



Multiple Sklerose (MS) und Familienplanung: Gynäkologie und Neurologie im Dialog – Update

PD Dr. med. Juliane Klehmet, Berlin
Dr. med. Ariane Kunstein, München

Zertifizierung

Landesärztekammer Hessen

Kategorie D

2 CME-Punkte

Mit freundlicher
Unterstützung von



Kursbeschreibung

Das Thema Familienplanung bei MS ist mit zahlreichen Fragen verbunden, die viele Lebensbereiche betreffen. Daher ist eine umfassende Beratung der Patienten wichtig. Für die meisten MS-Therapeutika werden zuverlässige Kontrazeptiva empfohlen oder sind obligat. Dennoch kann eine ungeplante Schwangerschaft eintreten, was nicht selten vorkommt.

Hormone und Immunsystem stehen in einem komplexen Wechselspiel und beeinflussen die MS-Krankheitsaktivität bei Frauen mit MS. Klinische Studien der letzten Jahre zeigten, dass das Schubrisiko in der Schwangerschaft abnimmt, postpartal signifikant ansteigt, ebenso bei Durchführung einer In-vitro-Fertilisation und beim Absetzen der MS-Therapie. Dagegen wirkt sich ausschließliches Stillen eher positiv auf das Schubrisiko aus.

In dieser Fortbildung erhalten Sie ein umfassendes Update rund um das Thema Familienplanung und MS, einschließlich der Themenbereiche Kontrazeption, Fertilität, Vererbung, Einfluss von Hormonen und Reproduktionstechniken auf die MS-Krankheitsaktivität sowie Nutzen, Risiken und Zulassungsstatus von MS-Therapeutika in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Einfluss der Hormone auf das Immunsystem

Hormonelle Faktoren beeinflussen das Immunsystem auf komplexe, vielfältige Weise und haben Effekte auf immunologische Mechanismen, die an der Regulation des MS-Krankheitsverlaufs beteiligt sind [1-4]. Sexualhormone wie Östrogene, Progesteron, Prolaktin und Androgene spielen hierbei eine bedeutende Rolle [1-4]. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Funktion/Effekte	Östrogen	Progesteron	Androgene	hCG	Prolaktin
Funktion	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Sexualhormone • Follikel-Reifung 	<ul style="list-style-type: none"> • Gelbkörperhormon • Schwangerschaftserhaltung 	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche Sexualhormone • Hemmung des adaptiven Immunsystems • Mögl. Schutz vor Autoimmunität 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftserhaltung • Immunsuppressiv • Herunterregulierung mütterlicher zellulärer Immunität gegen trophoblastische väterliche Antigene 	<ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Muttermilch • Rolle in MS-Pathogenese unklar • Höhere Prolaktinspiegel bei MS-Patienten
Anti-inflammatorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Konzentration (Schwangerschaft): immunsuppressiv • ↑IL-4 und IL-10 • T_{reg}-Zell-Aktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> • T_{reg}-Zell-Differenzierung • ↓IFNγ • Glukokortikoid-vermittelte Thymozyten-Apoptose • Remyelinisierend • Neuroprotektiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschiebung von TH1 zu TH2 • ↑IL-5 und IL-10 • ↓IFNγ, TNF-α, IL-17 • Neuroprotektiv 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑IL-10-produzierende regulatorische B-Zellen • Kontrolle einer unerwünschten Immunaktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Remyelinisierend
Pro-inflammatorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Konzentration (Zyklus): immunstimulierend 				<ul style="list-style-type: none"> • B-Zell-Autoreaktivität • ↑IFNγ • ↑TNF-α, IL-1, IL-6

Tab. 1: Übersicht von hormonellen Effekten auf das Immunsystem bei MS [1-4]

NK: natürliche Killerzellen, IFN: Interferone, IL: Interleukine, TNF- α : Tumornekrosefaktor; TH: T-Helferzellen

Androgene hemmen das adaptive Immunsystem und schützen bis zu einem gewissen Ausmaß vor Autoimmunität, d.h. sie sind vermutlich für die geringere Prävalenz von MS bei Männern im Vergleich zu Frauen verantwortlich [2, 4]. Sie spielen vermutlich eine positive Rolle bei der Entwicklung und Funktion der angeborenen Immunantwort [1, 2].

Progesteron wird, als wichtigster Vertreter der Gestagene, während der 2. Zyklushälfte gebildet und wirkt auch schwangerschaftserhaltend. Immunologisch weist Progesteron antiinflammatorische, remyelinisierende und neuroprotektive Effekte auf [1, 4, 5].

Das humane Choriongonadotropin (hCG) wird während der Schwangerschaft in der Plazenta gebildet und sorgt für den Erhalt der Schwangerschaft. HCG kontrolliert vermutlich durch die Expansion von IL-10-produzierenden regulatorischen B-Zellen eine unerwünschte Immunaktivierung, die andernfalls den Embryo/Fötus gefährden würde. HCG hemmt zudem die Zytokin-Produktion, die T-Zell-Aktivierung und aktiviert regulatorische T-Zellen [3, 6].

Prolaktin wird hauptsächlich zur Initiierung und Aufrechterhaltung der Laktation gebildet. Prolaktin übt duale und gegensätzliche Effekte bei MS aus, was im Zusammenhang mit einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Schutz des ZNS-Gewebes und einer Stimulation des Immunsystems steht [1, 3, 7].

Östrogene haben unterschiedliche immunmodulatorische Effekte bei MS, abhängig von ihrer Konzentration. In hoher Konzentration – also während der Schwangerschaft – wirken Östrogene immunsupprimierend und antiinflammatorisch. Die Expression der proinflammatorischen Zytokine, TNF- α , IL-1 und IL-6, wird inhibiert und die der antiinflammatorischen Zytokine, IL-4 und IL-10, stimuliert. Weiterhin werden regulatorische T-Zellen aktiviert [8]. In niedriger Konzentration dagegen, wie in der präovulatorischen Phase während des weiblichen Zyklus, zeigen Östrogene immunstimulierende und proinflammatorische Einflüsse. Die Expression von TNF- α , IFN- γ und IL-1 wird stimuliert und natürliche Killerzellen aktiviert [1-3, 8].

Östrogene haben unterschiedliche immunmodulatorische Effekte bei MS, abhängig von ihrer Konzentration.

Hormonelle Effekte in der Schwangerschaft

Die MS ist eine multifaktorielle Erkrankung, wobei angenommen wird, dass die Ursache im Zusammenhang mit genetischen und umweltbedingten Faktoren steht, die zur Etablierung einer T-Helfer (TH1/TH17)-Zell-gesteuerten Autoimmunreaktion gegen Myelin im ZNS führt [9, 10]. TH1-Zellen setzen proinflammatorische Zytokine frei, die zu Myelinverlust und axonaler Schädigung beitragen, was wiederum zur Bildung von Plaques an verschiedenen Stellen im ZNS führt. Diese Bereiche sind infiltriert von peripheren Immunzellen, wie Makrophagen, T-Zellen, B-Lymphozyten und Plasmazellen, und sind maßgeblich an der Pathogenese der MS beteiligt [6, 8]. Während der Schwangerschaft verschiebt sich das Gleichgewicht von TH1 zu TH2. Dadurch steigt die Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen, wodurch wiederum die Proliferation von TH1- und TH17-Zellen gehemmt wird [11].

Abbildung 1 A zeigt, wie Hormone während der Schwangerschaft das Plazenta-wachstum stimulieren und eine antiinflammatorische Immunantwort prädisponieren [1].

Während der Schwangerschaft verschiebt sich der Immunstatus durch die Zunahme der Hormonspiegel der Östrogene, Progesteron, Glukokortikoide und aktives Vitamin D.

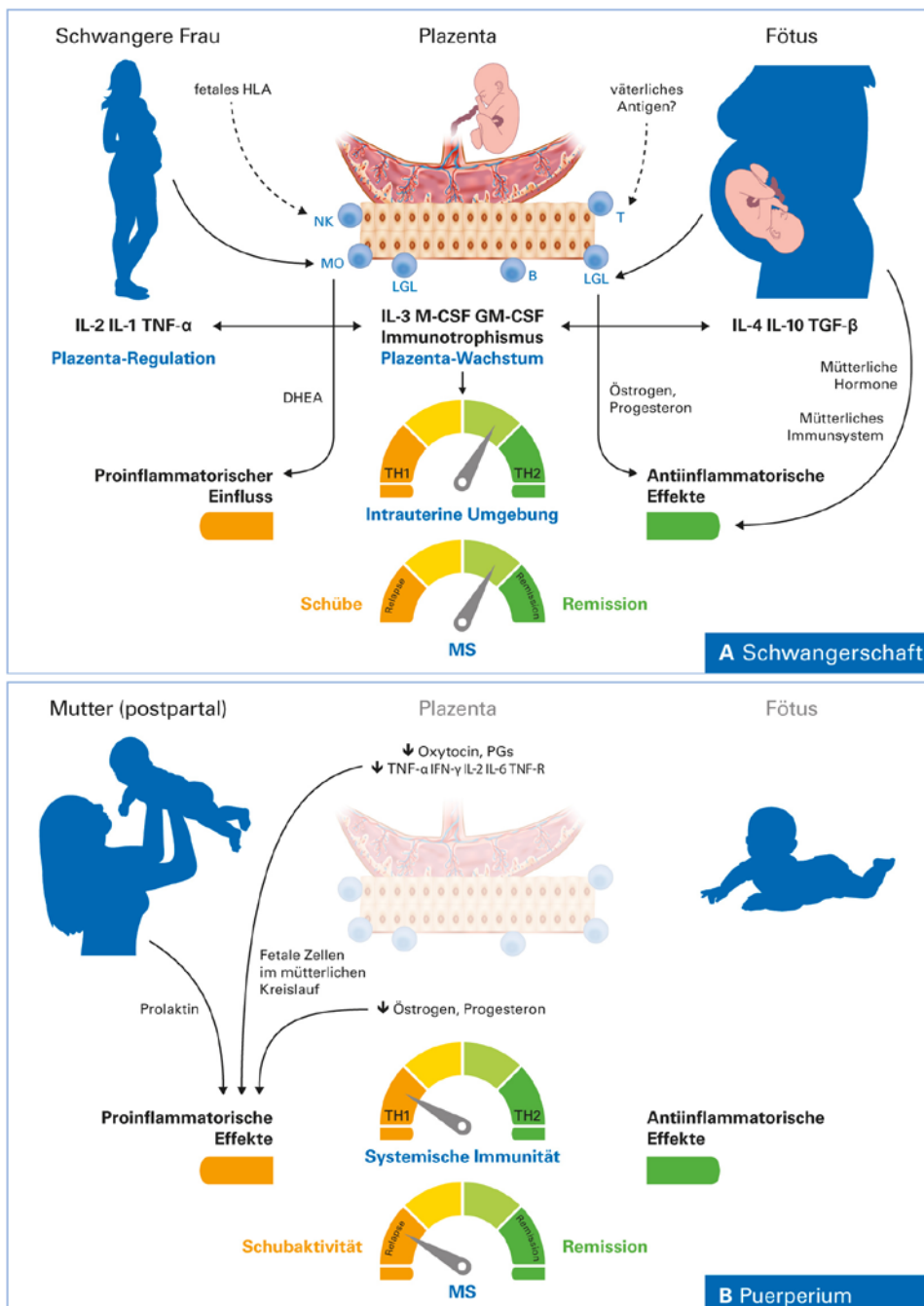


Abb. 1: Hormonelle Effekte auf das Immunsystem und die MS-Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und nach der Geburt (modifiziert nach [1]).

Die Verminderung mütterlicher Immunogenität durch antiinflammatorische Zytokine wirkt sich positiv auf die Krankheitsaktivität der MS aus, insbesondere im 3. Trimenon

Im Verlauf der Schwangerschaft werden zunehmend Hormone ausgehend von Mutter und Fötus produziert. Die ansteigenden Hormonspiegel wirken antiinflammatorisch. Der Immunstatus verschiebt sich zum TH2-Typ hin [6]. TH2-Zellen sezernieren antiinflammatorische Zytokine (IL-4 und IL-10), die die Schwangerschaft erhalten und die mütterliche Immunogenität vermindern, was sich wiederum positiv auf die Krankheitsaktivität der MS während der Schwangerschaft auswirkt, insbesondere im dritten Trimenon [1, 3, 6, 12].

Abbildung 1 B zeigt, wie sich die hormonellen Veränderungen nach der Geburt auf das Immunsystem und die Krankheitsaktivität auswirken. In den ersten 3 Monaten nach der Geburt sinken die Östrogen- und Progesteronspiegel. Dadurch geht der protektive Einfluss verloren und das immunologische Gleichgewicht verschiebt sich auf die proinflammatorische Seite zum TH1-Status hin. Die Veränderungen führen zum Anstieg des Schubrisikos, insbesondere in den ersten 3 Monaten postpartal [1, 3, 13].

Familienplanung

Im Laufe des Lebens von jungen Erwachsenen tritt irgendwann die Frage der Familienplanung in den Vordergrund. Dieses Thema ist mit zahlreichen Entscheidungen und Herausforderungen verbunden. Daher ist eine umfassende Beratung, idealerweise durch den betreuenden Neurologen und Gynäkologen von Bedeutung, um die Fragen entsprechend zu adressieren. Die DGN hat in ihren Leitlinien Empfehlungen zur individuellen Immuntherapie der MS bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit aufgenommen [14]:

- Die Familienplanung soll bei der Wahl einer Immuntherapie bei MS-Patienten berücksichtigt werden, und es soll über Therapiemöglichkeiten während und nach einer Schwangerschaft beraten werden.
- Vor Beginn einer Immuntherapie sollen bei Frauen eine mögliche bestehende Schwangerschaft und die Durchführung eines Schwangerschaftstests unter Berücksichtigung der angestrebten Therapie erörtert werden.
- Abhängig von der bisherigen bzw. aktuellen Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen dem behandelnden Neurologen und dem Gynäkologen erfolgen.

Die NICE-Guidelines [15] weisen ebenfalls konkrete und detaillierte Empfehlungen zur Beratung von Frauen mit MS auf. Demnach sollten Frauen mit MS darüber informiert werden, dass eine Schwangerschaft das Risiko für das Fortschreiten der MS nicht erhöht. Direkt nach der MS-Diagnose und danach in regelmäßigen Abständen sollte nach Plänen zur Gründung oder Erweiterung einer Familie, entweder durch Schwangerschaft oder Adoption, gefragt werden. Unter einer krankheitsmodifizierenden Therapie sollte der Arzt sofort davon in Kenntnis gesetzt werden, wenn versucht wird, schwanger zu werden bzw. wenn eine Schwangerschaft eingetreten ist. Eine Schwangerschaft wirkt protektiv und vermindert das Schubrisiko. Dieser positive Effekt endet mit der Geburt. Nach der Entbindung steigt das Schubrisiko an, insbesondere im Zeitraum von 3 Monaten. Des Weiteren sollte die Beratung die Themen Vererbung, Fertilität, In-vitro-Fertilisation, Vitamin-D-Supplementation, MS-Therapie vor, während und nach der Schwangerschaft sowie Stillen umfassen [15].

Vererbung

Die MS ist keine klassische Erbkrankheit. Genetische Faktoren spielen eine untergeordnete Rolle in der Krankheitsentstehung, aber Verwandte von MS-Patienten haben ein höheres MS-Lebenszeitrisko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Abb. 2). Die genetische Prädisposition für MS liegt bei ca. 25 % basierend auf monozygoten Zwillingsstudien [16, 17].

Frauen zeigten in den letzten Jahrzehnten ein zunehmend höheres MS-Risiko im Vergleich zu Männern, wahrscheinlich aufgrund von veränderten geschlechtsspezifischen Faktoren und Umweltfaktoren [18, 19], wie u.a. weniger Geburten, höheres Alter der Mütter und Zunahme von Übergewicht und Rauchen [19]. Als geschlechtsspezifische Faktoren wurden das frühere Einsetzen der Pubertät und Menarche bei Mädchen diskutiert [1, 3, 18, 19]. Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass das MS-Risiko mit einer später einsetzenden Menarche mit jedem Jahr um 12 % abnimmt [19].

Verwandte von MS-Patienten haben ein höheres MS-Lebenszeitrisko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Gen. Konkordanz Verwandtschaft

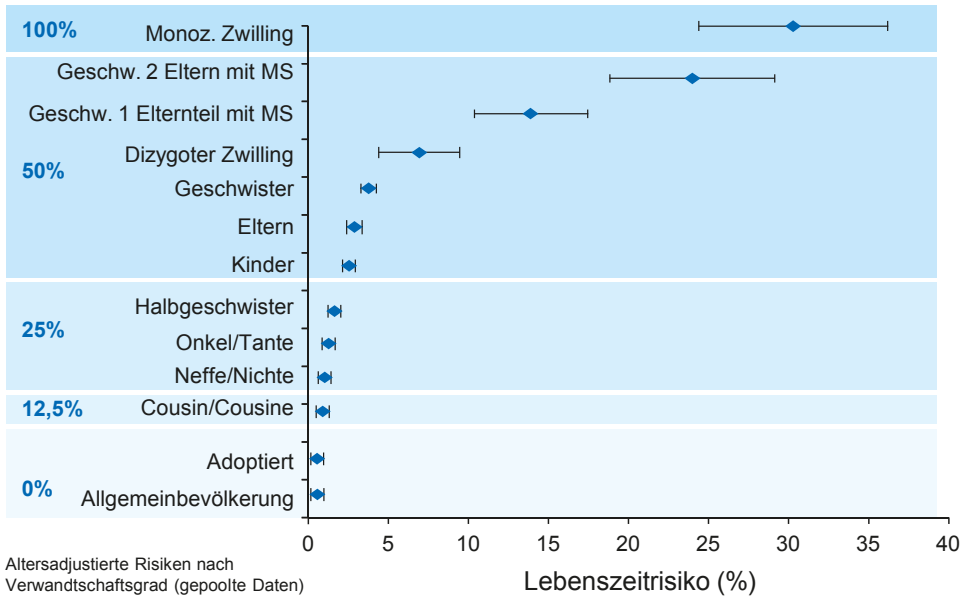


Abb. 2: MS-Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrads (modifiziert nach [16]).

Ungeplante Schwangerschaften und Kontrazeption

Ungeplante Schwangerschaften sind im Allgemeinen und auch bei Frauen mit MS nicht selten. Eine standardisierte Umfrage aus dem Jahr 2015 ergab, dass jede dritte Schwangerschaft in Deutschland unbeabsichtigt ist [20]. Auch bei Frauen mit MS kommen ungeplante Schwangerschaften häufig vor, wie drei retrospektive Studien aus Deutschland [21], Dänemark [22] und den USA [23] zeigten. Demnach hatten zwischen 10-30 % der Frauen mit MS eine ungeplante Schwangerschaft während der MS-Therapie. Schwangerschafts-kompatible Arzneimittel sind daher bei Frauen im gebärfähigen Alter mit chronischen Krankheiten, wie MS, generell von Vorteil, selbst wenn keine Schwangerschaft geplant ist [24].

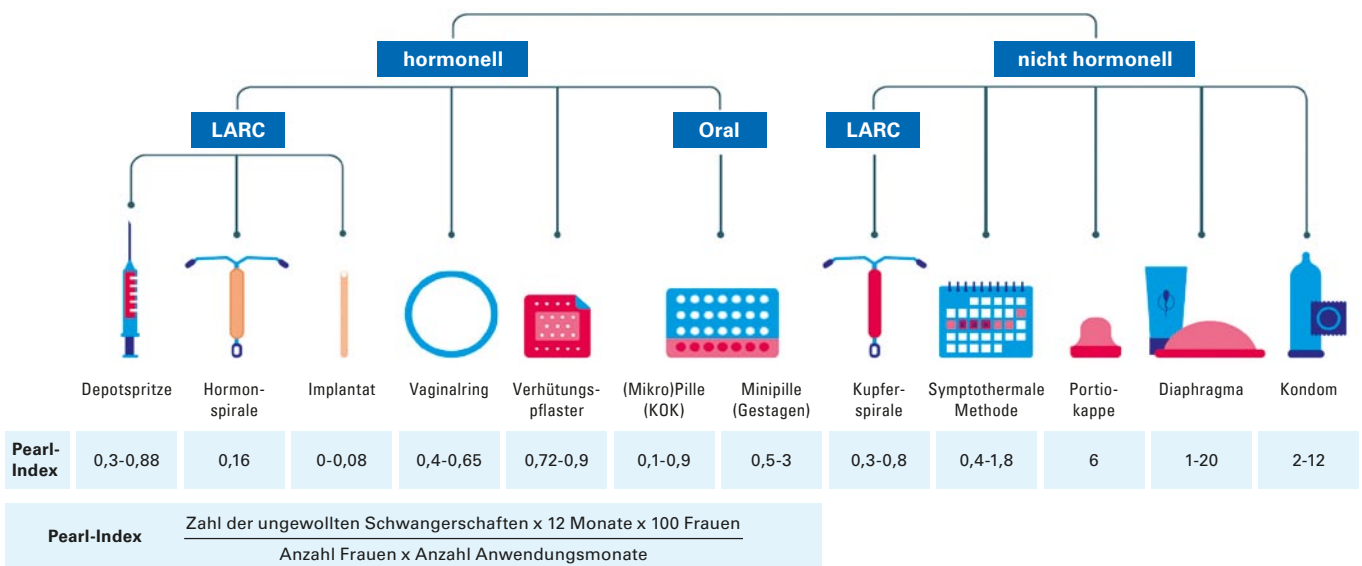


Abb. 3: Übersicht zur kontrazeptiven Sicherheit von Verhütungsmitteln (Angaben zum Pearl-Index nach [25])

Die kontrazeptive Sicherheit von Verhütungsmethoden wird mit dem Pearl-Index angegeben (Abb. 3). Dabei gilt: Je kleiner der Pearl-Index, desto sicherer ist die Methode der Empfängnisverhütung [25, 26]. Für die meisten MS-Therapeutika wird laut Fachinformation eine zuverlässige Kontrazeption empfohlen oder ist für Wirkstoffe mit teratogenem Potenzial obligat [27]. Zu den letzteren zählen Teriflunomid und die S1P-Modulatoren,

Für Wirkstoffe mit teratogenem Potenzial, wie z. B. Teriflunomid und die S1P-Modulatoren, ist eine zuverlässige Kontrazeption obligat.

Fingolimod, Siponimod, Ozanimod und Ponesimod [27]. Für Cladribin ist bei Anwendung von systemischen hormonellen Kontrazeptiva zu beachten, dass zusätzliche Barrieremethoden bis 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres hinaus notwendig sind [27].

Interaktionen zwischen Kontrazeptiva und DMT sind bisher nur für Teriflunomid bekannt: Verfahren zur beschleunigten Elimination (mit Colestyramin oder Aktivkohle) können die Absorption von Östrogenen und Gestagenen verringern. Daher wird für diesen Zeitraum die Anwendung alternativer Verhütungsmethoden empfohlen [27-30].

Kinderwunsch und Fertilität

Noch bis Ende des 20. Jahrhunderts wurde Frauen mit MS davon abgeraten, schwanger zu werden, weil eine Verstärkung der Krankheitsaktivität befürchtet wurde. Das hat sich entscheidend geändert: Heute ist die Multiple Sklerose kein Grund mehr, eine Schwangerschaft nicht in Betracht zu ziehen. Es besteht weder das Risiko einer erhöhten Krankheitsaktivität noch einer Progression im Langzeitverlauf. Außerdem sind durch die MS keine negativen Effekte auf die Schwangerschaft und die kindliche Entwicklung zu erwarten [3, 29, 31]. Allerdings bringen die medizinischen Fortschritte in der Behandlung der MS auch neue Herausforderungen mit sich: So kann bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität durch das Absetzen der Therapie vor oder während der Schwangerschaft die Krankheitsaktivität verstärkt wiederkehren (Rebound-Aktivität) [31]. Außerdem kann sich die Krankheitsaktivität durch eine In-vitro-Fertilisation erhöhen [32].

Die Fertilität wird nicht durch MS eingeschränkt, aber dennoch bleiben mehr Frauen mit MS kinderlos und unterziehen sich häufiger reproduktionsmedizinischen Behandlungen gegenüber der Allgemeinbevölkerung [28, 29, 33]. Es ist allgemein bekannt, dass die Fertilität mit dem Alter abnimmt und dass Mütter immer älter werden. So sind Mütter heute bei der Geburt des ersten Kindes rund 30 Jahre alt und damit 5 Jahre älter als 1980 [34]. Auch die Anzahl an Geburten bei Frauen über 40 hat sich seit 1990 fast vervierfacht [35]. Bei Frauen mit MS gibt es neben dem Alter weitere Faktoren, die als mögliche Gründe für eine verminderte Fertilität in Betracht kommen können. Hormonelle Störungen werden bei Frauen mit MS häufiger beobachtet, wie Hyperprolaktinämie, niedrige Östrogenspiegel, Schilddrüsenerkrankungen und Endometriose. Die Prävalenz sexueller Dysfunktionen ist bei Männern und Frauen mit MS erhöht [28, 29, 36]. Weiterhin sind niedrige Vitamin-D-Spiegel bei MS-Patienten häufig und können sich auf die Fertilität auswirken. Daher wird die Gabe von Vitamin D bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft empfohlen [28, 29, 36]. Nach jetzigem Wissensstand gibt es keine Hinweise darauf, dass die Fertilität durch MS-Therapeutika beeinträchtigt wird [28, 29, 33, 37].

Die Fertilität wird nicht durch MS eingeschränkt, aber dennoch bleiben mehr Frauen mit MS kinderlos und unterziehen sich häufiger reproduktionsmedizinischen Behandlungen.

Reproduktionsmedizin

Mehrere Studien zeigten übereinstimmend, dass das Schubrisiko durch assistierte Reproduktionstechniken (ART) ansteigen kann [32, 38, 39]. Insbesondere der Puls von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) erhöhte das Schubrisiko in den ersten 3 Monaten nach frustranen Zyklen, wie eine französische Studie zeigte [32]. Das erhöhte Schubrisiko war mit IVF-Versagen ($p=0,02$) sowie mit der Anwendung von GnRH-Agonisten ($p=0,03$) assoziiert, die GnRH pulsatil freisetzen (Tab. 2). Aus diesem Grund empfiehlt man eher

Insbesondere der Puls von GnRH-Agonisten erhöhte das Schubrisiko in den ersten 3 Monaten nach frustranen Zyklen.

Gruppe	Mittlere ARR (Range)			p-Werte	
	Kontrolle	Vor IVF (3 Monate)	Nach IVF (3 Monate)	Kontrolle vs. nach IVF	Vor vs. nach IVF
IVF insgesamt	0,68 (0-4); n=65	0,80 (0-4); n=70	1,60 (0-4); n=70	0,04	0,01
IVF-Versagen	0,82 (0-4); n=44	0,98 (0-4); n=49	1,96 (0-4); n=49	0,08	0,02
IVF-Erfolg	0,38 (0-4); n=21	0,38 (0-4); n=21	0,76 (0-4); n=21	0,56	0,38
GnRH-Agonisten	0,62 (0-4); n=45	0,75 (0-4); n=48	1,60 (0-4); n=48	0,03	0,03
GnRH-Antagonisten	0,63 (0-4); n=19	0,84 (0-4); n=19	0,84 (0-4); n=19	0,77	1,00

Tab. 2: Vergleich der jährlichen Schubrate (ARR) vor und nach IVF sowie im Kontrollzeitraum (1 Jahr vor IVF) (modifiziert nach [32]).

die Anwendung von GnRH-Antagonisten, da diese gleichmäßig niedrige GnRH-Spiegel bewirken und somit einen stabil niedrigen Östrogenspiegel nach sich ziehen.

In einer prospektiven Studie zu Wechselwirkungen von Hormonen und Immunsystem [38] stieg das Schubrisiko nach der ART um Faktor 7 und das Risiko für eine erhöhte Krankheitsaktivität (Läsionen im MRT) um Faktor 9. Sowohl die mittleren Östradiol- als auch Progesteronspiegel stiegen 14 Tage nach ART-Behandlung signifikant um das 3- bis 8-fache an (Abb. 4). Darüber hinaus war die ART auch mit einem Anstieg von proinflammatorischen, immunologischen Faktoren assoziiert, d.h. es werden also durch die ART komplexe und dynamische Wechselwirkungen zwischen hormonellen und immunologischen Faktoren ausgelöst, die den Verlauf der Autoimmunkrankheit MS negativ beeinflussen können. Frauen mit MS und betreuende Ärzte sollten diese Risiken im Auge behalten [38].

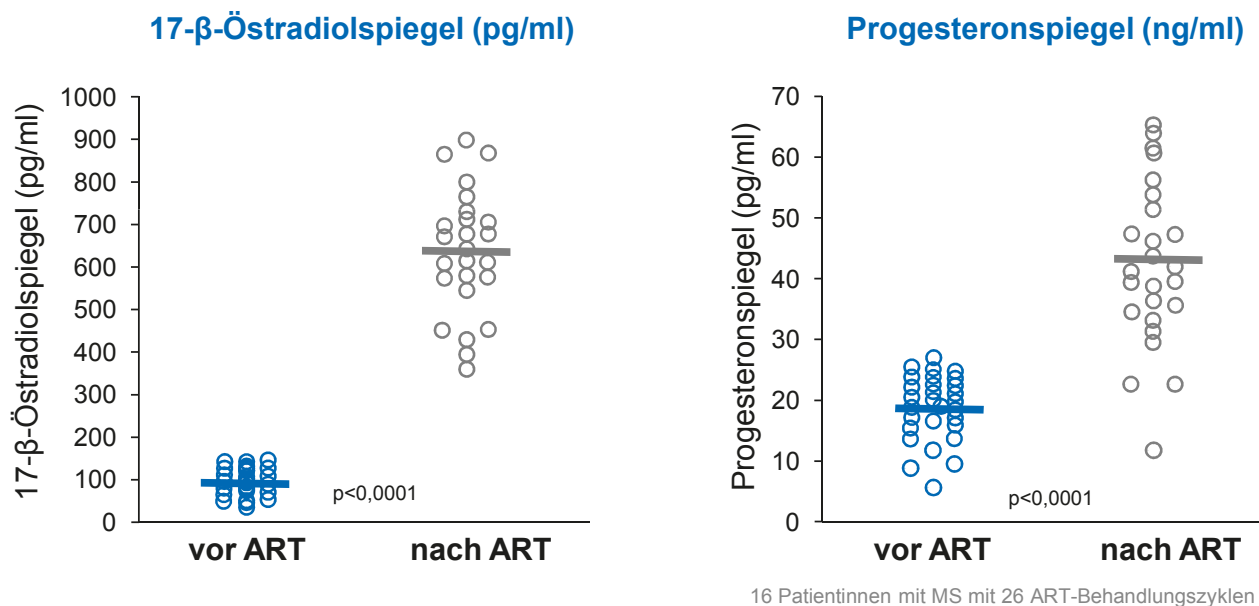


Abb. 4: Östradiol- und Progesteronspiegel vor und nach ART (modifiziert nach [38]).

Schwangerschaft

Die Schwangerschaft übt einen protektiven Einfluss auf die MS aus. Wie die PRIMS-Studie zeigen konnte, nahm die Schubrate im Vergleich zum Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft kontinuierlich ab, insbesondere im 3. Trimenon [5, 40]. Nach der Entbindung erhöhte sich das Schubrisiko deutlich, insbesondere im Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach der Geburt [1, 3, 5, 6, 12, 40]. Als wichtiger Prädiktor für das postpartale Schubrisiko wurde in einer retrospektiven Studie (893 Schwangerschaften, 674 Frauen mit MS) die jährliche Schubrate 2 Jahre vor der Schwangerschaft identifiziert [13]. Weitere prädiktive Faktoren waren: DMT-Exposition 2 Jahre vor der Schwangerschaft, jährliche Schubrate während der Schwangerschaft sowie ein EDSS-Score > 2 vor der Schwangerschaft [13]. Eine Übersicht von Risikofaktoren, protektiven Faktoren und Faktoren ohne eindeutige Effekte zeigt Tabelle 3.

Die Beratung von Frauen mit MS und Kinderwunsch sollte auch den MS-Verlauf während und nach einer Schwangerschaft umfassen [14]. Idealerweise sollte eine Schwangerschaft möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden [3, 13, 14, 37, 41].

Risikofaktoren	Protektive Faktoren	Keine eindeutigen Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Krankheitsaktivität vor der Konzeption (über 12 Monate) • Höhere Krankheitsaktivität während der SWS • EDSS-Scores >2,0 vor der Konzeption • Längere Auswaschphasen nach Abbruch von effektiven DMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit DMT vor der Konzeption • Niedrige Krankheitsaktivität vor Konzeption • Frühe Wiederaufnahme der MS-Therapie postpartum • Stillen 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (bei Beginn der Krankheit oder der SWS) • Anzahl vorhergehender SWS • Geschlecht der Kinder • Kaiserschnitt • Einsatz von Epiduralanästhesie • Postpartale Gabe von i.v. Steroiden oder i.v. Immunglobulinen

Tab. 3: Prädiktive Faktoren für das postpartale Schubrisiko (modifiziert nach [13]).

SWS: Schwangerschaft, DMT: krankheitsmodifizierende Therapie

DMT während der Schwangerschaft

In den letzten 27 Jahren wurden eine Vielzahl immunmodulierender und immunsuppressiver MS-Therapien entwickelt [42]. Vergleicht man die klinischen Erfahrungen der unterschiedlichen therapeutischen Optionen, so liegen mit Abstand die umfangreichsten Daten für die Klasse der Interferon beta-Präparate (IFNβ) vor, die bereits Mitte der 1990er Jahre zur Behandlung der MS zugelassen wurden. Die Behandlung der MS mit IFNβ hat sich etabliert und als eine wirksame und sichere Therapieoption bewährt [43-52].

Die Sicherheit von IFNβ-Präparaten während der Schwangerschaft wurde in europäischen und skandinavischen Registern untersucht [53-55]. Dabei handelt es sich um die bisher größten Kohortenstudien zur Sicherheit von Frauen im gebärfähigen Alter mit MS und IFNβ-Exposition.

Diese großen Registerstudien und umfangreiche Daten nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition mit IFNβ vor Eintritt der Schwangerschaft oder in der Schwangerschaft hin [53-55]. Aufgrund dieser Daten wurde im Jahr 2019 die Zulassung für alle IFNβ-Präparate geändert [27].

Zulassung für alle IFNβ-Präparate während der Schwangerschaft und Stillzeit [28]

- Falls es klinisch erforderlich ist, kann die Anwendung von IFNβ-Präparaten während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.
- IFNβ-Präparate können während des Stillens angewendet werden.

Alle weiteren verfügbaren MS-Therapeutika sollten während der Schwangerschaft nicht angewendet werden oder sind kontraindiziert (Tab. 5) [27]. In der Stillzeit darf als einziges MS-Therapeutikum, neben den IFNβ-Präparaten, auch der Wirkstoff Glatirameracetat angewendet werden.

DMT	Angabe laut Fachinformation	
IFNβ (PegIFNβ-1a, IFN-1a i.m., IFNβ-1a s.c., IFNβ-1b)	Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von IFNβ-Präparaten während der SWS in Betracht gezogen werden.	Zulassung
Fumarate (DRF, DMF)	Sollte in der SWS nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.	Nutzen-Risiko-Abwägung
Glatirameracetat (GA)	Aus Vorsichtsgründen soll eine GA-Anwendung während der SWS vermieden werden, außer der Nutzen für die Mutter überwiegt das Risiko für den Fötus	
Natalizumab	Absetzen sollte in Erwägung gezogen werden. Nutzen-Risiko-Abwägung während SWS, unter Einbeziehen des klinischen Zustands und mögliches Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen.	
Alemtuzumab	Sollte während der SWS nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt	
Ocrelizumab	Soll während der SWS nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.	
Ofatumumab	Sollte während der SWS vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.	
Teriflunomid	Während der Schwangerschaft kontraindiziert	Kontraindikation
S1P-Modulatoren: Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod	Während der Schwangerschaft kontraindiziert	
Cladribin	Während der Schwangerschaft kontraindiziert	

Tab. 5: Anwendung von DMT während der Schwangerschaft (SWS) laut Zulassung [27]

Einfluss der MS-Therapie vor und während der Schwangerschaft

In einer aktuellen Registerstudie (MS Base-Register) wurden rund 2.000 Schwangerschaften von Frauen mit MS entsprechend der Therapie kategorisiert, um Prädiktoren für intrapartale und postpartale Schübe und Behinderungsprogression unter dem Einfluss von krankheitsmodifizierenden Therapien zu ermitteln [56].

In Abbildung 7 sind die Schubraten von Frauen gezeigt, die eine Therapie mit geringer Wirksamkeit (IFN β , Glatirameracetat, Teriflunomid oder Azathioprin) oder Natalizumab erhielten. Natalizumab wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgesetzt (vor Eintritt der Schwangerschaft, im 1. Trimenon oder nach dem 1. Trimenon) [56]. Die Schubrate stieg während und nach der Schwangerschaft am stärksten an bei Frauen, die Natalizumab früh absetzten. Die Schubrate blieb stabil, wenn die Natalizumab-Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt wurde. Das postpartale Schubrisiko wurde signifikant durch eine frühe Wiederaufnahme der Natalizumab-Behandlung nach der Entbindung reduziert.

Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen die Autoren der Studie, dass Frauen mit einem hohen Schubrisiko die Therapie mit Natalizumab bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortsetzen sollten und dass die frühe Wiederaufnahme der Natalizumab-Therapie nach der Entbindung eine wirksame Option ist, um das postpartale Schubrisiko zu minimieren [56].

Die Ergebnisse einer deutschen Kohortenstudie mit Frauen, die ihre Natalizumab-Therapie vor der Schwangerschaft oder im ersten Trimenon beendeten, deuten darauf hin, dass durch schwangerschaftsbedingtes Absetzen von Natalizumab und den daraus resultierenden Schüben bei 10 % eine klinisch-relevante Behinderung zurückbleibt [57]. Diese Information aus der Studie sollte Frauen unter einer Natalizumab-Therapie mitgeteilt werden, die eine Schwangerschaft wünschen.

Laut den DGN-Leitlinien kann nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung Natalizumab in Einzelfällen bei Kinderwunsch bis zum Eintreten der Schwangerschaft und auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Natalizumab kann maximal bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortgeführt werden, um die Gesamtexposition für den Fötus zu reduzieren. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, sollte nach Entbindung eine Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, erfolgen [14].

Vergleichbare Empfehlungen gibt das MSTKG-Positionspapier zur Verringerung des Risikos einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität und der Behinderung während und nach der Schwangerschaft: Für geplante oder ungeplante Schwangerschaften bei hoher Krankheitsaktivität kann Natalizumab bis zur 32. Woche gegeben werden, unter klarer Besprechung der Nutzen-Risiko-Abwägungen [58].

Daten und Erfahrungen von Schwangerschaften sowie Kinderwunschbehandlungen von Frauen mit MS werden im Rahmen des deutschsprachigen Multiple Sklerose- und Kinderwunsch-Registers (DMSKW) gesammelt, das seit 2006 besteht. Es handelt sich dabei um eine prospektive Kohortenstudie mit schwangeren MS-Patientinnen mit Kleinkindnachbeobachtung bis zum 6. Lebensjahr [59].

Das postpartale Schubrisiko wurde signifikant durch eine frühe Wiederaufnahme der Natalizumab-Behandlung nach der Entbindung reduziert.

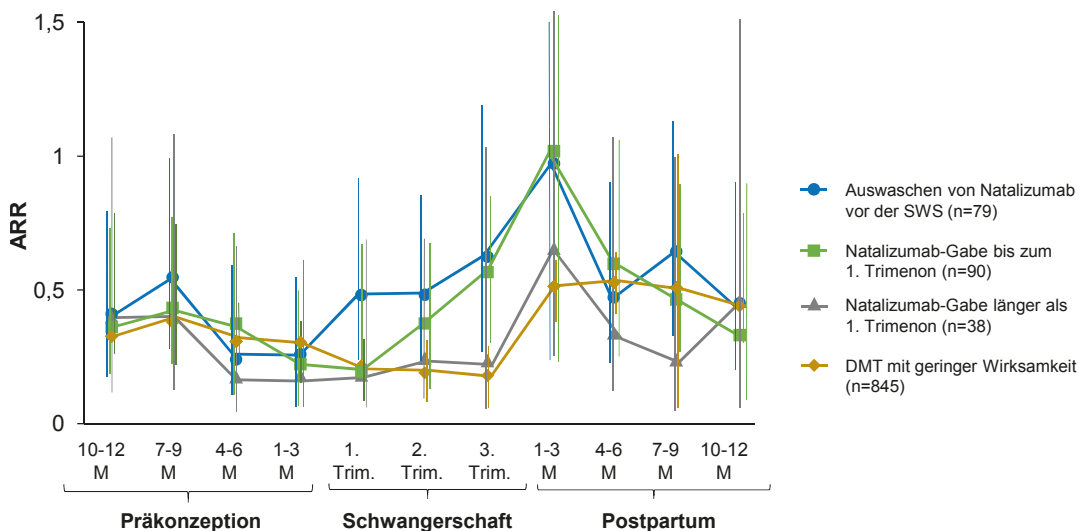


Abb. 7: Jährliche Schubrate (ARR) vor, während und nach der Schwangerschaft (SWS) (mod. nach [56]).

Generelle Empfehlungen für das Management von schwangeren Frauen mit MS

Folgende allgemeine Empfehlungen gelten für die ärztliche Betreuung von schwangeren Frauen mit MS [3, 14, 29]:

- Neu diagnostizierte Frauen mit MS sollten eine Schwangerschaft erst dann planen, wenn die Krankheit gut durch eine krankheitsmodifizierende Therapie kontrolliert bzw. stabilisiert ist.
- Frauen mit MS sollten während der Schwangerschaft Vitamin D und Folsäure einnehmen.
- Die Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels während der Schwangerschaft wird empfohlen.
- Zu jeder Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung gehört zwingend eine Urinuntersuchung. Harnwegsinfektionen treten im Allgemeinen gehäuft während der Schwangerschaft auf. Blasenfunktionsstörungen sind zudem häufig auftretende Symptome der Multiplen Sklerose. Daher könnten Frauen mit MS eine besondere Anfälligkeit hierfür aufweisen.
- Bei Auftreten eines Erkrankungsschubs nach dem ersten Trimenon kann eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erfolgen. Bei Gabe von Steroiden im ersten Trimenon steigt jedoch das Risiko einer Kiefer-Lippen-Gaumenspaltbildung; dies ist möglicherweise abhängig von der Wahl der Steroide (fluoriert versus nicht fluoriert) [60, 61]. Glukokortikosteroide der Wahl sind bei Schwangeren Methylprednisolon oder Prednisolon.
- Als bisher einzige Medikamentenklasse kann IFN β in der Schwangerschaft, falls klinisch erforderlich, in Betracht gezogen werden [27].

Geburt

Wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen beobachtet, wurde bei Neugeborenen von Müttern mit MS ein leicht verringertes Geburtsgewicht beschrieben [62, 63]. Als mögliche Ursachen wurden Infekte, Durchblutungsstörungen oder immunologische Veränderungen diskutiert [63-66].

In einer Registerstudie wurde beobachtet, dass die MS nicht das Risiko für vaginal-operative Entbindungen oder Kaiserschnitte erhöht, aber möglicherweise ein Zusammenhang zwischen vorliegenden Behinderungen und dem Risiko für Geburtsinterventionen besteht [62]. Eine Periduralanästhesie während der Entbindung hatte keinen Einfluss auf das postpartale Schubrisiko im Gegensatz zu Schüben während der Schwangerschaft, wie eine aktuelle Studie mit 389 Müttern mit MS zeigte [67].

Stillen

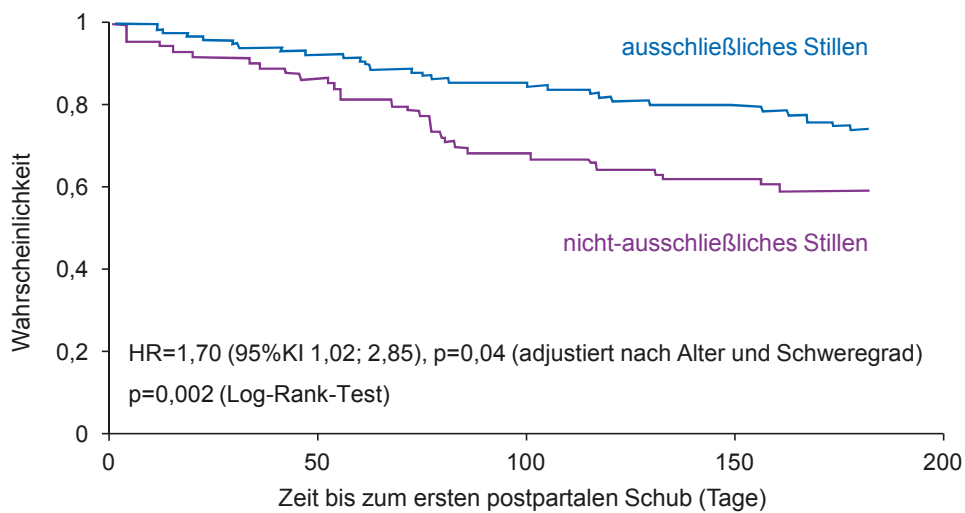
Muttermilch ist zweifellos die beste Ernährung für das Kind in den ersten Monaten nach der Geburt. Die WHO und die deutsche Stillkommission empfehlen, Babys mindestens 4 Monate lang ausschließlich zu stillen bevor sukzessive zugefüttert wird [68, 69]. Ausschließliches Stillen, ohne Zufütterung, scheint sich positiv auf das postpartale Schubrisiko auszuwirken, wie Daten aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register aus dem Jahr 2015 zeigten [70] (Abb. 8).

In die Studie wurden 120 Frauen eingeschlossen, die ihre Neugeborenen mindestens 2 Monate lang ausschließlich stillten und 81 Frauen, die stillten und zusätzlich Beikost fütterten (21 %) oder gar nicht stillten (79 %). Frauen, die ausschließlich stillten, hatten in den ersten 6 Monaten nach der Geburt ein statistisch signifikant geringeres Schubrisiko.

Übertritt von Arzneimitteln in der Muttermilch

Der Übertritt von Molekülen in die Muttermilch und die entsprechende Konzentration der Arzneimittel in der Muttermilch ist abhängig von der mütterlichen Dosis und der Molekülgröße der Substanz. Muttermilch wird in den Alveolen der Milchdrüsen produziert. Die Epithelzellen der Alveole bilden eine Basalmembran, die das Blutplasma von der Muttermilch trennt (Abb. 9). Während der Kolostralphase (ca. 3-4 Tage postpartal) sind die Poren zwischen den Epithelzellen relativ weit geöffnet, so dass größere Moleküle, wie mütterliche Immunglobuline, hindurch passen und in die Muttermilch gelangen [71]. Nach der Kolostralphase (ab 1 Woche postpartal) verschließen sich die Poren. Nun

Ausschließliches Stillen, ohne Zufütterung, scheint sich positiv auf das postpartale Schubrisiko auszuwirken.



Frauen mit MS

ausschließliches Stillen	120	112	103	97	91
nicht-ausschließliches Stillen	81	71	57	52	50

Abb. 8: Postpartales Schubrisiko von ausschließlich stillenden Frauen mit MS im Vergleich zu nicht-ausschließlich stillenden Frauen (modifiziert nach [70])

können nur noch kleine Moleküle (< 200 Dalton) die Poren passieren. Größere Moleküle erreichen die Muttermilch ausschließlich über passive Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten durch die Barriere der Basalmembran. Sehr große Moleküle, wie Heparine oder Interferone, sind vermutlich nicht in der Lage, diese Barriere zu durchdringen [71].

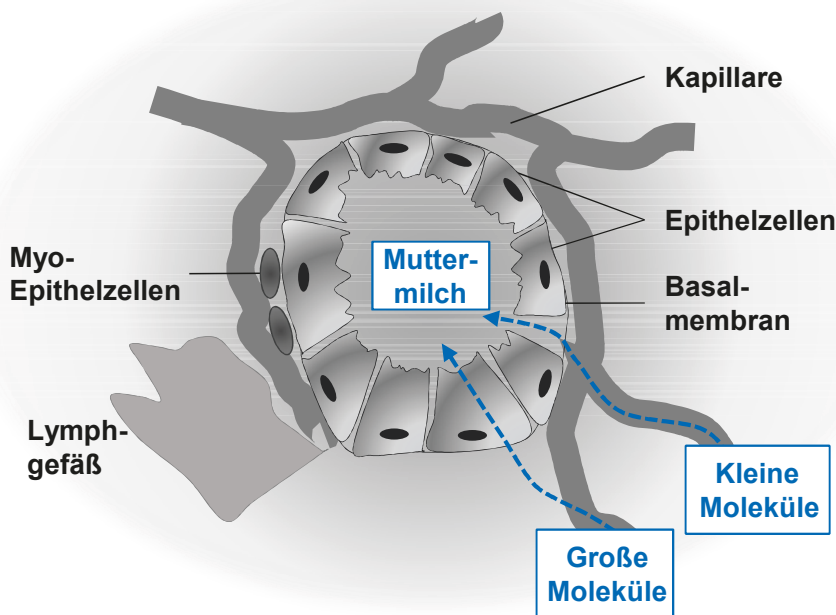


Abb. 9: Aufbau einer milchbildenden Alveole der weiblichen Brust (modifiziert nach [71])

Bei stillenden Müttern mit einer Pharmakotherapie wird die relative kindliche Dosis (RID, Relative Infant Dose) berechnet, um das Risiko für das Kind abzuschätzen. Die Menge an Muttermilch, die ein Säugling aufnimmt, variiert. Die geschätzte Aufnahme eines ausschließlich gestillten Säuglings beträgt täglich 150 ml Muttermilch pro kg Körpergewicht. Die relative kindliche Dosis (RID) ist die über die Muttermilch aufgenommene Dosis (mg/kg/Tag), relativ zur Dosis der Mutter (mg/kg/Tag) in Prozent.

$$\text{RID (\%)} = \frac{\text{Dosis des Kindes (mg/kg/Tag)}}{\text{Dosis der Mutter (mg/kg/Tag)}} \times 100$$

Laut WHO wird die Sicherheit der Medikamente in der Stillphase grob anhand des RID eingeteilt, wobei Medikamente mit einer RID <10 % der mütterlichen Dosis von der WHO als theoretisch akzeptabel eingestuft wurden [71, 72].

Stillen während der Therapie mit Interferon beta und Glatirameracetat

Die fünf IFN β -Präparate und der Wirkstoff Glatirameracetat sind bisher als einzige MS-Therapeutika während der Stillzeit zugelassen [27]. Große Moleküle über 1 kDa, wie z.B. IFN β und PegIFN β mit einem Molekulargewicht von 15-42 kDa [27, 73] und Glatirameracetat mit einem Molekulargewicht von 5-9 kDa gelangen [27, 74] nicht über die Barriere der Basalmembran der Alveolen. Aufgrund dieser Größe ist ein Übergang in die Muttermilch nicht zu erwarten [71, 75-77]. Die Wirkstoffmoleküle Glatirameracetat, Interferon beta und Peginterferon-beta verlieren nach einer oralen Aufnahme wegen den im Magen-Darm-Trakt stattfindenden Metabolisierungsprozessen ihre Wirksamkeit [78]. Daher sind unerwünschte Wirkungen beim Kind nicht zu erwarten.

Die Konzentration in der Muttermilch wurde in 2 Studien jeweils für IFN β -1a i.m. [75] und PegIFN β -1a [79] untersucht. Beide Studien ergaben, dass die Konzentration von IFN β und PegIFN β in der Muttermilch im subklinischen Bereich bzw. unter der Nachweisgrenze liegen. Die RID lag bei 0,006 % bzw. 0,005 %. Die Kinder der stillenden Mütter mit Interferon-Therapie zeigten keine Nebenwirkungen und eine normale Entwicklung [75, 77, 79].

Kinder von stillenden Müttern mit Interferon-Therapie zeigten keine Nebenwirkungen und eine normale Entwicklung.

Stillen und DMT

Auf Basis der umfangreichen Sicherheitsdaten, klinischen Erfahrungen der letzten 26 Jahre und der positiven Ergebnisse der großen Registerstudien [53-55] wurde die Zulassung der Klasse der IFN β -Präparate im Jahr 2019 geändert, so dass die Anwendung während der Stillzeit möglich ist [27].

Fazit

Frauen sind häufiger von MS betroffen als Männer. Die Mehrheit der Frauen mit MS ist bei der Diagnosestellung im gebärfähigen Alter, und die Familienplanung ist häufig nicht abgeschlossen. Fragen zur Familienplanung können daher einen zentralen Stellenwert einnehmen. Ungeplante Schwangerschaften kommen nicht selten vor, auch wenn für die meisten DMT eine sichere Kontrazeption empfohlen wird bzw. sogar obligat ist. Mittlerweile ist die Diagnose MS kein Grund mehr, Frauen von einer Schwangerschaft abzuraten. Die MS ist keine Erbkrankheit, d.h. genetische Faktoren spielen eine untergeordnete Rolle in der Krankheitsentstehung. Die Fertilität ist nicht eingeschränkt, dennoch bleiben Frauen mit MS eher kinderlos und unterziehen sich häufiger ART-Behandlungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Hormone und Immunsystem unterliegen komplexen dynamischen Interaktionen. Während der Schwangerschaft wirken die hormonellen Veränderungen antiinflammatorisch und senken das Schuberisiko. Nach der Geburt geht der protektive Einfluss verloren und das postpartale Schuberisiko erhöht sich in den ersten 3 Monaten nach der Geburt, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität vor und während der Schwangerschaft. Eine ART kann ebenfalls die Krankheitsaktivität erhöhen, vor allem bei Einsatz von GnRH-Agonisten und erfolglosen Versuchen.

Die Familienplanung sollte bei der Wahl der MS-Therapie berücksichtigt werden. Eine Schwangerschaft sollte, sofern planbar, möglichst in einer stabilen Phase der MS geplant und umgesetzt werden.

Ausschließliches Stillen wirkt sich positiv auf das postpartale Schuberisiko aus. Bis auf die Klasse der Interferone und Glatirameracetat wird die Anwendung der DMT während der Stillzeit nicht empfohlen oder ist kontraindiziert. IFN β -Präparate verfügen über ein langjähriges Erfahrungspotential und können als einzige DMT während der Schwangerschaft (falls klinisch erforderlich) in Betracht gezogen werden. Eine interdisziplinäre Beratung bei Frauen mit MS durch den behandelnden Neurologen und Gynäkologen kann umfassend alle Fragen zur Familienplanung einschließlich Kontrazeption, Fertilität, Kinderwunsch, ART, Schwangerschaft, Geburt, Stillen, postpartale Phase und darüber hinaus adressieren.

DMT	Angabe laut Fachinformation	
IFN β (PegIFN β -1a, IFN-1a i.m., IFN β -1a s.c., IFN β -1b)	Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.	Zulassung
Glatirameracetat (GA)	Eine nicht-interventionelle retrospektive Studie... und begrenzte Erfahrungen am Menschen nach Markteinführung zeigten keine negativen Effekte von GA	
Fumarate (DRF, DMF)	Es ist nicht bekannt, ob DRF/DMF oder die Metaboliten in die Muttermilch übergehen. ... Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.	Nutzen-Risiko-Abwägung
Alemtuzumab	Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die menschliche Milch übergeht. ... Daher sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für das gestillte Neugeborene/Kind überwiegen.	
Ofatumumab	Es ist nicht bekannt, ob Ofatumumab in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen werden in den ersten Tagen nach der Geburt IgG-Antikörper in die Muttermilch ausgeschieden, deren Konzentration kurz darauf auf niedrige Werte abfällt. Folglich kann ein Risiko für das gestillte Kind in diesem kurzen Zeitraum nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ofatumumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wurde die Patientin jedoch bis zu den letzten Monaten der Schwangerschaft mit Ofatumumab behandelt, kann unmittelbar nach der Geburt gestillt werden.	
Natalizumab	Natalizumab wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Natalizumab Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder hat. Das Stillen soll während der Behandlung mit Natalizumab unterbrochen werden.	Nicht stillen
Fingolimod	Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.	
Siponimod	Es ist nicht bekannt, ob Siponimod oder seine Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden Siponimod und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden. Siponimod sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.	
Ozanimod	Ozanimod/Metabolite werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod/Metabolite bei gestillten Säuglingen sollen Frauen, die mit Ozanimod behandelt werden, nicht stillen.	
Ponesimod	Eine Studie an laktierenden Ratten deutet auf eine Ausscheidung von Ponesimod in die Milch hin. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ponesimod soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.	
Ocrelizumab	Es ist nicht bekannt, ob Ocrelizumab oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische und toxikologische Daten von Tieren haben ein Übergehen von Ocrelizumab in die Muttermilch gezeigt. Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie mit Ocrelizumab nicht zu stillen.	
Teriflunomid	Tierstudien haben gezeigt, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen darf Teriflunomid nicht verabreicht werden.	Kontraindikation
Cladribin	Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übergeht. Im Hinblick auf das Potenzial schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei gestillten Kindern ist während der Behandlung mit Cladribin und für 1 Woche nach der letzten Dosis das Stillen kontraindiziert.	

Tab. 7: Übersicht zur Anwendung von DMT in der Stillzeit laut Fachinformation [27].

Quellen

1. Ysrraelit MC and Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019; 156(1):9-22.
2. Collongues N, Patte-Mensah C, De Seze J et al. Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother*. 2018; 18(6):515-522.
3. Krysko KM, Graves JS, Dobson R et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13:1756286420936166.
4. Ramien C, Taenzer A, Lupu A et al. Sex effects on inflammatory and neurodegenerative processes in multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 67:137-46.
5. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterone and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART/MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci*. 2009; 286(1-2):114-8.
6. Qiu K, He Q, Chen X et al. Pregnancy-Related Immune Changes and Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *Front Neurol*. 2019; 10:1070.
7. Costanza M and Pedotti R. Prolactin: Friend or Foe in Central Nervous System Autoimmune Inflammation? *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12).
8. Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL et al. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estradiol. *J Immunol*. 2003; 171(11):6267-74.
9. Leray E, Moreau T, Fromont A et al. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(1):3-13.
10. Ascherio A and Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol*. 2016; 36(2):103-14.
11. Raghupathy R and Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci*. 2008; 13:985-94.
12. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 92(13):e1507-e1516.
13. Hughes SE, Spelman T, Gray OM et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(6):739-46.
14. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2021; Available from: <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-050-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen/>.
15. (UK) NCGC. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care (NICE clinical guidelines no. 186). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2019 04/2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/>
16. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648):1502-17.
17. Hawkes CH and Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler*. 2009; 15(6):661-7.
18. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol*. 2016; 138:173-206.
19. Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA et al. Age at menarche and risk of multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19(1):286.
20. frauen leben 3. Familienplanung im Lebenslauf von Frauen. Eine Studie im Auftrag der BZgA 2016. Available from: <https://www.bzga.de/infomaterialien/fachpublikationen/fachpublikationen/band-38-frauen-leben-3-familienplanung-im-lebenslauf-von-frauen-schwerpunkt-ungewollte-schwang>.
21. Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118(1):24-8.
22. Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 24:129-134.
23. Smith AL, Cohen JA, Ontaneda D et al. Pregnancy and multiple sclerosis: Risk of unplanned pregnancy and drug exposure in utero. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019; 5(4):2055217319891744.
24. Dathe K and Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116(46):783-790.
25. Profamilia. Available from: <https://www.profamilia.de/themen/verhuetung/pearl-index>
26. Gätje R et al. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2015: Thieme-Verlag.
27. www.fachinfo.de
28. Van Der Walt A, Nguyen AL, and Jokubaitis V. Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *Med J Aust*. 2019; 211(5):230-236.
29. Coyle PK, Oh J, Magyari M et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 32:54-63.
30. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017; 23(6):757-764.
31. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018; 90(10):e840-e846.
32. Michel L, Foucher Y, Vukusic S et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(8):796-802.
33. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014; 72 Suppl 1:39-42.
34. Bundeszentrale für politische Bildung (BpB) Available from: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61556/alter-der-muetter>
35. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/09/PD19_332_122.html.
36. Duan S, Lv Z, Fan X et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014; 570:108-13.
37. Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose. Qualitätshandbuch MS. Empfehlungen zur Therapie der MS. Ausgabe 2018
38. Correale J, Farez MF, and Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012; 72(5):682-94.
39. Hellwig K and Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013; 149(2):219-24.
40. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):285-91.
41. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JBB et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. *Neurol Ther*. 2018; 7(2):207-232.
42. Förster M, Küry P, Aktas O et al. Managing Risks with Immune Therapies in Multiple Sclerosis. *Drug Saf*. 2019; 42(5):633-647.
43. Goldschmidt CH and Hua LH. Re-Evaluating the Use of IFN- β and Relapsing Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy and Place in Therapy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2020; 10:29-38.

44. Cohan SL, Hendin BA, Reder AT et al. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS Drugs*. 2021; 35(7):743-767.
45. Begus-Nahrman Y et al. P478. ECTRIMS. 2022.
46. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012; 312(1-2):97-101.
47. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16(7):888-92.
48. Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(11):1202-7.
49. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498-504.
50. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(12):1628-36.
51. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6):944-53.
52. Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D et al. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. *Mult Scler*. 2011; 17(4):431-40.
53. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020; 267(6):1715-1723.
54. Korjagina M, Hakkarainen KM, Burkill S et al. Prevalence of adverse pregnancy outcomes after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy in women with MS: Stratification by maternal and newborn characteristics in a register-based cohort study in Finland and Sweden. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 48:102694.
55. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13:1756286420951072.
56. Yeh WZ, Widayastuti PA, Van Der Walt A et al. Natalizumab, Fingolimod and Dimethyl Fumarate Use and Pregnancy-Related Relapse and Disability in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021; 96(24):e2989–3002.
57. Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple Sclerosis Disease Activity and Disability Following Discontinuation of Natalizumab for Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(1):e2144750.
58. Rieckmann P. [Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006)]. *Nervenarzt*. 2006; 77(12):1506-18.
59. DMSKW-Register. Available from: <https://www.ms-und-kinderwunsch.de>.
60. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000; 62(6):385-92.
61. De Steenwinkel FDO, Dolhain R, Hazes JMW et al. Does prednisone use or disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis influence the body composition of their offspring? *Reprod Toxicol*. 2017; 71:118-123.
62. Van Der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 70(1):41-50.
63. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255(5):623-7.
64. Hellwig K and Gold R. Family Planning and Multiple Sclerosis. *Akt Neurol*. 2010; 37:292-303.
65. Scott JR. Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus*. 2002; 11(10):655-60.
66. Boskovic R, Wide R, Wolpin J et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005; 65(6):807-11.
67. Lavie C, Rollot F, Durand-Dubief F et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler*. 2019; 25(4):591-600.
68. World Health Organisation (WHO): Infant and young child feeding 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
69. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft: Stillen - Die beste Ernährung in den ersten Lebensmonaten. Available from: <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/schwangerschaft-und-baby/stillen.html>.
70. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*. 2015; 72(10):1132-8.
71. Anderson PO. Drugs in Lactation. *Pharm Res*. 2018; 35(3):45.
72. Anderson PO and Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther*. 2016; 100(1):42-52.
73. Hegen H, Auer M, and Deisenhammer F. Pharmacokinetic considerations in the treatment of multiple sclerosis with interferon- β . *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(12):1803-19.
74. Alhakamy NA and Berkland CJ. Glatiramer Acetate (Copaxone) is a Promising Gene Delivery Vector. *Mol Pharm*. 2019; 16(4):1596-1605.
75. Hale TW, Siddiqui AA, and Baker TE. Transfer of interferon β -1a into human breastmilk. *Breastfeed Med*. 2012; 7(2):123-5.
76. Houtchens M, Mahlanza T, Ciplea AI et al. Peginterferon beta-1a concentrations in breast milk of lactating multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 60:103700.
77. Hellwig K and Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011; 258(3):502-3.
78. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(4).
79. Houtchens M, Manieri MC, Mahlanza T et al. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis (2790). *Neurology*. 2020; 94.

Bildquellen

Titel: © sdecoret – stock.adobe.com

Impressum

Multiple Sklerose (MS) und Familienplanung: Gynäkologie und Neurologie im Dialog – Update

Autorinnen

PD Dr. med. Juliane Klehmet
Fachärztin für Neurologie
Jüdisches Krankenhaus Berlin
Heinz-Galinski-Str. 1
13347 Berlin

Dr. med. Ariane Kunstein
Fachärztin für Gynäkologie
Praxisgemeinschaft Frauenärzte
Adams-Lehmann-Str. 36
80797 München-Schwabing

Review

Prof. Dr. med. Lutz Harms, Berlin
Prof. Dr. med. Matthias Schwab, Jena

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion

med:unit GmbH
Egermannstraße 7
53359 Rheinbach
www.medunit.de

Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Autoren potenzielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

PD Dr. med. Juliane Klehmet erklärt, Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Unternehmen erhalten zu haben: Merck Serono, Bayer, Biogen, Roche, Sanofi Aventis, Janssen, Grifols (inkl. finanzielle Forschungsunterstützung), Octapharma (inkl. finanzielle Forschungsunterstützung). Dr. med. Ariane Kunstein erklärt, Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Unternehmen erhalten zu haben: Biogen.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1950 EUR durch Biogen GmbH unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 1950 EUR. Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche hormonellen und immunologischen Veränderungen erfolgen während der Schwangerschaft?

- a. Die Zunahme der Östrogene erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke.
 - b. Hormonelle Faktoren bewirken eine Verschiebung zum proinflammatorischen Status.
 - c. Die Abnahme der Östrogene aktiviert das mütterliche Immunsystem.
 - d. Der Immunstatus verschiebt sich durch die Zunahme der Hormonspiegel der Östrogene, Progesteron, Glukokortikoide und aktives Vitamin D zum TH2-Typ, was im Zusammenhang mit antiinflammatorischen Effekten steht.
 - e. Der Immunstatus verschiebt sich durch die Abnahme der Hormonspiegel Progesteron und Glukokortikoide zum TH1-Typ hin, was im Zusammenhang mit proinflammatorischen Effekten steht.
-

2. Wie verändert sich das Schubrisiko während der Schwangerschaft?

- a. Das Schubrisiko nimmt während der Schwangerschaft kontinuierlich zu, mit einem Maximum im 3. Trimenon.
 - b. Das Schubrisiko verändert sich nicht.
 - c. Im Vergleich zum Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft nimmt die Schubrate kontinuierlich ab, insbesondere im 3. Trimenon.
 - d. Im Vergleich zum Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft steigt das Schubrisiko zunächst bis zum 2. Trimenon an und nimmt im 3. Trimenon deutlich ab.
 - e. Das Schubrisiko sinkt bis zum 1. Trimenon, aber steigt anschließend bis zum Ende der Schwangerschaft an.
-

3. Was ist über die Vererbung von MS bekannt?

- a. MS ist eine klassische Erbkrankheit.
 - b. Familienmitglieder haben je nach Verwandtschaftsgrad ein höheres Risiko an MS zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.
 - c. MS wird nur von betroffenen Müttern an Söhne und Töchter vererbt.
 - d. MS wird homozygot dominant vererbt.
 - e. Betroffene Väter können die Krankheit nur an Töchter weitergeben.
-

4. Welche Kontrazeptiva gehören zu den sicheren reversiblen Langzeitkontrazeptiva (LARC)?

- a. Hormonspirale
 - b. Minipille
 - c. Kondom
 - d. Vaginalring
 - e. Verhütungspflaster
-

5. Eine zuverlässige Kontrazeption ist obligat für die Therapie mit

- a. Glatirameracetat
 - b. Diroximelfumarat
 - c. Alle MS-Therapeutika
 - d. Teriflunomid und S1P-Modulatoren, wie Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod
 - e. Interferon beta, wie IFN β -1a i.m./s.c., IFN β -1b, PegIFN β -1a
-

6. Wie wird die Fertilität bei MS beeinflusst?

- a. Die Fertilität ist nur bei Männern mit MS und sexueller Dysfunktion vermindert.
 - b. Obwohl die Fertilität durch MS nicht direkt beeinträchtigt wird, sind Frauen mit MS häufiger kinderlos.
 - c. Die Fertilität ist durch MS stark vermindert, daher ist eine Schwangerschaft bei Frauen mit MS auf natürlichem Weg in der Regel nicht möglich.
 - d. MS selbst beeinträchtigt die Fertilität zwar nicht, aber die meisten MS-Therapeutika schränken die Fertilität erheblich ein.
 - e. Die Fertilität von Frauen mit MS wird durch eine Therapie mit Glatirameracetat erheblich vermindert.
-

7. Wie wirken sich assistierte Reproduktionstechniken (ART) auf das Schubarisiko aus?

- a. ART haben keinen Einfluss auf das Schubarisiko.
 - b. ART wirken immunsupprimierend und vermindern das Schubarisiko.
 - c. Frauen mit MS ist aufgrund des stark erhöhten Schubarisikos generell von einer ART abzuraten.
 - d. Das Schubarisiko erhöht sich insbesondere nach erfolglosen Versuchen und der Verwendung von GnRH-Agonisten
 - e. Das Schubarisiko erhöht sich insbesondere nach erfolgreichen Versuchen und der Verwendung von GnRH-Antagonisten.
-

8. Was ist Frauen mit MS und Kinderwunsch zu empfehlen?

- a. Frauen mit MS sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden.
 - b. Eine Schwangerschaft sollte niemals herausgezögert werden, auch nicht bei sehr hoher Krankheitsaktivität.
 - c. Frauen mit MS sollten aufgrund der hormonellen Veränderungen eine Schwangerschaft erst ab einem Alter von 30 Jahren planen.
 - d. Frauen mit MS sollten aufgrund der progressiven Krankheit möglichst früh schwanger werden.
 - e. Die Familienplanung sollte bei der Wahl der MS-Therapie berücksichtigt werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden.
-

9. Welche MS-Therapeutika sind während der Stillzeit zugelassen?

- a. Alle Interferon-beta-Präparate (IFN β -1a i.m/s.c., IFN β -1b, PegIFN β -1a) und Glatirameracetat
 - b. S1P-Modulatoren, wie Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod
 - c. Teriflunomid
 - d. Alle verfügbaren krankheitsmodifizierenden MS-Therapeutika
 - e. Anti-CD20 monoklonale Antikörper
-

10. Welche Informationen sollten Frauen mit MS zum Thema Stillen erhalten?

- a. Müttern mit MS ist grundsätzlich vom Stillen abzuraten aufgrund des erhöhten postpartalen Schubarisikos und vermehrten Stresses.
 - b. Müttern mit MS ist das Stillen unabhängig von der MS-Therapie zu empfehlen, da diese Arzneimittel generell nicht in die Muttermilch übergehen können.
 - c. Mütter mit MS sollten direkt nach der Entbindung ihre krankheitsmodifizierende MS-Therapie wiederaufnehmen und auch zum Stillen ermutigt werden.
 - d. Mütter mit MS sollten zum Stillen ermutigt werden, aber derzeit sind nur S1P-Modulatoren während der Stillzeit zugelassen.
 - e. Die WHO und die Nationale Stillkommission empfehlen, mindestens 6 Monate lang ausschließlich zu stillen bevor zugefüttert wird. Ausschließliches Stillen ohne Zufüttern schien sich in Untersuchungen positiv auf die postpartale Schubrate auszuwirken.
-

Multiple Sklerose (MS) und Familienplanung: Gynäkologie und Neurologie im Dialog – Update (22171BG)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer:
+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:
www.arztcme.de/ms-familienplanung-update

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de



Antwort auf Frage	a	b	c	d	e	Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig)					
						1	2	3	4	5	6
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.										
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.										
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.										
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.										
E	Gemessen am zeitlichen u. organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.										
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.										
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.										

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 angestellter Arzt Oberarzt
 Sonstiges Assistenzarzt

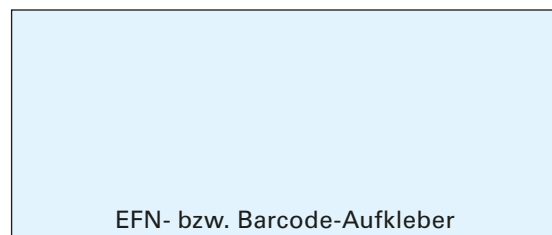
Name, Vorname, Titel

Fachgebiet

Straße, Hausnummer

Name der Klinik / Inhaber der Praxis

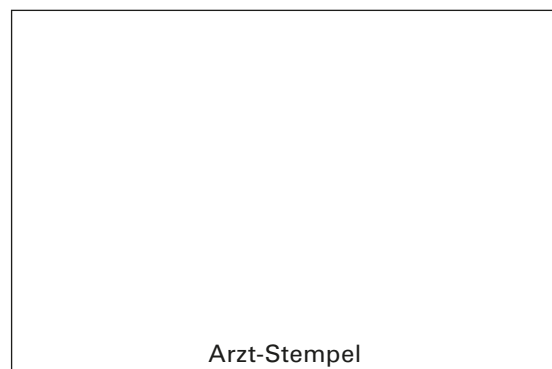
PLZ, Ort



E-Mail (freiwillig)

Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.



Ort / Datum / Unterschrift

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DSGVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung