

Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Niels Teich¹, Andreas Stallmach²

¹Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV

Korrespondenz

PD Dr. med. Niels Teich

Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Nordstr. 21

04105 Leipzig

Tel ++49-341-6003650

Fax ++49-341-600365-60

Email.: teich@igvs.de

Einleitung

Die Erstmanifestation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) tritt häufig im jungen Erwachsenenalter auf. In dieser Lebensphase wichtiger beruflicher und privater Entscheidungen stellt die Auseinandersetzung mit einer potentiell langjährigen chronischen Erkrankung oft eine schwere Belastung dar. Der in dieser Zeit oft bestehende Wunsch nach einer eigenen Familie ist daher häufig mit großer Unsicherheit verbunden und die Angst vor einem nicht gesunden Kind ist groß. Die mögliche Vererbung der CED, eventuelle angeborene Abnormalitäten des Kindes und die befürchtete medikationsbedingte Teratogenität sind die größten Sorgen der Patienten, die einem Kinderwunsch entgegenstehen. Demgegenüber ist die Angst vor negativen Auswirkungen der Schwangerschaft auf die eigene Krankheit deutlich geringer (1). Unsere Übersicht soll Argumentationshilfen für das Gespräch mit CED-Erkrankten und Kinderwunsch bieten und

soll insbesondere häufig gestellte Fragen über die medikamentösen Therapiemöglichkeiten während der Schwangerschaft beantworten. Dabei konzentrieren wir uns auf Aspekte, deren Bewertung in den letzten Jahren einen Wandel erfahren hat.

Ist eine Schwangerschaft möglich?

Diese Frage kann fast immer mit „ja“ beantwortet werden. Es gibt nur wenige - und zumeist auch vorübergehende - Situationen, in denen CED-bedingte oder therapiespezifische Komplikationen zur Infertilität führen können. Die häufigsten Ursachen sind:

- hohe Krankheitsaktivität des Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa
- chronische Eisenmangelanämie mit teils jahrelanger Amenorrhö (fast immer reversibel nach ausreichender Eisensubstitution)
- ileoanale Pouchanlage (Infertilität in bis 60%)
- selten: Sulfasalazin induzierte Oligospermie
- selten: unbehandelte Abszesse/Fisteln im kleinen Becken
- selten: Methotrexat-Medikation (relativierende Details siehe unten)

Merksatz: „Nur in wenigen Fällen besteht eine krankheits- oder therapiebedingte Sub- oder Infertilität.“

Infertilität ist kein CED-spezifisches Problem. Wichtig erscheint der Hinweis, dass auch bei kinderlosen Paaren ohne chronische Krankheit im Alter zwischen 20 und 30 Jahren in 10-20% und bei Paaren zwischen 30 und 40 Jahren in bis zu 50% eine ungewollte Kinderlosigkeit besteht. Bei CED-Patienten scheint ein wichtiger Grund für eine Infertilität eine sexuelle Hypoaktivität zu sein. In einer fragebogenbasierten Studie in der vorwiegend Mitglieder der Deutschen Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.) befragt wurden, gaben nur 20% der Befragten eine mäßige bis hohe sexuelle Aktivität an. Es zeigte sich, dass v.a. psychosoziale Faktoren und eine nicht selten koexistente Depression mit einer verminderten sexuellen Aktivität assoziiert sind. Krankheitsspezifische Faktoren wie die CED-Aktivität oder die Medikation waren hingegen – mit der Ausnahme eines akuten Krankheitsschubes – nicht assoziiert (2). Es kann daher sinnvoll sein, dieses in der Sprechstunde oft gemiedene Thema anzusprechen und die betroffenen Paare ggf. an einen Sexualmediziner zu überweisen (www.netzwerk-sexualtherapie.de).

Kann meine Partnerin schwanger werden?

Fragen zur männlichen Fertilität wurden bislang weit seltener als zur weiblichen Fertilität untersucht - dabei bestehen auch bei vielen Männern Fragen zum Thema CED und dem Wunsch nach einer Vaterschaft. Männer mit Morbus Crohn haben seltener Kinderwunsch und neigen eher zu einer Verzögerung der Realisierung als Männer mit Colitis ulcerosa.

Für folgende Faktoren bestehen Hinweise auf eine negative Beeinflussung der Fertilität:

- Chirurgie – v.a. Ejakulationsstörungen nach Proktokolektomie oder erektile Dysfunktion nach Rektumamputation (in prospektiver kontrollierter Studie reversibel mit Sildenafil)
- Medikation – riskant ist allein Sulfasalazin s.u.
- aktive CED – proinflammatorische Zytokine reduzieren die Spermienqualität
- Ernährung – Untergewicht reduziert (allein oder aufgrund aktiver CED) die Spermienqualität
- Alkohol – reduziert Spermienqualität und Fertilität
- Rauchen – reduziert die mitochondriale Aktivität der Spermien und stört die Spermien-Chromatinstruktur
- psychologische Faktoren – v.a. Angst davor, die CED an die Kinder zu vererben

Wann ist ein günstiger Zeitpunkt gekommen, um schwanger zu werden?

Günstig ist eine Krankheitsphase, in der schon seit längerer Zeit eine Remission besteht. Mehrere Studien belegen, dass eine hohe Krankheitsaktivität zu Beginn der Schwangerschaft mit einem unerwünschten Ausgang bzw. perinatalen Komplikationen verbunden ist. Dieses Risiko ist bei Patienten mit Morbus Crohn höher als mit Colitis ulcerosa. Weitere Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für einen unerwünschten Ausgang der Schwangerschaft sind z.B. die Erstmanifestation der CED in der Schwangerschaft oder der fortgesetzte Nikotinabusus von Morbus-Crohn-Patientinnen nach der Konzeption. Eine Hospitalisierung in der Schwangerschaft ist mit dem Risiko für eine Frühgeburt verbunden.

Merksatz: „Eine stabile Remissionsphase der CED ist ein günstiger Zeitraum für die eine erfolgreiche Konzeption und einen günstigen Schwangerschaftsverlauf.“

Im Allgemeinen ist von einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf auszugehen. Komplikationen treten nicht häufiger als außerhalb der Schwangerschaft auf. Eine Untersuchung mit 140 Patientinnen weist aus, dass in über 50% der Fälle alle

krankheitsspezifischen Charakteristika unverändert bleiben und nur 10% der Patientinnen eine Verschlechterung des Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa erfahren (3).

Merksatz: „Der Schwangerschaftsverlauf bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist meist unkompliziert.“

Soll ich die Schwangerschaft abbrechen, weil ich so viele Medikamente nehme?

Wie schon in der Einleitung angesprochen, nehmen Fragen zur medikamentösen Therapie einen breiten Raum bei CED-Patientinnen mit Kinderwunsch oder bereits eingetretener Schwangerschaft ein. Wahrscheinlich liegt dieses auch daran, dass in den Packungsbeilagen fast aller Medikamente vor der Einnahme in der Schwangerschaft gewarnt wird. Weiterhin ist die Ansicht weit verbreitet, dass chemisch definierte Arzneimittel in der Schwangerschaft ungünstig sind. Bei jeder dritten CED-Patientin führte daher allein der Wunsch nach einer Schwangerschaft zu einer Änderung der Medikation. Ein frühzeitige strukturierte Beratung von CED-Patienten mit Schwangerschaftswunsch kann dazu beitragen, dass die Adhärenz zur sinnvollen Medikation größer ist und unerwünschte Folgen ausbleiben (4).

Für die Beratung schwangerer Patientinnen liefern große Fallserien und Registerstudien wichtige Grundlagen. Bis vor wenigen Jahren wurden laut FDA alle Medikamente in pharmazeutischen Schwangerschafts-Kategorisierungen (A bis X) eingeteilt, die jedoch vorwiegend auf Tierversuchsdaten beruhten. Diese Tabelle war jedoch in der Patientenberatung wenig hilfreich und wird daher aktuell überarbeitet. Hintergrund ist, dass laut des FDA's Office of New Drugs

- die meisten Frauen mindestens ein Medikament während der Schwangerschaft nehmen.
- sich die Verwendung von vier oder mehr Medikamenten während der Schwangerschaft in den letzten 30 Jahren mehr als verdoppelt hat.
- viele schwangere Frauen vorbestehende chronische Erkrankungen haben. (5)

Merksatz: „Prospektive Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit liegen für schwangere CED-Patientinnen nicht vor. Die Beratung basiert auf großen Fallserien und Registerstudien. Daher ist mit jeder Patientin eine einzelfallorientierte Diskussion nötig.“

In der täglichen Praxis haben sich die über www.embryotox.de abrufbaren aktuellen Informationen zur Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit bewährt. Dieses Internetportal wird durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin betreut. Hier handelt es sich um ein öffentlich gefördertes Institut, welches unabhängige Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Arzneimittel und zur Behandlung häufig vorkommender Krankheiten in Schwangerschaft und Stillzeit anbietet.

Insgesamt gilt der Grundsatz: Das höhere Risiko für Mutter und Kind ist die Krankheitsaktivität der CED, nicht die medikamentöse Therapie. Ziel ist daher eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität vor und während der Schwangerschaft. Es ist sinnvoll, dass sich nach dem Bekanntwerden der Schwangerschaft Frauenarzt und Gastroenterologe absprechen, um einen Konsens bzgl. der medikamentösen Therapie zu erzielen. Sehr praktikabel ist aber auch ein „Dreizeiler“ des Gastroenterologen, dass aus Sicht der CED-Therapie eine Fortsetzung der Medikation auch in der Schwangerschaft erforderlich ist, um einen akuten Schub mit ggf. negativem Schwangerschaftsausgang zu verhindern.

Merksatz: „Das höhere Risiko für Mutter und Kind ist die Krankheitsaktivität der CED, nicht die medikamentöse Therapie.“

Im Folgenden soll zu aktuellen Aspekten wichtiger CED-spezifischer Medikamente während der Schwangerschaft Stellung genommen werden.

Mesalazin und Sulfasalazin

Mesalazin ist in der Schwangerschaft sicher; es wurde lediglich vor 23 Jahren einmalig ein Fall eines unerwünschten Ereignisses berichtet: bei einer Tagesdosis von 4 g tgl. im zweiten Trimester (dann findet die Nierenentwicklung statt) – kam es zur neonatalen interstitiellen Nephritis (6). Auch Sulfasalazin wurde bei schwangeren CED-Patientinnen sehr gut untersucht und ist sicher einsetzbar (7). Die Substitution mit 1 mg Folsäure täglich sollte bei Therapie mit dem Folsäureantagonisten Sulfasalazin während der gesamten Schwangerschaft erfolgen.

Merksatz: „Aminosalizylate sind in der Schwangerschaft sicher.“

Budesonid

Auch topische Steroide scheinen in der Schwangerschaft sicher zu sein. In einer aktuellen retrospektiven Datensammlung wurde der Verlauf bei 8 Patientinnen mit ausschließlichem Morbus Crohn des Dünndarms dargestellt. Die Dosis betrug 6-9 mg täglich über 1-8 Schwangerschaftsmonate hinweg. Die Autoren fanden keine mütterlichen Nebenwirkungen wie Nebennierenrindensuppression, gestörte Glukosetoleranz oder arterielle Hypertension und alle Kinder waren gesund (8). Umfassendere Daten liegen jedoch nicht vor.

Systemische Glukokortikoide

Prednison ist plazentagängig, wird von der plazentaren 11-beta-Hydroxylase jedoch weitgehend inaktiviert. Daher ist die Therapie mit Prednison in der Schwangerschaft weitgehend sicher. Im ersten Trimenon zeigte sich bei mehr als 15 mg Prednison tgl. ein erhöhtes Risiko einer Lippen-Gaumenspalte, bei mehr als 20 mg steigt das Risiko einer Frühgeburt. Es ist bislang nicht geklärt, ob dabei das Frühgeburtsrisiko nicht schon allein durch die therapiebedingende hohe Krankheitsaktivität anstieg. Bei hoher Krankheitsaktivität ist auch eine kurzzeitige Therapie mit bis zu 2 mg/kg möglich. Für Dexamethason liegen unzureichende Daten vor; prinzipiell ist von einem ähnlichen guten Sicherheitsprofil wie bei Prednison auszugehen.

Merksatz: „Niedrigdosierte Glukokortikoide in der Schwangerschaft sind sicher, der Einsatz sollte aber wie bei allen CED-Patienten zeitlich begrenzt bleiben.“

Azathioprin und 6-Mercaptopurin

Tierversuche ergaben bei Gabe von Azathioprin in hohen Dosen chromosomale Schäden und Malformationen bei Mäusen. In den in der CED-Therapie üblichen gewichtsadaptierten Dosierungen zwischen 1,5 und 2,5 mg/kg Körpergewicht bestanden diese Schädigungen nicht; es war lediglich das Geburtsgewicht der Mäuse erniedrigt. Eine Vielzahl von Studien unterschiedlicher Qualität erbrachte keinen Beweis für eine Teratogenität beim Menschen (z.B. 9) – wenngleich eine geringe transplazentale Übertragung von Thiopurinmetaboliten gut belegt ist.

Im Alltag kann dem Wunsch vieler Patientinnen folgend überlegt werden, Azathioprin nach ausreichender Therapiedauer und langanhaltender Remission **vor** einer *geplanten* Schwangerschaft abzusetzen. Meistens tritt die Schwangerschaft jedoch **ungeplant** ein; in

diesem Fall sollte Azathioprin in unveränderter Dosis während der gesamten Schwangerschaft weiterverordnet werden (s. Kasuistik). Dieses Vorgehen findet sich gegenüber der früheren restriktiveren Sicht mittlerweile auch in Fachinformationen und Packungsbeilagen wieder.

Merksatz: „Eine Vielzahl von Studien erbrachte keinen Beweis einer Azathioprin-induzierten Teratogenität beim Menschen.“

Methotrexat

Die erwiesene Teratogenität von Methotrexat kann vor allem dann zum Wirken kommen, wenn die Patientin noch nichts von ihrer Schwangerschaft weiß: typische Schäden wie Neuralrohrdefekte, Schädel- und Skelettanomalien manifestieren sich in der 6.-8. Schwangerschaftswoche. Daher wird angestrebt MTX bei jungen Frauen nicht einzusetzen. Wenn die klinische Situation die Verwendung von MTX unumgänglich macht, muss auf eine zweifache Kontrazeption (z.B. Vaginalring + Kondom) hingewiesen werden. Früher wurde bei dennoch erfolgter Konzeption generell ein induzierter Abort angeraten. Diese Empfehlung kann jedoch nicht mehr aufrechterhalten werden: schon im Jahre 1990 wurde eine erste Fallserie mit 10 schwangeren RA-Patientinnen publiziert, die trotz MTX in der Frühschwangerschaft gesunde Kinder bekamen (10). Eine größere Übersichtsarbeit aus der Rheumatologie bestätigt diese Befunde und sah bei 101 RA-Patientinnen (5-25 mg MTX wöchentlich in der Frühschwangerschaft) gegenüber der nichtexponierten Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko einer Malformation oder Fehlgeburt. Dennoch entschieden sich 18 Patientinnen für einen Schwangerschaftsabbruch (11). Auch Untersuchungen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin haben bei wöchentlichen Dosen zwischen 10 und 25 mg keine Hinweise auf teratogene Effekte gesehen. Selbst unter Beachtung von Daten aus der onkologischen Therapie mit deutlich höheren MTX-Dosen liegt das Risiko einer Fehlbildung nur bei etwa 10%. Auf www.embryotox.de wird daher aktuell eingeschätzt: „Methotrexat sollte möglichst bei Planung einer Schwangerschaft“ ... „umgesetzt werden. Die gelegentlich empfohlene dreimonatige Therapiepause vor der Konzeption kann mit den bisher vorliegenden Daten nicht begründet werden.“ (letzter Aufruf 20.5.2017)

Dennoch sollte auch im Verlauf der Schwangerschaft auf MTX verzichtet werden, wenn das der klinische Verlauf gestattet (Tab. 2). Invasive Untersuchungen wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelvenenpunktion sind bei Verdacht auf eine medikamentenassoziierte Embryo-/Fetopathie generell nicht sinnvoll; die beste Sensitivität hat der hochauflösende Ultraschall durch einen erfahrenen Pränatalmediziner.

Merksatz: „Methotrexat sollte bei prämenopausalen Frauen vermieden werden. Bei einer Konzeption unter MTX ist die früher generell propagierte Interruptio kein Dogma mehr sondern muss in Abhängigkeit vom fetalen Ultraschallbefund und der psychosozialen Situation der Patientin diskutiert werden.“

TNF-Blocker

Die TNF-Antagonisten Adalimumab, Infliximab und Golimumab werden in der Gastroenterologie häufig bei jüngeren CED-Patienten eingesetzt. Im Mausversuch erwiesen sie sich als nicht embryotoxisch oder teratogen: selbst Dosen bis 40 mg/kg Infliximab zeigten keine Nebenwirkungen – die übliche Erhaltungsdosis bei CED-Patienten liegt hingegen nur bei 5-10 mg/kg alle 8 Wochen. Die Rate an Fehlgeburten, Missbildungen und Frühgeburten entspricht nach bisherigen Erkenntnissen den Raten von CED-Patientinnen ohne anti-TNF-Therapie (12).

In einer ersten prospektiven Studie wurde untersucht, ob hohe Konzentrationen der anti-TNF-Präparate Infliximab und Adalimumab im Nabelschnurblut mit einer erhöhten Rate von Entwicklungsstörungen und insbesondere Infektionen im Säuglingsalter assoziiert sind (13). An der Studie nahmen 80 Frauen teil, die im Median seit 2,5 Jahren diese Medikation erhielten. 39 Patientinnen nahmen neben dem TNF-Blocker zusätzlich die Thiopurine Azathioprin oder 6-Mercaptopurin während ihrer Schwangerschaft ein. Im Nabelschnurblut fanden sich bei 78% bzw. 100% der exponierten Neugeborenen nachweisbare Adalimumab- bzw. Infliximab-Medikamentenspiegel. Postpartal erfolgte aller 3 Monate neben einer klinischen Untersuchung und Befragung der Mütter eine Messung der anti-TNF-Spiegel. Der Zeitraum bis zum fehlenden Nachweis im Säuglingsblut dauerte 4 bzw. 7,3 Monate für Adalimumab bzw. Infliximab. Im Vergleich zu den mütterlichen Serumkonzentrationen ließ sich aus diesen Daten errechnen, dass die Halbwertszeit der untersuchten TNF-Blocker bei Neugeborenen und Säuglingen doppelt (Adalimumab) bzw. 3,7fach (Infliximab) so lang wie bei ihren Müttern war. (Abb. aufgrund der in der originalpublikation dargestellten Daten selbst erstellt).

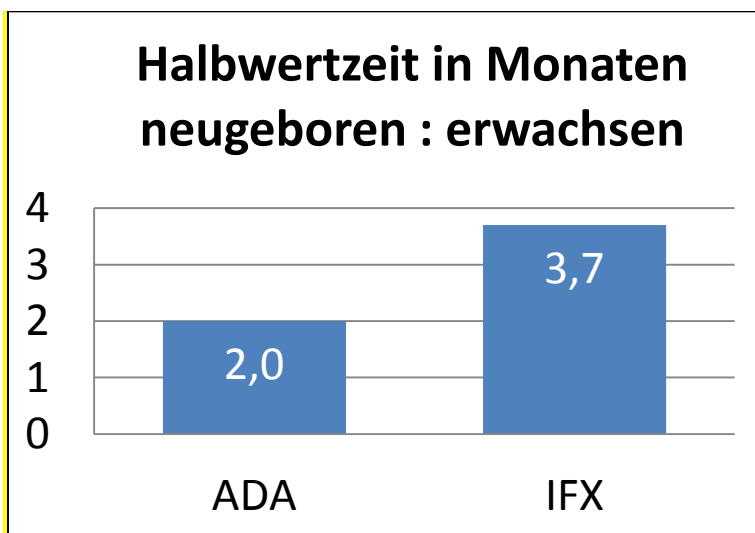
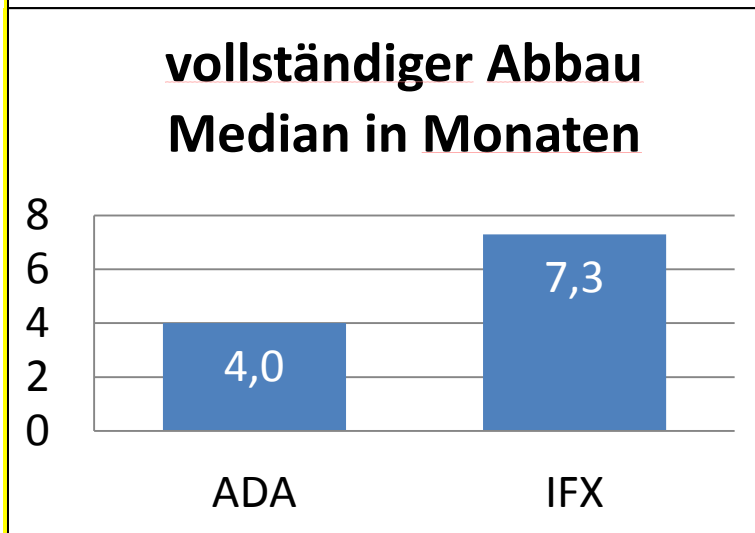
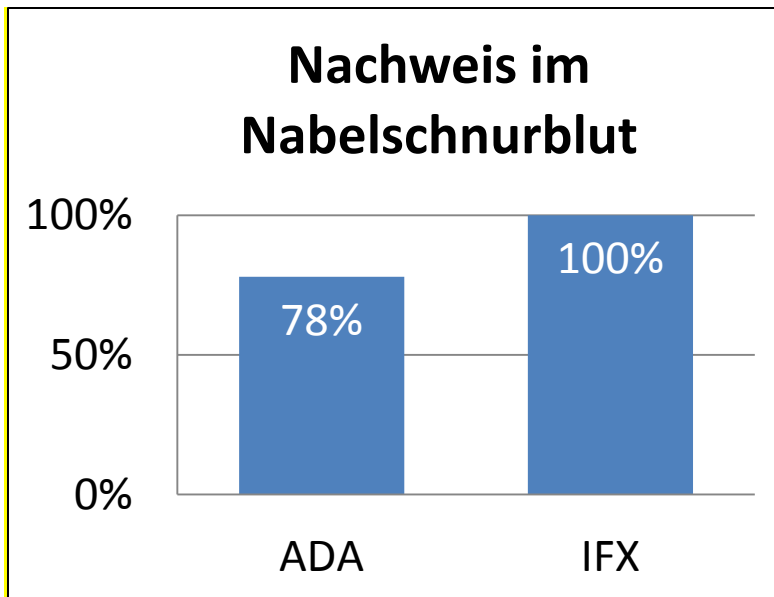


Abb.: Vergleich des Nabelschnurblut-Nachweises und des Abbaus der bei CED am häufigsten eingesetzten TNF-Blocker Adalimumab und Infliximab und Vergleich der Halbwertszeiten von Mutter und Kind (13)

Trotz dieser deutlich verlängerten neonatalen Antikörper-Clearance zeigte sich zum 1. Geburtstag der Kinder eine völlig unbeeinträchtigte Entwicklung von Grob- und Feinmotorik, Sehen, Sprache/Sprechen, Hören, Kommunikation und sozialer Entwicklung. Ein besonderes Augenmerk galt dem Risiko viraler und bakterieller Infektionen. Bei 5% bzw. 20% der Kinder kam es binnen des ersten Lebensjahrs zu einer bakteriellen bzw. viralen Infektion. Alle Infektionen waren von einer *restitutio ad integrum* gefolgt. Die anti-TNF-Konzentration im Nabelschnurblut wie auch eine mütterliche anti-TNF-Antikörperapplikation jenseits der 30. SSW hatten keinen Einfluss auf dieses Risiko. Die weitere Analyse zeigte jedoch, dass eine Komedikation des TNF-Blockers mit einem Thiopurin das eben genannte Risiko um das etwa anderthalbfache erhöht (RR 2,7, 95% CI 1,09-6,78) (13). Fazit dieser sehr wichtigen Studie ist, dass der Nachweis von TNF-Blocker-Spiegeln im Nabelschnurblut ohne Konsequenz für die Entwicklung im ersten Lebensjahr ist und insbesondere nicht in Korrelation zum Risiko viraler oder bakterieller Infektionen steht. Wenngleich alle in dieser Untersuchung aufgetretenen Infektionen von einer *restitution ad integrum* gefolgt waren, erhöht die Kombination von anti-TNF und Thiopurinen das Infektionsrisiko. Darauf sollten die betroffenen Eltern hingewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen aber das zuvor publizierte „Toronto Consensus Statement“, dass TNF-Blocker bei Schwangerschaftswunsch nicht abgesetzt werden müssen und eine Weiterführung in der Schwangerschaft (und auch der Stillzeit) möglich und zur Vermeidung akuter Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sinnvoll ist (14).

Merksatz: Die bisherigen Erfahrungen zum Einsatz von TNF-Antagonisten in der Schwangerschaft ergaben keinen Anhalt für ein substanzspezifisches Risiko.

Neue Biologika: Vedolizumab und Ustekinumab

Vedolizumab ist ein darmselektiver Integrinantagonist und wurde 2014 zur Behandlung des MC und der CU zugelassen. Ustekinumab ist ein anti-IL12- und anti-IL-23-Antikörper und wurde 2016 zur Behandlung des M. Crohn zugelassen, wird aber schon seit 2013 für die Psoriasisarthritis eingesetzt. Für beide Substanzen gibt es bislang nur limitierte Berichte über schwanger gewordene Patientinnen. Bei 27 Schwangerschaften bei Müttern mit Vedolizumab-Therapie und 19 Schwangerschaften bei Vätern mit Vedolizumab-Therapie die Ergebnisse zusammenfasst: hier fanden sich u. a. 4 bzw. 2 spontane Aborte (15).

In einer bisher nicht als Vollpublikation vorliegenden Registerstudie, die 2016 auf dem amerikanischen Dermatologenkongress vorgestellt wurde, wurde zu 87

Schwangerschaftsverläufen unter Ustekinumab außer 5 Frühgeburten kein weiteres Risiko für Mutter und Kind beschrieben; die Fachinformation empfiehlt jedoch eine 15-monatige Pause zwischen letzter Gabe und Konzeption. Eine ausreichende Einschätzung der Sicherheit von Vedolizumab bzw. Ustekinumab in der Schwangerschaft ist aufgrund dieser bislang sehr kleinen Fallserien noch nicht möglich (16).

Antacida, H₂-Blocker, PPI, MCP und Butylscopolamin

Während der Schwangerschaft treten häufig nicht eindeutig der CED zuzuordnende abdominale Symptome auf, die eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blockern oder Metoclopramid bedingen. Auch neuere Untersuchungen belegen an sehr großen Patientenkollektiven, dass diese Medikamente wohl nicht mit einem erhöhten Risiko für die Schwangere und ihr Kind verbunden sind. Calcium- und Magnesiumcarbonat (Generika, Rennie[®]) können problemlos eingesetzt werden. Magaldrat (Riopan[®]), Almasilat (Megalac[®], Simagel[®]), und Hydrotalcid (Talcid[®]) enthalten Aluminium und sollten generell nur kurzfristig eingesetzt werden. Schwangerschaftsspezifische Nebenwirkungen sind jedoch nicht bekannt. Auch für das vielen Patientinnen bekannte Butylscopolamin liegen bislang bis auf einzelne Fallberichte keine Daten über relevante schwangerschaftsassozierte Nebenwirkungen vor.

Merksatz: Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker, Metoclopramid, Antacida und Butylscopolamin können in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Paracetamol und nicht-steroidale Antirheumatika

Klassische NSAR wie Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac sollten wegen der möglichen Auslösung eines akuten Schubs generell nicht bei CED-Patientinnen eingesetzt werden. Dennoch gibt es in der Schwangerschaft Situationen, die eine wirkungsvolle Analgesie erfordern. Beispiele sind Schmerzen im Bereich der Ileosakralgelenke oder auch die akute Analfissur. Wenn in solchen Fällen eine orale Schmerztherapie nötig ist, sollte immer ein Therapieversuch mit 1-4 g Paracetamol tgl. erfolgen. Paracetamol kann bis zur Geburt verabreicht werden. Opiate zeigten eine Reihe eher seltener teratogener Effekte und sollten insbesondere im 3. Trimenon mit großer Vorsicht eingesetzt werden.

Merksatz: Paracetamol ist das Analgetikum der ersten Wahl für schwangere CED-Patientinnen.

Therapieintensivierung in der Schwangerschaft – was ist sinnvoll und notwendig?

Für die Bewertung von Symptomen, die während der Schwangerschaft neu auftreten, aber nicht eindeutig einer erhöhten Krankheitsaktivität zuzuordnen sind, ist eine besondere Erfahrung notwendig. Beispiele sind der rechtsseitige Unterbauchschmerz bei Morbus-Crohn-Patientinnen; hier muss differentialdiagnostisch an den Zug des wachsenden Uterus am Lig. latum gedacht werden, oder die Hämorrhoidalblutung bei Colitis-ulcerosa-Patientinnen. Die Entscheidungsfindung ergibt sich meist aus einer genauen Anamnese der Beschwerden. Eine symptombezogene körperliche Untersuchung und die hochauflösende Sonographie durch den Gynäkologen und den Gastroenterologen sind die nächsten Schritte. Nur im Einzelfall einer schweren Symptomatik und therapeutischer Unsicherheit sollten andere bildgebende Verfahren oder eine endoskopische Untersuchung erfolgen.

Wenngleich eine Reihe an Medikamenten auch in der Schwangerschaft neu eingesetzt werden können (Tab. 2), können seltenere Nebenwirkungen im Einzelfall zu einem ungünstigen Ausgang der Schwangerschaft beitragen. Vor dem Neubeginn mit einem bislang nicht verwandten Medikament sollte zunächst die Dosierungen bereits eingesetzter Medikamente an das zunehmende Körpergewicht bzw. die erhöhte Krankheitsaktivität angepasst werden. In zweiter Linie können Glukokortikoide verordnet werden (siehe Kasuistik). Im schwer verlaufenden Einzelfall kann aber auch eine rasche Eskalation der immunsuppressiven Therapie oder eine Operation notwendig sein. Über Fälle einer in der Schwangerschaft aufgetretenen Azathioprin-induzierten akuten Pankreatitis wurde bislang nicht berichtet; es liegen allerdings auch keine Daten über die Neuverordnungshäufigkeit von Azathioprin in der Schwangerschaft vor.

| möglich | nicht gefahrlos | unbekannt |
|---|--|-------------|
| Mesalazin | MTX im 1. Trimenon | Vedolizumab |
| Budesonid | Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Risiko akute Pankreatitis v.a. bei Raucherinnen) | Ustekinumab |
| Prednisolon (sehr sicher: < 20 mg tgl.) | | |
| TNF-Antagonisten | | |

| | | |
|--|--|--|
| Calcineurininhibitoren (keine Zulassung bei CED) | | |
|--|--|--|

Tab. 2: Möglichkeiten der Therapieintensivierung in der Schwangerschaft (fett: unsere Präferenz)

Merksatz: Im schwerwiegenden Einzelfall können fast alle CED-Medikamente auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Mesalazin und Prednison haben dabei das niedrigste kurzfristige Nebenwirkungspotential.

Medikation bei Männern mit CED zum Zeitpunkt der Konzeption der Partnerin – ist dieses von Bedeutung?

Männer werden seitens ihrer Gastroenterologen deutlich seltener auf potentiell negative Auswirkungen ihrer Medikation auf die Fertilität hingewiesen als Frauen. Dieser Umstand wird in der Literatur mehrheitlich kritisiert – doch bestehen tatsächlich relevante Risiken?

Sulfasalazin führt zu einer reversiblen dosisunabhängigen quantitativen und qualitativen Einschränkung der Spermienproduktion bei 80% der Männer. Das Medikament wird jedoch in der Gastroenterologie nur noch sehr selten verordnet. Eine Umstellung auf Mesalazin kann zu einer Verbesserung der Spermienqualität führen; es wurde jedoch auch von einer reproduzierbaren Oligozoospermie unter 5-ASA berichtet.

Methotrexat ist erst seit wenigen Jahren zur Behandlung des MC zugelassen. Daten zur männlichen Fertilität müssen daher v.a. aus der Rheumatologie extrapoliert werden. Theoretischen Erwägungen der letzten Jahrzehnte zum Trotz zeigten mehrere systematische Untersuchungen der letzten Jahre, dass um den Zeitpunkt der Konzeption der Partnerin väterlicherseits eingenommenes MTX keinen negativen Einfluss auf die Fertilität hat. Noch wichtiger ist die Erkenntnis, dass das Medikament bislang nicht zu unerwünschten Schwangerschaftsausgängen beitrug. Diese Erkenntnisse finden sich noch nicht in den Packungsbeilagen wieder und müssen im individuellen Arzt-Patienten-Gespräch erörtert werden.

Alle anderen bei CED eingesetzten Medikamente (Kortikosteroide, Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin, Biologika) haben keinen gesicherten Effekt auf die Spermatogenese und es gibt keine gesicherten Hinweise auf unerwünschte Schwangerschaftsausgänge.

CED-erkrankte Männer sollten daher aktiv auf einen möglichen Kinderwunsch angesprochen werden, um (unbegründete?) Ängste zu erfahren und diesen eventuell argumentativ zu begegnen (17,18).

Merksatz: Die medikamentöse Therapie von Männern mit CED kann (mit Ausnahme von Sulfasalazin) unabhängig von einem potentiellen Kinderwunsch erfolgen. Die Fertilität ist in chirurgisch und/oder medikamentös induzierter Remission besser als in aktiven Krankheitsphasen.

Endoskopie in der Schwangerschaft – wann und wie?

Nach Möglichkeit sollte eine endoskopische Untersuchung in der Schwangerschaft vermieden werden und erst postpartal durchgeführt werden (s. Kasuistik). Es gibt aber durchaus Situationen, in denen eine Endoskopie unverzichtbar ist – z.B. bei perianalen Blutungen als Erstmanifestation einer Colitis ulcerosa in der Schwangerschaft. Eine Sigmoidoskopie ist dann oft ausreichend und nicht mit einem erhöhten Früh- und Fehlgeburtsrisiko assoziiert. Ebenso gilt die Gastroskopie als sicher – Indikation sollte aber nur die (vermutete) Blutung und nicht Erbrechen oder Sodbrennen sein. Für die vollständige Ileokoloskopie liegen erst wenige Untersuchungen mit teils erstaunlichen Ergebnissen vor. So werden z. B. über weniger Aborte bei endoskopierte im Vergleich zu nicht endoskopierte schwangere CED-Patientinnen berichtet (19). Der Stellenwert der therapeutischen ERC ist auch bei schwangere Patientinnen mit Morbus Crohn und der bei ihnen gehäuft bestehende Cholelithiasis nach wie vor unumstritten. Von besonderer Bedeutung ist hier die Strahlenbelastung für den Fötus. International wird die Schwellendosis, unter der keine Gefahr für das Ungeborene besteht, mit 5 mGy (500 mrad = 5 mSv) festgesetzt. So beträgt allein die natürliche Strahlenbelastung in Westeuropa ca. 3,6 mGy pro Jahr. Bei einer optimierten ERCP (geringe Strahlendosis, kleine Blende, Schnappschuss-Aufnahmen, beträgt die Strahlungsbelastung ca. 1-2 mSv / min, so dass sich keine Gefahren für das ungeborene Kind ergeben. So beschreibt eine Untersuchung von Kahaleh et al. bei 17 schwangere Frauen mit ERCP eine mittlere Strahlenbelastung von 40 mrad (1-180 mrad), die damit deutlich unter der vorgeschriebene Grenz-dosis lag (20). Auch sind bei Schwangere mit Cholelithiasis ERCPs ohne Durchleuchtung und Sphinkterotomie mit Implantation eines 10 F Stents und zweizeitiger Steinentfernung nach der Geburt beschrieben (21).

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen macht keine Unterschiede zwischen den endoskopischen Untersuchungsverfahren, fordert aber berechtigterweise einen erfahrenen Untersucher. Als periinterventionelle Kurz-narkose ist am besten Propofol geeignet und sicherer als Midazolam.

Merksatz: Endoskopische Untersuchungen während der Schwangerschaft sollten nur bei absoluter Indikation erfolgen – können aber dann risikoarm durchgeführt werden.

Medikation in der Stillzeit: wieviel trinkt mein Kind von meinen Medikamenten?

Laut der ECCO-Leitlinie gelten alle 5-ASA-Derivate, Kortikosteroide, Thiopurine und anti-TNFs stellen für den Säugling als sehr sicher (12). Die aktuellen Empfehlungen zeigt Abb X

| | | |
|-----------|---|------------------|
| 5-ASA | geringe Sekretion → ↓ Milch-Serum-Ratio | Kein Problem |
| Cortiko | geringe Sekretion → ↑ Milch-Serum-Ratio | 4 Stunden warten |
| Aza, 6-MP | ↓↓ Sekretion → 15 Babies 4,7 Jahre follow up → gesund | Kein Problem |

Bislang existieren nur wenige Publikationen über Messungen von IFX und ADA-Konzentrationen in der Muttermilch. Die Serum-Milch-ratio beträgt etwa 200:1. Daher ist davon auszugehen, dass die relevante kindliche anti-TNF-Exposition ante partum erfolgt (s.o.); eine Therapieänderung ist daher durch den Wunsch zu Stillen nicht erforderlich. (12,22).

Ist die Entwicklung meines Kindes gefährdet?

Die Neugeborenen von Morbus Crohn – Patientinnen sind nicht selten kleiner, leichter und werden wenige Wochen zu früh geboren. Eine skandinavische Fall-Kontroll-Studie ergab, dass die Risiken einer Fehl- oder Frühgeburt, untergewichtiger Neugeborener oder eines Kaiserschnitts bei Primipara mit Colitis ulcerosa gegenüber der gesunden Vergleichspopulation erhöht sind – jeweils in klarer Korrelation zur Krankheitsaktivität. Angeborene Fehlbildungen traten hingegen nicht gehäuft auf (3).

Die Vererbbarkeit der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist eine häufige Sorge der Patientinnen und Patienten mit Kinderwunsch. In einer der größten Studien zu dieser Frage fand sich bei weniger als 10% der Patienten auch bei den Eltern ein Morbus Crohn. Die Erkrankung begann allerdings in der Kindergeneration zeitiger und verlief schwerer; insbesondere wenn die Vererbung vom Vater erfolgte. Es gibt nur wenige Untersuchungen zur langfristigen medizinischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder von CED-Patientinnen. Das stellt eine Diskrepanz zum hohen Informationsbedürfnis zu diesem Themenkomplex dar. In einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 255 352 Neugeborenen (davon 278 Nachkommen von Müttern mit CED) zeigte sich kein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Morbidität gegenüber der Kontrollgruppe bis zum Alter von 18 Jahren

(22). Ein einfaches Rechenbeispiel verdeutlicht die Situation: Die Prävalenz für eine CED in Deutschland beträgt 0,3%; wenn das Risiko für Verwandte 1. Grades (also z. B. Kinder) um den Faktor 10 erhöht ist, würde sich bei Kindern von Eltern, bei denen mindestens einer an einer CED erkrankt ist, eine Prävalenz von 3% ergeben. 97% der Kinder entwickeln in ihrem Leben daher keine CED.

Kernaussage

Das Bekanntwerden einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa – **bzw. bei der Partnerin eines CED-Patienten** - sollte von den beteiligten Ärzten positiv reflektiert werden, weil sowohl das krankheitsspezifische als auch das therapieassoziierte Schwangerschaftsrisiko gering sind. Ziel ist daher eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität vor und während der Schwangerschaft.

Literatur

1-Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:720-5.

2-Timmer A, Kemptner D, Bauer A, Taksas A, Ott C, Fürst A. Determinants of female sexual function in inflammatory bowel disease: a survey based cross-sectional analysis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:45.

3-Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology.* 2007;133:1106-12.

4-de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, van der Woude CJ. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1285-1292.

5- <https://www.drugs.com/fda-consumer/pregnant-breastfeeding-better-drug-information-is-coming-334.html>

6-Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, Delcroix M. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet.* 1994;344:620-1.

7-Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:483-6.

8-Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, Kuhlmann RS, Otterson MF, Emmons J, Knox J, Binion DG. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:25-8.

9- de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, van Bodegraven AA, de Boer NK; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jul;38(1):38-43

10-Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med.* 1990;88:589-92.

11-Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:678-84.

12- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):107-24.

13- Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, Bibby BM, Uldbjerg N, Connell WR, Rosella O, Grosen A, Brown SJ, Kjeldsen J, Wildt S, Svenningsen L, Sparrow MP, Walsh A, Connor SJ, Radford-Smith G, Lawrance IC, Andrews JM, Ellard K, Bell SJ. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology.* 2016 Jul;151(1):110-9.

14-Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ; IBD in Pregnancy Consensus Group.; Canadian Association of Gastroenterology.. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016 Mar;150(3):734-75

15- Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, Dubinsky M. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr;45(7):941-950.

16- Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, Casterá E, Martin S, Molés JR. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Apr;42(2):234-236.

17-Sato A, Naganuma M, Asakura K, et al.: Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:183-8.

18-Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7:361-9.

19-de Lima A, Zelinkova Z, van der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015;9:519-24.

(20-[Safety and efficacy of ERCP in pregnancy](#). Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, Agarwal S, Yeaton P. Gastrointest Endosc. 2004

21-Farca A, Aguilar ME, Rodriguez G, de la Mora G, Arango L. Biliary stents as temporary treatment for choledocholithiasis in pregnant patients. Gastrointest Endosc. 1997;46:99-101.

22-Freud A, Beharier O, Walfisch A, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Maternal Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy is Not a Risk Factor for Long-term Morbidity of the Offspring. J Crohns Colitis. 2016;10:1267-1272.

Einschub: Fallbeispiel – Therapieintensivierung in der Schwangerschaft

Eine damals 29jährige Patientin (167 cm, 50 kg) entwickelte Anfang 2007 eine Proktitis ulcerosa, die sich binnen eines Jahres zu einer Pancolitis ausdehnte. Zum Zeitpunkt der Konzeption im Mai 2008 nahm die Patientin täglich 125 mg Azathioprin und 4,5 g Mesalazin-Granulat ein und war darunter in Remission. In der 13. Schwangerschaftswoche traten Schmerzen im linken Unterbauch und täglich bis zu 7 Durchfälle auf, die etwa jedes 2. Mal blutig tingiert waren. Die mikrobiologische Untersuchung des Stuhls war unauffällig. Mesalazin-Rektalschaum zur Nacht führte zur klinischen Remission nach 3 Tagen und wurde nach einer Woche Therapiedauer nur noch intermittierend eingesetzt. In der 22. SSW war wieder eine tägliche Therapie nötig, weil erneut bis zu 4 blutige Stühle auftraten. Da keine vollständige Remission erzielbar war, wurden zudem Mesalazin-Zäpfchen 2 x tgl. 500 mg verordnet. Damit waren nur noch etwa umtägig kleine Blutmengen im Stuhl erkennbar.

Weil einzelne Wehen auftraten, die in fraglichem zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation des Schaums standen, wurde zu Beginn des dritten Trimenons der Rektalschaum abgesetzt. In der 29. SSW wurden die abgesetzten Blutmengen wieder deutlich größer und teils koagelhaltig. Der Hämoglobinwert sank allmählich an die Untergrenze des Normalbereichs. Die Patientin applizierte jetzt bis 8 x täglich 500-mg-Mesalazin-Zäpfchen, wenngleich diese einen Defäkationsdrang induzierten. Aufgrund dieser Entwicklung und weil das Kind im Ultraschall als zu klein beurteilt wurde, begannen wir jetzt eine Therapie mit Prednisolon 10 mg morgens. Darunter nahmen die Blutbeimengungen deutlich ab (maximal 3 x tgl. blutig tingiert) und die Patientin reduzierte bis zur Geburt die Zäpfchenzahl auf 4 x tgl. 500 mg. Die Therapie mit Mesalazin p.o. und Azathioprin wurde während der gesamten Schwangerschaft unverändert beibehalten. Am 24.01.09 konnte auf vaginalem Wege eine gesunde Tochter (3440 g, 50 cm) geboren werden. Direkt postpartal

wurde Azathioprin an das erhöhte Körpergewicht (jetzt 150 mg/60 kg) angepasst. Etwa 2 Wochen später kam es dennoch zu einem erneuten schweren Schub; endoskopisch zeigte sich eine ausgeprägte Pancolitis. Unter zunächst überlappender Prednisolontherapie erfolgt seitdem die Therapie mit Infliximab; die zu einer steroidfreien Remission nach 10 Wochen führte. Sechs Monate später wurde Azathioprin abgesetzt und es erfolgte die alleinige Therapiefortsetzung mit Infliximab. Im Jahr 2014 wurde die Patientin erneut schwanger. IFX wurde während der gesamten Schwangerschaft fortgesetzt und es kam bei stabiler Remission der CU zu einer unkomplizierten vaginalen Entbindung in der 40+2. SSW (3900g, 53 cm).

CME-Fragen

Welche Aussage zur Prednisolontherapie in der Schwangerschaft ist richtig?

- A – Prednisolon führt zu erhöhten Testosteronspiegeln bei männlichen Föten.
- B – Prednisolon führt schon in niedriger Dosierung zu einem deutlich erhöhten Frühgeburtsrisiko.
- C – Prednisolon ist placentagängig, wird jedoch hier rasch abgebaut.**
- D – Bei über 15 mg Tagesdosis findet sich fast immer eine Nebennierenrindeninsuffizienz des Neugeborenen.
- E – Prednisolon ist während der Schwangerschaft in jedem Falle dem Budesonid vorzuziehen.

Bitte werten Sie die folgenden Aussagen zur medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft!

- 1 – Es gibt bislang nur für Methylprednisolon prospektive randomisierte klinische Prüfungen bei Schwangeren.
 - 2 – Eine neonatale interstitielle Nephritis durch den Einsatz von Mesalazin in der Schwangerschaft ist in etwa 30% der Fälle nachweisbar.
 - 3 - Sulfasalazin kann in 10% zur Knorpelschädigung des Kindes führen.
- A – alle Aussagen sind falsch**
B – nur 2 ist richtig
C- nur 3 ist richtig
D 2 und 3 sind richtig
E 1-3 – alle sind richtig

Welche Aussage zu Metotrexat in der Schwangerschaft ist richtig?

- A - Sollte MTX während der frühen Schwangerschaft eingenommen worden sein, ist in jedem Fall ein induzierter Abort erforderlich.
- B - Das Risiko einer MTX-induzierten kindlichen Fehlbildung liegt bei ca. 10%.**
- C - Zur Erkennung einer MTX-induzierten kindlichen Fehlbildung hat der hochauflösende Ultraschall eine schlechte Sensitivität.
- D - Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelvenenpunktion sollten bei Verdacht auf medikamentenassoziierte Embryo-/Fetopathie generell empfohlen werden.
- E - Eine Amenorrhoe unter MTX ist häufig und teils irreversibel.

Welches Medikament sollte in der Schwangerschaft vermieden werden?

- A - PPI
- B - MTX**
- C - Metoclopramid

- D - Butylscopolamin
- E – Indische Flosamenschale

Welche Aussage zur Schmerztherapie in der Schwangerschaft einer CED-Patientin ist richtig?

- A - Paracetamol erhöht das Risiko eines Krankheitsschubs.
- B - Generell sollte bei akutem CED-Schub 1 mg/kg Prednisolon verordnet werden
- C – Cox2-Inhibitoren sollen in der Schwangerschaft den klassischen NSAR vorgezogen werden.
- D – Opiate gelten in der Schwangerschaft generell als sicher.
- E – Ibuprofen und Diclofenac sollten in allen Phasen der Schwangerschaft vermieden werden, wenn alternative Schmerzmittel wirksam sind.**

Welche Aussagen zur Verordnung von Azathioprin in der Schwangerschaft sind richtig?

- 1 – Azathioprin muss 3 Monate vor der Schwangerschaft abgesetzt werden
- 2 – Bei ungeplanter Schwangerschaft sollte eine Fruchtwasseruntersuchung erfolgen.
- 3 – Bei Notwendigkeit der Weiterverordnung in der Schwangerschaft darf die tägliche Dosis 50 mg nicht übersteigen.
- 4 – Eine Erhöhung der Azathioprin-Dosis während der Schwangerschaft ist möglich.
- 5 - Bei gleichzeitiger Gabe eines TNF-Blockers muss der Patientin eine Interruptio nahe gelegt werden.

- A - nur 2 ist richtig
- B - nur 4 ist richtig**
- C - 2 und 4 sind richtig
- D - 1,2 und 3 sind richtig
- E - 1,2,3 und 5 sind richtig

Welche Aussage zur Therapieintensivierung in der Schwangerschaft ist falsch?

- A - Paracetamol sollte im 1. Trimenon in der niedrigstmöglichen Dosierung eingesetzt werden.
- B - Budesonid kann auch im 3. Trimenon begonnen werden.
- C - Prednisolon bis 20 mg tgl. kann in allen Phasen der Schwangerschaft sicher eingesetzt werden.
- D - Die Mesalazin-Dosis kann während der Schwangerschaft deutlich gesteigert werden.
- E - Das Risiko einer Azathioprin-induzierten akuten Pankreatitis in der Schwangerschaft ist unbekannt.

Welche Aussage zur CED-bedingten Medikation des Vaters ist richtig?

- A – Sollte eine Schwangerschaft unter MTX-Therapie des Mannes auftreten, muss ein Schwangerschaftsabbruch erwogen werden
- B - Nach eingetretener Schwangerschaft sollte ein TNF-Blocker sofort abgesetzt werden.
- C – Sulfasalazin kann zu einer reversiblen Oligospermie führen.**
- D – Vor der Konzeption der Partnerin muss Azathioprin mindestens 6 Monate pausiert werden.
- E – Die Fertilität ist unabhängig von der Krankheitsaktivität.

Welche Aussage zur Therapie mit TNF-Blockern bei schwangeren CED-Patienten ist richtig?

- A – TNF-Blocker sollten 6 Monate vor einer gewünschten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- B- Neugeborene, deren Mütter zusätzlich zu TNF-Blockern auch Azathioprin einnahmen, haben ein erhöhtes Risiko viraler und bakterieller Infektionen.**
- C – Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft TNF—Blocker erhielten haben bis zum 1. Lebensjahr Defizite in der motorischen Entwicklung
- D – Messungen der TNF-Blocker-Medikamentenspiegel im Nabelschnurblut sind generell empfohlen, um das Infektionsrisiko der Kinder vorherzusagen.
- E – Wenn eine Schwangerschaft unter TNF-Blockern blande verlief, sollte von weiteren Schwangerschaften abgeraten werden.

Welche Aussage ist richtig?

- A - Das Risiko von Kindern mit CED-erkrankter Mutter, an einer CED zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung bis 20fach erhöht.

B - Es gibt bereits bekannte Risikomutationen, die das spätere Auftreten eines Morbus Crohn bei Neugeborenen voraussagen können.

C – Bei Schwangeren mit CED besteht meist ein unkomplizierter Schwangerschaftsverlauf.

D – Im akuten Schub besteht eine unveränderte Empfängniswahrscheinlichkeit

E – Kinder von Patientinnen mit Morbus Crohn haben ein deutlich höheres Risiko von Fehlbildungen als Kinder von Patientinnen mit Colitis ulcerosa

Lebensläufe

Priv.-Doz. Dr. med. Niels Teich studierte Medizin in Leipzig und Malta. Er ist seit 2005 Facharzt für Innere Medizin, seit 2006 Gastroenterologe und seit 2007 Proktologe. Von 2006 bis 2008 leitete Dr. Teich die Gastroenterologische Ambulanz der Universität Leipzig. Seit 2008 ist er in der Internistischen Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Leipzig/Schkeuditz tätig. Klinischer Schwerpunkt ist neben der gastroenterologischen Endoskopie die individuelle Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach studierte in Hamburg Medizin. Die fachinternistische Ausbildung erfolgte in Berlin gefolgt von einer Oberarztstätigkeit in Berlin und Homburg/Saar. Von 1996 bis 1999 wurde Herr Stallmach als Heisenberg-Stipendiat durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Seit 2006 ist Herr Prof. Stallmach Direktor der Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie) am Universitätsklinikum Jena. Seine wissenschaftlichen-klinischen Schwerpunkte liegen im Bereich der akuten und chronischen Darmerkrankungen, der innovativen Endoskopie und der Pathogenese des Organversagen.