

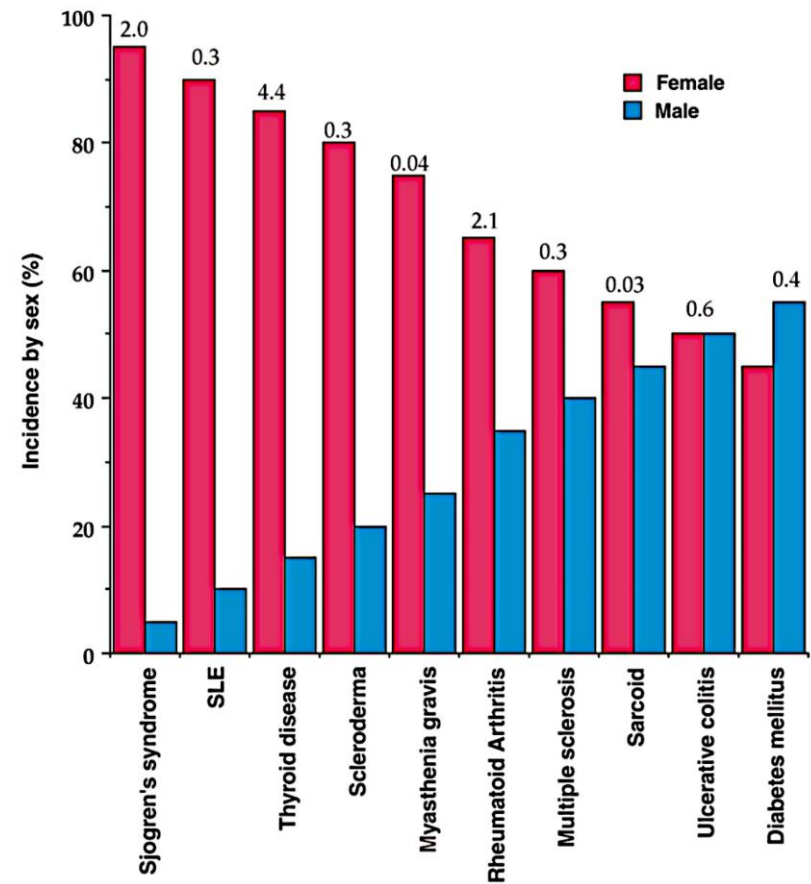
# Rheuma bei Frauen im gebärfähigen Alter Kinderwunsch, Schwangerschaft , Stillen

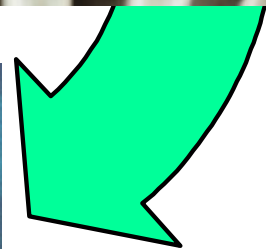
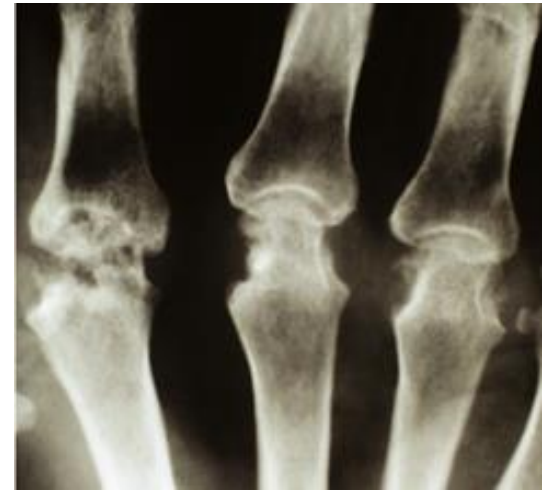
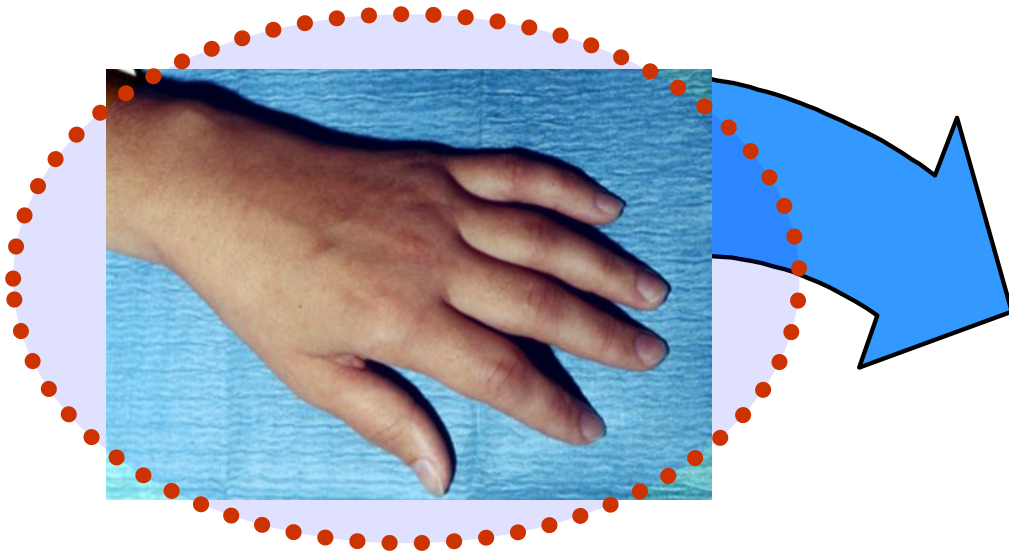
Dr. Antonia Puchner

Universitätsklinik für Innere Medizin III

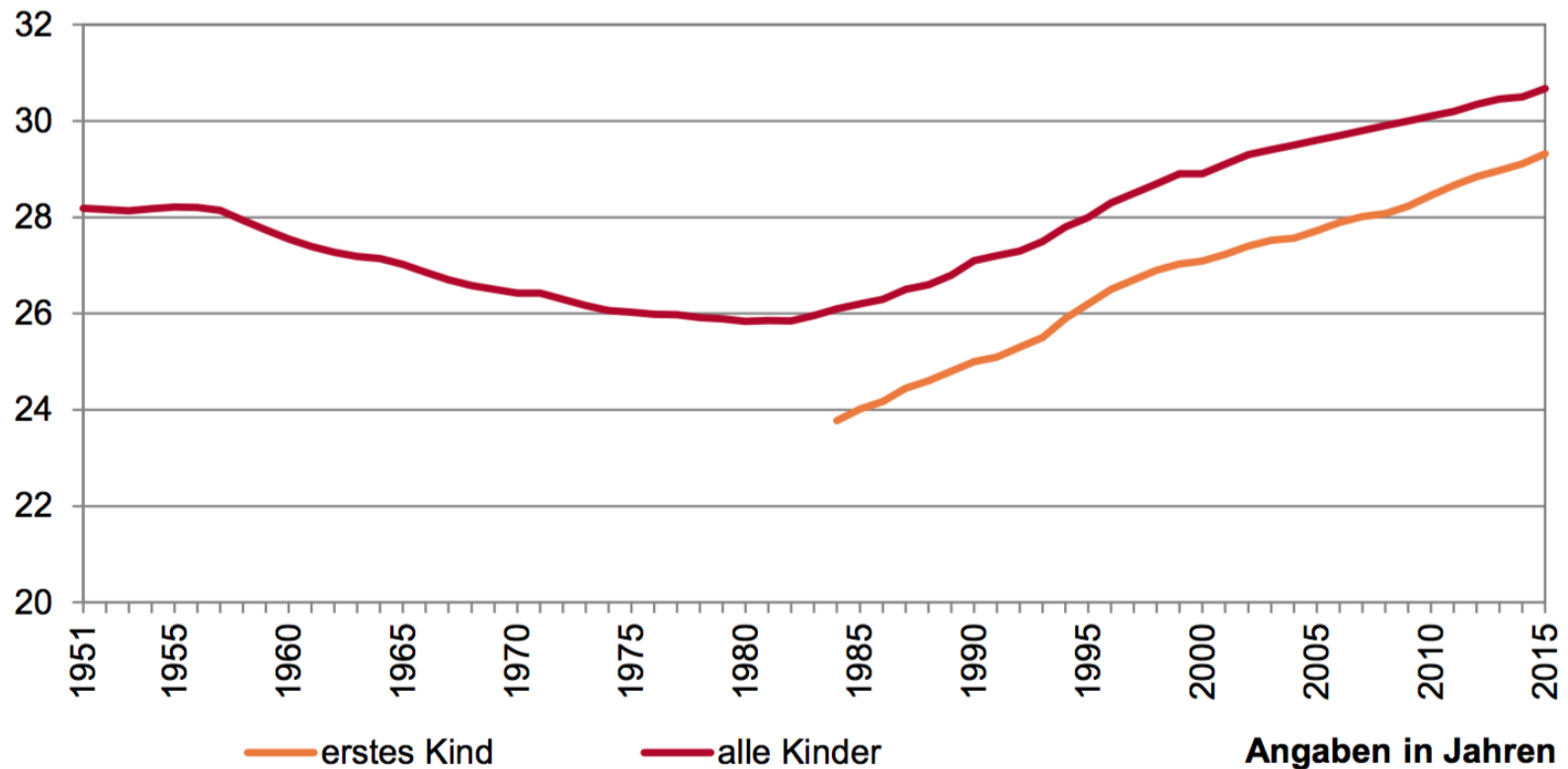
# Rheuma bei Frauen im gebärfähigen Alter

- Frauen sind häufiger betroffen als Männer
- Diagnose meistens im gebärfähigen Alter
- >50% der Frauen mit RA haben zum Zeitpunkt der Diagnose ihren Kinderwunsch noch nicht abgeschlossen





# Durchschnittliches Gebäralter 2005 und 2015



# RhePro Sprechstunde



- Interdisziplinäre Sprechstunde (rheumatologisch, gynäkologisch)
- Präkonzeptionelle Beratung & Interdisziplinäre Betreuung in der Schwangerschaft
- AKH, Ebene 6J, Rheumatologie

# Patientin CL



- 32 Jahre, Gravidität 0
- Rheumatoide Arthritis, ED vor 3 Jahren
- Nicht erosiv
- Derzeitige Medikation: Methotrexat 25 mg wöchentlich, Enbrel, Folsan
- CDAI 1,8
- Sie hat gerade geheiratet und möchte über die Möglichkeit einer Schwangerschaft sprechen.

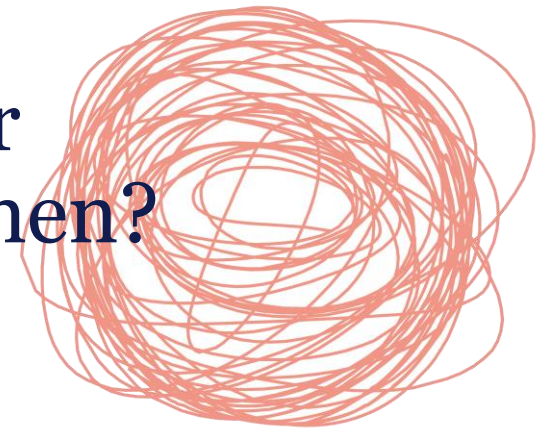
# Ist meine Fruchtbarkeit beeinträchtigt?



- **Die Fertilität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis ist normal**
  - Infertilitätsraten ca. 10%-20% (= Normalbevölkerung)<sup>1</sup>
- **ABER die Dauer bis zu Konzeption ist oft verlängert (TTP = Time to pregnancy)<sup>2</sup>**
  - 25-40% brauchen mehr als 1 Jahr (K: 16%)
- **Risiko Faktor für erhöhte TTP bei RA-Patientinnen<sup>2</sup>**
  - bei NSAR (Prostalandinhemmung)
  - Prednisoloneinnahme > 7,5mg/d vor SS
  - Höhere Krankheitsaktivität
  - mütterliche Alter

Ziel vor der Konzeption: größtmögliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität ohne Verwendung erhöhter GC-Dosen & NSAR!

# Hab ich ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen?



- Kein erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen oder perinatale Sterblichkeit<sup>1</sup>
- Die Zahl an Aborten ist im Vergleich zu Frauen in der Normalbevölkerung (RA 17% vs 11-22%) nicht erhöht<sup>2</sup>
- Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht wurden gehäuft bei Frauen mit RA beschrieben<sup>3,4</sup>
- Das Risiko für Frühgeburten ist mit der Einnahme von Glukokortikoiden und einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert<sup>3,4</sup>



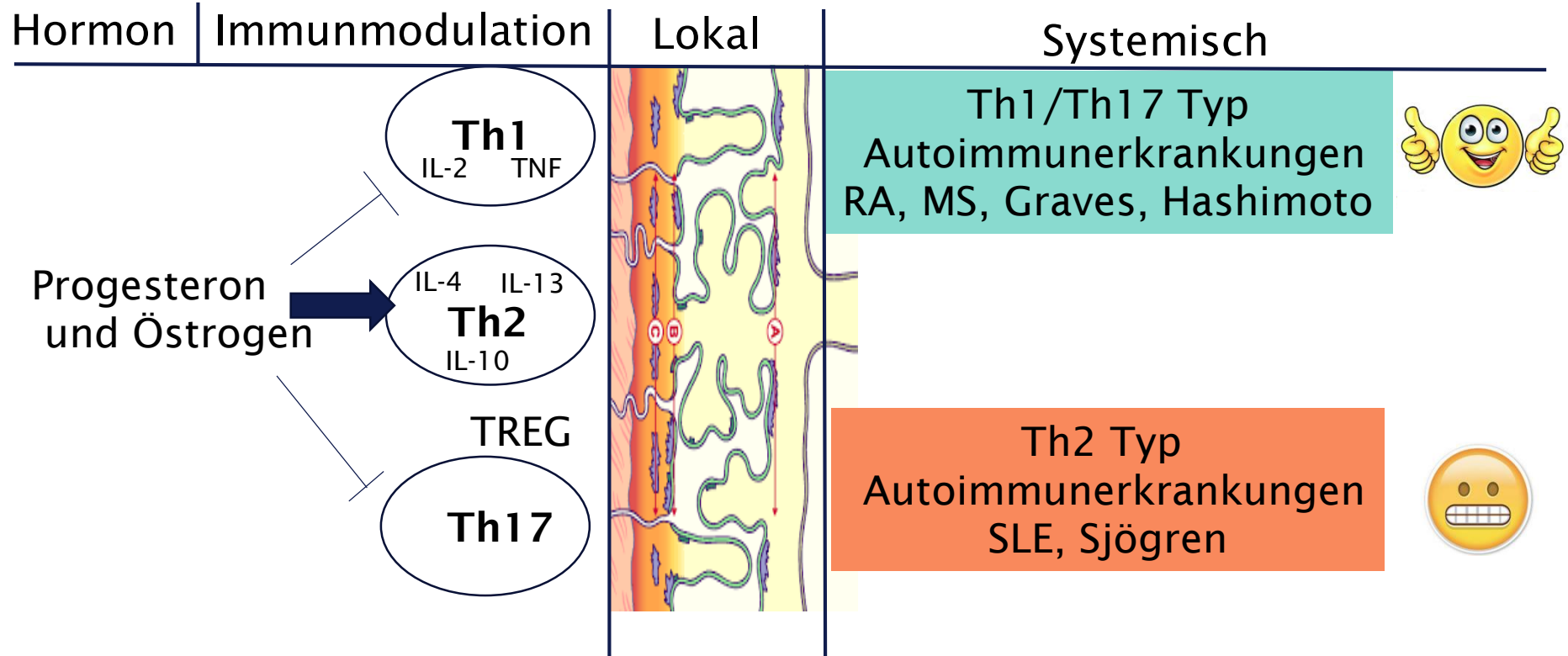
# Wie wirkt sich die Schwangerschaft auf meine Erkrankung aus?



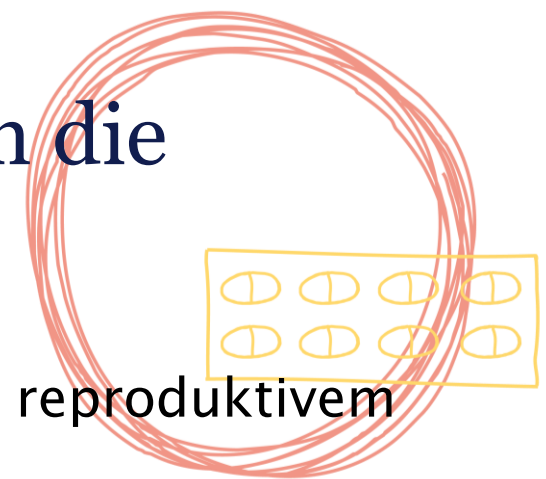
- Die Aktivität der RA wird günstig beeinflusst<sup>1</sup>
- Die Besserung tritt dabei meist im ersten Trimenon ein<sup>1</sup>
- Ohne Therapie erreichen ein Drittel der Frauen eine Remission im dritten Semester<sup>1</sup>
- RF für eine aktive Erkrankung in der Schwangerschaft:
  - Seropositive RA<sup>2</sup>
  - Aktive Erkrankung bei Konzeption<sup>3</sup>

# Adaption des Immunsystem in der Schwangerschaft

- Alloantigen an der Fetomaternalen Grenze (Dezidua)
- Verschiebung der Balance zwischen T-Helferzellen



# Welche Therapien sind rund um die Schwangerschaft möglich?



- Familienplanung sollte bei jeder Patientin in reproduktivem Alter angesprochen werden.
- Die Behandlung von Pat. vor/während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte darauf abzielen , einer Krankheitsaktivität bei der Mutter vorzubeugen und den Feten nicht zu schaden.
- Das Risiko einer medikamentösen Therapie für den Kind sollten gegen das Risiko einer unbehandelten mütterlichen Erkrankung für Pat. Und Kind abgewogen werden.
- Die Entscheidung über die medikamentöse Therapie sollte auf einer Vereinbarung zwischen Rheumatologen, Gynäkologen und Pat. beruhen.

	Substanz	präkonzeptionell	Schwangerschaft	Stillen	EL	EG
Immunsuppressiva	Antimalariamittel				2	B
	Apremilast				5	D
	Azathioprin				2	B
	Cyclophosphamid	(3 Mo)			2	C
	Cyclosporin A				2	B
	Leflunomid	(24 Mo)*			2	C
	Methotrexat	(3 Mo)			2	B
	Mycophenolat	(1,5 Mo)			2	B
	Sulfasalazin				2	B
	Tacrolimus				2	B
	Tofacitinib	(2 Mo)*			4	C
Biologika	Adalimumab				2	B
	Certolizumab				2	B
	Etanercept				2	B
	Golimumab				4	C
	Infliximab				2	B
	Abatacept				4	D
	Anakinra				4	D
	Belimumab				4	D
	Rituximab				4	D
	Tocilizumab				4	D
	Ustekinumab				4	D
	Secukinumab				5	D
	Vedolizumab				4	C

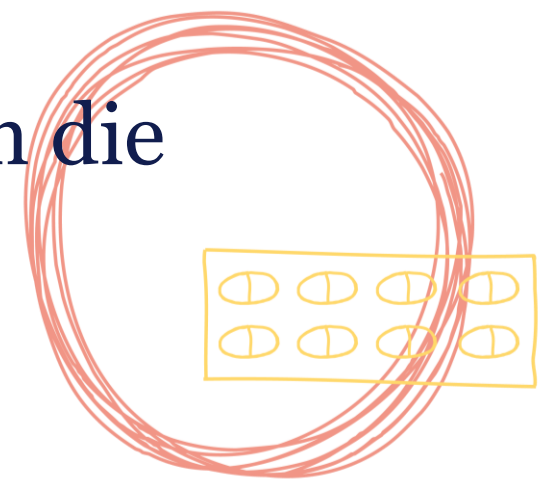
## Immunsuppressiva und Biologika in der Schwangerschaft und Stillzeit

**abelle 2:** Wirkstoffe und der Konsensus betreffend Einsatz präkonzeptionell (präkonz), in er Schwangerschaft (SS), Stillzeit incl. Dauer des empfohlenen Absetzens in Monaten (Mo), Evidenzlevel (EL) und Grad der Empfehlung (EG). +: erlaubt -: nicht empfohlen bzw.

: Datenlage unzureichend für eine Empfehlung

Im Tierversuch teratogen, humane Datenlage unzureichend oder nicht vorhanden

# Welche Therapien sind rund um die Schwangerschaft möglich?



	Basisrisiko
Angeborene Fehlbildungen	ca. 3 % <sup>1</sup>
Aborte	10-15% <sup>2</sup>

# Only 3 medications known to cause birth defects



Cyclophosphamid	(3 Mo)		
Methotrexat	(3 Mo)		
Leflunomid	(24 Mo)		
Mycophenolat Mofetil	(1,5 Mo)*		
Tofacitinib	(2 Mo)*		

	Basis	MTX	MMF	Cyc	Lef
Angeborene Fehlbildungen	ca. 3 %	6,6%	26,7%	27,6%	4,8%

# Recommendations for Methotrexat in Pregnancy and breast feeding

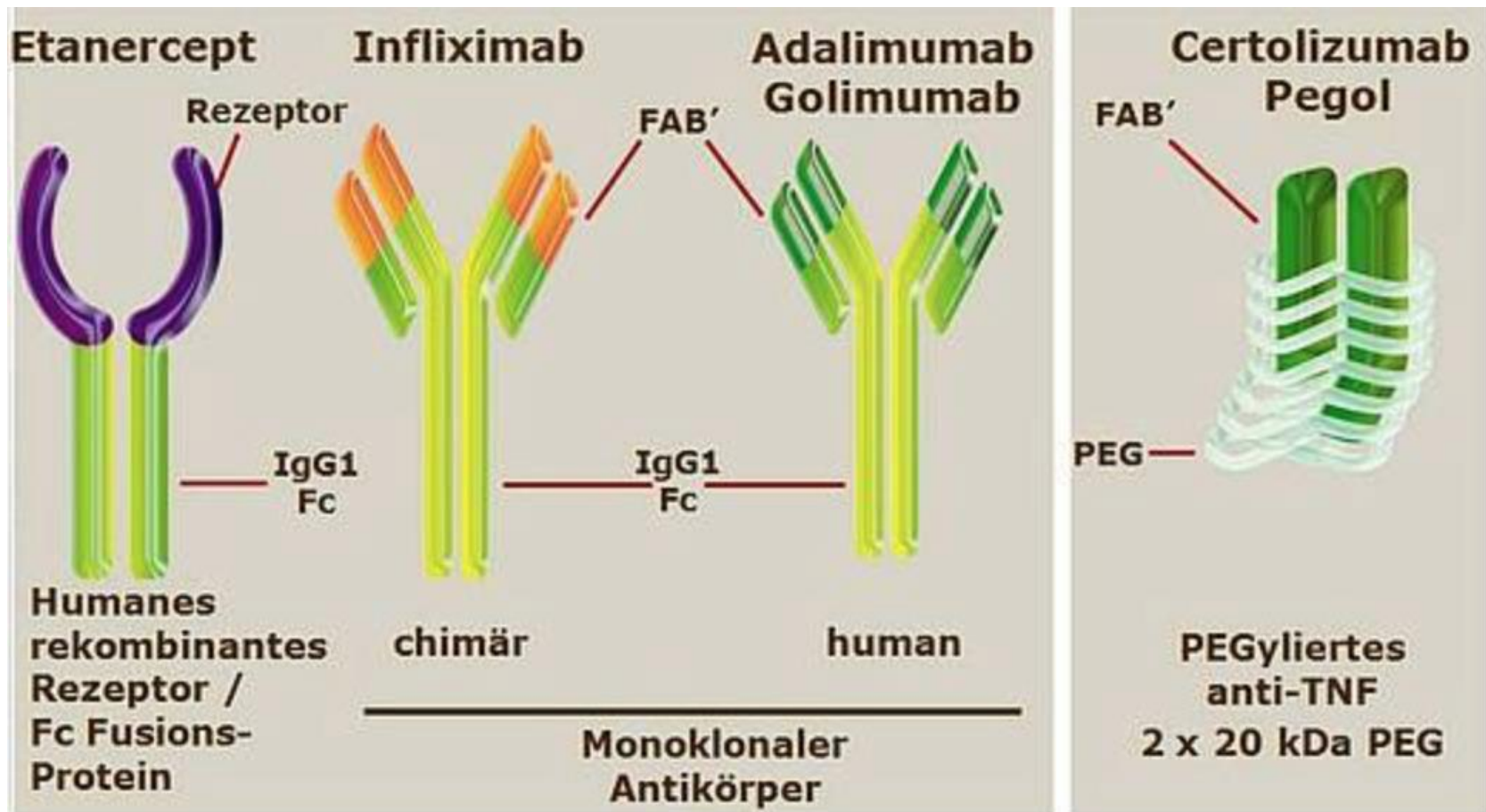
- ① Methotrexate (MTX) at any dose should be avoided in pregnancy and stopped three months in advance of conception.
- ② In women treated with low dose MTX within 3 months prior to conception, folate supplementation (5mg/day) should be continued prior to and throughout pregnancy.
- ③ In the case of accidental pregnancy on low dose MTX the drug should be stopped immediately, folate supplementation (5mg/day) continued and a careful evaluation of fetal risk carried out by local experts .
- ④ MTX cannot be recommended in breastfeeding because of theoretical risks and insufficient data on outcomes.

# Kompatible Medikamente in der Schwangerschaft

	Basis risiko	Hydroxy - cloroquine	Sulfasalazine	TNF Inhibitors
Angeborene Fehlbildungen	ca. 3 %	4,7%	4,7%	3,6%
Aborte	10-15%	11,8%	6,5%	11,7%

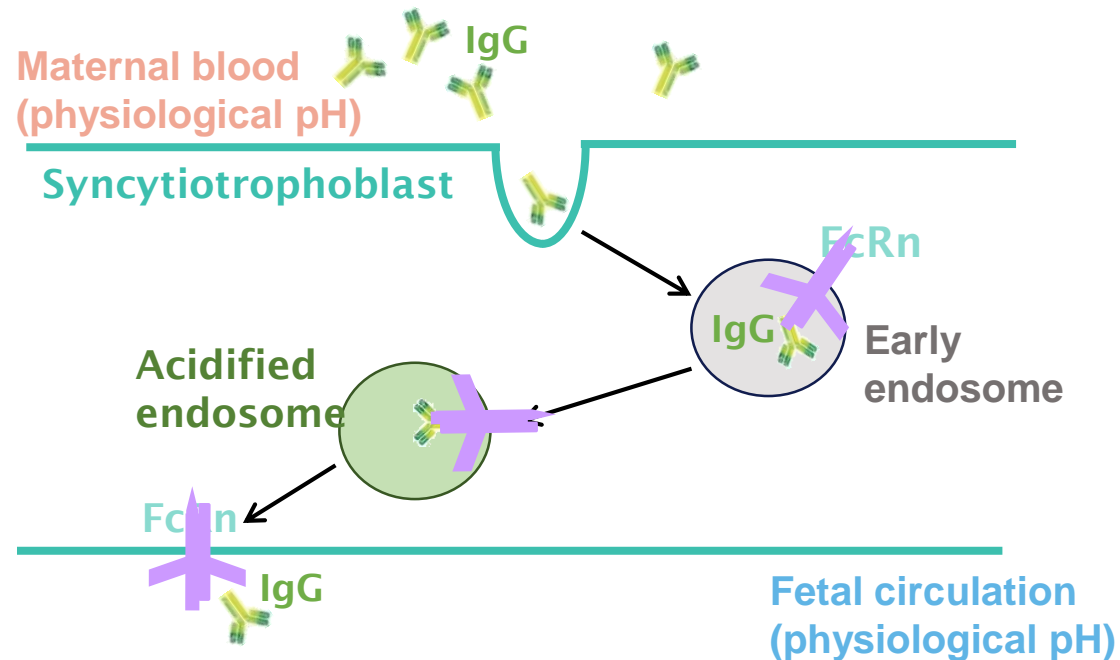


# Plazentagängigkeit in Abhängigkeit von der molekularen Struktur und HWZ



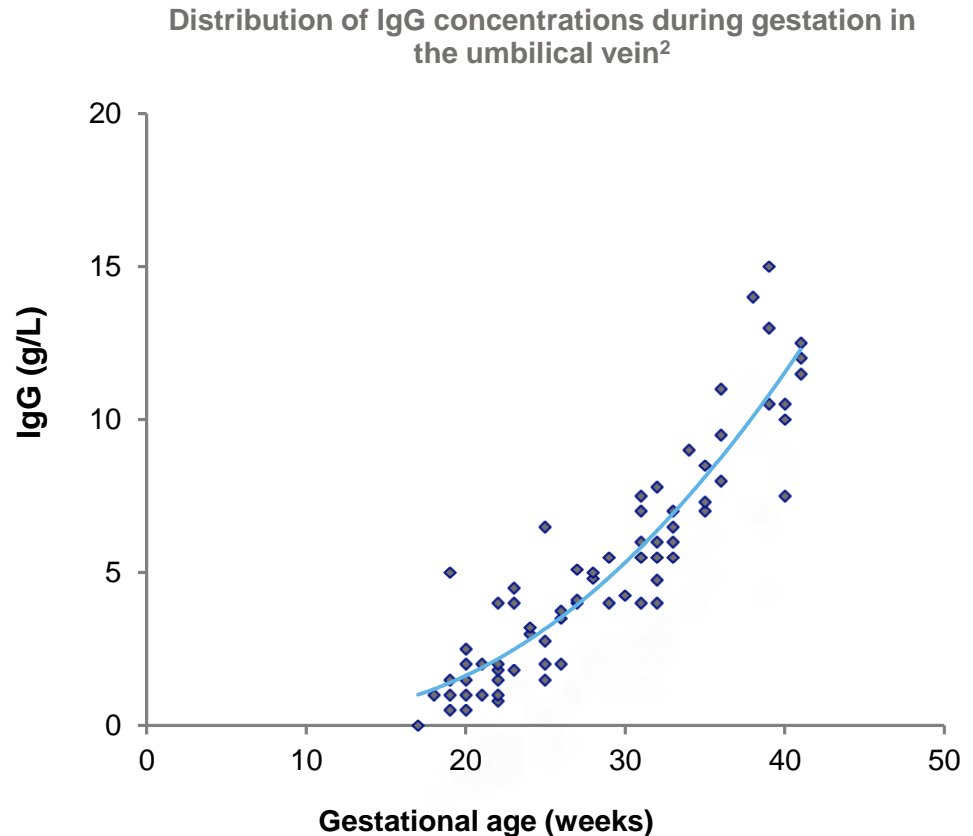
# Hintergrund

- Aktiver Transport von IgG über den neonatalen Fc Rezeptor (FcRn) auf der Plazenta<sup>1</sup>



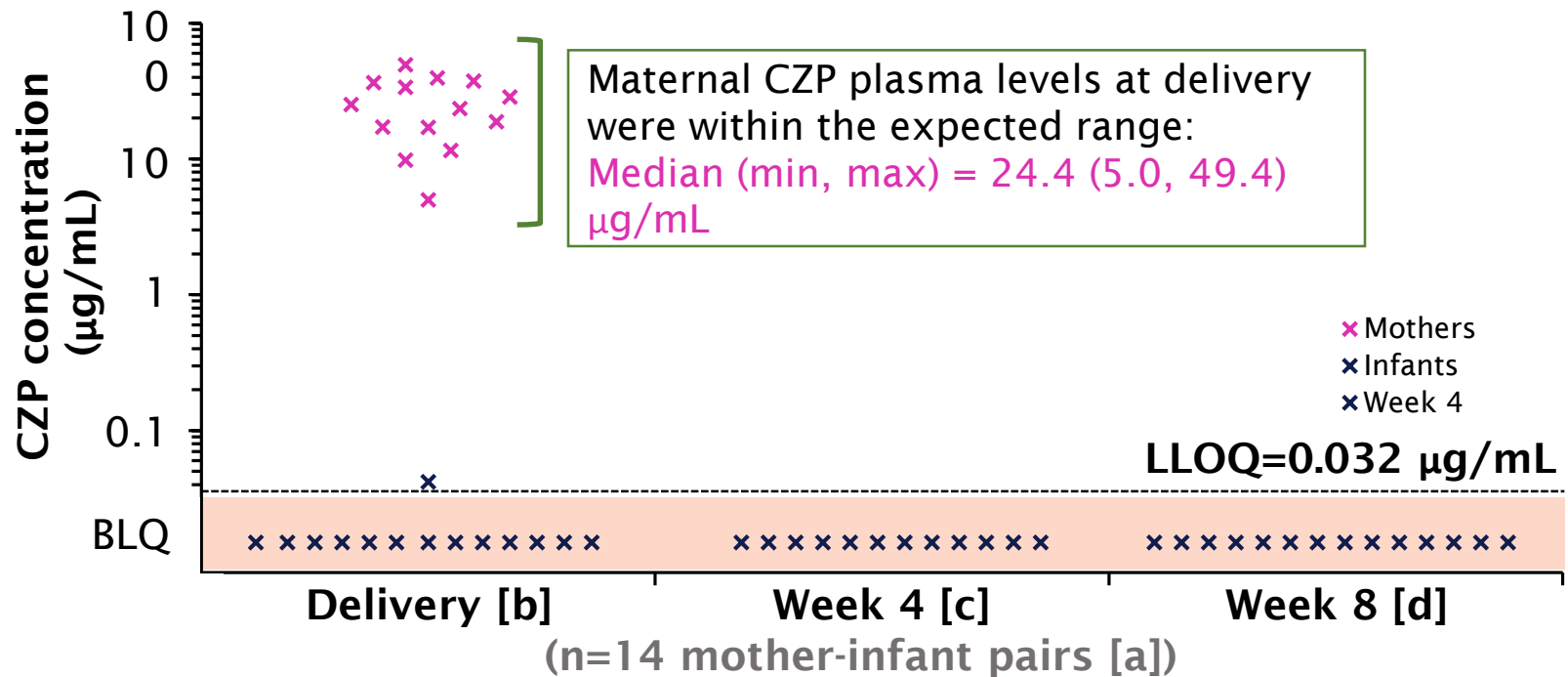
# Hintergrund- fetale IgG Levels

- IgG wird erst ab dem 2 Trimenon über den Fc Rezeptor aktiv transportiert<sup>1</sup>
- IgG Levels in der fetalen Zirkulation korrelieren positiv mit dem Gestationsalter<sup>2</sup>
- Die fetalen IgG Levels sind bei der Geburt höher als die maternalen IgG Levels<sup>2</sup>
- Die HWZ von IgG im Neugeborenen ist verlängert (bis 48 Tage) .



# CRIB Studie

- Ziel der CRIB Studie war, den Plazenta-Transfer von CZP von Mutter zum Kind mittels eines hochsensitiven Assay zu analysieren



## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, cont.

### Schwangerschaft, cont.

2017

Deshalb wird die **Anwendung** von Cimzia während der Schwangerschaft **nicht empfohlen**.

2018

**Cimzia sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist.**

In einer klinischen Studie wurden 16 Frauen während der Schwangerschaft mit Certolizumab Pegol (200 mg jede zweite Woche oder 400 mg jede vierte Woche) behandelt. Die Plasmakonzentrationen von Certolizumab Pegol, die bei 14 Neugeborenen bei der Geburt gemessen wurden, lagen in 13 Proben unter der Nachweisgrenze (Below the Limit of Quantification/BLQ). In einer Probe wurden 0,042 mg/ml gemessen, wobei das Kind/Mutter-Verhältnis der Plasmakonzentration bei der Geburt 0,09 % betrug. In Woche 4 und 8 waren alle Plasmakonzentrationen der Säuglinge unter der Nachweisgrenze (BLQ).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, cont.

### Stillzeit

2017

Die Entscheidung, ob weiter gestillt/abgestillt oder die Therapie mit Cimzia fortgesetzt/abgesetzt werden sollte, hat unter **Abwägen des Nutzens** des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Cimzia für die Frau zu erfolgen.

2018

In einer klinischen Studie mit 17 stillenden Frauen, die mit Cimzia behandelt wurden, wurde ein minimaler Transfer von Certolizumab Pegol vom Plasma in die Muttermilch beobachtet. Der prozentuale Anteil der mütterlichen Certolizumab Pegol-Dosis, der innerhalb von 24 Stunden auf den Säugling übertragen wird, wurde auf 0,04 % bis 0,3 % geschätzt. Da Certolizumab Pegol ein Protein ist, das nach oraler Verabreichung im Magen-Darm-Trakt abgebaut wird, ist die zu erwartende absolute Bioverfügbarkeit sehr niedrig.

**Daher kann Cimzia während der Stillzeit angewendet werden.**

# Biologika mit unzureichender oder fehlender Erfahrung in der Schwangerschaft

Biologika Typ	Studientyp	Zahl SS	Effekt für Kind/ Schwangerschaft
Rituximab IgG1 Antikörper	Fallbericht Registerdaten	~ 200	Vor Konzeption + in Frühschwangersch. In wenigen Studien keine Schäden dok.
Abatacept Fusionsprotein mit Fc Anteil	Fallbericht	151	Keine konklusiven humanen Daten
Tocilizumab IgG1 Antikörper	Fallbericht (Abstract)	39	Keine konklusiven humanen Daten
Anakinra IL-1 Rezeptor Antagonist	Fallbericht	3	Daten nur aus Tierversuchen: kein Schaden für NG
Belimumab IgG1 Antikörper	Keine Daten	83 nicht veröffentlicht	Daten aus Tiervers. Kein Schaden...

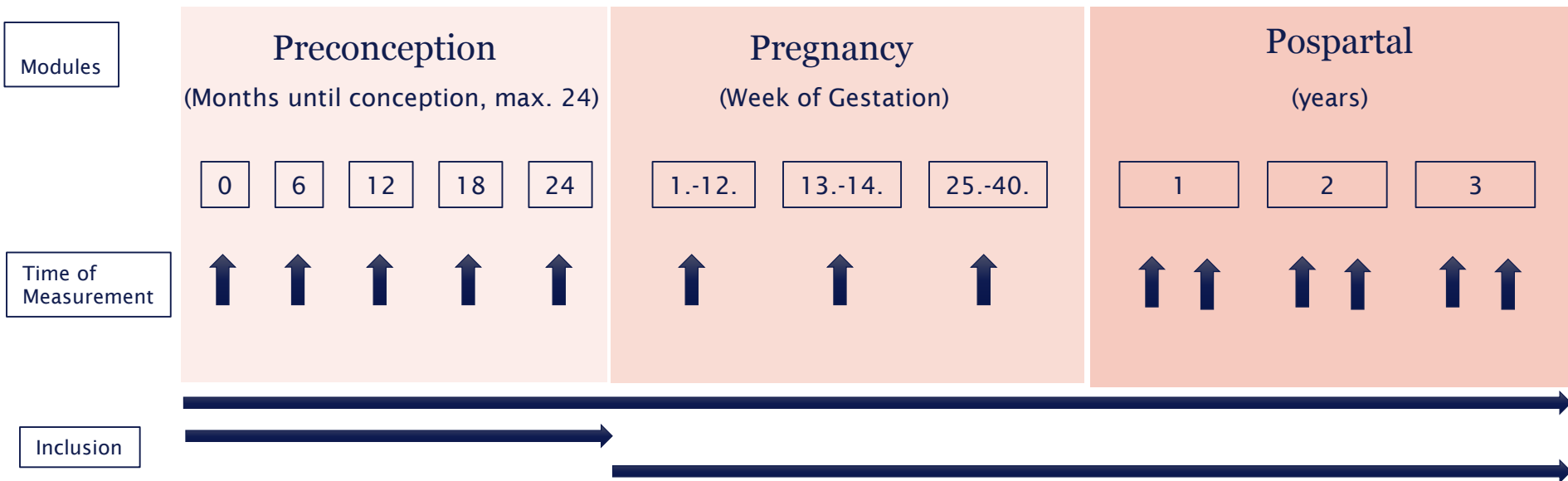
*„Kein Medikament gefährdet Mutter, Schwangerschaft und Kind so sehr wie die unkontrollierte entzündliche Erkrankung.“*

*Prof. M. Ostensen, Universität Bern*





# Austrian Register for Rheumatic Diseases & ReProduction





Danke!