

Diplomarbeit

Retrospektive Studie des Schwangerschaftsverlaufs und -outcomes von Frauen mit Lupus erythematodes

eingereicht von

Luisa Preis

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinische Abteilung für Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Drⁱⁿ. Karoline Mayer-Pickel

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 05.07.2021

Luisa Preis eh.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Univ.-Ass. Drⁱⁿ. Karoline Mayer-Pickel für die nette Betreuung und für die Beantwortung aller meiner Fragen bedanken.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, dieses Studium zu beenden. Sie haben mich nicht nur finanziell unterstützt, sondern standen mir immer mit liebevollen Worten zur Seite. Manchmal reichte auch nur eine Umarmung. Danke, dass ich euch meine Eltern nennen darf. Ihr seid einfach die wundervollsten Eltern, die man sich nur vorstellen kann. Ich bin für jeden gemeinsamen Tag mit euch dankbar und ihr werdet immer der wichtigste Teil in meinem Leben sein.

Eine große Unterstützung in der meisten Zeit meines Studiums war und ist mein Freund, dem ich unendlich dankbar bin für all die lieben Worte. Danke wie du mich im Alltag unterstützt und immer für mich da bist. Ein weiterer Dank gilt meinen Geschwistern, auf die ich unendlich stolz bin und auch wenn wir manchmal nicht derselben Meinung sind, freue ich mich immer von euch zu hören und euch wiederzusehen.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Mutti, Vati und meinen beiden Tanten bedanken, die bei all den Prüfungen an mich gedacht und die Daumen gedrückt haben. Vati, ich denke jeden Tag an unser Versprechen und werde es für immer einhalten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Abkürzungen und Glossar	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XII
1 Teil – allgemeine Einführung	1
1.1 Die Erklärung einer Autoimmunerkrankung.....	1
1.2 Formen des Lupus erythematoses	2
1.2.1 Kutaner Lupus erythematoses (CLE).....	2
1.2.2 Systemischer Lupus erythematoses (SLE).....	5
1.2.3 Overlap Syndrome und sekundäre Erkrankungen in Bezug zu SLE	6
1.2.4 Medikamenteninduzierter SLE (AIL-drug-induced lupus).....	8
1.2.5 Neonataler Lupus.....	9
1.3 Der Systemische Lupus erythematoses (SLE)	9
1.3.1 Epidemiologie.....	11
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese	11
1.3.3 Diagnose des SLE.....	13
2 Teil – SLE in der Schwangerschaft – Risiko für Mutter und Kind	18
2.1 Fruchtbarkeit und Kontrazeption.....	18
2.2 Risiken für die Mutter.....	22
2.2.1 Lupusschub und Lupusnephritis	22
2.2.2 Kaiserschnitt und Frühgeburt	23
2.2.3 Präeklampsie.....	23
2.2.4 Patientinnen mit zusätzlichem APS	25
2.3 Risiken für das Kind	28
2.3.1 Fetale Wachstumsrestriktion und vermindertes Geburtsgewicht.....	28
2.3.2 Neonatales Lupussyndrom.....	29
2.3.3 Fetaler AV-Block/Kongenitaler Herzblock (CHB)	30
2.3.4 Prognose des neonatalen Lupussyndroms	32
2.4 Management und Medikation während der Schwangerschaft und im Puerperium.....	33
2.4.1 Risikostratifizierung und Kontraindikationen der Schwangerschaft	33
2.4.2 Management während der Schwangerschaft	35
2.4.3 Medikation.....	36
2.4.4 Postpartale Kontrollen und Stillzeit.....	40
3 Material und Methoden	42
3.1 Patientinnenkollektiv.....	43
3.1.1 Einschlusskriterien.....	43
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	43
3.1.3 Charakteristika.....	43
3.1.4 Antikörper.....	44
3.2 Auftreten von Komplikationen.....	44
3.3 Outcome der Schwangerschaft.....	44

3.4	<i>Statistik</i>	45
3.4.1	Verwendete Parameter.....	45
3.5	<i>Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen</i>	48
3.5.1	Eigenschaften des Patientinnenkollektives.....	48
3.5.2	Charakteristika der Mütter.....	48
3.5.3	Die geburtshilfliche Anamnese.....	49
3.5.4	Charakteristika der drei untersuchten Untergruppen.....	52
3.5.5	Verteilung der Antikörper.....	54
3.5.6	Schwangerschaftsoutcome.....	56
3.5.7	Neonatales Outcome.....	59
3.5.8	Charakteristika der Mütter von Kindern, welche ein Lupussyndrom entwickelten.....	60
3.5.9	Charakteristika der Kinder, welche ein Lupussyndrom entwickelten.....	62
3.5.10	Gruppenspezifische Verteilung des neonatalen und maternalen Outcomes.....	63
4	Diskussion	67
4.1	<i>Wesentliche Ergebnisse</i>	67
4.2	<i>Limitation der Studie</i>	71
4.3	<i>Conclusio</i>	72
5	Literaturverzeichnis	73

Abkürzungen und Glossar

6

6-MP.....6-Mercaptopurin

A

A.....Arteria
aβ2Gp1.....beta2-Glykoprotein-I-Antikörper
ACE.....Angiotensin-Converting-Enzym
aCL.....Cardiolipin-Antikörper
ACLA.....Anticardiolipin-AK
ACLE.....Kutaner Lupus erythematodes, akut
ACOG.....American College of Obstetricians and Gynecologists
ACR.....American College of Rheumatology
ADS.....Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
AIL.....drug-induced lupus
ANA.....Antinukleäre Antikörper
Anti-dsDNA-AK.....double-stranded Desoxyribonukleinsäure Antikörper
Anti-sm-AK.....Smith-Antikörper
aPA.....Antiphospholipid-Antikörper
APGAR.....steht für Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration
APS.....Antiphospholipidsyndrom
aPS/PT-AK.....Antiphosphatidylserin/Prothrombin Antikörper
ASD.....Atriumseptumdefekt
ASS.....Acetyl-Salicyl-Säure
AV-Block.....atrioventrikulärer Block
AZA.....Azathioprin

B

BB.....Blutbild
BILAG.....the British Isles Lupus Assessment Group
BMI.....Body-Mass-Index
BSG.....Blutkörperchengeschwindigkeit

C

C1q-AK.....Antikörper gegen C1q
CAPS.....katastrophales Antiphospholipidsyndrom
CCLE.....Kutaner Lupus erythematodes, chronisch
CHB.....Kongenitaler Herzblock
CHLE.....Chilblain Lupus erythematodes
CK.....Creatinkinase
CLE.....Kutaner Lupus erythematodes
CRF.....Corticotropin Releasing Factor
CRP.....C-reaktives Protein
Cu.....Kupfer

D

DIC.....disseminierte intravasale Koagulopathie
DLE.....Diskoider Lupus erythematodes
DMPA.....Depotmedroxyprogesteronacetat

E

ECLAM.....the European Consensus Lupus Activity Measurement
EFE.....endokardiale Fibroelastose
EGPA.....eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG.....Elektrokardiogramm
ENA.....extrahierbares nukleäres Antigen
EULAR...European League Against Rheumatism

F

FGR.....fetale Wachstumsrestriktion

G

g.....Gramm
GAPSS.....Globaler APS Score
GDM.....Gestationsdiabetes
GFR.....Glomeruläre Filtrationsrate
GnRH-Agonisten.....Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten
GOT.....Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT.....Glutamat-Pyruvat-Transaminase

H

h.....Stunde
HCQ.....Hydroxychloroquin
HELLP-Syndrom.....steht für hemolysis, elevated liver enzymes und low platelets
HIT.....Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV.....Human Immundefizienz-Virus
HLA.....human leukocyte antigen
HRT.....Hormonersatztherapie
HT.....Hashimoto Thyreoiditis

I

ICLE.....Intermittierender Lupus erythematodes
IIFT.....indirekte Immunfluoreszenz
INR.....International Normalized Ratio
IQ.....Intelligenzquotient
IRDS.....Atemnotsyndrom des Frühgeborenen
ITP.....idiopathische thrombozytopenische Purpura
IUD.....Intrauterinpeessar
IVF.....in-vitro-Fertilisation

J

JAK-STAT.....Januskinase-Signal Transducers and Activators of Transcription

K

KAGES.....Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft

L

LA.....*Lupus antikoagulans*
 La-Antikörper.....*Sjögren Syndrom B Antikörper*
 LAI.....*the Lupus Activity Index*
 LDH.....*Lactatdehydrogenase*
 LE.....*Lupus erythematoses*
 LEP.....*Lupus erythematoses profundus/panniculitis*
 LET.....*Lupus erythematoses tumidus*
 LNG.....*Levonorgestrel*
 LPA-Stenose.....*Pulmonalarterienstenose*

M

MAS.....*Multiple Autoimmune Syndrome*
 MCTD.....*Mixed connective tissue disease*
 MEDOCS.....*ein Kommunikations- und Informationsnetzwerk für das Universitätsklinikum Graz und die Krankenhäuser der KAGES (Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft)*
 mg.....*Milligramm*
 mg/d.....*Milligramm pro Tag*
 mg/L.....*Milligramm pro Liter*
 MMA.....*Müde, Matt und Abgeschlagenheit*
 MMF.....*Mycophenolatmofetil*
 mmHg.....*Millimeter Quecksilbersäule*
 MRT.....*Magnetresonanztomographie*
 MTX.....*Methotrexat*

N

n.....*Anzahl*
 NINS.....*Niereninsuffizienz*
 NL.....*Neonatales Lupussyndrom*
 NMH.....*niedermolekulares Heparin*
 NNT.....*Number needed to treat*
 NSAR.....*nichtsteroidales Antirheumatikum*

O

oGTT.....*oraler Glukosetoleranztest*

P

PFO.....*persistierendes Foramen ovale*
 ph.....*potentia Hydrogenii (lateinisch)*
 PIA ViewPoint.....*geburtshilfliches Dokumentationssystem*
 PIGF.....*placental-growth-factor*
 PRL.....*Prolaktin*
 PTA.....*therapeutischer Plasmaaustausch*

R

RA.....*Rheumatoide Arthritis*
 RNP.....*Riponukleoprotein*
 Ro-Antikörper.....*Sjögren-Syndrom A Antikörper*
 RR.....*Blutdruck(Riva Rocci)*

S

SCLE.....*Kutaner Lupus erythematoses, subakut*
 SCLICC.....*Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics*
 sFlt-1.....*Soluble fms-like tyrosine kinase-1*
 SGA.....*Small for Gestational Age*
 SLAM.....*the Systemic Lupus Activity Measure*
 SLE.....*Systemischer Lupus erythematoses*
 SLEDAI.....*SLE – Disease Activity Index*
 SPSS.....*Eine Statistik-Software der Firma IBM*
 SS.....*Schwangerschaft*
 SSW.....*Schwangerschaftswoche*

T

TAK.....*Thyreoglobulin-Antikörper*
 TPO-AK.....*Thyreoperoxidase-Antikörper*
 TREX1-Gen.....*three prime repair exonuclease 1 Gen*
 TTP.....*Thrombotisch-thrombozytopenische-Purpura*

U

U1-RNP-AK....*U1-Ribonukleoprotein-Antikörper*
 UCTD.....*undifferentiated connective tissue disease*
 UFH.....*unfraktioniertes Heparin*
 UV.....*ultraviolett*

V

VDRL-Test.....*Venereal Disease Research Laboratory Test*
 VE.....*Vakuumentextraktion*
 VSD.....*Ventrikelseptumdefekt*

W

WHO.....*Weltgesundheitsorganisation*

Z

ZNS.....*zentrales Nervensystem*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung	48
Abbildung 2: Geburtshilfliche Anamnese	50
Abbildung 3: Geburtsmodus.....	51
Abbildung 4: Untergruppe des LE	53
Abbildung 5: Antikörperverteilung	54
Abbildung 6: Phospholipid-Antikörper	55
Abbildung 7: Gestationsalter	57
Abbildung 8: Ursachen Geburt vor der 37. SSW	58
Abbildung 9: neonatales Outcome +/- Antiphospholipid-Antikörper.....	63
Abbildung 10: maternales Outcome +/- Antiphospholipid-Antikörper	64
Abbildung 11: Outcome Ro- und La-Antikörper positiv	65
Abbildung 12: Outcome Ro- und La-Antikörper negativ	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antikörperverteilung der Subtypen (3)	5
Tabelle 2: Kontrazeptionsmethoden Teil 1 (68,72).....	20
Tabelle 3: Kontrazeptionsmethoden Teil 2 (68,72).....	21
Tabelle 4: Unterscheidung Lupusnephritis und Präeklampsie (76,86).....	25
Tabelle 5: Zusätzliche Untersuchungen in der Schwangerschaft (116)	35
Tabelle 6: Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit (76,94,116,120).....	39
Tabelle 7: Untergruppen des LE.....	52
Tabelle 8: APGAR-Score	56
Tabelle 9: Perzentile	56
Tabelle 10: neonatales Outcome.....	60
Tabelle 11: Medikamentenverteilung.....	61
Tabelle 12: Chi-Quadrat und p-Wert +/- Antiphospholipid-Antikörper	64
Tabelle 13: Chi-Quadrat und p-Wert +/- Ro- und La-Antikörper.....	66
Tabelle 14: Perzentile Ro- und La-Antikörper positiv	66
Tabelle 15: Perzentile Ro- und La-Antikörper negativ	66

Zusammenfassung

Einleitung

Der Lupus erythematodes (LE) ist eine Autoimmunerkrankung, welche zu der Gruppe der Kollagenosen gehört. Vor allem sind davon Frauen im gebärfähigen Alter betroffen. Bei LE birgt eine Schwangerschaft ein Risiko. Fehl- und Frühgeburten kommen bei Lupus-Patientinnen häufiger vor als bei gesunden Frauen. Bestimmte Antikörper (Ro-Antikörper und/oder La-Antikörper) können auf das Kind übertragen werden, wodurch die Gefahr besteht, dass das Kind nach der Geburt vorübergehend unter Lupus-typischen Hautveränderungen (neonataler Lupus) oder auch bleibenden Herzrhythmusstörungen (AV-Block) leidet. Kinder kommen meist früher zur Welt und haben ein niedrigeres Geburtsgewicht. Weitere Komplikationen wären Wachstumsstörungen, vorzeitige Plazentalösung und Tod des Ungeborenen. Bei Frauen mit Nierenbeteiligung bzw. Antiphospholipidsyndrom ist dies besonders häufig. Das Hauptziel der retrospektiven Studie ist, das Outcome von Patientinnen mit Lupus erythematodes zu erläutern und darzulegen, wie häufig etwaige Komplikationen aufgetreten sind.

Methodik

Es wurden die Daten von 74 gebärfähigen Frauen mit Lupus erythematodes und ihren Kindern, die an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz von 1990-2020 betreut wurden, erhoben. Sie wurden in eine Exceltabelle übertragen und mittels deskriptiver und induktiver Statistik analysiert. Dabei wurden zuerst die Charakteristika der Frauen dargelegt und dann die der Kinder. Danach folgte das neonatale und maternale Outcome von jeweils zwei Gruppen, welche miteinander verglichen wurden. Einerseits wurden dazu Antiphospholipid-Antikörper positive und negative Patientinnen und andererseits Ro- und/oder La-positive bzw. negative Mütter herangezogen.

Ergebnisse

Bei den Charakteristika der Mütter, welche ein Kind mit einem neonatalen Lupussyndrom zur Welt brachten, war ersichtlich, dass nur eine Frau HCQ einnahm, obwohl es laut Studien das Outcome verbessert.

Bei den Vergleichen der Gruppen kam es zu folgenden Ergebnissen:

Bei negativen Antiphospholipid-Antikörpern wurde bei 67 % ein schlechter Outcome der Kinder nachgewiesen, hingegen bei positivem Antikörpernachweis war das Outcome mit 83 % schlechter.

Beim maternalen Outcome zeigten sich bei mehr als der Hälfte der Antiphospholipid-AK positiven Frauen schwerwiegende Komplikationen. Mit 21 % waren die Frauen mit negativem Antikörper-Status beinahe um 2/3 seltener von einem schlechteren Outcome betroffen (p-Wert= 0,002).

Bei den Ro- und/oder La-AK positiven bzw. negativen Frauen zeigte sich folgendes Bild: Probleme unter der Geburt traten bei Ro- und La-Antikörper negativen Patientinnen mit 68 % doppelt so häufig auf, wie bei positiven (p-Wert = 0,005). Das neonatale Outcome (82 % vs. 71 %; p=0,2811) und der Verlauf im Wochenbett (18 % vs. 15 %; p=0,7010), waren bei beiden ähnlich.

Schlussfolgerung

Bezüglich dem Schwangerschaftsoutcome kam man zu dem Schluss, dass trotz der hohen Lebendgeburtenrate von 72 % häufiger Komplikationen als in der Normalbevölkerung auftreten. Beispielsweise die erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit, das gehäufte Vorkommen von SGA-Kindern, die Entwicklung der Mutter eines HELLP-Syndroms oder einer Präeklampsie sowie das Auftreten einer erhöhten Schubrate von 16 %. Deshalb wird eine regelmäßige Betreuung im interdisziplinären Setting (Geburtshilfe und Rheumatologie) empfohlen. Außerdem wäre eine protektive Behandlung mit HCQ unter der regelmäßigen Kontrolle des EKGs in Erwägung zu ziehen.

Abstract

Introduction

Lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disease belonging to the group of collagenoses. It mainly affects women of childbearing age. In LE, pregnancy carries a risk. Miscarriages and premature births occur more frequently in lupus patients than in healthy women. Certain antibodies (Ro antibodies and/or La antibodies) can be transferred to the child, posing the risk that the child may temporarily suffer from lupus-typical skin changes (neonatal lupus) or even permanent cardiac arrhythmias (AV block) after birth. Children are usually born earlier and have a lower birth weight. Other complications include growth disturbances, premature placental abruption, and death of the unborn. This is particularly common in women with renal involvement or antiphospholipid syndrome. The main aim of the retrospective study is to explain the outcome of patients with LE and to show how often any complications occurred.

Methods

Data were collected from 74 childbearing women with LE and their children who were cared for at the Department of Obstetrics and Gynecology in Graz from 1990-2020. The data were transferred to an Excel spreadsheet and analyzed by descriptive and inductive statistics. First, the characteristics of the women and the children were presented. Then the neonatal and maternal outcome of two groups were compared. On the one hand, antiphospholipid antibody positive and negative and on the other hand, Ro and/or La positive and negative mothers.

Results

Only one of the mothers who gave birth to a child with neonatal lupus syndrome was taking HCQ, although there is evidence that it may improve the outcome.

When the groups were compared, the following results were obtained:

With negative antiphospholipid antibodies, poor infant outcome was demonstrated in 67 %, whereas with positive antibody detection, outcome was worse in 83 %.

Maternal outcome showed severe complications in more than half of antiphospholipid antibody positive women. With 21 %, the women with negative antibody status were almost 2/3 less likely to have a worse outcome ($p= 0.002$).

Among Ro and/or La antibody positive and negative women, respectively, problems during delivery occurred twice as often in Ro and La antibody negative patients (68 %) as in positive ones ($p=0.005$). Neonatal outcome (82 % vs. 71 %; $p=0.2811$) and puerperal outcome (18 % vs. 15 %; $p=0.7010$), were similar in both.

Conclusion

Regarding pregnancy outcome, it was concluded that despite the high live birth rate of 72 %, complications were more frequent than in the normal population. This included, for example, the increased rate of preterm birth, the clustered occurrence of SGA infants, and the mother's development of HELLP syndrome or preeclampsia and a relapse rate of 16 %. Therefore, regular management in an interdisciplinary setting (obstetrics and rheumatology) is recommended. In addition, a protective treatment with HCQ accompanied by frequent ECG monitoring should be considered.

1 Teil – allgemeine Einführung

Da der überwiegende Teil der erhobenen Patientinnen an Systemischem Lupus erythematodes leidet, bezieht sich dieser Abschnitt hauptsächlich auf diese Form. Die anderen Arten werden kurz angeschnitten.

1.1 Die Erklärung einer Autoimmunerkrankung

Autoimmunerkrankungen sind in Europa weit verbreitet, 5 % der Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Krankheit dieses Formenkreises (1).

Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass B- und/ oder T-Zellen des Immunsystems ohne jegliche Auslöser, wie beispielsweise Infektionen, aktiviert werden. Sie können eigene Antigene von fremden nicht mehr unterscheiden. Die Folge der hypersensitiven Aktivität des Immunsystems ist, dass der Körper sich selbst angreift. Die jeweiligen Beschwerden hängen vom befallenen Organ ab. Es werden organspezifische und organunspezifische Autoantikörper unterschieden. Bei Letzteren sind die Antigene der Antikörper im gesamten Organismus vorhanden und es kommt zu einer systemischen Manifestation, wie es beispielsweise bei SLE der Fall ist. Die genaue Pathogenese dahinter ist noch nicht geklärt. Man weiß aber, dass mehrere Faktoren bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen, wie genetische, geschlechtsspezifische Faktoren, Hormone, Immundefekte, Infektionen und andere Umweltstoffe (1,2).

Zu den Phänomenen, die die Autoreaktivität einer Autoimmunerkrankung äußern, zählen:

- In den betroffenen Organen, wie beispielsweise der Niere, kommt es durch Ablagerungen von Immunkomplexen, Komplementen und Immunglobulinen zu histologischen Veränderungen. Der histologische Nachweis ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnose (2).
- Serologisch liegt eine polyklonale Vermehrung von IgG- und IgA-Globulinen durch B-Zellen-Stimulation vor. In der aktiven Krankheitsphase kommt es zu einer Verminderung der Komplementfaktoren durch Immunkomplexbildung (2).
- Oft zeigt sich eine Entzündung durch Fieber, C-reaktives-Protein- (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit- (BSG) Erhöhung (2).

- Die Patient*innen leiden durch die gestörte zelluläre Immunabwehr an erhöhter Anfälligkeit für Infekte (2).
- Die oben besprochenen Autoantikörper, das sind gegen körpereigene Strukturen gerichtete Antikörper, können ein Begleitphänomen darstellen oder pathogenetisch sein. Bei SLE korrelieren sie mit der Krankheitsaktivität (2).

1.2 Formen des Lupus erythematoses

In diesem Abschnitt werden die einzelnen Formen mit ihren Charakteristiken kurz erläutert. Zuerst wird auf den Kutanen Lupus erythematoses (CLE) eingegangen. Dieser unterteilt sich in vier Arten, den akuten, subakuten, chronischen und intermittierenden CLE. Auf sogenannte Overlap-Syndrome wird im folgenden Unterkapitel eingegangen. Danach folgt die Darstellung des Medikamenten-induzierten Lupus und zu guter Letzt wird kurz der Neonatale Lupus angeschnitten. Dem SLE wird das nachfolgende Kapitel gewidmet.

1.2.1 Kutane Lupus erythematoses (CLE)

CLE wird oft als Manifestation der Haut zu SLE gezählt. Aber es stellt eine eigene Erkrankung dar. Von CLE sind vor allem Frauen zwischen 30 und 50 betroffen, meist wird er durch UV-Strahlung oder verschiedene Medikamente ausgelöst, selten kann er auch paraneoplastisch auftreten. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Nikotinabusus, der bei Männern eher zu CLE führt, und Kontrazeption mit östrogenhaltigen Präparaten bei den Frauen. Durch das Nichtrauchen sprechen die Patient*innen besser auf Antimalariamittel an, die für die Behandlung oft eingesetzt werden. Das sogenannte „Köbner-Phänomen“ kommt vor allem beim diskoiden Lupus erythematoses vor. Es besagt, dass Traumata und unspezifische Reize (z.B. Bisswunden, Verbrennungen, Tätowierungen und operative Eingriffe) schon als Auslöser der Erkrankungen ausreichen (3–5).

In 75 % der Fälle ist bei SLE die Haut als Organ betroffen. Bei CLE kommt es zu einer reinen Hautmanifestation und diese wird nach der „Düsseldorfer classification of cutaneous lupus erythematosus“ von 2004 unterteilt in (3,6,7):

- Kutaner Lupus erythematoses (ACLE), akut
- Kutaner Lupus erythematoses (SCLE), subakut
- Kutaner Lupus erythematoses (CCLE), chronisch
 - ❖ Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)
 - ❖ Diskoider Lupus erythematoses (DLE)
 - ❖ Lupus erythematoses profundus/panniculitis (LEP)
- Intermittierender Lupus erythematoses (ICLE)
 - ❖ Lupus erythematoses tumidus (LET)

Histologisch werden nach James N. Gilliam (1977) LE-spezifische und LE-unspezifische, welche mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, Manifestationen der Haut unterschieden. LE-spezifische Manifestationen werden klinisch, genetisch, serologisch und histopathologisch unterteilt, die zu einer Unterscheidung der drei Subtypen des akuten, subakuten und chronischen CLE führt. Erst 2004 kam in der oben genannten Klassifikation aus Düsseldorf der intermittierende CLE als eigener Subtyp hinzu, da er viele spezifische Parameter aufwies. Zu LE-unspezifischen Manifestationen werden die Gefäße betreffende Hautmanifestationen, wie Livedo racemosa, Raynaud-Phänomen oder periunguale Teleangiektasie, aber auch okklusive Vaskulopathien an den Akren gezählt (3,6,8).

CCLE ist mit 75 % die häufigste Ausprägung von CLE, davon gehen in bis zu 28 % in einen SLE über. Deshalb ist es wichtig, früh mit der Behandlung von CCLE zu beginnen. Es ist oft schwierig, SLE und CLE zu unterscheiden, da es genetisch, immunologisch, klinisch und immunopathologisch zu einigen Überlappungen kommt. Deshalb ist es umso wichtiger, Kriterien zu nutzen, die einem dabei helfen SLE und CLE zu unterscheiden. Leider ist noch nicht erforscht, warum manche Patient*innen CLE und andere SLE mit einer Manifestation der Haut entwickeln (4–6).

Die Kriterien nach dem ACR (American Colleg of Rheumatology) von 1997 und die SCLICC-Kriterien (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics) Gruppe von 2012 wurden herangezogen, um SLE zu diagnostizieren. Dabei müssen vier oder mehr der 11 Kriterien positiv sein. Von diesen 11 betreffen vier Symptome die Haut (Photosensitivität, diskoide Hautveränderungen, orale oder nasale Ulzera und

Schmetterlingserythem). Das zweite Problem war, dass klinische und serologische Kriterien gleich gewichtet wurden. Das führt dazu, dass bei Patient*innen mit CLE fälschlicherweise SLE diagnostiziert wird. Die oben genannten Kriterien sind nicht gedacht, um CLE und SLE voneinander zu unterscheiden, insbesondere SCLE ist nicht für diese Kriterien ausgelegt (3,6,9).

Die neuen Kriterien von „European League Against Rheumatism“ (EULAR) und „the American College of Rheumatology“ (ACR) aus dem Jahr 2019 sind dafür besser geeignet und erzielen eine Spezifität von 93 % und eine Sensitivität von 96 %. Das Eingangskriterium der Klassifikation für die Diagnose SLE ist ein positiver ANA-Titer, dieser wird mittels Immunfluoreszenztest ermittelt. Danach folgen sieben klinische und drei immunologische Kriterien, die unterschiedlich mit einer Punktzahl zwischen 2 und 10 gewichtet sind. Erreicht der*die Patient*in 10 oder mehr Punkte, wird ein SLE klassifiziert. Klinische Bereiche umfassen die Niere, das ZNS, die Haut, das hämatologische System, die Diagnose einer Serositis, Arthritis oder ein Fiebern des*der Patienten*in. Antiphospholipid-Antikörper, Verminderung der Komplementfaktoren und der Nachweis von hochspezifischen Auto-Antikörpern, wie Anti-sm-AK und Anti-dsDNA-AK, werden zu den immunologischen Kriterien gezählt (3,10).

Klinik des CLE am Beispiel des CCLE mit seinen drei Subtypen:

Beim DLE, der häufigsten Form des CCLE, spricht man in zirka 80 % der Fälle von einer lokalisierten Form im Gesicht. Erythematöse Plaques sind meist an lichtexponierten Stellen zu finden, aber auch an Extremitätenstreckseiten und dem Stamm. Selten findet man Läsionen der Schleimhaut im Mundraum. Diese sind, kennzeichnend für diese Krankheit, diskoide (scheibenförmig). Sie zeigen sich vernarbt mit Atrophie und Hypopigmentierung im Zentrum und einem Erythem und Hyperpigmentierung im Randbereich. Es sind auch Hyperkeratosen, deren manuelles Abheben sehr schmerzhaft ist und einen zentralen Sporn zurücklässt (Tapeziernagelphänomen) und Hyperästhesien zu finden. Im behaarten Bereich kommt es zu einer vernarbenden Alopezie. Das oben schon besprochene Köbner-Phänomen tritt häufig auf. Diese Patient*innen haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln (2,3,11,12).

Der LEP ist durch subkutan gelegene derbe Knoten charakterisiert, darüber befindet sich Haut, die eingedellt, eingesunken und rot-/rotbraun verfärbt ist. Als bevorzugte Stellen sind die Hüfte, der Oberschenkel, die Glutealregion und die Oberarme zu nennen. Im

weiteren Verlauf können diese Hautgebilde vernarben, ulzerieren und kalzifizieren. Der LEP kann gemeinsam mit einem DLE auftreten (3,13).

Bei CHLE findet sich eine familiäre Variante mit zwei Mutationen im TREX1-Gen und eine sporadische Variante, die auch schon zusammen mit Anorexia nervosa beschrieben wurde. CHLE tritt bei Kälte auf (Chilblain – Frostbeulen ähneln diesen Veränderungen), deshalb sind oft die Akren betroffen, sowie die Knie, Ellbogen, Ohren und die Nase. Kennzeichnend sind druckschmerzhafte, blaurot verfärbte Schwellungen und zentrale Ulzerationen zu nennen. Die Ausprägung ist jahreszeitlich gebunden. Im Winter kommt es zur Verschlechterung und im Sommer zur Remission. Wie für die kutanen Formen üblich, sind auch Keratosen und Atrophie zu finden. 6 % der DLE-Patient*innen entwickeln diese Läsionen. Sie können erhalten bleiben, obwohl die DLE-Symptome durch eine wirksame Behandlung abgeheilt sind. 20 % der CHLE-Patient*innen entwickeln eine systemische Form des Lupus (3,14–16). Die darunterliegende Tabelle 1 zeigt die Antikörperverteilung der einzelnen Subtypen (3):

	ANA	Anti- dsDNA	Ro-AK	U1-RNP	RF
DLE¹	5%	0	1	1	0
LEP²	75%	0	0	0	0
CHLE³	1	0	1	0	1

Tabelle 1: Antikörperverteilung der Subtypen (3)

- 1 Diskoider Lupus erythematoses
- 2 Lupus erythematoses profundus
- 3 Chilblain lupus
- 4 Antinukleäre Antikörper
- 5 double-stranded Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
- 6 auch SSA-Antikörper genannt (Sjögren-Syndrom A-Antikörper)
- 7 U1-Riponukleoprotein-Antikörper
- 8 Rheumafaktor

1.2.2 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der Systemische Lupus erythematoses hat einen Verlauf, der durch Schübe und Phasen der Remission gekennzeichnet ist. Während aktiver Phasen kommt es zu Entzündungen in den unterschiedlichsten Organen, vor allem aber in der Niere, serösen Häuten, Gelenken und der Haut. Seltener sind die Lunge, das Herz und das hämatologische System betroffen (17).

99 % der Patient*innen mit SLE ist gemeinsam, dass Antikörper, die gegen Zellkernbestandteile gerichtet sind, gefunden werden - häufig auch gegen Histone, doppelsträngige-DNA oder gegen Protein-Phospholipid-Komplexe und Blutbestandteile, wie Leukozyten, Thrombozyten oder Erythrozyten. Die Läsionen des Gewebes der betroffenen Organe werden über Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst, meist Typ II und Typ III Reaktionen (17,18).

1.2.3 Overlap Syndrome und sekundäre Erkrankungen in Bezug zu SLE

SLE tritt gerne zusammen mit anderen Sekundärerkrankungen auf. Patient*innen mit einer Autoimmunerkrankung können zusätzlich weitere entwickeln. Ab drei spricht man vom MAS (Multiple Autoimmune Syndrome). Wichtig ist es, Patient*innen mit erhöhtem Risiko, d.h. einer Autoimmunerkrankung oder anderen Autoimmunerkrankungen in der Familienanamnese, gut zu überwachen und regelmäßige Kontrollen durchzuführen (19).

Allen voran ist das sekundäre Raynaudsyndrom, eine Durchblutungsstörung der Akren, zu nennen. Es tritt bei 20 % der SLE-Patient*innen auf und zählt zu den LE-unspezifischen Manifestationen der Haut nach J. Gilliam. Oft stellt es ein Initialsymptom dar und kann bis zu 5 Jahre einer manifesten Kollagenose vorangehen (2,5,8).

Das sekundäre Antiphospholipid-Syndrom tritt häufig zusammen mit SLE oder anderen rheumatischen Erkrankungen auf. Autoantikörper sind dabei gegen Phospholipide gerichtet. Dazu zählen Anti-Kardiolipin-AK, Anti- β_2 -Glykoprotein-1-AK und Lupus antikoagulans. Klinisch manifestiert es sich, indem es zu Mikroembolien in Organen wie der Niere, dem Herzen und dem Gehirn kommt oder auch zu wiederauftretenden Lungenembolien. Diese Antikörper aktivieren die Thrombozytenadhärenz am Endothel der Gefäße. Durch die Hemmung der Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren V und VIII, die durch Protein C vermittelt wird, stören sie die Gerinnung. Diese Gerinnungsstörung führt bei Frauen zu häufig auftretenden Aborten. Die Haut weist Livedo reticularis oder chronische Ulzerationen auf. Einen weiteren wichtigen pathophysiologischen Mechanismus stellen systemische inflammatorische Prozesse dar. Diese führen zu Plazentadysfunktionen, wie beispielsweise Präeklampsie, Fetale Wachstumsrestriktion (FGR) und vorzeitiger Plazentalösung. Prophylaktisch werden Thrombozytenaggregationshemmer, wie Acetyl-Salicyl-Säure (ASS), verabreicht und nach

dem Auftreten einer Thrombose bevorzugt man Cumarin-Derivate, wie Phenprocoumon (2,20,21).

Selten tritt SLE zusammen mit Thrombotisch-thrombozytopenischer-Purpura (TTP) auf, laut Studien bei 0,5-2,0 %, wobei diese Erkrankung auch eine Erstmanifestation des SLE darstellen kann. Dunkelhäutige Menschen haben aus genetischer Sicht ein erhöhtes Risiko für TTP. Wichtig ist die frühzeitige Diagnose und die radikale Behandlung mit Immunsuppressiva, Glukokortikoiden und wenn nötig auch mit therapeutischem Plasmaaustausch (PTA) (22).

Es gibt eine Assoziation zwischen anderen Autoimmunerkrankungen sowie auch zwischen Hashimoto Thyreoiditis (HT) oder Autoimmunthyreoiditis und SLE. Eine Studie im Jahr 2018 zeigte, dass SLE-Patient*innen häufiger eine HT (12,6 % / 5,6 % bei der Kontrollgruppe) entwickeln und mehr Schilddrüsen-AK aufweisen, vor allem mit 23,5 % den Thyreoglobulin-AK (TAK), seltener mit 18,6 % den Thyreoperoxidase-AK (TPO-AK). Hashimoto-Thyreoiditis wurde am häufigsten erst nach SLE diagnostiziert (63,4 %), bei 24,2 % vor der Diagnose und in 12,3 % sogar zugleich (23).

Was noch auffiel, war, dass Patient*innen mit Hashimoto Thyreoiditis weniger Schmetterlingserytheme aufwiesen. HT korreliert jedoch nicht mit der Aktivität von SLE. Die Patient*innen entwickelten Lupus in einem höheren Alter als die Personen ohne HT. Raucher und Menschen mit Sjögren-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die genannte Konstellation. Deshalb ist es wichtig, Personen mit SLE darüber zu informieren mit dem Rauchen aufzuhören und regelmäßig die Schilddrüsenwerte zu kontrollieren. Dabei ist zu beachten, dass die Schilddrüsen-Antikörper sich im Verlauf schwankend verändern, positiv getestete Patient*innen können im Verlauf plötzlich negativ sein (23,24).

Bei den sogenannten Überlappungssyndromen (engl. Overlap-Syndrome) unterscheidet man drei Subtypen. Die Undifferenzierte Kollagenose (UCTD - undifferentiated connective tissue disease), diese erfüllt klinische Kriterien einer Erkrankung, sowie ENA- und ANA-AK sind nachzuweisen. Beim Overlap-Syndrom im weiteren Sinn weisen die Patient*innen Manifestationen mehrerer Autoimmunerkrankungen auf, ohne eine definitive Diagnose zu bekommen, oder sie erfüllen genügend Kriterien für eine Erkrankung, leiden aber zusätzlich an anderen Autoimmunerkrankungen. Der letzte Subtyp

ist das Overlap-Syndrom im engeren Sinn, zu den bekanntesten Ausprägungen dieser Gruppe zählen das Lupus-Sjögren-Überlappungssyndrom und die Mischkollagenosen (engl. Mixed connective tissue disease – MCTD oder Sharp-Syndrom). Letztere weisen Anteile der Systemsklerose, der Dermatomyositis und des Lupus erythematoses auf, später wurde auch die Rheumatoide Arthritis dazugezählt (25,26).

Mitbeteiligung der Leber kommt bei der Hälfte der SLE-Patient*innen vor. Es tritt einerseits eine Cholestase oder eine Lupushepatitis auf. Diese ist zu unterscheiden von der Autoimmunhepatitis (auch Lupoidhepatitis genannt). Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass Autoantikörper vorhanden sind sowie klinische Ähnlichkeiten. Jedoch haben beide einen unterschiedlichen Verlauf. Deshalb ist es wichtig, früh die richtige Diagnose zu stellen, was oft für den*die behandelnde*n Ärzt*in eine Schwierigkeit darstellt. Weiters ist es auch möglich, dass SLE gemeinsam mit einer Autoimmunhepatitis auftritt. Das bezeichnet man dann als Autoimmunhepatitis-SLE-Überlappungssyndrom (27,28).

1.2.4 Medikamenteninduzierter SLE (AIL-drug-induced lupus)

AIL zeigt ein ähnliches Bild wie das des SLE und wird durch verschiedenste Medikamente ausgelöst, derzeit sind über 40 bekannt. Diese werden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe verschlechtert einen bestehenden SLE (orale Kontrazeptiva), die zweite führt zu einem ANA-Titer, aber weist keine klinische Manifestation auf (Isoniazid), durch die letzte Gruppe entwickeln sich Lupus-ähnliche Symptome (Hydralazin). Der Pathomechanismus dahinter ist noch nicht vollständig geklärt, er ist nicht mit Arzneimittelhypersensitivitätsreaktionen zu vergleichen. Denn die Erscheinung und der Mechanismus variieren von Arzneimittel zu Arzneimittel. Merkmale dieser Krankheit sind, dass die Patient*innen Antikörper gegen Histone aufweisen, nicht aber wie bei SLE typisch gegen anti-dsDNA. ANA-AK können auch vorkommen. Diese bleiben nach Absetzen des Medikaments noch eine Zeit lang erhalten. Erniedrigte C3- und C4-Komplemente finden sich nicht. Als Symptome zu nennen sind Fieber, Hautausschläge, Entzündungen des Perikards und der Pleura, sowie Arthritis und Arthralgien. Befall des ZNS und der Niere sowie Multiorganbeteiligung sind selten. Behandelt wird diese Krankheit durch Absetzen der auslösenden Medikamente. Dies führt zu einem Verschwinden der jeweiligen Symptome. In seltenen Fällen sind zusätzlich

Glukokortikoide notwendig und es kann in schweren Fällen bis zu einem Jahr dauern, bis die Symptome endgültig verschwinden (2,29,30).

1.2.5 Neonataler Lupus

Neonataler Lupus ist eine Erkrankung des Neugeborenen von einer an SLE oder an einer anderen Erkrankung des rheumatischen Formenkreises erkrankten Mutter. Die Frau kann jedoch auch asymptomatisch sein. Auslöser sind nämlich die Ro- und La-Antikörper, die über die Plazenta von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Der transplazentare Transfer findet zwischen der 16. und 28. SSW statt. Seltener sind es die U1-RNP-AK. Einen neonatalen Lupus entwickeln nur 1 % der Kinder von Antikörper-positiven Müttern. Betroffen ist meist die Haut, wobei sich die Ausschläge erst in den ersten Lebenstagen entwickeln. Auch können Herz (AV-Block), Leber, ZNS, hämatologisches System und Niere betroffen sein. Entwickelt ein Kind Symptome eines neonatalen Lupus, so beläuft sich die Wiederholungsrate bei nachfolgenden Schwangerschaften auf bis zu 20 %. Die Mortalität der Kinder mit einem kongenitalen AV-Block beläuft sich auf 19 %. Ein Viertel stirbt bereits intrauterin und rund 50 % innerhalb der ersten drei Monate nach der Geburt. Bis zu 65 % sind auf die Implantation eines Schrittmachers angewiesen (31–33).

1.3 Der Systemische Lupus erythematoses (SLE)

SLE ist eine Autoimmunerkrankung und wird in der Rheumatologie den Kollagenosen zugeordnet. Es ist eine Erkrankung, die das ganze System betrifft, vor allem das Bindegewebe der Gefäße und die Haut (34).

Laut der Studie von Petri et al. (1991) wurden zwei wichtige Punkte für einen Lupus-Schub definiert (35):

- Die Änderung der Aktivität im gesamten Spektrum ist ein Schub. Von asymptomatisch zu mild, von mild zu moderat und von moderat zu stark.
- Ein Schub ist nur dann einer, wenn es über die Zeit hinweg zu einer Veränderung der Aktivität kommt. Wenn sich diese von asymptomatisch zu mild entwickelt und das nach und nach über Jahre geschieht, spricht man von keinem Schub.

Die Quantität betreffende Definition ist eine Zunahme der Aktivität laut dem*der Ärzt*in und nicht laut dem*der Patient*in, von mehr oder gleich 1,0. Die Skala bewegt sich von

0 bis 3. Der Zeitraum beschränkt sich auf die letzte diesbezügliche Untersuchung oder die letzten 93 Tage. Laut einer weiteren Definition ist es erst ein Schub, sobald der behandelnde Arzt sich entscheidet die Therapie des Patienten zu ändern und an die neuen Gegebenheiten anzupassen. Dies ist die Basis für einige Indizes der Krankheitsaktivität (35).

Zusätzlich weisen auch serologische Veränderungen auf einen Schub hin, durch die alleinige Betrachtung der Werte besteht jedoch die Gefahr der Übertherapie. Denn es gibt Patient*innen mit einer sogenannten „serologically active clinically quiescent disease“, diese weisen immer hohe dsDNA-Titer und/oder niedrige Komplementfaktoren auf. Bei den dsDNA-AK geht es um den zeitlichen Verlauf des*der jeweiligen Patient*in, es gibt keinen spezifischen Wert, der für eine neue Aktivität spricht. Der Anstieg geht dem Schub Wochen bis Monate voraus. Das nachfolgende Absinken der dsDNA-AK ist vor allem bei Patient*innen mit Nierenbeteiligung zu finden. C1q-AK-Titer spielen auch eine Rolle in Bezug auf ein Nierenrezidiv. Zu guter Letzt sind noch die Komplementfaktoren C3 und C4 zu nennen. C4 nimmt vor einem Schub ab und C3 währenddessen. Zu diesem Zeitpunkt ist schon eine Gewebeschädigung vorhanden. Da C3 spezifischer ist, wird empfohlen diesen Wert zu verwenden (36,37).

Miteinander vergleichbare Indizes und meist gut in den Untersuchungsalltag einzubauen sind SLAM (the Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (the European Consensus Lupus Activity Measurement), BILAG (the British Isles Lupus Assessment Group), LAI (the Lupus Activity Index) und SLEDAI (SLE – Disease Activity Index) (38).

SLEDAI ist am einfachsten zu bedienen. Der Index geht auf 24 verschiedene Symptome ein, die in neun Organsysteme unterteilt sind. Die Gesamtpunktzahl beträgt 105. Es wurde eine Korrelation einer kurzen Lebenszeit und immer hohen Werten des Indexes bewiesen. Als Schnittpunkt nimmt man 10. Darunter spricht man von einer milden Aktivität des Lupus und darüber von einer schweren. Bei den meisten Patienten sind 3-5 Systeme betroffen. Die einzelnen Symptome werden je nach ihrer Bedeutung für die Erkrankung selbst unterschiedlich gewichtet. Es werden zwischen 2 und 8 Punkten für Symptome vergeben, welche gerade aktuell auftreten (38–41).

1.3.1 Epidemiologie

Laut diversen Studien liegt die Prävalenz in der europäischen Bevölkerung zwischen 25 und 91 pro 100.000. In Österreich sind zirka 4000 Personen von dieser Erkrankung betroffen, das sind in etwa 0,045 %. Es ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern liegt bei 9:1. Frauen sind vor allem im gebärfähigen Alter betroffen (zwischen 15 und 45 Jahren) (42–44).

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Ursachen gibt es viele und die genaue Pathogenese ist noch nicht geklärt. In diesem Absatz wird auf die relevanten Ätiologien eingegangen.

- Zytotoxische Antikörper sind gegen Blutzellen wie Thrombozyten und Erythrozyten und deren Oberflächenantigene gerichtet. Sie führen dabei zur Hämolyse und Thrombozytopenie (2,45).
- 1/3 der Patient*innen weisen einen Phagozytosemangel auf, dies führt zu einem verminderten Abbau von apoptotischen Zellen. Diese wiederum lösen eine Immunreaktion aus (45).
- Unterschiedliche Arten von Zytokinen spielen eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung eines SLE. Als Beispiel wäre das Interleukin-6 zu nennen. Dies hat die Aufgabe, das Wachstum von Plasmazellen und B-Zellen zu fördern und weist eine proinflammatorische Wirkung auf. Bei SLE-Patient*innen ist der Spiegel erhöht und korreliert mit der Aktivität der Erkrankung (45).
- ANA (Antinukleäre Antikörper) und ENA (extrahierbare nukleäre Antikörper), die sich gegen Zellkernanteile richten, haben eine diagnostische Wichtigkeit (2).
- Autoantikörper wie beispielsweise Ro-AK werden im 2. Drittel der Schwangerschaft auf den Fötus übertragen und bewirken dort die Entwicklung eines neonatalen Lupus oder AV-Blocks (45).
- Die Lupusnephritis ist eine häufige Komplikation und entsteht durch Immunkomplexablagerungen in den Glomeruli. Daran sind dsDNA-AK beteiligt. Weiters kann durch einen Verlust der Expression einer Endonuclease (Deoxyribonuclease I) das Chromatin apoptotischer Zellen nicht abgebaut werden

und Komplexe bilden, die sich in der Niere ablagern. Auch bei der Vaskulitis und bei Arthritis sind die Immunkomplexablagerungen bedeutend (2,45).

- Antiphospholipidsyndrom tritt häufig gemeinsam mit SLE auf. Bei Frauen spielt dies im Rahmen von Schwangerschaften eine entscheidende Rolle (45).
- Eine sehr große Rolle spielt die Genetik. Dabei steckt eine polygenetische Ursache dahinter. Im Kindesalter kennt man jedoch eine monogenetische, die C1q-Defizienz. Derzeit kann man insgesamt 100 Loci mit der Erkrankung in Verbindung bringen. Das Risiko steigt mit der Zahl der Allele (45,46).
- Die fehlerhafte Apoptose von Zellen ist ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese des SLE. Diese führt zur Anhäufung von Zellmaterial, welches wiederum eine Autoimmunreaktion auslöst. Einen wichtigen Bestandteil der Entfernung des apoptotischen Materials stellt das Komplement C1q dar. Wie schon oben erwähnt, entwickeln Menschen mit C1q-Mangel ein Krankheitsbild, das an SLE erinnert, nur das Auftreten von dsDNA-Antikörpern fehlt; auch SLE-Patient*innen entwickeln oft einen sekundären Mangel auf. Dieser entsteht durch einen Komplementverbrauch, durch übermäßige Aktivierung des klassischen Komplementweges oder durch C1q-Antikörper. Diese Antikörper treten bei zirka 30 % der SLE-Patient*innen auf und sind Voraussetzung für die Entwicklung einer Lupusnephritis (47).

Zusätzlich spielen noch Umweltfaktoren eine Rolle. Zu den wichtigsten zählen UV-Lichtexposition, Hormone, Vitamin-D-Mangel, Medikamente, virale und bakterielle Infektionen und Zigarettenrauch. Frauen sind häufiger aufgrund der Östrogenproduktion betroffen. Dieses Hormon ist bewiesenermaßen krankheits- und schubauslösend. In der Menopause nimmt die Häufigkeit der Schübe deutlich ab. Daran ist bei einer Hormonersatztherapie zu denken, reine Östrogenpräparate sollten vermieden werden. Kombinationspräparate aus Östrogen und Gestagen sind dagegen protektiv (45). Auffällig ist auch, dass bei rund 30 % der SLE-Patient*innen das Prolaktin, ein Hormon und Zytokin, erhöht ist und dies korreliert positiv mit der Krankheitsaktivität und einem schlechteren Schwangerschafts-Outcome. Durch das Hormon/Zytokin könnte es in der SS erstmals zu einem Ausbruch der Erkrankung kommen. Es ist entscheidend bei der Entstehung von Lupus-typischen Symptomen wie Arthritis, neuropsychiatrischen Symptomen, Lupusnephritis, hämatologischen und kutanen Symptomen, die dann zu einer chronischen Schädigung der Organe führen. Weitere Auswirkungen des Prolaktins im

Menschen waren ein Anstieg von Immunglobulin G, ANA und anti-dsDNA und eine Erniedrigung von Komplementen. Im Mausmodell ging es sogar mit erhöhter Mortalität einher (45,48,49). Das liegt daran, dass Prolaktin (PRL) an den PRL-Rezeptor (Klasse I der Zytokinrezeptoren) bindet. Dieser befindet sich nicht nur an Zellen der Glandulae mammae zur Laktation, sondern auch auf vielen Zellen des lymphatischen Gewebes. Die Bindung führt zur Aktivierung einer Kaskade im Zellinneren (JAK-STAT). Das Hormon hat eine immunstimulierende und immunsuppressive Wirkung. Das Paradoxe daran ist, dass die immunstimulierende Wirkung schützende und schädliche Auswirkungen haben kann. Sie wirkt auf das spezifische und unspezifische Immunsystem. Das liegt daran, dass die verschiedenen Isoformen von PRL und PRL-R miteinander interagieren, auch die Mikroumgebung hat einen erheblichen Einfluss darauf. Therapeutisch gesehen, stellt die Wirkung von Prolaktin auf die Erkrankung einen guten Angriffspunkt dar. Das Medikament Bromocriptin, ein Dopaminagonist (Dopamin ist der Gegenspieler von Prolaktin), verbessert in der SS angewendet das Schwangerschaftsoutcome und vermindert die Anzahl der Schübe nach der Geburt. Es senkt den Prolaktinspiegel und wirkt auf Lymphozyten. Stresssituationen führen zur vermehrten Ausschüttung von Prolaktin und Corticotropin Releasing Factor (CRF) aus dem Hypophysenvorderlappen und dem Hypothalamus. Dieser Faktor führt zur Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde. Prolaktin und Glukokortikoide sind Antagonisten. Cortison induziert die Apoptose von T-Vorläuferzellen und wirkt somit immunsuppressiv. Prolaktin fördert deren Proliferation. Sind sie im Gleichgewicht, spricht man von immunologischer Homöostase. Überwiegt Prolaktin, könnte das für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen wichtig sein (45,48–51).

1.3.3 Diagnose des SLE

Die Diagnose setzt sich aus drei Bereichen zusammen. Erstens sind die Anamnese und die Klinik wichtig. Wenn der Verdacht auf eine Kollagenose besteht, sollte man untersuchen, ob SLE-typische Antikörper vorhanden sind sowie ein Labor abnehmen. Zu guter Letzt kann als Bestätigung oftmals eine Biopsie/Histologie sehr hilfreich sein (18).

1.3.3.1 Klinik

An und für sich unterscheidet man einen akuten und chronischen Beginn. Akut stehen die Allgemeinsymptome wie Fieber und MMA (Müde, Matt und Abgeschlagenheit) im Vordergrund sowie Serositis des Perikards und der Pleura und Arthritis. Chronisch verlaufend kann es zu unterschiedlichen Ausprägungen kommen und oft über Monate bis Jahre gehen. Dabei kommt die Erkrankung in Schüben (2,52). Zu Beginn kommt es in 69 % der Fälle zu Gelenksbeschwerden. Zirka die Hälfte der Patient*innen weisen Hautmanifestationen auf, wobei es häufig zur Entstehung zu dem für SLE-typischen Schmetterlingserythem kommt. 36 % stellen Allgemeinsymptome wie Fieber dar. Dies kann oft mit einer Grippe oder einem anderen Infekt verwechselt werden. Um die 20 % treten Raynaud-Phänomen, Serositis oder eine Beteiligung der Niere auf. ZNS-Beteiligung und orale oder nasale Ulzerationen sind mit 10 % seltener am Anfang der Erkrankung zu finden, auch selten als Frühsymptom mit 7 % Lymphadenopathien (53).

Die wichtigsten Punkte kurz zusammengefasst (18,52):

- a. Die Gelenkentzündung (Arthritis) im Rahmen des SLE ist dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Gelenke im Bereich der Hand, der Schulter und des Knies betroffen sind. Dabei kommt es zu Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, jedoch zu keinen Destruktionen dieser, selten aber nach Jahren zur Deformität (18,52).
- b. Myositis und Tendinitis können vorkommen oder seltener eine aseptische Knochennekrose (18,52).
- c. Die Hautmanifestationen wurden oben schon näher besprochen. Zu erwähnen ist, dass insbesondere UV-Licht-exponierte Stellen betroffen sind und am auffälligsten ist wohl das Schmetterlingserythem (bei ca. 30 %), das erhaben oder glatt sein kann. Viele Patient*innen sind photosensibel, wobei UV-Licht die Hautmanifestationen verstärken kann. Während eines Schubes kommt es häufig zur Alopezie (herdförmig oder generalisiert). Diese Manifestationen führen meist zu Narben (18,52).
- d. Kardiopulmonale Symptome sind seltener, aber für die Prognose sehr ausschlaggebend. Häufig kommt es zu einer eingeschränkten Lungenfunktion und Schmerzen beim tiefen Einatmen. Zur erhöhten Mortalität führt die fortschreitende

- Arteriosklerose. Bei Neugeborenen von SLE-erkrankten Müttern tritt unter gewissen Voraussetzungen ein AV-Block auf (18,52).
- e. Die Nierenbeteiligung kann einen gutartigen oder auch schweren Verlauf nehmen, der in einer Nierentransplantation oder letal endet. Häufig ist diese assoziiert mit Ödemen und Hypertonie (18,52).
 - f. Die Variabilität der Manifestationen des Nervensystems ist sehr hoch und oft ist es schwer zu sagen, ob es ein Symptom des SLE darstellt. ACR hat eine Nomenklatur im Jahr 1999 verfasst, die 19 Symptome des peripheren und zentralen Nervensystems auflistet und definiert (18,52,54,55).
 - g. Das Blutsystem weist durch eine Verminderung von Zellen auf eine Aktivität der Erkrankung hin. Dies führt, je nachdem welche Blutzelle betroffen ist, zu Müdigkeit (Erythrozyten), erhöhter Infektionsrate (Lymphozyten/Leukozyten) oder petechialen Hautblutungen (Thrombozyten). Die Lymphknotenvergrößerung ist meist generalisiert. 1/10 weist eine Splenomegalie auf (18,52).

1.3.3.2 Labordiagnostik und Antikörperbestimmung

Der nächste Eckpfeiler der Untersuchung sind Laboruntersuchungen. Dabei sollte man aber immer die Klinik im Hinterkopf bewahren. Nur beide Aspekte zusammen ergeben die Diagnose SLE. Bei Verdacht wird zuerst ein Screeninglabor durchgeführt. Das beinhaltet ein Differentialblutbild, Parameter der Niere (Kreatinin, Urinstatus, Urinsediment), Entzündungsparameter (BSG und CRP) und Antinukleäre Antikörper (ANA). Die Leberwerte GOT/GPT gehören laut Gaubitz & Schotte (2005) auch dazu, um eine Leberbeteiligung oder einen AIL zu diagnostizieren (53,54).

Die Werte sind folgendermaßen zu interpretieren:

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei einem Schub erhöht, wobei das CRP meist normal ist. Eine Zytopenie ist oft bei Thrombozyten, Leukozyten und Lymphozyten zu finden. Bei der autoimmunhämolytischen Anämie sind die Erythrozyten normo- oder hypochrom. Die Nierenparameter sind wichtig, um eine Nierenbeteiligung (Lupusnephritis) auszuschließen. Die Creatinkinase (CK) dient zur Beurteilung der Muskulatur, da es zu einer Begleitmyositis kommen kann (2,53,54).

Um zu erfahren, ob es sich um eine aktive Phase handelt, kann man eine Serumelektrophorese durchführen. Dabei sind α 2-Globuline und γ -Globuline erhöht.

Als Nächstes folgen speziellere Laboruntersuchungen, dazu gehören dsDNA-AK, anti-Sm, Ro- und La-AK, sowie Phospholipidantikörper, anti-U1RNP und Komplemente (C3, C4). Abhängig von den beteiligten Organen werden radiologische Untersuchungen (MRT, Sonographie), Biopsien, Fundoskopie beispielsweise durchgeführt (44,53,54).

B-Zellen differenzieren sich zu Gedächtniszellen und Plasmazellen. Letztere produzieren Antikörper. Einige der Autoantikörper sind wichtig im Pathomechanismus und andere spezifisch für SLE (45).

Alle nun besprochenen Antikörper richten sich gegen nukleäre Bestandteile. Damit sind als gesammelter Begriff ANA (Antinukleäre Antikörper) gemeint. Sie sind zwar unspezifisch für die Erkrankung, jedoch bei 98 % vorhanden. Nachgewiesen wird dies durch eine indirekte Immunfluoreszenz (IIFT) auf HEp2-Zellen. Die Zellen entspringen einer menschlichen Tumor-Zell-Linie. Es zeigt sich ein charakteristisches Muster bei der IIFT, dies ermöglicht es, die jeweiligen Antikörper zu differenzieren. Diese Untersuchung gehört immer noch zum Goldstandard. Sie ist auch als Diagnose anderer Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen wichtig. ANA kann auch bei gesunden, älteren Personen oder Krebspatient*innen vorkommen. Sollte der Test negativ sein, ist ein SLE jedoch nicht auszuschließen. Auch falsch positive Bewertungen treten auf, je nachdem wie das Verhältnis der Titer ist (zwischen 3 und 30 %). Wurde der ANA-Titer positiv nachgewiesen, sollte man einen Nachweis von dsDNA-AK erbringen und somit die ANA-AK weiter differenzieren (2,52,56,57).

Diese kommen bei zirka 1/3 der Patient*innen vor. Es gibt eine Assoziation zwischen dem Vorkommen dieser Antikörper und der Krankheitsaktivität. Laut einer Studie aus dem Jahr 2001 nimmt der Spiegel der dsDNA-AK kurz vor einem Schub zu und währenddessen ab. Der niedrige Wert ist auf die Ablagerung der AK im Gewebe zurückzuführen. Gegen das Smith-Antigen, ein saures Glykoprotein, gerichteter AK ist bei 1/10 der Patient*innen nachweisbar. SM-AK und Anti-dsDNA-AK weisen eine niedrige Sensitivität auf, aber eine hohe Spezifität für die Erkrankung. Zu den weiteren Antikörpern zählen Anti-Histon-AK, Anti-RNP-AK (Ribonukleoproteine-Antikörper), SS-A (Ro) und SS-B (La) (2,37,52).

Zu den gegen Ribonukleoproteine gerichtet Antikörper gehören RNP-AK, Ro-AK (RNP befinden sich im Zellkern und Zytoplasma) und La-AK (RNP befinden sich Zellkern). Anti-RNP-AK sind bei Mischkollagenosen, systemischer Sklerose, Polymyositis und SLE zu finden. Ro-AK sind ursächlich für den neonatalen Lupus. Sie werden oft bei ANA-negativen Patient*innen nachgewiesen, aber auch bei sekundärem Sjögren-Syndrom. La-

AK hingegen treten beim primären SS auf, bei Lupusnephritis jedoch nicht. Anti-Histon-AK kommen bei medikamenteninduziertem-Lupus vor, aber auch bei anderen Kollagenosen (2,52,58).

Rheumafaktoren treten bei 1/3 der Patient*innen mit Lupus auf. Dabei ist daran zu denken, dass diese auch bei gesunden Personen nachgewiesen werden können und dass die Höhe mit dem Alter ansteigt. Auch ein falsch positiver Syphillis-Test, der VDRL-Test, kann ein Hinweis auf SLE sein. Dies kommt durch eine Kreuzreaktion beim Test zustande.

Phospholipide der Untersuchung kreuzen mit Cardiolipin-AK (2,59–61).

Der direkte Coombs-Test weist nach, ob sich Antikörper gegen Erythrozyten auf diesen befinden. Diese führen im Verlauf des SLE zur autoimmunen Hämolyse. Zuerst zersetzen sich die roten Blutkörperchen. Die Zahl dieser kann sich vermindern, wenn nicht genug gebildet werden. Dadurch kann es bei diesen SLE-Patient*innen selten zu einer Blutarmut kommen. Diese äußert sich durch Müdigkeit, Schwindel, brüchige Haare und Nägel, trockene Haut sowie weißliche Skleren und Schleimhäute (52,62). Komplementfaktoren, wie C3, C4 und CH50, werden durch Komplementverbrauch erniedrigt. Dieser Verbrauch kommt durch Immunkomplexe, die Komplemente binden, zustande. Es ist ein Charakteristikum für die Aktivität der Erkrankung und löst die Entzündungskaskade aus. Durch Zytokine kommt es zu Schäden in den Zellen und im Gewebe (2).

Wichtig bei der Interpretation der erhobenen Werte und der durchgeführten Untersuchungen ist es, daran zu denken, dass SLE insbesondere am Beginn der Erkrankung einigen anderen Diagnosen ähnelt und mit diesen verwechselt werden kann. Wichtige Differentialdiagnosen sind Systemische Sklerose, Myositis, Reumatoide Arthritis, Overlap-Syndrome, MCTD, Sarkoidose, paraneoplastische Syndrome oder aber auch ein Infekt (52,53).

2 Teil – SLE in der Schwangerschaft – Risiko für Mutter und Kind

Der zweite Teil der Diplomarbeit gibt zuerst einen kurzen Einblick in die Themen Fruchtbarkeit und Kontrazeption von Frauen mit SLE. Danach werden die Risiken erläutert, die in der Schwangerschaft durch die Autoimmunerkrankung für die Mutter entstehen können, sowie die mögliche Therapie während einer Schwangerschaft und das allgemeine Management einer sogenannten Risikoschwangerschaft. Der Hauptteil wird den möglichen Auswirkungen der Erkrankung auf das Kind gewidmet, wobei eine Unterteilung in die pränatale, perinatale und postnatale Phase erfolgt. Die nachfolgende Statistik beantwortet die Fragen der Risiken für das Kind und den Outcome der Mutter.

2.1 Fruchtbarkeit und Kontrazeption

Die Fruchtbarkeit ist bei SLE nicht vermindert, die Rate der Infertilität liegt bei 16%, wie dies auch bei gesunden Frauen der Fall ist (63). Es wurde zwar bei SLE Patientinnen eine verminderte ovarielle Kapazität nachgewiesen, jedoch steht diese in keinem Zusammenhang mit der Fruchtbarkeit (64). Einerseits kommt es durch die Aktivität der Erkrankung, wie beispielsweise durch eine Nierenbeteiligung, durch Komorbiditäten, wie das Antiphospholipidsyndrom oder andererseits durch die jeweilige Therapie der Patientin zu Beeinträchtigungen der Fertilität (65). Die häufige Therapie von starken Schüben mit Cyclophosphamid kann auch zu einer Ovarialinsuffizienz und damit zu einer permanenten Sterilität der Patientin führen. Die Wahrscheinlichkeit nimmt mit der Dosis und der Dauer der Therapie zu. Eine kritische klare Dosisgrenze ist jedoch nicht bekannt. Die Fruchtbarkeit bei SLE-Patientinnen zu erhalten ist ein wichtiges Thema, da vor allem Frauen im gebärfähigen Alter von der Autoimmunerkrankung betroffen sind. Empfohlen ist die Therapie mit einem GnRH-Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten). Anders als bei niedrig dosierten Östrogenen in Form von oralen Kontrazeptivern wird durch Gabe der Agonisten die Follikelreifung effektiv gehemmt (64,66).

Laut einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2020 von Orefice et al, die mit SLE-Patientinnen unter laufender Cyclophosphamidtherapie durchgeführt wurde, war die Prävalenz eines vorzeitigen Ovarialversagens durch eine zusätzliche Behandlung mit GnRH-Agonisten geringer als in der Kontrollgruppe (67). Der nachfolgende behandlungsfreie Zeitraum wurde bezüglich spontan eintretender Schwangerschaften

untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass dies bei 1/5 der Patientinnen mit der GnRH-Agonisten-Therapie eintrat, jedoch keine aus der Kontrollgruppe betroffen war (67). Die Beratung bezüglich der Möglichkeiten der Kontrazeption ist für Patientinnen mit SLE sehr wichtig, da eine Schwangerschaft dadurch besser geplant werden kann (68). Wie oben erwähnt stehen Östrogene im Verdacht, Schübe bei Patientinnen mit Lupus erythematoses auszulösen. Dies betrifft vor allem Präparate, die in der Hormonersatztherapie Anwendung finden. Laut einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie von Buyon et al, die 2005 erschienen ist, hat eine Hormonersatztherapie bei einer Dauer von 12 Monaten mit einem kombinierten Präparat eine Auswirkung auf die Schubrate. Schwere Schübe traten bei beiden Gruppen gleich häufig auf, jedoch stieg die Inzidenz der milden bis moderaten Schübe bei der Gruppe mit der Hormonersatztherapie (HRT) deutlich über die der Placebos (1,14 Schübe/Patientenjahr und 0,86 Schübe/Patientenjahr) (45,69). Bei der oralen Kontrazeption ist davon abzusehen. Jedoch gibt es in unterschiedlichen Studien verschiedene Aussagen zu dem Thema, und der Zusammenhang zwischen Hormonen und SLE ist sehr komplex und bedarf noch weiterer Forschung (70,71). Laut einer prospektiven, randomisierten, einfachblinden Studie aus dem Jahr 2005, bei der 162 Frauen in drei Gruppen aufgeteilt wurden, 54 Frauen erhielten 12 Monate lang ein Kombinationspräparat mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel, weitere 54 Probandinnen erhielten eine reine Gestagen-Pille mit dem Wirkstoff Levonorgestrel und die dritte Gruppe bekam eine Kupferspirale, ein sogenanntes IUD, implantiert. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufung und Schwere der Schübe festgestellt (70). UptoDate (2019) schlägt vor, dass die Methode bezüglich der Verhütung eine für die Patientin individuelle Entscheidung ist und fasste Entscheidungshilfen zusammen. Dabei wurde nicht nur auf Patientinnen mit SLE Rücksicht genommen, sondern auch auf Patientinnen mit einem Antiphospholipidsyndrom (APS) (68). Laut diesem Dokument von UptoDate (2019) ist das LNG-IUD von Vorteil für Patientinnen mit SLE, da es bei einem Schub genauso verwendet werden kann wie von Patientinnen mit einem erhöhten Thromboserisiko. Dazu zählen Frauen mit einem thrombotischen Geschehen in der Vergangenheit und Antiphospholipid-Antikörper-Nachweis mit und ohne SLE. Außerdem vermindert das abgegebene Hormon (Levonorgestrel) die Stärke der Menstruationsblutung. Dabei ist an antikoagulierte Patientinnen zu denken. Zusätzlich ist es eine Langzeitverhütungsmethode und hat keine negativen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Wenn Patientinnen kein IUD

wollen, jedoch eine hohes Thromboserisiko und/oder Schubarate aufweisen, wird die Kontrazeption mit einer reinen Gestagen-Pille empfohlen. Die Verhütungsspritze mit einem Depot von Medroxyprogesteronacetat ist für die Langzeitverhütung nicht gedacht, da sie den Knochenstoffwechsel negativ beeinflusst und deshalb nicht für Patientinnen mit Osteoporose oder einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden geeignet ist. Als letzte mögliche Variante wäre eine Barrieremethode, wie Kondome, geeignet (68).

In den darunterliegenden Tabellen 2 und 3 werden die möglichen Kontrazeptionsmethoden von SLE- und APS-Patientinnen dargelegt (68,72):

Klinik	Cu-IUD ¹	LNG-IUD ²	DMPA ³
Aktiver SLE, ohne aPA	Sicher und effektiv	Sicher und effektiv	Osteoporoserisiko
SLE unter Immunsuppression, ohne aPA	Keine Daten bezüglich Infektionen, aber ein Hinweis auf ein niedrig erhöhtes Risiko	Keine Daten bezüglich Infektionen, aber ein Hinweis auf ein niedrig erhöhtes Risiko	Osteoporoserisiko
SLE mit renaler Schädigung, ohne aPA	Sicher und effektiv	Sicher und effektiv	Osteoporoserisiko
SLE mit aPA oder Patientinnen mit APS	Sicher und effektiv	Kein erhöhtes Thromboserisiko	Erhöhtes Thromboserisiko
SLE mit thrombotischem Geschehen in Anamnese und unter Antikoagulations-therapie	Sicher, vermehrte Menstruationsblutung als Nebenwirkung	Kein erhöhtes Thromboserisiko, verminderte Monatsblutung als Nebenwirkung	Erhöhtes Tromboserisiko
Pearl-Index*	0,6	0,2	0,2

Tabelle 2: Kontrazeptionsmethoden Teil 1 (68,72)

* „entspricht der Anzahl ungeplanter Schwangerschaften, die bei hundert Frauen im Verlauf eines Jahres trotz der Anwendung eines Verhütungsmittels eintreten“ (72). Darstellung der Einnahme unter optimalen Bedingungen.

1 Kupfer (Cu) -Intrauterinpeessar (IUD)

2 Levonorgestrel (LNG) – Gestagenhaltige Hormonspirale

1+2 Langzeitverhütungsmittel

3 Medroxyprogesteronacetat als Depot in Form einer Spritze (3-Monatsspritze)

Klinik	Mikropille ⁴	Vaginalring ⁵	Pflaster ⁶	Minipille ⁷
Aktiver SLE, ohne aPA	Keine Studien			Nicht schubverstärkend
SLE unter Immunsuppression, ohne aPA	CAVE Medikamenteninteraktionen			Nicht schubauslösend
SLE mit renaler Schädigung, ohne aPA	Drospiron (Gestagen) → Hyperkaliämie ACE-Hemmer erhöhen zusätzlich Kaliumspiegel			Nicht schubauslösend
SLE mit aPA oder nur aPA	Erhöhtes Thromboserisiko – keine Empfehlung			Kein bis niedriges Thromboserisiko
SLE mit thrombotischem Geschehen in Anamnese/unter Antikoagulationstherapie	Erhöhtes Thromboserisiko – keine Empfehlung			Kein bis niedriges Thromboserisiko
Pearl-Index*	0,2	0,3	0,3	0,3

Tabelle 3: Kontrazeptionsmethoden Teil 2 (68,72)

* „entspricht der Anzahl ungeplanter Schwangerschaften, die bei hundert Frauen im Verlauf eines Jahres trotz der Anwendung eines Verhütungsmittels eintreten“ (72). Darstellung der Einnahme unter optimalen Bedingungen.

4 Kombinationspräparat (Östrogen und Gestagen)

5 Östrogen und Gestagen

6 Östrogen und Gestagen

7 Gestagenhaltige Pille

4+7 orale Kontrazeptiva

2.2 Risiken für die Mutter

In der Schwangerschaft von SLE-Patientinnen gibt es einige Risiken, an die zu denken ist. Deshalb sollte diese gut geplant und in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Es kann während der Schwangerschaft zu erneuten Schüben, akutem Nierenversagen oder der Entwicklung einer Präeklampsie kommen. Diese Risiken werden im folgenden Abschnitt genauer betrachtet und es wird näher auf die Patientinnen eingegangen, die zusätzlich an einem APS leiden.

2.2.1 Lupusschub und Lupusnephritis

Laut Clowse et al (2007) ist das Risiko eines Schubes während der Schwangerschaft leicht erhöht, zirka 50 % der Schwangerschaften weisen eine messbar erhöhte Aktivität auf (73). Wie auch schon bei der kombinierten HRT (69) ersichtlich, kommt es eher zu einer Steigerung mild zu moderat, jedoch entwickeln um die 30 % der Patientinnen einen schweren Schub. Dieser betrifft meist die Haut, das hämatologische System oder die Gelenke. Ausschlaggebend ist dabei das Hormon Östrogen (45,73). Am wichtigsten ist der Konzeptionszeitpunkt, da ein 6-monatiges Intervall in Remission die Wahrscheinlichkeit eines Schubes um das bis zu 7-fache minimieren kann (73,74). Zu den Risikofaktoren für einen Schub in der Schwangerschaft oder postpartal zählen einerseits eine hohe Schubrate in der Vergangenheit oder schwere Schübe, klinische und/oder serologische (Hypokomplementämie und/oder hohe dsDNA-AK) Aktivität des SLE zur Zeit der Konzeption. Zusätzlich sind eine Lupusnephritis in der Vergangenheit, Erstgebärende und Absetzen von Hydroxychloroquin (HCQ) zu nennen (73,75,76).

Ein schwerer Lupusschub in der Schwangerschaft hat nicht nur Folgen für die Mutter, sondern auch für das Kind. Es führt zur Erhöhung der Abortrate, sowie der Frühgeburtlichkeit (74). Zusätzlich hat man herausgefunden, dass Patientinnen trotz hoher Glukokortikoidtherapie mit einem Schub in der Schwangerschaft mit Organbeteiligung oder einem neu-diagnostizierten Lupus eher eine Beteiligung der Niere oder des hämatologischen Systems erleiden (75). Die Raten der Aborte und der Totgeburten bei Frauen mit einer aktiven Lupusnephritis nehmen perikonzeptionell im Vergleich zu Frauen in Remission oder mit einem Schub während der Schwangerschaft deutlich zu. Deshalb empfiehlt Kong (2006) eine renale Remission von bis zu 18 Monaten vor der Konzeption, in anderen Studien ist die Rede von 6 Monaten. Doch jede anamnestisch erhobene Lupusnephritis ist mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden (73,76,77).

Laut Clowse (2007) liegt die Abortrate bei aktiver Lupusnephritis während der Schwangerschaft bei um die 45 % (36-52 %), ist diese jedoch anamnestisch bekannt und liegt zur Zeit der Schwangerschaft eine stabile renale Situation vor, verringert sich das Risiko eines Abortes um bis zu 40 % (Abortrate von 11-13 %) (73).

2.2.2 Kaiserschnitt und Frühgeburt

Die häufigste Komplikation bei SLE-Patientinnen ist die Frühgeburt (76).

„Definitionsgemäß spricht man von einer Frühgeburt, wenn eine Schwangerschaft vom Beginn der letzten Menstruationsblutung gerechnet weniger als 260 Tage (37 Wochen) dauert (78).“ Die höchste Rate wurde bei Patientinnen mit Lupusnephritis oder hoher Lupus-Aktivität nachgewiesen. Weitere Risikofaktoren sind hohe Prednisolondosen und Hypertonie. Die meisten Frühgeburten sind iatrogener Ursache bzw. aus maternaler Indikation, hauptsächlich bei Vorherrschen einer Präeklampsie (73,76,79). Laut Clowse et al (2005) waren Frühgeburten bei hoher Lupusaktivität der Mutter häufiger als bei niedriger. Geburt zwischen der 23+1. und 27+6. SSW war mit 17 % häufiger bei einer höheren Aktivität, hingegen 6 % bei niedriger Aktivität, bei Geburten zwischen der 28. und 36+6. SSW liegt der Unterschied bei 49 % zu 26 % (74).

Eudy (2017) verglich die Kaiserschnitttrate von Frauen mit Rheumatoider Arthritis und SLE. Diese war bei SLE-Patientinnen deutlich erhöht (30 % zu 48 %) (79). Laut einer Studie von Eisfeld (2017) ist es umgekehrt der Fall, rheumatisch-entzündliche Erkrankungen haben mit 46,7 % eine höhere Sectiorate als Kollagenosen mit 38,3 %, im Durchschnitt lag die Rate bei 39,1 %. In Österreich wurden 2017 29,6 % der Kinder per Kaiserschnitt geboren. Daraus kann abgeleitet werden, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der Geburtsmodus bei SLE eher ein Kaiserschnitt ist (80,81).

2.2.3 Präeklampsie

Das Risiko, eine Präeklampsie im Laufe einer Schwangerschaft zu entwickeln, ist gegenüber einer gesunden Frau um das 5-fache erhöht (74). Unter der 34. Schwangerschaftswoche spricht man von einer „early onset“ Präeklampsie, diese geht fast immer mit einer FGR einher. Bei einer „late onset“ Präeklampsie kommt es nach der 34.SSW zum Auftreten einer Präeklampsie (82). Definiert ist eine Präeklampsie als ein neu aufgetretener Hypertonus ($RR \geq 140/90$ mmHg) und eine Proteinurie (≥ 300 mg in 24 h) nach der 20. SSW. Eine Schwangere entwickelt in 5 % der Fälle eine Präeklampsie, leidet eine Frau an SLE, geht man von bis zu 30 % aus. Bei den Risikofaktoren, die eine solche

Erkrankung entwickeln, werden SLE-typische und allgemeine unterschieden. Zu den allgemeinen gehören eine Präeklampsie und /oder Gestationsdiabetes in vorangegangenen Schwangerschaften, chronischer Hypertonus, APS, ein BMI über 30, sowie Nullipara und Präeklampsie in der Familienanamnese. Bei SLE-Patientinnen gehören eine aktive oder anamnestische Lupusnephritis, Thrombozytopenie sowie eine Hypokomplementämie zu den zusätzlichen Risikofaktoren (76,83,84). Die maternalen und fetalen Folgen einer Präeklampsie können Insulte sowie Frühgeburt oder FGR des Kindes sein oder es kann für die Mutter und das Kind sogar tödlich enden. Eine Komplikation ist die Entwicklung einer Eklampsie, dabei kommt es bei der Mutter zu Grand-mal-Anfällen. Die einzig kausale Therapie ist die Entbindung des Kindes, am wichtigsten ist die Entfernung der Plazenta, da angenommen wird, dass die dahintersteckende Pathophysiologie eine vaskuläre Dysfunktion der Plazenta ist. Eine seltene, aber schwerwiegende mögliche Weiterentwicklung ist die Entstehung eines HELLP-Syndroms. Dabei kommt es zu einer Thrombozytopenie, einer Hämolyse und einem Anstieg der Leberenzyme und zu Komplikationen, wie beispielsweise akuten NINS, Lungenödem oder einer DIC (73,84,85).

Präventiv wird in der Literatur eine niedrig dosierte ASS-Therapie häufig vorgeschlagen. In der Normalbevölkerung ist die Risikoreduktion mit 10 % sehr gering, bei Hochrisikogruppen die NNT (Number needed to treat) mit 40-60 auch relativ hoch. Steegers empfiehlt demnach eine individuelle Entscheidung hinsichtlich der Risikofaktoren der Patientin und der Anamnese (84,86). Eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (2017) untersuchte Hochrisikopatientinnen mit Einlingsschwangerschaften unter der Gabe von 150 mg/Tag ASS, dies wurde zwischen der 11.-14. SSW und der 36. SSW verabreicht und es wurde untersucht, wie sich die Gabe auf die Entwicklung einer „early-onset“ Präeklampsie auswirkte. Dabei wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine geringere Inzidenz festgestellt (87). Nutritiv wird keine Prävention mittels natriumarmer Ernährung oder der Gabe von Selen, Calcium und sonstigen Supplementen empfohlen (84).

2.2.3.1 Unterscheidung Präeklampsie und Lupusnephritis

Lupusnephritis kann durch die Entwicklung einer Proteinurie, Thrombozytopenie, Hypertonie und Abnahme der GFR einer Präeklampsie klinisch sehr ähneln. Es kann auch ein gleichzeitiges Auftreten beider Erkrankungen der Fall sein, dies verkompliziert die Diagnose erheblich. Die Unterscheidung ist aufgrund der Therapie notwendig. Die

Nierenbiopsie wäre eine Möglichkeit zu Unterscheidung, aufgrund Komplikationen wird dies jedoch in der Schwangerschaft selten angewendet. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und placental-growth-factor (PlGF) sind zwei wichtige Marker in der Diagnostik der Präeklampsie. Durch die Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio kann man eine Lupusnephritis ausschließen. Denn ist der Quotient über 85 unter der 34. SSW und über 110 darüber, besteht ein hohes Risiko einer Präeklampsie. Laborchemisch gibt es weitere Hinweise, die bei der Diagnostik eine Hilfe sein können (76,86,88):

Lupusnephritis	Präeklampsie
Proteinurie und/oder Urinsedimente (Harnzylinder*, Erythrozyten und Leukozyten)	Nur Proteinurie
Hypokomplementämie, Anstieg der dsDNA-AK → Zeichen für einen Schub	Komplementfaktoren meist im Normalbereich oder vermindert
Thrombozytopenie tritt gerne mit aPA, TTP oder Autoimmunthrombozytopenie auf, dies verkompliziert die Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen	Leberenzym- und Harnsäureanstieg, sowie Thrombozytopenie, letzteres typisch bei einer Präeklampsie
Vor der 20. SSW	Nach der 20. SSW

Tabelle 4: Unterscheidung Lupusnephritis und Präeklampsie (76,86)

*Harnzylinder: Ausgefälltes Tamm-Horsfall-Protein aus den Nierentubuli (89)

2.2.4 Patientinnen mit zusätzlichem APS

Antiphospholipid-Antikörper werden in drei Untergruppen unterteilt, Cardiolipin-AK (aCL), Lupus antikoagulans (LA) und β 2-Glykoprotein-I-AK ($\alpha\beta$ 2Gp1). Die wichtigste Erkrankung ist das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS). Diese Antikörper sind aber auch bei Kollagenosen wie SLE zu finden. Die beiden Krankheiten treten in 1/3 der Fälle zusammen auf, dann spricht man vom sekundären APS. Weiters kann man sie bei Infektionen, wie Syphilis oder HIV und unter Einnahme von gewissen Medikamenten, Hydralazin beispielsweise, nachweisen. Auch bei gesunden Personen kann man mit bis zu 5 % aPA nachweisen. Diese Antikörper sind gegen Phospholipide oder deren Cofaktoren gerichtet, die wiederum sind ein wichtiger Bestandteil der Homöostase. Die Autoimmunerkrankung führt bei einigen Personen mit den genannten Antikörpern zu Gerinnungsstörungen. Häufig entwickeln sich Thrombosen im arteriellen und venösen

System, weiters tritt oft als Erstmanifestation eine Thrombozytopenie auf. Beim Auftreten einer Thrombozytopenie ist differentialdiagnostisch während der Schwangerschaft an eine Präeklampsie zu denken. Die Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio kann dabei hilfreich sein. Eine der gefürchtetsten Komplikation bei Frauen im gebärfähigen Alter ist der Abort. Grund dafür sind Mikroinfarkte der Plazenta und die damit einhergehende Minderversorgung des Fötus sowie inflammatorische Prozesse. Die genaue Pathogenese ist noch nicht erforscht (21,82,90–92).

Die Klinik manifestiert sich in fünf unterschiedlichen Formen (82,93):

1. Serologische Positivität ohne Symptome
2. Schwangerschaftskomplikation
3. Thrombosen
4. Katastrophales APS (CAPS) – Dieses ist dadurch gekennzeichnet, dass mindestens drei Organe betroffen sind und es sich innerhalb einer Woche entwickelt. Laborchemisch müssen aPA und histopathologisch mindestens in einem Organ Verschlüsse von kleinen Gefäßen nachgewiesen werden. Diese Form geht mit einer hohen Mortalität einher, tritt jedoch nur bei unter 1 % der APS-Patientinnen auf.
5. Atypische Manifestationen, wie Livedo reticularis, hämolytische Anämie, Beteiligung der Herzklappen und der Niere, kognitive Dysfunktion, Thrombozytopenie und Hautulzera (82,93).

Klassifiziert wird das APS nach den Sydneykriterien (2006). Dabei ist für die Diagnose ein klinisches und ein serologisches Kriterium notwendig. Arterielle, venöse Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen, wie Spätabort oder intrauteriner Fruchttod nach der 10. SSW bei normaler Kindesentwicklung bei einem Fötus > 500 g, eine oder mehrere Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz und drei oder mehr Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen zählen zu den klinischen Kriterien. Der serologische Nachweis, der drei oben genannten AK, ist erst zu werten, wenn der Test im Abstand von 3 Monaten 2x positiv war (82,93).

Unabhängige Risikofaktoren für Fehlgeburten sind das Vorhandensein von Lupus antikoagulans, eine Tripel-Positivität (Nachweis der drei oben genannten AK), Thrombosen in der Anamnese oder Vorliegen eines sekundären APS. Hingegen haben SLE-Patientinnen ohne sekundäres APS, sprich nur vorhandene aPA, aber keine Klinik,

kein erhöhtes Fehlgeburtenrisiko (94–96). Bei SLE mit zusätzlichen Antiphospholipid-Antikörpern steigt die prozentuelle Häufigkeit, eine Thrombose zu entwickeln, von 18 % auf rund 40 %. Je nachdem welche Antikörper nachgewiesen wurden, schwankt der Betrag (97). Für das Thrombose- und Fehlgeburtsrisiko bei APS-Patientinnen gibt es den sogenannten Global APS Score (GAPSS). Dieser beinhaltet kardiovaskuläre Risikofaktoren und unterschiedliche aPA. In der ursprünglichen Studie mit 211 SLE-Patientinnen hatte der Wert 10 die genaueste diagnostische Aussagekraft. Insgesamt sind 16 Punkte zu vergeben: Hyperlipidämie (3 Punkte), arterieller Hypertonus (1 Punkt), aCL (5 Punkte), LA (4 Punkte), aPS/PT-AK (3 Punkte). Aber ob es zu einer Integration in den Klinikalltag kommt, hängt von noch fehlenden Studien ab (98,99).

2.3 Risiken für das Kind

Die Hauptkomplikationen, an der Kinder von an SLE erkrankten Müttern leiden, sind das neonatale Lupussyndrom und der fetale AV-Block. Wie schon oben erwähnt, kommt es durch Risikofaktoren der Mutter, wie die Präeklampsie, APS und einen Schub der Lupuserkrankung, zu einem schlechteren fetalen Outcome. Einerseits kann es zu Fehlgeburten kommen oder durch die Gefährdung des Kindes und/oder der Mutter zu einer verfrühten Einleitung der Geburt, andererseits entwickelt sich durch das Entstehen einer Präeklampsie eine intrauterine Wachstumsverminderung des Ungeborenen. Im folgenden Kapitel werden die fetalen Komplikationen genauer beleuchtet. Auf die Themen Abort/Fehlgeburt und Frühgeburt wurde im Kapitel „Risiken der Mutter“ genauer eingegangen, darum wird dies in dem Abschnitt vernachlässigt. Im Vordergrund stehen die intrauterine Wachstumsverminderung, der fetale AV-Block und das neonatale Lupussyndrom.

2.3.1 Fetale Wachstumsrestriktion und vermindertes Geburtsgewicht

Vermindertem Wachstum des Fötus hat in der Normalbevölkerung eine Inzidenz von 10 %, jedoch ist nicht immer eine pathologische Ursache dahinter zu finden. Wichtig ist die Unterscheidung von FGR und SGA, letzteres hat keinen pathologischen Hintergrund. Definitionsgemäß spricht man von SGA bei Neugeborenen, die sich unter der 10. Gewichts-Perzentile befinden. Von einer schweren SGA spricht man unter der 3. Perzentile, diese geht mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität einher (100–102). Bei einer FGR wird die eigentliche Größe aufgrund einer Pathologie nicht erreicht. Wichtig ist zusätzlich zum nicht perzentilengerechten Wachstum eine pathologische Dopplersonographie der Arteriae uterinae oder der Ateria umbilicalis oder die Entwicklung eines Oligohydramnions. Im Allgemeinen sind in der Literatur unterschiedliche Definitionen zu finden, sowie der Gebrauch dieser zwei Begriffe als Synonym (102,103).

Bei SLE-Patientinnen beträgt die Häufigkeit von SGA-Neugeborenen bis zu 35 %. Risikofaktoren bei diesen Patientinnen stellen Präeklampsie, Hypertonie, aPA, Glukokortikoidtherapie und eine Hypokomplementämie dar. An sich geht FGR mit einer erhöhten prä-, peri- und postnatalen Mortalität sowie mit erhöhter Frühgeburtslichkeit und einer häufigeren Entwicklung einer Zerebralparese einher, deshalb ist es notwendig, das Wachstum während der Schwangerschaft zu überwachen. Außerdem hat eine FGR in der

Schwangerschaft Folgen im Erwachsenenalter. Diese Personen neigen häufiger dazu Diabetes mellitus Typ-2, Bluthochdruck und Adipositas zu entwickeln (73,100,101,104,105).

2.3.2 Neonatales Lupussyndrom

Der neonatale Lupus ist eine multifaktoriell bedingte Autoimmunerkrankung des Kindes, die sich hauptsächlich durch die diaplazentäre Übertragung von maternalen Ro- und /oder La-AK entwickelt. Die Mütter mit diesen Antikörpern sind laut einer Studie von Wisuthsarewong et al (2011) zu 65 % asymptomatisch, die restlichen 35 % leiden an einer Autoimmunerkrankung, wie beispielsweise SLE. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit NL auf die Welt kommt, liegt bei 1:20.000 (31,106). Jaeggi et al (2010) finden in einer Studie heraus, dass die Höhe des Titers der Antikörper ausschlaggebend ist. Außerdem wiesen sie nach, dass La-AK häufiger mit einer Manifestation der Haut assoziiert sind und Ro-AK mit jenen des Herzens (107).

Diese oben genannten ENA-Antikörper bilden Antigen-Antikörperkomplexe mit apoptotischen Antigenen, die durch physiologische Prozesse in der Entwicklung des Kindes entstehen. Durch die Phagozytose der Immunkomplexe werden entzündliche Prozesse ausgelöst und diese führen wiederum zur Schädigung des Gewebes. Beim weiblichen Geschlecht tritt häufiger eine irreversible Erkrankung des Herzens auf, das männliche Geschlecht entwickelt eher eine reversible Beteiligung der Haut, die sich sehr variabel präsentiert. Zu den weiteren Ursachen zählen anti-U1-RNP-AK, die in Abwesenheit der ENA-AK zu kutanen NL führen können, jedoch zu keiner Manifestation des Herzens. Außerdem wurde eine genetische Prädisposition gefunden, diese betrifft die HLA Allele DQB1*02 und 03 (31,108).

Die kutane Form des NL ist in ihrer Erscheinung sehr variabel. Die häufigste Variante präsentiert sich als konfluierendes, schuppendes, periorbitales Erythem, auch Eulen- oder Waschbäraugen genannt. Klinisch und histologisch ähnelt das Bild dem SCLE. Weitere mögliche Präsentationen sind flach erhabene, erythematöse Plaques mit zentraler Vesikelbildung oder anuläre Erytheme, die weder eine Schuppung noch eine Infiltration aufweisen. Schwieriger zu diagnostizieren sind Formen, die anderen Dermatosen ähneln wie dem seborrhoischen Ekzem oder einer Mykose. Die Hautveränderungen treten meist ein Monat postpartal auf und verschwinden innerhalb der nächsten 6-8 Monate. Eine Behandlung mit topischen Glukokordikoiden ist selten notwendig, jedoch sollte das

Sonnenlicht gemieden werden, da dies die Symptomatik verschlimmert. In einem Viertel der Fälle bleiben Veränderungen, wie Teleangiektasien, Depigmentierung bis zur Narbenbildung und Hautatrophie, zurück (31,109).

Nach einem halben Jahr sind die mütterlichen Antikörper im Blut nicht mehr nachweisbar, die transienten Symptome im hepatobiliären, hämatologischen und kutanen System entwickeln sich in dieser Zeit auch zurück (31,94,109). Im hepatobiliären System kann es zu einer Hepatosplenomegalie, einer vorübergehenden Cholestase mit Hyperbilirubinämie oder Anstieg der Leberenzyme kommen. Selten entwickeln die Kinder im Mutterleib oder postnatal ein akutes Leberversagen. Die Zytopenie, häufig die Erythrozyten (Anämie) oder Thrombozyten (Thrombozytopenie) betreffend, seltener zeigt sich dies in einer Neutropenie oder aplastische Anämie, ist meist asymptomatisch und selbstlimitierend. Selten ist die Gabe von Transfusionen oder Immunglobulinen induziert.

Kinder mit NL weisen häufiger eine Lernbehinderung, Ticstörungen oder ADHS auf. Weitere Manifestationen betreffen die Lunge, Niere, das endokrine, neurologische oder muskuloskeletale System (31,108,109).

2.3.3 Fetal AV-Block/Kongenitaler Herzblock (CHB)

Die Prävalenz bei Ro-Antikörper positiven Müttern, ein Kind mit einem CHB zur Welt zu bringen, liegt bei bis zu 2 %. Hat die Frau schon ein Kind mit einer solchen Erkrankung, steigt das Risiko für folgende Kinder auf bis zu 19 % (109,110). Bei der Entstehung des AV-Blockes kommt es wie oben beschrieben zu einer Entzündung. Das dabei betroffene Gewebe, der AV-Knoten und der umliegende Bereich, kann dadurch geschädigt werden oder fibrosieren. Zusätzlich hemmen die Ro- und La-AK die Calciumkanäle vom L-Typ des Herzens, die wichtig für die Weiterleitung des Aktionspotenzials im AV-Knoten sind. Dieser Knoten ist verantwortlich für die Erregungsüberleitung vom Atrium zum Ventrikel. Durch die Beeinträchtigung der Weiterleitung entwickelt sich meist zwischen der 18. und 25. SSW ein AV-Block beim Kind. Unterschieden werden dabei drei Grade. Der zweite und dritte Grad (kompletter AV-Block) gehen mit einer Bradykardie einher, der erste nicht (31,108). Da die Mortalität (19 %) und Morbidität erhöht sind, ist ein rechtzeitiges Erkennen der Erkrankung wichtig. Frauen mit positiven Ro- und/oder La-AK sollten laut Buyon (2004) zwischen der 16. und 24. SSW regelmäßig ein fetales Echokardiogramm durchführen lassen (31,111,112).

Fischer-Betz und Specker (2016) geben folgende Empfehlung ab (94):

- bei erstgraviden Ro- und/oder La-AK positiven Frauen soll zwischen der 16. und 32. SSW alle 2 Wochen ein Bradykardiescreening durchgeführt werden. Dies wird mit einem Ultraschallgerät im Vierkammernblick durchgeführt (94,113). Bradykardie (< 110 Schläge/Minute) ist vorübergehend bis max. 20 Sekunden im 2. Trimester möglich, eine dauerhafte Bradykardie hingegen sollte mittels fetaler Echokardiographie genauer abgeklärt werden (113).
- Bei Müttern eines Kindes mit CHB wird von der 16. bis zur 26. SSW wöchentlich eine fetale Echokardiographie durchgeführt und bis zur 32. SSW nur mehr alle zwei Wochen. Für ausreichend halten die Autoren den Nachweis im M-Modus von einer Atrium-Ventrikel-Funktion mit einer Frequenz im Normbereich (94).

Zu weiteren Manifestationen des Herzens neben dem AV-Block zählen elektrophysiologische Veränderungen, wie die transiente Sinusbradykardie, verlängertes QT-Intervall, junctionale oder ventrikuläre Tachykardie sowie Vorhofflattern, aber auch Ventrikelseptumdefekte, Myokarditis, Erkrankungen der Herzklappen und Aortendilatation können vorkommen. Bei Letzterem wurde eine spätere Dissektion jedoch noch nie dokumentiert. Selten entwickeln Kinder eine Herzinsuffizienz aufgrund einer endokardialen Fibroelastose (EFE). Diese tritt laut Studien von Jaeggi (2002) und Nield (2002) im Zusammenhang mit einem AV-Block oder in Anwesenheit mütterlicher Ro- und La-Antikörper auf (31,108,110,114).

2.3.3.1 Prä- und postnatale Behandlung des AV-Blocks

Präventiv wird keine Behandlung von Ro-Antikörper-positiven Schwangeren durchgeführt. Wird anamnestisch jedoch ein Abort oder ein Kind mit CHB bei einer Frau erhoben, wird eine Therapie mit Hydroxychloroquin spätestens ab der 6. SSW empfohlen, dadurch erhofft man ein Rezidiv zu vermeiden (94).

Da ein Fortschreiten oder eine Persistenz des AV-Block 1. Grades selten vorkommt, wird in einigen Zentren die watch-and-wait-Methode, sprich die Durchführung von regelmäßigen Ultraschallkontrollen, bevorzugt. Andere hingegen empfehlen eine Therapie mit plazentagängigen Glukokortikoiden, wie Betamethason oder Dexamethason, da dies zu einer Regression führen kann. Während der Behandlung wird wöchentlich eine Echokardiographie durchgeführt. Bleibt der Block stabil oder bildet sich komplett zurück,

ist die Einnahme bis zur 26. SSW vorgesehen. Verschlechtert dieser sich zu einem kompletten Block, wird die Medikation hingegen abgesetzt, da dies für ein schlechtes Ansprechen der Therapie steht und somit das Risiko der Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen überwiegt. Beim AV-Block 2. Grades ist ein Übergehen in einen irreversiblen AV-Block 3. Grades häufig, jedoch eine spontane Rückbildung in einen Sinusrhythmus ist auch ohne Therapie nicht ausgeschlossen. Beim AV-Block 2. Grades geht man von einer Entzündungsphase aus, die noch zu keiner Fibrosierung des AV-Knoten geführt hat und somit gut mit Glukokortikoiden aufgrund der antientzündlichen Wirkung behandelt werden kann. Meist wird die Therapie unter echokardiographischen Kontrollen bis zum Ende der Schwangerschaft beibehalten. Beim AV-Block 3. Grades wird eine Therapie nur empfohlen, wenn zusätzlich eine Myokarditis oder eine endokardiale Fibroelastose vorhanden ist (94,108,111).

Postpartal wird bei allen Kindern von Ro-Antikörper und /oder La-Antikörper positiven Müttern ein EKG durchgeführt. Liegt nach der Geburt ein AV-Block 1. oder 2. Grades vor, wenn auch nur in transienter Form, sollte dies aufgrund des Risikos einer Progredienz regelmäßig kontrolliert werden. Kindern mit kompletten Blockbild wird häufig innerhalb des 1. Lebensjahres ein Schrittmacher implantiert, nach 10 Jahren Follow-up benötigten 70 % einen (31,94,108,110,112).

2.3.4 Prognose des neonatalen Lupussyndroms

Der Outcome hängt stark von der Manifestation des NL ab. CHB geht nicht nur mit einer erhöhten Mortalität (19 %) einher, sondern auch das Risiko für Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Kollagenosen ist erhöht. EFE weist eine Mortalität von 51 % auf, diese steigt auf 100 %, wenn zusätzlich noch eine Kardiomyopathie vorhanden ist (110,112,115).

Allgemein ist zu sagen, dass Kinder, vor allem männliche, von Müttern mit SLE (Ro-Antikörper) oder aPA-positiven Frauen häufiger an Lernbehinderungen leiden, wobei der IQ im Normalbereich liegt, sowie an ADS. Zu negativen Auswirkungen auf das Kind kommt es einerseits durch die Therapie der Mutter, die maternalen Antikörper und durch die einhergehende Frühgeburtlichkeit der Kinder, andererseits spielen die Umwelt und die Genetik auch eine wichtige Rolle. (115).

Die betroffenen Kinder entwickeln häufiger allergisches Asthma und nicht-rheumatische Autoimmunerkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 1 und Morbus Crohn. Jedoch haben sie kein erhöhtes Risiko für einen SLE (109,115).

2.4 Management und Medikation während der Schwangerschaft und im Puerperium

Eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen*innen und Rheumatologen*innen und eine Planung von sogenannten Risikoschwangerschaften gehen mit einem besseren Outcome der Mutter und des Kindes einher (116). Im den folgenden Unterkapiteln geht es einerseits um die Planung der Schwangerschaft und das prä- und postpartale Management, andererseits um die begleitenden Therapiemöglichkeiten.

2.4.1 Risikostratifizierung und Kontraindikationen der Schwangerschaft

Die Risikostratifizierung beinhaltet ein Erheben einer ausführlichen Anamnese. Zu berücksichtigen sind der Schubverlauf des SLE, eingenommene Medikation im Verlauf, Organschäden durch die Erkrankung, zusätzliche Medikation und Vorerkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus, vorangegangene Thrombosen. Weiters ist ein Labor abzunehmen (anti-Ro- und anti-La-Antikörper, anti-dsDNA, Komplement C3 und C4, aPA, sowie BB, Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte, LDH, CK und BSG/CRP) sowie eine RR-Messung und eine Analyse des Urins durchzuführen (Protein-Kreatinin-Ratio, Harnsedimente). Zu guter Letzt wird noch eine geburtshilfliche Anamnese erhoben, diese beinhaltet die Schwangerschaftsverläufe und deren Outcomes. Wichtig sind Aborte, Fehlgeburten, Frühgeburten, SGA, CHB oder andere Varianten des NL sowie mütterliche Komplikationen, wie Thrombosen, Schübe oder Präeklampsie (76,94,116).

Die Frauen werden in drei Gruppen eingeteilt (116):

1. Remissionsphase oder stabile geringe Aktivität, sowie gut eingestellte Therapie:
Hier ist eine Schwangerschaft möglich, es sollten nur die Medikamente bezüglich Kompatibilität in der Schwangerschaft und Stillzeit reevaluiert werden (116).
2. Momentaner Schub oder erst seit kurzem Diagnose SLE bekannt: Diesen Frauen werden eine effektive Verhütung sowie ein Verschieben der Schwangerschaftspläne nahegelegt. Wichtig im weiteren Verlauf ist eine gute medikamentöse Einstellung und eventuell ein Erreichen einer schubfreien Phase (116).
3. Schwere Organschäden durch SLE: In diesem Fall besteht ein sehr hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, deshalb sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden (116).

Weitere Gründe, von einer Schwangerschaft abzusehen, sind schwere Ausprägungen von SLE, wie beispielsweise eine Niereninsuffizienz 4. Grades (GFR <30ml/min), eine symptomatische pulmonale-arterielle Hypertonie, eine schwere Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung sowie eine early-onset Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom, trotz adäquater Therapie mittels ASS und Heparin. Wichtig, wie schon oben erwähnt, sind eine Remissionsphase von 6 Monaten und keine aktive Lupusnephritis oder ein thrombembolisches Ereignis in letzter Zeit. Bei einem Bedarf von über 10 mg Prednisolon sollte zur Zeit der Therapie von einer Schwangerschaft abgesehen werden (94,116).

2.4.2 Management während der Schwangerschaft

Im Verlauf der Schwangerschaft sind Kontrollen bei dem*der Gynäkologen*in und bei dem*der Rheumatologen*in sehr wichtig. Routineparameter werden in regelmäßigen Abständen kontrolliert, dazu zählt ein BB, Leber- und Nierenparameter. Bezüglich des Nachweises der Aktivität des SLE sind folgende Parameter von Relevanz: CRP, Komplementfaktoren, anti-dsDNA, Ro- und La-Antikörper (erhöhtes Risiko für CHB), sowie aPA (erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Fehl- und Todgeburt). Zusätzlich ist bei Frauen mit Lupusnephritis oder falls es einen Hinweis auf eine Proteinurie beim Harnstreifentest gibt, ein 24-h-Sammelharn durchzuführen. Die Kontrollen finden ab der 16. SSW alle 4 Wochen, ab der 28. SSW alle 2 Wochen und ab der 34. jede Woche statt. Dokumentiert werden bei jedem Besuch Schubaktivität, Symptome, die in Richtung Präeklampsie weisen, wie Kopfschmerzen oder Bluthochdruck, Harnstreifentest, kindliche Herzrate und Wachstum. Es erfolgt eine individuelle Betreuung im Team, da der Verlauf von früheren Schwangerschaftskomplikationen, wie Präeklampsie oder NL, abhängt (76,94,116). Teilweise werden noch zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, diese sind in Tabelle 5 dargestellt.

Klinik/Symptome	Zusätzliche Untersuchung
Stabile Erkrankung	Betreuung durch den*die Gynäkologen*in ausreichend
Hohe Aktivität oder erhöhtes Risiko für Komplikationen	Regelmäßige, interdisziplinäre Betreuung, häufigere Laboruntersuchungen (alle 4-8 Wochen)
St. p. Präeklampsie; Nierenbeteiligung oder arterieller Hypertonus	Häufigere Blutdruckkontrollen und Harnanalyse mittels Harnstreifentest oder 24-h-Harn
Frauen unter Glukokortikoidtherapie oder Status post Gestationsdiabetes	Überprüfung des Blutzuckers zusätzlich zum oGTT ¹ (28. SSW) in der 16. SSW.
Ro- und La-Antikörper positive Frauen	Bradykardiescreening (siehe Kapitel CHB)

Tabelle 5: Zusätzliche Untersuchungen in der Schwangerschaft (116)

1 Oraler Glukosetoleranztest

Zusätzlich zu körperlichen und laborchemischen Untersuchungen finden regelmäßige Kontrollen des Fetus mittels Sonographie statt (116). Jede Schwangere durchläuft in

Österreich drei Ultraschalluntersuchungen im Rahmen des Mutter-Kind-Passes: die erste Untersuchung findet zwischen der 8.-12. SSW statt, diese beurteilt die kindliche Entwicklung, im Laufe der zweiten Untersuchung zwischen der 18.-22. SSW wird die Fruchtwassermenge gemessen und Sitz der Plazenta und Herzaktivität werden überprüft, zwischen der 30. und 34. SSW findet eine erneute Untersuchung mittels Ultraschall statt, dabei werden die Herzaktivität, das Wachstum und die Lage des Kindes, die Fruchtwassermenge sowie der Sitz der Plazenta überprüft (117). Das Organscreening zwischen der 20. und 22. SSW ist in Österreich nicht verpflichtend und wird nur in seltenen Fällen von der Krankenversicherung gezahlt. Vor allem Frauen mit Risikoschwangerschaften wird dazu geraten (118).

Wichtig für SLE-Patientinnen ist die Untersuchung der Arteria uterina mittels Doppler, diese gibt Hinweise bezüglich Präeklampsie und FGR des Kindes. Bei Patientinnen mit einer hohen Aktivität der Erkrankung und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf wird ein Ultraschall zwischen der 26. – 28. SSW und zwischen der 34. – 36. SSW empfohlen. Sollte es zu Auffälligkeiten beim Kind kommen, wie vermindertem Wachstum oder Bildung eines Oliogohydramnion, werden alle 2-4 Wochen Sonographien und wöchentlich eine Bestimmung der Fruchtwassermenge und eine Doppleruntersuchung der Gefäße durchgeführt. Da um die 40% Spontanschwangerschaften vorliegen, ist das Einbeziehen der Medikation bezüglich Teratogenität von Relevanz, aber auch aufgrund der dadurch entstehenden Fehlbildungen ist ein Organscreening ratsam. Invasive Pränataldiagnostik ist routinemäßig nicht vorgesehen (116).

2.4.3 Medikation

Laut Knight und Nelson-Piercy (116) sollten alle SLE-Patientinnen in der Schwangerschaft ab der 12. Woche 75 mg ASS zur Präeklampsieprophylaxe einnehmen. Besteht ein erhöhtes Thromboserisiko wird die zusätzliche Gabe von niedermolekularem Heparin empfohlen, dies ist beispielsweise bei Patientinnen mit APS der Fall (116).

Management während und nach der Schwangerschaft von Frauen mit aPA oder APS: Ohne Klinik, nur bei serologischem Nachweis von aPA, ist laut Bustamante et al (2020) bei der ersten Schwangerschaft keine medikamentöse Therapie vorgesehen, in anderer Literatur (82,92,119) wird aber die Gabe von 100 mg/d ASS empfohlen. Werden jedoch drei oder mehr Aborte unter der 10. SSW anamnestisch erhoben, ist eine Therapie mit 100mg/d ASS

und prophylaktisch dosiertem, niedermolekularem Heparin (Enoxaparin 40mg/24h) induziert. Beim serologischen Nachweis von aPA und zusätzlich ein oder mehreren Aborten nach der 10. SSW oder vorangegangenen Frühgeburten (< 34. SSW) bei Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz erfordern eine Therapie mit 100mg/d ASS und prophylaktisch dosiertem, niedermolekularem Heparin (Enoxaparin 40mg/24h). ASS sollte vor der Konzeption und ASS und NMH 6-12 Wochen nach der Geburt eingenommen werden. Frauen mit aPA und einer Klinik in Form von arteriellen oder venösen Thrombosen bekommen vor der Konzeption ASS und therapeutisch dosiertes, niedermolekulares Heparin (Enoxaparin 1mg/kg KG/12h), nach der Geburt wird die Therapie auf Warfarin umgestellt (Ziel-INR: 2-3). Ist Heparin aufgrund einer vorangegangenen HIT kontraindiziert, kann Fondaparinux oder Danaparoid gegeben werden (82,92,93,119).

2.4.3.1 Antirheumatische Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

Die nachfolgenden Medikamente werden in drei Gruppen eingeteilt: Die Gabe von Medikamenten aus Gruppe 1 (grün) ist zur Schubprophylaxe und Behandlung einer aktiven Phase sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit möglich. Gruppe 2 (gelb) beinhaltet Medikamente, die aufgrund fehlender Datenlage oder Einschränkungen in Dosis und Dauer mit Vorsicht in der Schwangerschaft zu geben sind. Die letzte Gruppe (rot) ist absolut kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit (76,116). In der folgenden Tabelle sind häufig verwendete Medikamente und ihre Zulassung für Schwangerschaft und Stillzeit aufgelistet (76,94,116,120).

Medikation	Wirkung	Auswirkungen auf Mutter/Kind
Aspirin 75-100mg	Reduziert durch Hemmung der Plättchenaggregation das Risiko einer Präeklampsie und dient bei APS der Abortprophylaxe.	Kein erhöhtes Blutungsrisiko der Mutter und keine teratogene Wirkung; erhöht die Fertilität bei SLE und APS.
Heparin (UFH und NMH)	Verstärkt die Wirkung vom körpereigenen Hemmstoff der Blutgerinnung (Antithrombin).	Heparine haben keine teratogene Wirkung. UFH: monatelanger Gebrauch führt zur Osteoporose, nur bei NINS empfohlen. NMH: mögliche Entwicklung einer HIT Typ II (Thrombozytenzahlen zu Beginn kontrollieren), Blutungsereignisse und allergische Reaktionen der Haut.

HCQ (Antimalariamittel)	Reduziert das Risiko eines CHBs, vermindert die Schubrate, die benötigte Glukokortikoiddosis und das Thromboserisiko bei Fortsetzen der Therapie in der Schwangerschaft.	Keine Auswirkungen, obwohl es plazentagängig ist und bis zu 2% der Dosis in die Muttermilch übergeht.
NSAR	Gabe bis zur 32. SSW möglich, außer Diclofenac (Oligohydramnion); Einnahme von Ibuprofen während der Stillzeit möglich. Hat eine antiinflammatorische, analgetische Wirkung und hemmt die Thrombozytenaggregation.	Verzögert den Eisprung; vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und Entwicklung einer pulmonalen Hypertension beim Kind. Verschlechterung der Niere und der Hypertension der Mutter ist möglich.
Glukokortikoide	Prednisolon < 10 mg/d, wird zu 88% von Enzymen der Plazenta abgebaut, kann zur Behandlung von Schüben in der SS eingesetzt werden. Beta- und Dexamethason geringerer Abbau durch Enzyme → Gabe bei AV-Block 2. Grades oder für die Lungenreife. Gabe in Stillzeit möglich, Abstand von 4 h.	Risiko für Diabetes, Hypertension, Präeklampsie, Osteoporose und Infektionen der Mutter erhöht, sowie vorzeitiger Blasensprung. Prophylaxe der Osteoporose mit Calcium und Vitamin D3. Nebenniereninsuffizienz und FGR des Kindes möglich.
Azathioprin	Max. 2mg/kg/d Ein Antimetabolit, der in 6-MP (aktiver Metabolit) abgebaut wird, der Fetus kann AZA, da das Enzym fehlt, nicht in aktiven Metaboliten abbauen. Gabe in der Stillzeit möglich.	Kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, Einfluss auf Hämatopoese (Neutropenie) des Kindes in Stillzeit möglich und häufiger Frühgeburten.
Antihypertensiva	Alpha-Methyldopa ¹ , Metoprolol ² sowie Nifedipin ³ können in der SS zur Senkung des Blutdrucks verabreicht werden (Mittel der Wahl). ACE-Hemmer ⁴ und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sind kontraindiziert.	ACE-Hemmer (z.B. Ramipril ³) führt nach der 20. SSW zu Fetopathien, dies kann bis zum Tod führen, es sollte aber auch im 1. Trimenon nicht eingesetzt werden. Captopril weist den geringsten Übergang in die Muttermilch auf.
Cyclosporin	Bei transplantierten Patientinnen und zur Behandlung einer schweren Lupusnephritis einsetzbar. Wenn vor der SS mit dem Medikament behandelt wird, unbedingt weiterhin einnehmen.	In SS nur minimal nötige Dosis, in Stillzeit erlaubt. Kontrolle des Blutdrucks und der GFR notwendig.
Tacrolimus	Zur Behandlung einer Lupusnephritis oder als alternative Schubbehandlung einsetzbar.	In SS und Stillzeit anwendbar, jedoch Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht möglich.

Mycophenolat-mofetil (MMF)	1 ½ Monate vor der Konzeption absetzen. Umstellen auf Azathioprin oder Tracolumus.	Führt zur Mycophenolat-Embriopathie (tracheoösophageale Atresie, Mundspaltbildung und Ohrfehlbildungen), und hat eine abortive Wirkung; in der Stillzeit nicht empfohlen, da zu wenig Daten vorhanden.
Methotrexat (MTX)	3 Monate vor der Konzeption absetzen, danach weiterhin Folsäure substituieren - 5mg/d.	Weist eine teratogene und abortive Wirkung auf, führt zu Neuralrohrdefekten, Skelett- und Schädelanomalien; in der Stillzeit nicht empfohlen, da zu wenig Daten vorhanden.
Cyclophosphamid	3 Monate vor der Konzeption absetzen; Bei schweren Schüben, bei denen andere Therapien versagen, ist die Gabe im 2. und 3. Trimenon möglich.	Kann zur ovariellen Insuffizienz (siehe Kapitel „Fruchtbarkeit und Kontrazeption“) führen; hat eine teratogene und abortive Wirkung; in der Stillzeit nicht empfohlen, da zu wenig Daten vorhanden (Neutropenie und Schädigung des Knochenmarks wurden dokumentiert).
Cumarin-Derivate (Vitamin K – Antagonisten)	Dient der Antikoagulation, umstellen auf ein Heparin in therapeutischer Dosis empfohlen.	Führt zur Cumarin-Embryopathie (Skelettanomalien, Herzfehlbildungen, Nierenagenesie, Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung), zu fetalen Hirnblutungen in der fortgeschrittenen Schwangerschaft und hat eine abortive Wirkung. Während dem Stillen erlaubt.
Leflunomid (Pyrimidinsynthese-Hemmer)	Metabolite sind nach Absetzen für 2 Jahre im Blut nachweisbar. Darum wird bei Kinderwunsch ein Auswaschverfahren mit Aktivkohle und Cholestyramin empfohlen.	In der gesamten SS, sowie in der Stillzeit kontraindiziert. Weist eine teratogene Wirkung in Tierversuchen auf. Sicherer Spiegel nach Auswaschung: unter 0,02 mg/L

Tabelle 6: Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit (76,94,116,120)

- 1 (121)
- 2 (122)
- 3 (123)
- 4 (124)

2.4.3.2 Therapie eines Schubes während der Schwangerschaft

Die jeweilige Medikation hängt von dem betroffenen Organ ab. Bei Gelenksschmerzen werden NSAR gerne eingesetzt. Hydroxychloroquin hat zusätzlich zur Therapie bei Haut- und Gelenksmanifestationen einen Vorteil, denn es vermindert das Schubrisiko von Lupuspatientinnen während der Schwangerschaft. Hinweise für eine nicht ausreichende Therapie mit HCQ sind vermindertes Albumin im Serum und Hämoglobin im Blut sowie Fieber der Patientin. Um eine Schädigung des Fötus zu verhindern, wird eine Therapie mit Glukokortikoiden gestartet. Prednisolon wird gerne unter 20 mg/d bei milder Aktivität verabreicht, bei schwerer Aktivität wird meist eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon durchgeführt oder zusätzlich zum niedrigdosierten Prednisolon ein Azathioprin eingeleitet. Fluorierte Glukokortikoide, wie Dexa- und Betamethason, sind bei zusätzlichen fetalen Komplikationen, wie einem AV-Block 2. Grades, bevorzugt zu verwenden. Obwohl Cyclosporin nephrotoxisch ist, kann es bei einer Nierenbeteiligung in der Schwangerschaft gegeben werden. Als letztmögliche Therapie bei schweren Schüben und Gefährdung des Kindes wird Cyclophosphamid eingesetzt. Tritt ein HELLP-Syndrom auf, sollte das Kind ab der 27. SSW innerhalb von 48 h entbunden werden. Bis zur 34. SSW wäre eine Glukokortikoidgabe zur Lungenreife des Fötus induziert. Diese besteht aus zwei Mal 12 mg Betamethason innerhalb von 24 Stunden. Zusätzlich erhöhen Glukokortikoide die Zahl der Thrombozyten der Mutter, vermindern jedoch nicht ihre Morbidität. Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung einer Thrombozytopenie stellt die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen dar (65,73,125).

2.4.4 Postpartale Kontrollen und Stillzeit

Zum postpartalen Schubrisiko gibt es unterschiedliche Studienergebnisse, Baer et al. (2011) verglichen sieben prospektive Studien. Bei dreien resultierte ein erhöhtes Schubrisiko in der postpartalen Periode, vier wiesen keines nach. Trotzdem sind Kontrollen nach der Geburt meist nach 4-6 Wochen angesetzt, damit etwaige Symptome, die im Zuge der Erkrankung entstehen können, früh genug erkannt und behandelt werden (65,116). Fischer-Betz (2016) empfiehlt nach 6, 12 und 24 Wochen eine Kontrolle beim Rheumatologen*in bezüglich der Aktivität des SLE (94). Es wird, wie oben schon erwähnt, eine Anamnese erhoben, eine klinische Untersuchung durchgeführt sowie Blut zur laborchemischen Analyse abgenommen und der Harn untersucht (116).

Stillen hat keinen Einfluss auf eine Verschlechterung des NL, auch ist keine Progression von einem AV-Block 1. Grades beschrieben. Mütter mit einem Nachweis von Ro- und La-Antikörpern im Blut können ihre Kinder auf jeden Fall stillen. Bezüglich der Medikamente ist Stillen in den meisten Fällen erlaubt, aufzupassen ist bei MMF, MTX, Cyclophosphamid und Lefonomid (94,126). Laut Noviani et al. (2016) ist das Stillen mit MTX auch möglich, jedoch ist daran zu denken, dass sich die Studie nur auf 84 Frauen bezog, wobei 25 stillten und 3 MTX während dieser Zeit einnahmen (126).

3 Material und Methoden

Das Hauptziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist, das Outcome von Patientinnen mit Lupus erythematoses zu erläutern und darzulegen, wie häufig die oben genannten Komplikationen bei den Frauen und ihren Kindern, die in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz von 1990-2020 betreut wurden, auftreten.

Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von schlechterem neonatalen Outcome und Komplikationen im Wochenbett in den Gruppen:
 - (a) +/- Antiphospholipid-AK
 - (b) Ro- und/oder La-Positivität oder -Negativität
- Welche Komplikationen treten bei den Kindern und den Müttern auf?
- Wie oft kommt es zu einem neonatalen Lupus bzw. AV-Block?
- Wie war die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW?
- Haben Patientinnen mit Lupus erythematoses ein schlechteres Schwangerschaftsoutcome als die Allgemeinbevölkerung?

Die retrospektive Datenanalyse konnte anhand einer erhobenen Liste von Patientinnen, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in regelmäßiger Betreuung in der Spezialambulanz waren, durchgeführt werden. Insgesamt wurden im Zeitraum von 1990-2020 74 Patientinnen mit Lupus erythematoses betreut.

Die relevanten Daten bezüglich der Patientinnen, ihrer Schwangerschaften, den Geburten und den Kindern wurden über eine Recherche mit „MEDOCS“ und „PIA ViewPoint“ erhoben. Bei „MEDOCS“ handelt es sich um ein Kommunikations- und Informationsnetzwerk für das Universitätsklinikum Graz und die Krankenhäuser der KAGES (Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft). Die Informationen liegen in Form von Arztbriefen, Laborwerten und Befunden vor. „PIA ViewPoint“ ist ein geburtshilfliches Dokumentationssystem, das an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz verwendet wird. Dabei sind die Schwangerschaftsverläufe und die Geburten mit Kindsdaten und folgendem Verlauf im Wochenbett, ersichtlich. Ein Ethikvotum wurde bei der Ethikkommission Graz eingereicht und am 05.03.2021 erteilt. Die EK-Nummer lautet 33-073 ex 20/21.

3.1 Patientinnenkollektiv

Im nachfolgenden Unterkapitel werden die Einschluss- und Ausschlusskriterien näher erläutert, Charakteristika der Patientinnen sowie für die Studie relevante Antikörper dargelegt.

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren, die an einer Form von Lupus erythematodes, ob aktiv oder inaktiv, leiden und entweder Aborte bzw. Fehlgeburten und/oder Geburten mit und ohne Komplikationen, wie zum Beispiel Präeklampsie, Hypertonie, transfusionspflichtige Anämie, schwere Infektionen und Antiphospholipid- Syndrom, aufwiesen. Die Diagnostik des Lupus erythematodes findet anhand der Klinik, des Labors sowie wenn nötig durch Befunde weiterer Untersuchungen, wie beispielsweise einer Biopsie der Niere statt.

Anschließend erfolgte eine Zusammenfassung der erhobenen Daten aller bekannten Patientinnen in einer Excel-Tabelle. Die Datenerhebung erfolgte in einem Raum am Universitätsklinikum Graz mit einem dafür vorgesehenen und zugangsbeschränkten Computer. Die erhobene Tabelle wurde zusätzlich durch ein Kennwort gesichert und die Frauen wurden pseudonymisiert gereiht, somit ist eine Rückverfolgung der Daten ausgeschlossen. Von den 74 Patientinnen erfüllten 72 die Einschlusskriterien. Bezüglich der Schwangerschaften, wurde immer das letztgeborene Kind erhoben. Bei den Schwangerschaften davor wurde nur das Outcome erhoben, ob es zu etwaigen Komplikationen kam. Danach erfolgte die Auswertung der Daten.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen Lupus erythematodes nur eine Verdachtsdiagnose darstellte und niemals definitiv bestätigt wurde oder deren Daten nicht aussagekräftig genug waren.

3.1.3 Charakteristika

Folgenden Informationen stellen die Charakteristika der Patientinnen dar: Alter bei Geburt des letzten Kindes und BMI zu Beginn der Schwangerschaft, Ethnizität, Form des Lupus

erythematodes und Organmanifestation sowie Komorbiditäten/Risikofaktoren (Rauchen, Hashimoto, Gestationsdiabetes und Antiphospholipidsyndrom), Erkrankungsbeginn, letzter Schub, Gravidität, Anzahl vorrausgegangener Aborte, Art der Konzeption und der Blutdruck, systolisch und diastolisch zwischen der 15. Und 24. Schwangerschaftswoche. Bei den Kindern stellen das Geburtsgewicht und das Gestationsalter wichtige Charakteristika dar.

3.1.4 Antikörper

Wie oben bereits beschrieben, besteht bei Vorliegen von SS-A(Ro)- und SS-B(La)-Antikörpern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kongenitalen Herzblockes beim ungeborenen Kind. Im Rahmen der Datenerhebung wurde mithilfe der Laborberichte ein Vorliegen bei den Patientinnen ermittelt. Die Laborwerte waren dabei nicht älter als 3 Jahre. Weiters wurden zusätzliche Antikörper erhoben, welche im Zuge der Grunderkrankung vorkommen können, dazu zählen ANA (anti-dsDNA-AK und anti-Histon-AK), spezifische ANA, auch ENA genannt (anti-Sm, anti-U1 RNP, auch anti-Ro und anti-La gehören dazu) und anti-C1q-AK. Bezüglich der zusätzlichen Betrachtung der Patientinnen, ob ein APS vorhanden ist, wurde auch überprüft, ob Antiphospholipidantikörper vorhanden sind. Zu diesen gehören Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti- β 2-Glycoproteinantikörper und ein positives Lupuskoagulan. Wie bereits oben beschrieben, besteht bei der Erkrankung APS ein erhöhtes Risiko für Aborte.

3.2 Auftreten von Komplikationen

Als Komplikationen während der Schwangerschaft wurden definiert:

1. Auftreten von (habituellen) Aborten, FGR oder Frühgeburtlichkeit,
2. Auftreten einer schwerwiegenden Erkrankung der Mutter in der Schwangerschaft, wie Präeklampsie/Eklampsie oder HELLP-Syndrom, aber auch ein Schub der Grunderkrankung.

3.3 Outcome der Schwangerschaft

Die Beurteilung des Outcomes von Mutter und Kind erfolgte anhand der Parameter Gestationsalter (Einteilung in 5 Gruppen: 24.-28. SSW (0), 29.-34. SSW (1),

35.-37. SSW (2), 38.-40. SSW (3), > 40. SSW (4)), Lebendgeburt ja/nein, Geburtsmodus (vaginal, Vakuum/Forceps oder Sectio), adverse obstetric outcome, APGAR, ph-Wert des Nabelschnurblutes, Geburtsgewicht (Perzentile - < 3. Perzentile SGA-Kind), Grund für eine Entbindung vor der 37. SSW (vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitige Plazentalösung, Lupusschub mit/ohne Nierenbeteiligung, HELLP, Uterusruptur, Blutung und intrauteriner Wachstumsstillstand), neonatales Outcome (auffällig oder unauffällig), sowie Verlauf im Wochenbett (auffällig oder unauffällig), Anämie und Thrombozytopenie der Mutter und Auftreten eines AV-Blocks oder eines kongenitalen Lupus beim Kind.

3.4 Statistik

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels SPSS und wurde deskriptiv sowie induktiv durchgeführt. Angegeben wurden Häufigkeiten und für Zahlenwerte, wie beispielsweise das Geburtsgewicht erfolgte die Angabe von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung. Zum statistischen Vergleich von zwei Gruppen bezüglich des Outcomes wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.

3.4.1 Verwendete Parameter

In diesem Unterkapitel werden die Parameter, welche durch die Statistik das neonatale und maternale Outcome darstellen, dargelegt.

3.4.1.1 Mütterliche Parameter:

- Alter
- Präkonzeptioneller Body Mass Index (BMI)
- Ethnizität
- Gravidität/Parität/Aborte
- Besonderheiten in den vorangegangenen Schwangerschaften
- Nikotinabusus
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (zwischen der 15. Und 24. SSW)
- Notch-Uterinadoppler

- Konzeption (unbekannt, spontan, IVF oder Eizellenspende)

3.4.1.2 *Geburt:*

- Geburtseinleitung
- Lungenreife
- Geburtsmodus (vaginal, Forceps, Vakuumextraktion oder Sectio)
- Adverse obstetric outcome (Frühgeburt < 37.SSW, SGA, Totgeburt)
- Lebendgeburt
- Schwere Plazentalösungsstörung
- Plazentagewicht
- Ursache für eine Entbindung vor der 37. SSW
- Puerperium
- Anämie, Thrombozytopenie der Mutter

3.4.1.3 *Maternale Erkrankungen präexistent/schwangerschaftsinduziert:*

- Thrombophilie (+/- Antiphospholipidsyndrom)
- Hashimoto Thyreoiditis
- Gestationsdiabetes (GDM)
- Lupus spezifische Parameter
 - Antikörper (ANA und ENA, Ro- und La-AK)
 - Komplementfaktoren erhöht oder erniedrigt
 - Form der Lupuserkrankung und Organmanifestation (SLE, kutane Manifestation oder Mischkollagenose, Niere, Haut, Hämatologisches System, Muskulatur, Gelenke und ZNS)
 - Erstmanifestation
 - Letzter Schub vor Eintritt der Schwangerschaft
 - Medikation vor und während der Schwangerschaft

3.4.1.4 *Kindliche Parameter:*

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- FGR/SGA

- Perzentile
- APGAR-Score
- Nabelschnur-ph-Wert
- Neonatales Outcome (auffällig: Extreme Unreife / Frühgeburt; wachstumsretardiert/ SGA; Pathologien des Herzens - Herzrhythmusstörungen, AV-Block III, PFO, ASD, VSD, LPA-Stenose, Herzklappeninsuffizienz; cerebrale Blutungen; Infektionen; Reanimation; Thrombozytopenie; Gaumenspalte)
- Neonatales Lupussyndrom oder neonataler AV-Block +/- Schrittmacherimplantation

3.5 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Dieses Unterkapitel legt die Resultate der Studie in Form graphischer Darstellungen und Tabellen dar.

3.5.1 Eigenschaften des Patientinnenkollektives

Insgesamt wurden die Daten von 74 Patientinnen und ihren Geburten erhoben. Davon wurden 2 aufgrund der oben genannten Kriterien ausgeschlossen. Somit konnte auf die Daten von 72 Patientinnen bei der Analyse zurückgegriffen werden.

3.5.2 Charakteristika der Mütter

Das Alter der Patientinnen liegt zwischen 21 und 41 Jahren, das Durchschnittsalter beträgt 31,2. Der Median beträgt 31 und die Standardabweichung +/- 4,71. Mit einer Häufigkeit von n=9 war 28 Jahre als Alter bei der Geburt des Kindes am häufigsten.

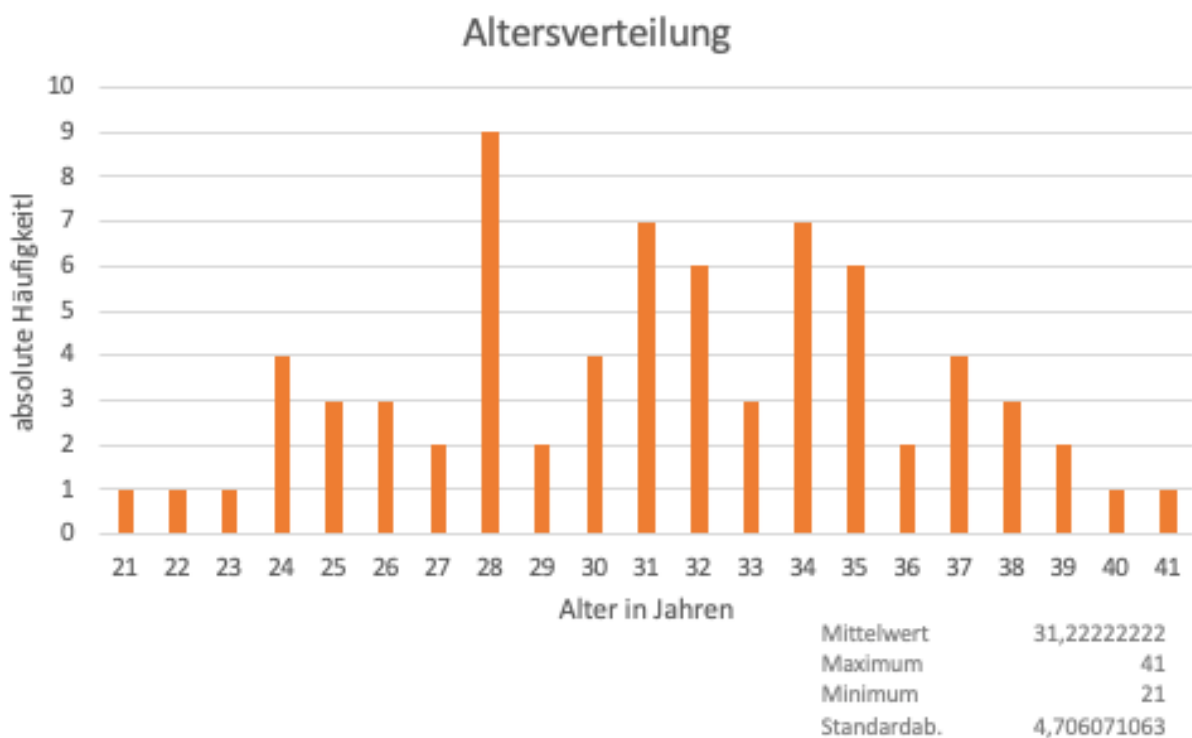


Abbildung 1: Altersverteilung

Der BMI betrug im Durchschnitt bei den Frauen vor der Schwangerschaft 22,6 und sie waren somit normalgewichtig. Der niedrigste BMI war mit 16,8 im untergewichtigen Bereich, der höchste mit 34,9 im adipösen. Die Standardabweichung betrug 7,2.

Die Frauen stammten großteils aus dem europäischen Raum (n=69), eine Frau war arabischer Herkunft und zwei hatten eine afrikanische Ethnizität.

3.5.3 Die geburtshilfliche Anamnese

Die Konzeption war überwiegend mit 75 % spontan, bei 24 % war es unbekannt, nur 1 % war auf eine In-vitro-Fertilisation (IVF) angewiesen und keine Patientin erhielt eine Eizellenspende.

Untenstehend sind die gesamten Schwangerschaften der Patientinnen sowie die Geburten dargestellt. Weiters wurden die Häufungen von Aborten und Totgeburten dokumentiert. Die Anzahl der Schwangerschaften betrug 175, im Durchschnitt hatten die Patientinnen 2,43 Schwangerschaften (Standardabweichung +/- 1,41) und 1,75 Lebendgeburten (Standardabweichung +/- 0,93). 0,1 % der Frauen beendeten die Schwangerschaft nicht und blieben kinderlos. Zwei Schwangerschaften waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vollendet, diese zwei Patientinnen hatten aber schon Kinder, welche in die Analyse mit einbezogen wurden. Drei Schwangerschaften von den 175 waren Zwillingschwangerschaften.

Die Abortrate betrug 26 % und die Lebendgeburtenrate 72 %. Die Totgeburten waren mit n=4 (2 %) gering. Bezüglich der Aborte (n=45) wurde ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer medizinischen Indikation durchgeführt. Ein weiterer Abort war eine Zwillingschwangerschaft.

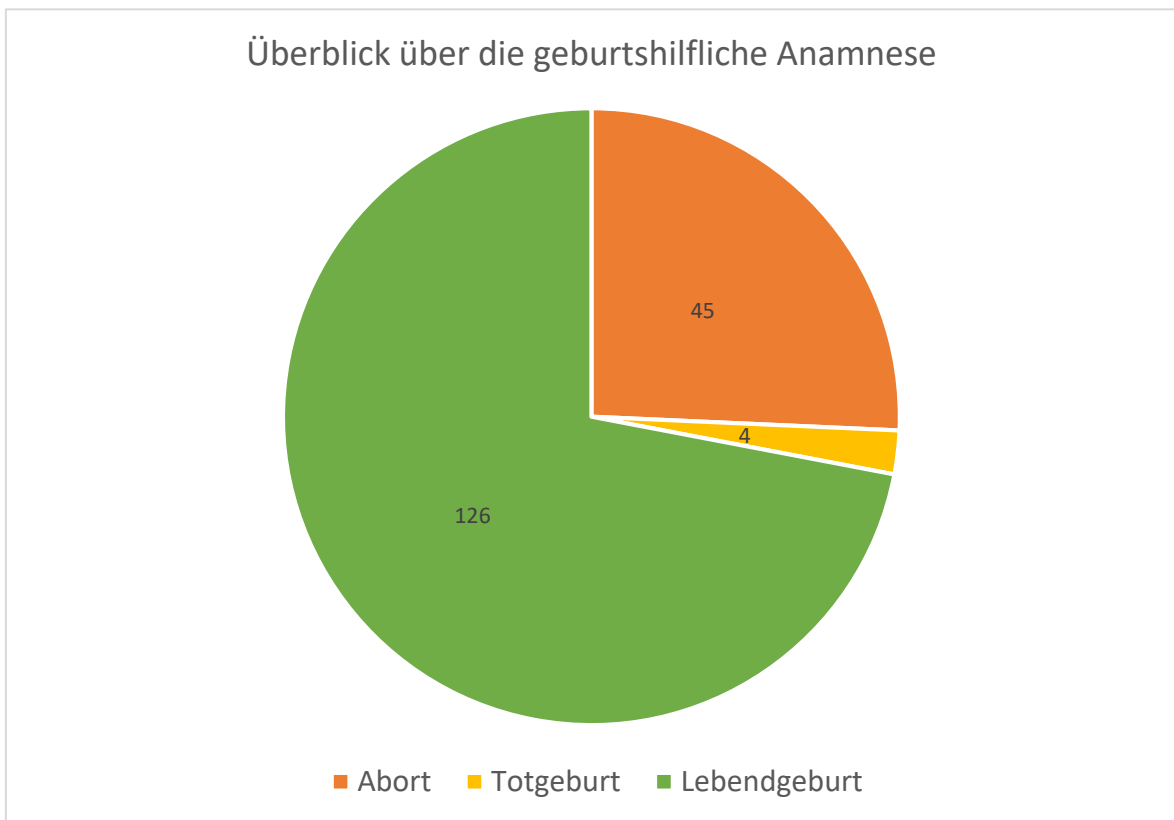


Abbildung 2: Geburtshilfliche Anamnese

Der systolische und diastolische Blutdruck zwischen der 15. und 24. SSW lag im Durchschnitt bei 112,5/71,5 mmHg. Systolisch betrug die Standardabweichung +/- 36,40 und diastolisch +/- 24,25. Der höchste gemessene Druck, welcher dokumentiert wurde, lag bei 157/114 mmHg. Diese Frau entwickelte im Verlauf der Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom. Der geringste Blutdruck lag bei 94/62 mmHg. Bei vier Patientinnen wurde kein Blutdruck erhoben.

Zusätzlich wurde der Nikotinabusus erhoben. 70 % der Frauen waren Nichtraucher, bei 5,5 % war der Status unbekannt. 18 % gaben an während der Schwangerschaft zu rauchen, und 5,5 % hatten in der Vergangenheit geraucht. Im Durchschnitt konsumierten diese Frauen Zigaretten im Umfang von 9,5 Pack years.

Die Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi ist in der untenstehenden Graphik abgebildet. Die meisten Kinder kamen mit einer Häufigkeit von 54 % per Sectio auf die Welt, danach folgte mit 36 % die vaginale Geburt. Unbekannt war der Geburtsmodus bei 5 Patientinnen, da diese in einem anderen Bundesland gebären oder noch kein Kind auf die Welt gebracht hatten.

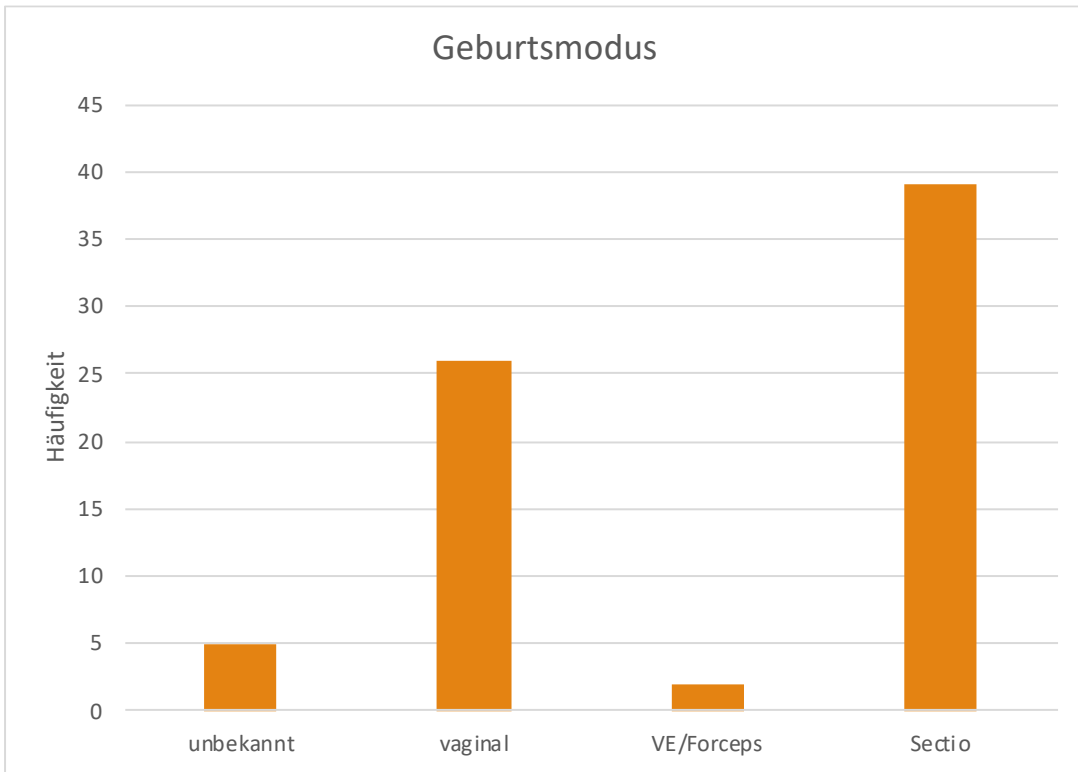


Abbildung 3: Geburtsmodus

3.5.4 Charakteristika der drei untersuchten Untergruppen

In dieser Tabelle sind die drei Untergruppen des Lupus erythematoses mit den jeweiligen Häufigkeiten aufgelistet, die in den nachfolgenden Seiten bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes analysiert werden.

SLE (n=41)		abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit
	Gelenke	27	66 %
	Niere	17	41 %
	Haut	16	39 %
	Serosa	9	22 %
	Muskulatur	3	7 %
	Gefäße	14	34 %
	Hämatologie	13	32 %
	ZNS	4	10 %
Kutaner LE (n=15)			
	ACLE	3	20 %
	SCLE	0	0 %
	CCLE	10	67 %
	DLE	9	60 %
	LEP	0	0 %
	CHLE	1	7 %
	ICLE	2	13 %
	LET	2	13 %
Mischkollagenose (n=16)			
	Sjörgen	6	38 %
	Polymyositis	1	6 %
	Sharpsyndrom	4	25 %
	RA	3	19 %
	EGPA	1	6 %
	Ruphus	1	6 %

Tabelle 7: Untergruppen des LE

Die erste Gruppe beinhaltet alle Patientinnen, die an SLE erkrankt sind (n=41) und zeigt eine Verteilung der jeweiligen Organmanifestationen, wobei es auch möglich ist, dass

mehrere Organe gleichzeitig betroffen sind. Am häufigsten waren mit 66 % Gelenksbeschwerden, danach folgen die Niere (41 %) und die Haut (39 %) mit Ausprägungen. Weitere mögliche Organe, die betroffen sein können, sind die Serosa (22 %), diese schließt das Perikard und die Pleura mit ein, die Gefäße (34 %), das hämatologische System (32 %), die Muskulatur (7 %) und das ZNS (10 %).

Die zweite Gruppe (n=15) beinhaltet nur die kutanen Manifestationen, wobei am häufigsten die chronische Form mit 67 % bei den Probandinnen vorkam. Danach folgt die akute und die intermittierende Variante.

Die letzte Gruppe mit 16 Patientinnen beinhaltet die Mischkollagenosen, diese werden genauer im Kapitel 1.2.3 besprochen. Dabei sind 38 % vom Sjögren-Syndrom betroffen, 25 % vom Sharp-Syndrom und 19 % haben zusätzlich eine Rheumatoide Arthritis. Bei jeweils 6 % kommen Ruphus, Polymyositis und EGPA vor.

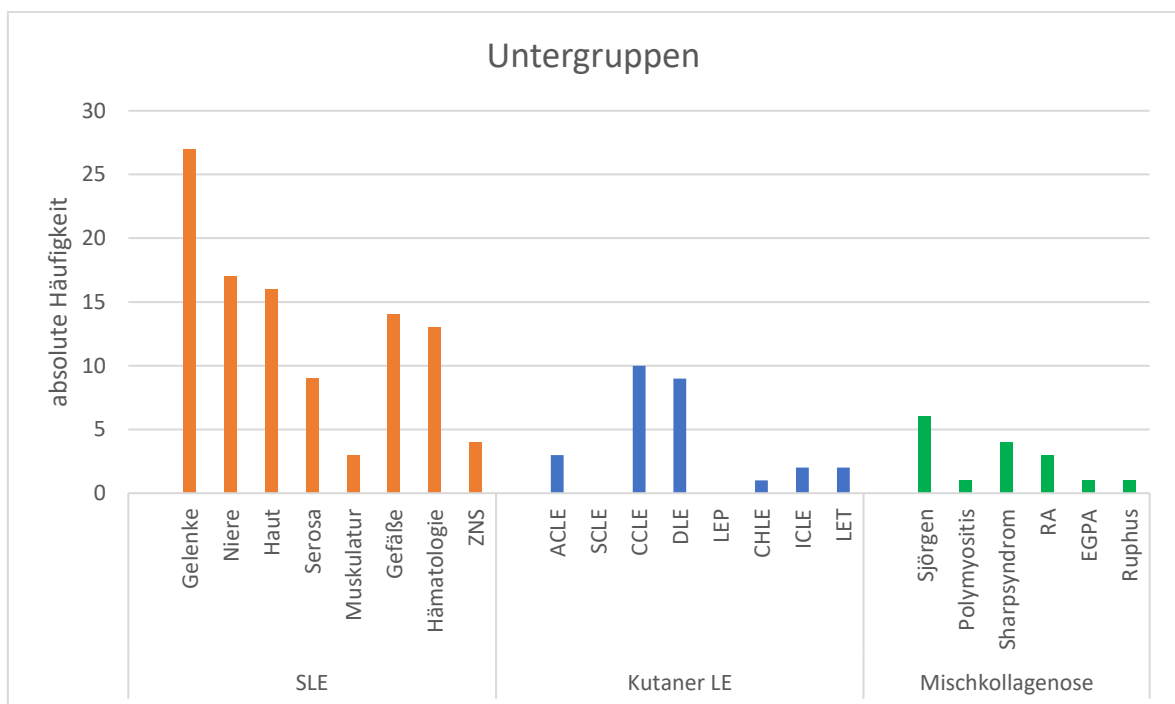


Abbildung 4: Untergruppe des LE

3.5.5 Verteilung der Antikörper

In diesem Kapitel wird auf die Antikörperverteilung der Patientinnen eingegangen: erstmals nachgewiesene Antikörper, Ro- und La-AK-Positivität sowie Antiphospholipid-Antikörper.

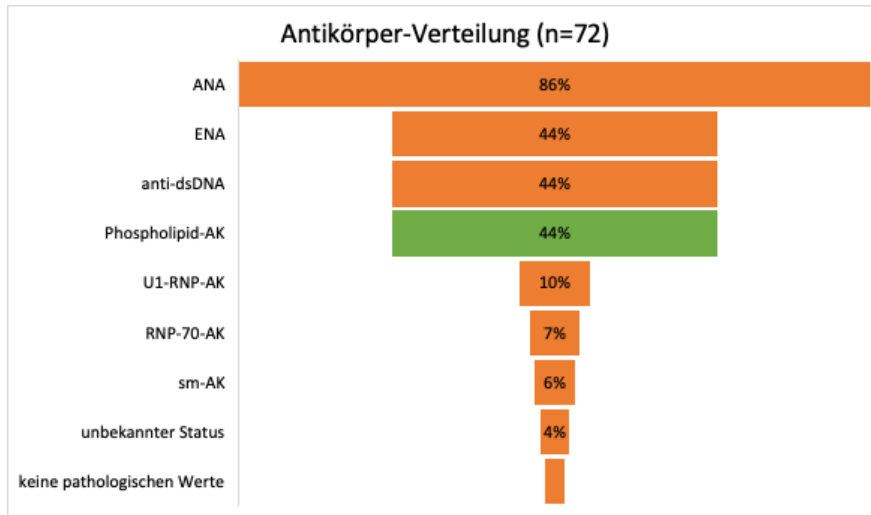


Abbildung 5: Antikörperverteilung

Die wichtigsten Antikörper für die Diagnostik sind im ersten Diagramm dargestellt. Bei 4 % der Patientinnen war der Antikörperstatus unbekannt, 3 % hatten keine pathologischen Werte. Auf die restlichen Personen teilten sich die Häufigkeiten der AK wie folgt auf: Bei 86 % der Patientinnen wurde ein positiver ANA-Titer nachgewiesen. ENA und anti-dsDNA-AK waren bei gut der Hälfte positiv. Seltener mit 10 % und darunter waren U1-RNP-AK, RNP-70- und sm-AK im Blut zu finden. Die Phospholipid-AK (44 %) können bei Lupus-Patientinnen vorkommen, stellen aber auch einen Hinweis auf ein Antiphospholipidsyndrom dar, welches bei 35 % (n=25) zusätzlich diagnostiziert wurde. Zu den Phospholipid-AK zählen das Lupusantikoagulant (61 %), der Anticardiolipin-AK (7 %) und der beta-2-Glykoprotein-AK (17 %). Von tripel-Positivität spricht man, wenn alle drei Phospholipid-AK nachweisbar sind, was bei 23 % der Fälle war. Gegen das Antigen Phosphatidylinositol wurden nur bei 3 % der Patientinnen Antikörper nachgewiesen.

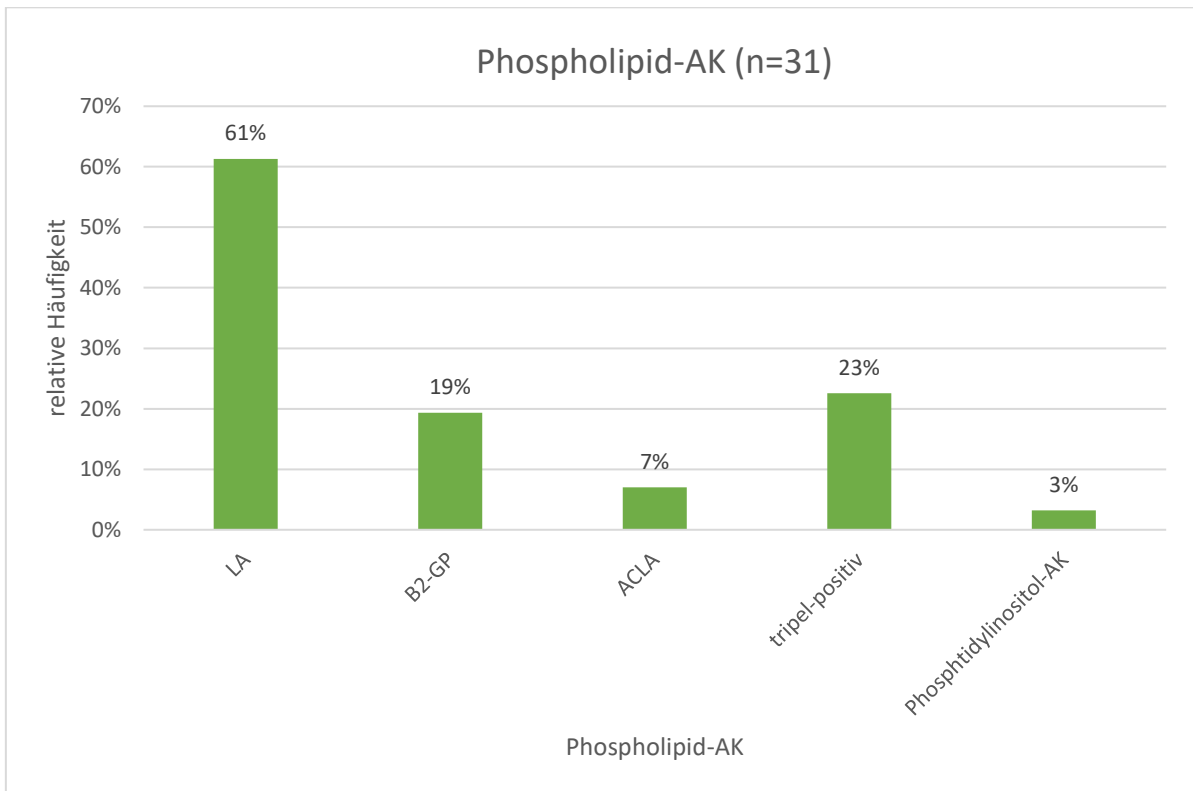


Abbildung 6: Phospholipid-Antikörper

Ro und La-Antikörper teilten sich bei 67 Patientinnen in 33 negative und 34 positive auf. Bei den restlichen fünf Frauen konnte der Status nicht erhoben werden. Weiter unten werden diese beiden Gruppen miteinander verglichen.

3.5.6 Schwangerschaftsoutcome

Im folgenden Kapitel wird das Schwangerschaftsoutcome der Patientinnen dargestellt. Im Anschluss werden Frauen mit Antiphospholipidsyndrom und ohne diesem verglichen, sowie Ro- und La-Ak positive und negative Mütter. Dabei wird bei allen Patientinnen immer die letzte Geburt zum Vergleich herangezogen.

3.5.6.1 APGAR-Score

Der APGAR-Score wird in der 1. Lebensminute, in der 5. und 10. Minute überprüft und setzt sich aus fünf Elementen zusammen, der Hautfarbe, der Herzfrequenz, dem Muskeltonus, der Atmung und den Reflexen. Dabei können jeweils bis zu 2 Punkte vergeben werden. Wünschenswert wäre ein Score von 10/10/10.

Bei fünf Kindern war der APGAR-Score unbekannt oder die Frau hat noch kein Kind geboren, bei den anderen 67. Geburten, von denen drei Zwillingskinder waren, betrug der durchschnittliche Score 9/10/10. Der niedrigste, welcher erhoben wurde, betrug in der 1. Minute 2 Punkte, in der 5. Minute 6 und in der 10. Minute 7 Punkte.

Der ph-Wert wurde aus dem Blut der Nabelarterie gemessen und betrug im Durchschnitt 7,28 +/- 0,08. Unter dem Wert von 7,25 spricht man von einer Azidose, dieser Fall trat bei $\frac{1}{4}$ (23 %) der Kinder ein.

	APGAR 1. Minute	APGAR 5. Minute	APGAR 10. Minute	Art. Ph-Wert Nabelschnur
Mittelwert	9	10	10	7,27
Max	10	10	10	7,46
Min	2	6	7	7,1
Standardabw.	-	-	-	0,08

Tabelle 8: APGAR-Score

3.5.6.2 Perzentile/FGR/SGA

Die Perzentile gibt Auskunft darüber, in welchem Rahmen sich das Kind bezüglich des Geburtsgewichtes verglichen mit Gleichaltrigen befindet.

	Perzentile	Geburtsgewicht in g
Mittelwert	34,54	2772,93
Max	93	4150
Min	3	680
Standardabw.	23,645	802,65

Tabelle 9: Perzentile

Dabei war der Mittelwert bei dieser Studie mit 34,54 im Normbereich. Insgesamt waren 11 Kinder (17 %) unter der 10. Perzentile und somit SGA-Kinder. Das leichteste Kind mit 680 g wurde in der 25+0. SSW geboren, das schwerste mit 4150 g in der 39+6. SSW. Im Durchschnitt wogen die Neugeborenen 2772,93 g. Im Laufe der Schwangerschaft wurde bei 11 % der Feten eine FGR, mit beidseitigem Notch im A.uterina-Doppler, festgestellt.

3.5.6.3 Gestationsalter

Beim Gestationsalter wurden fünf Gruppen gebildet. Die Gruppe 0 enthält Neugeborene mit einem Geburtsalter zwischen der 24+0 und der 28+0 SSW, Gruppe 1 zwischen der 28+1 und der 34+0, Gruppe 2 zwischen 34+1 und 37+0, Gruppe 3 zwischen der 37+1 und der 40+0 SSW, die letzte Gruppe beinhaltet Kinder, welche nach dem Geburtstermin auf die Welt kamen.

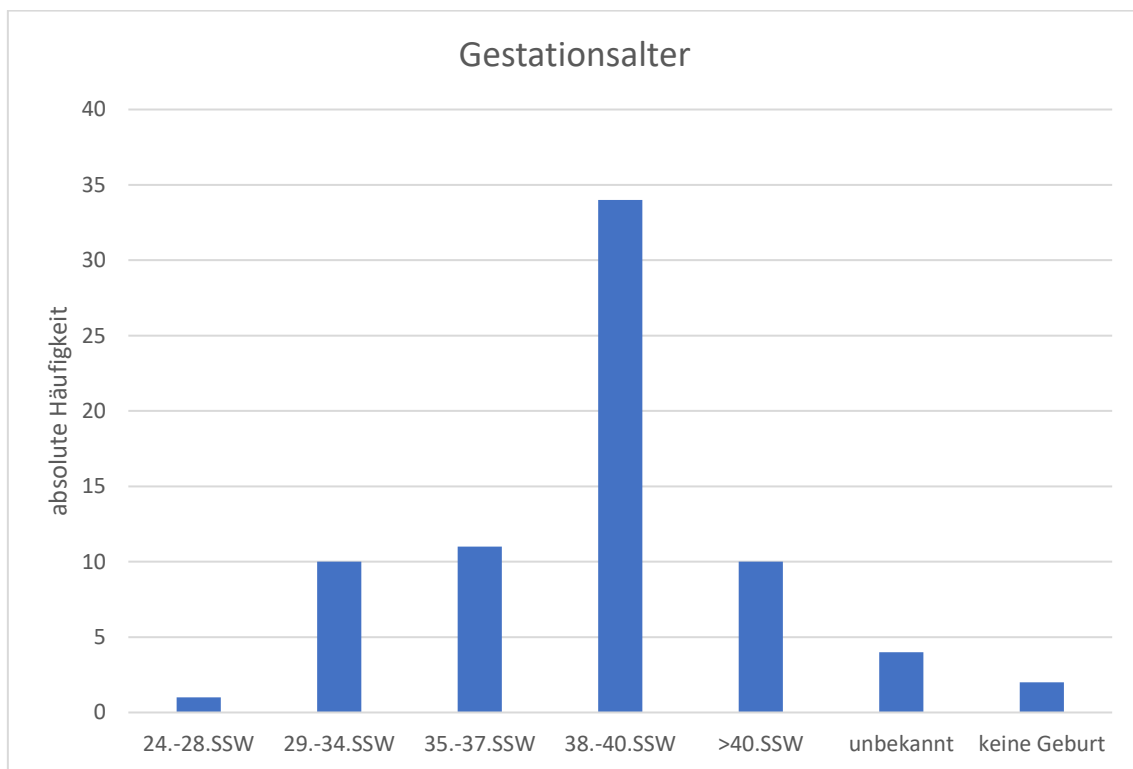


Abbildung 7: Gestationsalter

Am größten mit $n=34$ war die dritte Gruppe mit Reifgeborenen. Die Gruppen 0-2 fassen die Frühgeborenen zusammen ($n=22$), übertragen wurden 10 Kinder. Einzig vier von 72 Geburten waren unbekannt und zwei Frauen hatten kein Kind bis zum Tage der Datenanalyse geboren. Zusätzlich wurde erhoben, ob die Geburt eingeleitet ($n=15$) und ob bei der Schwangeren eine Lungenreifeinduktion mit Cortison ($n=11$) durchgeführt wurde.

Weiters wurden Indikationen für eine Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW (n=22) gesucht und in eine Tabelle eingetragen. Dabei zeigten sich acht unterschiedliche Ursachen: vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit oder vorzeitige Plazentalösung, Lupusschub mit oder ohne Nierenbeteiligung, Präeklampsie, Blutung, Uterusruptur oder FGR. Es ergab sich folgendes Bild.

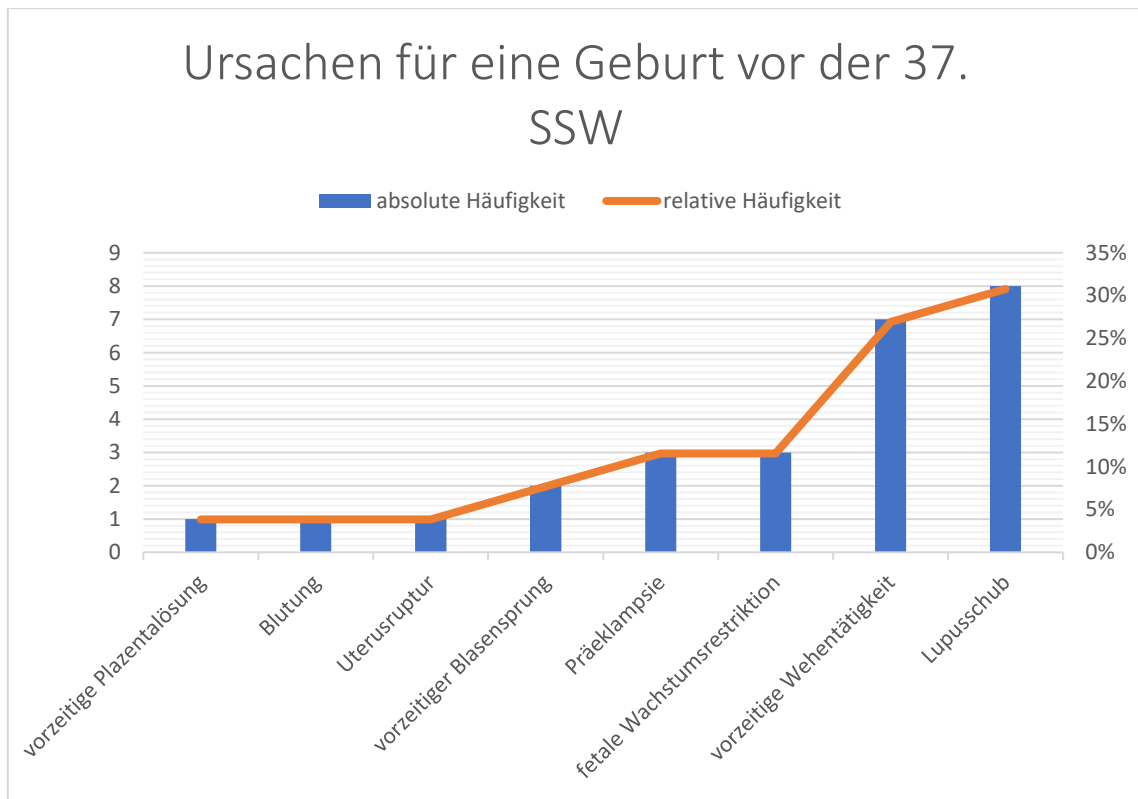


Abbildung 8: Ursachen Geburt vor der 37. SSW

Die häufigste Ursache für eine Frühgeburt war bei den 22 Patientinnen mit 31 % (n=8) ein Schub der Grunderkrankung, wobei es bei dreien von den acht Patientinnen zu einer Nierenbeteiligung kam, danach folgte mit 27 % die vorzeitige Wehentätigkeit und mit 12 % Präeklampsie, sowie der FGR. Mit 8 % bzw. 4 % waren der vorzeitige Blasensprung, eine Blutung, die Uterusruptur und die vorzeitige Plazentalösung eher selten eine Ursache für eine Frühgeburt.

Zuletzt wurde der Verlauf im Wochenbett der Mütter erhoben. Bei drei Patientinnen war dies nicht möglich. Von den restlichen 69 Frauen war der Verlauf in 16 % der Fälle auffällig. Dabei zeigte sich bei 64 % von den 11 Frauen schwerwiegende Komplikationen (28,5 % in Form eines HELLP-Syndroms oder einer Thrombose und bei 43 % zeigten sich hypertensive Krisen, teilweise mit Aufenthalt auf der Intensivstation). Postpartum erlitten

27 % (n=3) eine Verschlechterung der Grunderkrankung und mussten diesbezüglich behandelt werden. Zusätzlich zeigte sich bei 18 % dieser Frauen ein Wundhämatom. Bei allen Müttern wurde nach der Geburt erhoben, ob sie eine Anämie (67 %) entwickelten oder eine Thrombozytopenie (33 %). Letztere könnte ein Hinweis auf einen Schub der Grunderkrankung darstellen. Die Anämie hingegen steht eher im Zusammenhang mit dem Blutverlust während der Geburt. Nur bei zweien konnten keine Daten gefunden werden.

3.5.7 Neonatales Outcome

Dabei wurde einerseits analysiert, welche Ursachen mit einem schlechteren Outcome bei den Neugeborenen in Verbindung standen, andererseits wurde spezifisch dem neonatalen Lupussyndrom und den kongenitalen AV-Block Aufmerksamkeit geschenkt. Dabei wurde immer die letzte Geburt der Patientin betrachtet. Insgesamt wurden 69 Kinder analysiert.

Rund 68 % (n=47) zeigten im Allgemeinen ein auffälliges Outcome. Anhand der Daten wurden die Ursachen in 7 Gruppen eingeteilt. In der folgenden Tabelle werden diese mit ihrer absoluten und relativen Häufigkeit angegeben. Teilweise zeigte sich bei einem Neugeborenen nicht nur eine Ursache, die zu einem schlechteren Outcome führte.

Extreme Unreife / Frühgeburt	n=22 (31,9 %)
Wachstumsretardiert / SGA¹	n=11 (15,9 %)
Herz:	
• Herzrhythmusstörungen (Bradykardie und supraventrikuläre Extrasystolen, QT-Verlängerung)	n=7 (10,1 %)
• Blockbild (AV-Block III²)	n=3 (4,3 %)
• LPA-Stenose³	n=2 (2,9 %)
• Herzklappeninsuffizienz: Aorten- und Trikuspidalinsuffizienz	n=4 (5,8 %)
• PFO⁴	n=17 (24,6 %)
• ASD⁵	n=1 (1,4 %)
• VSD⁶	n=9 (13,0 %)
Blutungen:	
• Intraventrikuläre Blutung	n=1 (1,4 %)
• subependymale Blutung	n=1 (1,4 %)
Infektionen:	
• IRDS⁷	n=11 (15,9 %)
• Sepsis (early or late onset)	n=2 (2,9 %)
• Amnioninfektionssyndrom	n=1 (1,4 %)
• Bakterielle Infektion	n=1 (1,4 %)

Reanimation	n=1 (1,4 %)
Thrombozytopenie	n=1 (1,4 %)
Gaumenspalte	n=1 (1,4 %)

Tabelle 10: neonatales Outcome

- 1 Small for Gestational Age
- 2 Atrioventrikulärer Block 3. Grades
- 3 Pulmonalarterienstenose
- 4 persistierendes Foramen ovale
- 5 Atriumseptumdefekt
- 6 Ventrikelseptumdefekt
- 7 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Die Neugeborenen (16 %) mit einer lupustypischen Veränderung wurden einzeln betrachtet und die Charakteristika der Mütter werden unten genauer angeführt. Dabei kamen drei Kinder mit einem AV-Block dritten Grades mit nachfolgender Schrittmacherimplantation auf die Welt und bei acht entwickelte sich nach der Geburt das reversible neonatale Lupussyndrom mit den typischen Hautveränderungen.

3.5.8 Charakteristika der Mütter von Kindern, welche ein Lupussyndrom entwickelten

Das Alter der elf Patientinnen, die ein Kind mit neonatalem Lupussyndrom oder einem AV-Block dritten Grades auf die Welt brachten, lag im Durchschnitt bei 32,3 Jahren (+/- 5,2). Das maximale Alter lag bei 40 und die Jüngste war 21 Jahre alt. Der BMI lag mit 23,4 (+/- 3,3) im Normbereich. Der höchste lag mit 28,1 im präadipösen Bereich und der niedrigste war 19,1. Der Blutdruck betrug im Mittel 118,3/77,7.

Drei Frauen rauchten in der Schwangerschaft, bei zwei war ein Gestationsdiabetes bekannt und weitere zwei litten zusätzlich an einer Hashimoto Thyreoiditis.

Die Komorbiditäten der Patientinnen beinhalten neben Insulten, ITP und Hypertonie, renale Hypertonie und Anämie auch Faktor-5-Leiden, APS und Hypothyreose.

Von der Antikörperverteilung wiesen drei Frauen Antiphospholipid-Antikörper auf, ANA wurde bei 10 Frauen nachgewiesen und ENA bei 7. Anti-dsDNA hatten 4 Frauen, nur eine war Rheumafaktor- und U1-RNP-AK-positiv; zwei hingegen Anti-RNP-70-AK-positiv.

Wichtig für die Entstehung des AV-Blocks sind die Ro- und La-AK. Diese waren bei allen Müttern mit Kindern mit AV-Block sowie bei fünf weiteren mit neonatalem Lupussyndrom positiv. Die drei AK-negativen Frauen brachten ein Kind mit neonatalem Lupussyndrom auf die Welt.

Der letzte Schub ereignete sich zwischen 4 Monaten und 7 Jahren vor Eintritt der Schwangerschaft, zwei Patientinnen litten während der Schwangerschaft immer wieder an Schüben und mussten während dieser auch medikamentös behandelt werden.

Über die Medikation in der Schwangerschaft gibt die untenstehende Tabelle Aufschluss. Dabei wurden am häufigsten Antikoagulantien verschrieben. Hydroxychloroquin wurde nur von einer Patientin eingenommen, obwohl dieses laut Studien zu einem besseren Outcome bei Mutter und Kind führt (siehe dazu Tabelle 6 unter HCQ). Zwei Patientinnen hatten in ihrer Anamnese eine Nierenbeteiligung, dies geht auch wie in diesem Fall mit einem schlechteren Outcome und erhöhter Schubrate einher.

Medikamente	relative Häufigkeit
Enoxaparin-Natrium	91 %
ASS	82 %
Prednisolon	18 %
Azathioprin	9 %
Methyldopa	18 %
Lisinopril	9 %
Simvastatin	9 %
Hydroxychloroquin	9 %

Tabelle 11: Medikamentenverteilung

Wie in der Tabelle zu sehen mussten 18 % zur Behandlung eines Schubes Prednisolon während der Schwangerschaft einnehmen, 9 % erhielten Azathioprin, obwohl es nicht als erste Wahl in der Schwangerschaft eingesetzt wird. Weiters wurden drei Patientinnen mit Antihypertensiva behandelt und eine erhielt Simvastatin zum Senken der Blutfette.

3.5.9 Charakteristika der Kinder, welche ein Lupussyndrom entwickelten

In diesem Abschnitt werden die Charakteristika der Neugeborenen mit Lupussyndrom erwähnt.

70% der Kinder wurden per Sectio auf die Welt gebracht, die restlichen 30 % waren vaginale Geburten. Der APGAR war im Durchschnitt in der 1. Minute 8, in der 5. Minute 9 und in der 10. 10. Der durchschnittliche ph-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes lag mit 7,31 im Normbereich, die Kinder befanden sich durchschnittlich an der 41. Perzentile und das Durchschnittsgeburtsgewicht war bei 2753,1 g. 64 % waren reifgeboren, somit kamen sie nach der 37. SSW auf die Welt. Das Gestationsalter von 27 % lag zwischen der 29. und 34. SSW, die letzten 9 % wurden zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche geboren. Ursachen für Frühgeburten (36 %) waren bei diesen Patientinnen Lupusschübe mit Nierenbeteiligung, intrauteriner Wachstumsstillstand und vorzeitige Wehentätigkeit.

3.5.10 Gruppenspezifische Verteilung des neonatalen und maternalen Outcomes

Dieses Unterkapitel widmet sich folgender Frage:

Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit eines schlechteren neonatalen und maternalen Outcomes in den unten angeführten Gruppen:

- +/- Antiphospholipid-Antikörper
- Ro- und/oder La-Positivität oder -Negativität

3.5.10.1 Unterscheidung nach den vorhandenen oder nicht vorhandenen Antiphospholipid-Antikörpern

Die Gruppe mit dem positiven Antiphospholipid-Antikörper-Status beinhaltete 30 Patientinnen, die mit einem negativen Nachweis beinhaltete 39 Frauen.

Das Outcome wurde bezüglich des Kindes und der Mutter näher analysiert. Dabei zeigte sich folgendes Bild.

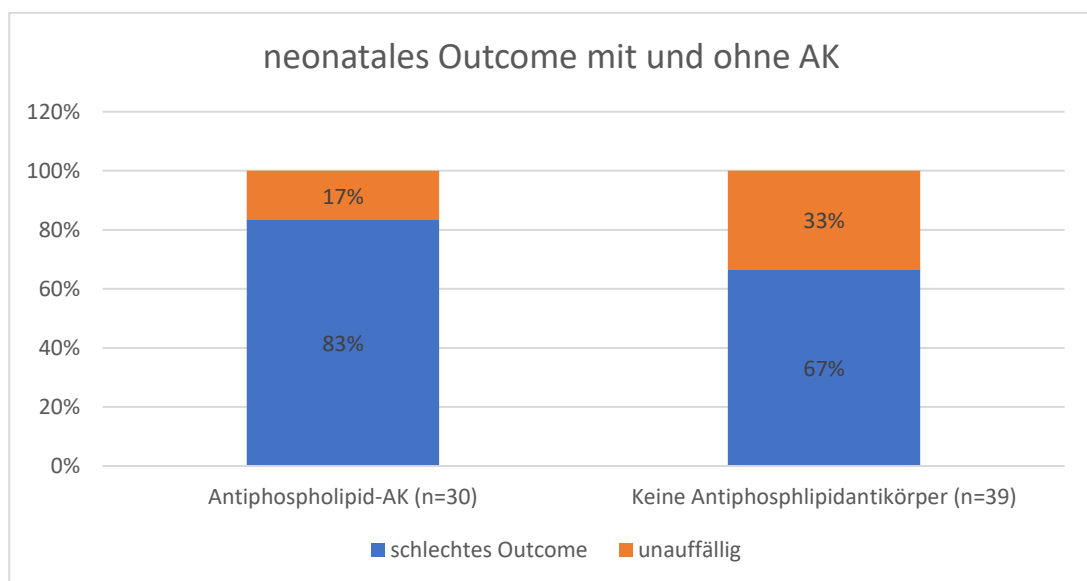


Abbildung 9: neonatales Outcome +/- Antiphospholipid-Antikörper

Bei negativen Antiphospholipid-Antikörpern wurde in 67 % ein schlechter Outcome der Kinder nachgewiesen, hingegen bei positivem Antikörpernachweis war das Outcome bei 83 % schlechter ($p=0,1181$). Somit konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

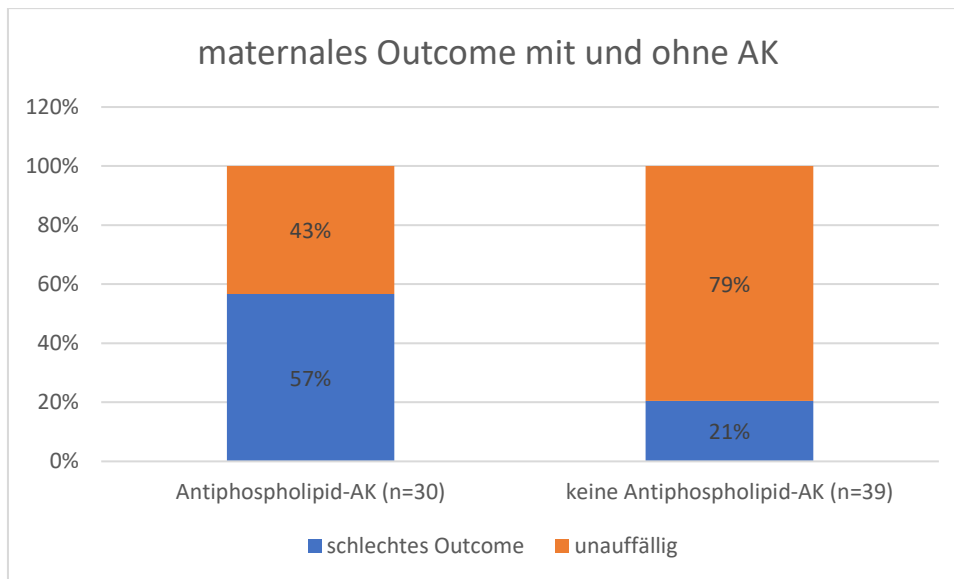


Abbildung 10: maternales Outcome +/- Antiphospholipid-Antikörper

Beim maternalen Outcome zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Antiphospholipid-AK-positiven Frauen schwerwiegende Komplikationen. Diese beinhalteten Schübe der Grunderkrankung nach der Geburt, Entwicklung eines HELLP-Syndroms oder einer Präeklampsie sowie Thrombosen und hypertensive Entgleisungen. Mit 21 % waren die Frauen mit negativem Antikörper-Status beinahe um 2/3 seltener von einem schlechteren Outcome betroffen. Der p-Wert von 0,002 zeigte somit eine statistische Signifikanz für die Häufung von Komplikationen bei der Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper-positiven Patientinnen. Dies wird auch durch ein Review von Love und Santoro aus dem Jahr 1990 bestätigt (97).

	neonatales Outcome	maternales Outcome
Chi-Quadrat	2,4428	9,5929
p-Wert	0,1181	0,002

Tabelle 12: Chi-Quadrat und p-Wert +/- Antiphospholipid-Antikörper

3.5.10.2 Unterscheidung nach der Ro- und La-Antikörper Positivität und Negativität

Die Häufigkeiten bezüglich des geburtshilflichen und neonatalen Outcomes sowie der Komplikationsrate im Wochenbett sind unten angeführt und werden auch wieder in zwei Gruppen verglichen. Dabei wurden die Ro- und/oder La-Antikörper-positiven den -negativen Frauen gegenübergestellt.

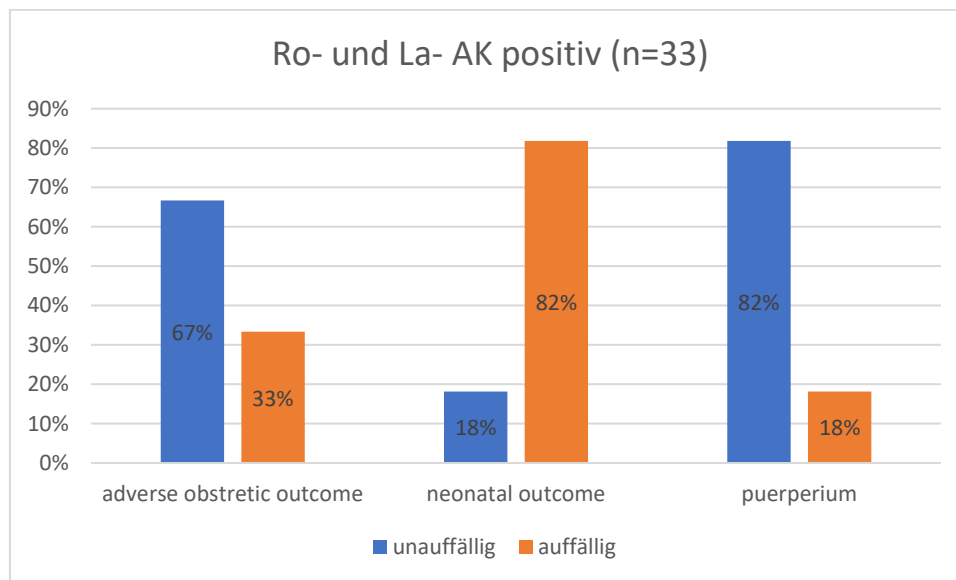


Abbildung 11: Outcome Ro- und La-Antikörper positiv

Probleme während der Geburt traten bei Ro- und La-Antikörper-negativen Patientinnen mit 68 % doppelt so häufig auf, wie bei -positiven. Mit einem p-Wert von 0,005 zeigte sich auch hier eine statistische Signifikanz. Das neonatale Outcome (82 % vs. 71 %; $p=0,2811$) und der Verlauf im Wochenbett (18 % vs. 15 %; $p=0,7010$) waren bei beiden ähnlich.

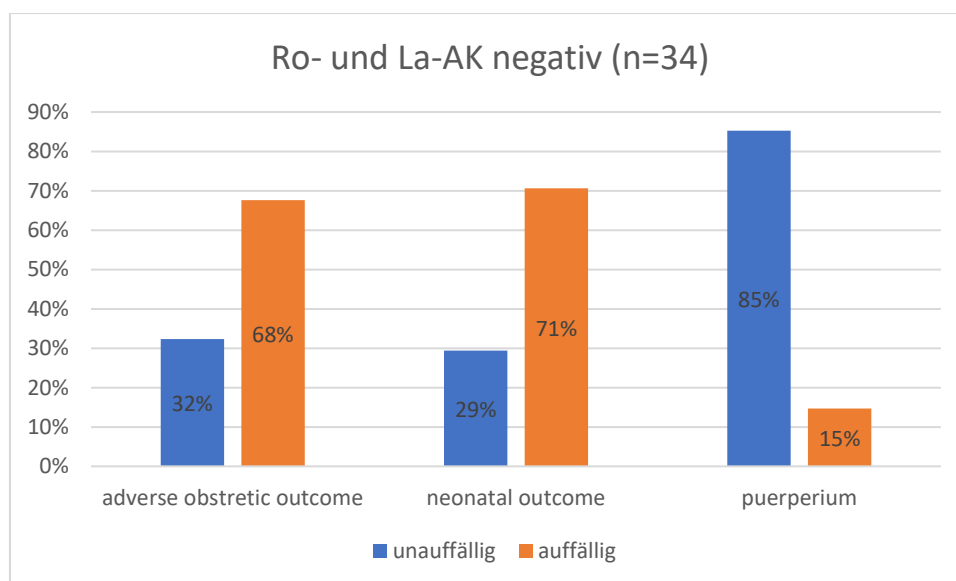


Abbildung 12: Outcome Ro- und La-Antikörper negativ

	adverse obstetric outcome	neonatal Outcome	Puerperium
Chi-Quadrat	7,8888	1,1618	0,1474
p-Wert	0,005	0,2811	0,701

Tabelle 13: Chi-Quadrat und p-Wert +/- Ro- und La-Antikörper

Bei den Neugeborenen wurden die Perzentile und das Geburtsgewicht noch genauer betrachtet. Kinder von Ro- und/oder La-Antikörper-positiven Frauen hatten im Mittel ein Gewicht von 2848,41 g und lagen an der 38. Perzentile. Bei den Ro- und/oder La-Antikörper-negativen waren die Werte sehr ähnlich. Das Geburtsgewicht lag in diesem Fall bei 2799,88 g und das Mittel der Perzentile lag bei 32.

Spalte	Perzentile	Geburtsgewicht in g
Mittelwert	38,4516129	2848,40625
Minimum	3	920
Maximum	93	4150

Tabelle 14: Perzentile Ro- und La-Antikörper-positiv

Spalte	Perzentile	Geburtsgewicht in g
Mittelwert	32,25806452	2799,882353
Minimum	3	680
Maximum	74	3824

Tabelle 15: Perzentile Ro- und La-Antikörper-negativ

4 Diskussion

Diese retrospektive Datenanalyse zeigt das Outcome der Schwangerschaft von Patientinnen mit Lupus erythematoses sowie die Charakteristika der Mütter und ihrer Kinder. Die Daten stammen von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz und nehmen den Zeitraum der letzten 30 Jahre ein. Erfreulich war eine hohe Lebendgeburtrate. Jedoch traten auch einige schwerwiegende Komplikationen bei Müttern und Kindern auf. Mithilfe der erhobenen Daten wurden folgende Fragen näher beleuchtet:

1) Gibt es Unterschiede bei der Häufigkeit von schlechterem neonatalen und maternalen Outcome sowie Komplikationen im Wochenbett in den Gruppen:

- (a) +/- Antiphospholipid-Antikörper
- (b) Ro- und/oder La-Positivität oder -Negativität

2) Welche Komplikationen treten bei den Kindern und den Müttern auf?

3) Wie oft kommt es zu einem neonatalen Lupus bzw. AV-Block?

4) Wie war die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW?

5) Haben Patientinnen mit Lupus erythematoses ein schlechteres Schwangerschaftsoutcome als die Allgemeinbevölkerung?

4.1 Wesentliche Ergebnisse

Die erste Frage die wesentlich erscheint, lautet „Welche Komplikationen treten bei den Kindern und den Müttern in dieser Studie auf?“

Bei den Kindern konnten sieben Gruppen bezüglich des Outcomes gebildet werden.

Häufig trat mit 31,9 % die Frühgeburtlichkeit auf, wobei folgende Gründe für eine Geburt vor der 37. SSW erhoben wurden: Am häufigsten (31 %) war ein Schub der Grunderkrankung die Ursache, danach folgte mit 27 % die vorzeitige Wehentätigkeit und mit 12 % die Präeklampsie und der intrauterine Wachstumsstillstand. Seltener war der vorzeitige Blasensprung, eine Blutung, die Uterusruptur und die vorzeitige Plazentalösung ein Grund für die frühe Geburt des Kindes.

Beim kindlichen Herz traten vor allem mit 39,1 % Septumdefekte und persistierende Foramina ovalia häufig auf. Laut eines Review aus dem Jahr 2005 von Hara et. al. verschließt sich das offene Foramen ovale bei $\frac{3}{4}$ der Kinder bis zum Alter von zwei Jahren wieder. Bei den übrigen 25 % kann es jedoch zu Komplikationen wie Migräne und Schlaganfällen führen. Die Septumdefekte betreffen in dieser Studie 10 Kinder. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2015 von Vinet et al zeigt auch in diesem Fall einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lupus erythematoses der Mutter und der Entwicklung eines Ventrikel- oder Atriumseptumdefektes beim Kind. Die Autoren kamen zu einer Häufigkeit von 2,9 % bei ASD und 1,7 % bei VSD, im Vergleich dazu wies die Kontrollgruppe ohne LE eine Häufigkeit von 0,8 % bei ASD und 0,7 % bei VSD auf (127,128).

Andere Komplikationen, welche das Herz betreffen, waren Herzrhythmusstörungen, wie Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen oder eine QT-Verlängerung und bei 2,9 % eine Stenose der Pulmonalarterie. Bei dieser Studie zeigte sich bei zwei Kindern eine Sinsubbradykardie bei Ro- und/oder La-Antikörper-positiven Müttern, die somit als ein Symptom des neonatalen Lupussyndrom gewertet werden kann. Ein Kind zeigte auch rezidivierende Bradykardien, die Mutter hatte einen negativen Antikörper-Status. In diesem Fall ist die Bradykardie eher auf die genetische kardiale Erkrankung des Vaters zurückzuführen, die bei ihm zu einem Herzstillstand führte. Weiters zeigte sich bei einem Kind eine QT-Verlängerung bei positivem Status der Mutter. Dabei entwickelte es zusätzlich noch einen AV-Block III. Grades und somit besteht ein direkter Zusammenhang zu der Grunderkrankung der Mutter.

Würde nur eine QT-Zeit-Verlängerung bestehen, sollte auch die Einnahme von Hydroxychloroquin als Ursache in Betracht gezogen werden. Denn laut einer Studie aus dem Jahr 2020 von Hooks et al besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapie bei SLE-Patient*innen mit HCQ und einer Verlängerung der QT-Zeit. Dies betrifft die Patient*innen direkt, welche das Medikament einnehmen, dies ist aber nach dem Absetzen des Medikaments reversibel (129,130). Jedoch wäre ein Zusammenhang mit den Auswirkungen von HCQ auf das Kind nicht auszuschließen.

Bei vier Kindern zeigte sich auch eine Insuffizienz der Aorten- bzw. Trikuspidalklappe. Drei Kinder entwickelten den mit dem mütterlichen Lupus erythematoses assoziierten neonatalen AV-Block.

Die dritte Gruppe beinhaltet SGA-Kinder, diese Komplikation betrifft 15,9 % der Kinder. Der durchschnittliche Anteil von SGA-Kindern beträgt 8,9 % und ist somit bei den Daten dieser Studie beinahe doppelt so häufig. Sie holen aber zum Großteil bis zum Alter von 4 Jahren die Größe wieder auf. Laut einer Studie von Nam und Lee (2018) haben diese Kinder ein erhöhtes Risiko, im späteren Verlauf Adipositas zu entwickeln (131).

Weitere Komplikationen, jedoch mit 1,4 % sehr selten, sind die nötige Reanimation des Kindes, die Entwicklung einer Thrombozytopenie oder einer Gaumenspalte. Bei Letzterem ist zu erwähnen, dass die Mutter keine Therapie mit Glukokortikoiden in der Schwangerschaft erhielt und nicht rauchte. Rauchen steht laut einem Review von Leite et al in einem Zusammenhang mit der Entwicklung einer Gaumenspalte beim Kind, auch wenn die Auswirkungen als eher gering erachtet werden. Die Verbindung zur mütterlichen Einnahme von Glukokortikoiden wird kontrovers diskutiert (132,133). 21,6 % entwickelten postnatal eine Infektion und 2,8 % eine intrventrikuläre oder subependymale Blutung.

Lupus erythematodes und auch das Antiphospholipidsyndrom gehen mit einer erhöhten Abortrate einher. In dieser retrospektiven Datenanalyse betrug sie 26 %. Ein Drittel der maternalen Komplikationen bezogen sich auf die Grunderkrankung. Insgesamt entwickelten 11 Frauen im Laufe der Schwangerschaft (n=8) oder postpartal (n=3) einen Schub. Bei drei Patientinnen kam es zu einer Beteiligung der Niere mit akutem Nierenversagen. Die Schubrate belief sich somit auf 16 %. Auch hier fiel auf, dass nur zwei Patientinnen (18 %) Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft einnahmen. Komplikationen, wie die Entwicklung eines HELLP-Syndroms, Präeklampsie oder einer Thrombose, welche häufig bei Antiphospholipid-Antikörper-positiven Patientinnen vorkommt, traten jedoch auch ohne das Vorliegen der AK auf, was wiederum durch die Grunderkrankung begünstigt werden könnte. Denn wie oben erwähnt, treten vor allem das HELLP-Syndrom und Präeklampsie auch im Rahmen des Lupus erythematodes gehäuft als Komplikation auf. Die Anämie entwickelte sich bei 67 % nach der Geburt, dies hängt mit dem Blutverlust bei der Geburt zusammen. Die Thrombozytopenie (33 %) hingegen wird durch die Grunderkrankung begünstigt.

Wie oben erwähnt kann eine Thrombozytopenie ein Symptom der Grunderkrankung bei der Mutter sein. Warum sollte das nicht auch ein Zeichen für einen neonatalen Lupus darstellen? Die Mutter des Kindes mit der isolierten Thrombozytopenie war Ro-Antikörper-positiv, des weiteren wurde die Geburt des Kindes frühzeitig aufgrund eines

Schubes des Lupus erythematoses der Mutter eingeleitet. Eine isolierte Thrombozytopenie als Variante des neonatalen Lupus ohne Hautveränderungen oder AV-Block ist etwas sehr Seltenes, wie der Case report „Isolated anti-Ro/SSA thrombocytopenia: a rare feature of neonatal lupus“ von Ayadi et al aus dem Jahr 2015 zeigt. Aufgrunddessen wird die Thrombozytopenie gerne nicht als ein Symptom gewertet (134). Auch in dieser Arbeit wurde dieses Kind nicht zu den Kindern mit neonatalem Lupus gezählt.

Die Inzidenz des neonatalen Lupussyndroms beträgt bei unserer Studie 16 %, dabei entwickelten 8 Kinder typische Hautsymptome und 3 einen AV-Block III. Grades mit folgender Schrittmacherimplantation. Laut einer Literatur-Review von Yuen et al (2009) ist die Inzidenz mit 2,4 +/- 0,6 weit geringer (105). Ein Grund dafür könnte das seltene Einsetzen des Antimalariamittels Hydroxychloroquin in der Therapie der Mütter sein. Jedoch beträgt die Häufigkeit von kongenitalen AV-Blöcken bei Kindern mit neonatalem Lupus 15-30 %. In dieser Studie spiegelt sich dies mit 33 % wider (32).

Wie oben schon erwähnt ist die Rate an Geburten vor der 37. SSW aufgrund des Lupus erythematoses deutlich erhöht. In dieser Studie beträgt die Inzidenz genau 1/3. In der Literaturreview von Yuen et al (2009) trat eine Frühgeburt bei 25 % der Schwangerschaften auf. In der österreichischen Allgemeinbevölkerung liegt die Frühgeburtenrate mit 8 % deutlich darunter (105,125).

Die letzte Frage betrifft die Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper-positiven und -negativen Patientinnen bei denen das neonatale und das maternale Outcome genauer betrachtet wurde. Dabei zeigte sich, dass das neonatale Outcome bei den positiven Patientinnen schlechter ausfiel als bei negativem Antikörperstatus (67 % vs. 83 %). Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Beim maternalen Outcome war der p-Wert mit 0,002 signifikant. Daraus folgte, dass es in der Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper-positiven Frauen zu einer Häufung von maternalen Komplikationen kommt, wie beispielsweise dem HELLP-Syndrom, der Präeklampsie und der Entwicklung von Thrombosen.

Die zweiten Gruppen, die verglichen wurden, beinhalteten einerseits Ro- und/oder La-Antikörper-positiv und andererseits Ro- und/oder La-Antikörper-negativ Patientinnen. Dabei wurde ein Augenmerk auf das neonatale und geburtshilfliche Outcome und auf den

Verlauf der Patientinnen im Wochenbett gelegt. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe der positiven häufiger neonatale Komplikationen auftraten (71 % vs. 82 %). Im Wochenbett waren Schwierigkeiten im Allgemeinen seltener und in beiden Gruppen gleich häufig (15 % vs. 18 %). In beiden Bereichen konnte sich jedoch keine Signifikanz zeigen, somit gibt es keinen Unterschied bezüglich der Komplikationsrate von beiden Gruppen. Ausschließlich das geburtshilfliche Outcome zeigte mit einem p-Wert von 0,005 eine statistische Signifikanz und somit kam die Studie zu folgendem Ergebnis: In der Gruppe der Ro- und/oder La-Antikörper-negativen Frauen traten häufiger Komplikationen während der Geburt auf als in der Gruppe der positiven Patientinnen (68 % vs. 33 %). Bezüglich des Geburtsgewichtes und der Perzentile zeigten sich keine gravierenden Abweichungen und die Kinder lagen im Mittel im Normbereich, an der 38. bzw. an der 32. Perzentile. Das Gewicht betrug im Mittel 2848 g bzw. 2800 g.

4.2 Limitation der Studie

Als Limitation ist die geringe Fallzahl zu werten. Auch die Studien, die als Grundlage für Vergleiche dienten, haben eine geringe Anzahl an Patientinnen. Somit wäre es zu empfehlen, eine multizentrische Studie mit einer größeren Fallzahl in mehreren Kliniken zu dieser Thematik durchzuführen. Da die Daten nur aus einem Krankenhaus stammen, kann schwer auf die Gesamtheit geschlossen werden.

Eine weitere Limitation stellt die retrospektive Methode der Analyse dar. Somit fehlen die Eindrücke der Patientinnen selbst und man muss sich auf die genaue Dokumentation der Mitarbeiter*innen und auf die richtige Übertragung und Auswertung der Daten verlassen. Bei dem Eintragen in eine Excelliste kann es leicht zu Fehlern kommen, welche sich dann durch die gesamte Studie ziehen.

Der letzte Punkt, der kritisch betrachtet werden muss, ist der Zeitraum der vorhandenen Daten. Dieser beträgt 30 Jahre. In der Zeit haben sich die Möglichkeiten der Behandlung und Diagnostik verändert und verbessert. Demnach könnten gewisse Komplikationen heutzutage verhindert werden und würden somit nicht in der Statistik aufscheinen.

4.3 Conclusio

Beim neonatalen Lupus unterscheidet man die kardiale Manifestation in Form eines AV-Blocks und die typischen reversiblen Hautveränderungen. Jedoch gibt es auch seltenere Erscheinungen, die häufig nicht als ein Symptom des neonatalen Lupus gewertet werden, die Ro-Antikörper isolierte Thrombozytopenie oder die QT-Verlängerung sowie Sinusbradykardien (31,134).

Da es so viele unterschiedlichen Manifestationen des neonatalen Lupus gibt, könnte es möglich sein, dass diese Erkrankung bei Kindern nach der Geburt unterdiagnostiziert wird. Deshalb wäre es wichtig, daran bei Müttern mit einem Lupus erythematoses oder positiven Ro- und/oder La-Antikörperstatus zu denken, auch wenn das Kind nicht an den typischen Symptomen leidet.

Nach der Analyse der gesamten Daten und der Darstellung der Ergebnisse mittels deskriptiver und induktiver Statistik kann die Haupthypothese dieser Arbeit im folgenden Abschnitt beantwortet werden. Diese lautet: *„Patientinnen mit Lupus erythematoses haben ein schlechteres Schwangerschaftsoutcome als die Allgemeinbevölkerung.“*

Trotz der hohen Lebendgeburtenrate von 72 % treten häufiger Komplikationen auf. Dies betrifft, wie viele Studien der letzten Jahre belegen, Mutter und Kind. Wie oben dargelegt, betreffen die Schwierigkeiten die erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit, das gehäufte Vorkommen von SGA-Kindern sowie die Entwicklung bei den Müttern von HELLP-Syndrom oder Präeklampsie und einer Schubrate von 16%. Deshalb wird eine regelmäßige Betreuung im interdisziplinären Setting (Geburtshilfe und Rheumatologie) empfohlen. Denn auch wenn es sich um eine Risikoschwangerschaft handelt, ist das Outcome nach engmaschigen Kontrollen als sehr gut zu werten. Es sollte somit keiner an Lupus erythematoses erkrankten Frau mehr von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Wichtig ist die Betreuung der Patientin schon vor Eintritt der Schwangerschaft sowie ein Abwiegen des durch schwerwiegende Komplikationen möglichen Risikos.

Es gibt einen positiven Effekt von HCQ auf die Schubrate und Verminderung der neonatalen Komplikationen. In diesem Zusammenhang wäre eine protektive Behandlung mit HCQ unter der regelmäßigen Kontrolle des EKGs in Erwägung zu ziehen, sofern bei der Patientin Risikofaktoren bestehen und es wahrscheinlicher ist, dass es im Rahmen der Geburt zu Komplikationen kommt.

5 Literaturverzeichnis

1. Ferenčik M, Zervan K, Herausgeber. Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik. Wien: Springer; 2006. 319 S.
2. Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Stoll M, Herausgeber. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich. 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. 1202 S.
3. Worm M. S2k Leitlinien Kutaner Lupus erythematoses 2020 [Internet]. 2020 [zitiert 16. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-060l_S2k_Kutaner_Lupus_erythematoses_2020-06.pdf
4. Nutan F, Ortega-Loayza AG. Cutaneous Lupus: A Brief Review of Old and New Medical Therapeutic Options. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Oktober 2017;18(2):64–8.
5. Kuhn A, Bonsmann G. AWMF-Leitlinie Kutaner Lupus erythematoses (Entwicklungsstufe 1) [Internet]. 2008 [zitiert 18. Oktober 2018]. Verfügbar unter: [https://www.ukbonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematoses.pdf/\\$FILE/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematoses.pdf](https://www.ukbonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematoses.pdf/$FILE/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematoses.pdf)
6. Bano S, Bombardieri S, Doria A, Iaccarino L, Lehmann P, Mosca M. Lupus erythematosus and the skin. *Clin Exp Rheumatol*. 1. Januar 2006;24(1 Suppl 40):26–35.
7. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:1–15.
8. Kuhn A, Ruzicka T. Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, Herausgeber. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. S. 53–7.
9. Doria A, Biasinutto C, Ghirardello A, Sartori E, Rondinone R, Piccoli A, u. a. Photosensitivity in systemic lupus erythematosus: laboratory testing of ARA/ACR definition. *Lupus*. August 1996;5(4):263–8.
10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, u. a. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). September 2019;71(9):1400–12.
11. Antwerpes F. Diskoider Lupus erythematoses [Internet]. DocCheck Flexikon. 2018 [zitiert 15. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Diskoider_Lupus_erythematoses
12. Antwerpes F. Lupus erythematoses [Internet]. DocCheck Flexikon. 2018 [zitiert 15. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Lupus_erythematoses
13. Antwerpes F. Lupus erythematoses profundus [Internet]. DocCheck Flexikon. 2018 [zitiert 15. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Lupus_erythematoses_profundus
14. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, u. a. Chilblain lupus erythematosus—a review of literature. *Clin Rheumatol*. August 2008;27(8):949–54.
15. Altmeyer P. Chilblain-Lupus [Internet]. Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. [zitiert 16. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/chilblain-lupus-818>
16. Mittal RR, Gill SS, Jot T. Chilblain lupus erythematosus. *IJDVL*. 3. Januar 1994;60(2):85–6.
17. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Herausgeber.

- Pathologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 S.
18. Stoll T, Büchi S, Aries M, Michel BA. Lupus erythematosus. *Rheumaliga Schweiz*. 2014;6:4–29.
 19. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica*. April 2010;5(2):132–4.
 20. Gröne H-J. Systemischer Lupus erythematosus und Antiphospholipidsyndrom. *Der Pathologe*. 6. Dezember 1996;17(6):405–16.
 21. Specker C. Antiphospholipid syndrome. *Z Rheumatol*. April 2015;74(3):191–8.
 22. Bamidele OF, Akintayo RO, Bojuwoye MO, Alabi TO, Akintayo FC, Bamidele OV. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the first presentation in systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*. 2018;56(4):268–70.
 23. Posselt RT, Coelho VN, Skare TL. Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. Januar 2018;21(1):186–93.
 24. Franco J-S, Amaya-Amaya J, Molano-González N, Caro-Moreno J, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, u. a. Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol*. Dezember 2015;83(6):943–50.
 25. Specker C. Overlap-Syndrom. *Akt Rheumatol*. 16. Februar 2016;41(01):76–80.
 26. Genth E. Überlappungssyndrome. *Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband eV*. 2013;(2):o.S.
 27. Koshy JM, John M. Autoimmune Hepatitis –SLE Overlap Syndrome. *JAPI*. September 2012;60:59–60.
 28. Adiga A, Nugent K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid hepatitis): Why do we need to Differentiate Between these two types of Hepatitis? *The American Journal of the Medical Sciences*. 4. November 2016;353.
 29. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. April 2005;209(2):135–47.
 30. Miyasaka N. Drug-induced Lupus. *Internal Medicine*. 1996;35(7):527–8.
 31. Nasef N, Hafez M, Bakr A. Neonatal Lupus Erythematosus. *J Neonatol Clin Pediatr*. 20. Oktober 2014;1(1):1–10.
 32. Lun Hon K, Leung AKC. Neonatal Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases*. August 2012;2012:1–6.
 33. Diaz-Frias J, Badri T. Neonatal Lupus Erythematosus. In: *Neonatal Lupus Erythematosus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. S. 4.
 34. Antwerpes F. Systemischer Lupus erythematosus [Internet]. *DocCheck Flexikon*. 2018 [zitiert 19. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Systemischer_Lupus_erythematosus
 35. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. August 1991;34(8):937–44.
 36. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol*. März 2017;28(1):4–12.
 37. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(10):2342–9.
 38. Chehab G. Abhängigkeit der Therapiestrategie beim systemischen Lupus erythematosus - Auswertung einer Internetgestützten Expertenfrage. [Düsseldorf]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2006.
 39. Österreichische Gesellschaft für Rheuma und Rehabilitation, Herausgeber. *sledai* [Internet]. 2017 [zitiert 21. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.rheumatologie.at/pdf/sledai.pdf>

40. Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* September 2005;23(5 Suppl 39):120–32.
41. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, u. a. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism.* Juni 1992;35(6):630–40.
42. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* Mai 2006;15(5):308–18.
43. Stummvoll G, Stamm T. The patients' perspective: living with lupus in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* September 2017;129:593–7.
44. Buhl D, Endler G, Gruber R, Robier C. Systemischer Lupus Erythematoses Früherkennung und Labordiagnostik in der Praxis. *Update-Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung.* August 2016;(10):2–15.
45. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses. *Z Rheumatol.* November 2018;77(9):789–98.
46. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 2.* London: BMJ Group; 2015. S. 476–505.
47. Trendelenburg M, Schifferli J. Apoptose und C1q: Erklärungsansätze für die Pathogenese des SLE. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 1. Juli 2000;59:172–5.
48. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, Vera-Lastra O, Torres-Aguilar H, Navarro C, u. a. Prolactin has a pathogenic role in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 28. Januar 2017;65(2):512–23.
49. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 12. Februar 2018;9(73):1–8.
50. Cziupka K. Untersuchungen zu den zytokinartigen Eigenschaften des Hormons Prolaktin. [Lübeck]: Universität zu Lübeck; 2017.
51. Suarez ALP, López-Rincón G, Martínez Neri PA, Estrada-Chávez C. Prolactin in Inflammatory Response. In: Diakonova P Maria, Herausgeber. *Recent Advances in Prolactin Research.* Cham: Springer International Publishing; 2015. S. 243–64. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*).
52. Nevares AM. Systemischer Lupus erythematoses (SLE) - Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und des Bewegungsapparats [Internet]. *MSD Manual Profi-Ausgabe.* 2018 [zitiert 31. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/rheumatische-autoimmunerkrankungen/systemischer-lupus-erythematoses-sle>
53. Gaubitz M, Schotte H. Frühdiagnose des systemischen Lupus erythematoses (SLE). *Z Rheumatol.* November 2005;64(8):547–52.
54. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 19. Juni 2015;112:423–32.
55. Diamond B, Bloom O, Al Abed Y, Kowal C, Huerta PT, Volpe BT. Moving towards a cure: blocking pathogenic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Intern Med.* Januar 2011;269(1):36–44.
56. Horn MP. Bestimmung von antinukleären Autoantikörpern HEp-2-Zellen – eine Antwort auf viele Fragen. *Der informierte Arzt.* 2014;(4):27–9.
57. Eberhard A. ANA-Antinukleäre-Antikörper [Internet]. Dortmund; 2012 März [zitiert 18. Oktober 2018] S. o.S. (LabmedLetter). Report No.: 108. Verfügbar unter: https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/fileadmin/user_upload/labmed_letters/ll-108-

ana.pdf

58. Höring S. Histonantikörper [Internet]. DocCheck Flexikon. 2014 [zitiert 5. November 2018]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Histonantik%C3%B6rper>
59. Gaubitz M. Das Antiphospholipid-Syndrom. In: Schneider M, Herausgeber. Lupus Erythematodes: Information für Patienten, Angehörige und Betreuende. Heidelberg: Steinkopff; 1993. S. 37–9.
60. Sommer S. Rheumafaktor [Internet]. DocCheck Flexikon. 2015 [zitiert 5. November 2018]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Rhumafaktor>
61. Burger R, Gerlich W, Gürtler L, Heiden M, Hitzler W, Jansen B, u. a. Treponema pallidum - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 1. Oktober 2002;45(10):818–26.
62. Hübl W. Coombs-Test-Übersicht [Internet]. med4you. 2003 [zitiert 6. November 2018]. Verfügbar unter: https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_coombs.htm
63. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. Scandinavian Journal of Rheumatology. Januar 2009;38(5):375–80.
64. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, u. a. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. März 2017;76(3):476–85.
65. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and Pregnancy. Obstetrical & Gynecological Survey. Oktober 2011;66(10):639–53.
66. Østensen M. Antirheumatische Therapie und Reproduktion: Einfluss auf Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Z Rheumatol. Mai 2006;65(3):217–24.
67. Orefice V, Ceccarelli F, Perrone G, Perricone C, Galoppi P, Pacucci VA, u. a. Treatment with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists in Systemic Lupus Erythematosus Patients Receiving Cyclophosphamide: A Long-term Follow-up Study. 2020;22:343–7.
68. Bermas BL, Sammaritano LR. Approach to contraception in women with systemic lupus erythematosus - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-contraception-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?search=kontrazeption%20lupus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
69. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, u. a. The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. Juni 2005;142(12):953–62.
70. Sánchez-Guerrero J, Lara-Reyes P, Seuc AH. A Trial of Contraceptive Methods in Women with Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine. 2005;11.
71. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez J-V, Ruiz-Sternberg Á-M. Safety of Hormonal Replacement Therapy and Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS One. 19. August 2014;9(8):1–11.
72. Moffat R, Sartorius G, Raggi A, Draths R, Bitzer J. Evidenzbasierte Kontrazeptionsberatung. Swiss Medical Forum. 24. April 2019;19(1718):286–91.

73. Clowse MEB. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. Mai 2007;33(2):237–v.
74. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. Februar 2005;52(2):514–21.
75. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, u. a. Pregnancy-Related Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Outcome and Risk Factors of Disease Flares — A Case Control Study. *PLOS ONE*. 13. August 2014;9(8):e104375.
76. Bermas BL, Smith NA. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus - UpToDate [Internet]. UptoDate. 2020 [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?search=systemischer%20lupus%20erythematoses%20schwangerschaft&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
77. Kong NCT. Pregnancy of a lupus patient—a challenge to the nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1. Februar 2006;21(2):268–72.
78. Helmer H. Definition in der Geburtshilfe: Frühgeburt, Totgeburt und Fehlgeburt. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007;25(1):7–8.
79. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, Neil L, James AH, Clowse MEB. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. März 2018;27(3):351–6.
80. Eisfeld HMG. Retrospektive Analyse von 68 Schwangerschaften bei 59 Patientinnen aus einer Spezialsprechstunde für Schwangere mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen [Internet]. [Berlin]: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2017. Verfügbar unter: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/1568>
81. o. A. Medizinische und sozialmedizinische Merkmale von Geborenen [Internet]. *Statistik Austria*. 2019 [zitiert 21. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale_von_geborenen/index.html
82. Mayer-Pickel K. Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers. *Z Gefässmed*. 2018;15(4):9–13.
83. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 19. April 2016;353.
84. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 21. August 2010;376(9741):631–44.
85. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 25. Februar 2006;332(7539):463–8.
86. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. Mai 2008;17(5):416–20.
87. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, u. a. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 17. August 2017;377(7):613–22.
88. Baumann M. Anwendung der angiogenen Marker sFlt-1 und PlGF bei Präeklampsie - Moderne Diagnostik und Management in der Praxis. *Gynäkologie*. Mai 2019;4.
89. Escher M. Pschyrembel Online | Harnzylinder [Internet]. Pschyrembel online. 2020 [zitiert 22. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Harnzylinder/K0PGQ>
90. Langer HE. Anti-Phospholipid-Antikörper – rheuma-online [Internet]. *rheuma-online*. 2015 [zitiert 6. November 2018]. Verfügbar unter: <https://www.rheuma-online.at/a-z/a/anti-phospholipid-antikoerper/>

91. Habscheid W, Brauer P. Diagnostik und klinische Bedeutung von Antiphospholipid-Antikörpern. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1992;117(14):549–54.
92. Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: Pregnancy implications and management in pregnant women - UpToDate [Internet]. UptoDate. 2020 [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-pregnancy-implications-and-management-in-pregnant-women?search=systemischer%20lupus%20erythematodes%20schwangerschaft&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9
93. Bustamante JG, Goyal A, Bansal P, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome (Antiphospholipid Antibody Syndrome, APS, APLS). In: *Antiphospholipid Syndrome (Antiphospholipid Antibody Syndrome, APS, APLS)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
94. Fischer-Betz R, Specker C, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, düsseldorf university press GmbH. *Rheumatische Erkrankungen und Schwangerschaft ein Ratgeber für die Praxis*. 2016.
95. Mankee A, Petri M, Magder LS. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med*. Dezember 2015;2(1):1–5.
96. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early Risk Factors for Pregnancy Loss in Lupus. *Obstetrics & Gynecology*. Februar 2006;107(2):293–9.
97. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1. Mai 1990;112(9):682–98.
98. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology*. 1. August 2013;52(8):1397–403.
99. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update. *VASA*. 2018;47(6):451–64.
100. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 15. Juni 2014;7(2):165–71.
101. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 1. Juni 2013;2(2):102–11.
102. Kehl S. Intrauterine Wachstumsrestriktion - S2k-Leitlinie [Internet]. 2017 [zitiert 23. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0801_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf
103. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1. April 2009;200(4):409.e1-409.e6.
104. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, u. a. Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine*. 1. Juli 2008;36(4):277–81.
105. Yuen SY, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving: Results from a Case Control Study and Literature Review. *TORJ*. 2. Januar 2009;2(1):89–98.
106. Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Character, Investigation, and Outcome. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(2):115–21.
107. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The Importance of the Level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of

- Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus. *Journal of the American College of Cardiology*. Juni 2010;55(24):2778–84.
108. Buyon JP. Neonatal lupus: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UptoDate. 2019 [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-lupus-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=systemischer%20lupus%20erythematoses%20schwangerschaft&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
109. Inzinger M, Salmhofer W, Binder B. Neonatal lupus erythematosus and its clinical variability: Neonatal lupus erythematosus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Juni 2012;10(6):407–10.
110. Wainwright B, Bhan R, Trad C, Cohen R, Saxena A, Buyon J, u. a. Autoimmune-mediated congenital heart block. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. April 2020;64:41–51.
111. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Systemischer Lupus erythematosus und Antiphospholipidsynndrome in der Schwangerschaft. *Z Rheumatol*. Mai 2006;65(3):192–9.
112. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. Mai 2015;11(5):301–12.
113. Tutschek B. Die Untersuchung des fetalen Herzens - Pränatale Erkennung angeborener Herzfehler. *Gynäkologie*. 11. Februar 2011;16(01):13–7.
114. Fibroelastose, endokardiale [Internet]. Orphanet. 2006 [zitiert 25. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=2022
115. Nalli C, Galli J, Lazzaroni MG, Andreoli L, Fazzi E, Tincani A. Long-term outcome of children born from mothers with autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. April 2020;64:107–16.
116. Knight C, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *OARRR*. März 2017;9:37–53.
117. Redaktion Gesundheitsportal. Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in der Schwangerschaft [Internet]. öffentliches Gesundheitsportal Österreich. 2020 [zitiert 28. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/mutter-kind-pass/untersuchungen-schwangerschaft>
118. Windsperger K, Redaktion Gesundheitsportal. Pränataldiagnostik: Nicht invasive Untersuchung [Internet]. öffentliches Gesundheitsportal Österreich. 2020 [zitiert 28. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/schwangerschaft/untersuchungen/nackenfaltenmessung>
119. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet*. 30. Oktober 2010;376(9751):1498–509.
120. Bermas BL. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation [Internet]. UptoDate. 2019 [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation?search=medication%20pregnancy%20rheumatic%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
121. Dathe K. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: alpha-Methyl dopa [Internet]. Embryotox. 2020 [zitiert 3. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/Arzneimittel/details/alpha-methyl-dopa/>
122. Dathe K. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit:

- Metoprolol [Internet]. Embryotox. 2020 [zitiert 3. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/metoprolol/>
123. Dathe K. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Nifedipin [Internet]. Embryotox. 2021 [zitiert 22. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/nifedipin/>
124. Dathe K. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Ramipril [Internet]. Embryotox. 2020 [zitiert 3. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ramipril/>
125. Gaß P. Prävention und Therapie der Frühgeburt. Februar 2020;228.
126. Noviani M, Wasserman S, Clowse MEB. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. August 2016;25(9):973–9.
127. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, u. a. Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status. *Journal of the American College of Cardiology*. November 2005;46(9):1768–76.
128. Vinet Évelyne, Pineau Christian A., Scott Susan, Clarke Ann E., Platt Robert W., Bernatsky Sasha. Increased Congenital Heart Defects in Children Born to Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*. 13. Januar 2015;131(2):149–56.
129. Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Heart Rhythm*. 1. November 2020;17(11):1930–5.
130. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173–5.
131. Nam H-K, Lee K-H. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 31. März 2018;23(1):9–13.
132. Leite ICG, Paumgarten FJR, Koifman S. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. *Cad Saúde Pública*. Februar 2002;18(1):17–31.
133. Dathe K. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Prednisolon [Internet]. Embryotox. 2021 [zitiert 12. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/prednisolon/>
134. Ayadi ID, Hamida EB, Boukhris MR, Bezzine A, Chaouachi S, Marrakchi Z. Isolated anti-Ro/SSA thrombocytopenia: a rare feature of neonatal lupus. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2015;22. Verfügbar unter: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/22/312/full/>