



MS und Familienplanung Gynäkologie und Neurologie im Dialog Update

Stand: Juni 2023

PD Dr. med. Juliane Klehmet

Klinik für Neurologie
Jüdisches Krankenhaus Berlin

Dr. med. Ariane Kunstein

Frauenarztpraxis
München Schwabing

Interessenkonflikte

PD Dr. med. Juliane Klehmet

hat Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Unternehmen erhalten:

- Merck Serono
- Bayer
- Biogen
- Roche
- Sanofi Aventis
- Janssen
- Grifols (inkl. finanzielle Forschungsunterstützung)
- Octapharma (inkl. finanzielle Forschungsunterstützung)

Dr. med. Ariane Kunstein

hat Honorare für Vorträge und Beratung von dem Unternehmen Biogen erhalten.

Inhaltsverzeichnis



MS und Hormone
MS und Familienplanung
MS und Kinderwunsch
MS und Schwangerschaft
MS und Stillen
Zusammenfassung



MS und Hormone

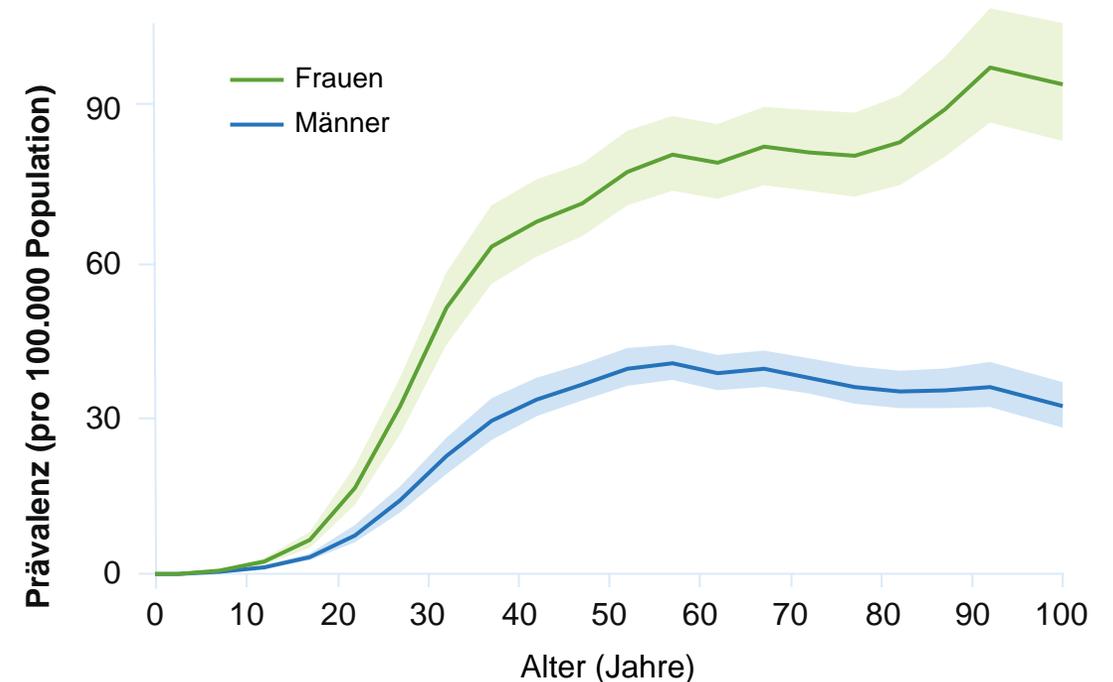
Epidemiologie MS

- Frauen sind häufiger von MS betroffen als Männer (3:1).^{1,2}
- Die Diagnose MS erfolgt bei $\approx 80\%$ der Patienten im Alter zwischen 20 und 45 Jahren.^{1,2}

Zentrale Fragen von Frauen mit MS im gebärfähigen Alter sind:

- Ist eine Schwangerschaft möglich?
- Wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf MS aus?
- Wie wirkt sich die Krankheit bzw. die Therapie auf das sich entwickelnde Kind aus?
- Welche MS-Therapeutika sind bei einer Schwangerschaft erlaubt?

MS-Prävalenz 2016 nach Alter und Geschlecht¹



*Die Schattierung zeigt das 95% Unsicherheitsintervall

Die Mehrheit der Frauen mit MS ist im gebärfähigen Alter.¹⁻³

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Lancet Neurol. 2019;18:269-285;
 2. Airas L et al. Obstet Med. 2012;5(3):94-97
 3. Krysko KM et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1-30

ns: nicht signifikant

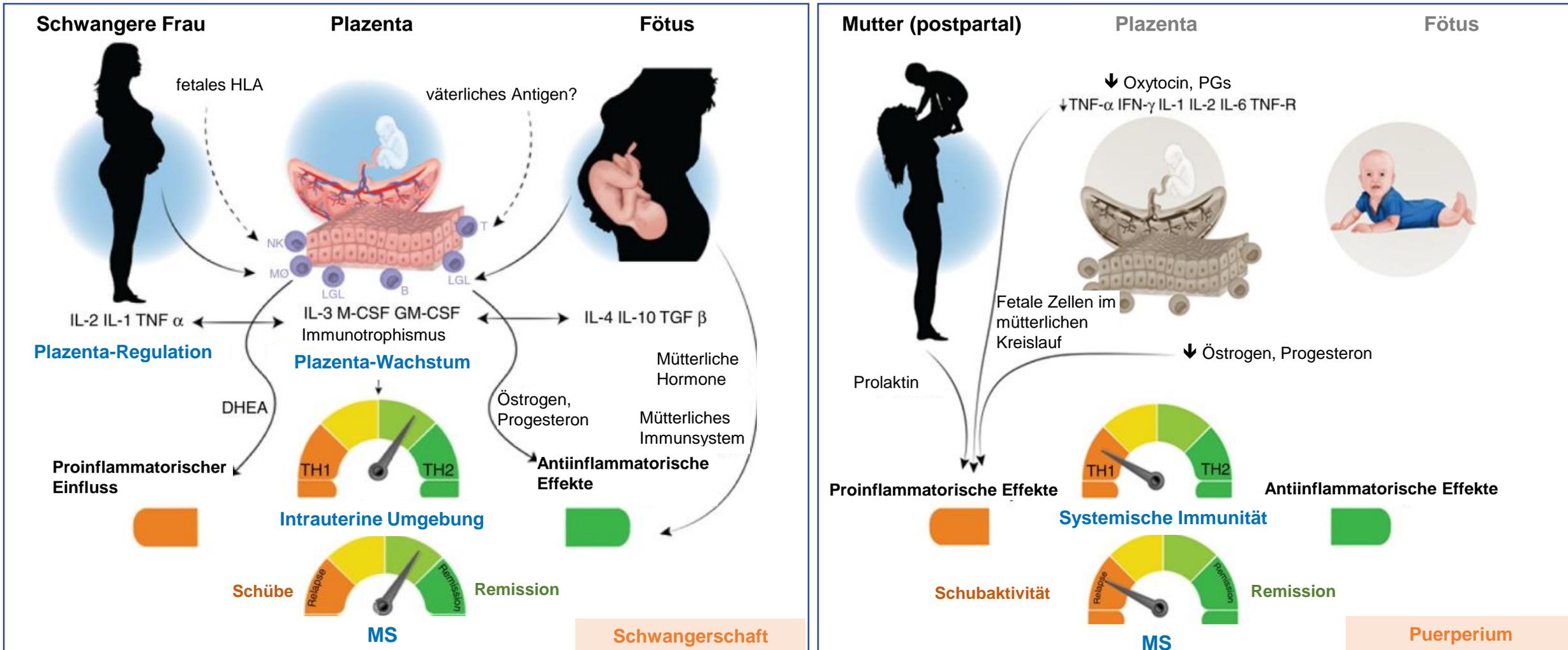
Einfluss der Hormone auf das Immunsystem¹

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 Schwangerschafts-erhaltung 	<ul style="list-style-type: none"> Männliche Sexualhormone Hemmung des adaptiven Immunsystems Mögl. Schutz vor Autoimmunität 	<ul style="list-style-type: none"> Schwangerschafts-erhaltung 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 <ul style="list-style-type: none"> ↑IL-4 und IL-10 T_{reg}-Zell-Aktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> T_{reg}-Zell-Differenzierung ↓IFNγ Glukokortikoidvermittelte Thymozyten-Apoptose remyelinisierend neuroprotektiv² 	<ul style="list-style-type: none"> Verschiebung von TH1 zu TH2 ↑IL-5 und IL-10 ↓IFNγ, TNF-α, IL-17 neuroprotektiv² 	<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

1. Ysraelit MC, Correale J. Immunology. 2019;156(1):9-22
 2. Ramien C et al. Neurosci Biobehav Rev. 2016;67:137-46

hCG: Humanes Choriongonadotropin

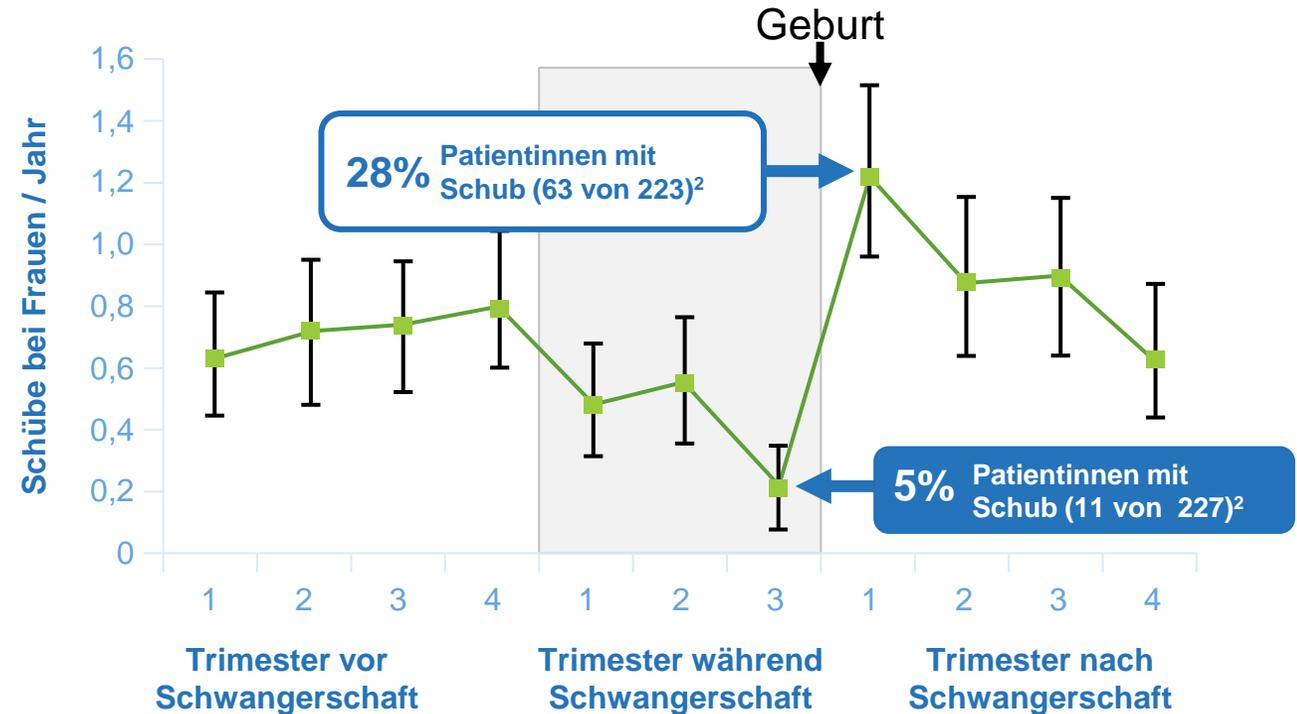
Hormonelle Effekte während der Schwangerschaft auf MS



Ysraelit MC, Correale J. Immunology. 2019;156(1):9-22

PRIMS-Studie: Krankheitsaktivität während der SWS

- Kontinuierliche Abnahme des Schubrisikos, insbesondere im 3. Trimester^{1,2}
- Postpartale Zunahme des Schubrisikos (bis zum 3. Monat)^{1,2}
- Rückkehr des Schubrisikos auf das Niveau vor der SWS nach 4-6 Monaten.^{1,2}
- Bestätigung der Ergebnisse durch eine Metaanalyse mit 1.221 SWS³ sowie eine Registerstudie mit 893 SWS⁴



SWS: Schwangerschaft

1. Confavreux C et al. N Engl J Med. 1998;339:285-291;
 2. Vukusic S et al. Brain. 2004;127:1353-1360;
 3. Finkelsztejn A et al. Bjog 2011;118(7):790-7
 4. Hughes et al. Mult Scler 2014;20(6):739-46



MS und Familienplanung

Überblick

Die Familienplanung umfasst mehrere Phasen von Kontrazeption/Kinderwunsch bis zum Postpartum.^{1,2}

Kontrazeption^{1,2}

- Wechselwirkungen mit MS-Therapeutika
- Sicherheit der Kontrazeption

Kinderwunsch^{1,2}

- Fertilität
- MS-Therapeutika (Nebenwirkungen)
- Krankheitsaktivität
- Assistierte Reproduktive Technologien (ART)

Schwangerschaft^{1,2}

- Sicherheit der MS-Therapeutika: Risiken, Kontraindikationen, Nebenwirkungen
- Krankheitsaktivität

Geburt^{1,2}

- Spontan/Kaiserschnitt
- Anästhesie
- Blasenprobleme

Postpartum^{1,2}

- Schubrisiko
- Stillen (Sicherheit der MS-Therapeutika)
- Entwicklung des Kindes
- MS-spezifische Symptome, z.B. Fatigue
- Unterstützungsmöglichkeiten (Haushaltshilfe etc.)



1. Van Der Walt et al. Med J Aust. 2019;211(5):230-236
2. Krysko KM et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420936166

Patientenberatung: Empfehlungen

Empfehlungen laut DGN 2021¹

- Familienplanung bei der Therapiewahl berücksichtigen
- Beratung zu Therapieoptionen während und nach der SWS
- Aufklärung über eine mögliche bestehende SWS (SWS-Test) vor Therapiebeginn.
- Abhängig von der bisherigen bzw. aktuellen Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen dem behandelnden Neurologen und dem Gynäkologen erfolgen.

SWS: Schwangerschaft

Information und Unterstützung, NICE 2022²

- Frage nach Familienplanung (SWS, Adoption) bei MS-Diagnose u. danach in regelmäßigen Abständen
- Aufklärung über sofortige Mitteilung an Arzt während MS-Therapie bzgl. Versuch schwanger zu werden oder Eintritt einer SWS
- Risiko des Kindes, an MS zu erkranken
- Anwendung von Vitamin D und Folsäure vor der Empfängnis und während der SWS
- Medikamentenanpassung vor und während der SWS
- Geburtsmöglichkeiten und Schmerzlinderung bei der Entbindung
- Stillen
- Betreuung des Kindes
- Mögliche Auswirkungen von MS-Symptomen, wie z. B. Müdigkeit, und wie diese bewältigt werden können



1. DGN-Leitlinien 2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf (Zugriff 09/2022)
2. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline [NG220]. Published: 22 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations> (Zugriff 09/2022)

Vererbung

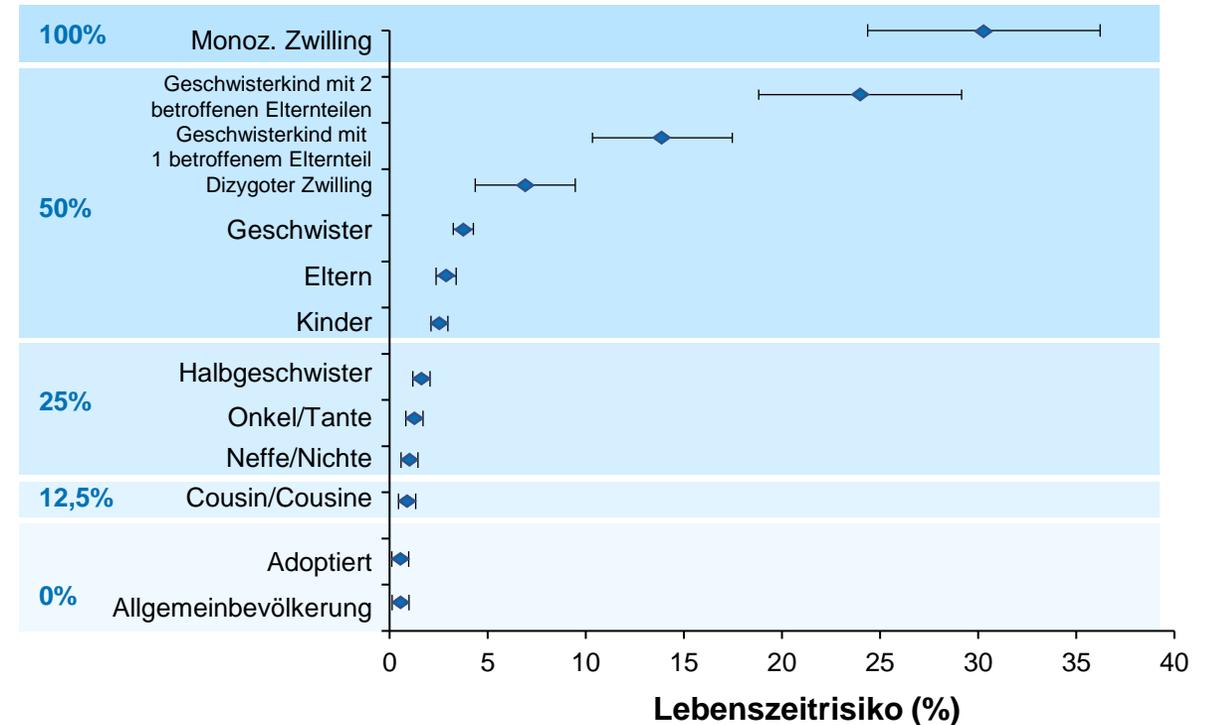
Ist MS vererbbar?^{1,2}

- Genetische Faktoren spielen eine untergeordnete Rolle in der Krankheitsentstehung.^{1,3}
- Je nach Verwandtschaftsgrad ist das MS-Risiko erhöht.^{1,2}
- Die familiäre Prädisposition für MS beträgt: ~25% (monozygote Zwillingsstudien).^{1,2}
- Frauen haben ein zunehmend höheres MS-Risiko (3:1) aufgrund von
 - **Umweltfaktoren**³⁻⁶: weniger Geburten, höheres Alter bei der 1. Geburt, mehr Übergewicht und Rauchen
 - **Geschlechtsspezifische Faktoren**³⁻⁶: frühe Pubertät/Menarche
 - Bei später Menarche nimmt das MS-Risiko mit jedem Jahr um 12% ab.⁴

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-17
 2. Hawkes CH et al. Mult Scler. 2009;15:661-667
 3. Goodin. DS Handb Clin Neurol. 2016;138:173-206
 4. Azimi A et al. BMC Neurol 2019;19(1): 286

Über- einstimmung der Gene

Verwandtschaft



Altersadjustierte Risiken nach Verwandtschaftsgrad (gepoolte Daten)
 Abbildung modifiziert nach Compston et al. 2008¹

5. Ysraelit MC et al. Immunology. 2019;156(1):9-22
 6. Krysko KM et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420936166

Kontrazeption: Ungewollte Schwangerschaften (SWS)

„Frauen mit chronischen Erkrankungen sollten generell mit schwangerschaftskompatiblen Arzneimitteln eingestellt werden, selbst wenn keine Schwangerschaft geplant ist.“²

Ungeplante SWS bei Frauen mit MS:

- USA: 32%³
- Deutschland: 13,6%⁴
- Dänemark: 10% (49% entschieden sich für SWS-Abbruch).^{1,5}

Ungeplante SWS bei Frauen ohne MS:^{1,2}

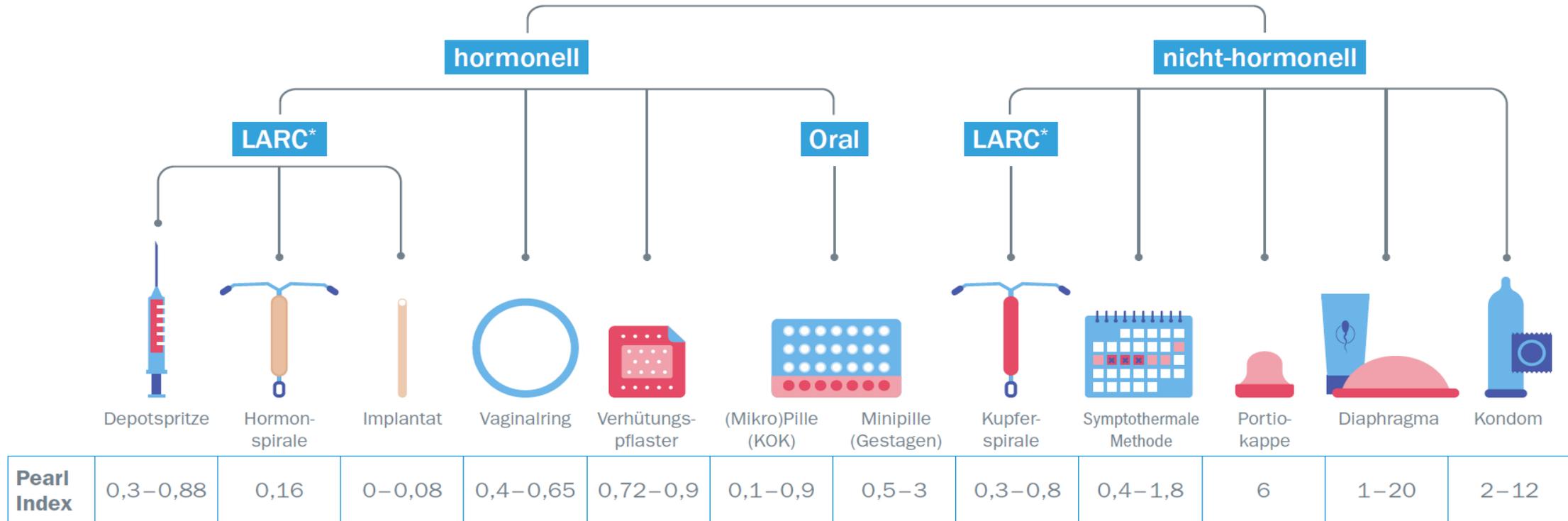
- Über 40% der SWS entstehen ungeplant.²
- 30% der SWS sind ungewollt.^{1*}
- 43% aller ungewollten SWS traten trotz Verhütung ein.^{1*}

*Umfrage 2015 in Deutschland Deutschland mit 4.002 Frauen im Alter 20-44 Jahre.

1. frauen leben 3. Familienplanung im Lebenslauf von Frauen. Eine Studie im Auftrag der BZgA 2016. Abrufbar unter: <https://www.bzga.de/infomaterialien/fachpublikationen/fachpublikationen/band-38-frauen-leben-3-familienplanung-im-lebenslauf-von-frauen-schwerpunkt-ungewollte-schwang/> (Zugriff 03/2021)
2. Dathe K & Schaefer C. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 783-90
3. Smith AL et al. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019;5(4):2055217319891744
4. Hellwig K et al. Acta Neurol Scand 2008;118:24-28)
5. Rasmussen PV et al. Mult Scler Relat Disord. 2018 Aug;24:129-134.



Kontrazeption: Wirksamkeit



Pearl-Index¹
$$\frac{\text{Zahl der ungewollten Schwangerschaften} \times 12 \text{ Monate} \times 100 \text{ Frauen}}{\text{Anzahl Frauen} \times \text{Anzahl Anwendungsmonate}}$$

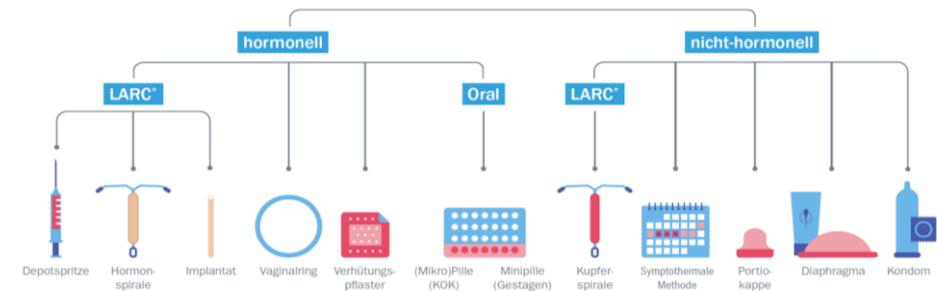
1. <https://www.profamilia.de/themen/verhuetung/pearl-index> (Zugriff 09/2022)

LARC: Reversible Langzeitkontrazeptiva (Long Acting Reversible Contraception)

Kontrazeption: Empfehlungen für Frauen mit MS

- Eine zuverlässige Kontrazeption (LARC) ist obligat für teratogene DMT.¹⁻³
- Keine Interaktionen zwischen Kontrazeptiva und DMT¹⁻³ (Ausnahme Teriflunomid⁴)
- **Cladribin:** nach letzter Dosis über 4 Wochen zusätzliche Anwendung von Barrieremethoden zu oralen Kontrazeptiva.⁴
- **Teriflunomid:**
 - Eliminationsverfahren vermindern Östrogen-/Gestagen-Absorption (alternative Verhütungsmethoden anwenden).⁴
 - Aufklärung neu einzustellender Patientinnen über Verhütungsmethoden und fetales Risiko. Überweisung an Gynäkologen erwägen.
- Thromboserisiko bei höherem EDSS mit eingeschränkter Mobilität beachten - folgende Kontrazeptiva sind ungeeignet:²⁻³
 - Kombinierte orale Kontrazeptiva (klassische Pille)
 - Subkutane Gestagen-Präparate (Pflaster, Vaginalring, Depotspritze)

DMT	Reproduktions-toxizität (Tiermodell)	Post-Marketing ⁴
S1P-Modulatoren: ⁴ • Fingolimod • Ozanimod • Ponesimod • Siponimod	Ja	Fingolimod: 2-fach erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen vs. Allgemeinbevölkerung
Teriflunomid ⁴	Ja	



Für die meisten DMT wird laut Fachinformation eine sichere Empfängnisverhütung empfohlen bzw. ist obligat.

1. Van Der Walt et al. Med J Aust. 2019;211(5):230-236
 2. Coyle PK et al. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jul;32:54-63
 3. Houtchons MK et al. Mult Scler. 2017;23(6):757-764
 4. www.fachinfo.de (Zugriff 09/2022)
 5. WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use; 2015
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (Zugriff 09/2022)

LARC: Reversible Langzeitkontrazeptiva (Long Acting Reversible Contraception)
 DMT: Krankheitsmodifizierende Therapeutika (Disease-Modifying Therapies)
 S1P: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
 KOK: Kombinierte orale Kontrazeptiva



MS und Kinderwunsch

Herausforderungen im Wandel der Zeit



Neue Herausforderungen

- Einfluss neuer DMT auf Fertilität und Schubrisiko nach Absetzen.¹⁻⁷
- Die meisten DMT sind in der Schwangerschaft oder Stillzeit kontraindiziert.¹⁻⁶
- Einfluss von ART auf die Krankheitsaktivität.⁷



1. Vukusic S et al. Rev Neurol (Paris). 2021 Mar;177(3):180-194
2. Van Der Walt et al. Med J Aust. 2019;211(5):230-236
3. Alroughani R et al. Neurology 2018; 90(10): e840-6
4. Haghikia A et al. JAMA Neurol. 2014 Jul 1;71(7):891-5
5. Meinl I et al. Mult Scler. 2018 Jun;24(7):991-994
6. Sepúlveda M et al. Mult Scler Relat Disord. 2020. 38:101483
7. DGN LeitlinieGN-Ln 2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf (Zugriff 09/2022)

SWS: Schwangerschaft
DMT: Krankheitsmodifizierende Therapeutika (Disease-Modifying Therapies)
ART: Assistierte Reproduktionstechnik

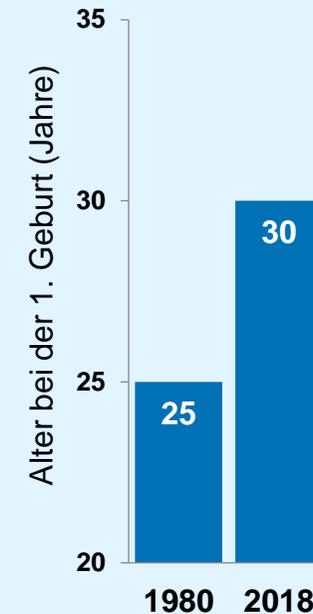
MS und Fertilität

Die Fertilität wird durch MS generell nicht beeinträchtigt.¹⁻³

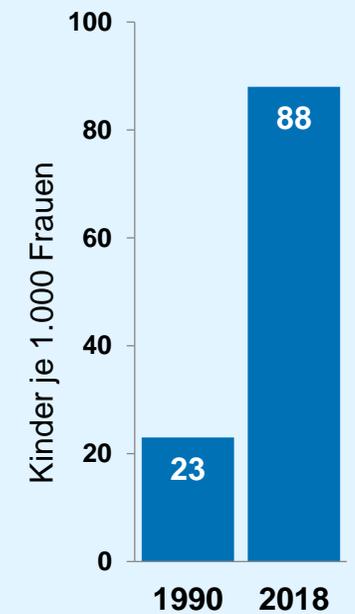
- **Aber:** Frauen mit MS haben weniger Kinder und nutzen häufiger ART.¹⁻³
- Mögliche Gründe hierfür sind:
 - Hormonelle Störungen (Hyperprolaktinämie, erniedrigter Östrogen-/Testosteronspiegel, Schilddrüsenerkrankungen, Endometriose)¹⁻³
 - Sexuelle Dysfunktion¹⁻³
- DMT schränken die Fertilität nicht ein.
- **Niedrige Vitamin-D-Spiegel** sind bei MS-Patienten häufig und können die Fertilität beeinträchtigen. Gabe von Vitamin D wird vor der Konzeption und während der SWS empfohlen.¹

Mütter werden immer älter.^{4,5}

Mittleres Alter⁴



Mütter > 40 Jahren⁵



1. Van Der Walt et al. Med J Aust. 2019;211(5):230-236
 2. Hellwig K. Eur Neurol. 2014;72(Suppl 1):39-42.
 3. Coyle PK et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;32:54-63
 4. <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61556/alter-der-muetter> (Zugriff 09/2022)
 5. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/09/PD19_332_122.html (Zugriff 09/2022)

ART: Assistierte Reproduktionstechnik
 SWS: Schwangerschaft

MS und Reproduktionsmedizin: Empfehlungen

Das Schubrisiko steigt durch ART an.¹⁻⁴

- Das Schubrisiko wird insbesondere erhöht bei¹⁻⁴
 - Einsatz von GnRH-Agonisten (vs. GnRH-Antagonisten) und
 - in den ersten 3 Monaten nach unerfolgreichen Zyklen
- In der Regel ist die MS-Therapie während der ART beizubehalten (unter Beachtung der Kontraindikation) und erst dann abzusetzen, wenn der Schwangerschaftstest positiv ist (Cave: Rückkehr von MS-Krankheitsaktivität).
- Dies gilt jedoch nicht für Teriflunomid, S1P-Modulatoren* (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod) und Cladribin.⁶
- Eine Behandlung mit Cladribin muss ≥ 6 Monate zurückliegen, bevor eine Stimulationsbehandlung begonnen wird.⁶



Frauen mit MS sind über das Schubrisiko aufzuklären, aber ein generelles Abraten ist nicht gerechtfertigt.⁵

1. Michel L et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83(8):796-802
2. Correale J et al. Ann Neurol. 2012;72(5):682-94
3. Hellwig K, Correale J. Clin Immunol 2013;149: 219-224
4. Van Der Walt et al. Med J Aust. 2019;211(5):230-236
5. <https://www.ms-und-kinderwunsch.de/allgemeine-informationen.html> (Zugriff 09/2022)

6. www.fachinfo.de (Zugriff 09/2022)

ART: Assistierte Reproduktionstechnik
GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon

MS und Reproduktionsmedizin: Jährliche Schubraten

Vergleich der jährlichen Schubraten (ARR) vor IVF vs. nach IVF vs. Kontrolle (1 Jahr vor IVF)

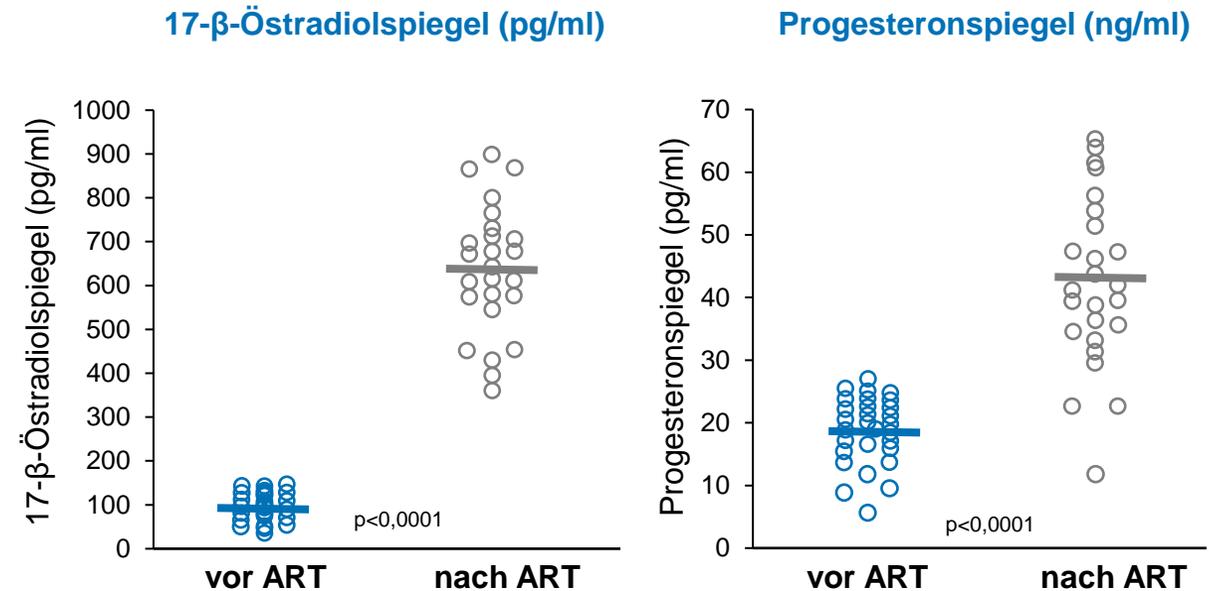
Gruppe	Mittlere ARR (Range) Kontrolle (1 Jahr zuvor)	Mittlere ARR (Range) 3 Monate vor IVF	Mittlere ARR (Range) 3 Monate nach IVF	p-Wert (Kontrolle vs. nach IVF)	p-Wert (vor vs. nach IVF)
IVF insgesamt	0,68 (0-4); n=65	0,80 (0-4); n=70	1,60 (0-4); n=70	0,04	0,01
IVF-Versagen	0,82 (0-4); n=44	0,98 (0-4); 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

Nach erfolgloser IVF und bei Einsatz von GnRH-Agonisten steigt das Schubrisiko signifikant an.

MS und Reproduktionsmedizin: Einfluss der Hormonspiegel

Erhöhtes Risiko für Schübe und Krankheitsaktivität durch Anstieg der Hormonspiegel nach ART

- 7-fach erhöhtes Schubrisiko
- 9-fach erhöhtes Risiko der Krankheitsaktivität im MRT
- Weitere Effekte nach ART waren Anstiege von:
 - Proinflammatorischen Zytokinen IL-8, IL-12, IFN γ und TGF- β
 - Anti-MOG-Antikörper-Titer
 - B-Zell-aktivierender Faktor (BAFF)
 - Anti-Apoptotisches Molekül Bcl-2 aus gereinigten CD19-B-Zellen
 - PBMC-Transmigration über Blut-Hirn-Schranke (In-vitro-Modell)



16 Patientinnen mit MS mit 26 ART-Behandlungszyklen

Die ART ist mit komplexen hormonellen und immunologischen Wechselwirkungen verbunden.



MS und Schwangerschaft

Risiko für postpartale Schübe: Prädiktive Faktoren

Prädiktive Faktoren für Schübe während der ersten 3 postpartalen Monate

Parameter	ODDS-Ratio (95% KI), p-Wert	Adjust. ODDS-Ratio ^a (95% KI), p-Wert
Alter bei MS-Diagnose	1,00 (0,97; 1,04); 0,873	1,01 (0,96; 1,08); 0,594
Dauer der MS bei Konzeption	1,00 (0,96; 1,04); 0,934	1,01 (0,96; 1,08); 0,594
ARR 2 Jahre vor Konzeption	13,39 (8,83; 20,32); <0,001	14,12 (9,09; 21,93); <0,001
ARR während der SWS	1,71 (1,25; 2,34); 0,001	b
EDSS vor Konzeption		
<2,0	1,00	1,00
≥ 2,0	2,99 (1,75; 0,84), <0,001	1,10 (0,52; 2,33), 0,813
DMT 2 Jahre vor Konzeption		
Nein	1,00	1,00
Ja	0,55 (0,36; 0,84), 0,006	0,55 (0,32; 0,96), 0,034

a: Hosmer-Lemeshow-Test auf Güte der Anpassung = 1,000

b: Wenn die ARR während der SWS einbezogen wurde, zeigte der Hosmer-Lemeshow-Test eine schlechte Anpassung, daher wurde diese Kovariate weggelassen.

Bei Kinderwunsch sollte die Behandlung mit DMT bis zur Konzeption fortgeführt werden.¹

1. Hughes SE et al. MSJ. 2014;20(6):739–746

DMT: Krankheitsmodifizierende Therapeutika (Disease-Modifying Therapies)
ARR: jährliche Schubrate

Risiko für postpartale Schübe: Übersicht

Risikofaktoren	Protective Faktoren	Keine eindeutigen Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Krankheitsaktivität vor der Konzeption (über 12 Monate)¹ • Höhere Krankheitsaktivität während der SWS¹ • 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 Konzeption¹ • 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

Frauen mit MS und Kinderwunsch sollen über den MS-Verlauf während und nach einer SWS beraten werden. Eine SWS sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden.^{2,3}

1. Hughes SE et al. MSJ. 2014;20(6):739–746
 2. Fragoso YD et al. Neurol Ther. 2018;7(2):207-232
 3. DGN-Leitlinien 2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf (Zugriff 09/2022)

DMT: Krankheitsmodifizierende Therapeutika (Disease-Modifying Therapies)

DMT während der Schwangerschaft

IFN β -Präparate wurden in 2019 zur Anwendung in Schwangerschaft* (und Stillzeit) zugelassen.¹⁻⁴

- Keine erhöhten Raten von Aborten oder kongenitalen Abnormalitäten in den bisher größten Kohortenstudien zur Sicherheit von MS-Patientinnen im gebärfähigen Alter und IFN β -Exposition:¹⁻³
 - **Europäisches Register:** 948 prospektive SWS bei Frauen mit MS aus 26 Ländern des Europäischen Wirtschaftsraums im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung¹
 - **Skandinavisches Register:** 2831 SWS bei Frauen mit MS^{2, 3}
 - 797 mit IFN β -Exposition
 - 1647 ohne DMT-Exposition

1. Hellwig K et al. J Neurol. 2020;267(6):1715-1723

2. Hakkarainen KM et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420951072

3. Korjagina M et al. Mult Scler Relat Disord. 2021;48:102694

4. www.fachinfo.de (Zugriff 09/2022)

*Können, falls klinisch erforderlich, in Betracht gezogen werden

Empfehlungen während der Schwangerschaft

Allgemeine Empfehlungen zum Management von MS-Patientinnen während der Schwangerschaft

- Schwangerschaft nach Neudiagnose hinauszögern bis zur Stabilisierung der MS-Krankheitsaktivität.^{1, 2}
- Empfehlung der Einnahme von Vitamin D und Folsäure.¹
- Kontrolle der Vitamin-D-Spiegel im Schwangerschaftsverlauf.¹
- Urinuntersuchung (Harnwegsinfekte).¹
- Nach dem 1. Trimenon ist bei schwerem Schub die Gabe von Glukokortikosteroiden (Methylprednisolon, Prednisolon) möglich.³⁻⁵
- Die Klasse der IFN β sind bisher die einzigen MS-Medikamente mit Zulassung zur Anwendung in der Schwangerschaft*.⁶



*Können, falls klinisch erforderlich, in Betracht gezogen werden

1. Coyle PK et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;32:54-63
2. Krysko KM et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420936166
3. DGN-Leitlinien 2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf (Zugriff 09/2022)
4. Park-Wyllie L et al. Teratology 2000;62: 385–392
5. De Steenwinkel FDO et al. Reprod Toxicol, 2017;71:118-23

6. www.fachinfo.de (Zugriff 09/2022)

Mutterschaftsrichtlinie¹: Empfehlungen während der SWS

Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der SWS und nach der Entbindung¹

Dokumentation d. Früherkennungsuntersuchungen im SWS-Verlauf zur Abwendung von möglichen Gefahren für die Gesundheit von Mutter oder Kind im Mutterpass:^{1,2}

Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand	Früherkennungsuntersuchungen in der SWS
<ul style="list-style-type: none"> • Alter und Vorerkrankungen • Vorangegangene Frühgeburten, Kaiserschnitt, Fehlgeburten, Mehrlingsschwangerschaft • Rhesus-Inkompatibilität • Bestimmte Erbkrankheiten in der Familie • Röteln-Impfung & -Antikörper; seit 08/2021 Dokumentation der Influenza- und Pertussis-Impfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschalluntersuchungen • HIV-Test • Test auf Schwangerschaftsdiabetes • Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors • NIPT auf T 13/18/21 • Weitere Untersuchungen, wie genitale Chlamydien-Infektion, Syphilis und Hepatitis B



1. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/schwangerschaft-mutterschaft/> (Zugriff 09/2022)
 2. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4161/2020-02-20_G-BA_Mutterpass_web.pdf (Zugriff 09/2022)

Zulassungen der DMT in der Schwangerschaft

DMT	Angaben laut Fachinformation ¹	
IFNβ (PegIFNβ-1a, IFNβ-1a i.m., IFNβ-1a s.c., IFNβ-1b)	Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von IFNβ-Präparaten während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.	Zulassung
Fumarate (DRF, DMF)	Sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.	Risiko/Nutzen
Glatirameracetat (GA)	Aus Vorsichtsgründen soll eine GA-Anwendung während der Schwangerschaft 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 Schwangerschaft, unter Einbeziehen des klinischen Zustands und mögliches Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen.	
Alemtuzumab	Sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt	
Ocrelizumab	Soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.	
Ofatumumab	Sollte während der Schwangerschaft 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.	

1. www.fachinfo.de (Zugriff 09/2022)

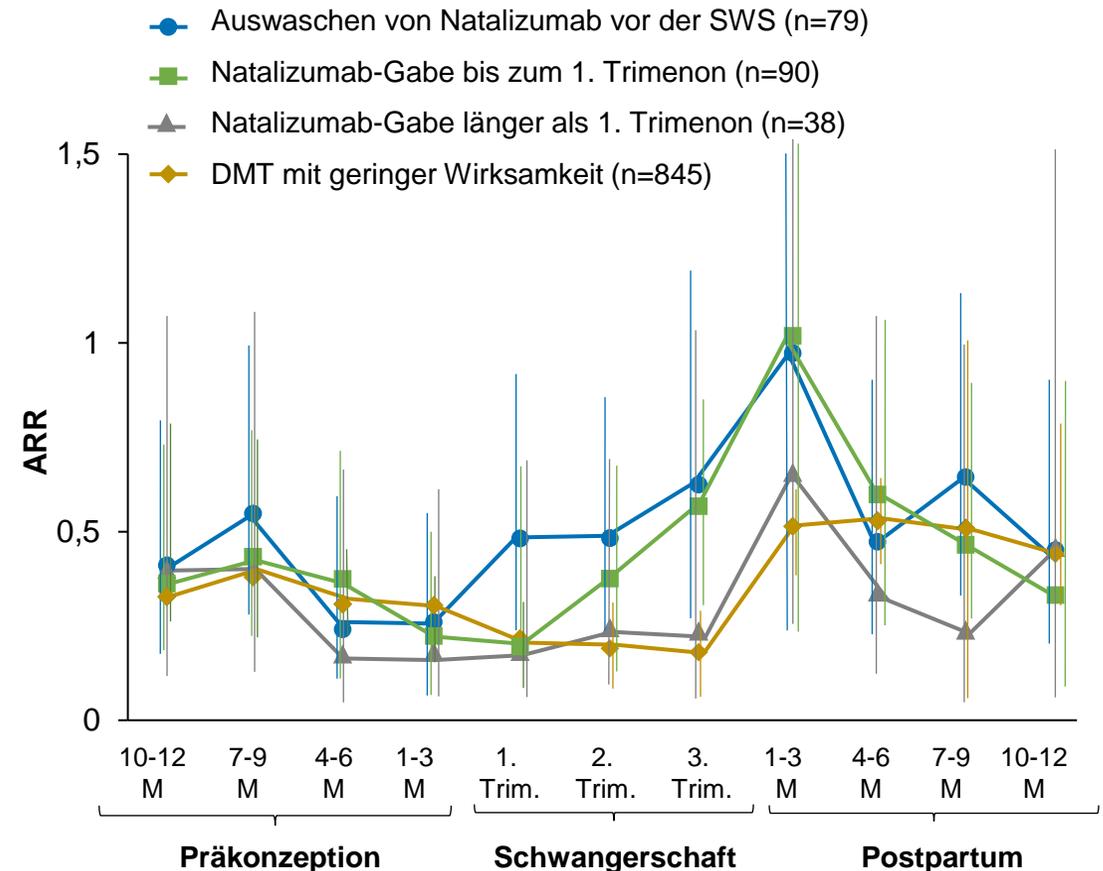
DMF: Dimethylfumarat
DRF: Diroximelfumarat
DMT: Krankheitsmodifizierende Therapien

IFN: Interferon
PegIFN: Peginterferon
S1P: Sphingosin-1-Phosphat

DMT in der Schwangerschaft: Natalizumab

- Anstieg des intra- und postpartalen Schubrisikos nach Absetzen von Natalizumab¹
- Senkung des Schubrisiko durch:¹
 - Fortsetzung der Natalizumab-Therapie in der SWS (p=0,017)
 - Wiederaufnahme von Natalizumab postpartal (p<0,0001)
- 10% der Frauen hatten postpartal klinisch-relevante Behinderungen aufgrund von SWS-bedingtem Absetzen von Natalizumab und daraus resultierenden Schüben²
- **Empfehlungen laut MSTKG^{3,4} und DGN⁵:**
 - Bei hohem Schubrisiko kann Natalizumab bis zur 32.^{2,3} bzw. 34.⁴ SWS-Woche fortgesetzt werden.
 - Kontrolle des Blutbilds bei Neugeborenen nach Natalizumab-Exposition in der SWS (v.a. Thrombozyten)⁵

Jährliche Schubrate bei Frauen vor, während und nach der SWS¹

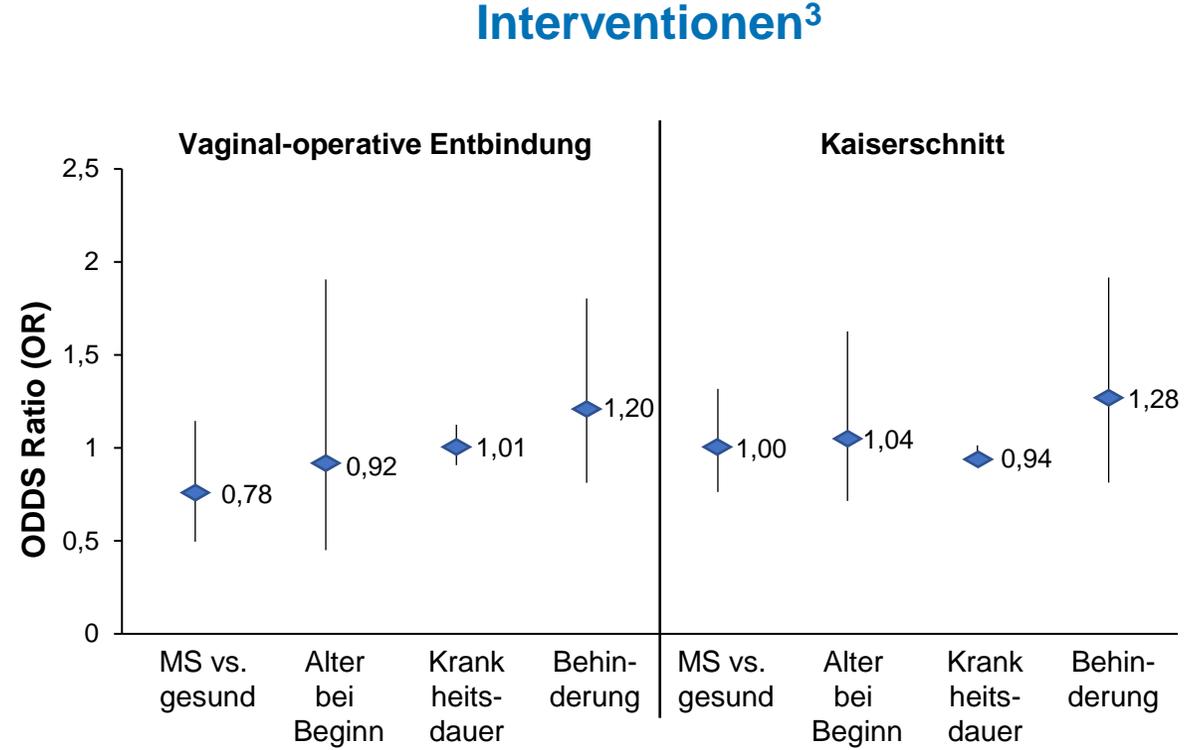
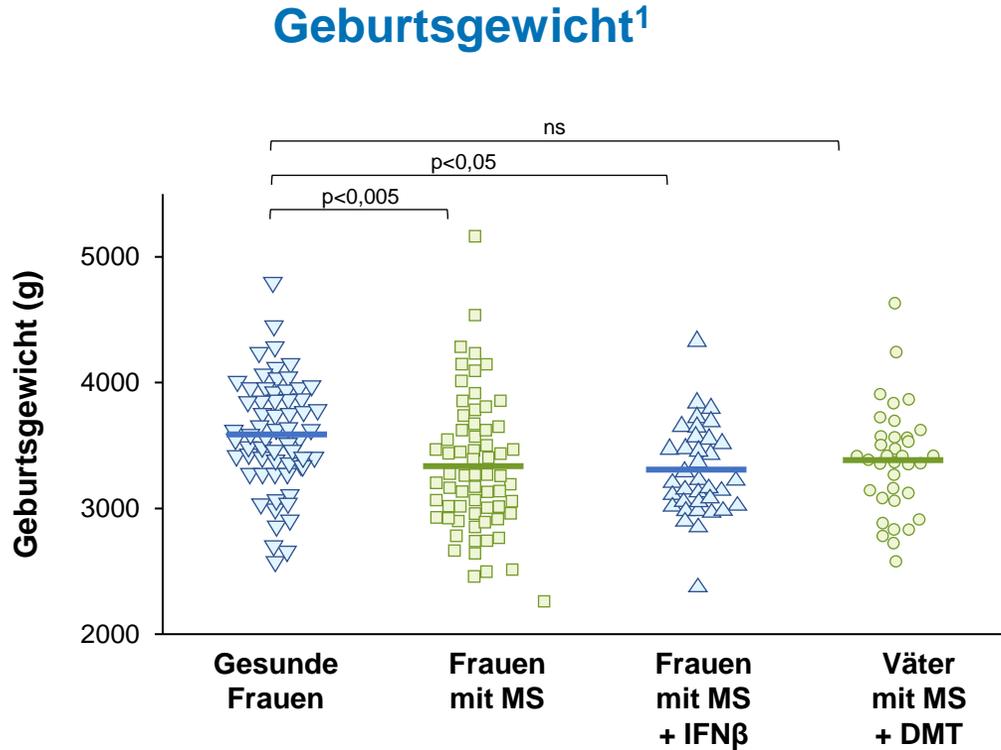


1. Yeh WZ et al. Neurology.2021;20:10.1212/WNL.000000000012084.
 2. Hellwig K et al. JAMA Network Open. 2022;5(1):e2144750.
 3. Wiendl H et al. Nervenarzt 2021;92:773–801
 4. Wiendl H et al. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Aug 18;14:1756286421103964
 5. DGN-Leitlinien 2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf (Zugriff 09/2022)

SWS: Schwangerschaft
 DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
 DMT: Krankheitsmodifizierende Therapie
 ARR: Jährliche Schubrate

Abbildung modifiziert nach Yeh WZ et al. 2021¹

Geburtskomplikationen: Geburtsgewicht und Interventionen



- Keine Assoziation zu Geburtskomplikationen und –verzögerungen^{1,2}
- Etwas geringeres Geburtsgewicht (Ø 81 g)^{1,2}
- Kein erhöhter Anteil an Geburtsinterventionen¹⁻³
- Kein bis leicht erhöhter Anteil an Kaiserschnitten³
- Kein Unterschied im Management von Schmerzen (PDA)⁴
- Keine Assoziation von PDA und postpartalem Schubrisiko⁴

1. Hellwig K, Gold R. Akt Neurol 2010; 37: 292–303
 2. Dahl J et al. J Neurol 2008;255:623–7;
 3. van der Kop ML et al. Ann Neurol 2011;70:41–50
 4. Lavie C et al. Mult Scler 2019;25:591–600

PDA: Periduralanästhesie

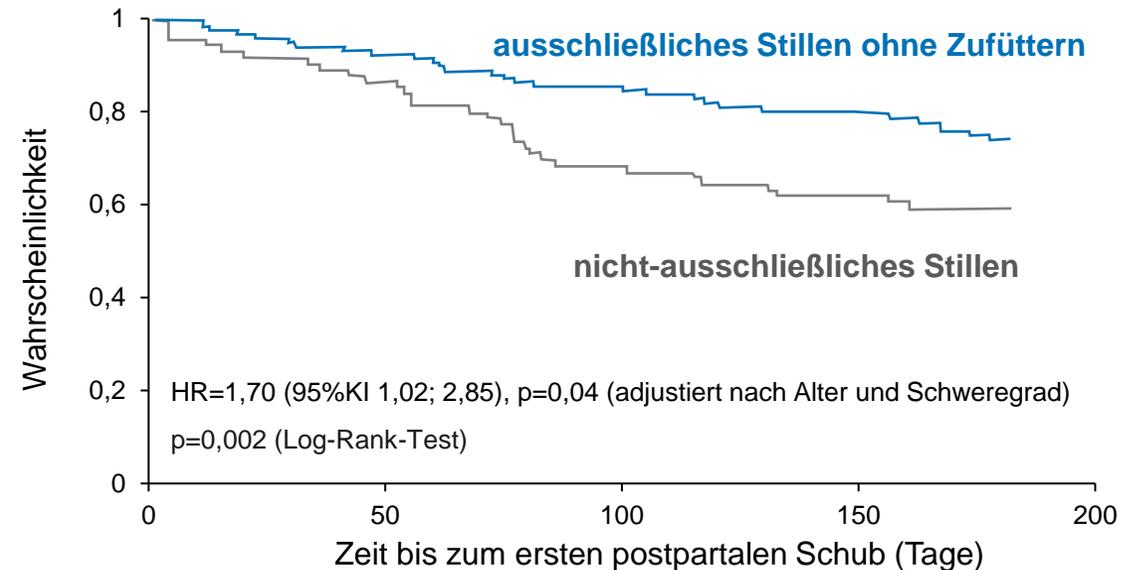


MS und Stillen

Effekt auf postpartale Schübe

- Muttermilch ist die beste Ernährung für ein Baby.¹
- WHO¹ und Nationale Stillkommission² empfehlen: 6 Monate ausschließliches Stillen und dann sukzessive Beikost einführen.
- Positiver Effekt von ausschließlichem Stillen auf die postpartale Schübratenrate:³
 - Mögliche Reduktion des postpartalen Schübrisikos in den ersten 6 Monaten.
 - Sobald Zufütterung erfolgt, können Schübe verstärkt auftreten.

Postpartales Schübrisiko stillender vs. nicht-stillender Frauen mit MS



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

Frauen, die stillen möchten, sollten dabei unterstützt werden.

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> (Zugriff 09/2022)
 2. <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/schwangerschaft-und-baby/stillen.html> (Zugriff 09/2022)
 3. Hellwig K et al. JAMA Neurol. 2015;72:1132-1138

Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch

- Epithelzellen der Alveole bilden die Basalmembran.¹
 - Kleine Moleküle (< 200 Da) passieren die Poren der Membran.¹
 - Große Moleküle diffundieren durch die Membran.¹
- **Tägliche Milchaufnahme:** 150 ml/kg bei ausschließlich gestillten Kindern¹
- **Tägliche Dosis beim Kind:** Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch x Milchvolumen pro Tag^{1,2}
- Zu beachten ist:^{1,2}
 - Dosis des Medikaments kann sich ändern
 - Muttermilchaufnahme ändert sich mit Säuglingsalter
 - Aktive Metabolite

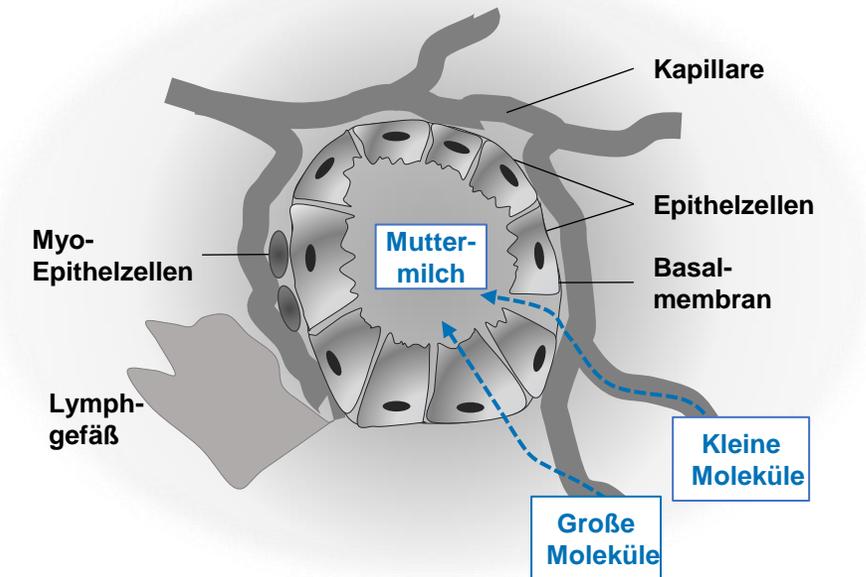


Abbildung modifiziert nach Anderson PO. Pharm Res 2018;35:45¹

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

Eine relative kindliche Dosis (RID) < 10% ist laut WHO theoretisch akzeptabel.^{1,2}

1. Anderson PO. Pharm Res 2018;35:45
 2. Anderson PO et al. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(1):42-52

Interferon beta : Konzentration in der Muttermilch

- Epithelzellen sind undurchdringbar für große Moleküle (>1 kDa).¹
- Die Moleküle GA (5-9 kDa)², IFN β - und PegIFN β (18-44 kDa)³ gelangen kaum in die Muttermilch²⁻⁴
- **6 stillende Frauen mit IFN β -1a-Therapie (30 μ g/Woche)⁴**
 - Subklinische Mengen von 32,9-179 pg/ml oder unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (< 20 pg/ml) in der Muttermilch
 - 179 pg/ml $\hat{=}$ 0,006% RID
- **5 stillende Frauen mit PegIFN β -1a-Therapie (125 μ g/14 Tage)⁵**
 - Mittlere Konzentration in der Muttermilch: 35,95 pg/ml
 - 35,95 pg/ml RID $\hat{=}$ 0,0054% RID
- Die Säuglinge der stillenden Mütter entwickelten sich normal und es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.⁴⁻⁶

RID: relative kindliche Dosis (Relative Infant Dosis); GA: Glatirameracetat.

- **GA und Interferone werden injiziert, um Wirksamkeit zu entfalten.**
- **Bei oraler Gabe verlieren Interferone durch Metabolisierung die Wirksamkeit (Magen-Darm-Passage).⁷**
- **Unerwünschte Wirkung beim Kind ist unwahrscheinlich.⁴⁻⁷**



1. Anderson PO. Pharm Res 2018;35:45
 2. Alhakami et al. Mol. Pharmaceutics 2019;16, 4, 1596–1605
 3. Hegen H et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(12):1803-19
 4. Hale TW et al. Breastfeed Med. 2012;7(2):123-5

5. Houtchens M et al. Mult Scler Relat Disord. 2022 Feb 20;60:103700
 6. Ciplea AI et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 May 20;7(4):e757
 7. Hellwig K et al. J Neurol. 2011;258:502-3

Interferon beta und GA: Deutsche Registerstudie* 2020

Gestillte Säuglinge von Müttern mit MS und IFN β - oder GA-Therapie entwickelten sich normgerecht.

- 74 gestillte Säuglinge von 69 Müttern mit Therapie mit
 - IFN β (n=39)
 - GA (n=34)
 - IFN β und GA (n=1)
- Mediane Stilldauer: 8,5 Monate.
- Normale Entwicklung von Wachstum, Motorik und Sprache
- 3 Kinder mit motorischen Entwicklungsverzögerungen, die nur bei einem Kind bis zum letzten Follow-Up anhielten (3,9 Jahre alt).
- Normale Raten von Hospitalisierungen und Antibiotika-Einsatz.

	Stilldauer	Exposition während SWS ^b	Ausschließlich Stillen ^c
	OR (95%KI) ^a	OR (95%KI) ^a	OR (95%KI) ^a
Wachstumsverzögerung	1,00 (1,00; 1,01) p (adjustiert)=0,14	2,1 (0,37; 12,01) p (adjustiert)=0,40	1,21 (0,11; 12,75) p (adjustiert)=0,88
≥ 1 Hospitalisierung	1,00 (1,00; 1,01) p (adjustiert)=0,39	1,74 (0,32; 9,42) p (adjustiert)=0,52	0,33 (0,06; 1,87) p (adjustiert)=0,21
≥ 1 Antibiotika-Einsatz (systemisch)	1,00 (1,00; 1,00) P (adjustiert)=0,98	0,62 (0,16; 2,41) p (adjustiert)=0,49	0,41 (0,11; 1,54) p (adjustiert)=0,19

a: Adjustiert nach ausschließliches Stillen, Dauer des Stillens und Alter der Mutter (Jahre).

b: Drittes Trimester oder länger

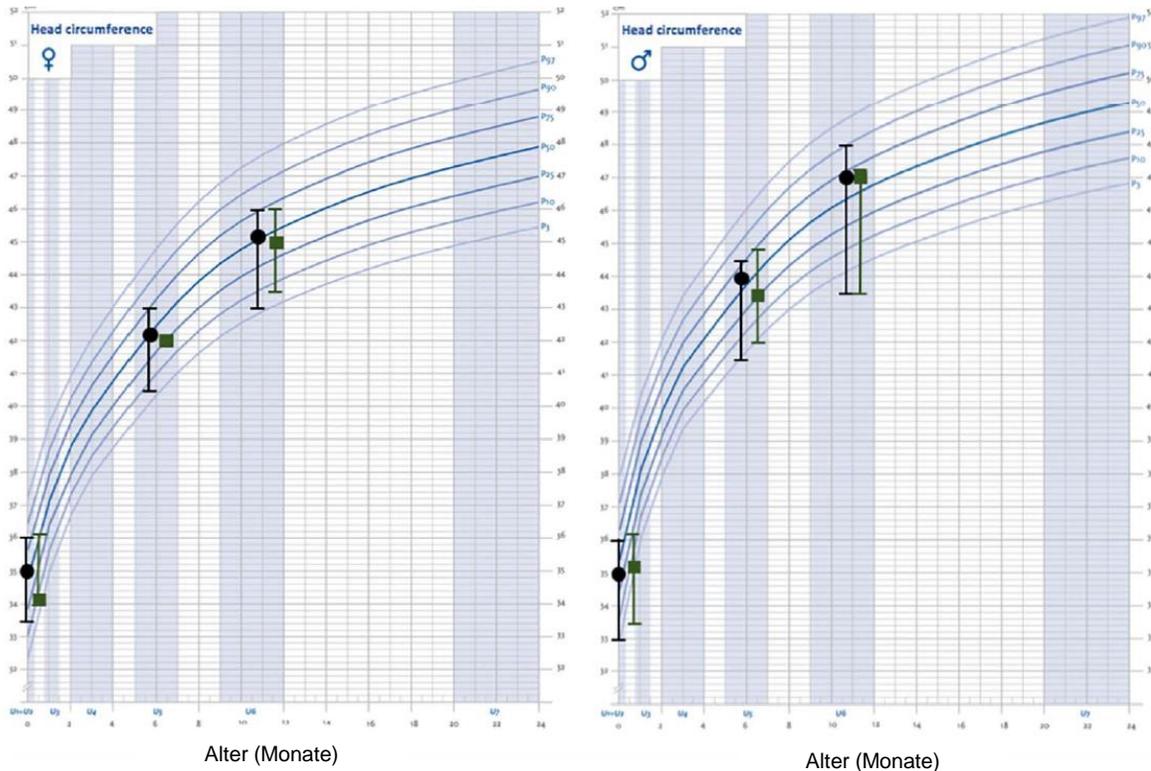
c: ≥ 2 Monate

Interferon beta und GA: Deutsche Registerstudie* 2020

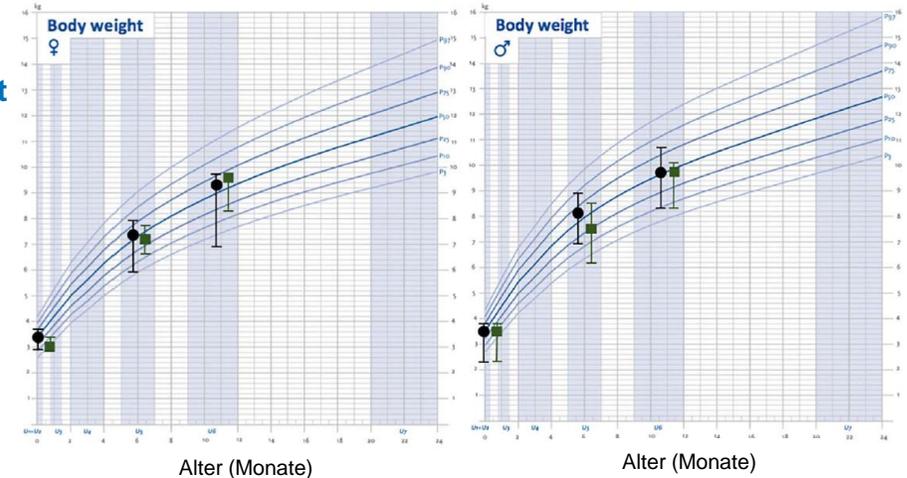
Wachstumskurven (1. Lebensjahr) der Studienpopulation¹ im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung.²

A: Kopfumfang

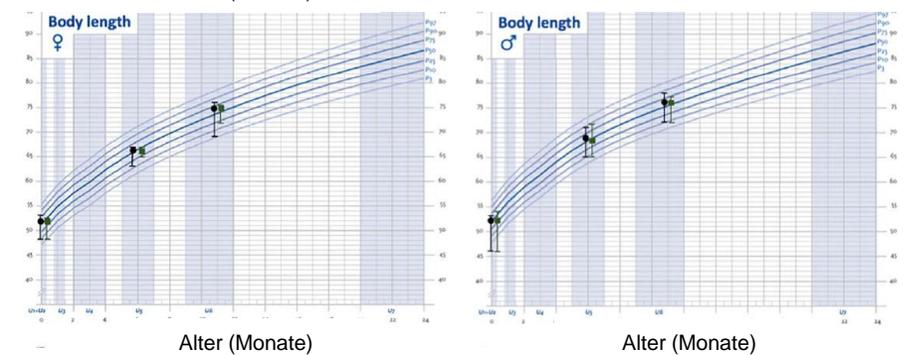
- Deutsche Allgemeinbevölkerung
- Gestillte Säuglinge von Müttern, die im 3. Trimesters oder länger DMT erhielten



B: Körpergewicht



C: Körperlänge



1. Ciplea AI et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(4):e757

2. Neuhauser H et al. KiGGS. 2013;2. erweiterte Auflage.

*Deutsche Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (www.ms-und-kinderwunsch.de)

Zulassung laut Fachinformation

IFN β -1a i.m., IFN β -1a s.c., IFN β -1b	PegIFN β -1a		Glatirameracetat
<ul style="list-style-type: none"> Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a/1b in die Muttermilch, zusammen mit den chemischen/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a/1b vernachlässigbar sind. 	<ul style="list-style-type: none"> Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a/PegIFN beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemischen/ physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a/PegIFN beta-1a vernachlässigbar sind. 		<ul style="list-style-type: none"> Die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die geringe orale Resorption legen nahe, dass die Exposition von Neugeborenen/ Kindern gegenüber GA über die Muttermilch vernachlässigbar ist.
<ul style="list-style-type: none"> Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. 	<ul style="list-style-type: none"> Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. 		<ul style="list-style-type: none"> Eine nicht-interventionelle retrospektive Studie, bei der 60 gestillte Kinder, deren Mütter GA erhalten hatten, mit 60 gestillten Kindern, deren Mütter keine DMT erhalten hatten, verglichen wurden, und begrenzte Erfahrungen am Menschen nach Markteinführung zeigten keine negativen Effekte von GA.

IFN β /PegIFN β und GA können während der Stillzeit angewendet werden.¹

DMT: Zulassung laut Fachinformation

	Angabe laut Fachinformation zur Anwendung in der Stillphase	
DRF	<ul style="list-style-type: none"> Es ist nicht bekannt, ob DRF 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. 	Risiko/Nutzen
DMF	<ul style="list-style-type: none"> Es ist nicht bekannt, ob DMF oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. ... Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. 	
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Tierstudien haben gezeigt, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen darf Teriflunomid nicht verabreicht werden. 	
Cladribin	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	Kontraindikation



Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Die Mehrheit der Frauen mit MS ist im gebärfähigen Alter, daher haben Fragen zur Familienplanung einen zentralen Stellenwert.
- Die Fertilität wird durch die MS nicht beeinträchtigt.
- Eine sichere und zuverlässige Kontrazeption wird für die meisten DMT empfohlen.
- Die Familienplanung sollte bei der Wahl der MS-Therapie berücksichtigt werden.
- Eine SWS sollte möglichst in einer stabilen Phase der Multiplen Sklerose geplant bzw. umgesetzt werden.
- Während der SWS nimmt das Schubrisiko kontinuierlich ab, insbesondere im 3. Trimester, mit einer postpartalen Zunahme und Rückkehr nach 4-6 Monaten auf das Niveau vor der SWS.
- Ausschließliches Stillen ohne Zufüttern kann sich positiv auf die postpartale Schubrate auswirken.
- Interferon-beta-Medikamente sind als einzige DMT-Klasse zur Anwendung während der Schwangerschaft* zugelassen.
- Während der Stillzeit können Interferon-beta-Medikamente und Glatirameracetat angewendet werden.
- Eine interdisziplinäre Beratung durch den behandelnden Neurologen und Gynäkologen kann umfassend alle Fragen zur Familienplanung adressieren einschließlich Kontrazeption, Fertilität, Kinderwunsch, ART, Schwangerschaft, Geburt, Stillen, postpartale Phase und vieles andere mehr.

*Können, falls klinisch erforderlich, in Betracht gezogen werden
ART: Assistierte Reproduktionstechnik
DMT: Krankheitsmodifizierende Therapeutika
SWS: Schwangerschaft



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit