

# Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

## Empfehlung zur antirheumatischen Therapie in Bezug zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfehlungen basierend auf den EULAR task force's evidence-based "points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation" (1)

### 1. Vor der Schwangerschaft abzusetzende antirheumatische Medikamente und Biologika (1)

Medikament	Kommentar	Empfehlungen
Methotrexat	teratogen	1-3 Monate vor SS absetzen*, Folsäuresubstitution bis Ende des 1. Trimesters fortführen.
Leflunomid	teratogen in Tierstudien, keine erhöhte Malformationsrate nach washout beim Menschen, Halbwertszeit bis zu 2 Jahre	2 Jahre vor SS absetzen oder vor SS auswaschen mit Cholestyramin (3x8g/Tag für 11 Tage)*
Januskinase-Inhibitoren	teratogen in Tierstudien, kurze HWZ, mögliche Verringerung der NK-Zellen, die sich 2-6 Wochen nach Absetzen normalisiert	1 Monat vor SS absetzen
Apremilast	in Tierstudien erhöhte Abortrate und Ossifikationsverzögerung	1 Monat vor SS absetzen*
Mycophenolat mofetil	teratogen	1-3 Monate vor SS absetzen*
Cyclophosphamid	teratogen und gonadotoxisch	3 Monate vor SS absetzen* (nur bei lebens- bzw. organ-bedrohlicher Krankheitsaktivität kann der Einsatz im 2. und 3. Trimester erwogen werden)
Abatacept	ungenügende Datenlage	3 Monate vor SS absetzen
Anti-IL6	ungenügende Datenlage	3 Monate vor SS absetzen*
Rituximab	Keine erhöhte Malformations-rate, ungenügende Datenlage, plazentagängig, mögliche B-Zelldepletion in Neugeborenen bei Applikation im 2.+ 3. Trimester	vor SS absetzen, (bei dringender Indikation Einsatz im 1. Trimester möglich)
Belimumab	in Tierstudien keine Teratogenität, plazentagängig, ungenügende Datenlage	4 Monate vor SS absetzen*
Ustekinumab	in Tierstudien keine Teratogenität, ungenügende Datenlage	15 Wochen vor SS absetzen*
Selektive COX II Inhibitoren	ungenügende Datenlage	vor SS absetzen
Bisphosphonate	plazentagängig, in Tierstudien spezies- und dosisabhängig teratogen, lange Retentionszeit im Knochen, ungenügende Datenlage	vor SS absetzen, aufgrund theoretischer Überlegungen Calcium-Supplementation während SS

\*Empfängnisverhütung für den angegebenen Zeitraum bzw. bis zum Auswaschen, SS, Schwangerschaft, HWZ, Halbwertszeit

## 2. Während der Schwangerschaft einsetzbare antirheumatische Medikamente <sup>[1-3]</sup>:

Medikament	Risiken für den Föten	Empfehlung
Nicht-selektive COX Inhibitoren (traditionelle NSAR)	Keine erhöhte Malformationsrate, im 3. Trimester Risiko für Konstriktion des Ductus arteriosus und fötale Nierenfunktionsstörung	Nichtselektive COX-Hemmer bis SS-Woche 32 erlaubt, kurzwirksame Präparate bevorzugen, niedrigste effektive Dosis anstreben
Prednison, Prednisolon, intraartikulär Glucocorticoide, i.v. Glucocorticoide	Keine erhöhte Malformationsrate, Langzeittherapie erhöht Frühgeburtsrisiko und mütterliche NW	niedrigste effektive Dosis in SS einsetzen, Langzeittherapie vermeiden, kurzzeitige Schubtherapie mit Dosen über 20 mg/d möglich
Sulfasalazin	Keine erhöhte Malformationsrate, senkt mütterliche Folsäureaufnahme	Dosis bis maximal 2g/Tag während der gesamten SS möglich, Folsäuresubstitution therapiebegleitend vor und während SS
Chloroquin, Hydroxychloroquin	Keine erhöhte Malformationsrate	Hydroxychloroquin wegen besserer Datenlage und geringerer Gewebekapazität in SS vorziehen, während der gesamten SS möglich
Azathioprin	Keine erhöhte Malformationsrate, Mögliche Hämato-poesestörung bei Dosis >2mg/kg/Tag	Dosis bis maximal 2mg/kg/Tag während der gesamten SS möglich
Cyclosporin	Keine erhöhte Malformationsrate	Dosis 2,5 - 5 mg/kg/Tag während der gesamten SS (niedrigste effektive Dosis anstreben), Kontrolle des mütterlichen Blutdrucks und der Nierenfunktionsparameter
Tacrolimus	Keine erhöhte Malformationsrate	Niedrigste effektive Dosis anstreben, Talspiegelbestimmung, während der gesamten SS möglich
Colchicin	Keine erhöhte Malformationsrate	Dosis bis maximal 1 mg/Tag während der gesamten SS möglich
Intravenöse Immunglobuline	Keine erhöhte Malformationsrate	Während der gesamten SS möglich
Infliximab** Adalimumab** Golimumab** Etanercept Certolizumab	In Studien überwiegend keine erhöhte Malformationsrate, hoher aktiver Plazentatransfer bei kompletten monoklonalen AK** im 3. Trimester, geringer Plazentatransfer bei Etanercept, kein aktiver Plazentatransfer über nFc-Rezeptoren bei Certolizumab	bei aktiver Erkrankung Einsatz der TNF-Hemmer in der Schwangerschaft nach Nutzen-Risiko-Abwägung möglich: - Infliximab und Adalimumab einsetzbar bis 20. SSW +, - wegen geringster Evidenzlage für Golimumab alternativen TNF-Hemmer einsetzen - Etanercept einsetzbar bis 32. SSW +, - Certolizumab einsetzbar während der gesamten Schwangerschaft  * bei dringender Indikation sind diese TNF-Hemmer auch in der gesamten Schwangerschaft einsetzbar, bei Gabe nach der angegebenen Schwangerschaftswoche sollte in den ersten 6 Lebensmonaten des Kindes keine Lebendimpfung erfolgen

**3. Zulässige antirheumatische Medikamente während der Stillzeit <sup>[1-10]</sup>:**

Medikament	Übergang in Muttermilch	Beim Stillen zulässig
NSAR	in geringen Mengen	ja, erlaubt sind u.a. Ibuprofen, Diclofenac, Mefenaminsäure Indomethacin, Naproxen, Piroxicam, Indomethacin, Celecoxib
Prednison, Prednisolon	in geringen Mengen	ja
Sulfasalazin	ja	ja
Chloroquin, Hydroxychloroquin	ja	ja
Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab	keine bis geringe Mengen, keine messbaren TNF-Hemmer- Blutspiegel bei gestillten Säuglingen	ja
Azathioprin	in geringen Mengen	ja
Cyclosporin	in geringen Mengen	ja
Tacrolimus	in geringen Mengen	ja
Colchicum	in geringen Mengen	ja
Intravenöse Immunglobuline	keine Daten	ja

#### 4. Antirheumatische Medikamente und Fertilität [3,6-8]:

Medikament	Kommentar
NSAR	♀: kann die Ovulation hemmen, vorsichtiger Einsatz in der Phase um die Konzeption ♂: keine Beeinträchtigung der Fertilität
Chloroquin, Hydroxychloroquin	bei ♀ und ♂ keine Beeinträchtigung der Fertilität
Sulfasalazin	♀: keine Beeinträchtigung der Fertilität ♂: reversible Oligospermie oder Azoospermie, 3 Monate vor geplanter SS absetzen
Cyclophosphamid	♀: Dosis- und altersabhängiges Infertilitätsrisiko, parallele Behandlung mit GnRH-Analoga ♂: gonadotoxisch, Kryokonservierung von Spermien
Methotrexat (9, 10)	♀: keine Beeinträchtigung der Fertilität ♂: seltene Beeinträchtigung der Spermatogenese, kein Nachweis einer erhöhten Teratogenitäts- oder Abortrate unter väterlicher MTX Exposition, kein Absetzen der MTX-Therapie bei Männern mit Familienplanung
Leflunomid	♀: keine Beeinträchtigung der Fertilität, vor Schwangerschaft auswaschen (siehe Tab. 1) ♂: Geringe Datenlage, bisher kein negativer Einfluss auf Spermatogenese oder Fehlbildungen bei Kindern nachgewiesen. Kein Auswaschen oder Absetzen bei Kinderwunsch.
Mycophenolat mofetil	♀: keine Beeinträchtigung der Fertilität ♂: keine Beeinträchtigung der Fertilität. Kein erhöhtes Risiko für kindliche Malformationen
Azathioprin	bei ♀ und ♂ keine Beeinträchtigung der Fertilität
Cyclosporin	bei ♀ und ♂ keine Beeinträchtigung der Fertilität
TNFAlpha Hemmer (11-13)	♀: kein negativer Einfluss auf Fertilität ♂: kein negativer Einfluss auf Spermatogenese/Fertilität, keine erhöhte Fehlbildungsrate bei gezeugten Kindern
Rituximab (14)	♀: kein negativer Einfluss auf Fertilität ♂: kein negativer Einfluss auf Fertilität
Colchicum bis 1mg/d (15)	♀: kein negativer Einfluss auf Fertilität ♂: kein negativer Einfluss auf Fertilität

## Literatur:

1. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016.
2. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(7):382-90.
3. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):376-86.
4. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1793-4.
5. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004;31(5):1017-8.
6. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):196-201.
7. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? Current opinion in pharmacology. 2013;13(3):470-5.
8. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis care & research*. 2011;63(9):1334-8.
9. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology*. 2014;53(4):757-63.
10. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011;38(4):628-32.
11. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1842-4.
12. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology*. 2014;53(7):1250-5.
13. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):34-7.
14. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
15. Ben Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.