

Multiple Sklerose und Kinderwunsch

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit weltweit zirka 2,5 Millionen Betroffenen eine der häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Frauen erkranken dreimal häufiger an MS als Männer und sind bei Diagnosestellung überwiegend im gebärfähigen Alter, sodass die Familienplanung ein zentrales Thema ist. Überholt ist die bis in die Sechzigerjahre geteilte Haltung, Frauen mit MS von einer Schwangerschaft (SWS) abzuraten. Neuere Erkenntnisse führten zu einem Paradigmenwechsel: Heute stellt die Diagnose einer MS keinen Einwand gegen eine SWS dar. Der folgende Artikel soll alltagsrelevante Aspekte beleuchten, wobei auch die Vaterschaft diskutiert wird. Die Ausführungen und Empfehlungen basieren auf der aktuellen Literatur, den Leitlinien des Kompetenznetzes für Multiple Sklerose und Registerdaten.



Helen Hayward-Könnecke

von Helen Hayward-Könnecke

MS: Kinderwunsch, Fertilität und reproduktionsmedizinische Massnahmen

Obwohl bis zu 200 Risikogene identifiziert worden sind, stellt die MS keine klassische genetisch vererbte Erkrankung dar. Mehr als 80 Prozent der MS-Patienten haben keinen betroffenen Verwandten. Das Risiko, an einer MS zu erkranken, erhöht sich von 0,13 auf 2 bis 2,5 Prozent, wenn ein Verwandter ersten Grades betroffen ist (1, 2). Sind hingegen beide Eltern betroffen, erhöht sich das Risiko auf 30 Prozent. Hervorzuheben ist, dass sich die MS nicht negativ auf den Fötus (Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit oder kongenitale Fehlbildungen), die Geburt oder die kindliche Entwicklung auswirkt (3–8). Per se ist die Fertilität bei Frauen mit einer MS nicht eingeschränkt, allerdings scheinen Frauen mit MS durchschnittlich weniger Kinder zur Welt zu bringen. Dies scheint vor allem in der Sorge vor fehlender Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs mit zunehmender Behinderung und der Weitergabe der MS an die Kinder verankert zu sein. Ein weiterer Grund besteht möglicherweise im Rahmen einer sexuellen Dysfunktion, die häufig unerwähnt und unerkannt bleibt.

Insofern sich MS-Patienten In-vitro-Fertilisationen unterziehen, besteht insbesondere in den drei Monaten nach dieser Prozedur ein erhöhtes Risiko für klinische und bildgebende Krankheitsaktivität (9–11), vor allem nach erfolglosen hormonellen Stimulationsversuchen. Dies ist vor allem mit dem Einsatz von Gonadotropin-Hormone-Releasing-(GhRH)-Agonisten assoziiert, weshalb GhRH-Antagonisten präferiert werden sollten (12). Patienten sollte nicht zwingend von entsprechenden Hormonbehandlungen abgeraten werden, allerdings sollte eine intensive Aufklärung im Vorfeld erfolgen und

die Basistherapie (einsetzbare Substanzen s.u.) auch während der Stimulation fortgesetzt werden.

MS und immunmodulatorische Therapie bei Kinderwunsch

Die Risikoklassifizierung (in Bezug auf Embryotoxizität und Teratogenität) wird zumeist durch die Einteilung der Food and Drug Administration (FDA) angegeben (Tabelle). Keine der für die MS zugelassenen Therapien fällt in die Kategorie A (d.h. durch Studien belegte Risikofreiheit).

Aufgrund der nun bereits langen Verfügbarkeit von *Glacitameracetat* (GLAT) und *Interferon beta* (IFN- β) liegen für diese Substanzen die meisten Daten hinsichtlich exponierter Schwangerer vor. Bis dato konnten keine relevanten Nebenwirkungen identifiziert werden. Beide Substanzen scheinen die Plazenta nicht zu überqueren (13). GLAT verfügt über das günstigste Rating (FDA B), da weder Tierstudien noch Postmarketingdaten und weitere Studien bei Frauen mit MS (14–16) Hinweise auf ein teratogenes Risiko lieferten. Kinder, die intrauterin IFN (FDA C) während der SWS ausgesetzt waren, zeigten keine Entwicklungsauffälligkeiten (17). Eine Auswaschphase vor Konzeption ist jeweils nicht notwendig (18, 19). Der Antikörper (AK) *Natalizumab* (NAT, FDA C) bindet an ein Integrin, welches auch eine wichtige Rolle bei der Fertilisation, der Implantation, der plazentaren und der embryonalen kardialen Entwicklung spielt (20). Es liegen weder Hinweise für negative Effekte des Embryos (13) noch für Malformationen oder Frühgeburtlichkeit nach NAT-Exposition in utero vor (21). Da AK erst ab der 13. SWS-Woche die Plazenta überqueren (22), wird auf eine Auswaschphase verzichtet (23). Neugeborene, die während der gesamten SWS NAT ausgesetzt waren, können (reversible) hämatologische Auffälligkeiten aufweisen (Anämie, Thrombozytopenie, anormale Lymphozyten-Chemotaxis) (24). Entsprechend sollte eine

Tabelle:

Übersicht über immunmodulatorische Therapien während Schwangerschaft und Stillzeit, ihre FDA-Klassifikation sowie Empfehlungen zum Einsatz während Schwangerschaft und Stillzeit

	FDA-Kategorie*	Spontanabort/humane Daten	Fehlbildungen	Auswaschphase vor Schwangerschaft	Schwangerschaft (SWS)	Stillzeit	Geplante Vaterschaft	Zitation
Glatirameracetat (Copaxone®, Glatiramer-Mepha®, GlartiramyI®)	B	nein	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS, in Einzelfällen Weiterführung der Therapie	Übergang in Muttermilch unwahrscheinlich, Stillen sollte kritisch abgewägt werden	kein Absetzen	(14–16)
Interferone (z.B. Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®)	C	nein	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS, in Einzelfällen Weiterführung der Therapie	Übergang in Muttermilch unwahrscheinlich, keine ausreichenden Daten zum Stillen	kein Absetzen	(51–54)
Dimethylfumarat	C	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(55)
Natalizumab (Tysabri®)	C	Datenlage unzureichend	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS (nach kritischer Abwägung)	Übergang in Muttermilch, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(21, 24, 51)
Alemtuzumab (Lemtrada®)	C	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	mind. 4 Monate	SWS-Test vor jeder Infusion, keine Gabe in der SWS	keine humanen Daten, im Tierversuch in Muttermilch nachweisbar, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	siehe Fachinformation
Fingolimod (Gilenya®)	C	Datenlage unzureichend	fraglich	2 Monate	Gabe kontraindiziert	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(30, 31)
Teriflunomid (Aubagio®)	X	Datenlage unzureichend	Datenlage in humaner Fallserie unzureichend, im Tierversuch vorkommend	Durchführung einer Elimination, Sistieren der Kontrazeption bei 2-maligen Nachweis eines Plasmaspiegels > 0,02 mg/l	Gabe kontraindiziert	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, keine humane Daten, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(29)
Mitoxantron (Mitoxantron Sandoz®, Novantron®)	D	Datenlage unzureichend	ja	6 Monate	SWS-Test vor jeder Infusion; bei SWS unter Therapie: embryotoxische Beratung	Übergang in Muttermilch, kein Stillen unter Therapie	Absetzen 6 Monate vor geplanter Vaterschaft	(56, 57)

* FDA-Kategorie: A: in kontrollierten Studien kein Risiko für Fetus nachgewiesen; B: keine Evidenz für ein humanes Risiko; C: Risiko nicht ausgeschlossen, D: Evidenz für Risiko, X: absolute Kontraindikation (s. www.fda.gov)

Behandlung während der SWS in MS-Zentren durchgeführt werden und eine Entbindung zusammen mit Neonatologen erfolgen. Derzeit ist die gängige Praxis, IFN, GLAT und NAT bis zur Bestätigung der SWS einzusetzen und dann zu sistieren. Die Fortführung dieser Therapien in der Schwangerschaft bleibt so eine sorgfältig abzuwägende Einzelfallentscheidung (25–28). Der AK *Alemtuzumab* (FDA C) kann die Plazenta nach dem ersten Trimester überqueren. In Tierversuchen

wurde Reproduktionstoxizität beobachtet, aufgrund dessen sollte eine zuverlässige Kontrazeption während der und vier Monate nach Behandlung erfolgen. Insgesamt liegen nur limitierte Daten vor. Keine der oralen Substanzen ist während der SWS zugelassen. Für *Dimethylfumarat* (DMF, FDA C) konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt in den Registern keine relevanten negativen Effekte auf die SWS festgehalten werden. DMF kann die Plazenta überwinden; das Medikament

sollte bei Bestätigung einer SWS abgesetzt werden. Aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit bedarf es keiner längeren Auswaschzeit. *Teriflunomid* (TFM, FDA X) darf bei einem SWS-Wunsch nicht eingesetzt werden, es sollte eine effektive Kontrazeption angewandt werden. Während in Tierstudien teratogene und embryotoxische Effekte beobachtet wurden, ergab eine Fallserie bezüglich der Exposition in der SWS keine solchen Effekte (29). *Fingolimod* (FGM, FDA C) bindet an den S1P-Rezeptor. Dieser ist während der Embryogenese an der Aussprossung von Gefässen involviert. In Tierstudien war FGM sowohl mit Tod der Feten, Malformationen und Wachstumsretardierung als auch später mit Lernschwierigkeiten assoziiert (30). FGM überquert die Plazenta. Das SWS-Register mit 66 dokumentierten Fällen (2014) zeigte in 7,6 Prozent der Fälle eine abnormale fetale Entwicklung (31). Es wird eine mindestens zweimonatige Auswaschphase empfohlen. Während der Einnahme von FGM ist eine Kontrazeption obligatorisch. Eine Medikamentenexposition von TFM und FGM in der SWS mündet nicht zwangsläufig in einen Abbruch, vielmehr sollten intensivierte Ultraschalluntersuchungen erfolgen (13. und 20. Woche).

MS: Schwangerschaft und Schübe

Sowohl maternale, plazentare und fetale Botenstoffe als auch die Hormonlage modifizieren den Immunstatus der schwangeren Frau mit vermehrter Produktion antiinflammatorischer Zytokine (32). Die Schubrate nimmt während der SWS kontinuierlich auf bis zu 80 Prozent im dritten Trimenon ab (33). Die Langzeitprognose von MS-Patienten wird nicht negativ durch eine SWS beeinflusst (19), vielmehr scheint sich eine SWS auf die weitere Behinderungsprogression der MS positiv auszuwirken und das Risiko für sekundär chronisch progrediente Verläufe zu reduzieren (3, 33–36). Bei Auftreten eines Schubes in der SWS (bei bis zu 25% der Patientinnen) sollte bei milder Symptomatik oder Schüben im ersten Trimenon auf eine Kortisongabe (wegen möglicher schwach teratogener Wirkung [37, 38]) verzichtet werden. Bei schweren Schüben im zweiten oder dritten Trimenon kann die Gabe von Prednisolon nach Schema erfolgen. Vermieden werden sollten der Einsatz von Dexamethason (zu 100% im fetalen Blutkreislauf nachweisbar) sowie mehrfache Steroidbehandlungen (erhöhtes Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit, neonatale Elektrolytstörungen und Hypoglykämien).

MS: Geburt, postpartale Zeit, Stillen und immunmodulatorische Therapie

Prinzipiell liegt weder bezüglich der SWS noch hinsichtlich der Geburt eine Hochrisikokonstellation bei MS vor. Das Risiko für prä- und perinatale Komplikationen (8) entspricht jenem der Normalbevölkerung. Der Geburtsmodus ist rein von geburtshilflichen Gesichtspunkten zu wählen (5, 39). Eine Periduralanästhesie hat keinen Einfluss auf die postpartale (pp) Schubrate oder die Behinderungsprogression und darf bei MS appliziert werden (40).

Während in der Studie PRIMS (Pregnancy in MS) fast 30 Prozent der Frauen pp einen Schub erlitten (33), ergeben neuere Registerdaten eine um 14 Prozent niedrigere Rate (41). Das Schubrisiko ist vor allem in den ers-

ten 3 Monaten pp erhöht, insbesondere bei Patientinnen ohne Therapie vor SWS mit hoher Schubrate vor und Schüben während der SWS (35, 41). Das Schubrisiko nivelliert sich innerhalb von 6 Monaten pp auf das Vorniveau (42).

Nicht stillende Frauen sollten die immunmodulierende Therapie rasch wiederaufnehmen. Bei Hochrisikopatientinnen kann (auch während des Stillens) eine Immunglobulinbehandlung diskutiert werden, wobei keine Studienevidenz zur Wirksamkeit vorliegt (43). Der Einfluss des Stillens auf die Schubrate wird kontrovers diskutiert, wobei vermutlich ausschliessliches Stillen zu einer reduzierten Schubrate führt (44, 45). Keine der oralen Substanzen ist für die Stillperiode zugelassen. NAT kann in der Muttermilch nachgewiesen werden, sodass Stillen vermieden werden sollte (46). Sollte eine Basistherapie indiziert sein, können GLAT und IFN eingesetzt werden. Eine Schubtherapie mit Kortison ist während des Stillens möglich, solange ein Intervall von vier Stunden zwischen Kortisongabe und Stillmahlzeit eingehalten wird (47, 48).

MS und Vaterschaft

Eine Auswertung der British-Columbia-Datenbank ergab keine Hinweise auf die Auswirkung der Krankheitsdauer und des Behinderungsgrades von Vätern mit MS auf ihre Kinder, deren Geburtsgewicht oder Gestationsalter (49), ebenso bedingen immunmodulatorische Therapien bei Vätern keine fetalen Missbildungen (50). Das Absetzen der Therapien, hierunter auch Teriflunomid, ist vor der Zeugung nicht notwendig.

Zusammenfassung

Bei MS-Patienten im gebärfähigen Alter sollten Themen rund um die Familienplanung und SWS frühzeitig offen angesprochen werden und eine sorgfältige Aufklärung erfolgen, auch um Ängste und Sorgen zu nehmen. Es ist hierbei hervorzuheben, dass eine SWS gemeinhin positive Auswirkungen auf den (auch langfristigen) Krankheitsverlauf trotz postpartal leicht erhöhtem Schubrisiko besitzt und allgemein keine negativen Effekte für den Fötus oder das Kind zu erwarten sind. Auch Entscheidungen bezüglich des Therapieregimes sollten auf Basis eines potenziellen Kinderwunsches respektive in Abhängigkeit von SWS und Stillzeit getroffen werden.

Korrespondenzadresse:
Helen Hayward-Könnecke
 Oberärztin i.V.
 Klinik für Neurologie
 Universitätsspital Zürich
 Frauenklinikstrasse 26
 8091 Zürich
 E-Mail: helen.koennecke@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. O’Gorman, C. et al.: Modelling Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis with Family Data. *Neuroepidemiology*, 2013. 40(1): p. 1–12.
2. Compston, A., Coles, A.: Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008. 372(9648): p. 1502–1517.
3. Poser, S., et al.: Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1979. 59(2–3): p. 108–118.
4. Birk, K., et al.: The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol*, 1990. 47(7): p. 738–742.

5. Mueller, B.A., Zhang, J., Critchlow, C.W.: Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 446–452.
6. Alwan, S., et al.: Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis Journal*, 2013. 19(3): p. 351–358.
7. Ramagopalan, S.V., et al.: Congenital Abnormalities and Multiple Sclerosis. *Bmc Neurology*, 2010. 10.
8. Sweeney, W.J.: Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1953. 66(1): p. 124–130.
9. Correale, J., Farez, M.F., Ysraelit, M.C.: Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*, 2012. 72(5): p. 682–694.
10. Hellwig, K., Correale, J.: Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*, 2013. 149(2): p. 219–224.
11. Michel, L., et al.: Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(8): p. 796–802.
12. Laplaud, D.A., et al.: Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 2006. 66(8): p. 1280–1281.
13. Cree, B.A.: Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19(7): p. 835–843.
14. Lu, E., et al.: Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis in Pregnancy: A Systematic Review. *Neurology*, 2012. 78.
15. Giannini, M., et al.: Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*, 2012. 12.
16. Hellwig, K., et al.: Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2012. 5(5): p. 247–253.
17. Fragoso, Y.D., et al.: Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *CNS Drugs*, 2013. 27(11): p. 955–61.
18. Amato, M.P., Portaccio, E.: Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 2015. 29(3): p. 207–220.
19. Coyle, P.K.: Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13(12): p. 1565–1568.
20. Duquette, P., Prat, A.: How safe is natalizumab during pregnancy? *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. 21(2): p. 121–122.
21. Ebrahimi, N., et al.: Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*, 2015. 21(2): p. 198–205.
22. Palmeira, P., et al.: IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 985646.
23. De Giglio, L., et al.: Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2015. 131(5): p. 336–340.
24. Haghikia, A., et al.: Natalizumab Use During the Third trimester of Pregnancy. *Jama Neurology*, 2014. 71(7): p. 891–895.
25. Dung, A.A., Panda, A.K.: Interferon beta-1a therapy for multiple sclerosis during pregnancy: an unresolved issue. *BMJ Case Rep*, 2014. 2014.
26. Fragoso, Y.D., et al.: Long-Term Use of Glatiramer Acetate by 11 Pregnant Women with Multiple Sclerosis A Retrospective, Multicentre Case Series. *Cns Drugs*, 2010. 24(11): p. 969–976.
27. Hellwig, K., Gold, R.: Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2011. 258(3): p. 502–503.
28. Salminen, H.J., Leggett, H., Boggild, M.: Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *Journal of Neurology*, 2010. 257(12): p. 2020–2023.
29. Kieseier, B.C., Benamor, M.: Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*, 2014. 3(2): p. 133–138.
30. Geissbuhler, Y., et al.: Pregnancy outcomes from fingolimod clinical trials and post-marketing experience and the need for a multinational Gilenya (TM) (fingolimod) Pregnancy Exposure Registry in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012. 18: p. 44–44.
31. Karlsson, G., et al.: Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 82(8): p. 674–680.
32. Lopez, C., et al.: Variations in chemokine receptor and cytokine expression during pregnancy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2006. 12(4): p. 421–427.
33. Confavreux, C., et al.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 285–291.
34. Verdu, P., et al.: Pregnancy and Multiple-Sclerosis – the Influence on Long-Term Disability. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1994. 96(1): p. 38–41.
35. Vukusic, S., et al.: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004. 127: p. 1353–1360.
36. Stenager, E., Stenager, E.N., Jensen, K.: Effect of Pregnancy on the Prognosis for Multiple-Sclerosis – a 5-Year Follow-up Investigation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1994. 90(5): p. 305–308.
37. Park-Wyllie, L., et al.: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000. 62(6): p. 385–92.
38. Gur, C., et al.: Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reproductive Toxicology*, 2004. 18(1): p. 93–101.
39. Dahl, J., et al.: Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006. 183: p. 51–54.
40. Pasto, L., et al.: Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol*, 2012. 12: p. 165.
41. Hughes, S.E., et al.: Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. 20(6): p. 739–746.
42. Paavilainen, T., et al.: Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2007. 14(11): p. 1216–1221.
43. Thornton, C.A., Ballow, M.: Safety of Intravenous Immunoglobulin. *Archives of Neurology*, 1993. 50(2): p. 135–136.
44. Hellwig, K., et al.: Exclusive breastfeeding is beneficial in postpartum relapse rate reduction: a prospective study of 72 MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011. 17: p. S308–S308.
45. Langer-Gould, A., et al.: Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 2009. 66(8): p. 958–963.
46. Baker, T.E., et al.: Transfer of Natalizumab into Breast Milk in a Mother with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Lactation*, 2015. 31(2): p. 233–236.
47. Cooper, S.D., et al.: Transfer of Methylprednisolone into Breast Milk in a Mother with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Lactation*, 2015. 31(2): p. 237–239.
48. Greenberger, P.A., et al.: Pharmacokinetics of Prednisolone Transfer to Breast-Milk. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1993. 53(3): p. 324–328.
49. Lu, E., et al.: Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. 20(9): p. 1260–1264.
50. Pecori, C., et al.: Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*, 2014. 14.
51. Lu, E., et al.: Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy. A systematic review. *Neurology*, 2012. 79(11): p. 1130–1135.
52. Amato, M.P., et al.: Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 75(20): p. 1794–802.
53. Sandberg-Wollheim, M., et al.: Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*, 2011. 17(4): p. 423–430.
54. Hale, T.W., Siddiqui, A.A., Baker, T.E.: Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med*, 2012. 7(2): p. 123–125.
55. Gold, R., et al.: Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*, 2015. 4(2): p. 93–104.
56. Hellwig, K., et al.: A newborn with Pierre Robin sequence after pre-conceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2011. 307(1–2): p. 164–165.
57. Azuno, Y., et al.: Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol*, 1995. 48(2): p. 131–132.

Merkpunkte:

- Die Multiple Sklerose (MS) beeinflusst weder Fertilität noch Schwangerschaft (SWS) oder Geburt.
- Die MS führt zu keiner erhöhten Fehlbildungsrate oder einer gestörten kindlichen Entwicklung.
- Während sich das Risiko für einen Schub kontinuierlich während der SWS verringert, besteht postpartal ein leicht erhöhtes Schubrisiko, welches sich jedoch innerhalb von 6 Monaten auf das Niveau vor der SWS zurückbildet.
- In Hinsicht auf den günstigen natürlichen Verlauf ist eine immunmodulatorische Therapie während der SWS zumeist nicht notwendig.
- Für Fingolimod und Teriflunomid müssen Auswaschphasen vor Konzeption eingehalten werden.
- Der Einsatz von Interferonen, Glatirameracetat, Natalizumab und Dimethylfumarat kann bis zum Nachweis einer SWS erfolgen. Nur in Ausnahmefällen sollte die weitere Applikation von Interferonen und Glatirameracetat während der SWS fortgeführt werden.
- Im Fall eines schweren Schubes während der SWS können Kortikosteroide nach Abwägung eingesetzt werden, die Indikation für eine Schubtherapie sollte jedoch insbesondere im ersten Trimenon streng gestellt werden.
- Nach dem Abstillen sollte rasch der Wiederbeginn einer immunmodulierenden Therapie erfolgen.