

Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Da die Multiple Sklerose sehr häufig junge Frauen im gebärfähigen Alter betrifft, sollte die Familienplanung möglichst schon bei Diagnosestellung und bei der Wahl der Immuntherapie berücksichtigt und angesprochen werden. Ängste wie die Sorge vor Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen oder möglicher Vererbung der Krankheit an den Nachwuchs können bestehen. Für Neurologen empfiehlt es sich, diese Aspekte direkt anzusprechen, damit Paare bestmöglich einen etwaigen Schwangerschaftswunsch verfolgen können. Dieser Übersichtsartikel beschäftigt sich mit den wichtigsten Aspekten des Kinderwunschs bei Betroffenen mit Multipler Sklerose, dabei werden verschiedene Phasen vor und während der Schwangerschaft bis zur Geburt detailliert diskutiert.

von Michael Graber und Andrew Chan

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) manifestiert sich üblicherweise im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt und tritt bei jungen Frauen mit einem Verhältnis von 2,3–3,5:1 häufiger auf, mit einer starken Zunahme in den letzten Jahrzehnten (1, 2). Dies ist insbesondere relevant, da entsprechend hauptsächlich Frauen im gebärfähigen Alter, oft auch mitten in der Familienplanung, betroffen sind. Historisch war die Schwangerschaft bei MS-Patientinnen lang ein sehr kontroverses Thema, sodass noch im 20. Jahrhundert eine Schwangerschaft generell nicht empfohlen beziehungsweise sogar zu einem Schwangerschaftsabbruch geraten wurde (3). Aufgrund des derzeitigen Wissensstandes gab es einen Paradigmenwechsel, sodass die MS heutzutage einen Schwangerschaftswunsch im Allgemeinen nicht «prinzipiell» beeinflussen sollte. Historisch gilt die französische Studie «pregnancy and multiple sclerosis» (PRIMS) im Jahr 1998 als Meilenstein. Diese war die erste relevante, grosse prospektive Studie, die die Beziehung zwischen Schwangerschaft und MS untersuchte (4).

Vor der Schwangerschaft Schwangerschaftsplanung

Eine US-amerikanische Studie fand, dass von 5949 MS-betroffenen Patientinnen nach Diagnosestellung 79,1 Prozent kinderlos blieben, davon 34,5 Prozent aufgrund von MS-bedingten Aspekten. Die häufigsten angegebenen Gründe waren MS-bedingte Symptome, die mit der Elternschaft interferieren könnten, die Belastung für den Partner sowie eine mögliche Vererbung der MS an das Kind (5). Das unterstreicht die Relevanz des Neurologen, bei der Beratung des Paares auf Ängste und Unsicherheiten einzugehen. Eine Schwangerschaft mit

MS verläuft üblicherweise nicht anders als die einer gesunden Schwangeren, insbesondere auch in Bezug auf schwangerschaftsassozierte Morbidität (6). Während genetische Faktoren in der Ätiologie der MS eine Rolle spielen, stellt die MS keine rein genetische Erkrankung dar. Bei monozygoten Zwillingspaaren mit einem an MS erkrankten Zwilling zeigte sich ein Erkrankungsrisiko für den nicht betroffenen Zwilling von zirka 17 Prozent (7). Ist ein Elternteil an einer MS erkrankt, besteht ein Erkrankungsrisiko für das Kind von etwa 2 Prozent (8). Das Geschlecht des betroffenen Elternteils spielt bei dem MS-Erkrankungsrisiko weiblicher Nachkommen möglicherweise keine Rolle. Männliche Nachkommen haben hingegen ein etwas höheres Risiko, an einer MS zu erkranken, falls der Vater an einer MS leidet. Insgesamt haben jedoch Töchter eines MS-betroffenen Elternteils ein höheres Erkrankungsrisiko als Söhne (7).

Der optimale Zeitpunkt für eine Schwangerschaft sollte individuell festgesetzt werden. Es empfiehlt sich dabei, neben dem Patientinnenwunsch unter anderem die aktuelle und die vergangene Krankheitsaktivität, die körperliche Verfassung und die Effektivität (bzw. Dauer der Effektivität) der aktuellen Immuntherapie zu berücksichtigen. Neben diesen medizinischen Faktoren fließen natürlich auch andere Aspekte ein, wie zum Beispiel die Verfügbarkeit von Ressourcen, welche die Herausforderungen einer Mutterschaft mit sich bringen. So kann beispielsweise die ohnehin relevante Betreuungssituation für das Kind im Rahmen der MS-Erkrankung noch bedeutsamer werden, wenn beispielsweise Symptome wie eine krankheitsassozierte Erschöpfbarkeit (Fatigue) vorliegen, die längere Erholungsphasen erfordern.

Im Alltag empfiehlt es sich, nach Diagnosestellung einen gewissen Zeitraum verstreichen zu lassen, um die individuelle Krankheitsaktivität und das damit verbundene Reaktivierungsrisiko während der Schwanger-

Foto: z/Vg



Michael Graber

Foto: z/Vg



Andrew Chan

schaft abschätzen zu können. Es konnte mehrmals nachgewiesen werden, dass die Schubaktivität vor der Schwangerschaft das Risiko für eine Krankheitsaktivität postpartal determiniert (4, 9, 10). Hieraus könnte man ableiten, dass es auch bei bereits bekannter MS optimal wäre, wenn vor Eintreten der Schwangerschaft eine Phase (z.B. 1 Jahr) von «no evidence of disease activity-3» (NEDA-3) erreicht wurde. Das hiesse, dass es in diesem Zeitraum weder zu klinisch und radiologischer Krankheitsaktivität noch zu einer Behinderungsprogression gekommen ist (11).

Für MS-betroffene Schwangere gelten dieselben Empfehlungen wie für alle zukünftigen Mütter, dazu gehören die Einnahme von Folsäure bereits bei Schwangerschaftswunsch, Rauch- und Alkoholstopp, eine gesunde, ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität, die auch das Risiko für venöse Thromboembolien reduzieren kann. Insbesondere Letztere ist als Copingstrategie für eine potenzielle Zunahme MS-bedingter Symptome (z. B. Fatigue) zu empfehlen. Ein Vitamin-D-Mangelzustand (25[OH]D Konzentration < 12,02 ng/ml) in der frühen Schwangerschaft war mit einem beinahe 2-fach erhöhten MS-Risiko für den Nachwuchs verbunden, sodass es sich empfiehlt, Vitamin D zu substituieren (12).

Fertilität

Es existiert bis anhin keine klare Evidenz dafür, dass die MS Einfluss auf die Fertilität hat. Ähnlich wie in der Gesamtbevölkerung haben zirka 15 Prozent der Paare Schwierigkeiten bei der Konzeption (13, 14).

Eine prospektive finnische Studie zeigte bei 61 MS-betroffenen Schwangeren im Vergleich zur Normalbevölkerung eine etwas höhere Notwendigkeit einer künstlichen Insemination (4,9 vs. 0,9%; p < 0,01), wobei das Caveat der kleinen Fallzahl und der höheren Anzahl an Erstgeburten in der MS-Kohorte zu beachten ist (14). Bisherige Erkenntnisse weisen darauf hin, dass assistierte Reproduktionstechniken mit einem hohen Schubrisiko einhergehen können, dabei war das Risiko bei Stimulationsprotokollen mit GnRH-Antagonisten und bei erfolgreichem Schwangerschaftseintritt geringer (15, 16). Somit sind diese Techniken im Rahmen der MS nicht prinzipiell kontraindiziert, sollten jedoch insbesondere bei einem hoch aktiven Verlauf vorsichtig geplant werden. Deshalb sollte man auch die Dauer der Fortführung sorgfältig abwägen, sodass wir vorschlagen, diese Entscheidungen in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten MS-Zentrum gemeinsam zu treffen. Ältere Immuntherapien, wie beispielsweise Mitoxantron und Cyclophosphamid, können einen permanenten Einfluss auf die Fertilität haben, sodass es sich empfiehlt, vor Therapiebeginn weibliche und männliche MS-Erkrankte über die Möglichkeiten der Konservierung der Eizellen beziehungsweise der Samenspende zu informieren (17).

Kontrazeption

Auch aufgrund der teratogenen Effekte einiger Immuntherapeutika ist eine regelmäßige Beratung hinsichtlich einer Kontrazeption für Frauen im gebärfähigen Alter nötig. Insbesondere die Wahl der kontrazeptiven Methode sollte ein Zusammenspiel zwischen Wunsch der Patientin, Effektivität und Sicherheit der Methode sein.

Die effektivsten Kontrazeptiva sind die Gruppe der Langzeitverhütungsmethoden, die nicht von der Patientincompliance abhängig sind. Dazu gehören Hormonimplantate oder -spiralen, die durch den Gynäkologen eingesetzt werden, wie auch Depot-Gestagene. Bezüglich Letzterer ist aber zu bedenken, dass sie mit einer Reduktion der Knochendichte einhergehen können. Da diese bei MS-Betroffenen aufgrund multipler Faktoren wie beispielsweise krankheitsassoziierte Immobilisation und Steroidtherapie reduziert sein kann, sollte diesbezüglich entsprechend vorsichtig agiert werden (19, 20). Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (z. B. kombinierte Pille, Vaginalring, Hormonpflaster) sind bei regelmässiger Anwendung ebenfalls wirksam. Es sollte jedoch beachtet werden, dass diese Verhütungsmethode aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei immobilisierten Patientinnen nicht angewendet werden sollten (21). Barrieremethoden (z. B. Kondome, Spermizide) können dagegen problemlos verwendet werden.

Bei gewissen Substanzen, wie beispielsweise Cladribin, ist unklar, ob die Wirkung einer oralen hormonellen Kontrazeption beeinträchtigt werden könnte, ein teratogener Effekt ist nicht auszuschliessen. Deswegen wird die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen (22). Zudem ist zu beachten, dass eine symptomatische anfallsunterdrückende Therapie (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramate) die Wirksamkeit der kombinierten hormonellen Kontrazeptiva und der reinen Gestagenpräparate beeinflussen kann (22).

Während der Schwangerschaft

War der Schwangerschaftseintritt erfolgreich, empfiehlt es sich, einige Monate nach Beginn der Schwangerschaft ein Beratungsgespräch durchzuführen, insbesondere um die schwangerschaftsassozierten Beschwerden und eine etwaige Verschlechterung vorbekannter Symptome zu thematisieren. Aspekte des Geburtsvorgangs (Periduralanästhesie, Sectio etc.) können bei diesem Gespräch ebenfalls angesprochen werden. Dabei ist insbesondere die Zusammenarbeit und der Austausch mit den betreuenden Geburtshelfern wertvoll.

Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose bei Schwangerschaft

Die PRIMS-Studie war die erste prospektive Studie, die den Krankheitsverlauf der MS im Rahmen der Schwangerschaft untersuchte. Dabei fand sich eine signifikante Abnahme der Schubrate (annualized relapse rate, ARR) im dritten Trimester (ARR: 0,2 ± 1,0 SD) verglichen mit dem Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft (ARR: 0,7 ± 0,9 SD), jedoch auch eine Reaktivierung der Krankheitsaktivität in den drei Monaten nach der Entbindung (ARR: 1,2 ± 2,0 SD) bei 28 Prozent der Schwangeren. Als Risikofaktoren für einen Postpartum-Schub fand man eine höhere Schubrate vor der Schwangerschaft, Schübe während der Schwangerschaft und einen höheren Behinderungsgrad vor Eintreten der Schwangerschaft (4, 24). In einer prospektiven Studie konnten Paavilainen et al. sogar bei 75 Prozent der Patientinnen innerhalb von 6 Monaten nach Geburt entweder eine klinische oder eine radiologische Krankheitsaktivität nachweisen (25). Eine Metanalyse bestätigte die erhöhte postpartale

Schubrate (26). Neuere Daten einer amerikanischen Studie zeigten dagegen keine erhöhte postpartale Schubrate. Inwiefern das mit den gängigen Immuntherapeutika und der Revision der MS-Diagnosekriterien zusammenhängt, ist aktuell unbeantwortet (27). Insgesamt besteht jedoch die Notwendigkeit zusätzlicher Studien, bevor das Konzept der erhöhten postpartalen Schubrate verworfen werden kann.

Auf den langfristigen Krankheitsverlauf konnte bisher kein negativer Einfluss einer Schwangerschaft festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich ein möglicher protektiver Effekt: Frauen mit mehreren Geburten hatten eine geringere Behinderung und erreichten einen gewissen Behinderungsgrad sogar später (28, 29). Eine neuere Studie wies eine Assoziation zwischen einer vorangegangenen Schwangerschaft und dem verzögerten Auftreten eines klinisch isolierten Syndroms nach. Dies jedoch unabhängig von der Anzahl der Schwangerschaften (30).

Ob eine Immuntherapie vor oder während der Schwangerschaft Einfluss auf die postpartale Schubrate hat, ist aktuell unklar. Daten des MS-Base-Registers zeigten eine tiefere postpartale Schubrate, wenn in den 2 Jahren vor Schwangerschaftseintritt eine Immuntherapie durchgeführt wurde (9). Dasselbe fanden Fragoso et al. bei einer Fortführung der Immuntherapie für mindestens 8 Wochen während der Schwangerschaft (31). Insgesamt spricht die Datenlage zur Verhinderung von Krankheitsaktivität für die Weiterführung der Immuntherapie bis zum Schwangerschaftseintritt. Das ist allerdings nur bei einigen Substanzen möglich beziehungsweise sicher.

Schubbehandlung während der Schwangerschaft

Schübe während der Schwangerschaft sind zwar selten, können aber auftreten. Nicht fluorierte Glukokortikoide (Prednison, Methylprednisolon) überwinden die Plazentaschranke kaum. Die Anwendung wird während des 2. und 3. Trimenons generell als sicher angesehen, im 1. Trimenon kann es jedoch das Risiko für eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und für ein niedriges Geburtsgewicht erhöhen. Fluorierte Glukokortikoide (Betamethason, Dexamethason) dagegen geraten in hoher Dosis in den fetalen Kreislauf und sind daher kontraindiziert (32). Die Steroidstosstherapie ist während der Schwangerschaft nicht kontraindiziert, die Indikation sollte jedoch insbesondere im 1. Trimenon streng gestellt und aufgrund des verbleibenden Restrisikos nur bei einschränkenden neurologischen Defiziten durchgeführt werden. Sind mehrere Steroidzyklen nötig oder ist die Wirksamkeit nicht ausreichend, können Plasmaaustauschverfahren eine sichere Alternative sein. Insgesamt schlagen wir vor, auch Krankheitsschübe in der Schwangerschaft in enger Zusammenarbeit mit einem spezialisierten MS-Zentrum zu betreuen.

Die Geburt

Die Datenlage weist darauf hin, dass Neugeborene MS-betroffener Mütter im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwas niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen können. Ein Unterschied im Auftreten von Entbindungskomplikationen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (33–35). Entsprechend besteht aufgrund der MS

keine Indikation für einen Kaiserschnitt, dies sollte für jeden Fall individuell evaluiert werden. Dabei spielen insbesondere MS-bedingte Symptome (z. B. schwerste Fatigue, Schwäche der Beckenmuskulatur) eine Rolle, welche die Entbindung erschweren können.

Eine epidurale Anästhesie ist bei MS-betroffenen Schwangeren nicht kontraindiziert, und es wurde bisher kein negativer Einfluss auf die Krankheitsaktivität nachgewiesen (4, 36, 37).

Nach der Schwangerschaft

Verhinderung postpartaler Krankheitsaktivität

Da alle Immuntherapien eine gewisse Wirklatenz haben, kann auch ein sofortiger Wiederbeginn der Therapie eine potenzielle frühe Krankheitsaktivität nicht verhindern. Eine retrospektive Studie mit 108 Patientinnen untersuchte die Effektivität von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) in Bezug auf die postpartale Krankheitsaktivität. MS-Patientinnen ohne IVIG wiesen postpartal eine ARR von 1,33 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,20–1,46) auf, dagegen war bei einer IVIG-Behandlung während und nach der Schwangerschaft (ARR: 0,28; 95%-KI: 0,20–0,36) oder nur postpartal (ARR: 0,58; 95%-KI: 0,53–0,63) eine Reduktion der Schubrate zu beobachten (38). Zu beachten sind jedoch die vorhandenen Limitationen wie eine kleine Fallzahl und das retrospektive Studiendesign. Die reduzierte postpartale Schubrate bei IVIG-behandelten Patientinnen konnte später in nachfolgenden Studien nicht mehr reproduziert werden, daher ist die Anwendung kontrovers (39, 40). Aufgrund der sicheren Anwendung kann die IVIG-Therapie jedoch während der Stillphase eine Option sein, insbesondere bei Müttern, die stillen möchten und die Bedenken wegen einer möglichen Krankheitsaktivität haben.

MS und Stillen

Der Vorteil des Stillens für die Gesundheit der Mutter wie auch des Neugeborenen ist klar nachgewiesen. Die World Health Organization (WHO) empfiehlt deshalb exklusives Stillen in den ersten 6 Monaten (41–43). Interferon-beta ist momentan in der Schweiz die einzige Immuntherapie, die während der Stillzeit zugelassen ist. Aus diesem Grund steht die Mutter meist vor der Entscheidung, eine Immuntherapie früh zu beginnen oder das Neugeborene zu stillen. Mittlerweile verdichtet sich die Datenlage dahingehend, dass Stillen auch eine protektive Wirkung auf die postpartale Krankheitsaktivität der MS haben kann (27), was kürzlich auch in einer grossen Metaanalyse bestätigt werden konnte. Dabei zeigte sich eine gepoolte Odds Ratio (OR) für die Assoziation zwischen Stillen und postpartaler Schubrate von 0,63 (95%-KI: 0,45–0,88; $p = 0,006$), verglichen mit nicht stillenden Müttern (44).

Schwangerschaft und Immuntherapie

Bereits bei der Diagnosestellung empfiehlt es sich, die Familienplanung und die Wahl der Immuntherapie in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Dazu sollte man diskutieren, ob ein Kinderwunsch besteht und falls vorhanden, in welchem Zeitfenster dies geplant ist. Letzteres ist insbesondere von Bedeutung, da viele Immuntherapien während der Schwangerschaft kontraindiziert sind und eine Auswaschphase nach Absetzen

der Immuntherapie und nach Eintritt der Schwangerschaft eingehalten werden sollte. Zudem haben die verlaufsmodifizierenden Medikamente eine Wirksamkeitslatenz von einigen Wochen bis Monaten nach Therapiestart.

Prinzipiell sollten Immuntherapien mit potenziell teratogenem Effekt bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden, denn bis zu 50 Prozent der Schwangerschaften treten ungeplant ein. Das höchste Risiko für eine abnormale embryonale Entwicklung in der Frühschwangerschaft besteht während der 4. bis 8. Schwangerschaftswoche (45).

Der Zeitpunkt des Absetzens einer bestehenden Immuntherapie bei geplanter Schwangerschaft sollte nach Risiko-Nutzen-Abwägung je nach Sicherheit der jeweiligen Medikation und der individuellen Risikokonstellation angepasst werden. Der Zulassung folgend kann man die Anwendung der gängigsten Immuntherapien bei geplanter Schwangerschaft folgendermassen einteilen:

1. Cladribin, Ocrelizumab, Alemtuzumab, Teriflunomid, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-(S1PR-)Modulatoren (z.B. Fingolimod, Ozanimod, Siponimod): Absetzen vor der Schwangerschaft notwendig mit Beachtung der Wash-out-Periode.
2. Glatirameracetat und Interferon-beta: Absetzen mit Einsetzen der Schwangerschaft empfohlen, Weiterführung während der Schwangerschaft möglich.
3. Dimethylfumarat: Absetzen ab gestoppter Empfängnisverhütung empfohlen, Weiterführung während der Schwangerschaft nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich, wenn der Krankheitsverlauf es zwingend erfordert.
4. Natalizumab: Absetzen bei Schwangerschaft empfohlen, Weiterführung während der Schwangerschaft nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich, wenn der Krankheitsverlauf es zwingend erfordert.

Aufgrund der Molekülgrösse ist das Risiko für eine Überwindung der Plazentaschranke bei monoklonalen Antikörpern im 1. Trimenon gering, dieses nimmt mit zunehmender Nähe zum Geburtstermin jedoch zu (46, 47). Sollte es unter einer kontraindizierten Immuntherapie zu einer ungeplanten Schwangerschaft kommen, empfiehlt es sich, mit einem regionalen Pharmakovigilanz-Zentrum Kontakt aufzunehmen. Für eine ausführliche Beratung betreffend die möglichen Risiken und das weitere Vorgehen kann auch der «Swiss Teratogen Information Service» (www.swisstis.ch) kontaktiert werden.

Natalizumab kann in Ausnahmefällen bei hoch aktiven Verläufen mit hohem Risiko für eine Krankheitsreaktivierung auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden. In tierexperimentellen Studien zeigte sich jedoch bei pränataler Exposition eine hohe Prävalenz hämatologischer Veränderungen des Nachwuchses (48, 49). In einer frühen Fallserie konnte dies klinisch bestätigt werden, wobei bei geringer Fallzahl 10 von 13 Neugeborenen milde bis moderate hämatologische Alterationen (Anämie, Thrombopenie, Leukozytose) aufwiesen (50). Kürzlich zeigten Triplett et al. in einer Kohorte von 15 Schwangeren unter einer Natalizumabtherapie bis zum letzten Trimenon (34.–41. Schwangerschaftswoche) hämatologische Abnormalitäten bei

33 Prozent der Neugeborenen (51). Die Natalizumabexposition bis zur 12. Schwangerschaftswoche erhöhte das Risiko für Spontanaborte im Vergleich zu MS-betroffenen Schwangeren ohne Therapie oder unter Interferon-beta. Das Risiko bewegte sich jedoch innerhalb der Grössenordnung, die in der Normalbevölkerung erwartet wird, was die Interpretation dieser Ergebnisse erschwert (52). Insgesamt unterstreicht die Datenlage, dass die präpartale Anwendung nur nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden sollte und dass man erwägen sollte, die Behandlung in dieser Zeit in einem MS-spezialisierten Zentrum durchzuführen.

Neuerdings besteht auch die Möglichkeit, Dimethylfumarat in Ausnahmefällen während der Schwangerschaft fortzuführen, es liegen jedoch für die Anwendung im 2. und 3. Trimenon keine klinischen Daten vor (53).

Männer und Familienplanung

Der Einfluss der MS beziehungsweise der Immuntherapie auf die Familienplanung eines männlichen MS-Betroffenen ist weniger untersucht. Eine dänische Registerstudie fand kürzlich eine Assoziation zwischen männlicher Infertilität und der MS-Prävalenz (OR: 1,61; 95%-KI: 1,04–2,51) (54). Als Ursache hierfür werden gemeinsame Risikofaktoren wie Hypogonadismus, genetische Faktoren oder eine autoimmune Komponente diskutiert (55–58). Es gibt Hinweise, dass eine Assoziation zwischen steigendem Alter des Vaters und einem höheren MS-Risiko für das Kind besteht (59). Die Datenlage bezüglich des Einflusses der Immuntherapie des Vaters auf die Geburt und die Entwicklung des Kindes ist spärlich. Die Therapie mit Interferon oder Glatirameracetat erwies sich hierbei als sicher (60–62). Da Teriflunomid in die Pyrimidinsynthese eingreift und in geringer Dosierung in Spermien nachgewiesen werden kann, gab es Befürchtungen hinsichtlich eines embryotoxischen Potenzials (63). Das konnte bisher jedoch weder klinisch noch tierexperimentell nachgewiesen werden (64–66). Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) empfiehlt diesbezüglich Männern unter Teriflunomid eine effektive Kontrazeption (67). Dieser Empfehlung sind die europäische und die Schweizer Zulassungsbehörden nicht gefolgt (63, 68). Cladribin kann durch den Eingriff in die DNA-Synthese Einfluss auf die Gametogenese haben, weshalb auch bei Männern eine effektive Kontrazeption für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis empfohlen wird (22). Bezüglich der übrigen gängigen Immuntherapien gibt es aktuell keine weiteren Einschränkungen.

Fazit

Sollte eine MS-Patientin den Wunsch haben, schwanger zu werden, sollte diese Erkrankung heutzutage kein Hindernis mehr darstellen. Die Schwangerschaft muss jedoch sorgfältig geplant werden. Das gilt auch für die Immuntherapie, da die meisten Therapien in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Anhand des Krankheitsverlaufs sollte man bei jeder Patientin individuell das Risiko für eine Reaktivierung der MS abschätzen und das Vorgehen während und nach der Schwangerschaft nach gemeinsamem Gespräch mit der Patientin anpassen. Sollte es während der Schwangerschaft zu einem Schub kommen, kann je nach Defizit

eine Steroidtherapie erfolgen. Nach der Schwangerschaft gibt es die Option der intravenösen Immunglobuline, um das Risiko für einen postpartalen Schub zu verringern. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch kontrovers. Stillen scheint einen protektiven Effekt auf die postpartale Schubrate zu haben, was jedoch noch prospektiv bestätigt werden muss. Insgesamt empfiehlt es sich, neben den medizinischen Empfehlungen auch immer den Wunsch der werdenden Mutter zu berücksichtigen und die Schwangerschaft in Rücksprache mit allen anderen involvierten Disziplinen (Gynäkologie, Anästhesie, Hebamme, evtl. Psychologie/Psychiatrie) sowie auch einem MS-spezialisierten Zentrum zu planen. ●

Korrespondenzadresse:
Dr. med. univ. Michael Graber
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital
Freiburgstrasse, 3010 Bern
E-mail: michael.graber@insel.ch

Merksätze:

- Die Familienplanung sollte bereits bei Diagnosestellung in die Wahl der Immuntherapie einfließen.
- Im optimalen Setting sollte die Schwangerschaft in eine Periode von stabilem Krankheitsverlauf geplant werden.
- Wichtig ist zu kommunizieren, dass eine Schwangerschaft bei einer MS-Patientin üblicherweise nicht anders verläuft als bei einer gesunden Schwangeren und auch das Neugeborene kein erhöhtes Risiko trägt.
- Die Schubtherapie per Steroidstoss während der Schwangerschaft ist möglich, sollte jedoch nur bei einschränkenden Defiziten erfolgen.
- Postpartal besteht möglicherweise ein erhöhtes Schubrisiko, eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen kann bei aktivem Krankheitsverlauf evaluiert werden.
- Eine enge Zusammenarbeit mit einem auf MS spezialisierten Zentrum, insbesondere in Spezialsituationen, ist empfohlen.

Referenzen:

1. Harbo HF et al.: Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(4):237-248.
2. Miclea A et al.: Age-dependent variation of female preponderance across different phenotypes of multiple sclerosis: A retrospective cross-sectional study. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(4):527-531.
3. Leibowitz U et al.: Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;30(4):354-357.
4. Confavreux C et al.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-291.
5. Alwan S et al.: Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler.* 2013;19(3):351-358.
6. Cuello JP et al.: Multiple sclerosis and pregnancy: a single-centre prospective comparative study. *Neurologia.* 2017;32(2):92-98.
7. Westerlind H et al.: Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain.* 2014;137(Pt 3):770-778.
8. Compston A et al.: Multiple sclerosis [published correction appears in *Lancet* 2002 Aug 24;360(9333):648]. *Lancet.* 2002;359(9313):1221-1231.
9. Hughes SE et al.: Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(6):739-746.
10. Portaccio E et al.: Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):845-850.
11. Banwell B et al.: Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(2):65-67.
12. Munger KL et al.: Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):515-519.
13. Zorzon M et al.: Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler.* 1999;5(6):418-427.

14. Jalkanen A et al.: Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.* 2010;16(8):950-955.
15. Michel L et al.: Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):796-802.
16. Correale J et al.: Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* 2012;72(5):682-694.
17. Cavalla P et al.: Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci.* 2006;27(4):231-239.
18. Pearl R: FACTORS IN HUMAN FERTILITY AND THEIR STATISTICAL EVALUATION. *Lancet.* 1933;222(5741):607-611.
19. Curtis KM et al.: Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception.* 2006;73(5):470-487.
20. Bisson EJ et al.: Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(5):391-399.
21. Sitruk-Ware R: Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1289-1294.
22. Swissmedic-genehmigte Fachinformation: Mavenclad. <https://compendium.ch/product/1407709-mavenclad-tabl-10-mg/mpro#MPro7350>. Letzter Zugriff: 12.7.2020
23. Reimers A et al.: Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure.* 2015;28:66-70.
24. Vukusic S et al.: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-1360.
25. Paavilainen T et al.: Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(11):1216-1221.
26. Finkelsztejn A et al.: What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118(7):790-797.
27. Langer-Gould A et al.: Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020 May 5;94(18):e1939-e1949.
28. Dhoooghe MB et al.: Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(5):855-861.
29. Masera S et al.: Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(10):1291-1297.
30. Nguyen AL et al.: Association of Pregnancy With the Onset of Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.* 2020:e203324.
31. Fragoso YD et al.: The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):154-159.
32. Bandoli G et al.: A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):489-502.
33. Dahl J et al.: Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(12):1961-1963.
34. Hellwig K et al.: Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(1):24-28.
35. Worthington J et al.: Pregnancy and multiple sclerosis—a 3-year prospective study. *J Neurol.* 1994;241(4):228-233.
36. Pastò L et al.: Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol.* 2012;12:165.
37. Harazim H et al.: Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018;8(9):e01082.
38. Achiron A et al.: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251(9):1133-1137.
39. Fragoso YD et al.: Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int.* 2015;36(10):1072-1080.
40. Hellwig K et al.: Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(5):247-253.
41. Del Ciampo LA et al.: Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. Aleitamento materno e seus benefícios para a saúde da mulher. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(6):354-359.
42. Krol KM et al.: Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Psychologische Effekte des Stillens auf Kinder und Mütter.* *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(8):977-985.
43. World Health Organization: Infant and young child nutrition. Global strategy on infant and young child feeding. 2002. [http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ea5515.pdf?ua=1\(2002\)](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ea5515.pdf?ua=1(2002)). Letzter Zugriff: 12.10.2020.
44. Krysko KM et al.: Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):327-338.
45. Finer LB et al.: Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception.* 2011;84(5):478-485.
46. Schneider H et al.: Receptor-mediated uptake and transport of macromolecules in the human placenta. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):367-375.
47. Mahadevan U et al.: Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-e24.

48. Wehner NG et al.: Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(2):144-156.
49. Wehner NG et al.: Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(2):117-130.
50. Haghikia A et al.: Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-895.
51. Triplett JD et al.: Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;40:101961.
52. Portaccio E et al.: Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e823-e831.
53. Swissmedic-genehmigte Fachinformation. Tecfidera. <https://compendium.ch/product/1274803-tecfidera-kaps-120-mg/mpro#MPro7350>. Letzter Zugriff: 12.7.2020.
54. Glazer CH et al.: Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult Scler.* 2018;24(14):1835-1842.
55. Pakpoor J et al.: Testicular hypofunction and multiple sclerosis risk: a record-linkage study. *Ann Neurol.* 2014;76(4):625-628.
56. Hussain R et al.: The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain.* 2013;136(Pt 1):132-146.
57. Palaszynski KM et al.: Androgens are protective in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004 Jan;146(1-2):144-52.
58. Tarín JJ et al.: Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 15;13:31.
59. Montgomery SM et al.: Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2004;15(6):717-723.
60. Pecori C et al.: Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2014;14:114.
61. Lu E et al.: Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2014;28(5):475-482.
62. Hellwig K et al.: Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257(4):580-583.
63. European Medicines Agency (EMA). Fachinformation Aubagio: Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf. Letzter Zugriff: 12.7.2020.
64. Davenport L et al.: Teriflunomide: Non-Clinical Evaluation Demonstrates No Effect On Sperm DNA or Male Fertility. *Neurology.* 2014. 82(10 Supplement):P2.233.
65. Kieseier BC et al.: Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther.* 2014;3(2):133-138.
66. Andersen JB et al.: Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. A population-based nationwide danish register study. *Front Immunol.* 2018;9:2706.
67. U.S. Food and Drug Administration. Aubagio prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202992s003lbl.pdf. Letzter Zugriff: 12.7.2020.
68. Swissmedic-genehmigte Fachinformation. Aubagio. <https://compendium.ch/product/1254698-aubagio-filmtabl-14-mg/mpro>. Letzter Zugriff: 12.7.2020.