

**Diplomarbeit**

**Maternales und neonatales Outcome bei Frauen  
mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen  
(CED) - eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Marc Kleinschuster**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Karoline Mayer-Pickel

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic

Graz, am 08.06.2023

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.06.2023

Marc Kleinschuster eh.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Zusammenfassung.....	VI
Abstract.....	VIII
<b>1. Teil – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen .....</b>	<b>1</b>
1.1. Allgemeine Erläuterung.....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Morbus Crohn .....	2
1.3.1. Symptome.....	2
1.3.2. Befallsmuster .....	2
1.4. Colitis ulcerosa.....	3
1.4.1. Symptome.....	3
1.4.2. Befallsmuster .....	3
1.5. Vergleich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.....	4
1.6. Remission und Krankheitsschub.....	5
1.6.1. Definition einer Remission.....	5
1.6.2. Definition eines Krankheitsschubs.....	5
1.7. Calprotectin .....	6
<b>2. Teil – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in der Schwangerschaft – Risiko für Mutter und Kind .....</b>	<b>8</b>
2.1. Fruchtbarkeit und Kinderlosigkeit.....	8
2.2. Sexualfunktionsstörung.....	10
2.3. Mütterliches Risiko .....	11
2.3.1. Krankheitsschub .....	11
2.3.2. Sectio Caesarea und die natürliche vaginale Geburt.....	12
2.4. Kindliches Risiko .....	13
2.4.1. Frühgeburt .....	13
2.4.2. Small for gestational age .....	14
2.4.3. Fetale Wachstumsrestriktion .....	15
2.4.4. Kongenitale Anomalie .....	16
2.4.5. Vererbung der CED-Erkrankung.....	16
2.5. Medikamente und ihre Auswirkungen auf die Schwangerschaft .....	17
2.5.1. 5-Aminosalicylsäure.....	17
2.5.2. Glukokortikoide .....	17
2.5.3. Anti-TNF-Therapie/Biologika .....	18
2.5.3.1. Infliximab .....	19
2.5.3.2. Adalimumab.....	20
2.5.4. Methotrexat.....	20
2.5.5. Thiopurine.....	21
2.6. Therapie in der Schwangerschaft .....	21
2.6.1. Stillzeit und Medikamente.....	22
2.6.2. Management während der Schwangerschaft.....	23
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
3.1. Patientinnenkollektiv .....	24
3.1.1. Einschlusskriterien.....	25
3.1.2. Ausschlusskriterien.....	25
3.2. Auftreten von Komplikationen .....	25
3.3. Statistik.....	25
3.3.1. Parameter .....	26
3.3.1.1. Parameter der Mütter .....	26
3.3.1.2. Parameter der Neugeborenen .....	26

<b>4. Ergebnisse - Resultate mit graphischen Darstellungen .....</b>	<b>27</b>
4.1. Merkmale der Mütter .....	27
4.2. Die geburtshilfliche Anamnese.....	28
4.3. Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft.....	30
4.4. Symptomatik der Grunderkrankung .....	33
4.5. Gründe für die Krankheitsschübe .....	34
4.6. Calprotectin in der Schwangerschaft .....	35
4.7. Apgar-Score und Blutgase .....	36
4.8. Gestationsalter .....	36
4.9. Geburtsgewicht und Perzentile .....	37
4.10. Anomalie und Wohlbefinden .....	38
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>39</b>
5.1. Limitationen.....	41
5.2. Conclusio .....	42
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>

# Abkürzungen und deren Erklärung

°C ..... Grad Celsius

## **5**

5-ASA ..... 5-Aminosalicylsäure

## **B**

BMI ..... Body-Mass-Index

## **C**

CDAI ..... Crohn's Disease Activity Index

CED ..... Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)

CRP ..... C-reaktives Protein

CTG ..... Kardiotokographie

## **F**

FGR ..... Fetale Wachstumsrestriktion

## **G**

g ..... Gramm

g/d ..... Gramm pro Tag

ggf. .... gegebenenfalls

## **I**

IgG ..... Immunglobulin G

IRDS ..... Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

IVF ..... In-Vitro-Fertilisation

## **K**

kg/m<sup>2</sup> ..... Kilogramm pro Quadratmeter

## **P**

pANCA ..... perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper

pH ..... pondus Hydrogenii

..... pondus Hydrogenii

## **S**

SGA ..... Small for gestational age

SSW ..... Schwangerschaftswoche

## **T**

TLR ..... Toll-like-Rezeptoren

TNF ..... Tumornekrosefaktor

## **Z**

ZNS ..... Zentralnervensystem

## **μ**

μg/g ..... Mikrogramm pro Gramm

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Geburt.....	27
Abbildung 2: Rauchverhalten während der Schwangerschaft .....	28
Abbildung 3: Geburtshilfliche Anamnese .....	29
Abbildung 4: Geburtsmodus .....	30
Abbildung 5: Diagnose CED.....	30
Abbildung 6: Krankheitsschübe in der Schwangerschaft.....	31
Abbildung 7: Morbus Crohn während der Schwangerschaft.....	32
Abbildung 8: Colitis ulcerosa während der Schwangerschaft.....	32
Abbildung 9: Stuhlfrequenz pro Tag .....	33
Abbildung 10: Calprotectinwerte .....	36
Abbildung 11: Gestationsalter .....	37

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montréal Klassifikation für die Ausdehnung einer Colitis ulcerosa .....	4
Tabelle 2: Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn .....	4
Tabelle 3: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) .....	6
Tabelle 4: Medikamentöse Therapie einer CED in der Schwangerschaft und Stillzeit .....	22
Tabelle 5: Symptomatik .....	34

# Zusammenfassung

## Einleitung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa werden zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gezählt. Dabei kommt es häufig bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Erstmanifestation und Erstdiagnose. Viele Frauen starten ihre Familienplanung erst nach der Diagnosestellung. Ein Krankheitsschub kann nicht vorausgesagt werden und demnach auch Frauen in der Gravidität betreffen. Um das Risiko eines Schubes zu senken, sollte vor der geplanten Schwangerschaft eine Remission erzielt werden. Frauen mit CED gehen mit einem erhöhten Risiko an Schwangerschaftskomplikationen einher, welches durch einen Krankheitsschub während der Schwangerschaft nochmals erhöht ist. Demnach kann es zu einer erhöhten Frühgeburtenrate, einem niedrigen Geburtsgewicht, einer fetalen Wachstumsrestriktion (FGR) und einer erhöhten Kaiserschnitttrate kommen. Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es näher auf das Outcome von Frauen mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung einzugehen und durch das Analysieren von erhobenen Daten die etwaigen Komplikationen zu erläutern.

## Methodik

Insgesamt wurden die Daten von 44 gebärfähigen Frauen im Alter von 15-45 mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, welche in den Jahren von 2005-2021 in der Universitätsklinik Graz für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Abteilung für Geburtshilfe in Betreuung waren, erhoben. Zur Erhebung der Daten wurden die klinikinternen Programme „Medocs“ und PIA Viewpoint“ verwendet. Die vorliegenden Daten wurden sodann in eine Liste von Microsoft Excel übertragen und anschließend einer deskriptiven und induktiven statistischen Analyse unterzogen. Die pseudonymisierten Daten wurden anhand von Tabellen und graphischen Diagrammen dargestellt und beschrieben.

## Ergebnisse

In die retrospektive Studie wurden nach den Einschlusskriterien die Daten von 38 Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen analysiert. Von diesen

Patientinnen hatten 50 % die Diagnose Morbus Crohn und 50 % die Diagnose Colitis ulcerosa. Insgesamt kam es zu 67 Geburten, wobei es bei vier Patientinnen zu Aborten und bei sechs Patientinnen zu Schwangerschaftsabbrüchen kam. Die Kaiserschnittrate bei diesen Frauen lag bei 50,8 % und 26,9 % entwickelten während der Schwangerschaft einen Krankheitsschub. Der höchste gemessene Calprotectinwert lag bei 1919 µg/g und war bei einem Normwert von <50 µg/g deutlich erhöht. Als Gründe für die Exazerbationen konnte in sieben Fällen das Absetzen der medikamentösen Therapie ermittelt werden. Das jüngste Frühgeborene wurde in der SSW 28+3 entbunden und hatte ein Geburtsgewicht von 910 g. Das neonatale Outcome war bei allen Geburten gut, jedoch musste das jüngste Neugeborene auf die Frühgeburtensstation verlegt werden.

## Schlussfolgerung

Das Outcome bei Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist trotz der häufigeren Komplikationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gut. Zu den Komplikationen gehören eine erhöhte Frühgeburtenrate, das größere Risiko von FGR-Kindern, einer erhöhten Kaiserschnittrate und dem Risiko eines Krankheitsschubs während der Schwangerschaft. Aufgrund dessen sollten Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen regelmäßig medizinische Kontrollen im interdisziplinären Bereich der Geburtshilfe und Gastroenterologie in Anspruch nehmen und auf die medikamentöse Therapie der Grunderkrankung achten.

# Abstract

## Introduction

Crohn's disease and ulcerative colitis are classified as inflammatory bowel diseases (IBD). The first manifestation and initial diagnosis often occur in women of childbearing age. Many women do not start their family planning until after diagnosis. An episode of the disease cannot be predicted and can therefore also affect women during pregnancy. To reduce the risk of relapse, remission should be achieved before planning pregnancy. Women with IBD are associated with an increased risk of pregnancy complications, which is further increased by a disease relapse during pregnancy. Accordingly, there may be an increased preterm birth rate, low birth weight, fetal growth restriction (FGR), and increased cesarean section rate. The aim of this retrospective study is to look more closely at the outcome of women with inflammatory bowel disease and to explain any complications by analyzing the data collected.

## Methods

In total, data were collected from 44 childbearing women aged 15-45 with inflammatory bowel disease who were under care at the University Hospital Graz for Obstetrics and Gynecology, Clinical Department of Obstetrics in the years 2005-2021. The internal hospital programs "Medocs" and "PIA Viewpoint" were used to collect the data. The available data were then transferred to a Microsoft Excel list and subsequently subjected to descriptive and inductive statistical analysis. The pseudonymized data were presented and described using tables and graphical charts.

## Results

In the retrospective study, data from 38 women with inflammatory bowel disease were analyzed according to the inclusion criteria. Of these patients, 50 % had a diagnosis of Crohn's disease and 50 % had a diagnosis of ulcerative colitis. A total of 67 births occurred, with miscarriages in four patients and abortions in six patients. The cesarean section rate in these women was 50.8 % and 26.9 % developed a

disease flare during pregnancy. The highest calprotectin level measured was 1919  $\mu\text{g/g}$  and was significantly elevated at a normal value of  $<50 \mu\text{g/g}$ . Discontinuation of drug therapy was identified as the reason for the exacerbations in seven cases. The youngest preterm infant was delivered at SSW 28+3 and had a birth weight of 910 g. The neonatal outcome was good in all births, but the youngest neonate had to be transferred to the preterm care unit.

## Conclusion

Outcome in women with inflammatory bowel disease is good compared with the general population, despite more frequent complications. Complications include an increased preterm birth rate, greater risk of FGR infants, increased cesarean section rate, and risk of disease relapse during pregnancy. Because of this, women with inflammatory bowel disease should seek regular medical checkups in the interdisciplinary area of obstetrics and gastroenterology and pay attention to drug therapy for the underlying disease.

# 1. Teil – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Der erste Teil der vorliegenden Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Unterscheidung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

## 1.1. Allgemeine Erläuterung

Unter dem Überbegriff der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden hauptsächlich die zwei Subphänotypen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gezählt. Diese Krankheitsbilder gleichen einander teilweise in ihrer Symptomatik und Klinik, weichen jedoch in ihrem Befallsmuster, ihrer Makroskopie und Histologie voneinander ab (1).

## 1.2. Epidemiologie

In Europa leiden schätzungsweise 0,3 % der Bevölkerung an einer CED, das entspricht in etwa einer Gesamtzahl von 2,5 bis 3 Millionen Menschen (2). In Europa liegt die Inzidenz bei ca. 20-50/100.000/Jahr, wobei von einer stetig steigenden Prävalenz von ca. 500/100.000 berichtet wird (3). Die höchsten Inzidenzraten werden dabei in Europa und in Nordamerika gemeldet, zudem variieren diese auch innerhalb und zwischen geografischen Regionen (4). Die geografische Lage zeigt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, wobei im Norden eine höhere Inzidenz registriert wird. Zusätzlich wird in einigen Studien ein Ost-West-Gefälle beschrieben, welches präsumtiv aufgrund der Industrialisierung und Annäherung an den Westen zu einem deutlichen Anstieg im Osten führt (5).

Die Erstmanifestation kann in jeder Altersgruppe auftreten, zeigt aber generell eine zweigipfelige Altersverteilung etwa zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, als auch ab dem 70 Lebensjahr (3). Trotz der möglichen Diagnosestellung in jedem Alter kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme pädiatrischer Fälle (6). Frauen neigen mit einer geringen Häufigkeit eher zu Morbus Crohn, ansonsten zeigt sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied der beiden Erkrankungen. Das

Risiko an einer CED zu erkranken ist für Verwandte 1. Grades erhöht, zudem steigt die Erkrankungshäufigkeit mit dem Lebensstandard und dem Bildungsgrad (3).

## 1.3. Morbus Crohn

### 1.3.1. Symptome

Morbus Crohn geht mit abdominellen Symptomen einher, dabei kommt es häufig zu Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Fieber und in weiterer Folge zu Gewichtsverlust. Die Intensität der Symptome ist individuell und wird durch den Schweregrad der Entzündung, das Befallsmuster im Gastrointestinaltrakt und deren darmbezogenen Komplikationen bestimmt. Ein Großteil der Patient\*innen leidet während eines Krankheitsschubs unter wässriger Diarrhoe, teilweise mit Schleimbeimengungen (7). Bei 20 % der an Morbus Crohn erkrankten Menschen kommt es aufgrund einer Kolonbeteiligung zusätzlich zu blutigen Beimengungen des Stuhls (3,7). Ursächlich für die Abdominalschmerzen ist die Dehnung des Abschnittes der Darmentzündung. Zusätzlich können Komplikationen wie narbige oder entzündliche Stenosen und Abszesse zu Bauchschmerzen führen. Die Lokalisation der Abdominalschmerzen loco typico ist bei terminalem Ileumbefall im rechten Unterbauch. Während eines Krankheitsschubs kommt es häufig zu subfebrilen Temperaturen. Sollte es zu höheren Temperaturen kommen, ist an mögliche Komplikationen, wie Abszesse zu denken. Einige Patient\*innen nehmen aufgrund der Entzündung mit einhergehendem Krankheitsgefühl und Appetitlosigkeit Gewicht ab. Bei einer Minderheit entsteht der Gewichtsverlust durch die Malabsorption, welche bei einem ausgedehnten Befall des Dünndarms ursächlich sein kann (7).

### 1.3.2. Befallsmuster

Der Befall des Morbus Crohn kann sich über den gesamten Gastrointestinaltrakt erstrecken. Bei Morbus Crohn ist ein typisches Erkrankungsmuster der diskontinuierliche, segmentale Befall des Gastrointestinaltraktes. Die Entzündung

ist durch eine transmurale Ausdehnung, also durch alle Organwandschichten gekennzeichnet (3).

## 1.4. Colitis ulcerosa

### 1.4.1. Symptome

Die Symptome der Colitis ulcerosa sind Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust und systemische Symptome. Allerdings steht der Schweregrad nur bedingt mit der Intensität der Symptome in Zusammenhang. Das Kardinalsymptom zeichnet sich durch die blutige Diarrhoe mit Schleimbeimengung aus, welche vor allem bei einem schweren distalen Befall bzw. einer Proktitis vorkommt (8). Die blutigen Stühle können in ihrer Ausprägung variieren, hierbei kann es vorkommen, dass das Blut dem Stuhl aufgelagert oder beigemischt ist oder bei akuten Krankheitsschüben lediglich Blut ausgeschieden wird (3). Typisch für Colitis ulcerosa sind die imperativen Stuhlgänge, welche meist postprandial, in der Nacht oder auch nüchtern vorkommen können (3,8). Die Abdominalschmerzen äußern sich in Form von Tenesmen, dabei kommt es zu krampfartigen Schmerzen, welche vor und während der Defäkation auftreten können (3). Während eines Krankheitsschubs kann es bei Colitis ulcerosa aufgrund der Entzündungsreaktion zu Fieber kommen. Die Ausscheidung von Blut kann in weiterer Folge zu einer Anämie führen, bei schwerer distaler Beteiligung kann es zu einer Hypoalbuminämie kommen (8).

### 1.4.2. Befallsmuster

Die Entzündung bei der Colitis ulcerosa beschränkt sich auf die Mukosa des Dickdarms. Typisch für die Erkrankung ist der Beginn der Lokalisation hinter dem Analring, welche sich kontinuierlich nach kranial ausweitet. Grundsätzlich ist die Entzündung auf das Kolon lokalisiert, dennoch kann es zusätzlich das terminale Ileum betreffen, wobei dann von einer Backwash-Ileitis gesprochen wird (3). Die Klassifikation der Ausdehnung der Colitis ulcerosa wird in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 1: Montréal Klassifikation für die Ausdehnung einer Colitis ulcerosa

Bezeichnung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	auf das Rektum beschränkter Befall (distal der Rektosigmoidalgrenze)
E2	Linksseitige Colitis	auf die Darmabschnitte distal der linken Colonflexur bezogen
E3	Ausgedehnte Colitis	auch proximal der linken Colonflexur betroffen

Quelle: In Anlehnung an Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, u. a. *Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2005;19:269076. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1155/2005/269076>*

## 1.5. Vergleich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

In der nachfolgenden Tabelle wird veranschaulicht in welchem Ausmaß die zwei Krankheitsentitäten anhand des Auftretens der Symptome, des Befallsmusters und weiterer Merkmale unterschieden werden.

Tabelle 2: Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Symptom/Befund	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Schmerzen	Selten	Häufig
Darmblutung	Fast immer	20 %, gering
Diarrhö	Häufig	Häufig
Schleim	Häufig	Selten
Fieber	Selten	Häufig
Gewichtsverlust	Ziemlich häufig	Häufig
Malnutrition	Ziemlich häufig	Häufig
Tastbare Resistenzen	Selten, z.B. bei Karzinomen	Häufig (rechter Unterbauch)
Fisteln	Selten	Häufig
Abszesse	Selten	Häufig
Rektum	(Initial) fast immer befallen	In 75 % frei

Typisches Befallsmuster	Kontinuierlich, nur Kolon	Diskontinuierlich, alle Darmabschnitte
Stenosen	Nur bei Karzinom	Häufig
Mukosa	Diffuse, uniforme Veränderungen	Aphthöse Läsionen
Histologie	Kryptenabszesse	Epitheloidzellige Granulome
pANCA	70 %	20 %
Raucher	Selten	Häufig
Nichtraucher	Häufig	Selten

Quelle: Eigene Darstellung nach *Rosien U, Berg T, Layer P. Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. 2. Auflage. München: Elsevier; 2021.*

## 1.6. Remission und Krankheitsschub

Die CED-Erkrankung wird wie alle chronischen Erkrankungen von Veränderungen des Krankheitsverlaufs im Erkrankungsintervall bestimmt. Im Idealfall kommt es bei effizienter Therapie zu einer Remission auf unbestimmte Zeit, dennoch ist das Erkrankungsbild durch das Vorkommen von Krankheitsschüben geprägt. Im Anschluss wird die Definition von Remission und Krankheitsschub erläutert.

### 1.6.1. Definition einer Remission

Eine Remission bei Colitis ulcerosa wird durch vollständiges Fehlen der Krankheitssymptome und einer endoskopisch diagnostizierten Regeneration der Mukosa definiert. In der Praxis wird eine Remission angenommen, wenn die tägliche Stuhlfrequenz bei  $\leq 3$  liegt, keine rektalen Blutungen vorhanden sind und die Patient\*innen keinen imperativen Stuhldrang verspüren (9). Die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn wird anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bestimmt. Eine Remission wird im CDAI mit einer Punkteanzahl von  $< 150$  Punkten festgesetzt (10).

### 1.6.2. Definition eines Krankheitsschubs

Ein Krankheitsschub wird durch das Wiederaufflammen der Symptome der jeweiligen, bereits diagnostizierten CED nach dem Zustand einer Remission

definiert (9,10). Der europäische Konsensus für Colitis ulcerosa war mit einer Mehrheit von 47/59 Personen der Meinung, dass rektale Blutungen für einen Krankheitsschub ausschlaggebend sind. 29/59 Personen definierten einen Krankheitsschub anhand des Symptomkomplexes der rektalen Blutungen, einer Zunahme der Stuhlfrequenz und einer auffälligen Schleimhaut in der Sigmoidoskopie (9). Der Krankheitsschub bei Morbus Crohn wird anhand des CDAI mit einer Übersteigerung des Grenzwerts von 150 Punkten und einem weiteren Anstieg von 70 Punkten definiert (11). Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien des CDAI.

Tabelle 3: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Kriterien (Anzahl pro Tag für 7 Tage)	Gewichtungsfaktor
Anzahl der flüssigen oder sehr weichen Stühle	x2
Abdominale Schmerzen (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark)	x5
Allgemeines Wohlbefinden (0=gut, 1=beeinträchtigt, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4=unerträglich)	x7
Komplikationen pro Woche: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arthritis/Arthralgie</li> <li>▪ Iritis/Uveitis</li> <li>▪ Erythema nodosum/pyoderma gangränosum/aphthöse Stomatitis)</li> <li>▪ Analfissur, Fistel, oder Abszess</li> <li>▪ andere Fisteln</li> <li>▪ Fieber über 37,8°C</li> </ul>	x20
Einnahme von Antidiarrhoika (Lomotil, Opioide) (0=nein, 1=ja)	x30
Resistenzen im Abdomen (0=nein, 2=zweifelhaft, 5=definitiv)	x10
Hämatokrit (<47 % Männer, <42 % Frauen)	x6
Prozentsatz unter dem Standardgewicht	x1

Quelle: In Anlehnung an *Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology [Internet]. 1976;70(3):439–44. Verfügbar unter: <http://europepmc.org/abstract/MED/1248701>*

## 1.7. Calprotectin

Das Calprotectin wird als antimikrobielles Protein beschrieben und von den neutrophilen Granulozyten gebildet. Dabei konkurriert das Protein mit Bakterien um

das Übergangsmetall und Spurenelement Zink. Calprotectin ist ein wichtiger klinischer Marker, da er unter anderem zu erhöhten Serumspiegeln bei Entzündungsprozessen führt und so die Krankheitsaktivitäten spezifischer Erkrankungen widerspiegeln kann (12). In der Studie von Kalla et al. (2016) wurde gezeigt, dass bei CED-Patient\*innen das Serum-Calprotectin direkt im Zusammenhang mit dem fäkalen Calprotectin steht und dabei aussagekräftiger war als das Albumin und CRP (13). Der Nutzen des fäkale Calprotectins wurde in einer Studie von Roseth et al. (1997) bei 62 Colitis ulcerosa Patient\*innen nachgewiesen, in welcher sie zu dem Ergebnis kamen, dass die Werte bei erkrankten Personen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe deutlich höher waren (14). Diamanti et al. stellten fest, dass bei der CED-Diagnose das fäkale Calprotectin bei einem Cutoff-Wert von 160 µg/g eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 % aufweist (15). Das Calprotectin in der Stuhlprobe gilt als ein stabiles Protein, trotzdem verzeichnet man bei Raumtemperatur einen stetigen Rückgang. Dabei kann die Calprotectinkonzentration durch eine Temperaturreduktion, beispielsweise Kühltemperatur von 4°C stabilisiert werden, weshalb die Stabilität das Calprotectin zu einem besonders vorteilhaften Labormarker macht (16).

## 2. Teil – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in der Schwangerschaft – Risiko für Mutter und Kind

Im zweiten Teil der Diplomarbeit wird über die CED in Bezug auf die Schwangerschaft näher eingegangen. Zunächst wird die Zeit vor der Konzeption, insbesondere die Fruchtbarkeit und die Sexualfunktionsstörung bei Patientinnen beleuchtet. In weiterer Folge widmet sich die vorliegende Arbeit den Risiken, welche während einer Schwangerschaft für die Mutter und für das Kind bestehen. Anschließend werden noch die Medikamente und das Management in der Schwangerschaft erläutert.

### 2.1. Fruchtbarkeit und Kinderlosigkeit

CED manifestieren sich häufig in den fertilen Jahren einer Frau (17). Etwa 25 % der Frauen gebären ihr erstes Kind nachdem sie die Diagnose einer CED erhalten haben (18). Die Rate der Fertilität bei Frauen in Remission oder in medikamentös behandelte CED ohne vorangegangene chirurgische Eingriffe liegt zwischen 5-14 %, ähnlich der Allgemeinbevölkerung (19,20). So wird die Fertilität bei einer Colitis ulcerosa ohne stattgefundene Beckenoperation oder bei einem Morbus Crohn in Remission nicht beeinflusst (21). Jedoch ist die Fruchtbarkeit bei Frauen mit CED von der jeweiligen Krankheitsaktivität abhängig (19,20). Eine aktive Erkrankung kann die Fertilität negativ beeinflussen, dafür sind multifaktorielle Mechanismen verantwortlich, welche durch die Entzündungen der Tuben und Ovarien entstehen. Schuldtragend dafür ist, dass die Entzündung eine Auswirkung auf die Funktion der Ovarien hat und es dementsprechend zu einer Abnahme des Anti-Müller Hormons kommen kann, welches ein maßgeblicher Marker für die Eierstockreserve ist (22,23). Zusätzlich kann die Fruchtbarkeit durch frühere operative Eingriffe, Adhäsionen und Narbenbildungen sowie eine Dyspareunie, die durch perianale Erkrankungen entstanden ist, beeinträchtigt werden. (24). Zudem dürfen sexuelle Funktionsstörungen, welche im Zusammenhang mit psychologischen Komorbiditäten stehen wie Angst, Depressionen, falsche Wahrnehmung des eigenen Körpers (Stoma, perianale Erkrankungen) oder eine falsche Ernährungsweise nicht außer Acht gelassen werden (25,26). Operative

Eingriffe, insbesondere bei Colitis ulcerosa können die Unfruchtbarkeit durch Narbenbildungen, Verwachsungen oder Verletzungen der weiblichen Fortpflanzungsorgane steigern. Dabei zeigte sich, dass die postoperative Unfruchtbarkeit nach einer ileoanal Pouch-Operation bei Colitis ulcerosa bei 48 % liegt, demnach insgesamt dreimal höher ist als bei medikamentös behandelten Patient\*innen (27–30). Folglich können durch die vermehrte Umstellung von Laparotomien auf laparoskopische Eingriffe ebengenannte Komplikationen minimiert werden (31,32). Insgesamt ist eine höhere Anzahl an Krankenhausaufenthalten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit ein Kind auf die Welt zu bringen assoziiert. Damit steht auch die steigende Anzahl an Darmresektionen mit einer sinkenden Fruchtbarkeit in Verbindung (33). Daher kann als Übergangslösung ein Abwarten, Beobachten und Aufschieben der abdominalen Eingriffe, wie Kolektomien mit ileorektaler Anastomose, subtotaler Kolektomie, Rektumstumpfanlage oder Ileostomie die Fruchtbarkeit zeitweise erhalten, bis die Familienplanung abgeschlossen ist (25).

In diesem Zusammenhang wird berichtet, dass Frauen, die mit einer CED diagnostiziert wurden im Vergleich zu der weiblichen Allgemeinbevölkerung bewusst eine Entscheidung gegen leibliche Kinder treffen. Dies entspricht 18 % der Morbus Crohn Patientinnen und 14 % der Colitis ulcerosa Patientinnen (im Vergleich dazu 6 % der Allgemeinbevölkerung) (34). Viele Patientinnen entscheiden sich eben genau aufgrund der CED-Diagnose bewusst für die freiwillige Kinderlosigkeit. Die Zahl der freiwilligen Kinderlosigkeit übersteigt die Zahl der Frauen, die mit Fruchtbarkeitsproblemen zu kämpfen haben. Häufig ist auch das Wissen der Patientinnen zum Thema Schwangerschaft bei CED gering, weswegen viele Betroffene über die Auswirkungen der Erkrankung sowohl auf das eigene als auch auf das Wohl des Kindes besorgt sind (35–37). Dabei steht meist nicht nur die Angst oder die falsche Vorstellung über die Fertilität, sondern auch die Unwissenheit über die Arzneimittel im Vordergrund (19,35).

Bezüglich der Arzneimittel und der Auswirkung auf die weibliche Fertilität gibt es bereits einige Erkenntnisse. Es zeigte sich, dass der Wirkstoff Sulfasalazin keine weitere nachteilige Auswirkung auf die weibliche Fruchtbarkeit hat. Da Kortikosteroide nicht nur in der CED-Therapie, sondern auch in anderen verschiedenen Krankheitsbereichen eine wichtige Rolle spielen stellte sich auch

hier kein negativer Effekt ein. Das Immunsuppressivum Azathioprin brachte bei Transplantationspatientinnen mit Autoimmunerkrankungen den Aufschluss, dass dieses ebenso keine Beeinträchtigung auf die weibliche Fertilität hat. Die Therapie mit Biologika ist in Bezug auf die weibliche Fruchtbarkeit ebenso sicher und schränkt diese nicht ein. Allerdings sollte man die Therapie mit Methotrexat bei Frauen im gebärfähigen Alter umgehen, da dieses mutagene und teratogene Eigenschaften besitzt (38–41).

## 2.2. Sexualfunktionsstörung

Sexualfunktionsstörungen kommen bei Frauen mit CED zu 40-60 % vor (42). Betreffend eines Zusammenhangs der Krankheitsaktivität und einer Sexualfunktionsstörung besteht jedoch Uneinigkeit. So zeigte sich, dass die beeinträchtigte Sexualdysfunktion entweder unabhängig von der jeweiligen Krankheitsaktivität vorlag oder eine ansteigende sexuelle Funktionsstörung mit der Krankheitsaktivität bzw. -ausprägung korrelierte (43). In einer Studie von Eluri et al. (2018) wird von einer Abnahme des sexuellen Interesses und der Befriedigung mit höherer Krankheitsaktivität berichtet (44). Die Sexualfunktion kann durch die CED-Medikation beeinflusst werden. Kortikosteroide, welche häufig während eines Krankheitsschubs eingesetzt werden haben einen Zusammenhang mit der sexuellen Dysfunktion (45). Laut der Studie von Marín et al. (2013) waren Kortikosteroide der einzige unabhängige assoziierte Faktor bei Frauen mit Sexualfunktionsstörungen, wenn die Krankenhausaufenthalte, Perianalerkrankungen, Depressionen und das Alter unter Kontrolle waren (46). Zusätzlich können die Nebenwirkungen einer längeren Kortikosteroid-Therapie aufgrund von körperlichen Veränderungen indirekt zu sexuellen Funktionsstörungen führen (47). Die Assoziation der Sexualfunktionsstörungen und Biologika sind unterschiedlich. Laut Kanar et al. (2017) besteht zwischen Immunmodulatoren oder Biologika und der sexuellen Funktionsstörung kein Zusammenhang (48). Dagegen konnte Schmidt et al. (2019) eine signifikante positive Kausalität zwischen einer neu diagnostizierten CED mit der Induktionstherapie von Biologika und der Sexualdysfunktion von Frauen zeigen (49).

## 2.3. Mütterliches Risiko

CED und die Schwangerschaft gehen mit einigen Risiken einher. Daher sollte der Zeitpunkt der Schwangerschaft bestenfalls gut gewählt sein und die Patientin sich in Remission befinden. Von besonderer Wichtigkeit ist der Entbindungsmodus abhängig von der Krankheitsaktivität. Es soll daher im folgenden Abschnitt näher auf die mütterlichen Risiken und die Geburtsmodi eingegangen werden.

### 2.3.1. Krankheitsschub

Ein wichtiger prädiktiver Faktor, ob es im Laufe der Schwangerschaft zu einem CED-Krankheitsschub kommt, ist die Aktivität der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Konzeption. Laut Miller (1986) besteht für ca. 45 % der Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Konzeption an einer aktiven Colitis ulcerosa leiden, die Gefahr, dass die Erkrankung im Laufe der Schwangerschaft verschlechtert. Etwa ein Viertel wird in dem Stadium der Erkrankung verbleiben und 27 % werden sich verbessern. Im Gegensatz dazu heißt es, dass Patientinnen mit einer aktiven Morbus Crohn Erkrankung etwa um ein Drittel exazerbieren, ein Drittel wird weiterhin aktiv sein und ein Drittel wird sich verbessern und in Remission kommen (50). Demgegenüber bleiben 80 % der CED-Patientinnen, welche zu Beginn der Konzeption in Remission waren, weiterhin in Remission und bei 20 % kommt es zu einem erneuten Krankheitsschub (51–53). Die aktuellere Meta-Analyse von Abhyankar et al. (2013) brachte zur Kenntnis, dass das Risiko für Patientinnen mit einer aktiven CED zum Zeitpunkt der Befruchtung doppelt so hoch war, dass diese weiterhin einen aktiven Verlauf der Erkrankung haben, wie für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Konzeption in Remission waren (Morbus Crohn: 46 % gegenüber 23 %; Colitis ulcerosa: 55 % gegenüber 29 %) (51). Miller (1986) stellte fest, dass das Risiko eines Krankheitsschubs bei Patientinnen in Remission zum Zeitpunkt der Empfängnis nicht größer war als das Risiko bei nicht schwangeren Frauen (Morbus Crohn: 27 %; Colitis ulcerosa: 34 %) (50). Zudem ist zu ergänzen, dass das Risiko eines Krankheitsschubs während der Gravidität erhöht ist, wenn es in früheren Schwangerschaften zu einer Exazerbation der Grunderkrankung gekommen ist. Somit ist es von großer Bedeutung, dass vor Beginn einer Schwangerschaft die

Remission erzielt bzw. die Aufrechterhaltung der Remission beibehalten wird (54). Colitis ulcerosa Krankheitsschübe treten häufiger im 1. und 2. Trimenon sowie nach der Entbindung, weniger im 3. Trimenon auf (50,55). Laut Pedersen (2013) wurde eine erheblich höhere Anzahl an Schüben bei Colitis ulcerosa Patientinnen in der postpartalen Zeit im Vergleich zu nicht schwangeren Kontrollpersonen erfasst (40 % gegenüber 19 %) (55). Bei Morbus Crohn Patientinnen wurde kein erhöhtes postpartales Risiko nachgewiesen. Die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft stehen in Verdacht Autoimmun- und Entzündungskrankheiten beeinflussen zu können (56–58). Es wird angenommen, dass die Schwangerschaftshormone Östrogen und Progesteron im Bereich der Epithelbarriere des Darms protektiv wirken. Dies spricht dafür, dass die Aktivität der CED gegen Ende der Schwangerschaft reduziert wird und es seltener zu einem Krankheitsschub aufgrund der Steigerung ebengenannter Hormone kommt (57,58).

### 2.3.2. Sectio Caesarea und die natürliche vaginale Geburt

In Österreich kamen im Jahr 2021 30,5 % der neugeborenen Kinder per Kaiserschnitt auf die Welt (59). Cornish et al. (2007) untersuchte in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mehrere Studien aus den Jahren 1980-2006, welche zeigten, dass es bei Patientinnen mit Morbus Crohn zu einer signifikant höheren Sectiorate kam als bei Patientinnen mit Colitis ulcerosa (60). Wiederum kamen neuere Studien zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vor allem Colitis ulcerosa Patientinnen, Frauen mit schwerer Erkrankung und medikamentös mit Biologika therapierte Patientinnen häufiger eine Sectio durchführen ließen (61,62).

Eine natürliche vaginale Geburt kann bei den meisten Patientinnen mit einer CED in Erwägung gezogen werden, hängt die Entbindungsart doch eher von den geburtshilflichen Umständen als von den CED-Faktoren ab (63). Laut Burke et al. (2017) sollte die Gefahr einer vaginalen Geburt bei aktiver perianaler Beteiligung der Erkrankung jedoch nicht außer Acht gelassen werden. Insbesondere die natürliche Geburt in Kombination mit einer Episiotomie kann eine bestehende perianale Erkrankung exazerbieren oder eine Fistelbildung herbeiführen (64).

Darüber hinaus zeigte sich in einigen Studien, dass das Risiko einer Verschlechterung der perianalen Erkrankung um bis zu 100 % erhöht ist, wenn Frauen mit einer aktiven perianalen Beteiligung unter Morbus Crohn ihr Kind auf eine natürliche Weise gebären (63,65). Das Risiko eines Dammrisses vierten Grades unter vaginaler Geburt ist für Patientinnen mit Morbus Crohn und aktiver Perianalerkrankung im Vergleich zu Morbus Crohn Patientinnen ohne aktive perianale Erkrankung erhöht, dabei stehen 12,3 % gegenüber 1,4 % (62).

## 2.4. Kindliches Risiko

In einer Studie zeigten Lee et al. (2020), dass das Risiko von ungünstigen Schwangerschaftsereignissen bei Frauen mit CED-Remission vergleichbar mit einer gesunden, ohne CED erkrankter Vergleichspopulation war. Jedoch war das Risiko höher, wenn die schwangeren Frauen währenddessen eine mittlere bis schwere Krankheitsaktivität hatten (66). Dazu übereinstimmend brachte die Studie von Bush et al. (2004) zur Erkenntnis, dass Frauen mit Krankheitsaktivität im Vergleich zu Frauen in Remission signifikant mehr zu Frühgeburten (27 % gegenüber 8 %) und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (32 % gegenüber 3 %) neigten (67). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine groß angelegte Studie mit 36.654 Schwangerschaften mit CED im Vergleich zu 8.595.562 Schwangerschaften ohne CED, welche zeigte, dass bei einem Krankheitsschub während der Gravidität, definiert durch die regelmäßige Medikamenteneinnahme, Operationen und Krankenhausaufenthalten die Rate an Frühgeburten und SGA erhöht war (68)

### 2.4.1. Frühgeburt

Unter dem Begriff der Frühgeburt versteht man eine Geburt vor der vollendeten 37 SSW (69). Die Gefahr einer Frühgeburt liegt bei Frauen mit CED bei 9-18 %, im Vergleich dazu bewegt sich das Risiko der Allgemeinbevölkerung bei 5-9 % (70,71). In Österreich lag die Frühgeburtenrate im Jahr 2021 bei 7,1 % (59). Dabei geht das Risiko der Frühgeburt nicht nur mit der mütterlichen CED einher, sondern ist auch bei väterlicher Erkrankung oder Erkrankung eines elterlichen Verwandten 1. Grades erhöht (72). Pathophysiologisch kann eine CED eine Frühgeburt durch Defekte des

angeborenen Immunsystems auslösen (73). Vermutlich lösen Unregelmäßigkeiten der Toll-like-Rezeptoren (TLR) als Antwort von mikrobiellen Stimuli eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Prostaglandinen aus, welche wehenauslösend wirken. Eine weitere Ursache kann das Defizit von Defensinen sein, welches mit einer erhöhten Anfälligkeit für ascendierende mikrobielle Infektionen assoziiert und ein bekannter Risikofaktor für eine Frühgeburt ist (74). Bortoli et al. (2011) untersuchten in einer prospektiven Studie die Auswirkungen von 5-ASA auf die Frühgeburtenrate bei CED-Patientinnen. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass sowohl die 5-ASA Monotherapie als auch die Kombinationstherapie mit einem signifikant höheren Risiko an Frühgeburten bei Colitis ulcerosa Patientinnen assoziiert ist, nicht aber bei Morbus Crohn Patientinnen (75).

#### 2.4.2. Small for gestational age

Ein Fetus oder ein Neugeborenes wird als *small for gestational age* (SGA) bezeichnet, wenn das Gewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt. SGA bezeichnet ausschließlich das anhand der Perzentile herangezogene niedrige Gewicht und nicht etwa ein pathologisches Wachstum. Während der Schwangerschaft wird SGA sonographisch diagnostiziert, bei Neugeborenen wird zur Diagnose das Geburtsgewicht herangezogen (76). Liegt das Wachstum unter der 3. Perzentile so werden die Bezeichnungen schwere SGA (*severe SGA*) oder auch VSGA (*very small for gestational age*) verwendet, welche zudem mit einer höheren Rate an perinatalen Erkrankungen einhergeht (76). Das Risiko eines SGA-Kindes liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 0,9-3,8 %, dabei ist ebendieses auch bei Frauen mit einer CED erhöht und wurde mit 5,0-6,7 % festgestellt (70,77,78). Eine nicht zu vernachlässigende Begleiterscheinung ist der Gewichtsverlust und die Mangelernährung bei CED-Patient\*innen (79–81). Dabei ist bekannt, dass ebengenannte Begleiterscheinungen bekannte Risikofaktoren für ein niedriges Geburtsgewicht und SGA sind (82,83). Gerade in der Schwangerschaft ist es wichtig, dass man ausreichend Nährstoffe zu sich führt und der Körper diese auch aufnimmt. Demnach kann es bei CED-Patientinnen aufgrund von Diarrhoe, entzündlichen Vorgängen im Darm oder Darmresektionen dazu kommen, dass die Aufnahme dieser wichtigen Nährstoffe beeinträchtigt ist. Dadurch ist es umso

wichtiger, dass eine ausreichende Nährstoffaufnahme gewährleistet ist, da die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft die fetale Entwicklung und das Wachstum beeinflusst (82–84). Laut Brantsæter et al. (2012) wirkt sich der Verzehr von ausreichend Proteinen, insbesondere von Milch und Milchprodukten positiv auf die mütterliche und kindliche Gewichtszunahme aus (85). Wiederum kam die Studie von Bengtson et al. (2020) zu dem Ergebnis, dass Mütter mit CED bei niedrigerem Verzehr von Milchprodukten ein geringeres SGA-Risiko hatten als Mütter mit und ohne CED und hohen Anteilen von Proteinen durch Milchprodukte (86).

### 2.4.3. Fetale Wachstumsrestriktion

Definitionsgemäß erreicht ein Fetus bei einer FGR aufgrund einer vorliegenden Pathologie das vorgegebene genetische Größenpotenzial nicht. Angesichts dieser Wachstumsrestriktion müssen FGR-Kinder von SGA-Kindern unterschieden werden. Dabei können FGR-Kinder mittels medizinischer Diagnostik identifiziert werden, indem ein pathologischer Dopplerultraschall der Arteriae uterinae oder der Arteria umbilicalis, ein Oligohydramnion, ein fehlendes Wachstum im Verlauf der Schwangerschaft oder ein geschätztes Gewicht unter der 3. Perzentile nachgewiesen wird. Hierbei gibt es ebenso zwei unterschiedliche Formen, die frühe FGR (early onset, <34 SSW) und die späte FGR (late onset, ≥ 34 SSW). Eine FGR geht mit einer erhöhten Anfälligkeit für perinatale Morbidität und Mortalität einher (76). Im Erwachsenenalter neigen Kinder mit FGR zudem eher zu Adipositas, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen (76,87,88). In einigen wissenschaftlichen Arbeiten wird das erhöhte Risiko von FGR bei Patientinnen mit CED erwähnt, wenige Studien zeigen das genaue Ausmaß von CED auf FGR. Laut Lee et al. besteht ein Zusammenhang von einem höheren FGR-Risiko bei Morbus Crohn Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe, dabei stehen 3 % gegenüber 1 % (66).

#### 2.4.4. Kongenitale Anomalie

Das Risiko für kongenitale Anomalien kann aufgrund von genetischen, pharmakologischen und ernährungsbedingten Effekten einer CED erhöht sein. Eine relevante Ursache dafür scheint vor allem bei Morbus Crohn die Malabsorption zu sein (21). In der Studie von Auger et al. (2020) kam man zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz von angeborenen Anomalien bei schwangeren Frauen mit CED (5,84 %) zu schwangeren Frauen ohne CED (5,72 %) relativ vergleichbar war. Hieraus war ersichtlich, dass die Prävalenz der kongenitalen Anomalien von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Patientinnen ebenso ähnlich war, sich aber prozentuelle Unterschiede in den spezifischen Defekten zeigten. Morbus Crohn wurde mit Bauchwanddefekten (Hiatushernien, Gastroschisis und Omphalozele) in Zusammenhang gebracht. Hingegen konnte Colitis ulcerosa mit Defekten des ZNS (Neuralrohrdefekten, Fehlbildungen des Gehirns, des Rückenmarks und des Nervensystems) in Verbindung gebracht werden. Zudem konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko von kongenitalen Anomalien bei Hospitalisierungen aufgrund von Colitis ulcerosa erhöht war. (89). Darüber hinaus konnten mehrere Studien kein erhöhtes Risiko kongenitaler Anomalien bei den Nachkommen von Frauen mit CED feststellen (70,71,75,77,90–92).

#### 2.4.5. Vererbung der CED-Erkrankung

Leibliche Kinder von Eltern mit einer CED-Erkrankung haben ein lebenslanges Risiko von bis zu 10,4 % selbst an einer CED zu erkranken. Somit besteht ein 14-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu gesunden Elternteilen (93). Andere Studien haben wiederum gezeigt, dass im Fall der Erkrankung nur eines Elternteils, das Risiko für Kinder, selbst an einer CED zu erkranken, bei lediglich 2-5 % liegt (94). Sind beide Elternteile von den Erkrankungen betroffen, so steigt das Risiko auf 33-36 % an (95,96). Ebenfalls wurde festgestellt, dass die Übertragung auf das Kind von einer an Morbus Crohn erkrankten Mutter ein signifikant höheres Risiko darstellt als die Übertragung eines erkrankten Vaters. Von einer Morbus Crohn Erkrankung der Mutter sind Mädchen eher als Knaben betroffen (93,97). Das Stillen von

Säuglingen bringt auch für Patientinnen mit CED Vorteile, da gestillte Kinder ein bis zu 30 % geringeres Risiko haben, dass sie ebenfalls eine CED ausprägen (98).

## 2.5. Medikamente und ihre Auswirkungen auf die Schwangerschaft

### 2.5.1. 5-Aminosalicylsäure

Die Medikamenteneinnahme von 5-ASA (bis zu 3 g/d) während der Schwangerschaft gilt als sicher und sollte von CED-Patientinnen, welche vor der Konzeption in Remission waren, fortgesetzt werden (99,100). Jedoch sollten Mesalazinpräparate, welche als Hüllstoff Dibutylphthalat (DBP) verwenden während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Medikamente, die mit Dibutylphthalat (DBP) überzogen sind, führen zu messbaren Urinkonzentrationen von Phthalat-Metaboliten, welche bei pränataler Exposition zu angeborenen Fehlbildungen im männlichen Urogenitaltrakt führen können (101). Die Verwendung von Mesalazin Klysmen und Suppositorien stellen hingegen kein Risiko dar (17). In einer Meta-Analyse wurde festgestellt, dass das Risiko für CED-Patientinnen mit 5-ASA Medikation für kongenitale Anomalien, Totgeburten, Spontanaborten, Frühgeburten oder niedrigem Geburtsgewicht nicht signifikant erhöht ist (102).

### 2.5.2. Glukokortikoide

Kommt es im Laufe der Schwangerschaft zu einem Krankheitsschub sollte unverzüglich eine Therapie etabliert werden, um Schwangerschaftskomplikationen für Mutter und Kind zu reduzieren. Die kurzfristige Therapie mit Prednisolon während der Schwangerschaft zur Behandlung eines akuten Krankheitsschubs ist möglich (103). Eine ältere Studie kam zu dem Ergebnis, dass es zu einem geringfügig erhöhten Risiko für die Ausbildung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei der Exposition von Kortikoiden im 1. Trimenon kam (104). Eine neuere und größere Studie stellte hingegen fest, dass Patientinnen, welche sich im 1. Trimenon einer (nicht CED assoziierten) Kortikosteroidtherapie unterzogen, kein erhöhtes

Risiko für die Ausbildung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte hatten (105). Jedoch zeigte sich in der Studie von Odufalu et al. (2022), dass es bei Frauen unter Kortikosteroidtherapie häufiger zu Fehlgeburten (13 % gegenüber 8 %), SGA (10 % gegenüber 4 %), Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht (10 % gegenüber 6 %) und FGR (3 % gegenüber 2 %) kam (106). In erster Linie sollten die Wirkstoffe Prednison oder Prednisolon während der Gravidität verwendet werden, da ein großer Anteil dieser Verbindungen durch die plazentare 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase inaktiviert wird. Die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase schützt demnach den Fetus vor erhöhten mütterlichen Cortisolwerten (104). Trotzdem ist es unklar, ob die Auswirkungen oben genannter Schwangerschaftskomplikationen mit den Nebenwirkungen der Kortikoidsteroidtherapie oder der Krankheitsaktivität einhergehen, dennoch übersteigt der Nutzen der Krankheitskontrolle das Risiko der Exposition (17).

### 2.5.3. Anti-TNF-Therapie/Biologika

Die Therapie mit Anti-TNF- $\alpha$  Inhibitoren ist präkonzeptionell und im 1. Trimenon sicher, da IgG-Antikörper im 1. Trimenon die Plazentaschranke nicht passieren. Der transplazentare IgG-Antikörper Transport findet hauptsächlich im späten 2. und 3. Trimenon statt (107,108). Die IgG-Antikörper werden durch einen aktiven Transportmechanismus über die Plazenta zum Fetus übertragen. Dabei werden Immunglobuline von den fetalen Fc-Rezeptoren der Synzytiotrophoblastenmembran während der Transzytose pH-abhängig gebunden und von dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf übertragen (109–111). Die Bindungsaffinität der Fc-Rezeptoren ist für die jeweiligen IgG-Subtypen unterschiedlich. Der effizienteste transplazentare Transport dieser IgG-Subtypen besteht für IgG1, am wenigsten effizient ist IgG2 (108,112). Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab sind alle vom IgG1-Subtyp und besitzen ein Fc-Fragment, wodurch der diaplazentare Transport möglich ist. Certolizumab hat kein Fc-Fragment, wodurch es die Plazenta theoretisch nicht passieren dürfte. Laut Mariette et al. (2018) kam es dabei zu keiner oder nur minimalen plazentaren Übertragung auf den Fetus (113,114). Eine diaplazentare Übertragung der Anti-TNF-Antikörper kann im letzten Teil der Gravidität zu einer monatelangen

Exposition des Neugeborenen führen, wodurch es zu Bedenken bezüglich Infektionen und Impfreaktionen kommt (115). Die mütterliche Therapie mit Biologika (ausgenommen Certolizumab) im 3. Trimenon sollte mit einer Vermeidung von Lebendimpfungen des Neugeborenen innerhalb der ersten sechs Lebensmonate einhergehen (116). Dabei sollte vor allem die Rotaviren-Lebendimpfung vermieden werden, welche laut des Österreichischen Impfplans in der siebten Lebenswoche, im dritten Lebensmonat und im vierten bis fünften Lebensmonat verabreicht werden sollte. Die erste Dosis der Lebendimpfung gegen Mumps, Masern und Röteln sollte dabei im 10.-11. Lebensmonat und die erste Dosis der Varizellen-Impfung im 13. Lebensmonat verabreicht werden (117). Nach den ersten sechs Lebensmonaten können diese genannten Lebendimpfungen trotz des Stillens unter Biologika-Therapie der Mutter verabreicht werden (116). Bezüglich der Impfungen mit Totimpfstoffen besteht bei der mütterlichen Exposition von Biologika (21,118) keine Notwendigkeit, um vom Österreichischen Impfplan abzuweichen.

### 2.5.3.1. Infliximab

Klinische Daten zeigten, dass die Therapie mit Infliximab in der Zeit vor der Konzeption und zumindest während der ersten beiden Trimenen der Gravidität sicher ist (115). Die Studie von Geldhof et al. (2020) kam zum Ergebnis, dass bei schwangeren Frauen mit Infliximab-Exposition die Raten der Lebendgeburten bei 82,6 %, der Frühgeburten bei 9,2 %, der SGA/FGR bei <1,0 % und der Spontanaborte bei 12,1 % lag (119). Infliximab kann das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht, eine Frühgeburt und einen Kaiserschnitt erhöhen, es wurde allerdings nur selten über die Risiken von Teratogenese oder Totgeburten berichtet (120,121). Es wurde festgestellt, dass der Wirkstoffspiegel im Serum der Neugeborenen häufig über der mütterlichen Konzentration und bis zu sechs Monate nach der Entbindung nachweisbar war (122,123). Eine Verringerung der Infliximab-Exposition kann durch das Absetzen des Wirkstoffes gegen Ende des 2. Trimenons oder zu Beginn des 3. Trimenons erzielt werden (115,124).

### 2.5.3.2. Adalimumab

Adalimumab gilt ebenso präkonzeptionell bis zumindest während der ersten beiden Trimenen der Schwangerschaft als risikoarm (115). Eine Studie von Chambers et al. (2019) verglich die Lebendgeburtenrate von Frauen mit Adalimumab-Exposition und gesunden Frauen und kam auf ein vergleichbares Ergebnis (85,9 % gegenüber 88 %). Allerdings war die Rate an Frühgeburten bei Adalimumab-exponierten Frauen höher als in der gesunden Gruppe (11,5 % gegenüber 5,1 %) (125). Schnitzler et al. (2011) hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede des Schwangerschaftsoutcomes im Vergleich von Patientinnen mit Adalimumab-Therapie und der Allgemeinbevölkerung (126). Eine therapeutische Adalimumab-Konzentration wurde im Nabelschnurblut und im Serum der Neugeborenen bis zu sieben Wochen nach der Entbindung nachgewiesen, wenn die Mutter bis zu 56 Tage vor der Geburt damit therapiert wurde (123).

### 2.5.4. Methotrexat

Methotrexat ist ein Antimetabolit, welches die Dihydrofolatreduktase blockiert und infolgedessen den Folsäurestoffwechsel hemmt (127). Methotrexat besitzt zudem teratogene Eigenschaften und stellt eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar (128). Die Exposition von Methotrexat während einer Schwangerschaft kann mit etlichen Anomalien einhergehen, vor allem während der Organogenese (21). Das Aminopterin-Syndrom unter Methotrexatexposition ist mit dem 1. Trimenon assoziiert, dabei kommt es zu Wachstumsdefiziten mit schwerwiegenden Anomalien der Knochen, des Herzens und des ZNS. Aufgrund der langen Halbwertszeit der Elimination von Methotrexat sollten Frauen drei bis sechs Monate nach Absetzen des Medikaments warten, bevor sie versuchen, schwanger zu werden (129). Dabei sollten Frauen im gebärfähigen Alter unter Methotrexat-Therapie auf eine sichere und wirksame Verhütung achten. Kommt es während der Therapie zu einer Empfängnis, sollte eruiert werden, ob ein medizinisch indizierter Schwangerschaftsabbruch notwendig ist (21).

### 2.5.5. Thiopurine

6-Mercaptopurin und Azathioprin wurde in den 1960er Jahren mit einer teratogenen Wirkung bei intraperitonealer Verabreichung bei Mäusen und Kaninchen in Verbindung gebracht. Ebenso konnte bei Mäusen und Kaninchen mit einer oralen Verabreichung, entsprechend der menschlichen Dosierung das Vorkommen von Skelett- und Viszeralfehlbildungen beobachtet werden (130). Bei einer anderen Studie (2011) teilten Coelho et al. die teilnehmenden schwangeren Frauen in drei Gruppen ein: Gruppe A (Thiopurintherapie [mit und ohne weitere CED-Therapie]), Gruppe B (keine Thiopurintherapie, aber eine andere medikamentöse CED-Therapie) und Gruppe C (keine Therapie). Sie stellten fest, dass Thiopurine in der Schwangerschaft mit keinem erhöhten Risiko für kongenitale Anomalien einhergehen (131). Thiopurine werden teilweise in der Plazenta durch eine Barriere gehemmt, jedoch konnten die aktiven 6-Thioguaninenucleotid-Metaboliten in den kindlichen Erythrozyten nachgewiesen werden, dies wurde für 6-Methylmercaptapurine nicht nachgewiesen (132).

## 2.6. Therapie in der Schwangerschaft

Laut der Empfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinien sollten Krankheitsschübe in der Schwangerschaft wegen der Risiken für maternale und neonatale Komplikationen ohne Zeitverzug, bevorzugt mit Kortikosteroiden, therapiert werden. Zusätzlich kann die Induktionstherapie bei refraktären Verläufen mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern in Betracht gezogen werden. Wurde bereits vor der Schwangerschaft mit einer Biologika-Therapie oder einer Thiopurine-Therapie begonnen, so sollte diese auch bei bestehender Indikation fortgesetzt werden (103). Generell kann das Absetzen der Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie in der Frühschwangerschaft zu einigen Komplikationen führen. Dabei ist unter anderem mit der Beendigung der Therapie während der Gravität ein höheres Risiko für Krankheitsschübe sowie für die Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff aufgrund niedriger Serumkonzentrationen gegeben. Dies kann zu einem Verlust des Ansprechens des Medikaments bei einer erneuten Induktionstherapie führen (17). Dennoch kann es im 3. Trimenon in Erwägung gezogen werden die Therapie mit

Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern im Stadium einer stabilen Remission zu unterbrechen (3). Die Therapie mit Vedolizumab und Ustekinumab während der Gravidität sollte dabei individuell entschieden werden. Die Therapie mit Methotrexat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte bei Kinderwunsch eingestellt werden (103).

## 2.6.1. Stillzeit und Medikamente

5-ASA Konzentrationen wurden in geringen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen, gelten aber als sicher während des Stillens (128). Die Therapie mit Kortikosteroiden und Biologika sollte während der Stillzeit aufrecht erhalten bleiben (103). Das Stillen unter Biologika-Therapie ist möglich, auch wenn geringe Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen wurden. Dabei kam es aber zu keinem erhöhten Risiko für Infektionen des Neugeborenen oder zu Entwicklungsschwierigkeiten (133). Das Stillen während einer Methotrexatexposition ist kontraindiziert, da geringe Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar sind (129). Die meisten Thiopurin-Meabolite gelangen in den ersten vier Stunden nach der Medikamenteneinnahme in die Muttermilch. Jedoch wird es den Frauen mit Thiopurintherapie nicht empfohlen das Stillen zu unterlassen, da der unmittelbare Nutzen des Stillens gegenüber den Risiken überwiegt (134). Die nachfolgende Tabelle stellt einen Überblick über die Medikamente für die Indikation und Kontraindikation in der Schwangerschaft und während des Stillens dar.

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie einer CED in der Schwangerschaft und Stillzeit

Medikament	In der Schwangerschaft	In der Stillzeit
<b>Mesalazin</b>	Fortsetzen	Fortsetzen
<b>Kortikosteroide</b>	Fortsetzen	Fortsetzen, 4 Stunden Abstand zwischen Einnahme und nächster Stillzeit
<b>Thiopurine</b>	Fortsetzen	Fortsetzen

<b>Calcineurinantagonisten</b>	Daten für Ciclosporin nach Organtransplantation ohne Hinweis auf erhöhte Fehlbildungsrate Keine Daten für Tacrolimus	Übertritt in die Muttermilch belegt, sollte vermieden werden
<b>Methotrexat</b>	Kontraindiziert	Kontraindiziert
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math>-Antikörper</b>	Fortsetzen. Zum 3. Trimenon siehe Text	Limitierte Erfahrungen sprechen für Fortsetzen
<b>Vedolizumab</b>	Keine ausreichenden Erfahrungen; individuelle Nutzen-Risiken-Bewertung	Übertritt in die Milch möglich, aber keine Daten zu intestinaler Resorption oder klinischen Folgen beim Säugling; individueller Nutzen-Risiko-Bewertung
<b>Ustekinumab</b>	Keine ausreichenden Erfahrungen; individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung	Keine ausreichenden Erfahrungen; individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung

Quelle: Eigene Darstellung nach Rosien U, Berg T, Layer P. *Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. 2. Auflage. München: Elsevier; 2021.*

## 2.6.2. Management während der Schwangerschaft

Das Management der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft sollte unter Einbeziehung von Allgemeinmediziner\*innen, Gastroenterolog\*innen und Gynäkolog\*innen stattfinden. Dabei sollte mindestens einmal pro Trimenon eine gastroenterologische Untersuchung gemacht werden, bei einem Krankheitsschub häufiger. Während einer Schwangerschaft und der mit ihren einhergehenden Begleitsymptomen kann die klinische Beurteilung eines Krankheitsschubs unzuverlässig sein. Aufgrund dessen sollte die Krankheitsaktivität der CED mit objektiven, nicht-invasiven Methoden untersucht werden (135).

### 3. Material und Methoden

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist das maternale und neonatale Outcome von Frauen mit CED genauer zu untersuchen und mittels erhobener Daten zu belegen. Hierbei wurde das Hauptaugenmerk auf die Komplikationen in Bezug auf die Grunderkrankung der Frau und auf die Schwangerschaft sowie die geburtshilfliche Anamnese gelegt. Hierzu wurden die Daten von Frauen, welche zwischen den Jahren 2005 bis 2021 am LKH-Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Geburtshilfe betreut wurden, verwendet.

- Primäre Hypothese: Maternale und neonatale Komplikationen treten bei Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf.

Die Liste der Patientinnen wurde von der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe ausgehändigt. Im Anschluss erfolgte die Datenrecherche in einem Seminarraum am LKH-Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Geburtshilfe. Die Daten wurden mittels der klinikinternen Computerprogramme „Medocs“ und „PIA Viewpoint“ erhoben. „Medocs“ ist ein Computerprogramm, welches vom LKH-Universitätsklinikum Graz und den zugehörigen Krankenhäusern der KAGES (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.) als Kommunikations- und Informationsnetzwerk genutzt wird. Bei „PIA Viewpoint“ handelt es sich um eine elektronische Patientinnenakte, welche von der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe für die geburtshilfliche Dokumentation verwendet wird.

Es wurde ein Ethikvotum bei der Ethikkommission Graz eingereicht. Das Votum wurde am 17.09.2021 mit der EK-Nummer 33-471 ex 20/21 genehmigt.

#### 3.1. Patientinnenkollektiv

Im folgenden Kapitel werden die Ein- und Ausschlusskriterien der retrospektiven Studie genauer beschrieben.

### 3.1.1. Einschlusskriterien

In dieser retrospektiven Studie über den Zeitraum von 2005 bis 2021 wurden Patientinnen im Alter von 15 bis 45 Jahre, welche an einer CED (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) leiden und in dieser Zeit schwanger waren oder der Verdacht einer Schwangerschaft bestand eingeschlossen. Im Anschluss wurden die Daten in einer Excelliste im Seminarraum am LKH-Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Geburtshilfe erhoben. Die erfassten Daten wurden durch ein Kennwort, welches nur dem Verfasser bekannt ist, gesichert. Weiters wurden die Daten der Patientinnen pseudonymisiert, wodurch eine Rückverfolgung ausgeschlossen ist.

### 3.1.2. Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden jene Patientinnen, welche keine CED hatten oder deren Erkrankung nach den geltenden diagnostischen Kriterien niemals bestätigt wurde und nicht in dem genannten Zeitraum schwanger waren. Weiters wurden jene Patientinnen ausgeschlossen, deren Daten aufgrund von fehlender Information nicht aussagekräftig waren.

## 3.2. Auftreten von Komplikationen

Zu den Komplikationen werden Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sowie Frühgeburten, Fehlgeburten, niedriges Geburtsgewicht, kongenitale Anomalien und Komplikationen während der Entbindung gezählt.

## 3.3. Statistik

Die Datenerhebung erfolgte mit Microsoft Excel (Version: 16.73). Die Daten wurden in einer deskriptiven und induktiven Statistik analysiert. Die erhobenen Daten wurden je nach Parameter (numerisch, ordinal, nominal) als Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung ausgewertet. Die verwendeten Tabellen wurden in Microsoft Word (Version: 16.73) und Microsoft Excel (Version: 16.73) erstellt. Die Diagramme erfolgten durch das Erstellen anhand der verwendeten

Daten aus Microsoft Excel (Version: 16.73). Insgesamt wurde das Patientinnenkollektiv von den ursprünglich 44 Patientinnen auf 38 Patientinnen reduziert, da nur diese die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

### 3.3.1. Parameter

In diesem Kapitel werden die Parameter dieser retrospektiven Studie, welche mittels einer Statistik näher auf das neonatale und maternale Outcome eingehen, aufgelistet. Zusätzlich werden die verwendeten Parameter in Form von graphischen Abbildungen dargestellt.

#### 3.3.1.1. Parameter der Mütter

- Alter
- Body-Mass-Index
- Nikotinabusus
- Graviditäten
- Schwangerschaftsabbrüche
- Aborte
- Erfolglose IVF
- Geburtsmodus
- Grunderkrankung
- Krankheitsschübe
- Stuhlfrequenz
- Blutbeimengungen
- Abdominalgie
- Fieber
- Gründe für die Krankheitsschübe
- Calprotectinwerte in der Schwangerschaft

#### 3.3.1.2. Parameter der Neugeborenen

- Apgar-Score

- Nabelschnur-pH-Wert
- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Perzentile

## 4. Ergebnisse - Resultate mit graphischen Darstellungen

Das Patientinnenkollektiv umfasste zu Beginn der retrospektiven Studie insgesamt 44 Patientinnen, jedoch wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien sechs Patientinnen ausgeschlossen, weswegen die weitere Statistik mit insgesamt 38 Patientinnen analysiert wurde.

### 4.1. Merkmale der Mütter

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung lag zwischen 16 und 42 Jahren. Der Median des Alters lag bei 31 Jahren und das Durchschnittsalter während der Geburt war 30,3 Jahre mit einer Standardabweichung von +/- 5,41 Jahren. Am häufigsten brachten Frauen im Alter von 31 Jahren ihr Kind auf die Welt (insgesamt sieben).

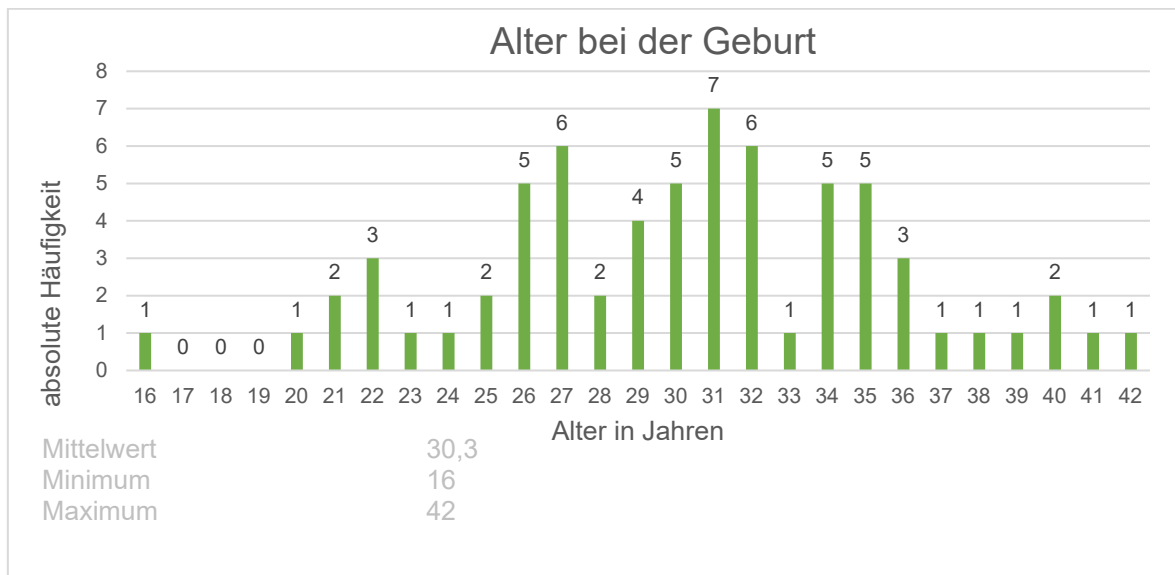


Abbildung 1: Mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Geburt

Der BMI der Frauen bewegte sich zwischen einem Minimum von 16,0 kg/m<sup>2</sup> und einem Maximum von 35,3 kg/m<sup>2</sup>. Der Mittelwert des BMI wurde mit 22,1 kg/m<sup>2</sup> und einer Standardabweichung von +/- 4,5 kg/m<sup>2</sup> errechnet. Insgesamt wurde während

acht Schwangerschaften geraucht, in 43 Schwangerschaften waren die Patientinnen Nichtraucherinnen und bei 27 Schwangerschaften waren keine Daten zu eruieren.

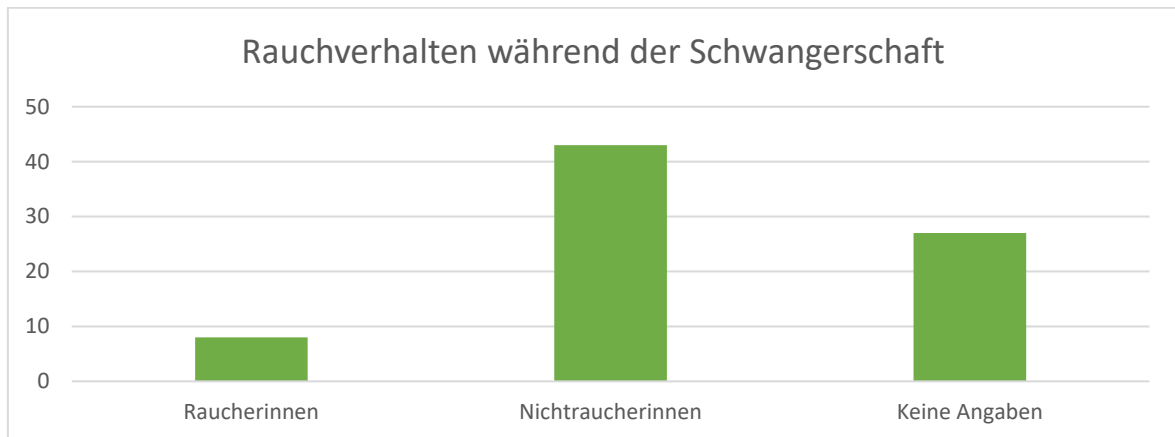


Abbildung 2: Rauchverhalten während der Schwangerschaft

## 4.2. Die geburtshilfliche Anamnese

Insgesamt gab es in den Jahren von 2005-2021 78 Schwangerschaften, davon kam es bei 85,9 % (n=67) zu einer Geburt. Unter den Geburten war eine Zwillingsgeburt zu verzeichnen, 7,7 % (n=6) mussten einen Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen. Eine Patientin hatte in der 16 SSW einen Colitis ulcerosa Krankheitsschub und wies in der 24 SSW ein HELLP-Syndrom auf. Bei einer Patientin war aufgrund der vitalen Gefährdung bei der Erstdiagnose Colitis ulcerosa ein Schwangerschaftsabbruch in der 13 SSW indiziert und bei einer Patientin musste aufgrund eines therapieresistenten Colitis ulcerosa Krankheitsschubs und der notwendigen intensiven Therapie mit diversen Medikamenten sowie dem erhöhten Risiko einer totalen Colectomie ein medizinisch indizierter Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden. Hierzu gab es von drei Patientinnen bezüglich des Schwangerschaftsabbruchs keine weiteren Daten. Die Abortrate lag bei 5,1 % (n=4), dabei kam es bei einer Patientin in der SSW 10+4 zu einem Abortus completus, bei einer Patientin kam es in der SSW 6+3 zu einem Abortus imminens und schließlich in der SSW 7+0 zu einem Abortus incompletus. Zu zwei weiteren Aborten gab es keine auswertbaren Daten und eine Patientin hatte eine erfolglose IVF.

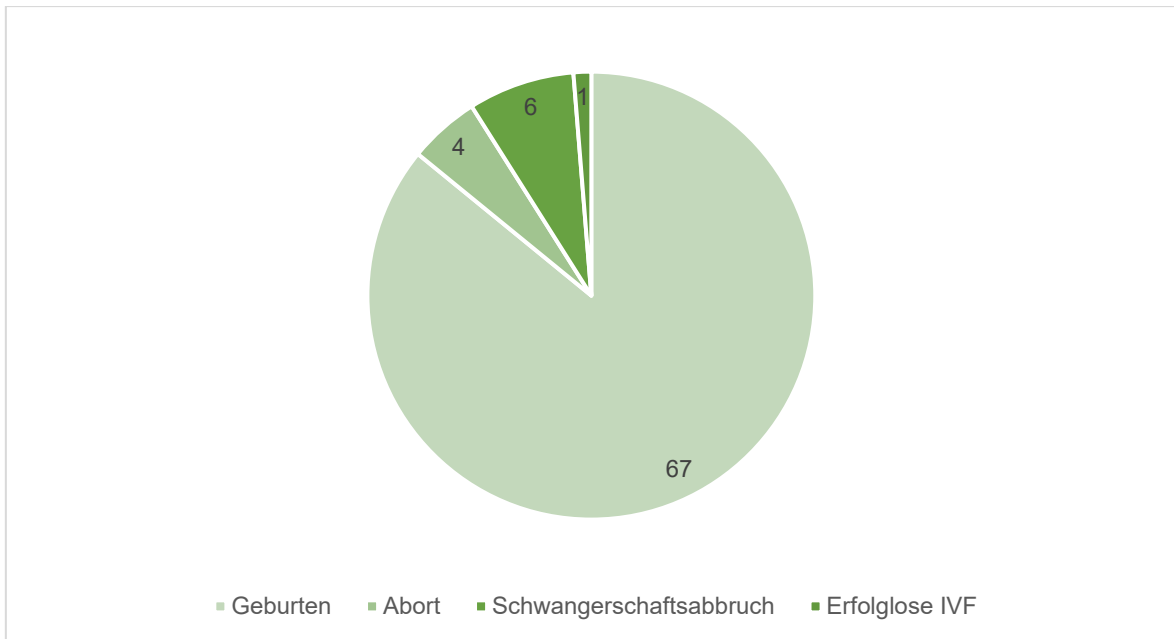


Abbildung 3: Geburtshilffliche Anamnese

Der Geburtsmodus wurde graphisch in drei Gruppen unterteilt, insgesamt wurde bei 34 Frauen eine Sectio durchgeführt, davon erfolgte zu 58,8 % (n=20) eine primäre Sectio, zu 35,3 % (n=12) musste eine sekundäre Sectio durchgeführt werden und zu 5,9 % (n=2) war eine Notsectio indiziert. Eine Notsectio war aufgrund einer drohenden intrauterinen Asphyxie bei anhaltender Bradykardie und Oligohydramnion sowie einer Wachstumsretardierung indiziert. Eine weitere Notsectio wurde aufgrund eines pathologischen CTGs bei einer leichten Präeklampsie, Gestationshypertonie und einer abnormalen fetalen Herzfrequenz durchgeführt, da die Patientin bereits in einer früheren Gravidität ein HELLP-Syndrom entwickelt hatte, weswegen damals ein Schwangerschaftsabbruch in der 24 SSW vollzogen worden war. Bei 11,9 % (n=8) wurde eine vaginal-operative Entbindung durchgeführt. Das Verfahren der Vakuumextraktion wurde in zwei Fällen aufgrund des pathologischen CTGs während des Geburtsvorganges, eines bereits vor dem Geburtsvorgang suspekten CTGs, zwei suspekten CTGs mit grünem Fruchtwasserabgang und bei zwei Geburtsstillständen verwendet. Die Forcepsentwicklung wurde aufgrund einer Vorderhauptslage bei vorzeitigem Blasensprung angewendet. In toto wurden 37,3 % (n=25) aller Geburten vaginal entbunden.

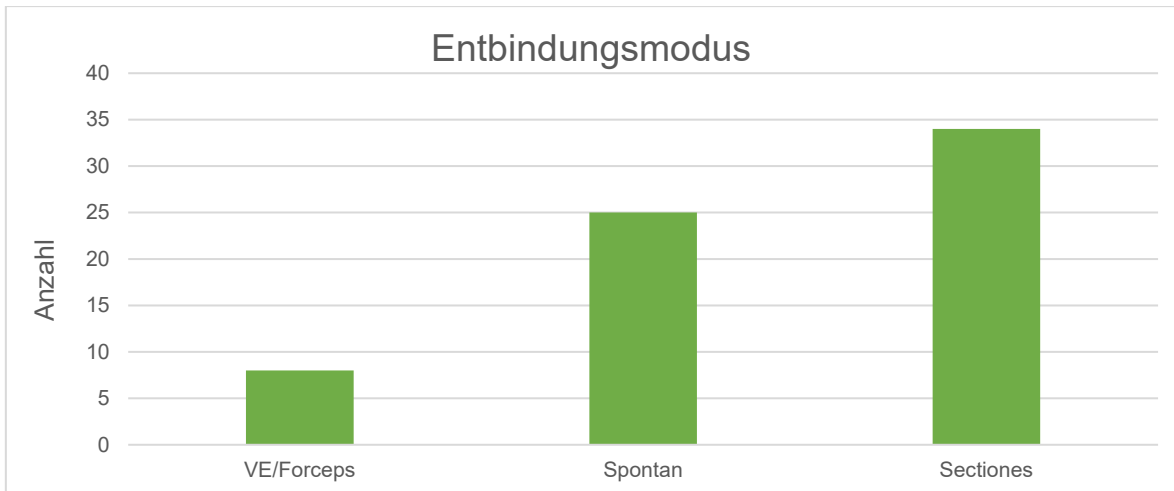


Abbildung 4: Geburtsmodus

### 4.3. Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft

In dieser retrospektiven Studie wurde die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft in Bezug auf die CED von 38 Frauen untersucht. Insgesamt hatten 50 % (n=19) aller Patientinnen die Diagnose Colitis ulcerosa und 50 % (n=19) die Diagnose Morbus Crohn.

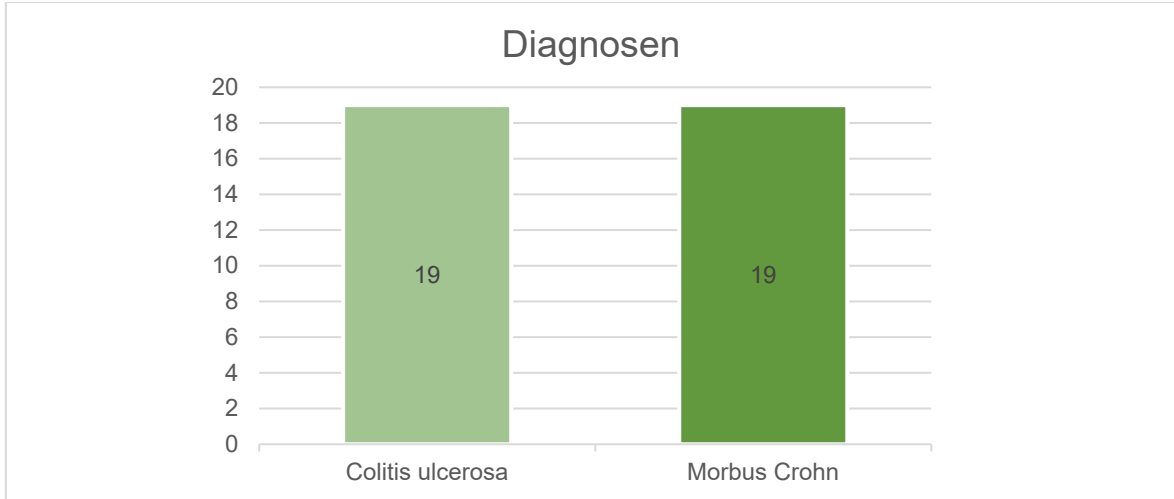


Abbildung 5: Diagnose CED

Während den jeweiligen Graviditäten zeigten sich für beide Krankheitsentitäten ein gleich häufiges Auftreten von Krankheitsschüben bei gleichmäßiger Verteilung der Entitäten unter den Patientinnen. Summa summarum erlitten 23,1 % der schwangeren Patientinnen (n=18) eine Exazerbation der Grunderkrankung, 11,5 % der Patientinnen mit Morbus Crohn (n=9) und 11,5 % der Patientinnen mit Colitis ulcerosa (n=9) entwickelten im Laufe der Schwangerschaft einen Krankheitsschub.

Diese Krankheitsschübe wurden dabei in unterschiedlichen Schwangerschaftswochen festgestellt. Im 1. Trimenon äußerte sich ein Krankheitsschub bei 6,4 % der Schwangerschaften (n=5), am häufigsten, insgesamt bei 11,5 % der Schwangerschaften (n=9) im 2. Trimenon und am seltensten im 3. Trimenon mit 1,3 % (n=3). Die meisten Krankheitsschübe (n=3) fanden in der 25 SSW statt. Keine Krankheitsschübe waren in den SSW >40 ausmachbar.

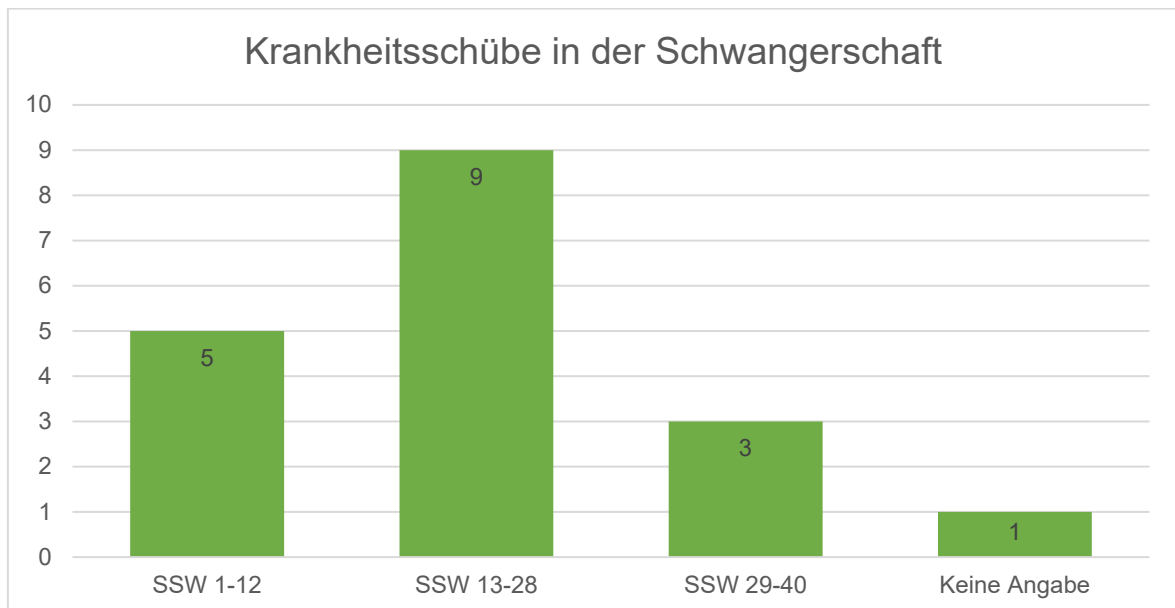


Abbildung 6: Krankheitsschübe in der Schwangerschaft

In einer kompletten Remission befanden sich während der Gravidität 21,8 % der Patientinnen (n=17). Aufgeschlüsselt hinsichtlich der beiden Krankheitsentitäten waren 12,8 % der Patientinnen mit Morbus Crohn (n=10) und 9,0 % der Patientinnen mit Colitis ulcerosa (n=7) in Remission. Eine Erstdiagnose erfolgte während der Schwangerschaft bei insgesamt fünf Frauen, eine Patientin erhielt die Diagnose Morbus Crohn und vier Patientinnen die Diagnose Colitis ulcerosa. Die Diagnosen wurden der Patientin mit Morbus Crohn in der 12 SSW und den Patientinnen mit Colitis ulcerosa in der 10 SSW, 27 SSW und 34 SSW gestellt, bei einer Patientin war die SSW unbekannt. Bei der Patientin mit der Erstdiagnose Morbus Crohn manifestierte sich die Erkrankung erst in ihrer sechsten Schwangerschaft, sie hatte davor fünf Schwangerschaften ohne Begleiterkrankung. Jegliche Informationen über den Gesundheitsstatus bezüglich einer Remission oder eines Krankheitsschubs fehlten von insgesamt 32 Schwangerschaften, 14 bei Frauen mit Colitis ulcerosa und 18 mit Morbus Crohn.

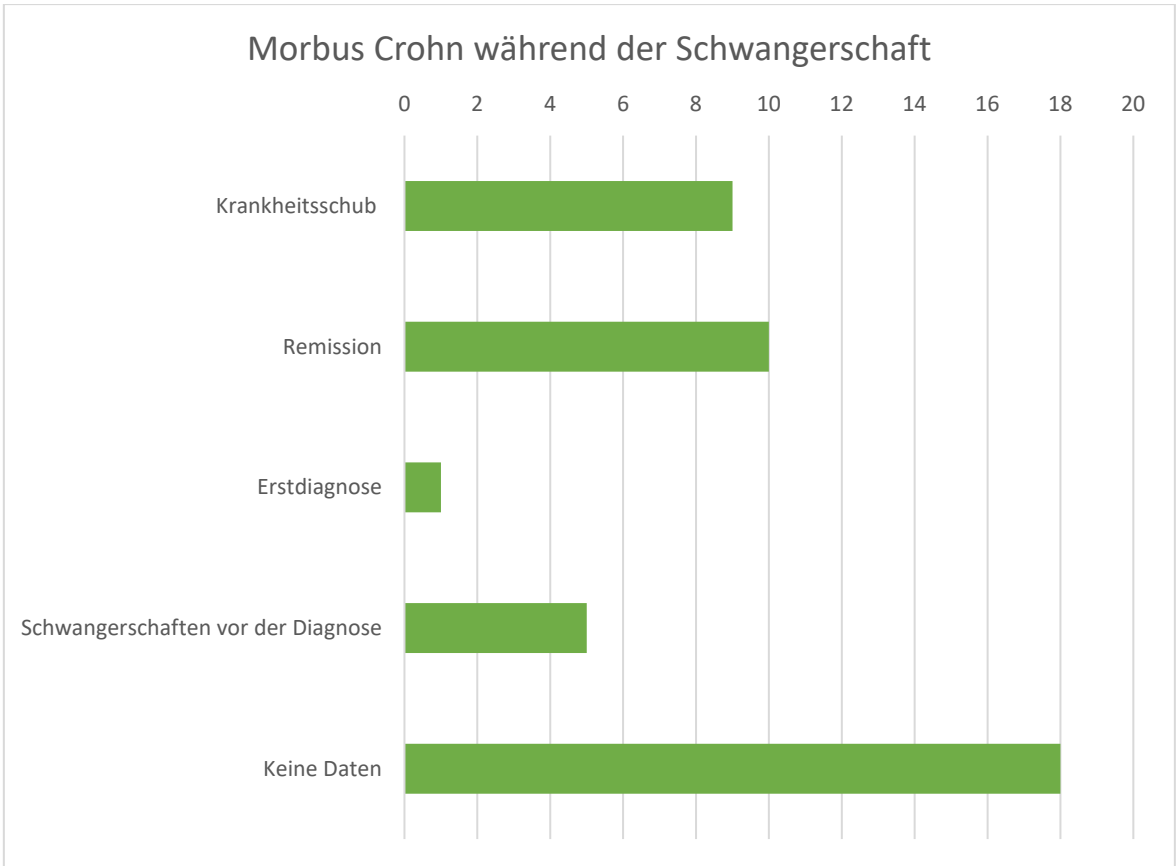


Abbildung 7: Morbus Crohn während der Schwangerschaft

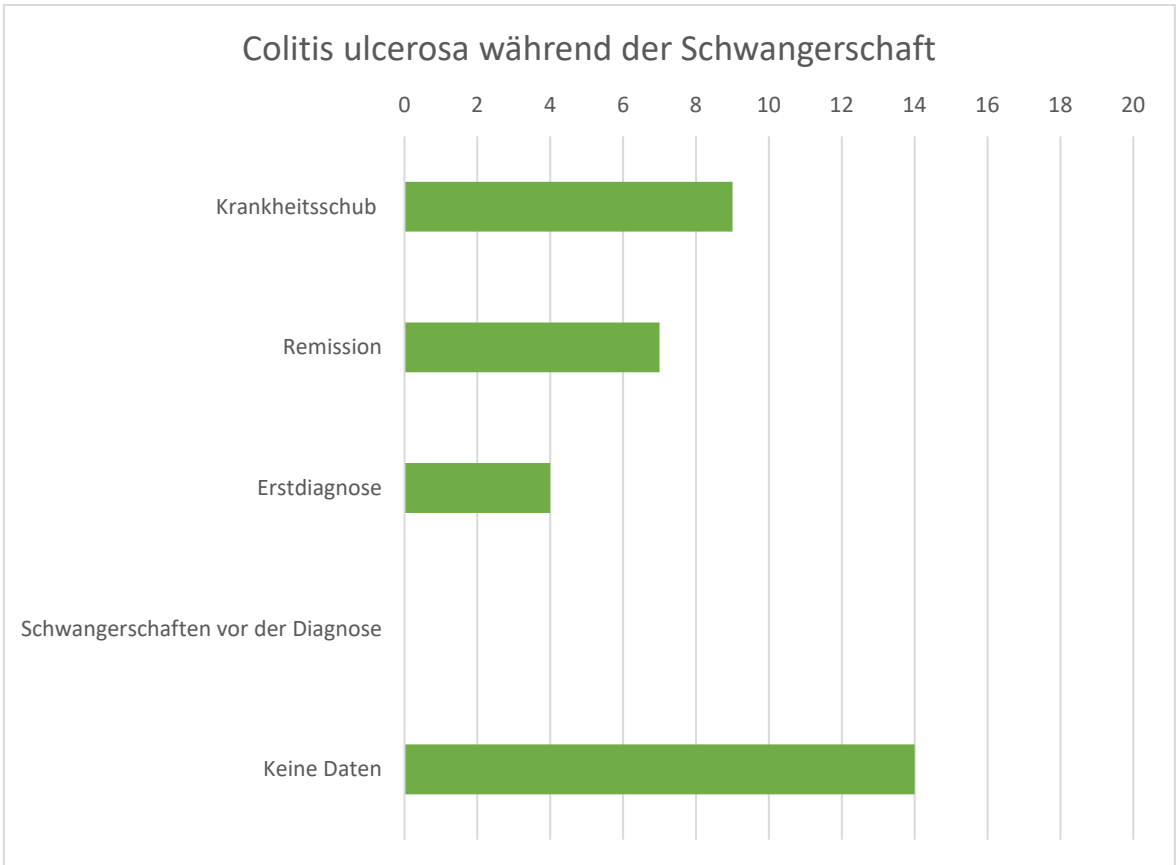


Abbildung 8: Colitis ulcerosa während der Schwangerschaft

## 4.4. Symptomatik der Grunderkrankung

Maßgeblich für einen Krankheitsschub im Rahmen einer CED ist die Krankheitsaktivität beziehungsweise die klinische Symptomatik. Deswegen wurden die Symptome Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl sowie Abdominalgien und Fieber ausgewertet. Dabei wurde die Stuhlfrequenz der Frauen während der Schwangerschaften in vier Kategorien unterteilt: In eine normale Stuhlfrequenz (0-3 Stühle täglich) und in verschiedentlich stark erhöhte Stuhlfrequenzen (3-9, 10-19 und 20-30 Stühle pro Tag). Das Ergebnis lieferte bei 18 Personen eine normale tägliche Stuhlfrequenz, 13 Personen wiesen eine Stuhlfrequenz von drei bis maximal neuen Stühlen pro Tag auf und insgesamt drei Personen hatten eine Stuhlfrequenz von zehn bis 19 täglichen Stühlen vorzuweisen. Lediglich bei zwei Frauen zeigte sich eine stark erhöhte Stuhlfrequenz von 20 bis maximal 30 Stühlen pro Tag. Bei 42 Schwangerschaftsfällen lag keine Information in Bezug auf die Stuhlfrequenz während der Schwangerschaft vor.

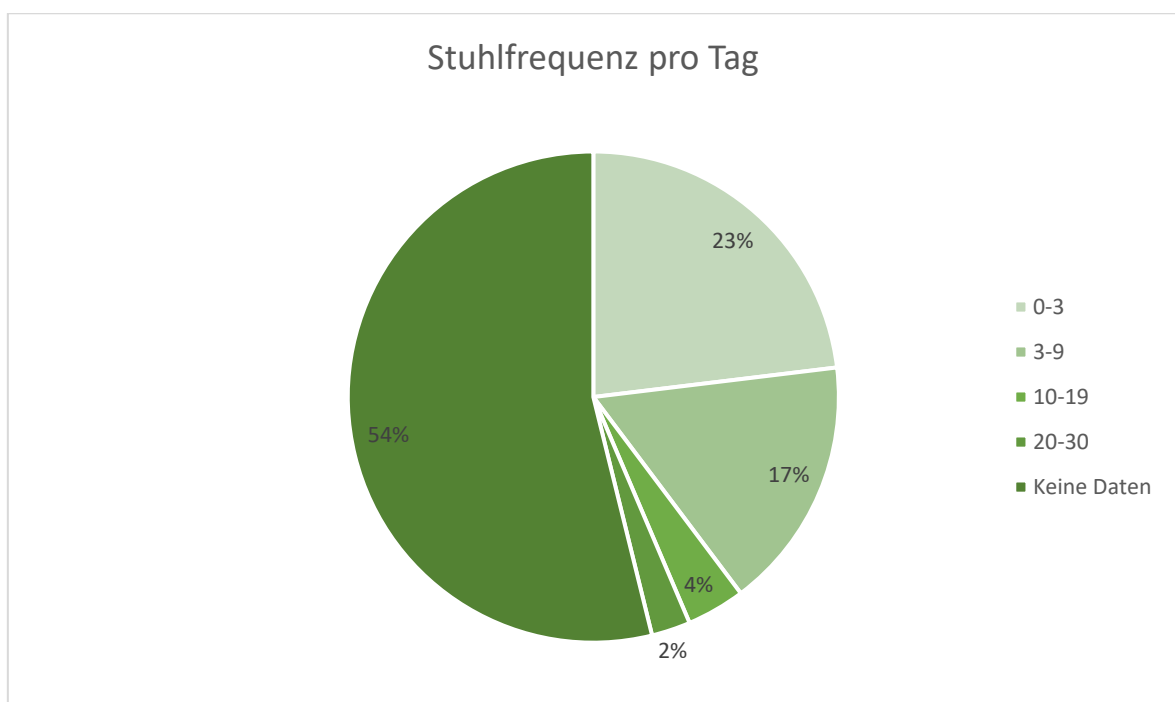


Abbildung 9: Stuhlfrequenz pro Tag

Das Symptom „blutiger Stuhl“ wurde in zwei Gruppen differenziert, 18 Patientinnen hatten während der Schwangerschaft rektale Blutungen, 20 Patientinnen gaben an keinen blutigen Stuhlgang gehabt zu haben. Bedauerlicherweise konnte von 40 Schwangerschaften keine Daten bezüglich rektaler Blutungen eruiert werden.

Fieberschübe über 37,5° Celsius konnten bei keiner einzigen Schwangerschaft ermittelt werden, 13 Frauen negierten Fieber und bei 65 Schwangerschaften lag keine dokumentierte Fiebersymptomatik vor. Vergleichsweise häufig litten die Frauen jedoch während der Schwangerschaft an Abdominalgien unterschiedlichen Ausmaßes, von geringfügigen Bauschmerzen über Unterbauchschmerzen bis hin zu epigastrischen Schmerzen. Insgesamt hatten die Patientinnen in 24 Schwangerschaften angegeben, dass sie während der Schwangerschaft unter Abdominalgien litten. Bei 15 Schwangerschaften hatten die Frauen keine Schmerzsymptomatik und von 39 Schwangerschaften fehlten die Daten. Ursächlich hierfür könnte sowohl die Grunderkrankung als auch die Schwangerschaft sein. Die nachstehende Tabelle fasst die Anzahl der Patientinnen mit den jeweiligen Krankheitssymptomen zusammen.

Tabelle 5: Symptomatik

	Blutbeimengungen	Abdominalgie	Fieber
Ja	18	24	0
Nein	20	15	13
Keine Angabe	40	39	65

Quelle: Eigene Darstellung

## 4.5. Gründe für die Krankheitsschübe

Als Gründe für die Krankheitsschübe wurde bei sieben Frauen das Absetzen der Medikamente ermittelt. Die Auslöser dafür waren bei zwei Frauen die Reduktion der Glukokortikoidtherapie, bei einer Frau das Pausieren von Adalimumab in der 5 SSW und bei einer Frau im 3. Trimenon. Eine Exazerbation wurde bei einer Patientin aufgrund fehlender Compliance bezüglich der 5-ASA Therapie verursacht und eine Patientin musste aufgrund der Lipaseerhöhung den Wirkstoff Azathioprin absetzen und auf ein Glukokortikoid umsteigen. Der Zustand einer Patientin verschlechterte sich aufgrund des Absetzens von Glukokortikoiden und Azathioprin in der 12 SSW. Eine weitere Patientin glaubte irrtümlicherweise, dass der Krankheitsschub durch die Eisensubstitution Ferretab (Eisen(II)-Ionen) Kapseln ausgelöst wurde, dabei wurde bei intensiverer Diagnostik ein paracolischer Abszess der linken Flanke und eine Kolonfistel diagnostiziert. Eine Patientin mit Colitis ulcerosa erkrankte während der

Schwangerschaft nach einer Afrikareise an einer parasitären Infestation mit *Blastocystis hominis*. Dadurch wurde ein Krankheitsschub aufgrund der Symptomatik mit Abdominalgien, Blutbeimengungen des Stuhls und einem erhöhten Calprotectinwert (300 µg/g) vorgetäuscht. Aufgrund der eindeutigen Ätiologie der Symptomatik wurde dieser Fall nicht zu der Anzahl der Krankheitsschübe gezählt. Eine Patientin hatte zeitgleich zum Krankheitsschub eine Infektion mit *Clostridien difficile* Toxin-B, welches aus einer Stuhlprobe analysiert wurde, zudem waren *Clostridien difficile* kulturell nachweisbar. Eine weitere Frau wurde kulturell positiv auf eine *Clostridien difficile* Infektion getestet.

#### 4.6. Calprotectin in der Schwangerschaft

Der Calprotectinwert hat einen Normwert von 0 bis 50 µg/g, darüber gilt er als erhöht. Insgesamt konnten 24 Werte erhoben werden, davon waren 21 erhöht und nur drei in der Norm. Der kleinste Wert lag bei 20 µg/g und der höchste bei 1919 µg/g. Der Mittelwert aller Calprotectinwerte war bei 640,3 µg/g und wies eine Standardabweichung von +/- 671,5 µg/g auf. Dabei stammten zehn Werte von Patientinnen, welche während der Schwangerschaft einen Krankheitsschub zu verzeichnen hatten. Bei acht Frauen mit Krankheitsschub gab es keine dokumentierten Werte. Sieben erhöhte Werte waren bei Frauen ohne Krankheitsschub zu verzeichnen und bei fünf Patientinnen gab es sogar erhöhte Calprotectinwerte im Stadium der Remission. Im Rahmen der Erstdiagnosestellung wurde bei zwei Patientinnen das Calprotectin ermittelt, die Werte von drei Patientinnen blieben unbestimmt. Laborparameter <50 µg/g wurden bei drei Patientinnen in Remission gemessen und bei zwei Frauen war es nicht ganz ersichtlich, ob sie eine Exazerbation der Grunderkrankung hatten, jedoch wurden bei ihnen erhöhte Calprotectinwerte analysiert. Folgende Darstellung erläutert die erfassten Calprotectinwerte mit einer übersichtlichen Trennlinie zur Differenzierung zwischen den Normwerten bei 50 µg/g und den Parametern.

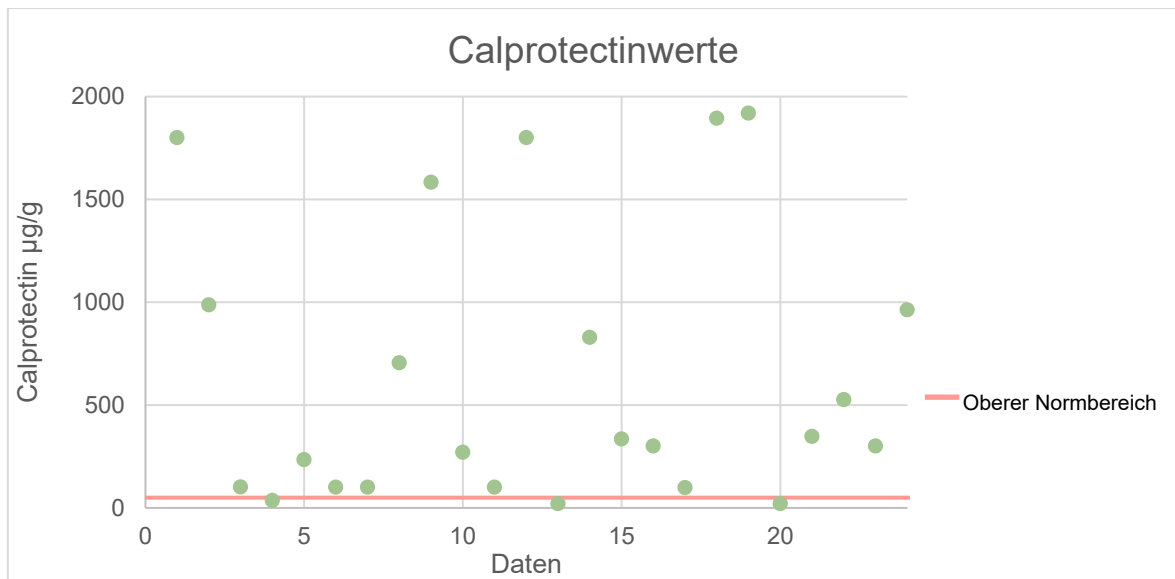


Abbildung 10: Calprotectinwerte

## 4.7. Apgar-Score und Blutgase

Der Apgar-Score setzt sich aus insgesamt fünf Parametern zusammen und wird in der 1., der 5. und der 10. Lebensminute in der Regel von den Kinderärzt\*innen erfasst. Der Apgar-Score ist ein subjektiver Parameter, hat aber gerade in der Geburtshilfe einen hohen Stellenwert. Mithilfe des Apgar-Score wird die Hautfarbe, die Herzaktion, der angeborene Saugreflex, der Muskeltonus und die Atemfrequenz beurteilt. Je höher die Punktzahl ist, desto besser ist der Säugling adaptiert. Die niedrigsten Werte des Apgar-Score erzielte ein Säugling, welcher in der SSW 28+3 auf die Welt kam mit 6 Punkten in der 1. Minute, 8 Punkten in der 5. Minute und 9 Punkten in der 10. Minute. Der durchschnittliche Apgar-Score lag bei 9 Punkten in der 1. Minute, 10 Punkten in der 5. Minute und 10 Punkten in der 10. Minute. Die Blutgase wurden aus dem arteriellen Nabelschnurblut entnommen. Der Mittelwert des pH-Werts wurde mit 7,27 festgestellt. Der niedrigste pH-Wert lag bei 7,06 und der höchste bei 7,42.

## 4.8. Gestationsalter

Das Gestationsalter wurde zur besseren Übersicht in vier Kategorien eingeteilt, dabei wurden die SSW 29-34, SSW 35-37, SSW 38-40 und SSW >40 gewählt. In den SSW 29-34 wurden 4,5 % (n=3) der Säuglinge geboren, der am frühesten

Geborene kam in der SSW 28+3 auf die Welt. In den SSW 35-37 haben insgesamt 13,4 % (n=9) der Frauen entbunden. Zusammengezählt kam es dementsprechend zu 12 Frühgeburten. Die meisten Geburten wurden mit 49,3 % (n=33) in den SSW 38-40 entbunden. 23,9 % (n=16) der Entbindungsvorgänge fanden nach der 40 SSW statt. Bei 9 % (n=6) war der Zeitpunkt der Geburt unbekannt.

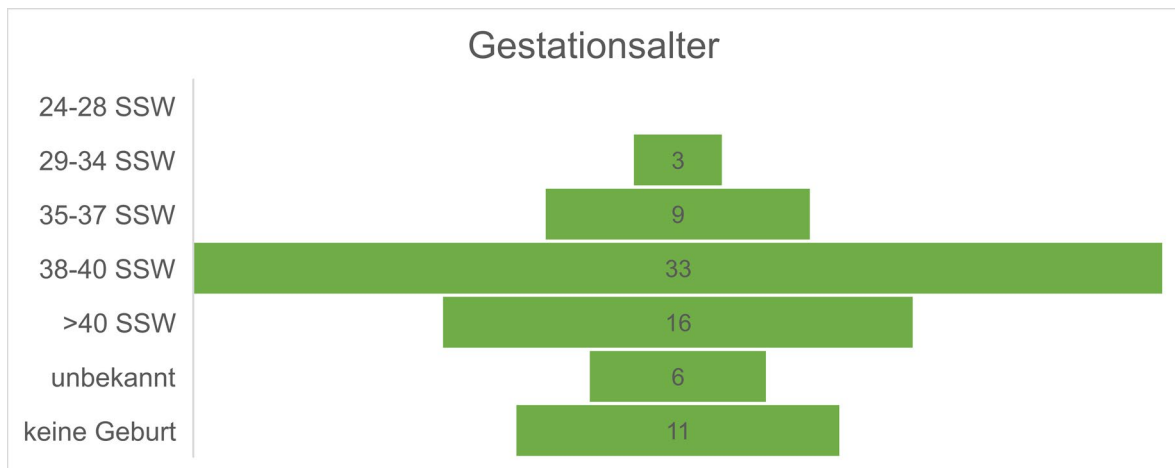


Abbildung 11: Gestationsalter

## 4.9. Geburtsgewicht und Perzentile

Für das Geburtsgewicht wurde ein Mittelwert von 3.074,5 g ermittelt. Das niedrigste Gewicht von 910 g wies das Neugeborene auf, welches in der SSW 28+3 entbunden wurde. Das schwerste Kind mit 4.300 g wurde in der SSW 41+3 geboren. Insgesamt wurden 16,4 % (n=11) der gesamten Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 2.500 g geboren und wiederum vier der Mütter dieser Kinder verzeichneten während der Gravidität einen Krankheitsschub. Die Perzentile, ein Parameter, welcher das Körpergewicht und die Körpergröße mit dem jeweiligen Mittel einer gleichaltrigen Population vergleicht, lies sich im Rahmen dieser Studie ein Mittelwert bei der 43,9 Perzentile ermitteln. Ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile zeigten insgesamt neun Säuglinge, vier davon sogar unterhalb der 3. Perzentile. Zwei Neugeborene waren Kinder von Müttern mit einer Erstdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in der Schwangerschaft. Bei zwei Frauen mit Kindern unterhalb der 10. Perzentile kam es in der Schwangerschaft zu einem Krankheitsschub der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Erkrankung und ein Wert unterhalb der 10. Perzentile war im Rahmen einer mütterlichen Remission auszumachen. Bei den vier Säuglinge, deren Geburtsgewicht unterhalb der

3. Perzentile lag, wurde nur bei einer Mutter mit Colitis ulcerosa während der Schwangerschaft ein Krankheitsschub nachgewiesen. Insgesamt wurde bei sieben Schwangerschaften eine FGR diagnostiziert, in diesem Zusammenhang waren jeweils zwei Krankheitsschübe von Colitis ulcerosa ausmachbar, jeweils eine Erstdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu verzeichnen und eine Patientin befand sich zu diesem Zeitpunkt in Remission.

#### 4.10. Anomalie und Wohlbefinden

Es wurden in diesem Zeitraum keine kongenitalen Anomalien der Neugeborenen von Frauen mit CED ermittelt. Insgesamt wurden bei 52 Säuglingen keine Anomalie festgestellt, zu 15 Geburten gab es keine Daten bezüglich gegebenenfalls vorliegender Anomalien und bei 11 Patientinnen kam es zu keiner Geburt (Aborte, Schwangerschaftsabbrüche, erfolglose IVF). Bei 45 Neugeborenen wurde das neonatale Outcome mit „Wohlbefinden“ klassifiziert. 12 weitere Kinder waren dabei Frühgeburten, wobei diese auch ebenso in die Gruppe „Wohlbefinden“ eingeteilt wurden. Lediglich ein Kind (jenes in der SSW 28+3) wurde auf die Frühgeburtenstation verlegt.

## 5. Diskussion

In der Literatur wird beschrieben, dass Frauen mit CED zu 80 % in Remission verbleiben und zu 20 % einen Krankheitsschub erleben (51–53). Die Ergebnisse der Diplomarbeit haben gezeigt, dass 23,1 % (n=18) der Patientinnen tatsächlich eine Exazerbation der Grunderkrankung durchmachten, dies stimmt in etwa mit den oben genannten Daten überein. Aufgrund vieler fehlender Daten konnte eine eindeutige Remission nur bei 21,8 % (n=17) erhoben werden. Aufgrund der fehlenden Daten bezüglich Remission oder Krankheitsschub von insgesamt 41,1 % (n=32) der Patientinnen könnte eine vage Vermutung aufgestellt werden, dass ebendiese Patientinnen aufgrund der fehlenden Kontaktaufnahme mit der zuständigen CED-Ambulanz keinen Krankheitsschub in der Schwangerschaft zu verzeichnen hatten. Abhyankar et al. (2013) beschrieb, dass Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption in Remission waren, zu 23 % (Morbus Crohn) und zu 29 % (Colitis ulcerosa) einen Krankheitsschub erleben (51). Insgesamt waren 37 Patientinnen mit Morbus Crohn schwanger, davon exazerbierten 24,3 % Krankheitsverläufe. Von 28 schwangeren Patientinnen mit Colitis ulcerosa widerfuhren 32,1 % während der Schwangerschaft einen Krankheitsschub, demnach erbrachte diese retrospektive Studie ähnliche Ergebnisse. Die Annahme, dass bei Colitis ulcerosa Krankheitsschübe häufiger im 1. und im 2. Trimenon, jedoch seltener im 3. Trimenon auftreten, kann bestätigt werden, da es in den SSW 1-12 zu vier, in den SSW 13-28 zu drei und im 3. Trimenon, also SSW 28-40 zu zwei Schüben kam (50,55). Das Absetzen der Medikamente, welches bei sieben Patientinnen ursächlich für einen Krankheitsschub war, wäre laut heutigem Wissensstand nicht notwendig gewesen. So ist die Therapie mit 5-ASA Derivaten (ausgenommen mit dem Hüllstoff Dibutylphthalat), Glukokortikoiden, Biologika und Thiopurinen in der Schwangerschaft zur Induktionstherapie oder Aufrechterhaltung der Remission indiziert.

Die Sectorate in Österreich lag im Jahr 2021 bei 30,5 % (59). Vergleicht man diese Rate an Kaiserschnitten mit jenen der Patientinnen mit einer CED-Grunderkrankung, kommen beträchtliche Unterschiede zum Vorschein. Die Kaiserschnittrate bei den Morbus Crohn Patientinnen lag hier bei 64,9 %, und bei den Colitis ulcerosa Patientinnen bei 35,7 %. Das bedeutet, dass an Morbus Crohn

erkrankte Frauen eine deutlich höhere Sectiorate aufwiesen als die durchschnittliche Österreicherin und eine ebenso deutlich höhere als bei Colitis ulcerosa Patientinnen. Zum gleichen Ergebnis kamen Cornish et al. die in den Jahren 1980-2006 eine signifikant höhere Sectiorate bei Morbus Crohn Patientinnen gegenüber Colitis ulcerosa Patientinnen nachgewiesen haben (60).

Ein Vergleich der Frühgeburtenrate der Allgemeinbevölkerung (welches in Österreich im Jahr 2021 bei 7,1 % lag) mit der Frühgeburtenrate von CED-Patientinnen in dieser Studie (dieses liegt bei 17,9 %), zeigt, dass das Frühgeburtenrisiko bei CED-Patientinnen deutlich erhöht ist (59). Hierbei stimmen die Ergebnisse wiederum mit den in der Literatur beschriebenen Verhältnissen von 9-18 % überein (70,71). Die Frühgeburtenrate scheint bei Morbus Crohn Patientinnen, die während der Schwangerschaft einen Krankheitsschub hatten, deutlich erhöht zu sein. Die Ergebnisse zeigten, dass unter allen Frühgeburten bei Morbus Crohn Patientinnen 33,3 % mit einem Krankheitsschub assoziiert waren. Im Vergleich dazu standen unter allen Frühgeburten bei Colitis ulcerosa Patientinnen 11,1 % mit einem Krankheitsschub in Zusammenhang.

SGA-Kinder kommen mit 0,9-3,8 % relativ selten in der Allgemeinbevölkerung vor. Es wird beschrieben, dass CED-Patientinnen dabei ein höheres Risiko von 5,0-6,7 % aufweisen (70,77,78). Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass das Risiko mit 7,45 % vergleichsweise etwas höher lag. Hierfür zeigte sich sogar ein erhöhtes Risiko für die Kinder von Colitis ulcerosa Patientinnen (n=3) im Vergleich zu jenen der Morbus Crohn Patientinnen (n=2).

Lee et al. stellten das FGR-Risiko bei Morbus Crohn Patientinnen mit 3 % gegenüber 1 % der Allgemeinbevölkerung fest (66). Die Daten haben ergeben, dass die Rate an FGR-Feten bei den erhobenen CED-Patientinnen sogar bei 10,45 % (n=7) lag. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass zu diesem Wert auch eine Patientin zählt, welche einen medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen musste, demzufolge wurde die Prozentanzahl auf 9,0 % korrigiert. Betrachtet man nun wie Lee et al. explizit die Morbus Crohn Patientinnen, so lag die FGR-Rate bei 2,70 %. Somit lässt sich schlussfolgern, dass dieser Wert mit dem Ergebnis von Lee et al. übereinstimmt.

In der Studie von Auger et al. (2020) wurde die Prävalenz von kongenitalen Anomalien der Kinder von Frauen mit CED im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einem relativ ähnlichen Prozentanteil festgestellt (5,84 % gegenüber 5,72 %) (89). In dieser Datenauswertung konnte keine kongenitale Anomalie festgestellt werden. Dies kann daraufhin deuten, dass das Risiko in dieser Stichprobe niedrig ist. Wichtig ist, dass die Ergebnisse auf den vorliegenden Daten basieren und weitere Studien notwendig sind, um eine bessere Reproduzierbarkeit gewährleisten zu können.

## 5.1. Limitationen

Zu den Limitationen dieser retrospektiven Studie zählen mehrere Faktoren.

- Die geringe Fallzahl der Patientinnen (n=38) und der Schwangerschaften (n=78) limitieren die Aussagekraft dieser Studie, da man von dieser geringen Fallzahl nicht auf die Gesamtheit aller Erkrankten einer CED schließen kann.
- Zudem wurden die verwendeten Daten nur aus den Datenbeständen des LKH-Universitätsklinikums Graz erhoben. Anhand einer multizentrischen Studie mit Daten aus verschiedenen Krankenhäusern und einer größeren Fallzahl könnten aussagekräftigere Ergebnisse produziert werden.
- Ein weiterer Nachteil kann das Studiendesign, also die retrospektive Studie an sich, darstellen, da man auf das sorgfältige Dokumentieren der Ärzt\*innen angewiesen ist. Leider kam es wiederholt zu Datenlücken, welche nachträglich nicht geschlossen werden konnten.
- Darüber hinaus ist man auf die Compliance bezüglich der ärztlichen Kontrollen und der Medikamenteneinnahme der Patientinnen angewiesen.
- Zusätzlich kann es bei der Erhebung der Daten und der Übertragung in die vorgesehene Excelliste zu Fehlern kommen.
- Zuletzt stellt der große Zeitraum von 16 Jahren (2005-2021) eine wichtige Limitation dar.

## 5.2. Conclusio

Die Haupthypothese dieser retrospektiven Studie wurde nach der Datenanalyse und Darstellung der Ergebnisse durch deskriptive und induktive Statistik überprüft und kam zu folgendem Ergebnis: *„Maternale und neonatale Komplikationen treten bei Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf.“*

Entgegen des äußerst guten Outcomes bezüglich kongenitaler Anomalien geht eine Schwangerschaft bei CED-Patientinnen mit einem erhöhten Risiko an Komplikationen einher. Es ist wichtig, dass Frauen mit Kinderwunsch vor der Konzeption eine stabile Remission erreichen, um das Risiko eines Krankheitsschubs während der Schwangerschaft zu reduzieren, da es dadurch zu einer höheren Frühgeburtenrate kommen kann. Zudem sollte die Therapie laut Leitlinien in der Schwangerschaft beibehalten oder allenfalls adaptiert werden. Zusätzlich wird empfohlen, dass die Patientinnen regelmäßige Kontrollen im interdisziplinären Bereich, vorrangig in den Bereichen der Geburtshilfe und der Gastroenterologie, wahrnehmen. Trotz des erhöhten Risikos von Komplikationen ist das Outcome dieser retrospektiven Studie gut. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Frauen mit CED nicht generell von einer Schwangerschaft abgeraten werden sollte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ruehe B. Gastroenterologie Basics. 1 Auflage. München: Elsevier; 2005.
2. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, -EpiCom on behalf of E. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* [Internet]. 1. Mai 2013;7(4):322–37. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
3. Rosien U, Berg T, Layer P. Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. 2. Auflage. München: Elsevier; 2021.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, u. a. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1).
5. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. Bd. 35, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2020. S. 380–9.
6. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, Kaplan GG, u. a. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2. Februar 2019;2(Supplement\_1):S49–67.
7. Reinshagen M. Klinik des Morbus Crohn. In: *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 73–85.
8. Rogler G, Biedermann L. Klinik der Colitis ulcerosa und Pouchitis. In: *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 87–94.
9. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, u. a. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 1. Dezember 2012;6(10):965–90. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
10. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, u. a. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 1. Jänner 2017;11(1):3–25. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, u. a. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2002;122(2):512–30. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508502803171>
12. Stříž I, Trebichavský I. Calprotectin-a Pleiotropic Molecule in Acute and Chronic Inflammation. *Physiol Res* [Internet]. 2004;53:245–53. Verfügbar unter: <http://www.biomed.cas.cz/physiolres>
13. Kalla R, Kennedy NA, Ventham NT, Boyapati RK, Adams AT, Nimmo ER, u. a. Serum Calprotectin: A Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Inflammatory Bowel Diseases. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2016;111(12). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2016/12000/Serum\\_Calprotectin\\_\\_A\\_Novel\\_Diagnostic\\_and.27.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2016/12000/Serum_Calprotectin__A_Novel_Diagnostic_and.27.aspx)

14. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of Disease Activity in Ulcerative Colitis by Faecal Calprotectin, a Novel Granulocyte Marker Protein. *Digestion* [Internet]. 5. Februar 2009;58(2):176–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1159/000201441>
15. Diamanti A, Panetta F, Basso MS, Forgione A, Colistro F, Bracci F, u. a. Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: The role of calprotectin assay. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1. November 2010;16(11):1926–30. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/ibd.21257>
16. Haisma SM, Rheenen PF van, Wagenmakers L, Kobold AM. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child* [Internet]. 1. Oktober 2020;105(10):996. Verfügbar unter: <http://adc.bmj.com/content/105/10/996.abstract>
17. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, u. a. Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. Bd. 101, *Digestion*. S. Karger AG; 2020. S. 27–42.
18. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, u. a. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 23. Dezember 2017;390(10114):2769–78.
19. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: Fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. Bd. 38, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013. S. 847–53.
20. McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. Bd. 45, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. S. 285–301.
21. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, u. a. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 1. Februar 2015;9(2):107–24.
22. Zhao Y, Chen B, He Y, Zhang S, Qiu Y, Feng R, u. a. Risk factors associated with impaired ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Intest Res*. 1. April 2020;18(2):200–9.
23. Şenates E, Çolak Y, Erdem ED, Yeşil A, Coşkunpınar E, Şahin Ö, u. a. Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohns Colitis*. 1. März 2013;7(2).
24. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, u. a. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. Bd. 4, *Journal of Crohn's and Colitis*. Elsevier; 2010. S. 63–101.
25. Ali MF, He H, Friedel D. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Fertility, complications and treatment. Bd. 33, *Annals of Gastroenterology. Hellenic Society of Gastroenterology*; 2020. S. 579–90.
26. Leenhardt R, Rivière P, Papazian P, Nion-Larmurier I, Girard G, Laharie D, u. a. Sexual health and fertility for individuals with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 28. September 2019;25(36):5423–33.

27. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Öresland T. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002;122(1):15–9.
28. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: A meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Bd. 55, Gut*. 2006. S. 1575–80.
29. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: Meta-analysis and systematic review. *Bd. 26, International Journal of Colorectal Disease*. 2011. S. 1365–74.
30. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NAG. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1997;58(2):229–37.
31. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: A 2-center study. *Ann Surg*. August 2013;258(2):275–82.
32. Bartels SAL, D’Hoore A, Cuesta MA, Bensdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: A cross-sectional study. *Ann Surg*. Dezember 2012;256(6):1045–8.
33. Druvefors E, Landerholm K, Hammar U, Myrelid P, Andersson RE. Impaired Fertility in Women with Inflammatory Bowel Disease: A National Cohort Study from Sweden. *J Crohns Colitis*. 1. März 2021;15(3):383–90.
34. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Mai 2007;13(5):591–9.
35. Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, u. a. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*. 1. Juli 2013;7(6).
36. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JMW, Masson PL, u. a. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Bd. 6, Journal of Crohn’s and Colitis*. 2012. S. 811–23.
37. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*. 7. April 2014;20(13):3495–506.
38. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O’Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. August 2007;26(4):513–33.
39. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, u. a. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 1. März 2016;150(3):734-757.e1.
40. Palomba S, Sereni G, Falbo A, Beltrami M, Lombardini S, Boni MC, u. a. Inflammatory bowel diseases and human reproduction: A comprehensive evidence-based review. *World J Gastroenterol*. 21. Juni 2014;20(23):7123–36.
41. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1. Februar 2017;152(2):451-462.e2.
42. Bel LGJ, Vollebregt AM, Van der Meulen-de Jong AE, Fidder HH, Ten Hove WR, Vliet-Vlieland CW, u. a. Sexual Dysfunctions in Men and Women with Inflammatory Bowel Disease: The Influence of IBD-Related Clinical Factors

- and Depression on Sexual Function. *J Sex Med* [Internet]. 1. Juli 2015;12(7):1557–67. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/jsm.12913>
43. Boyd T, de Silva PS, Friedman S. Sexual Dysfunction in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Overview. Bd. 15, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dove Medical Press Ltd; 2022. S. 213–24.
  44. Eluri S, Cross RK, Martin C, Weinfurt KP, Flynn KE, Long MD, u. a. Inflammatory Bowel Diseases Can Adversely Impact Domains of Sexual Function Such as Satisfaction with Sex Life. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2018;63(6):1572–82. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5021-8>
  45. HO GT, CHIAM P, DRUMMOND H, LOANE J, ARNOTT IDR, SATSANGI J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1. Juli 2006;24(2):319–30. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02974.x>
  46. Marín L, Mañosa M, Garcia-Planella E, Gordillo J, Zabana Y, Cabré E, u. a. Sexual function and patients' perceptions in inflammatory bowel disease: a case–control survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2013;48(6):713–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0700-2>
  47. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2001;33(4). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2001/10000/Side\\_Effects\\_of\\_Corticosteroid\\_Therapy.6.aspx](https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2001/10000/Side_Effects_of_Corticosteroid_Therapy.6.aspx)
  48. Kanar O, Berry AC, Nakshabendi R, Lee AJ, Aldridge P, Myers T, u. a. Effects of Immunomodulators and Biologic Agents on Sexual Health in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ochsner J* [Internet]. 2017;17(2):150–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638288>
  49. Schmidt E, Suárez-Fariñas M, Mallette M, Moniz H, Bright R, Shah SA, u. a. A Longitudinal Study of Sexual Function in Women With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 18. Juni 2019;25(7):1262–70. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy397>
  50. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. Bd. 79, *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1986.
  51. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-Analysis: The impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. September 2013;38(5):460–6.
  52. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut*. 1984;25(1):52–6.
  53. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2696–701.
  54. Rottenstreich A, Fridman Lev S, Rotem R, Mishael T, Grisaru Granovsky S, Koslowsky B, u. a. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with inflammatory bowel diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 1. Juni 2020;301(6):1449–54.
  55. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Dinca R, Panelli MR, Gisbert JP, 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.* September 2013;38(5):501–12.
56. van der Giessen J, Huang VW, van der Woude CJ, Fuhler GM. Modulatory Effects of Pregnancy on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 19. März 2019;10(3):e00009.
  57. Van Der Giessen J, Van Der Woude CJ, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. A direct effect of sex hormones on epithelial barrier function in inflammatory bowel disease models. *Cells.* 1. März 2019;8(3).
  58. Zhou Z, Bian C, Luo Z, Guille C, Ogunrinde E, Wu J, u. a. Progesterone decreases gut permeability through upregulating occludin expression in primary human gut tissues and Caco-2 cells. *Sci Rep.* 1. Dezember 2019;9(1).
  59. Statistik Austria. Nahezu jedes dritte Neugeborene kam 2021 per Kaiserschnitt zur Welt [Internet]. Wien; 2022 Juli [zitiert 29. März 2023]. Verfügbar unter:  
<https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/07/20220707MedMerkmaleGeborene2021.pdf>
  60. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, u. a. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* Juni 2007;56(6):830–7.
  61. Tandon P, Govardhanam V, Leung K, Maxwell C, Huang V. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse pregnancy-related outcomes in inflammatory bowel disease. Bd. 51, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. S. 320–33.
  62. Hatch Q, Champagne BJ, Maykel JA, Davis BR, Johnson EK, Bleier JS, u. a. Crohn's disease and pregnancy: The impact of perianal disease on delivery methods and complications. *Dis Colon Rectum.* Februar 2014;57(2):174–8.
  63. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, u. a. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Bd. 23, *Inflammatory Bowel Diseases.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. S. 712–20.
  64. Burke KE, Haviland MJ, Hacker MR, Shinker SA, Cheifetz AS. Indications for Mode of Delivery in Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease. Bd. 23, *Inflammatory Bowel Diseases.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. S. 721–6.
  65. Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's Disease and Pregnancy: Role of the Mode of Delivery. 1999.
  66. Lee HH, Bae JM, Lee BI, Lee KM, Wie JH, Kim JS, u. a. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. Mai 2020;51(9):861–9.
  67. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* April 2004;15(4):237–41.
  68. Meyer A, Drouin J, Weill A, Franck Carbonnel J, Dray-Spira R. Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010-2018 Background. Bd. 52, *Aliment Pharmacol Ther.* 2020.
  69. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG),

- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Prävention und Therapie der Frühgeburt [Internet]. 2022 Sep [zitiert 29. März 2023]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-025>
70. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, u. a. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. März 2011;17(3):795–801.
  71. Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005;90(3):193–7.
  72. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Johnsen J, Mourn B, Vatn MH. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: Both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):847–55.
  73. Nasef NA, Ferguson LR. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Overlapping pathways. Bd. 160, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2012. S. 65–83.
  74. Savoye G. Is Preterm delivery in inflammatory bowel disease women part of the burden of innate immunity deficiency. Bd. 105, *American Journal of Gastroenterology*. 2010. S. 473–4.
  75. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D’Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, u. a. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: Prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther*. Oktober 2011;34(7):724–34.
  76. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Intrauterine Wachstumsrestriktion [Internet]. 2016 Okt [zitiert 30. März 2023]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-080>
  77. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, u. a. Crohn’s Disease Is a Risk Factor for Preterm Birth. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Juni 2010;8(6):509–15.
  78. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, u. a. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Special situations. Bd. 55, *Gut*. 2006.
  79. Lopes MB, Rocha R, Lyra AC, Oliveira VR, Coqueiro FG, Almeida NS, u. a. Restriction of dairy products; a reality in inflammatory bowel disease patients. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):575–81.
  80. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional Deficiencies in Patients With Crohn’s Disease in Remission. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1. März 2006;12(3):185–91. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3>
  81. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Bd. 88, *Archives of Disease in Childhood*. 2003. S. 995–1000.
  82. Dzakpasu S, Fahey J, Kirby RS, Tough SC, Chalmers B, Heaman MI, u. a. Contribution of prepregnancy body mass index and gestational weight gain

- to adverse neonatal outcomes: Population attributable fractions for Canada. *BMC Pregnancy Childbirth*. 5. Februar 2015;15(1).
83. Haugen M, Brantsæter AL, Winkvist A, Lissner L, Alexander J, Oftedal B, u. a. Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: A prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 11. Juni 2014;14(1).
  84. Bengtson MB, Aamodt G, Mahadevan U, Vatn MH. Inadequate Gestational Weight Gain, the Hidden Link between Maternal IBD and Adverse Pregnancy Outcomes: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 1. Juli 2017;23(7):1225–33.
  85. Brantsæter AL, Olafsdottir AS, Forsum E, Olsen SF, Thorsdottir I. Does milk and dairy consumption during pregnancy influence fetal growth and infant birthweight? A systematic literature review. *Food Nutr Res*. Jänner 2012;56(1):20050.
  86. Bengtson MB, Haugen M, Brantsæter AL, Aamodt G, Vatn MH. Intake of dairy protein during pregnancy in IBD and risk of SGA in a Norwegian population-based mother and child cohort. *BMC Gastroenterol*. 3. Februar 2020;20(1).
  87. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2006;49(2). Verfügbar unter:  
[https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2006/06000/Perinatal\\_Outcome\\_and\\_Later\\_Implications\\_of.8.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2006/06000/Perinatal_Outcome_and_Later_Implications_of.8.aspx)
  88. BARKER DJP. Adult Consequences of Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2006;49(2). Verfügbar unter:  
[https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2006/06000/Adult\\_Consequences\\_of\\_Fetal\\_Growth\\_Restriction.9.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2006/06000/Adult_Consequences_of_Fetal_Growth_Restriction.9.aspx)
  89. Auger N, Côté-Daigneault J, Bilodeau-Bertrand M, Arbour L. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Birth Defects in Offspring. *J Crohns Colitis* [Internet]. 19. Juni 2020;14(5):588–94. Verfügbar unter:  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz211>
  90. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Large Community-Based Study From Northern California. *Gastroenterology* [Internet]. 2007;133(4):1106–12. Verfügbar unter:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507013996>
  91. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, u. a. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: A case–control study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1. November 2010;45(11):1302–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.503967>
  92. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, u. a. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis* [Internet]. 1. August 2011;5(4):317–23. Verfügbar unter:  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.02.003>
  93. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, De Meyer AM, Vlietinck R, u. a. Familial Aggregation in Crohn’s Disease: Increased Age-Adjusted Risk and

- Concordance in Clinical Characteristics. Bd. 111, GASTROENTEROLOGY. 1996.
94. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517–24.
  95. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, B elache J, u. a. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816–9.
  96. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1991;100(6):1638–43. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508591906636>
  97. Zelinkova Z, Stokkers PC, van der Linde K, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CPJ. Maternal imprinting and female predominance in familial Crohn’s disease. *J Crohns Colitis*. August 2012;6(7):771–6.
  98. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatrics*. September 2009;155(3):421–6.
  99. Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn’s disease in pregnant women: drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21. Juli 2014;20(27):8790–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083053>
  100. N org ard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, S orensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* [Internet]. 1. Februar 2003;52(2):243. Verfügbar unter: <http://gut.bmj.com/content/52/2/243.abstract>
  101. Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect*. 2009;117(2):185–9.
  102. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 2008;25(2):271–5. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623807003061>
  103. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Digna  A, Eehalt R, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - August 2021 - AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Gastroenterol*. 1. März 2022;60(3):332–418.
  104. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, u. a. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* [Internet]. 1. Dezember 2000;62(6):385–92. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1002/1096-9926\(200012\)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO)
  105. Hviid A, M ølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Can Med Assoc J* [Internet]. 19. April 2011;183(7):796. Verfügbar unter: <http://www.cmaj.ca/content/183/7/796.abstract>
  106. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of

- mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut*. 1. September 2022;71(9):1766–72.
107. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* [Internet]. 2003;21(24):3365–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03003347>
  108. Kane S V., Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Bd. 104, *American Journal of Gastroenterology*. 2009. S. 228–33.
  109. Martin WL, West AP, Gan L, Bjorkman PJ. Crystal Structure at 2.8 Å of an FcRn/Heterodimeric Fc Complex: Mechanism of pH-Dependent Binding. *Mol Cell* [Internet]. 2001;7(4):867–77. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276501002301>
  110. Roopenian DC, Christianson GJ, Sproule TJ, Brown AC, Akilesh S, Jung N, u. a. The MHC Class I-Like IgG Receptor Controls Perinatal IgG Transport, IgG Homeostasis, and Fate of IgG-Fc-Coupled Drugs<sup>1</sup>. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1. April 2003;170(7):3528–33. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.7.3528>
  111. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2007;7(9):715–25. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/nri2155>
  112. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, SCHNEIDER Malek HA, Malek Ruth Sager Peter Kuhn Henning Schneider A. *American Journal of Reproductive Immunology*~ Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins During Human Pregnancy. *AJRI*. 1996;36:248–55.
  113. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, u. a. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1. Februar 2018;77(2):228. Verfügbar unter: <http://ard.bmj.com/content/77/2/228.abstract>
  114. Arsenescu R, Arsenescu V, De Villiers WJS. TNF- $\alpha$  and the development of the neonatal immune system: Implications for inhibitor use in pregnancy. *American Journal of Gastroenterology*. April 2011;106(4):559–62.
  115. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SPL, u. a. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and Pediatrics. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2011;106(2). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/02000/The\\_London\\_Position\\_Statement\\_of\\_the\\_World.7.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/02000/The_London_Position_Statement_of_the_World.7.aspx)
  116. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, u. a. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(5):1508–24. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508518354374>
  117. Fischer K, Holzmann H, Karnthaler U, Klein JP, Kohlfürst D, Kollaritsch H, u. a. *Impfplan Österreich 2023* [Internet]. Wien; 2022 Dez [zitiert 4. April 2023]. Verfügbar unter:

- <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>
118. Mahadevan U. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2010;94(1):53–73. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712509001199>
  119. Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. *Drug Saf* [Internet]. 2020;43(2):147–61. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00881-8>
  120. Truta B, Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Fang SH, Althumari A, u. a. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 18. Juni 2020;26(7):1110–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz250>
  121. Bazzani C, Scivo R, Andreoli L, Baldissera E, Biggioggero M, Canti V, u. a. Prospectively-followed pregnancies in patients with. Bd. 33, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015.
  122. Mahadevan U, Kane S. Use of Infliximab in Pregnancy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2010;105(1). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/01000/Use\\_of\\_Infliximab\\_in\\_Pregnancy.34.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/01000/Use_of_Infliximab_in_Pregnancy.34.aspx)
  123. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case Report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2006;4(10):1255–8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356506007750>
  124. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of Infliximab in Infants and Breast Milk From Nursing Mothers Receiving Therapy for Crohn’s Disease Before and After Delivery. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009;43(7). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2009/08000/Absence\\_of\\_Infliximab\\_in\\_Infants\\_and\\_Breast\\_Milk.3.aspx](https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2009/08000/Absence_of_Infliximab_in_Infants_and_Breast_Milk.3.aspx)
  125. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, u. a. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One*. 1. Oktober 2019;14(10).
  126. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, u. a. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1. September 2011;17(9):1846–54. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/ibd.21583>
  127. Wood GS, Wu J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin* [Internet]. 2015;33(4):747–55. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863515000546>
  128. Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn’s disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1. November 2014;40(9):991–1008. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/apt.12949>
  129. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy.

- Gastroenterology [Internet]. 2006;131(1):283–311. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508506008651>
130. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 1. Juli 2009;85(7):647–54. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/bdra.20583>
  131. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, u. a. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* [Internet]. 1. Februar 2011;60(2):198. Verfügbar unter: <http://gut.bmj.com/content/60/2/198.abstract>
  132. de Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine Use During Pregnancy: Unexpected Intrauterine Exposure to Metabolites. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2006;101(6). Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2006/06000/Azathioprine\\_Use\\_During\\_Pregnancy\\_\\_Unexpected.36.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2006/06000/Azathioprine_Use_During_Pregnancy__Unexpected.36.aspx)
  133. 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*. 1. September 2018;155(3):696–704.
  134. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding—is it safe? *BJOG* [Internet]. 1. April 2007;114(4):498–501. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01232.x>
  135. Bell SJ, Flanagan EK. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 1. April 2019;210(6):276–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.5694/mja2.50062>