrointestinal complications during pregnancy after ileal pouch-anal anastomosis. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(3):525–530.
26. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, u. a. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(10):1283–1288.
27. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, u. a. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(3):795–801.
28. IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 - Geburtshilfe. Published online 2017. <https://www.iqtig.org>
29. Prell C, Koletzko B. Breastfeeding and Complementary Feeding. *Dtsch Aerztebl Int*. 2016;113(25):435–444.
30. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Large Community-Based Study From Northern California. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1106–1112.
31. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, u. a. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: A prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant

- women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):501–512.
32. Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, Naik AS, Issa M, Perera LP. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2012;13(9):472–477.
 33. De Lima A, Galjart B, Wisse PHA, Bramer WM, van der Woude CJ. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? - a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1).
 34. De Lima A, Zelinkova Z, Van Der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* Published online 2015.
 35. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247(1):64–79.
 36. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, u. a. Systematic review: The use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):125–145.
 37. Bundesamt für Strahlenschutz. Informationen für Schwangere. *Strahlenschutz Konkret.* Published online 2016.
 38. Boehlen F, Demarmels Biasiutti F. Antithrombotische Therapie und Prophylaxe in Schwangerschaft und Puerperium. *Swiss Med Forum – Schweizerisches Medizin-Forum.* 2013;13(38).
 39. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Budesonid. Zugegriffen Oktober 2, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/budesonid/>
 40. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Prednisolon. Zugegriffen Oktober 2, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/prednisolon/>
 41. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Sulfasalazin. Zugegriffen Dezember 10, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/sulfasalazin/>
 42. Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, Abreu MT. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohns Colitis.* 2015;9(10):928–936.
 43. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Mesalazin. Zugegriffen Dezember 10, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/mesalazin/>
 44. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Azathioprin. Zugegriffen Oktober 11, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/azathioprin/>

45. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Infliximab. Zugegriffen November 28, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/infliximab/>
46. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*. 2018;155(3):696–704.
47. Selinger CP, Leong RWL, Lal S. Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: Evidence base and patients' perspective. *World J Gastroenterol*. 2012;18(21):2600–2608.
48. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Adalimumab. Zugegriffen Dezember 2, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/adalimumab/>
49. Wagner N, Assmus F, Arendt G, u. a. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):494–515.
50. European Medicines Agency. Stelara: European Public Assessment Report -Product Information. Published online 2021:1–119.
51. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Methotrexat. Zugegriffen Oktober 3, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/methotrexat/>
52. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Embryotox- Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Datenbank Medikamente und Wirkstoffe: Metronidazol. Zugegriffen Oktober 2, 2020. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ciprofloxacin/>
53. Robert-Koch-Institut. STIKO-Impfempfehlung für Frauen mit Kinderwunsch. Zugegriffen Juni 12, 2019. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_AllgemeineFragen/FAQ09.html
54. Robert Koch-institut. Kann in Schwangerschaft und Stillzeit geimpft werden? Zugegriffen Juni 12, 2019. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_AllgemeineFragen/FAQ08.html
55. Robert-Koch-Institut. STIKO-Empfehlung zur Grundimmunisierung mit dem 6-fach-Impfstoff DTaP-IPV-Hib-HepB im Säuglingsalter nach dem 2+1-Impfschema. *26 Epidemiol Bull* 2020. 2020;26:1–26.
56. Röbl-Mathieu M, Kunstein A, Liese J. Impfungen in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl*. 2021;118:262–268.
57. European Medicines Agency. Simponi: European Public Assessment Report -Product Information. Published online 2020:1–177.
58. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: Current trends and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2018;11:215–226.

59. European Medicines Agency. *Cimzia -European Public Assesment Report- Product Information.*; 2021.
60. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*. 25. Aufl. Karow, Thomas; 2017.
61. European Medicines Agency. Tysabri: European Public Assesment Report -Product Information. Published online 2021:1–40.
62. European Medicines Agency. *Entyvio -European Public Assesment Report- Product Information.*; 2021.

8 THESEN

1. Die CED sind aufgrund ihres Häufigkeitsgipfels für Frauen im fertilen Alter relevant.
2. Die Häufigkeit von Schwangerschaften bei CED-Patientinnen ist in Deutschland nicht bekannt.
3. Insgesamt ist die Evidenz zur Betreuung von schwangeren CED-Patientinnen, vor allem im Bereich der medikamentösen Therapie, sehr gering.
4. Für einen komplikationsarmen Schwangerschaftsverlauf ist die Konzeption in Remission essenziell.
5. Bei Konzeption bei hoher Krankheitsaktivität setzt sich dieser Trend während der Schwangerschaft fort.
6. Eine Exazerbation der CED in der Schwangerschaft stellt den größten Risikofaktor für neonatale Komplikationen dar.
7. Die Rate an Frühgeburten und SGA-Kindern ist bei CED-Patientinnen erhöht.
8. Die präkonzeptionelle Beratung der Patientinnen verbessert die Therapieadhärenz während der Schwangerschaft.
9. Grundsätzlich kann die medikamentöse Therapie der CED nach sorgfältiger Abwägung in der Schwangerschaft weitergeführt werden. Eine Ausnahme stellt Methotrexat dar.
10. Zur Remissionsinduktion in der Schwangerschaft können Steroidhormone, 5-ASA-Präparate und Anti-TNF α -Inhibitoren verwendet werden.
11. Die Evidenz zur Wirkung der angewandten Medikamente auf den Feten bzw. die Langzeitwirkung auf den Säugling ist sehr gering.
12. Der Einsatz bildgebender Verfahren mit Strahlenexposition sollte in der Schwangerschaft auf ein Minimum reduziert werden.
13. CT, MRT und Sonografie haben eine vergleichbare Aussagekraft bezüglich der CED.
14. Die stationäre Therapie von CED-Patientinnen sollte in einem Perinatalzentrum erfolgen.
15. Es existieren derzeit keine STIKO-Empfehlungen zu Impfungen von CED-Patientinnen unter immunmodulatorischer Therapie in der Schwangerschaft. Ausgenommen ist die Influenzaimpfung.
16. CED-Patientinnen werden häufiger per Sectio caesarea entbunden als nicht an CED erkrankte Schwangere.

17. Geburtsverletzungen durch vaginale Entbindung können sich negativ auf den Verlauf der CED auswirken.
18. Für Patientinnen nach Kolektomie ist eine vaginale Entbindung möglich.
19. Stillen ist unter CED-Therapie möglich, allerdings nicht unter Methotrexat-Therapie.
20. Die meisten Medikamente sind in der Muttermilch nachweisbar, die Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene sind jedoch minimal.
21. Stillen hat keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der CED.

9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

„Chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett – Krankheitsverlauf, Therapie und neonatales Outcome – eine regionale Standortbestimmung in Mecklenburg-Vorpommern“

selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Oldenburg, den 2. Dezember 2021

(vollständige Unterschrift)

10 LEBENSLAUF

11 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. T. Reimer für die Vergabe des Themas der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. M. Bolz für seine kostbare Zeit und unermüdlichen Einsatz in jeder Phase der Erarbeitung der Dissertation. Seine Expertise, wertvolle Anregungen und Kritik waren für mich von großem Wert.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Franziska Plath, Herrn Dr. med. Jörg Ringel, der Gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock (Leitung: Herr Prof. Dr. med. Georg Lamprecht), der Universitätsfrauenklinik Rostock und der Frauenklinik des Helios Klinikums Stralsund für die Unterstützung bei der Erhebung der Daten bedanken. In diesem Zusammenhang geht mein Dank vor allem an die Mitarbeiter in den Archiven bzw. Medizinischen Fachangestellten und persönliche Assistenten.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und insbesondere meinem Partner, Paul Witt, für die emotionale und tatkräftige Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.